

SSRI-gebruik in de zwangerschap en tijdens de lactatie

INITIATIEF

Nederlandse Vereniging voor Obstetrie en Gynaecologie

IN SAMENWERKING MET

Nederlandse Vereniging voor Kindergeneeskunde

Nederlandse Vereniging voor Psychiatrie

MET ONDERSTEUNING VAN

Orde van Medisch Specialisten

FINANCIERING

De richtlijnontwikkeling werd gefinancierd door de Stichting Kwaliteitsgelden Medisch Specialisten (SKMS)

RICHTLIJN: SSRI-GEBRUIK IN DE ZWANGERSCHAP EN TIJDENS DE LACTATIE

© 2012 Nederlandse Vereniging voor Obstetrie en Gynaecologie

Deze richtlijn is vastgesteld in de 612e ledenvergadering van de NVOG, d.d. 19 september 2012 te Utrecht. NVOG-richtlijnen beschrijven een minimum niveau van zorg te verlenen door een gynaecoloog in gemiddelde omstandigheden. Zij hebben een adviserend karakter. Een gynaecoloog kan geargumenteed afwijken van een richtlijn wanneer concrete omstandigheden dat noodzakelijk maken. Dat kan onder meer het geval zijn wanneer een gynaecoloog tegemoet moet komen aan de objectieve noden en/of subjectieve behoeften van een individuele patiënt. Beleid op instellingsniveau kan er incidenteel toe leiden dat (volledige) lokale toepassing van een richtlijn niet mogelijk is. De geldigheid van deze richtlijn eindigt uiterlijk vijf jaar na dagtekening.

De richtlijn SSRI-gebruik in de zwangerschap en tijdens de lactatie is ook geautoriseerd door de Nederlandse Vereniging voor Kindergeneeskunde en Nederlandse Vereniging voor Psychiatrie.

NVOG

Postbus 20075

3502 LB UTRECHT

Tel. 030-2823 812

Email: info@nvog.nl

Website: www.nvog.nl

Alle rechten voorbehouden.

De tekst uit deze publicatie mag worden verveelvoudigd, opgeslagen in een geautomatiseerd gegevensbestand, of openbaar gemaakt in enige vorm of op enige wijze, hetzij elektronisch, mechanisch door fotokopieën of enige andere manier, echter uitsluitend na voorafgaande toestemming van de NVOG. Toestemming voor gebruik van tekst(gedeelten) kunt u schriftelijk of per e-mail en uitsluitend bij de NVOG aanvragen. Adres en e-mailadres: zie boven.

Samenstelling van de werkgroep

- Dhr. dr. J.J. Duvekot, gynaecoloog-perinatoloog, Erasmus MC, Rotterdam (voorzitter)
- Dhr. drs. A.J. Schneider, gynaecoloog-perinatoloog, Erasmus MC, Rotterdam
- Mw. dr. I.L. van Kamp, gynaecoloog-perinatoloog, Leids Universitair Medisch Centrum, Leiden
- Mw. dr. M.P. Lambregtse-van den Berg, (kinder- en jeugd)psychiater, Erasmus MC, Rotterdam
- Mw. dr. I.M. van Vliet, psychiater, Leids Universitair Medisch Centrum, Leiden
- Mw dr. C.N. van der Veere, kinderarts, Wilhelmina Ziekenhuis, Assen
- Mw. dr. J.U.M. Termote, kinderarts-neonatoloog, Wilhelmina Kinderziekenhuis / Universitair Medisch Centrum Utrecht, Utrecht
- Ir. T.A. van Barneveld, klinisch epidemioloog, Orde van Medisch Specialisten, Utrecht
- Mw. drs. M.M.J. Wiegerinck, richtlijnondersteuner Nederlandse Vereniging voor Obstetrie en Gynaecologie, Utrecht
- Mw. drs. C.A.L. van Rijn, richtlijnondersteuner Nederlandse Vereniging voor Obstetrie en Gynaecologie, Utrecht

Met dank aan:

Mw. Prof. L.T.W. de Jong-van den Berg, Mw. dr. F.F.T. Ververs, Mw. drs. A.G.B. te Winkel, Mw. dr. G.C.M.L. Page-Christiaens, Mw. drs. M.E. van Hoorn, dr. K.D. Liem, dr. B.A. Semmekrot en Mw. P. Kölling voor hun kritische beoordeling van deze richtlijn.

Beknopte Samenvatting van de Richtlijn

Preconceptionele periode:

- Er bestaat geen duidelijke voorkeur voor een bepaalde SSRI.
- Indien een patiënte al goed is ingesteld op een bepaalde SSRI's, dan deze continueren.
- SSRI's zo laag mogelijk maar wel effectief doseren.
- Indien voor paroxetine wordt gekozen, zo mogelijk, niet hoger doseren dan 20 mg /dag.
- Preconceptioneel advies wordt bij voorkeur verricht door een arts met specifieke kennis over het psychiatrische ziektebeeld, de noodzaak en de risico's van het gebruik van de SSRI's in de zwangerschap (voor moeder en kind) en alternatieve behandelingsopties.

Zwangerschap:

- Opstellen van een behandelplan binnen een multidisciplinair overleg (eerstelijns verloskundige / verloskundig huisarts, gynaecoloog, psychiater en kinderarts).
- Voeren van eenduidig beleid aan de hand van het behandelplan.
- Aanstellen van een obstetrisch casemanager.
- Psychiatrische controles zoveel mogelijk bij de eigen behandelend huisarts / psychiater.
- Afhankelijk van de aard van de psychiatrische aandoening en/of andere medische redenen vinden de zwangerschapscontroles plaats in de 1^e, 2^e of 3^e lijn.
- Routine prenataal onderzoek naar aangeboren afwijkingen (combinatietest en structureel echoscopisch onderzoek) volstaat.
- Goede voorlichting over (plaats van de) bevalling, kraambed en het risico op het optreden van matige neonatale adaptatie en PPHN (persistent pulmonary hypertension of the newborn).

Bevalling:

- Gezien het toegenomen risico op ontwikkelen PPHN wordt aangeraden om minimaal met een plaatsindicatie (B-D indicatie: bevalling onder verantwoordelijkheid van de eerstelijns verloskundige of verloskundig actieve huisarts) te bevallen.
- De pasgeborene wordt minimaal 12 uur klinisch geobserveerd (onder verantwoordelijkheid van de kinderarts) in verband met het risico op PPHN.

Kraambed:

- De eerste drie dagen dient de pasgeborene geobserveerd te worden op symptomen van neonatale adaptatie of serotonerge onttrekkingsverschijnselen door geïnstrueerde en geïnformeerde zorgverleners of ouders (dit kan ook thuis).
- Het is verstandig het gebruik van SSRI's in het kraambed te continueren.
- Borstvoeding kan gestart of gecontinueerd worden.
- Er zijn geen argumenten om over te gaan op een andere SSRI tijdens de lactatie.

Samenvatting van de aanbevelingen

Voor een compleet overzicht van de integrale aanbevelingen wordt verwezen naar hoofdstuk 8. Onderstaande aanbevelingen zijn alleen van toepassing op de uitgangsvragen van de individuele hoofdstukken. Voor de onderbouwing van de aanbevelingen wordt verwezen naar de betreffende hoofdstukken.

1. Effect van de (onbehandelde) psychiatrische ziekte zelf (Hoofdstuk 3)

Informeer patiënten over de mogelijk negatieve effecten van onbehandelde angst- en depressieve klachten cq stoornis tijdens de zwangerschap op het beloop van de zwangerschap (waaronder een mogelijk verhoogd risico op vroeggeboorte en laag geboortegewicht). Hierbij dient opgemerkt te worden dat het bewijs voor deze effecten laag is en dat het werkingsmechanisme van deze effecten nog onvoldoende onderzocht is.

Bij het vermoeden van klinisch relevante angst- en depressieve klachten tijdens de zwangerschap is aanvullende diagnostiek en zo nodig behandeling geïndiceerd. Bij voorkeur wordt aan het begin van de zwangerschap geïnventariseerd of er risico-factoren aanwezig zijn voor het ontwikkelen van psychiatrische problemen tijdens de zwangerschap.

2. Effecten van SSRI op de zwangerschap (Hoofdstuk 4)

Vooralsnog zijn er geen aanwijzingen om SSRI-gebruik te ontraden op basis van het risico op zwangerschaps- en baringscomplicaties.

Met betrekking tot zwangerschaps- en baringscomplicaties is er geen indicatie voor overname of extra controles in de 2^{de} lijn bij SSRI-gebruik in de zwangerschap.

Met betrekking tot het risico op miskramen lijkt er geen reden om SSRI's voor of tijdens de zwangerschap te staken. Voor paroxetine geldt dat overwogen kan worden om preconceptioneel en in het 1ste trimester maximaal te doseren tot 20 mg.

3. Aangeboren afwijkingen (Hoofdstuk 5.1)

Het verhoogde risico op cardiale septumdefecten bij gebruik van SSRI's van maximaal 1.5% dient preconceptioneel besproken te worden. De risico's op overige afwijkingen zijn zeer laag, maar kunnen volledigheidshalve benoemd worden.

Vanwege het risico van paroxetine op ernstige aangeboren afwijkingen heeft het de voorkeur om, als er een keuze gemaakt kan worden, preconceptioneel over te gaan op een andere SSRI. Indien niet

overgegaan kan worden op een ander middel heeft het de voorkeur zo mogelijk paroxetine in het eerste trimester te doseren tot maximaal 20-25 mg per dag.

Er zijn geen redenen om tijdens de zwangerschap op basis van het risico op aangeboren afwijkingen het gebruik van SSRI preparaten (in standaarddosering) af te raden of alsnog van middel te veranderen.

Structureel echoscopisch onderzoek (SEO) volstaat bij SSRI-gebruik in de zwangerschap. Met uitzondering van de klinisch minder relevante septumdefecten kunnen alle mogelijk geassocieerde afwijkingen met dit onderzoek gediagnosticeerd worden.

4. Neonatale effecten (Hoofdstuk 5.2)

Ouders en zorgverleners moeten geïnformeerd en geïnstrueerd worden, ook op schrift, over de mogelijkheid van het optreden van matige neonatale adaptatie bij gebruik van een SSRI (in de tweede helft van de zwangerschap).

Gezien het toegenomen risico op ontwikkelen van PPHN wordt aangeraden om minimaal met een plaatsindicatie* (B-D indicatie: bevalling onder verantwoordelijkheid van de eerstelijns verloskundige of verloskundig huisarts) te bevallen.

***Bevalling** onder verantwoordelijkheid van de eerstelijns verloskundige in het ziekenhuis

Vanwege het risico op PPHN wordt aanbevolen de pasgeborene gedurende minimaal 12 uur te observeren (onder verantwoordelijkheid van de kinderarts).

Vanwege het risico op matige neonatale adaptatie wordt aanbevolen de pasgeborene hierna nog gedurende de eerste drie dagen postpartum te observeren. Deze observatie kan thuis of op de kraamafdeling in het ziekenhuis plaatsvinden, door geïnformeerde en geïnstrueerde ouders of zorgverleners (zie bijlage 3).

5. Late effecten (Hoofdstuk 5.3)

Bij gebruik van SSRI's tijdens de zwangerschap zijn de effecten bij de pasgeborene op lange termijn onvoldoende onderzocht. Over de mogelijke risico's dienen patiënte en haar partner te worden ingelicht.

6. Effecten van SSRI bevattende borstvoeding op het kind (Hoofdstuk 6)

Bij het voorschrijven of continueren van een SSRI tijdens de lactatieperiode dienen onderstaande gegevens met de patiënt en haar partner besproken te worden:

- Er is zeer weinig onderzoek verricht naar directe effecten op de pasgeborene.

- Tot op heden zijn geen ernstige negatieve effecten aangetoond.
- Effecten op lange termijn zijn onvoldoende onderzocht.

Er is te weinig onderzoek beschikbaar naar de directe effecten op het kind om een uitspraak te doen naar een voorkeur voor een SSRI tijdens de lactatie.

Op basis van gemeten serumconcentraties van het kind en het metabolisme van de middelen is de werkgroep van mening dat:

- fluoxetine en citalopram geen voorkeur verdienen om mee te beginnen tijdens de lactatie. Wanneer behandeling met fluoxetine of citalopram reeds tijdens of voor de zwangerschap gestart is en effectief is, kan deze gecontinueerd worden, omdat tot op heden geen ernstige negatieve effecten bij de pasgeborene gevonden zijn.
- paroxetine en sertraline tijdens de lactatie de voorkeur verdienen
- er onvoldoende gegevens zijn om escitalopram en fluvoxamine tijdens de lactatie aan te bevelen of te ontraden.

Ziekte van het kind, prematuriteit, laag geboortegewicht en welke SSRI en in welke dosering dienen bij deze beslissing meegewogen te worden.

7. Stoppen van SSRI's in de zwangerschap en effect op moeder en kind. (Hoofdstuk 7)

De werkgroep adviseert om bij de afweging om SSRI-gebruik tijdens de zwangerschap of kraamperiode te staken de kans op terugval van de depressie of angststoornis sterk mee te laten wegen. Deze kans is afhankelijk van diverse factoren zoals de aard van de psychiatrische aandoening, het te verwachten natuurlijk beloop, het aantal eerdere episodes, de ernst en duur daarvan, de familiale voorgeschiedenis wat betreft stemmings- en angststoornissen, psychiatrische en somatische comorbiditeit, de behandelvoorgeschiedenis en eerdere recidieven bij stoppen van medicatie.

Vanwege het sterk verhoogd recidief risico op een depressie in de postpartumperiode is het advies van de werkgroep SSRI-gebruik in de kraamperiode te continueren.

Bij meer complexe afwegingen is een consult bij een psychiater aan te bevelen. Bij voorkeur vindt dit consult plaats voorafgaand aan de zwangerschap.

Inhoud

Samenstelling van de werkgroep.....	3
Beknopte Samenvatting van de Richtlijn	4
Samenvatting van de aanbevelingen.....	5
Hoofdstuk 1 Algemene inleiding.....	10
Aanleiding voor het maken van deze richtlijn	10
Afbakening	11
Doelstelling.....	12
Patiëntencategorie	12
Richtlijngebruikers.....	12
Samenstelling werkgroep.....	12
Belangenverstrengeling.....	13
Patiëntenparticipatie.....	13
Methode richtlijnontwikkeling.....	14
Literatuur zoekstrategieën.....	14
Uitkomstmaten	14
Literatuurselectie.....	16
Beoordeling van de kwaliteit van onderzoeken	16
Formuleren van aanbevelingen	18
Implementatie	19
Juridische betekenis van richtlijnen	19
Herziening	20
Literatuur	20
Hoofdstuk 2 Achtergrondinformatie	21
Hoofdstuk 3 Effecten van (onbehandelde) depressieve- en angststoornissen tijdens zwangerschap en kraambed.....	29
Hoofdstuk 4 Effecten van SSRI-gebruik in de zwangerschap op zwangerschaps- en baringscomplicaties.....	40
Hoofdstuk 5 Effecten van SSRI-gebruik in de zwangerschap op het kind	47
5.1 Aangeboren afwijkingen	47
5.2 Vroege effecten op het kind.....	58
5.3 Late effecten op het kind.....	72
Hoofdstuk 6 Lactatie en SSRI-gebruik.....	76
Hoofdstuk 7 Effecten van het staken van SSRI-medicatie in de zwangerschap.....	83
Hoofdstuk 8 Integrale aanbevelingen en effecten daarvan op de organisatie van de zorg.....	89
Bijlagen.....	94
1. Overzichtstabel gevonden effecten	94
2. Checklist SSRI-gebruik.....	96
3. Informatie folder onttrekkingsverschijnselen	97
4. Zoekverantwoording	99
5. Overzichtstabellen hoofdstuk 3	129
6. Evidencetabellen.....	135
7. Implementatie en indicatoren.....	203
8. Patiënten participatie – Focusgroep verslag.....	205
9. Belangenverklaringen.....	209

Hoofdstuk 1 Algemene inleiding

Deze richtlijn maakt deel uit van een serie multidisciplinaire richtlijnen over het gebruik van psychofarmaca tijdens de zwangerschap en/of de lactatie. Naast deze richtlijn maken ook richtlijnen over benzodiazepines, (overige) anti-depressiva en anti-psychotica van deze serie deel uit.

Aanleiding voor het maken van deze richtlijn

De levenslange prevalentie van depressieve klachten en angstgevoelens in Nederland gemeten in de NEMESIS-studie is respectievelijk 20,2% en 19,6%. Tussen 1996 en 2009 trad geen verandering in deze prevalenties op (De Graaf, 2011). Depressie en angststoornissen komen bij vrouwen bijna tweemaal vaker voor dan bij mannen. In totaal maakt bijna de helft van de vrouwelijke bevolking ooit een periode van depressie en/of angststoornissen door. Deze stoornissen worden vaak medicamenteus behandeld waarbij in toenemende mate gebruik wordt gemaakt van selectieve serotonine-heropname remmers, die over het algemeen worden aangeduid met de Engelse afkorting voor deze medicatie, SSRI's (Selective Serotonin Reuptake Inhibitor). De voorkeur voor deze middelen is vooral gelegen in de geringere kans op bijwerkingen.

Het primaire indicatiegebied voor het voorschrijven van SSRI's betreft klinisch relevante angst- en/of depressieve klachten. Voor het stellen van de diagnose angst- en/of depressieve stoornis volgens de DSM-IV classificatie zijn de ernst en de hoeveelheid van de symptomen, de duur en de beperkingen die deze symptomen in het dagelijkse leven geven medebepalend voor het voorschrijven van medicatie.

Het gebruik van SSRI's is ook sterk toegenomen bij vrouwen in de vruchtbare leeftijd. Een stijging die gelijk opgaat met de stijging van het gebruik van SSRI's in de hele bevolking. Op dit moment gebruikt naar schatting bijna 2-3 % van alle zwangere vrouwen in Nederland antidepressiva, voornamelijk SSRI's (Ververs, 2006; Bakker, 2008). Wanneer tijdens het gebruik van SSRI's een zwangerschap optreedt of als het voorschrijven van SSRI's noodzakelijk is tijdens zwangerschap en/of kraambed, is er bij patiënten en zorgverleners behoefte aan informatie over het gebruik van deze medicatie en de effecten ervan op moeder en kind. Hoewel veel zorginstellingen met eigen protocollen werken ontbrak het in Nederland aan eenduidige informatie, adviezen en aanbevelingen over dit onderwerp. Op initiatief van de Nederlandse Vereniging voor Obstetrie en Gynaecologie (NVOG) is deze richtlijn 'SSRI-gebruik tijdens de zwangerschap en de lactatie' opgesteld door een werkgroep bestaande uit leden van de Nederlandse Vereniging voor Kindergeneeskunde, de Nederlandse Vereniging voor Psychiatrie en de NVOG. De richtlijn voorziet in de meest recente evidence-based informatie m.b.t. de invloed van SSRI's op de zwangerschap en op het kind.

Afbakening

Deze richtlijn beperkt zich tot het gebruik van SSRI's tijdens de periode van zwangerschap en/of lactatie. De in Nederland beschikbare SSRI's zijn weergegeven in tabel 1.1a. De kosten per dagdosis staan weergegeven in tabel 1.1b. Gekozen is voor een beperking tot die middelen die alleen of vrijwel alleen serotonine heropname remmen. Middelen die daarnaast bijvoorbeeld ook norepinefrine remmen (zoals venlafaxine) worden niet behandeld. Ook combinaties met laatstgenoemde middelen worden buiten beschouwing gelaten. Al deze laatstgenoemde middelen worden in de richtlijn "Gebruik van tricyclische en andere anti-depressiva in de zwangerschap en tijdens de lactatie" besproken.

Tabel 1.1a In Nederland verkrijgbare SSRI's* met hun generieke namen en namen van de specialités.

• Citalopram (Cipramil®) • Escitalopram (Lexapro®) • Fluoxetine (Prozac®) • Fluvoxamine (Fevarin®) • Paroxetine (Seroxat®) • Sertraline (Zoloft®)

*Met uitzondering van escitalopram zijn van al deze middelen generieke varianten beschikbaar.

Tabel 1.1b Kosten van de in Nederland verkrijgbare SSRI's (peildatum april 2012).

	Dagdosis	Kosten
• Citalopram	20 mg	0,02 - 0,29 euro
• Escitalopram	10 mg	0,60 - 0,73 euro
• Fluoxetine	20 mg	0,02 - 0,35 euro
• Fluvoxamine	150 mg	0,17 - 0,56 euro
• Paroxetine	20 mg	0,02 - 0,25 euro
• Sertraline	100 mg	0,03 - 0,67 euro

Bron: <http://www.medicijnkosten.nl/>

De zes domeinen die worden behandeld in deze richtlijn zijn:

- mate van teratogeniciteit,
- kans op zwangerschapscomplicaties,
- korte en

- lange termijn effecten op (gedrag van) de pasgeborene,
- neonatale effecten bij borstvoeding,
- de kans op psychische terugval bij stoppen van de medicatie.

Voorafgaand aan de hoofdstukken waarin op bovenstaande domeinen wordt ingegaan, wordt in hoofdstuk 3 nagegaan in hoeverre depressieve- en angststoornissen bij zwangeren, die geen medicatie gebruiken, van invloed is op de eerste vijf domeinen.

Doelstelling

Het doel van deze richtlijn is de onduidelijkheid en onzekerheid over het al dan niet continueren of aanpassen van de dosis van (specifieke) SSRI's tijdens zwangerschap en/of lactatie te verminderen door het geven van informatie en aanbevelingen voor het gebruik van SSRI's in deze periode en voor het beleid met betrekking tot de pasgeborene. Tevens wordt door het ontwikkelen van deze richtlijn multidisciplinaire samenwerking gestimuleerd, zodat zwangere vrouwen met psychische problemen en medicijngebruik gezamenlijk geëvalueerd en behandeld worden.

Patiëntencategorie

In principe geldt de richtlijn voor alle vrouwen met kinderwens, zwangere vrouwen en/of vrouwen die borstvoeding (willen) geven, bij wie er een indicatie bestaat voor behandeling met SSRI's of bij wie er reeds sprake is van SSRI-gebruik ongeacht de indicatie voor het SSRI-gebruik. Dit betekent expliciet dat de ernst of de aard van het onderliggende psychiatrische lijden hierbij niet in aanmerking wordt genomen.

Richtlijngebruikers

De richtlijn kan worden gebruikt door alle zorgverleners die betrokken zijn bij de zorg voor vrouwen die SSRI's gebruiken tijdens zwangerschap en/of lactatie maar is primair geschreven voor leden van de beroepsgroepen die aan de ontwikkeling van de richtlijn hebben bijgedragen: de Nederlandse Vereniging voor Obstetrie en Gynaecologie, de Nederlandse Vereniging voor Kindergeneeskunde en de Nederlandse Vereniging voor Psychiatrie.

Samenstelling werkgroep

Voor het ontwikkelen van deze richtlijn is in 2009 een multidisciplinaire werkgroep ingesteld, bestaande uit vertegenwoordigers van de Nederlandse Vereniging voor Obstetrie en Gynaecologie, de Nederlandse Vereniging voor Kindergeneeskunde en de Nederlandse Vereniging voor Psychiatrie. Deze drie wetenschappelijke verenigingen zijn betrokken bij het zorgproces in de tweede lijn van vrouwen die SSRI's gebruiken in de zwangerschap, het kraambed of tijdens de lactatie

(samenstelling van de werkgroep op pagina 3).

De werkgroepleden werden door de wetenschappelijke verenigingen gemandateerd voor deelname aan deze werkgroep. De werkgroepleden zijn gezamenlijk verantwoordelijk voor de integrale tekst van deze conceptrichtlijn.

De werkgroep werd ondersteund door een klinisch epidemioloog en twee richtlijnondersteuners.

Partijen die geen zitting hadden in de werkgroep maar wel voor extern advies geraadpleegd werden, gezien hun mede betrokkenheid bij het onderwerp, zijn het Nederlandse Huisartsen Genootschap (NHG) en de Koninklijke Nederlandse Organisatie van Verloskundigen (KNOV).

Belangenverstrengeling

Het instituut waar mw. dr. I.M. van Vliet werkzaam is, ontving in het verleden een ‘unrestricted grant’ van de farmaceutische industrie voor basaal wetenschappelijk onderzoek. De overige werkgroepleden hebben geen belangen aan te geven. De originele belangenverklaringen zijn op te vragen bij het secretariaat van de NVOG. Zie voor een voorbeeldformulier belangenverklaring bijlage 9.

De inhoud van de conclusies en aanbevelingen uit deze (concept)richtlijn werd onafhankelijk opgesteld van en niet beoordeeld door de financier van deze richtlijn, de Stichting Kwaliteitsgelden Medisch Specialisten.

Patiëntenparticipatie

Voor de ontwikkeling van een kwalitatief goede richtlijn is de input van patiënten nodig. Een behandeling moet immers ook voldoen aan de wensen en eisen van patiënten. Patiënten kunnen zorgverleners die een richtlijn ontwikkelen helpen om te begrijpen hoe het is om met een ziekte of aandoening te leven of om er mee geconfronteerd te worden. Op deze manier kan bij het ontwikkelen van een richtlijn beter rekening worden gehouden met de betekenis van verschillende vormen van diagnostiek, behandeling en zorg voor patiënten. Het in kaart brengen van de behoeften, wensen en ervaringen van patiënten biedt tevens de gelegenheid om de knelpunten beter in kaart te brengen en te accentueren in de richtlijn. Het is dus zinvol om voor verbetering van de kwaliteit van de behandeling ook knelpunten vanuit het patiëntenperspectief in kaart te brengen.

Bij de ontwikkeling van deze richtlijn is er in de beginfase een knelpuntenanalyse gemaakt door middel van een groepsinterview met een patiëntengroep (focusgroep) van vrouwen die SSRI's gebruikten of hadden gebruikt tijdens zwangerschap en/of lactatie. Het verslag van deze focusgroepbijeenkomst is besproken in de werkgroep en de belangrijkste knelpunten eruit zijn geadresseerd in de richtlijn. Niet alle knelpunten waren direct van toepassing op deze richtlijn, daarom wordt verwezen naar het focusgroepverslag voor het totale overzicht (zie bijlage 8).

De richtlijn is in de conceptfase voor commentaar voorgelegd aan de deelnemers van de focusgroep.

Methode richtlijnontwikkeling

Deze richtlijn is opgesteld aan de hand van het 'Appraisal of Guidelines for Research & Evaluation' (AGREE-II) instrument (www.agreetrust.org). Dit is een breed (internationaal) geaccepteerd instrument voor de beoordeling van de kwaliteit van richtlijnen. Bovendien werd gekozen om - volgens de meest recente ontwikkelingen op het gebied van richtlijnen - de methode toe te passen van The Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation (GRADE) voor het graderen van de kwaliteit van bewijs en de sterkte van de aanbevelingen. Voor deze methode werd gekozen omdat naast de grootte van studies hierbij ook de kwaliteit van het onderzoek in de beoordeling wordt meegenomen. Formeel is de GRADE methode ontworpen voor het beoordelen van onderzoek naar interventies. Daarom werd afgezien van het aangeven van de sterkte van de aanbevelingen en werd alleen de kwaliteit van bewijs in de richtlijn vermeld.

Literatuur zoekstrategieën

Er werd eerst oriënterend gezocht naar bestaande richtlijnen (<http://www.guideline.gov/>, <http://www.nice.org.uk/>, <http://www.cbo.nl/thema/Richtlijnen/>, en <http://www.sign.ac.uk/> en naar systematische reviews in de Cochrane Library. Vervolgens werd er voor de afzonderlijke uitgangsvragen aan de hand van specifieke zoektermen gezocht naar gepubliceerde wetenschappelijke onderzoeken in de elektronische databases PubMed, Embase en PsychINFO van 1980 tot maart/april 2011 in de Engelse of Nederlandse taal. In verband met het verschijnen van belangrijke publicaties over de relatie tussen SSRI-gebruik en persisterende pulmonale hypertensie bij de pasgeborene werd voor deze onderzoeksvraag besloten de search te verlengen tot 1 februari 2012. Aanvullend aan de zoekopdracht in de elektronische databases werd handmatig gezocht naar onderzoeken aan de hand van de literatuurlijsten van de opgevraagde artikelen. De gebruikte zoekverantwoording staat vermeld in bijlage 4.

Uitkomstmaten

Bij de beoordeling van de literatuur heeft de werkgroep vooral gekeken naar onderzoeken waarbij, naar inzicht van de werkgroepleden, klinisch relevante uitkomstmaten gebruikt werden. Deze werden voorafgaand aan de literatuurselectie door de werkgroep bepaald en gedefinieerd. Ook de meetinstrumenten die volgens de werkgroep relevant en acceptabel (valide) waren voor het meten van de uitkomstmaten werden vooraf vastgesteld.

Onderstaand is een overzicht van door de werkgroep opgestelde klinisch relevante uitkomstmaten en daarbij opgestelde geaccepteerde meetinstrumenten met klinisch relevante afkappunten:

Tabel 1.2	
Uitkomstmaten	Operationalisatie
<i>Complicaties bij de zwangere/moeder</i>	
spontane miskraam	frequentie voorkomen
hypertensieve complicaties	frequentie voorkomen
diabetes gravidarum	frequentie voorkomen
intrauteriene vruchtdood (IUVD)	frequentie voorkomen
maternale sterfte	frequentie voorkomen (gedefinieerd tot 1 jaar na partus)
<i>Complicaties tijdens de baring</i>	
kunstverlossingen	frequentie voorkomen
sectio's	frequentie voorkomen
inleiding van de baring	ja/nee
bloedverlies bij de partus	≥ 1000 ml (volgens definitie fluxus WHO) en continue uitkomsten
<i>Complicaties bij het kind: korte termijn</i>	
congenitale afwijkingen	ja/nee
neonatale effecten	
<i>zwangerschapsduur</i>	<37 weken (<32 weken) en >42 weken, continue uitkomsten
<i>geboortegewicht</i>	<p10 of >p90 en continue uitkomsten
<i>APGAR score</i>	<7 na 5 minuten en continue uitkomsten
<i>pH navelstrengarterie</i>	<7,00 (geen continue uitkomsten)
<i>opname op de NICU</i>	ja/nee
<i>opname op de kinderafdeling (niet NICU)</i>	ja/nee
<i>persisterende pulmonale hypertensie</i>	ja/nee (NB is klinische diagnose)
<i>verlengd QTc-interval</i>	ja/nee
<i>neonatale onttrekkingsverschijnselen/intoxicatie</i>	ja/nee (voedingsproblemen, prikkelbaarheid, tremor, tonusafwijkingen, slaapproblematiek, hypothermie, respiratory distress)
<i>Complicaties bij het kind: lange termijn (definitie: vanaf 2 jaar tot volwassen)</i>	
<i>motorische effecten</i>	BSID (Bayley), Aims
<i>emotionele, sociale en gedragseffecten</i>	CBCL (child behavior checklist), BSID, SST (strange situation procedure)
<i>cognitieve effecten</i>	IQ (continue maat)

Literatuurselectie

Per uitgangsvraag werden twee werkgroepleden aangesteld om onafhankelijk van elkaar de literatuur te beoordelen op relevantie. Bij de eerste selectie op titel en abstract werden de volgende exclusiecriteria gehanteerd:

- niet van toepassing op de vraagstelling
- niet vergelijkbaar met de Nederlandse populatie
- niet-gedefinieerde uitkomstmaat
- geen vergelijkende onderzoeken
- minder dan tien vrouwen in de onderzoekspopulatie (wegens imprecisie)
- meer dan 5% van de vrouwen andere psychofarmaca of andere co-medicatie gebruikten, waarvoor niet is gecorrigeerd

Beoordeling van de kwaliteit van onderzoeken

Na selectie door de werkgroepleden bleven de artikelen over die als onderbouwing bij de verschillende conclusies staan vermeld. De geselecteerde artikelen werden vervolgens door de werkgroepleden beoordeeld op kwaliteit van het onderzoek en gegradeerd naar mate van bewijs. Hierbij is de indeling gebruikt, zoals weergegeven in tabel 1.3.

De beoordeling van de verschillende artikelen vindt u in de verschillende teksten terug onder ‘Samenvatting literatuur’. De richtlijnondersteuners maakten in samenspraak met de subgroepen per hulpvraag evidence-tabellen van de geselecteerde individuele onderzoeken als hulpmiddel bij het beoordelen en samenvatten van deze onderzoeken. Vervolgens werd de kwaliteit van het bewijs van het totaal aan gevonden onderzoeken van de betreffende vraag en uitkomstmaat (‘body of evidence’) beoordeeld. Met de *kwaliteit van het bewijs* wordt bedoeld in hoeverre er vertrouwen is dat de aanbevelingen gebaseerd kunnen worden op de (effectschatting van de) evidence en de GRADE tabellen. Het wetenschappelijk bewijs werd vervolgens kort samengevat in een ‘conclusie’. De belangrijkste literatuur waarop deze conclusie is gebaseerd staat bij de conclusie vermeld inclusief de GRADE gradering van bewijs.

Bij GRADE wordt de evidence *per uitkomstmaat* beoordeeld. De beoordeling wordt gedaan door het invullen van een evidenceprofiel. Alleen voor kritieke en/of belangrijke uitkomstmaten is een evidenceprofiel gemaakt. Er zijn in totaal vijf factoren die de kwaliteit van het bewijs per uitkomstmaat kunnen verlagen en drie factoren die de kwaliteit kunnen verhogen. Per factor kan de kwaliteit met een of twee niveaus omlaag gaan. Als het om een ernstige beperking gaat dan gaat de kwaliteit met een niveau omlaag; als het om een zeer ernstige beperking gaat dan gaat de kwaliteit met twee niveaus omlaag.

De verschillende typen onderzoek kunnen worden ingedeeld naar mate van bewijs. RCT's zijn in beginsel van hogere methodologische kwaliteit dan observationele onderzoeken, omdat RCT's minder kans op vertekening (bias) geven. In het GRADE systeem beginnen daarom RCT's met hoge kwaliteit (4) en observationele onderzoeken met lage kwaliteit (2). Niet-vergelijkende, niet-systematische onderzoeken (zoals 'caseseries' en 'casereports') worden altijd gekwalificeerd als zeer lage kwaliteit. Een overzicht van de GRADE-indeling van kwaliteit van de onderzoeken per uitkomstmaat is weergegeven in tabel 1.3.

Tabel 1.3 GRADE-indeling van de kwaliteit van de onderzoeken per uitkomstmaat.

Kwaliteit	Studiedesign	Kwaliteit verlagen	Kwaliteit verhogen
Hoog (4)	RCT	1. Studiebeperkingen -1 ernstig -2 zeer ernstig 2. Inconsistentie -1 ernstig -2 zeer ernstig 3. Indirectheid -1 ernstig -2 zeer ernstig 4. Imprecisie -1 ernstig -2 zeer ernstig 5. Publicatiebias -1 waarschijnlijk -2 zeer waarschijnlijk	1. Groot effect +1 groot +2 zeer groot 2. Dosis-respons relatie +1 bewijs voor relatie 3. Plausibele confounding +1 zou het effect onderschatten +2 zou het effect overschatten als er geen effect was aangetoond
Matig (3)			
Laag (2)	Observationele vergelijkend onderzoek (bijv. patiënt-controle onderzoek, cohort onderzoek)		
Zeer laag (1)	Niet-systematische klinische observaties (bijv. 'case studies', 'case reports')		

RCT's beginnen 'hoog' (4), observationele onderzoeken 'laag' (2).

Bij RCT's: bijvoorbeeld 1 punt downgraden: dan van hoog (4) naar matig (3), 2 punten downgraden: dan van hoog (4) naar laag (2), 3 punten downgraden: dan van hoog (4) naar zeer laag (1).

Bij observationele onderzoeken: bijvoorbeeld 1 punt upgraden: dan van laag (2) naar matig (3).

Aangezien de GRADE systematiek niet geschikt is voor de beoordeling van case reports en case series werden deze studies niet geselecteerd. Review artikelen waarin een overzicht van dit soort studies worden vermeld, werden alleen geselecteerd als geen andere studies voorhanden waren.

Formuleren van aanbevelingen

Nadat de gegevens uit de GRADE tabellen waren samengevat als tekst werden hieruit conclusies getrokken. Om vervolgens tot een gewogen aanbeveling te komen werden de overige overwegingen besproken en geformuleerd. Dit is van belang omdat voor een aanbeveling naast het wetenschappelijke bewijs ook nog andere aspecten meegewogen horen te worden, zoals patiëntenvoorkeuren, kosten, beschikbaarheid van voorzieningen en organisatorische aspecten. Bij de overwegingen spelen de ervaring en opvattingen van de werkgroepleden een rol. De ‘aanbevelingen’ geven een antwoord op de uitgangsvraag en zijn gebaseerd op het beschikbare wetenschappelijke bewijs en op de belangrijkste overwegingen. De gebruikte methodiek voor richtlijnontwikkeling verhoogt de transparantie van de totstandkoming van de aanbevelingen in deze richtlijn.

Bij het beoordelen van de literatuur werd de volgende tekortkoming vastgesteld. In wetenschappelijk onderzoek naar dit onderwerp wordt vaak gebruik gemaakt van door patiënten zelf ingevulde vragenlijsten waarbij symptomen uitgevraagd worden zonder deze in de bredere context van duur, beperkingen en bijkomende relevante factoren te plaatsen. Meer in het bijzonder zijn er weinig vragenlijsten die specifiek rekening houden met de zwangerschap als lichamelijke bron van angst- en depressieve klachten.

Samenvattend zouden voor de beoordeling van de klinische relevantie bij het beantwoorden van de deelvragen uit deze richtlijn idealiter onderzoeken opgenomen dienen te worden waarbij zwangere vrouwen onderzocht zijn met een angst- of depressieve stoornis, vastgesteld door een professional volgens de DSM-IV classificatie. Aangezien er tot nu toe niet tot nauwelijks onderzoeken zijn die aan deze voorwaarden voldoen, heeft de werkgroep voor de volgende hiërarchie gekozen in het wegen van onderzoeken met afnemende klinische relevantie:

- 1) Onderzoeken die gebruik hebben gemaakt van een gestructureerd psychiatrisch interview op basis van DSM-IV criteria afgenomen door een professional.
 - Hieronder vallen: Structured Clinical Interview for DSM (SCID), Research Diagnostic Criteria (RDC), Mini International Neuropsychiatric Interview (MINI)
- 2) Onderzoeken waarin gebruik werd gemaakt van een gestructureerd psychiatrisch interview op basis van DSM-IV criteria afgenomen door niet-professionals, dat wil zeggen getrainde leken.
 - Hieronder vallen: Composite International Diagnostic Interview (CIDI), Diagnostic Interview Schedule (DIS)
- 3) Onderzoeken waarin gebruik werd gemaakt van vragenlijsten met tijdens de zwangerschap gevalideerde klinische afkappunten overeenkomend met diagnoses op basis van DSM-IV.
 - Hieronder vallen: Beck Depression Inventory (BDI), Edinburgh (Postnatal) Depression Scale

(E(P)DS), General Health Questionnaire (GHQ), State Trait Anxiety Inventory (STAI)

- 4) Onderzoeken waarin gebruik werd gemaakt van gevalideerde vragenlijsten die een continue schaal van angst of depressie meten, waarbij vooral een uitspraak gedaan kan worden over de dosis-respons relatie.
 - Hieronder vallen: de Center for Epidemiologic Studies Scale (CES-D), de Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS) en de Hamilton Depression Rating Scale (HAMD-17).

Alle conclusies en aanbevelingen werden plenair in de vergaderingen van de werkgroep besproken, waarbij door consensus tot een concepttekst werd gekomen. Indien dit niet mogelijk bleek, werd door meerderheid van stemmen de uiteindelijke concepttekst bepaald. Uiteindelijk waren alle werkgroepleden accoord met de voorliggende conceptteksten.

Implementatie

In de verschillende fasen van de richtlijnontwikkeling is geprobeerd rekening te houden met de implementatie van de richtlijn en de praktische uitvoerbaarheid van de aanbevelingen. Daarbij is uitdrukkelijk gelet op factoren die de invoering van de richtlijn in de praktijk kunnen bevorderen of belemmeren.

De richtlijn wordt verspreid onder alle relevante beroepsgroepen. Daarnaast is een patiëntenfolder opgesteld. Ook is de richtlijn te downloaden vanaf de websites van de Nederlandse Vereniging voor Obstetrie en Gynaecologie (www.nvog.nl), de Nederlandse Vereniging voor Psychiatrie (www.nvvp.net) en de Nederlandse Vereniging voor Kindergeneeskunde (www.nvk.nl).

In hoofdstuk 8 worden de consequenties voor de organisatie van de zorg van zwangere vrouwen die SSRI's gebruiken tijdens zwangerschap en/of lactatie nader besproken.

Gelet op de wisselende gegevens over de korte termijn effecten van SSRI's op de neonat, is het wenselijk hierover beter geïnformeerd te raken. Daartoe zal een landelijke observationele studie dienen te worden gestart, waarbij zoveel mogelijk zwangere SSRI-gebruiksters worden geïncludeerd. De opzet en uitvoering van deze prospectieve studie zal worden ondergebracht in een apart onderzoeksproject. Primaire uitgangspunten bij deze studie zijn het optreden van neonatale complicaties zoals PPHN en neonatale maladaptatie. Secundaire uitkomstmaten zullen maternale complicaties en de acceptatie en implementatie van de adviezen uit de richtlijn zijn. De werkgroep acht het haar verantwoordelijkheid de aanzet cq. het initiatief tot deze observationele studie te nemen.

Juridische betekenis van richtlijnen

Richtlijnen bevatten geen wettelijke voorschriften, maar aanbevelingen die zoveel mogelijk op bewijs gebaseerd zijn. Zorgverleners kunnen aan de aanbevelingen voldoen in het streven kwalitatief goede

of 'optimale' zorg te verlenen. Omdat deze aanbevelingen gebaseerd zijn op 'algemeen bewijs voor optimale zorg' en de inzichten van de werkgroep hierover, kunnen zorgverleners op basis van hun professionele autonomie zo nodig in individuele gevallen afwijken van de richtlijn. Afwijken van richtlijnen is, als de situatie van de patiënt dat vereist, zelfs noodzakelijk. Wanneer van deze richtlijn wordt afgeweken, is het verstandig om dit beargumenteerd, gedocumenteerd en in overleg met de patiënte te doen. In het medisch dossier dient te worden vermeld waarom van de richtlijn is afgeweken en of dit in overleg met de patiënt is gebeurd.

Herziening

Binnen 5 jaar bepaalt het bestuur van de Nederlandse Vereniging voor Obstetrie en Gynaecologie in samenspraak met de NVVP en de NVK of deze richtlijn nog actueel is. Zo nodig wordt een nieuwe werkgroep geïnstalleerd om de richtlijn te herzien. De geldigheid van de richtlijn komt eerder te vervallen indien nieuwe ontwikkelingen aanleiding zijn een herzieningstraject te starten.

De Nederlandse Vereniging voor Obstetrie en Gynaecologie is als houder van deze richtlijn de eerstverantwoordelijke voor de actualiteit van deze richtlijn. De andere aan deze richtlijn deelnemende wetenschappelijke verenigingen of gebruikers van de richtlijn delen de verantwoordelijkheid en informeren de eerstverantwoordelijke over relevante ontwikkelingen binnen hun vakgebied.

Gezien de opzet van de richtlijn, kan bij bekend worden van relevant onderzoek, waarbij (een deel van) de richtlijn zou moeten worden aangepast, dit tussentijds per uitgangsvraag plaatsvinden.

Literatuur

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;65:600-6.

de Graaf R, Ten Have M, van Gool C, van Dorsselaer S. Prevalence of mental disorders and trends from 1996 to 2009. Results from the Netherlands Mental Health Survey and Incidence Study-2. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol* 2012;2:203-13.

Ververs T, Kaasenbrood H, Visser G, Schobben F, de Jong-van den Berg L, Egberts T. Prevalence and patterns of antidepressant drug use during pregnancy. *Eur J Clin Pharmacol* 2006;62:863-70.

Hoofdstuk 2 Achtergrondinformatie

Achtergrond en definities

Bij 7-20% van de vrouwen is er tijdens de zwangerschap sprake van klinisch relevante angst- of stemmingsklachten. Van alle zwangere vrouwen gebruikt 2–3% SSRI's, die meestal in het kraambed gecontinueerd worden (Bakker, 2008). Dit betreft ongeveer 3600–5400 vrouwen per jaar in Nederland. De meeste van deze vrouwen gebruiken SSRI's vanwege depressie, maar ook vanwege angststoornissen zoals paniekstoornis met of zonder agorafobie, gegeneraliseerde angststoornis, sociale angststoornis, obsessieve compulsieve stoornis (OCS) en posttraumatische stress-stoornis (PTSS).

Net zoals alle andere psychofarmaca passeren SSRI's de placenta en gaan over in de borstvoeding. De mate waarin dit plaatsvindt, hangt af van de gebruikte medicatie en dosering waarbij de concentratie in borstvoeding sterk kan variëren (Weissman, 2004). De literatuur is niet eenduidig over de gevolgen van het gebruik van SSRI's tijdens de zwangerschap en/of lactatie op het (ongeboren) kind. Dit betreft vooral de kans op aangeboren afwijkingen en korte en lange termijn effecten op de motorische en geestelijke ontwikkeling van het kind. Aan de andere kant kan stoppen of niet beginnen met SSRI's de risico's van een onbehandelde stemmings- of angststoornis vergroten. Deze risico's zijn zowel directe effecten op het (ongeboren) kind als effecten van ongezond gedrag van de moeder samenhangend met de psychiatrische problematiek en de effecten van de psychiatrische stoornis op de moeder.

Angst- en depressieve stoornissen zijn geassocieerd met neuro-endocriene afwijkingen, waarin aan ontregeling van de hypothalamus-hypofyse-bijnieras (HHB-as, ook wel HPA-as genoemd) met cortisol als eindproduct een centrale rol wordt toegeschreven. Op basis van voornamelijk dierexperimenteel onderzoek zijn twee centrale hypothesen geformuleerd over de invloed van verhoogde cortisolspiegels op het beloop van de zwangerschap en de invloed daarvan op het kind. De eerste hypothese gaat uit van een verminderde doorbloeding van de placenta ten gevolge van de vasoconstrictieve werking van verhoogde maternale cortisolspiegels op de arteria uterina. Dit zou vroeggeboorte en een laag geboortegewicht als gevolg kunnen hebben. De tweede hypothese gaat uit van het gegeven dat verhoogde maternale cortisolspiegels de placenta passeren en daarmee ook het stress-systeem van het kind beïnvloeden. Hiermee kunnen associaties tussen prenatale stress en diverse ontwikkelingsproblemen van het kind mogelijk verklaard worden.

Hoewel er vooralsnog geen humaan onderzoek beschikbaar is dat rechtstreeks op de pathofysiologie van psychiatrische stoornissen en uitkomsten van de zwangerschap is gericht, zijn er wel diverse onderzoeken verricht naar associaties tussen angst- en depressieve klachten en het beloop van de zwangerschap en de ontwikkeling van het kind die bovenstaande hypothesen al dan niet kunnen ondersteunen.

In deze richtlijn wordt daarom eerst onderzocht of er een associatie is tussen (onbehandelde) angst- en depressieve klachten en stoornissen op het beloop van de zwangerschap, waarin een onderscheid wordt gemaakt tussen complicaties bij de moeder en bij het kind. Hierna komen zes domeinen over het gebruik van SSRI's tijdens zwangerschap en/of lactatie aan de orde.

Definities

SSRI's (Selective Serotonin Reuptake Inhibitors):

Medicatie die resulteert in een toename van de hoeveelheid neurotransmitter serotonine in de synapsspleet. Het betreft de navolgende medicatie: Citalopram (Cipramil®), escitalopram (Lexapro®), fluoxetine (Prozac®), fluvoxamine (Fevarin®), paroxetine (Seroxat®) en sertraline (Zoloft®).

Zwangerschapscomplicaties:

Spontane miskraam (zwangerschapsverlies voor 16 weken zwangerschapsduur), zwangerschapshypertensie (tijdens de zwangerschap optredende hypertensie die na de zwangerschap weer verdwijnt) en preeclampsie (zwangerschapshypertensie in combinatie met proteïnurie van ≥ 300 mg/dag), foetale groeiretardatie (echoscopisch bepaalde foetale buikomtrek $< P5$ of geboortegewicht $< P10$), vroeggeboorte (geboorte tussen 16 en 37 weken zwangerschapsduur), serotiniteit (geboorte vanaf een zwangerschapsduur van 42 weken), zwangerschapsdiabetes of diabetes gravidarum (tijdens de zwangerschap geconstateerde stoornis van de glucosetofwisseling), intrauteriene vruchtdood (> 16 weken), maternale sterfte (sterfte tijdens de zwangerschap of binnen een jaar na de partus).

Barningscomplicaties:

Kunstverlossingen (partus waarbij gebruik wordt gemaakt van vacuümcup en/of forceps), sectio caesarea, fluxus postpartum (≥ 1000 ml bloedverlies in de eerste 24 uur na de baring), inleiding van de baring (induceren van de baring met medicatie of mechanische methoden).

Aangeboren afwijking:

Structurele en functionele foetale/neonatale afwijkingen die niet het gevolg zijn van complicaties tijdens de zwangerschap en/of de baring.

Neonatale complicaties:

Prematuriteit (geboorte bij een zwangerschapsduur tussen 16 en 37 weken) en serotiniteit (geboorte bij een zwangerschapsduur >42 weken), dysmaturiteit (geboortegewicht <10^{de} percentiel), macrosomie (geboortegewicht > 90^{ste} percentiel), APGAR score <7 na 5 minuten, zuurgraad (pH) navelstrengarterie <7,00, opname op de neonatale intensive care unit (NICU), opname op de kinderafdeling (niet NICU), persisterende pulmonale hypertensie die behandeling vereist, verlengde QTc-interval (>0,46 seconde) (Moss, 2003) en neonatale onttrekkingsverschijnselen/intoxicatie (voedingsproblemen, prikkelbaarheid, tremor, tonusafwijkingen, slaapproblematiek, hypothermie en respiratory distress).

Lange termijn effecten (vanaf 2 jaar tot volwassen leeftijd):

Motorische, cognitieve, sociale, emotionele en gedragseffecten.

Tabel 2.1. Angststoornissen worden volgens de DSM-IV classificatie als volgt onderverdeeld:

- *Paniekstoornis* zonder of met *agorafobie*. Bij de paniekstoornis is er sprake van een recidiverende aanvalsgewijs optredende heftige subjectieve angst (bijvoorbeeld angst om gek te worden of om dood te gaan) die gepaard kan gaan met allerlei lichamelijke verschijnselen zoals zweten, ademnood, duizeligheid, misselijkheid, hartkloppingen, pijn op de borst, buikklachten, parethesieën en tremoren. Men spreekt van agorafobie of vermijdingsdrang als vrees bestaat voor bepaalde plaatsen of situaties waarin de betrokkene een paniekaanval kan krijgen. Hieronder valt ook de vermijdingsdrang als de betrokkene alles gaat vermijden om maar niet in, aan paniek gebonden, ongelukkige situaties terecht te komen; dit vermijdingsgedrag is aanwezig bij waarschijnlijk meer dan 60% van de patiënten met een paniekstoornis. Er is een grote comorbiditeit met andere angststoornissen (40%) en met depressie (60%). De aanvalsfrequentie varieert van eenmaal per week tot meermalen per dag. Er kan al van een paniekstoornis worden gesproken bij recidiverende onverwachte paniekaanvallen én indien tenminste één van de aanvallen wordt gevolgd door een periode van tenminste een maand met voortdurende angst voor een nieuwe aanval (anticipatieangst);
- *Sociale fobie* (sociale angststoornis). Hier gaat het om intense en irrationele angst of schaamte voor een mogelijk kritische beoordeling door anderen in één of meer situaties (eten of spreken in het openbaar) die gepaard gaat met trillen, transpireren, blozen en/of hartkloppingen. Sociale angststoornissen gaan gepaard met anticipatieangst en vermijdingsgedrag. Bij deze fobie kan men twee typen onderscheiden:
 - de gegeneraliseerde vorm waarin de angst in verschillende sociale situaties optreedt (bijvoorbeeld koffie drinken met anderen, koffie inschenken, iemand aanspreken,

schrijven terwijl iemand toekijkt);

- de specifieke vorm, waarin de angst in een specifieke situatie optreedt (bijvoorbeeld podiumangst, trilingst, vliegangst);
- *Specifieke fobie* (vroeger enkelvoudige fobie). Hierbij is sprake van een enkele omschreven situatie of stimulus (spinnen, bloed, hoogte, etc.) die wordt doorstaan met hevige aanhoudende angst of wordt vermeden. Deze fobie heeft in het algemeen geen medicamenteuze behandeling. De standaardtherapie is gedragstherapie, namelijk blootstelling aan de angstverwekkende situatie ('exposure in vivo') of cognitieve therapie, alleen in zeer extreme vormen worden SSRI's voorgeschreven;
- *Obsessieve compulsieve stoornis* (OCS, de vroegere dwangneurose), bijvoorbeeld smetvrees, controledwang en verzamelwoede. De ernst en frequentie van de diverse obsessies en dwanghandelingen wordt meestal bepaald met de 'Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale' (Y-BOCS). Er is sprake van obsessieve compulsieve stoornis (OCS) wanneer er recidiverende en aanhoudende dwanggedachten (obsessies) of -handelingen (compulsies) zijn, die uitgesproken leed veroorzaken en de betrokkene minimaal een uur per dag kosten of botsen met het normale gedrag van de betrokkene, zijn werk, sociale activiteiten en contacten. Verdere kenmerken zijn dat patiënt de dwanghandelingen als overdreven of onredelijk ziet, de dwanggedachten (aanvankelijk) als opgedrongen en zinloos beleeft en deze tracht te onderdrukken;
- *Gegeneraliseerde angststoornis* (GAS). De gegeneraliseerde angststoornis is een brede indicatie die aspecifieke spanningsklachten omvat. Hier gaat het om diffuse constitutionele en niet-objectgebonden buitensporige bezorgdheid over diverse levensgebieden (bijvoorbeeld over de toekomst, de kinderen, het werk). De klachten hebben een fluctuerend beloop en zijn min of meer chronisch aanwezig zonder paniekaanvallen. Dit gaat vaak samen met piekeren, prikkelbaarheid, vermoeidheid, verhoogde spierspanning, slaap- en concentratiestoornissen. De klachten dienen minimaal zes maanden aanwezig te zijn;
- *Posttraumatische stress-stoornis* (PTSS). PTSS is een aandoening met een directe relatie tot een niet (geheel) verwerkte traumatische gebeurtenis, gepaard gaand met het optreden van herbelevingen (nachtmerries), vermijdingsgedrag, slaapstoornissen, concentratiestoornissen, angst en symptomen van verhoogde psychische en lichamelijke 'arousal'. Als de klachten korter duren dan vier weken spreekt men van een acute stress-reactie;
- *Angststoornis door alcohol of drugs of medicatie* (door coffeïne, cocaïne, amfetamine, hormonen, corticosteroiden). De behandeling bestaat uit staken van het middel;
- *Angststoornis als gevolg van een lichamelijke aandoening* (bijvoorbeeld hartritmestoornissen, schildklierstoornis). De behandeling bestaat uit adequate behandeling van het onderliggende

lijden; eventueel symptomatisch kortdurend met een benzodiazepine.

Paniekstoornis en gegeneraliseerde angststoornis hebben meestal een wisselend beloop met remissies en exacerbaties. Het beloop kenmerkt zich door het periodiek verergeren en weer verbeteren van klachten, vaak in samenhang met stressfactoren. Het beloop van obsessieve compulsieve stoornis, sociale angststoornis en specifieke fobie is vaak continu en chronisch. Het beloop van een posttraumatische stress-stoornis is afhankelijk van de ernst van de klachten en de invloed op het dagelijks functioneren. Bij ongeveer de helft van de patiënten met een angststoornis ontwikkelt zich na verloop van enige jaren tevens een depressieve stoornis en is er een grote comorbiditeit met andere angststoornissen. Ook is er bij angststoornissen meer kans op alcohol- en drugsafhankelijkheid, vooral bij sociale fobie en gegeneraliseerde angststoornissen.

Bron: [DSM-IV](#) classificatie

Tabel 2.2. Depressieve klachten worden volgens de DSM-IV classificatie als volgt onderverdeeld:

De DSM-IV classificatie spreekt van een depressieve episode in het kader van een depressieve stoornis indien van de onderstaande lijst bijna dagelijks gedurende minimaal twee weken vijf of meer symptomen aanwezig zijn:

- sombere stemming;
- verlies van interesse of plezier;
- gevoelens van waardeloosheid of schuld;
- suïcidale gedachten of pogingen tot suïcide;
- besluiteloosheid of concentratieproblemen;
- agitatie (snel geïrriteerd, opgejaagd gevoel) of remming (alles lijkt trager te verlopen);
- vermoeidheid of energieverlies;
- slaapproblemen, m.n. doorslaapstoornissen;
- verandering van eetlust of gewicht.

De eerste twee symptomen zijn kernsymptomen; voor de diagnose depressieve episode dient tenminste altijd één van de kernsymptomen aanwezig te zijn. De ernst van de symptomen is dusdanig dat ze in belangrijke mate het dagelijks functioneren verhinderen of beperken. Duidelijke symptomen van rouw, een somatische aandoening als hypothyroïdie of gebruik van bepaalde geneesmiddelen moeten als achterliggende oorzaak worden uitgesloten.

In de depressieve episode wordt binnen de DSM-IV-classificatie onderscheid gemaakt naar de ernst. Bij milde of lichte depressie zijn er niet meer dan de vijf symptomen aanwezig en is de beperking in het sociaal en beroepsmatig functioneren gering; bij matige depressie zijn er iets meer symptomen aanwezig en zijn de beperkingen groter; bij ernstige depressie zijn er meer dan de vijf symptomen nodig voor de diagnose en zijn er duidelijk beperkingen in sociaal en beroepsmatig functioneren. Voor ernstige depressie worden in de praktijk geen uniforme definities gehanteerd.

Melancholische (vitale) kenmerken zijn onder andere de typische doorslaapstoornis: de patiënt slaapt vlot in, maar wordt vroeg in de ochtend of nanacht wakker en voelt zich dan meestal extreem vermoeid, gedrukt, neerslachtig, apathisch of angstig dan wel geagiteerd en kan niet meer inslapen. Een tweede belangrijk vitaal kenmerk is de duidelijke dagschommeling: 's morgens voelt de patiënt zich slechter dan 's avonds. Andere melancholische kenmerken (volgens DSM-IV) zijn verlies van plezier in (bijna) alle activiteiten (inclusief seksuele), het ontbreken van reacties op gewoonlijk plezierige prikkels, psychomotorische remming of agitatie, anorexie of gewichtsafname (die soms aanzienlijk kan zijn) en overdreven schuldgevoelens.

Een depressieve episode verdwijnt meestal binnen een half jaar. Na een eerste depressieve episode is er 50% kans op een nieuwe episode; na twee depressieve episoden is deze kans opgelopen naar 70% en na drie episoden ligt de kans op een nieuwe episode op 90% of hoger. 5–10% van de patiënten is chronisch depressief. Naast biologische (in het bijzonder ook genetische), psychische (persoonlijkheidskenmerken en -ontwikkeling) kunnen ook sociale factoren (zoals invloed van gezin, werk en milieu) en copingmechanismen een rol spelen. Wat betreft het verloop van de depressie wordt onderscheid gemaakt tussen een uni- en bipolaire depressieve stoornis. Bij de unipolaire stoornis is sprake van recidiverende depressieve perioden zonder (hypo)manische episoden. Bij een bipolaire stoornis komen naast depressieve ook (hypo)manische episoden voor.

Bron: DSM-IV classificatie

Afkortingen

ASD	Atrium Septum Defect
AVSD	Atrium Ventricular Septum Defect
BDI	Beck Depression Inventory
BI	Betrouwbaarheidsinterval
BSID	Bailey Scales of Infant and Toddler Development
CES-D	Center for Epidemiologic Studies Scale
CIDI	Composite International Diagnostic Interview
DIS	Diagnostic Interview Schedule

DSM	Diagnostic and Statistical manual of Mental disorders
E(P)DS	Edinburgh (Postnatal) Depression Scale
GAS	Gegeneraliseerde Angststoornis
GHQ	General Health Questionnaire
HADS	Hospital Anxiety and Depression Scale
HAMD	Hamilton Depression Rating Scale
HELLP	Hemolysis, Elevates Liver enzymes and Low Platelets
ICD	International Classification of Diseases
IQ	Intelligentie quotient
IUGR	Intra Uterine Growth Retardation (Intra uteriene groeivertraging)
IUVD	Intra Uteriene Vruchtdood
LBW	Low Birth Weight (Laag geboortegewicht)
MINI	Mini International Neuropsychiatric Interview
NA	Not available
NICU	Neonatal Intensive Care Unit (Neonatale Intensive Care Afdeling)
NNT	Number Needed to Treat
NS	Niet significant
OR	Odds Ratio (aOR of AOR = Adjusted Odds Ratio)
PPHN	Persisterende Pulmonale Hypertensie bij de Neonaat
pPROM	Premature (of Preterm) Prelabour Rupture Of Membranes
PROM	Prelabour Rupture of Membranes
PTSS	Posttraumatische Stress Stoornis
RCT	Randomized Controlled Trial
RDC	Research Diagnostic Criteria
RR	Relatief Risico
RVOTO	Right Ventricular Outflow Tract Obstruction (Rechter Ventrikel Uitstroom Obstructie)
SCID	Structured Clinical Interview for DSM Disorders
SEO	Structureel Echoscopisch Onderzoek
SGA	Small for Gestational Age
SSRI	Selective Serotonin Reuptake Inhibitor (Selectieve Serotonine heropname remmers)
SST	Strange Situation Procedure
STAI	State Trait Anxiety Inventory
VSD	Ventricular Septal Defect (Ventrikel Septum Defect)

Literatuur

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;65:600-6.

Moss AJ. Long QT syndrome. *JAMA* 2003;289:2041-2044.

Weissman AM, Levy BT, Hartz AJ, Bentler S, Donohue M, Ellingrod VL, Wisner KL. Pooled analysis of antidepressant levels in lactating mothers, breast milk, and nursing infants. *Am J Psychiatry* 2004;161:1066-78.

Hoofdstuk 3 Effecten van (onbehandelde) depressieve- en angststoornissen tijdens zwangerschap en kraambed

Uitgangsvragen:

Wat is het effect van depressieve- en angststoornissen (depressie, angststoornis, paniekstoornis, agorafobie, obsessieve compulsieve stoornis, dwangstoornis, gegeneraliseerde angststoornis, sociale angststoornis, sociale fobie, posttraumatische stress-stoornis) bij zwangere vrouwen op:

1. Zwangerschaps- en baringscomplicaties (spontane miskraam, zwangerschapshypertensie, preeclampsie, diabetes gravidarum, IUVD, vaginale kunstverlossing, sectio caesarea en fluxus postpartum)
2. Complicaties bij het kind:
 - Aangeboren afwijkingen (mild, ernstig, cardiovasculair)
 - Vroege neonatale effecten (zwangerschapsduur, geboortegewicht, APGAR score, navelstreng pH, opname op de NICU, opname op de kinderafdeling, matige neonatale adaptatie)
 - Late neonatale effecten (motorische effecten, emotionele, sociale en gedragseffecten, cognitieve effecten en psychiatrische stoornissen bij het kind)
3. Tentamen suïcide en suïcide.

Inleiding

Om een goede afweging te kunnen maken tussen de voor- en nadelen van het voorschrijven van SSRI's in de zwangerschap en tijdens de lactatie is het ook nuttig te weten wat de invloed is van onbehandelde depressieve- en angststoornissen (volgens DSM-IV) op het optreden van complicaties bij moeder en kind. Ditzelfde geldt voor de invloed van onbehandelde maar niet nader gespecificeerde depressieve- en angstklachten. Zowel de invloed van stoornissen gedefinieerd volgens DSM-IV als van klachten worden in dit hoofdstuk beschreven.

Samenvatting van de literatuur

Er waren in totaal 22 artikelen bruikbaar voor het beantwoorden van onze vraagstellingen (zie bijlage 4 voor de zoekverantwoording en bijlage 6 voor de evidence tabel 6.3).

Uitgangsvraag 1: Zwangerschaps- en baringscomplicaties

Er werden vier onderzoeken geselecteerd voor het beantwoorden van deze uitgangsvraag (Andersson, 2004; Goedhart, 2010; Gold, 2007; Kurki, 2000).

Spontane miskraam en IUVD

In twee studies (Goedhart, 2010; Gold, 2007) werd de relatie tussen depressieve klachten (depressie) en angststoornissen en verlies van een kind tijdens de zwangerschap onderzocht. Er werd geen subanalyse gedaan naar het optreden van een spontane miskraam, IUVD of neonatale eerste week sterfte.

Een prospectief onderzoek (Goedhart, 2010) bevatte 8050 vrouwen die werden ingedeeld in twee groepen: 2465 vrouwen met een hoog depressiviteitsniveau (CES-D score >16) en 5585 vrouwen met een laag depressiviteitsniveau (CES-D ≤16). Er was geen verschil tussen de groepen voor de uitkomst verlies van een kind (spontane miskraam, optreden van een IUVD of vroege sterfte in de eerste week postpartum) (OR 1,28; 95% BI 0,85-1,91). In de eerste groep gebruikte 0,8% een antidepressivum, maar ook na correctie voor deze confounder werd geen significant verschil tussen de groepen gevonden.

In een case-control-studie (Gold, 2007) werd onderzocht of er een verband was tussen een psychiatrische voorgeschiedenis en het verlies van het kind tijdens de zwangerschap (spontane miskraam of IUVD). Een groep van 606 vrouwen die een kind hadden verloren werd vergeleken met een groep van 1354 vrouwen die een levend kind hadden gekregen. Er werd een significant verband gevonden tussen verlies van een kind en een psychiatrische voorgeschiedenis (OR 1,8; 95% BI 1,35-2,41). In een multivariate analyse naar de aard van de psychiatrische aandoening werd geen significant verband aangetoond tussen verlies van een kind en angststoornissen. Wel werd een significant verband aangetoond tussen verlies van een kind en het hebben van een affectieve stoornis (OR 1,61; 95% BI 1,03–2,50). In deze groep vrouwen met een affectieve stoornis had een significant aantal vrouwen een depressie (OR 1,99; 95% BI 1,26-3,12). Er werd gecorrigeerd voor mogelijke factoren die een miskraam of IUVD zouden kunnen verklaren. Een beperking van dit onderzoek was het ontbreken van gegevens over psychische problemen tijdens de zwangerschap in beide groepen.

Zwangerschapshypertensie, preeclampsie en diabetes gravidarum

Er werden twee studies gevonden (Andersson, 2004; Kurki, 2000) waarin de relatie werd onderzocht tussen depressie, depressieve klachten en angststoornissen en het optreden van preeclampsie tijdens de zwangerschap.

In een patiënt-controle-onderzoek (Andersson, 2004) werd de relatie tussen het hebben van een psychiatrische ziekte (depressie en/of angststoornis) en het optreden van een hypertensieve ziekte tijdens de zwangerschap onderzocht. De onderzoeksgroep betrof 211 vrouwen met een psychiatrische ziekte (depressie of angststoornis) waarvan 8 (3,8%) vrouwen een hypertensieve aandoening tijdens de zwangerschap kregen. In de controlegroep van 1284 vrouwen kregen 31 (2,4%) vrouwen een hypertensieve aandoening, een niet-significant verschil (OR 1,37; 95% BI 0,57-3,27). Er werd geen subanalyse gedaan naar de aard van de psychiatrische ziekte.

De kwaliteit van bewijs van dit onderzoek was laag.

In één prospectief cohortonderzoek (Kurki, 2000) werd onderzocht of depressieve- en angststoornissen tijdens een vroeg stadium van de zwangerschap van invloed zijn op het ontstaan van preeclampsie. In totaal werden 623 vrouwen vervolgd, 185 hiervan hadden een depressie en 99 een angststoornis. Bij 28 van de 623 vrouwen ontstond een preeclampsie. Na correctie voor confounders werd significantie aangetoond tussen een depressie en het optreden van een preeclampsie (OR 2,5; 95% BI 1,1-5,4) en tussen een angststoornis en het optreden van een preeclampsie (OR 3,2; 95% BI 1,4-7,4). Gecombineerd was er sprake van een OR van 3,1 (95% BI 1,4-6,9). Er was sprake van een kleine studipopulatie en publicatiebias was niet uit te sluiten. De kwaliteit van het bewijs werd mede hierdoor zeer laag.

Er werd geen onderzoek gevonden waarin de relatie werd onderzocht tussen een psychiatrische aandoening en het optreden van diabetes gravidarum.

Kunstverlossingen

Er werd een studie (Andersson, 2004) geselecteerd waarin de relatie werd onderzocht tussen een psychiatrische aandoening en kunstverlossingen. Het betreft een patiënt-controle-onderzoek waarin de relatie tussen psychische aandoeningen (depressie en/of angststoornissen) en de aard van de bevalling werd onderzocht. Van de 211 vrouwen met een psychische aandoening werd bij 12 vrouwen (5,7%) een kunstverlossing (vacuüm, forceps of sectio caesarea) verricht. In de controlegroep (n=1284) waren dat er 97 (14,0%), een niet-significant verschil (OR 0,66; 95% BI 0,32-1,37). Er werd geen subanalyse verricht. De kwaliteit van bewijs van dit onderzoek was laag.

Fluxus postpartum:

Bovenstaande studie van Andersson (2004) was ook het enige onderzoek dat de relatie tussen een psychische aandoening (depressieve en/of angststoornissen) en het optreden van een fluxus postpartum onderzocht. Bij de onderzoeksgroep van 211 vrouwen met een psychiatrische ziekte (depressie of angststoornis) trad slechts bij twee vrouwen (0,9%) een fluxus postpartum op. In controlegroep van 1284 vrouwen, trad bij 16 vrouwen (1,2%) een fluxus postpartum op. Dit verschil was niet significant (OR 0,75; 95% BI 0,16-3,45). Er werd geen subanalyse gedaan tussen het optreden van een fluxus postpartum en de aard van de psychiatrische ziekte. De kwaliteit van bewijs van dit onderzoek was laag.

Uitgangsvraag 2: Complicaties bij het kind

2.1 Aangeboren afwijkingen

Er werden geen studies gevonden die de relatie tussen de hier genoemde psychiatrische ziekten en de

kans op aangeboren afwijkingen hebben onderzocht.

2.2 Vroege neonatale effecten (bijlage 6 voor overzichtstabel)

Een meta-analyse (Grote, 2010) waarin 29 studies geïnccludeerd werden toonde aan dat een depressie tijdens de zwangerschap significant geassocieerd is met vroeggeboorte (zwangerschapsduur <37 weken; RR 1,13; 95% BI 1,06-1,21) en laag geboortegewicht (geboortegewicht <2500 gram; RR 1,18; 95% BI 1,07-1,30). De gevonden relaties varieerden afhankelijk van de gebruikte methode voor meting van de depressie, het land waarin de studie werd uitgevoerd en de sociaal-economische status. Er werd een relatie met intrauteriene groeivertraging gesuggereerd (al dan niet significant, afhankelijk van het gekozen meetinstrument voor depressie) die na correctie voor publicatiebias niet significant bleek.

Deze meta-analyse was zeer goed van opzet, maar er werden alleen observationele onderzoeken geïnccludeerd. Hierna gepubliceerde studies rapporteerden wisselende resultaten. In een prospectieve cohortstudie van Smith werd een relatie met vroeggeboorte (gecorrigeerde OR 1,83; 95% BI 1,17-2,86) maar niet met laag geboortegewicht of groeivertraging gevonden (Smith, 2011). De in Nederland uitgevoerde ABCD studie (n=8050) toonde een relatie met intrauteriene groeivertraging (<10^e percentiel voor de zwangerschapsduur; gecorrigeerde OR 1,19; 95% BI 1,02-1,39) maar niet met vroeggeboorte (gecorrigeerde OR 1,16; 95% BI 0,93-1,45). In studies die zwangerschapsduur en geboortegewicht als continue maat gebruikten, vond men ook wisselende resultaten; variërend van een kortere (Van Dijk, 2010; Field, 2008) tot niet verschillende (Bodecs, 2011) zwangerschapsduur, en van een lager (Field, 2008) tot niet verschillend (Bodecs, 2011) geboortegewicht.

Auteurs van studies die de effecten van angststoornissen of angstklachten op neonatale uitkomsten onderzochten vonden geen verschil in vroeggeboorte (Andersson, 2005) of zwangerschapsduur als continue maat (Bodecs, 2011). In één prospectief cohortonderzoek (Field, 2003) vond men een relatie met laag geboortegewicht (<2500 gram; 34% vs 12%), terwijl in het eerder genoemde onderzoek van Andersson geen verband werd gevonden. Andere studies waarin groeivertraging (groei <P10 voor zwangerschapsduur) of geboortegewicht als continue maat werden onderzocht, vond men geen verschil tussen kinderen van moeders met en zonder angststoornissen/klachten tijdens de zwangerschap (Andersson, 2005; Bodecs, 2011; Sjöström, 1997).

Ten aanzien van stress-stoornissen/klachten kon maar één studie worden geselecteerd. Het betreft een prospectief cohortonderzoek van Rogal (2007) waarin geen verband werd gevonden met posttraumatische stress-stoornis (PTSD, gediagnosticeerd met de de MINI Neuropsychiatric Interview 5.0t) en vroeggeboorte (<37 weken) of laag geboortegewicht (<2500 gram).

Voor overige neonatale uitkomstmaten bleken minder studies beschikbaar. De eerder genoemde ABCD studie was de enige waarin het verband tussen maternale depressie en lage Apgarscore (<7 na

5 minuten) werd onderzocht en in deze studie bleek sprake van een significante relatie (gecorrigeerde OR 1,74; 95% BI 1,13-2,69) (Goedhart, 2010). Andersson (2005) vond echter geen significant verhoogd risico op NICU opname (gecorrigeerde OR 0,90; 95% BI 0,51-1,58) of lage arteriële navelstreng pH's (gecorrigeerde OR 1,23; 95% BI 0,76-1,99). Ook bij kinderen van moeders met angststoornissen/klachten tijdens de zwangerschap werd in de studie van Andersson geen verband met NICU opname (gecorrigeerde OR 0,80; 95% BI 0,32-1,99) of arteriële navelstreng pH waarde (gecorrigeerde OR 1,02; 95% BI 0,45-2,28) gevonden. Voor stress-stoornissen/klachten werden bovenstaande uitkomstmaten niet onderzocht.

2.3 Late neonatale effecten (leeftijd kind >2 jaar) (zie bijlage 6 voor overzichtstabel)

In de meta-analyse van Grote (2010) werden geen studies geïncludeerd waarin neonatale lange termijn effecten van maternale angst-, depressieve- en stress-stoornissen tijdens de zwangerschap werden onderzocht (motorische, emotionele, cognitieve, sociale en gedragseffecten kind; IQ en/of het ontwikkelen van een psychiatrische stoornis, zoals autisme spectrum stoornis, angststoornis, stemmingsstoornis, psychotische stoornis, ADHD, verslaving).

Motoriek: Eén onderzoek concludeerde dat kinderen van moeders die tijdens de zwangerschap hogere niveaus van angst, depressie of non-specifieke stress hadden, juist een verbeterde motoriek hadden op de leeftijd van twee jaar (Dipietro, 2006). Hierbij werd gecorrigeerd voor de postnatale psychische toestand van de moeder. Nog één ander onderzoek voldeed aan onze inclusiecriteria en hierin werd geen verschil in motoriek gevonden bij kinderen op tweejarige leeftijd van wie de moeder prenataal angstig was (Brouwers, 2001).

Gedragseffecten: De gevonden studies rapporteren overwegend dat maternale angst (Barker, 2009; O'Connor, 2003; Clavarino, 2010) en stress (Martini, 2010; Robinson, 2008; Rodriguez, 2005) tijdens de zwangerschap gerelateerd is aan antisociale gedragsstoornissen en ADHD. Hiertegenover staan twee studies die dit effect ten opzichte van alleen maternale angst tijdens de zwangerschap niet vonden (Martini, 2010; Brouwers, 2001).

Literatuur over het effect van maternale depressieve klachten/stoornis tijdens de zwangerschap op gedragsstoornissen bij het kind is niet conclusief (zie bijlage 6 voor overzichtstabel).

Cognitie: De twee studies waarin de mentale ontwikkeling werd onderzocht bij kinderen van wie de moeder tijdens de zwangerschap angstklachten of een angststoornis had, toonden tegenstrijdige resultaten. Brouwers (2001) vond een significant lagere mentale score op tweejarige leeftijd bij kinderen met prenatale blootstelling aan angstklachten/stoornissen; Dipietro (2006) vond juist een omgekeerd effect. Er werden geen onderzoeken gevonden over de relatie tussen angstklachten/-stoornissen tijdens de zwangerschap en de cognitie bij het kind. Ten aanzien van prenatale depressie werd één studie gevonden die lagere vocabulaire scores rapporteerde (Brennan, 2000). Twee andere studies toonden geen verschil in cognitieve effecten in deze groep (Cogill, 1986; Tse, 2010).

Prenatale stress was in één onderzoek geassocieerd met lagere intelligentiescores bij kinderen (Slykerman, 2005). Het is lastig beoordelen of hierbij sprake was van een directe relatie vanwege veel mogelijke confounders. In bovengenoemd onderzoek van Dipietro werd geen relatie gevonden tussen non-specifieke stress en mentale ontwikkeling op tweejarige leeftijd.

Uitgangsvraag 3: Tentamen suïcidi en suïcide

Er werd één studie geselecteerd voor het beantwoorden van deze uitgangsvraag (Melville, 2010). In het prospectief onderzoek van Melville (2010) werd in een groep van 1888 zwangeren onderzocht of zij tijdens hun zwangerschap depressieve klachten, paniek en angstklachten of suïcidale gedachten hadden en of er risicofactoren in de groep aanwezig waren voor deze klachten/gedachten. Er waren 97 vrouwen (9,9%) met depressieve klachten, waarvan 28 (29,5%) met suïcidale gedachten. Het aanwezig zijn van de factoren: psychosociale stress (OR 1,29; 95% BI 1,21-1,36), huiselijk geweld (OR 3,45; 95% BI 1,46-8,12), chronische ziekte (OR 3,05; 95% BI 1,63-5,69) en etniciteit (Aziatisch: OR 5,81; 95% BI 2,55-13,23, Afro-Amerikaans: OR 2,98; 95% BI 1,24-7,18) zorgden voor een significante toename van ernstige depressieve klachten en suïcidale gedachten. Een limitatie van dit onderzoek was het ontbreken van gegevens over de psychische voorgeschiedenis van de deelnemers en medicatie die werd voorgeschreven aan deze vrouwen. Daarnaast werd in dit onderzoek niet gemeld of daadwerkelijk suïcide werd gepleegd. De kwaliteit van bewijs voor deze uitgangsvraag is mede door deze beperkingen zeer laag.

Conclusies uit de literatuur

Uitgangsvraag 1:

Kwaliteit van bewijs ZEER LAAG	<u>Spontane miskraam en IUVD:</u> Er lijkt geen verband te bestaan tussen het aanwezig zijn van depressieve- en angstklachten in de zwangerschap en het optreden van een spontane miskraam of een IUVD. <i>Goedhart 2010, Gold 2007</i> <u>Zwangerschapshypertensie, preeclampsie en diabetes gravidarum:</u> Mogelijk is er een toegenomen kans op preeclampsie in geval van onbehandelde depressieve- en angststoornissen. <i>Andersson 2004, Kurki 2000</i> Er is geen onderzoek beschikbaar over het verband tussen depressieve- en angstklachten of een depressie en angststoornis en diabetes gravidarum.
---	--

	<u>Kunstverlossingen:</u> Er lijkt geen verband te bestaan tussen het aanwezig zijn van depressieve- en angstklachten in de zwangerschap en de kans op kunstverlossingen. <i>Andersson 2004</i> <u>Fluxus postpartum:</u> Er lijkt geen relatie te zijn tussen een depressie en het optreden van een fluxus postpartum. <i>Andersson 2004</i>
--	---

Uitgangsvraag 2:

Geen bewijs	Er zijn geen studies gepubliceerd over het verband tussen depressieve- en angstklachten tijdens de zwangerschap en aangeboren afwijkingen.
--------------------	--

Kwaliteit van bewijs ZEER LAAG	<u>Zwangerschapsduur:</u> Er lijkt een verband te bestaan tussen het aanwezig zijn van depressieve stoornissen/klachten in de zwangerschap en het optreden van een spontane vroeggeboorte (< 37 weken). <i>Grote 2010, Smith 2010, Goedhart 2010, Van Dijk 2010, Field 2008, Bodecs 2011</i> Er lijkt geen verband te bestaan tussen het aanwezig zijn van angststoornissen/klachten of PTSD in de zwangerschap en het optreden van een spontane vroeggeboorte (<37 weken). <i>Angst: Andersson 2005, Bodecs 2011; PTSD: Rogal 2007</i> <u>Geboortegewicht:</u> Er lijkt een verband te bestaan tussen het aanwezig zijn van depressieve stoornissen/klachten in de zwangerschap en een lager geboortegewicht (<2500 gram). Voor angststoornissen/klachten of PTSD werd dit verband niet gevonden. <i>Depr: Grote 2010, Smith 2011, Goedhart 2010, Field 2008, Bodecs 2011; Angst: Andersson 2005, Field 2003, Bodecs 2011; PTSD: Rogal 2007</i> <u>Apgarscore (<7 na 5 minuten)</u> Er is mogelijk een verband tussen het aanwezig zijn van depressieve stoornissen/klachten in de zwangerschap en een lagere Apgarscore. Voor angststoornissen/klachten of PTSD werd deze relatie niet onderzocht. <i>Goedhart 2010</i>
--	--

	<u>NICU opname en arteriële navelstreng pH</u> Waarschijnlijk is er geen verband tussen het aanwezig zijn van depressieve stoornissen/klachten of angststoornissen/klachten in de zwangerschap en NICU opname of een lagere arteriële navelstreng pH. <i>Andersson 2005</i>
--	--

Kwaliteit van bewijs ZEER LAAG	Vanwege conflicterende studieresultaten is er onvoldoende duidelijkheid over de mogelijke lange termijn (motorische-, gedrags- en cognitieve) effecten op het kind en het hebben van depressieve, angst- en stress-stoornissen en klachten tijdens de zwangerschap. <i>Dipietro 2006, Brouwers 2001, Barker 2009, O'Connor 2003, Clavarino 2010, Martini 2010, Robinson 2008, Rodriguez 2005, Brennan 2000, Cogill 1986, Tse 2010, Slykerman 2005</i>
--	---

Uitgangsvraag 3:

Kwaliteit van bewijs ZEER LAAG	Er zijn geen studies gevonden die de relatie hebben onderzocht tussen tentamen suïcide en suïcide en het hebben van depressie of depressieve klachten of angststoornissen in de zwangerschap. Op basis van de enige beschikbare studie blijkt dat de ernst van de depressie en de suïcidale gedachten significant toenemen bij de aanwezigheid van de volgende factoren: psychosociale stress, huiselijk geweld, chronische ziekte en Aziatische of , Afro-Amerikaanse ethniciteit. <i>Melville 2010</i>
--	---

Overwegingen

Op basis van literatuuronderzoek zijn er aanwijzingen dat angststoornissen en depressie tijdens de zwangerschap een (beperkt) ongunstige invloed kunnen hebben op het beloop van de zwangerschap. De kwaliteit van het bewijs is echter zeer laag. De heterogeniteit van onderzoeken is groot; de ernst van de klachten, comorbiditeit en invloed van diverse factoren zijn niet altijd duidelijk. Op basis van het zeer lage bewijs voor zwangerschapscomplicaties en neonatale effecten bij angststoornissen cq - klachten of een depressie cq depressieve klachten in de zwangerschap lijken er vooralsnog geen consequenties te zijn voor de klinische praktijk.

Als tijdens de zwangerschap sprake is van onbehandelde angst- en/of depressieve klachten, dient allereerst een afweging gemaakt te worden tussen de ernst van de klachten en de beperkingen hiervan

op het dagelijks functioneren. Voor het kwantificeren van de ernst kunnen vragenlijsten van nut zijn. Een veel gebruikte vragenlijst die gevalideerd is tijdens de zwangerschap is de Edinburgh Depression Scale (EDS) (Bergink, 2011). Dit is een zelfinvulvragenlijst bestaande uit tien items met antwoordcategorieën 0-3 in oplopende ernst en een totale maximale score van 30. Een score van 11 of meer tijdens het eerste trimester en een score van 10 of meer tijdens het tweede en derde trimester zijn voorspellend voor klinisch relevante depressieve klachten. Voor het vaststellen van klinisch relevante angstklachten zijn er geen voor de zwangerschap gevalideerde meetinstrumenten beschikbaar, maar een algemeen gebruikte angstvragenlijst zoals de STAI zou eventueel hiervoor gebruikt kunnen worden.

Bij het vermoeden van klinisch relevante angst- en depressieve klachten tijdens de zwangerschap is aanvullende diagnostiek en zo nodig behandeling geïndiceerd. Hiervoor wordt verwezen naar de bestaande multidisciplinaire richtlijnen voor de behandeling van depressie en angststoornissen die onder andere te downloaden zijn via www.nvvp.net en via www.ggzrichtlijnen.nl. Hoewel er geen onderzoek gedaan is naar zwangerschapsspecifieke behandelinterventies zijn er geen redenen om aan te nemen dat deze verschillen van de behandeling van depressie en angststoornissen buiten de zwangerschap.

Tevens wordt geadviseerd een inventarisatie te maken van mogelijk te beïnvloeden risicofactoren die geassocieerd zijn met angst- en depressieve klachten tijdens de zwangerschap. Risicofactoren die geassocieerd zijn met depressie tijdens de zwangerschap zijn: bijkomende angstklachten; negatief ingrijpende gebeurtenissen; een voorgeschiedenis van depressie; gebrek aan sociale steun; huiselijk geweld; ongeplande zwangerschap; relatieproblemen; laag inkomen; laag opleidingsniveau en roken. Ook dient er aandacht te zijn voor de mogelijke aanwezigheid van suïcidaliteit.

Aanbevelingen

Informeer patiënten over de mogelijk negatieve effecten van onbehandelde angst- en depressieve klachten cq stoornis tijdens de zwangerschap op het beloop van de zwangerschap (waaronder een mogelijk verhoogd risico op vroeggeboorte en laag geboortegewicht). Hierbij dient opgemerkt te worden dat het bewijs voor deze effecten laag is en dat het werkingsmechanisme van deze effecten nog onvoldoende onderzocht is.

Bij het vermoeden van klinisch relevante angst- en depressieve klachten tijdens de zwangerschap is aanvullende diagnostiek en zo nodig behandeling geïndiceerd. Bij voorkeur wordt aan het begin van de zwangerschap geïnventariseerd of er risico-factoren aanwezig zijn voor het ontwikkelen van psychiatrische problemen tijdens de zwangerschap.

Literatuur

Andersson L., Sunström-Poromaa I, Wulff M, Åström M, Bixo M. Implications of Antenatal Depression and Anxiety for Obstetric Outcome. *Obstet Gynecol* 2004a;104:467-76. *(uitgangsvraag 1)*

Andersson L, Sunström-Poromaa I, Wulff M, Åström M, Bixo M. Neonatal outcome following maternal antenatal depression and anxiety: A population-based study. *Am J Epidemiol* 2004b;159:872–81.

Barker ED, Maughan B. Differentiating early-onset persistent versus childhood-limited conduct problem youth. *Am J Psychiatry* 2009;166:900-8.

Bergink V, Kooistra L, Lambregtse-van den Berg MP, Wijnen H, Bunevicius R, van Baar A, Pop V. Validation of the Edinburgh Depression Scale during pregnancy. *J Psychosom Res* 2011;70: 385-9.

Bodecs T, Horvath B, Szilagyi E, Gonda X, Rihmer Z, Sandor J. Effects of depression, anxiety, self-esteem, and health behaviour on neonatal outcomes in a population-based Hungarian sample. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2011;154:45-50.

Brennan PA, Hammen C, Andersen MJ, Bor W, Najman JM, Williams GM. Chronicity, severity, and timing of maternal depressive symptoms: relationships with child outcomes at age 5. *Dev Psychol* 2000;36:759-66.

Brouwers EPM, van Baar AL, Pop VJM. Maternal anxiety during pregnancy and subsequent infant development. [References]. *Infant Behav Dev* 2001;95-106.

Clavarino AM, Mamun AA, O'Callaghan M, Aird R, Bor W, O'Callaghan F, et al. Maternal anxiety and attention problems in children at 5 and 14 years. *J Attention Disord* 2010;13:658-67.

Cogill SR, Caplan HL, Alexandra H, Robson KM, Kumar R. Impact of maternal postnatal depression on cognitive development of young children. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1986; 3;292(6529):1165-7.

Dipietro JA, Novak MF, Costigan KA, Atella LD, Reusing SP. Maternal psychological distress during pregnancy in relation to child development at age two. *Child Dev* 2006;77:573-87.

Field T, Diego M, Hernandez-Reif M, Figueiredo B, Schanberg S, Kuhn C, et al. Chronic prenatal depression and neonatal outcome. *Int J Neuroscience* 2008;118:95-103.

Goedhart G, Snijders AC, Hesselink AE, van Poppel MN, Bonsel GJ, Vrijkotte TG. Maternal depressive symptoms in relation to perinatal mortality and morbidity: results from a large multiethnic cohort study. *Psychosom Med* 2010 Oct;72(8):769-76. Gold K.J., Dalton V.K., Schwenk T.L., Hayward R.A. What causes pregnancy loss? Preexisting mental illness as an independent risk factor. *Gen Hosp Psychiatry* 2007;29:207–13.

Gold K.J., Dalton V.K., Schwenk T.L., Hayward R.A. What causes pregnancy loss? Preexisting mental illness as an independent risk factor. *Gen Hosp Psychiatry* 2007;29:207–13.

Grote NK, Bridge JA, Gavin AR, Melville JL, Iyengar S, Katon WJ. A meta-analysis of depression during pregnancy and the risk of preterm birth, low birth weight and intrauterine growth restriction. *Arch Gen Psychiatry* 2010;67:1012-24.

Kurki T, Hiilesmaa V, Raitasalo R, Mattila H, Ylikorkala O. Depression and anxiety in early pregnancy and risk for preeclampsia. *Obstet Gynecol* 2000;64:487-90.

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.

O'Connor TG, Heron J, Golding J, Glover V, ALSPAC Study Team. Maternal antenatal anxiety and behavioural/emotional problems in children: a test of a programming hypothesis. *J Child Psychol Psychiatry* 2003;44:1025-36.

Robinson M, Oddy WH, Li J, Kendall GE, de Klerk NH, Silburn SR, et al. Pre- and postnatal influences on preschool mental health: A large-scale cohort study. *J Child Psychol Psychiatry* 2008;10:1118-28.

Rogal SS, Poschman K, Belanger K, Howell HB, Smith MV, Medina J, Yonkers KA. Effects of posttraumatic stress disorder on pregnancy outcomes. *J Affect Disord* 2007;102:137-43.

Smith MV, Shao L, Howell H, Lin H, Yonkers KA. Perinatal depression and birth outcomes in a Healthy Start project. *Matern Child Health J* 2011;15:401-9.

Slykerman RF, Thompson JMD, Pryor JE, Becroft DMO, Robinson E, Clark PM, et al. Maternal stress, social support and preschool children's intelligence. *Early Hum Dev* 2005;81:815-21.

Tse AC, Rich-Edwards JW, Rifas-Shiman SL, Gillman MW, Oken E. Association of maternal prenatal depressive symptoms with child cognition at age 3 years. *Paediatr Perinat Epidemiol* 2010;24:232-40.

Van Dijk AE, Van EM, Stronks K, Gemke RJ, Vrijkotte TG. Maternal depressive symptoms, serum folate status, and pregnancy outcome: results of the Amsterdam Born Children and their Development study. *Am J Obstet Gynecol* 2010;203:563-7.

Hoofdstuk 4 Effecten van SSRI-gebruik in de zwangerschap op zwangerschaps- en baringscomplicaties

Uitgangsvragen:

1. Is er een verband tussen SSRI-gebruik in de zwangerschap en het optreden van zwangerschapscomplicaties (spontane miskraam, zwangerschapshypertensie en preeclampsie, diabetes gravidarum en IUVD) en complicaties bij de baring (kunstverlossingen, sectio caesarea en fluxus postpartum)?
2. Is er een verschil bij gebruik van verschillende SSRI's in de zwangerschap en deze complicaties?
3. Dragen dosering, duur en tijdstip van de expositie aan SSRI's tijdens de zwangerschap bij aan het optreden van zwangerschaps- en baringscomplicaties?
4. Welke SSRI's hebben de voorkeur voor gebruik in de zwangerschap met betrekking tot het risico op zwangerschaps- en baringscomplicaties?

Inleiding

Dit hoofdstuk behandelt het verband tussen gebruik van SSRI's in de zwangerschap en zwangerschaps- en baringscomplicaties. Complicaties die duidelijk worden bij of na de geboorte, zoals vroeggeboorte, een lage APGAR score, laag geboortegewicht en NICU opname zijn als uitkomst van de zwangerschap maar ook als neonataal effect op te vatten en worden daarom in het hoofdstuk over de neonatale effecten beschreven.

Samenvatting van de literatuur

Van de 94 gevonden artikelen bleken er zes (Kulin, 1998; Malm, 2005; Nakhai, 2010; Pastuszek, 1993; Salkeld, 2008; Sivojelezova, 2005) bruikbaar voor het beantwoorden van de uitgangsvragen (zie bijlage 4 voor de zoekverantwoording en bijlage 6 voor de evidence tabel 6.4). Alle gevonden onderzoeken hadden een zeer lage tot lage kwaliteit van bewijs.

Na een algemene beschouwing van artikelen over SSRI-gebruik worden de specifieke SSRI's beschreven.

Zwangerschapscomplicaties

Spontane miskraam

SSRI-gebruik in het algemeen

Drie studies betreffen het effect van niet nader gespecificeerd SSRI-gebruik op het optreden van spontane miskramen (Kulin, 1998; Nakhai, 2010; Sivojelezova, 2005).

In een prospectief patiëntcontrole onderzoek van Kulin (1998) werden 267 vrouwen met blootstelling aan SSRI's en 267 vrouwen zonder blootstelling aan SSRI's of bekende teratogenen onderzocht. Het waren allen bellers naar een van negen teratologische informatiecentra. Er werd geen significant verschil gevonden voor het optreden van een spontane miskraam ($p=0.24$) of IUVD ($p=0.50$) in beide groepen na correctie voor nicotine- en alcoholgebruik en maternale leeftijd.

Nakhai (2010) vond in een patiënt-controle-onderzoek een statistisch significant verband tussen blootstelling aan SSRI's en het optreden van een spontane miskraam (OR 1.61; 95% BI 1.28 - 2.04). In dit patiënt-controle-onderzoek werden 5124 vrouwen met een klinisch vastgestelde spontane miskraam vergeleken met een 10 maal zo grote controlegroep van 51240 vrouwen. Patiënten gebruikten SSRI's vanaf het begin van de zwangerschap tot aan de miskraam. In dit onderzoek werd gecorrigeerd voor een groot aantal (14) confounders, maar niet voor alcoholgebruik, roken en obesitas. Het gevonden effect zou hierdoor overschat kunnen zijn.

In het patiënt-controle-onderzoek van Sivojelezova (2005) werden drie groepen zwangeren vergeleken die om informatie hadden verzocht bij het teratologie informatiecentrum in Toronto. Groep I ($n=132$) gebruikte citalopram; groep II ($n=132$) kwam overeen wat betreft depressieve- en angstsymptomen en gebruikte andere SSRI's en groep III ($n=132$) was alleen blootgesteld aan niet-teratogene medicatie. Een verband tussen gebruik van citalopram of andere SSRI's en het optreden van spontane miskramen en IUVD werd niet aangetoond.

Afzonderlijke middelen

In drie studies (Nakhai, 2010; Pastuszak, 1993; Sivojelezova, 2005) werd het effect onderzocht van gebruik van afzonderlijke SSRI's op het optreden van een spontane miskraam.

In het patiënt-controle-onderzoek van Nakhai werd een significante associatie gevonden tussen paroxetine gebruik in de zwangerschap en het optreden van een spontane miskraam (OR 1,75; 95% BI 1,31-2,34). De overige SSRI's, die in dit onderzoek werden onderzocht, lieten geen significante associatie zien (sertraline: OR 1,33; 95% BI 0,85-2,08; fluoxetine: OR 1,44; 95% BI 0,86-2,43; citalopram: OR 1,55; 95% BI 0,89-2,68 en fluvoxamine: OR 2,19; 95% BI 0,79-6,08).

Pastuszak vond in een prospectief cohortonderzoek van 128 vrouwen met fluoxetine, 128 vrouwen met een tricyclische antidepressivum (TCA) en 128 vrouwen zonder blootstelling aan teratogenen in het eerste trimester (controlegroep) een hoger percentage spontane miskramen bij fluoxetinegebruik. De correlatie was echter niet significant (RR 1,90; 95% BI 0,92-3,92).

Sivojelezova vond geen significant verschil in het percentage spontane miskramen bij citalopramgebruik, in vergelijking met zowel andere niet nader gespecificeerde SSRI's als geen SSRI-gebruik ($p=0.69$).

Door Nakhai (2010) werd een significante dosis-respons relatie gevonden voor paroxetinegebruik in de zwangerschap en het optreden van een spontane miskraam. Bij een dosering van meer dan 20 mg

paroxetine per dag werden meer spontane miskramen gezien (21%) dan bij een dosis tot 20 mg (14%) ($p < 0.05$).

Zwangerschapshypertensie, preeclampsie, diabetes gravidarum

Er is geen adequaat onderzoek beschikbaar voor het beantwoorden van de vraag of er een verband is tussen het gebruik van SSRI's in de zwangerschap en het optreden van zwangerschapshypertensie, preeclampsie en diabetes gravidarum.

Er werd ook geen bewijs gevonden voor een effect van afzonderlijke SSRI's op het optreden van deze complicaties.

Intra-uteriene vruchtdood (IUVD):

In het patiëntcontrole onderzoek van Kulin (1998) werd het verband tussen SSRI-gebruik in de zwangerschap en het optreden van een IUVD bestudeerd. Er werd geen significante relatie gevonden ($p = 0,50$).

Baringscomplicaties

Kunstverlossingen (vacuum extractie, forcipale extractie, sectio caesarea)

In de studie van Malm (2005) werd onderzocht wat de kans is op een sectio caesarea bij gebruik van SSRI's in het eerste trimester ($n = 1000$) ten opzichte van gebruik van SSRI's in het derde trimester ($n = 597$). Er werd geen verschil gevonden tussen beide groepen ($p = 0,60$). Er werden geen studies gevonden die het verband onderzochten tussen gebruik van SSRI's in het algemeen en de kans op een vaginale kunstverlossing.

Pastuszak (1993) onderzocht de relatie tussen fluoxetine gebruik versus een controlegroep en de kans op een sectio caesarea of forcipale extractie. Er werden geen verschillen gevonden.

Fluxus postpartum

Salkeld (2008) bestudeerde de mogelijke associatie van SSRI-gebruik in de zwangerschap met fluxus postpartum in een patiëntcontrole onderzoek. Patiënten ($n = 2460$) met een fluxus postpartum, geïdentificeerd volgens de ICD diagnosecodes werden vergeleken met gematchte controles (1:10) ($n = 23943$) zonder fluxus. Daarna werd het medicatiegebruik in de laatste 90 dagen voor de partus vergeleken. Er werd geen verband gevonden tussen gebruik van SSRI's en het optreden van een fluxus postpartum (OR 1,30; 95% BI 0,98-1,72).

Er werden geen studies gevonden die het effect van de afzonderlijke SSRI's op het optreden van fluxus postpartum onderzochten.

GRADE tabel 1:

Zwangerschaps- en baringscomplicaties bij niet nader gespecificeerd SSRI-gebruik

Beoordeling van de kwaliteit							Kwaliteit
Aantal studies	Ontwerp	Studie beperkingen	Inconsistentie	Indirectheid	Imprecisie	Overige opmerkingen	
Zwangerschapscomplicaties - Spontane miskraam							
3	Observationele studies ¹	Geen ernstige beperkingen	Geen ernstige inconsistentie ²	Geen ernstige indirectheid	Geen ernstige imprecisie	Geen	LAAG
Zwangerschapscomplicaties - Zwangerschapshypertensie of (pre-)eclampsie & diabetes gravidarum							
0	Geen bewijs beschikbaar	-	-	-	-	-	-
Zwangerschapscomplicaties – IUVD							
2	Observationele studies ³	Geen ernstige beperkingen	Geen ernstige inconsistentie	Geen ernstige indirectheid	Geen ernstige imprecisie	Geen	LAAG
Baringscomplicaties – Kunstverlossingen & sectio caesarea							
1	Observatiele studie ⁴	Geen ernstige beperkingen	Geen ernstige inconsistentie	Geen ernstige indirectheid	Geen ernstige imprecisie	Geen	LAAG
Baringscomplicaties – Fluxus postpartum							
1	Observationele studie ⁵	Geen ernstige beperkingen	Geen ernstige inconsistentie	Geen ernstige indirectheid	Geen ernstige imprecisie	Geen	LAAG

¹ Kulin 1998 prospectieve cohort studie. Nakhai 2010 en Sivojelezova 2005 case-control studies.

² Nakhai 2010 vond een significante toename van het aantal spontane miskramen bij SSRI-gebruikers. In deze studie werd niet gecorrigeerd voor alle belangrijke confounders. Het effect kan hierdoor overschat zijn

³ Kulin 1998 prospectieve cohort studie en Sivojelezova (2005) case control studie.

⁴ Malm 2005 prospectieve cohort studie

⁵ Salkeld 2008 case-control studie.

GRADE tabel 2:

Zwangerschaps- en baringscomplicaties bij afzonderlijke SSRI's.

Beoordeling van de kwaliteit							Kwaliteit
Aantal studies	Studie ontwerp	Studie beperkingen	Inconsistentie	Indirectheid	Imprecisie	Andere opmerkingen	
Citalopram							
2	observationele studies ^{1,2}	Geen ernstige studie beperkingen	Geen ernstige inconsistentie	Geen ernstige indirectheid	Geen ernstige imprecisie	Geen	LAAG
Escitalopram							
0	Geen bewijs beschikbaar	-	-	-	-	-	-
Fluoxetine							
2	observationele studies ^{1,3}	Geen ernstige studie beperkingen	Geen ernstige inconsistentie	Geen ernstige indirectheid	Geen ernstige imprecisie	Geen	LAAG
Fluvoxamine							
1	observationele studie ¹	Geen ernstige studie beperkingen	Geen ernstige inconsistentie	Geen ernstige indirectheid	Geen ernstige imprecisie	Geen	LAAG
Paroxetine							
1	observationele studie ¹	Geen ernstige studie beperkingen	Geen ernstige inconsistentie	Geen ernstige indirectheid	Geen ernstige imprecisie	Dosis respons gradient ⁴	LAAG
Sertraline							
1	observationele studie ¹	Geen ernstige studie beperkingen	Geen ernstige inconsistentie	Geen ernstige indirectheid	Geen ernstige imprecisie	Geen	LAAG

¹ Nakhai 2010, patient-control studie, onderzocht het verband tussen elke afzonderlijke SSRI (behalve escitalopram) en spontane miskramen.

² Sivojelezova 2005, patient-control studie, onderzocht het verband met het optreden van een IUVD.

³ Pastuszak 1993, prospectieve cohort studie, onderzocht het verband met spontane miskramen en kunstverlossingen.

⁴ Nakhai onderzocht ook de dosis-respons relatie bij paroxetine gebruik en het risico op een spontane miskraam.

Conclusies uit de literatuur

Niet nader gespecificeerd SSRI-gebruik

Kwaliteit van bewijs: LAAG	Er zijn geen aanwijzingen voor een verband tussen SSRI-gebruik en het optreden van spontane miskramen, vaginale kunstverlossingen, sectio caesarea en fluxus postpartum. <i>Nakhai 2010, Kulin 1998, Malm 2005, Salkeld 2008, Sivojelezova 2005</i>
Geen bewijs	Er is geen adequaat onderzoek gedaan naar het verband tussen het gebruik van SSRI's en het optreden van zwangerschapshypertensie, preeclampsie en diabetes gravidarum.

Afzonderlijke SSRI's

Kwaliteit van bewijs: LAAG	Van de afzonderlijke SSRI's zijn er alleen enige aanwijzingen voor een verhoogd risico op spontane miskramen bij gebruik van paroxetine in hogere dosering (> 20 mg). <i>Nakhai 2010</i> Er zijn geen aanwijzingen voor een verband tussen citalopramgebruik en het optreden van een IUVD en tussen fluoxetinegebruik en de frequentie van kunstverlossingen (sectio caesarea en forcipale extracties). <i>Nakhai 2010, Pastuszek 1993, Sivojelezova 2005</i>
Geen bewijs	Er is geen adequaat onderzoek gedaan naar het verband tussen: – spontane miskramen en gebruik van escitalopram – zwangerschapshypertensie, preeclampsie, diabetes gravidarum, fluxus postpartum en gebruik van citalopram, escitalopram, fluoxetine, fluvoxamine en paroxetine – IUVD's en gebruik van escitalopram, fluoxetine, fluvoxamine, paroxetine en sertraline – kunstverlossingen en gebruik van citalopram, escitalopram, fluvoxamine, paroxetine en sertraline.

Overwegingen

De maternale leeftijd bepaalt in belangrijke mate het risico op een spontane miskraam. Voor vrouwen jonger dan 35 jaar is het miskraamrisico globaal 10%, oplopend naar 20% tussen het 35^e en 40^e jaar, tot 40% voor vrouwen van 40 tot 45 jaar en tot 50% voor vrouwen van 45 jaar of ouder.

Andere factoren die de kans op het optreden van een spontane miskraam verhogen zijn: obesitas; antifosfolipidensyndroom en erfelijke trombofilieën; dragerschap bij een of beide ouders van gebalanceerde chromosoomafwijkingen; diabetes mellitus (zeker indien slecht gereguleerd); roken en overmatig alcohol- of koffiegebruik. Er zijn dus veel individuele factoren die invloed hebben op een miskraam.

Alleen voor paroxetine is een studie beschikbaar waarin het gebruik van deze medicatie geassocieerd is met een verhoogd risico op het optreden van een spontane miskraam (OR 1,75; 95% BI 1,31-2,34). Het effect was sterker bij een dagdosis van meer dan 20 mg. In hetzelfde onderzoek werden nog vier andere SSRI's onderzocht waarbij een dergelijke associatie niet werd gevonden. Het onderzoek is echter laag van kwaliteit en er werd geen correctie toegepast voor bekende confounders, zoals roken, alcoholgebruik en obesitas. Er zijn geen overtuigende argumenten om paroxetine vanwege het verhoogde risico op miskramen te ontraden. Wel kan, zeker bij vrouwen met herhaalde miskramen of aanwezigheid van bekende risicofactoren, overwogen worden om preconceptioneel en in de jonge zwangerschap paroxetine te doseren tot maximaal 20 mg.

Omdat er geen adequaat onderzoek beschikbaar is naar een eventuele associatie tussen SSRI's en zwangerschapscomplicaties zijn wat dit aspect betreft geen specifieke maatregelen nodig en mogelijk. Wel is aan te bevelen dit onderwerp op de onderzoeksagenda te plaatsen.

Aanbevelingen

Vooralsnog zijn er geen aanwijzingen om SSRI-gebruik te ontraden op basis van het risico op zwangerschaps- en baringscomplicaties.

Met betrekking tot zwangerschaps- en baringscomplicaties is er geen indicatie voor overname of extra controles in de 2^{de} lijn bij SSRI-gebruik in de zwangerschap.

Met betrekking tot het risico op miskramen lijkt er geen reden om SSRI's voor of tijdens de zwangerschap te staken. Wel kan overwogen worden om preconceptioneel en in het 1^e trimester te doseren tot maximaal 20 mg.

Literatuur

Kulin N.A., Pastuszak A., Sage S.R. & Schick-Boschetto B. Pregnancy outcome following maternal use of the new selective serotonin reuptake inhibitors. JAMA 1998;279:609-10.

Malm H, Klaukka T, Neuvonen PJ. Risks associated with selective serotonin reuptake inhibitors in pregnancy. Obstet Gynecol 2005;106:1289-96.

Nakhai-Pour HR, Broy P, Berard A. Use of antidepressants during pregnancy and the risk of spontaneous abortion. *CMAJ* 2010;182:1031-7.

Pastuszak A, Schick-Boschetto B, Zuber C, Feldkamp M, Pinelli M, Sihn S, Donnenfeld A., McCormack M, Leen-Mitchell M, Woodland C, Gardner A, Horn M, Koren G. Pregnancy outcome following first-trimester exposure to fluoxetine (Prozac). *JAMA* 1993;269:2246-8.

Salkeld E, Ferris LE, Juurlink DN. The risk of postpartum hemorrhage with selective serotonin reuptake inhibitors and other antidepressants. *J Clin Psychopharmacol* 2008;28:230-4.

Sivojelezova A, Shuhaiber S, Sarkissian L, Einarson A, Koren G. Citalopram use in pregnancy: Prospective comparative evaluation of pregnancy and fetal outcome. *Am J Obstet Gynecol* 2005;193:2004-9.

Hoofdstuk 5 Effecten van SSRI-gebruik in de zwangerschap op het kind

5.1 Aangeboren afwijkingen

Uitgangsvragen:

1. Is er een verband tussen SSRI-gebruik in de zwangerschap en het optreden van aangeboren afwijkingen (structureel en functioneel) bij de foetus/pasgeborene?
2. Is er een verschil bij gebruik van verschillende SSRI's in de zwangerschap en het optreden van aangeboren afwijkingen bij de foetus/pasgeborene?
3. Dragen dosering, duur en tijdstip van de expositie aan SSRI's tijdens de zwangerschap bij aan het optreden van aangeboren afwijkingen bij de foetus/pasgeborene?
4. Welke SSRI's hebben de voorkeur voor gebruik in de zwangerschap met betrekking tot het risico op aangeboren afwijkingen?

Inleiding

Bij starten of gebruiken van SSRI's bij angst- en depressieve klachten bij zwangere vrouwen dient een afweging te worden gemaakt tussen het verbeteren van de maternale gezondheid en het mogelijk veroorzaken van schadelijke effecten bij de foetus. Aangeboren afwijkingen, zoals congenitale hartafwijkingen, omphalocèle en craniosynostose worden in verband gebracht met SSRI-gebruik door moeder tijdens de zwangerschap. In dit hoofdstuk wordt onderscheid gemaakt tussen milde, ernstige en cardiovasculaire congenitale afwijkingen. Omdat SSRI-gebruik specifiek in verband wordt gebracht met aangeboren hartafwijkingen is deze uitkomstmaat separaat beoordeeld.

Samenvatting van de literatuur per uitgangsvraag

Van de 193 gevonden artikelen bleken er 13 bruikbaar voor het beantwoorden van deze uitgangsvragen (zie bijlage 4 voor de zoekverantwoording en bijlage 6 voor de evidence tabel 6.5.1).

Uitgangsvraag 1: Effecten van SSRI's in het algemeen

In zeven studies (Alwan, 2007; Kornum, 2010; Kulin, 1998; Louik, 2007; Malm, 2005; Merlob, 2009; Oberlander, 2008) werden de effecten van SSRI's op aangeboren afwijkingen onderzocht. De studies betroffen verschillende SSRI's, soms werd niet vermeld welke SSRI's het betrof. In een aantal van deze onderzoeken werden ook de effecten van afzonderlijke SSRI's geanalyseerd en vergeleken. Bij gebrek aan RCT's werden onderzoeken met een ander design (prospectieve en retrospectieve cohortonderzoeken met een controlegroep en patiëntcontrole onderzoeken) gebruikt.

De kwaliteit van de studies werd als laag tot zeer laag beoordeeld (zie GRADE tabel).

Milde aangeboren afwijkingen

In één studie (Louik, 2007) werd bij SSRI-gebruik een verhoogd risico op klompvoeten gevonden (OR 2,2; 95% BI 1,4-3,6). Bij subanalyse van de afzonderlijke SSRI's bleek dit verband alleen significant bij gebruik van paroxetine (OR 5,8; 95% BI 2,6-12,8).

Ernstige aangeboren afwijkingen

In zes studies (Alwan, 2007; Kornum, 2010; Kulin, 1998; Louik, 2007; Malm, 2005; Oberlander, 2008) werd een verband met ernstige aangeboren afwijkingen onderzocht. Van ernstige aangeboren afwijkingen werden wisselende definities gebruikt en definities waren soms niet nader gespecificeerd. In vijf van de hierboven beschreven studies werd geen associatie gevonden tussen SSRI-gebruik en ernstige aangeboren afwijkingen bij het kind. In het onderzoek van Kornum (2010) werd een minimaal verhoogd risico op aangeboren afwijkingen gevonden (OR 1,3; 95% BI 1,1-1,6). Een verhoogd risico op anencefalie (OR 2,4; 95% BI 1,1-5,1), craniosynostose (OR 2,5; 95% BI 1,5-4,0) en omphalocèle (OR 2,8; 95% BI 1,3-5,7) werd in één studie beschreven (Alwan 2007).

Cardiovasculaire afwijkingen

In vijf studies (Alwan, 2007; Kornum, 2010; Louik, 2007; Merlob, 2009; Oberlander, 2008) werd specifiek gekeken naar SSRI-gebruik in de zwangerschap en het ontstaan van aangeboren cardiovasculaire afwijkingen. In de meeste studies werd onderscheid gemaakt tussen ernstige cardiale afwijkingen (vaak niet nader gespecificeerd), septumdefecten en 'right ventricular outflow tract obstruction' (RVOTO: rechter ventrikel uitstroomobstructie). In drie van de vijf studies bleek SSRI-gebruik niet geassocieerd met ernstige cardiovasculaire afwijkingen (Oberlander, 2008; Louik, 2007; Alwan, 2007). Een minimaal verhoogd risico op cardiale afwijkingen werd gevonden door Kornum (OR 1,7; 95% BI 1,1-2,5).

In twee studies werd een associatie beschreven met septumdefecten (Merlob: OR 2,2; 95% BI 1,1-4,4. Oberlander: RD 0,21%; 0,1-0,4), die in drie overige onderzoeken niet werd gevonden (Louik, 2007; Alwan, 2007; Kornum, 2010). Een verhoogd risico op RVOTO werd eenmaal beschreven (Louik: OR 2,0; 95% BI 1,1-3,6).

Uitgangsvraag 2: Effecten van afzonderlijke SSRI's

De bevindingen van de geïncludeerde onderzoeken waarin het verband van afzonderlijke SSRI's met aangeboren afwijkingen bij de foetus of pasgeborene werd bestudeerd, zijn weergegeven in de navolgende tabel. De kwaliteit van de onderzoeken was laag tot zeer laag (zie GRADE tabel op pagina 50 - 51). De bevindingen worden samengevat bij de conclusies uit de literatuur.

Associatie afzonderlijke SSRI's met aangeboren afwijkingen

CITALOPRAM	Mild	Ernstig (niet-cardiaal)	Cardiovasculair
Kornum 2010 (n=658)	-	Totaal afwijkingen OR 1.4 (1.0-2.0) Niet-cardiaal: OR 1.4 (1.0-2.0)	Cardiovasc. afw.: NS Septumdefecten: NS
Louik 2007 (expositie: cong. afw. 28/9849; controles 15/5860)	-	-	Cardiovasc. afw.: NS Septumdefecten: NS
Malm 2005 (n=554)	-	NS	-
Oberlander 2008 (n=101)	-	NS	Cardiovasc. afw.: RD (risk difference) 2.5% (0.54-7.89)
Sivojelezova 2005 (n=125)	-	NS	-
ESCITALOPRAM	Mild	Ernstig (niet-cardiaal)	Cardiovasculair
Kornum 2010 (n=88)	-	Totaal afwijkingen OR 2.3 (1.0-4.9) Niet-cardiaal: NS	Cardiovasc. afw.: NS Septumdefecten: OR 4.2 (1.0-17.1)
FLUOXETINE	Mild	Ernstig (niet-cardiaal)	Cardiovasculair
Alwan 2007 (n=105)	-	Craniosynostose: OR 2.8 (1.3-6.1)	Cardiovasc. Afw.: NS
Kornum 2010 (n=472)	-	Totaal afwijkingen.: NS Niet-cardiaal: NS	Cardiovasc. afw.: NS Septumdefecten: NS
Louik 2007 (expositie: cong. afw. 97/9849; controles 61/5860)	NS	NS	Cardiovasc. afw.: NS Septumdefecten: NS RVOTO*: NS
Malm 2005 (n=525)	-	NS	-
Oberlander 2008 (n=638)	-	NS	NS
Pastuszak 1993 (n=128)	-	NS	-
FLUVOXAMINE	Mild	Ernstig (niet-cardiaal)	Cardiovasculair
Malm 2005 (n=65)	-	NS	-
Oberlander 2008 (n=119)	-	NS	NS
PAROXETINE	Mild	Ernstig (niet-cardiaal)	Cardiovasculair
Alwan 2007 (n=88)	-	Anencefalie: OR 5.1 (1.7-15.3) Omphalocèle: OR 8.1 (3.1-20.8) Gastroschisis: OR 2.9 (1.0-8.4)	Cardiovasc. afw.: NS RVOTO*: OR 2.5 (1.0-6.0)
Bakker 2010 (expositie: 10/678 hartafw. vs 6/615 controles)	-	-	Cardiovasc. afw.: NS VSD: NS ASD: OR 5.7 (1.4-23.7)
Bérard 2007 (n=542)	-	NS Dosis >25 mg: Totaal afwijkingen: OR 2.2 (1.2-4.2)	Cardiovasc. afw.: NS Dosis >25 mg: Cardiovasc. afw.: OR 3.1 (1.0-9.4)
Cole 2007 (n=815) versus andere antidepressiva	-	Totaal afwijkingen: OR 2.0 (1.3-3.3)	Cardiovasc. Afw.: NS
Einarson 2008 (n=1174)	-	-	Cardiovasc. Afw.: NS
Kornum 2010 (n=297)	-	Total afwijkingen: NS Niet-cardiaal: NS	Cardiovasc. afw.: NS Septumdefecten: NS
Louik 2007 (expositie: cong. afw. 83/9849; controles 30/5860)	Klompvoet: OR 5.8 (2.6-12.8)	Craniosynostose: NS Neuraalbuisdefecten: OR 3.3 (1.1-10.4)	Cardiovasc. afw.: NS Septumdefecten: NS RVOTO*: OR 3.3 (1.3-8.8)
Malm 2005 (n=152)	-	NS	-
Oberlander 2008 (n=993)	-	NS	NS
SERTRALINE	Mild	Ernstig (niet-cardiaal)	Cardiovasculair
Alwan 2007 (n=100)	-	Anencefalie: OR 3.2 (1.7-15.3)	NS
Kornum 2010 (n=352)	-	Total afwijkingen.: NS Niet-cardiaal: NS	Cardiovasc. afw.: OR 3.0 (1.4-6.4) Septumdefecten: OR 3.3 (1.5-7.5)

Louik 2007 (expositie: cong. afw. 91/9849; controles 46/5860)	-	Omphalocèle: OR 5.7 (1.6-20.7) Craniostynose: NS Anus atresie: OR 4.4 (1.2-16.4) Ledemaat reductie afw: OR 3.9 (1.1-13.5)	Cardiovasc. afw.: NS Septumdefecten: OR 2.0 (1.2-4.0) RVOTO*: NS
Malm 2005 (n=118)	-	NS	-
Oberlander 2008 (n=608)	-	NS	NS

*RVOTO = Right Ventricular Outflow Tract Obstruction

NS= geen (significant) effect gevonden

- = uitkomstmaat niet onderzocht

Uitgangsvraag 3: Dosering, duur en tijdstip van de expositie

Slechts in één studie (Bérard, 2007) is de invloed van de dosis van paroxetine op aangeboren afwijkingen (cardiaal en niet-cardiaal) onderzocht. Een verband met algemene en cardiovasculaire aangeboren afwijkingen kon in dit onderzoek alleen worden aangetoond bij gebruik van paroxetine in een dagdosis van meer dan 25 mg. Er zijn echter wel wat limitaties in deze studie: de dosering tussen 20-25 mg was relatief 'beter' dan onder de 20 mg bij de hartafwijkingen; de doseringsintervallen zijn klein, evenals de onderzochte aantallen, daarnaast gaat het alleen over levendgeboren kinderen en de bron van deze studie is een prescriptiebestand.

In de selectie van de literatuur werden alleen studies gevonden waarin sprake was van 1^e trimester expositie, al dan niet voortgezet tijdens de zwangerschap. In een strikte definitie ontstaan aangeboren afwijkingen in het eerste trimester. In het algemeen wordt in dit soort studies vaak als primaire uitkomstmaat gekeken naar het ontstaan van aangeboren afwijkingen na blootstelling in het eerste trimester.

In de geselecteerde literatuur kon geen antwoord worden gevonden op de vraag of de duur en de periode van het SSRI-gebruik verband houdt met het optreden van aangeboren afwijkingen.

Uitgangsvraag 4: Voorkeursmedicatie

Er werd geen literatuur gevonden die een voorkeur voor een specifieke SSRI aangeeft. Het antwoord op deze uitgangsvraag wordt beschreven in hoofdstuk 8.

1. GRADE tabel:

Uitgangsvraag 1. Verband tussen SSRI-gebruik en aangeboren afwijkingen bij foetus/pasgeborene?

Beoordeling van kwaliteit							Kwaliteit
Aantal studies	Studie ontwerp	Studie beperkingen	Inconsistentie	Indirectheid	Imprecisie	Andere opmerkingen	
Structurele en/ of functionele aangeboren afwijkingen (niet cardiaal)							
6	Observationele studies ¹	Geen ernstige beperkingen ²	Geen ernstige inconsistentie	Geen ernstige indirectheid	Geen ernstige imprecisie	Geen	LAAG
Cardiovasculaire afwijkingen							
5	Observationele studies ³	Geen ernstige beperkingen ²	Ernstige inconsistentie	Geen ernstige indirectheid	Geen ernstige imprecisie	Geen	LAAG

¹ Vijf van de 6 studies waren retrospectief (Alwan 2007, Kornum 2010, Louik 2007, Malm 2005 en Oberlander 2008) en één was prospectief (Kulin 1998).

² Er was 1 studie die de analisten hadden geblindeerd (Louik 2007). Er was 1 studie met een hoog aantal loss to follow up (Alwan 2007). Er was geen informatie beschikbaar over deze groep. Er werd geen relevant effect verwacht op de resultaten door deze loss to follow up.

³ Een prospectief (Merlob 2009) en 4 retrospectief (Alwan 2007, Kornum 2010, Louik 2007 en Oberlander 2008).

Uitgangsvraag 2. Is er een verband met het soort SSRI en aangeboren afwijkingen bij de foetus/pasgeborene?

Beoordeling van Kwaliteit							Kwaliteit
Aantal studies	Studie ontwerp	Studie beperkingen	Inconsistentie	Indirectheid	Imprecisie	Andere opmerkingen	
Citalopram							
5	Observationele studies ¹	Geen ernstige beperkingen ²	Geen ernstige inconsistentie	Geen ernstige indirectheid	Geen ernstige imprecisie	Geen	LAAG
Escitalopram							
1	Observationele studies ³	Geen ernstige beperkingen	Geen ernstige inconsistentie	Geen ernstige indirectheid	Ernstige imprecisie ⁴	Geen	ZEER LAAG
Fluoxetine							
6	Observationele studies ⁵	Geen ernstige beperkingen ²	Geen ernstige inconsistentie	Geen ernstige indirectheid	Geen ernstige imprecisie	Geen	LAAG
Fluvoxamine							
2	Observationele studies ⁶	Geen ernstige beperkingen ²	Geen ernstige inconsistentie	Geen ernstige indirectheid	Ernstige imprecisie ⁴	Geen	ZEER LAAG
Paroxetine							
9	Observationele studies ⁷	Geen ernstige beperkingen ²	Geen ernstige inconsistentie	Geen ernstige indirectheid	Geen ernstige imprecisie ⁸	Geen	LAAG
Sertraline							
5	Observationele studies ⁹	Geen ernstige beperkingen ²	Geen ernstige inconsistentie	Geen ernstige indirectheid	Geen ernstige imprecisie	Geen	LAAG

¹ Een prospectief (Sivojelezova 2005), drie retrospectief (Louik 2007 Malm 2005 en Oberlander 2008) en 1 case control studie (Kornum 2010).

² Er was 1 studie die de analisten hadden geblindeerd (Louik 2007). Er was 1 studie met een hoog aantal loss to follow up (Alwan 2007). Er was geen informatie beschikbaar over deze groep. Er werd geen relevant effect verwacht op de resultaten door deze loss to follow up.

³ Een case control studie (Kornum 2010).

⁴ Kleine onderzoekspopulatie en brede betrouwbaarheidsintervallen.

⁵ Een prospectieve studie (Pastuszak 1993). Vier retrospectief (Alwan 2007, Louik 2007, Malm 2005 en Oberlander 2008) en 1 case control studie (Kornum 2010).

⁶ Twee retrospectief (Malm 2005 en Oberlander 2008).

⁷ Een prospectief (Einarson 2008). Zes retrospectief studies (Alwan 2007, Bakker 2010, Cole 2007, Louik 2007, Malm 2005 en Oberlander 2008).

⁸ Twee case control studies (Bérard 2007 en Kornum 2010).

⁹ Vrouwen met gezonde pasgeborenen zullen eerder uit de studie stappen. Dit kan nadelig het effect van SSRI-gebruik versterken.

¹⁰ Vier retrospectief (Alwan 2007, Louik 2007, Malm 2005 en Oberlander 2008) en 1 case control studie (Kornum 2010).

Conclusies uit de literatuur

Uitgangsvraag 1

Alle onderzoeken betreffende de effecten van SSRI's als groep hebben de beperking dat steeds verschillende SSRI's in wisselende doseringen werden bestudeerd. De resultaten van de onderzoeken zijn daarom niet goed te vergelijken. Het heeft dan ook de voorkeur om de effecten van de afzonderlijke SSRI's hierop te bezien (zie uitgangsvraag 2).

Kwaliteit van bewijs:	In een of meerdere studies zijn aanwijzingen voor een mogelijk verband tussen gebruik van niet nader gespecificeerde SSRI's en de volgende aangeboren
------------------------------	---

LAAG	afwijkingen: klompvoeten, neuraalbuisdefecten (anencefalie), omphalocèle en craniosynostose. <i>Alvan 2007, Kornum 2010, Kulin 1998, Louik 2007, Malm 2005, Oberlander 2008</i> Er werd geen verband gevonden tussen gebruik van SSRI's en complexe of ernstige structurele hartafwijkingen. <i>Alvan 2007, Kornum 2010, Louik 2007, Merlob 2009, Oberlander 2008</i> Er zijn aanwijzingen voor een mogelijk verband tussen gebruik van SSRI's met de volgende hartafwijkingen: septumdefecten (ASD en VSD) en rechter ventrikel uitstroomobstructie (RVOTO). <i>Alvan 2007, Kornum 2010, Louik 2007, Merlob 2009, Oberlander 2008</i>
------	--

Uitgangsvraag 2

Kwaliteit van bewijs: LAAG	<u>Citalopram</u> Er zijn geen aanwijzingen voor een duidelijk verhoogd risico op ernstige aangeboren afwijkingen bij gebruik van citalopram. <i>Kornum 2010, Malm 2005, Oberlander 2008, Sivojelezova 2005</i> Er zijn aanwijzingen dat gebruik van citalopram mogelijk een associatie heeft met het optreden van septumdefecten. <i>Kornum 2010, Louik 2007, Oberlander 2008</i>
--------------------------------------	---

Kwaliteit van bewijs: ZEER LAAG	<u>Escitalopram</u> In de enige studie over gebruik van escitalopram werd een verhoogd risico gevonden op algemene aangeboren afwijkingen en septumdefecten. <i>Kornum 2010</i>
---	--

Kwaliteit van bewijs: LAAG	<u>Fluoxetine</u> Behalve een associatie met craniosynostose werd geen bewijs gevonden voor een associatie van fluoxetine met algemene of cardiovasculaire aangeboren afwijkingen (inclusief septumdefecten). <i>Alvan 2007, Kornum 2010, Louik 2007, Malm 2005, Oberlander 2008, Pastuszak 1993</i>
--------------------------------------	---

Kwaliteit van bewijs: ZEER LAAG	<u>Fluvoxamine</u> Er werden in de twee studies geen associaties gevonden tussen gebruik van fluvoxamine en het optreden van aangeboren afwijkingen. <i>Malm 2005, Oberlander 2008</i>
---	---

Kwaliteit van bewijs: LAAG	<u>Paroxetine</u> Er zijn aanwijzingen dat gebruik van paroxetine een verhoogd risico geeft op de volgende aangeboren afwijkingen: klompvoeten, neuraalbuisdefecten (anencefalie), omphalocèle en gastroschisis. <i>Alvan 2007, Bérard 2007, Cole 2007, Kornum 2010, Louik 2007, Malm 2005, Oberlander 2008</i> Er zijn aanwijzingen dat gebruik van paroxetine een verhoogd risico geeft op rechter ventrikel uitstroomobstructie (RVOTO) en op atriumseptumdefecten (ASD). <i>Alvan 2007, Bakker 2010, Bérard 2007, Cole 2007, Einarsson 2008, Kornum 2010, Louik 2007, Oberlander 2008</i>
--------------------------------------	--

Kwaliteit van bewijs: LAAG	<u>Sertraline</u> Er zijn geringe aanwijzingen dat gebruik van sertraline geassocieerd is met de volgende afwijkingen: omphalocèle, anusatresie, ledemaatsafwijkingen en anencefalie. <i>Alvan 2007, Kornum 2010, Louik 2007, Malm 2005, Oberlander 2008</i> Er zijn aanwijzingen dat gebruik van sertraline een associatie heeft met cardiovasculaire afwijkingen, voornamelijk septumdefecten. <i>Alvan 2007, Kornum 2010, Louik 2007, Oberlander 2008</i>
--------------------------------------	---

Uitgangsvraag 3

Kwaliteit van bewijs: LAAG	<u>Paroxetine</u> Het risico op algemene en cardiovasculaire afwijkingen bij gebruik van paroxetine is mogelijk dosisafhankelijk. <i>Bérard 2007</i>
--------------------------------------	---

Overwegingen

Bij kinderwens of zwangerschap bij vrouwen die SSRI's gebruiken of willen gaan gebruiken is het belangrijk om afwegingen te maken over de noodzaak van het toepassen van de medicatie. De keuze van een SSRI voor de conceptie en in het eerste zwangerschapstrimester wordt vooral bepaald door de risico's voor het kind, zoals de kans op aangeboren of functionele afwijkingen. Het is belangrijk in alle overwegingen en in de counseling ook het algemene risico op aangeboren afwijkingen van 3-5% te betrekken.

Er is helaas geen goed onderzoek beschikbaar naar de teratogene effecten van SSRI's; ook de

kwaliteit van de studies die deze effecten bij de afzonderlijke SSRI's onderzochten is laag tot zeer laag. Vanuit een pathofysiologisch gezichtspunt en bij gebrek aan voldoende goed onderzoek lijkt het vooralsnog aannemelijk dat de nadelige effecten die worden beschreven bij sommige SSRI's in principe ook zouden kunnen optreden bij de andere SSRI's. De vraag is ook of alle SSRI's dezelfde afwijkingen geven.

Behalve een verhoogd risico op klompvoeten bij paroxetine (OR 6; bij een achtergrondrisico op deze aandoening van 0,13%) werden er geen associaties gevonden tussen afzonderlijke SSRI's en milde aangeboren afwijkingen.

Ernstige aangeboren afwijkingen - zoals gastroschisis, omphalocèle, neuraalbuisdefecten (inclusief anencefalie), anusatresie, ledemaatreductieafwijkingen en craniosynostose - werden incidenteel gerapporteerd en vooral in relatie met het gebruik van individuele SSRI's. Verhoogde risico's op neuraalbuisdefecten (OR 3-5; achtergrondrisico 0,13% bij geboorte) en op omphalocèle (OR 5-8, achtergrondrisico 0,02%) werden tot op heden alleen beschreven in associatie met paroxetine en sertraline. Paroxetine had verder een associatie met gastroschisis (OR 3; achtergrondrisico circa 0,02%). Bij sertraline werden verder verhoogde risico's gevonden op anusatresie (OR 4; achtergrondrisico circa 0,02%) en ledemaatreductieafwijkingen (OR 4; achtergrondrisico 0,05%). Craniosynostose werd alleen beschreven in associatie met fluoxetine (OR 3; achtergrondrisico 0,05%). Het feit dat al deze afwijkingen ernstig zijn en klinisch niet kunnen worden gemist en in de meeste studies een dergelijk verband juist niet werd gevonden, maakt het gewicht van de genoemde bevindingen in elk geval discutabel. Echter, daar tegenover staan studies die alleen levendgeboren includeerden en zwangerschapsafbrekingen en spontane miskramen excludeerden. Hierdoor zou het effect in die studies een onderschatting kunnen zijn. Desondanks meent de werkgroep, gezien het discutabele karakter van het verband, dat de absolute risico's op ernstige aangeboren afwijkingen bij gebruik van SSRI's zeer laag zijn.

Ernstige of complexe hartafwijkingen lijken volgens de nu beschikbare studies niet geassocieerd te zijn met SSRI-gebruik. Een consistente bevinding is een associatie tussen gebruik van SSRI's en septumdefecten en RVOTO ('right ventricular outflow tract obstruction'). Septumdefecten zijn de meest voorkomende aangeboren hartafwijkingen in de populatie (incidentie in de algemene populatie 0,34%). Onderscheid wordt gemaakt in ventrikelseptumdefecten (VSD 0,25%) en atriumseptumdefecten (ASD 0,09%). Septumdefecten zijn meestal operabel en niet levensbedreigend en vooral kleinere defecten kunnen asymptomatisch zijn en worden niet altijd gediagnosticeerd. Een verhoogd risico op septumdefecten (zowel ASD als VSD) in associatie met SSRI-gebruik werd globaal gevonden in de helft van de geïncludeerde onderzoeken, met OR's variërend van 2-3,5. Het feit dat in de overige onderzoeken geen verband tussen SSRI's en septumdefecten werd gevonden suggereert dat het vermoedelijk niet om een sterke associatie gaat en dat de bijbehorende absolute

risico's niet erg hoog zijn (1%-1,5%). Een verband met septumdefecten werd beschreven bij vrijwel alle SSRI's, vaker bij sertraline en citalopram, minder vaak bij paroxetine (alleen ASD) en vooralsnog niet bij fluoxetine en fluvoxamine. Het onderzoek is echter nog te beperkt en vanwege de lage tot zeer lage kwaliteit van bewijs van de studies is het niet goed mogelijk om de risico's van afzonderlijke SSRI's goed mee te wegen. RVOTO in associatie met SSRI-gebruik werd in de beschikbare onderzoeken alleen beschreven bij gebruik van paroxetine, met OR's van 2,5-3,5. Vanwege het lage achtergrondrisico (0,01%) zijn de absolute risico's op RVOTO bij gebruik van paroxetine laag (maximaal 0,4%).

Van de afzonderlijke SSRI's werd paroxetine het meest onderzocht en in circa de helft van de geïncludeerde onderzoeken in verband gebracht met zowel algemene aangeboren afwijkingen als cardiale afwijkingen (vooral RVOTO). Er zijn aanwijzingen dat de effecten van paroxetine dosisafhankelijk zijn, met hogere risico's bij een dosis vanaf 25 mg. Een dergelijke dosiseffect-respons werd overigens niet onderzocht voor de andere SSRI's.

Samenvattend zijn er dus reële aanwijzingen voor een associatie van de meeste SSRI's met septumdefecten (absolute risico's van maximaal 1-1,5%) en van paroxetine met RVOTO (laag absoluut risico van 0,4%). Van de SSRI's lijkt fluoxetine tot op heden het minst geassocieerd te zijn met hartafwijkingen. Paroxetine en in mindere mate sertraline hebben bovendien een mogelijke associatie met enkele ernstige aangeboren afwijkingen, waarbij de absolute risico's nog wel erg laag zijn (variërend van 0,5% voor neuraalbuisdefecten tot 0,05% voor overige vrij zeldzame afwijkingen). Paroxetine heeft een additioneel risico op klompvoeten (0,8%). Bovendien lijken de effecten van paroxetine dosisafhankelijk, met hogere risico's bij een dosis vanaf 25 mg. Om deze redenen heeft paroxetine niet de voorkeur als er nog een keuzemogelijkheid bestaat, preconceptioneel of in het eerste zwangerschapstrimester. Vanwege de relatieve onbekendheid van de effecten van escitalopram en fluvoxamine hebben ook deze middelen niet de voorkeur. Er lijken echter geen dwingende redenen te zijn om tijdens de zwangerschap van SSRI te veranderen of de medicatie te staken vanwege de risico's op aangeboren of structurele afwijkingen.

Diagnostiek van bovengenoemde ernstige aangeboren afwijkingen kan goed worden aangetoond met het in Nederland gebruikelijke echografisch onderzoek rond een zwangerschapsduur van 20 weken, de SEO. Cardiale septumdefecten, waarvan de incidentie bij SSRI-gebruik toegenomen lijkt, zijn ook met geavanceerd echografisch onderzoek vaak minder goed aantoonbaar en zijn overwegend klinisch van minder relevantie. Het lijkt de werkgroep derhalve niet nodig te adviseren om alle patienten die SSRI's hebben gebruikt of gebruiken tijdens de zwangerschap geavanceerd echoscopisch onderzoek te laten ondergaan.

Aanbevelingen

Het verhoogde risico op cardiale septumdefecten bij gebruik van SSRI's van maximaal 1.5% dient preconceptioneel besproken te worden. De risico's op overige afwijkingen zijn zeer laag, maar kunnen volledigheidshalve benoemd worden.

Vanwege het risico van paroxetine op ernstige aangeboren afwijkingen heeft het de voorkeur om, als er een keuze gemaakt kan worden, preconceptioneel over te gaan op een andere SSRI. Indien niet overgegaan kan worden op een ander middel heeft het de voorkeur zo mogelijk paroxetine in het eerste trimester te doseren tot maximaal 20-25 mg per dag.

Er zijn geen redenen om tijdens de zwangerschap op basis van het risico op aangeboren afwijkingen het gebruik van SSRI preparaten (in standaarddosering) af te raden of alsnog van middel te veranderen.

Structureel echoscopisch onderzoek (SEO) volstaat bij SSRI-gebruik in de zwangerschap. Met uitzondering van de klinisch minder relevante septumdefecten kunnen alle mogelijk geassocieerde afwijkingen met dit onderzoek gediagnosticeerd worden.

Literatuur

Alwan S, Reefhuis J, Rasmussen SA, Olney RS, Friedman JM. Use of Selective Serotonin Reuptake inhibitors in pregnancy and the risk of birth defects. *N Engl J Med* 2007;356:2684-92.

Bakker MK, Kerstjens-Frederikse WS, Buys CHCM, de Walle HEK, de Jong-van den Berg LTW. First-trimester use of paroxetine and congenital heart defects: A population-based case-control study. *Birth Defects Res* 2010;88:94-100.

Bérard A, Ramos E, Rey E, Blais L, St.-Andre M, Oraichi D. First trimester exposure to paroxetine and risk of cardiac malformations in infants: the importance of dosage. *Birth Defects Res* 2007;80:18-27.

Cole JA, Ephross SA, Cosmatos IS, Walker AM. Paroxetine in the first trimester and the prevalence of congenital malformations. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2007;16:1075-85.

Einarson A, Pistelli A, DeSantis M, Malm H, Paulus WD, Panchaud A, Kennedy D, Einarson TR. Evaluation of the risk of congenital cardiovascular defects associated with use of paroxetine during pregnancy. *Am J Psychiatry* 2008;165:749-52.

Kornum JB, Nielsen RB, Pedersen L, Mortensen PB, Nørgaard M. Use of selective serotonin-reuptake inhibitors during early pregnancy and risk of congenital malformations: updated analysis. *Clin Epidemiol* 2010;2:29-36.

Kulin NA, Pastuszak A, Sage SR, Schick-Boschetto B, Spivey G, Feldkamp M, Ormond K, Matsui D, Stein-Schechman AK, Cook L, Brochu J, Rieder M, Koren G. Pregnancy outcome following maternal use of the new selective serotonin reuptake inhibitors: A prospective controlled multicenter study. *JAMA* 1998;279:609-10.

Louik C, Lin AE, Werler MM, Hernandez-Diaz S, Mitchell AA. First-trimester use of selective serotonin-reuptake inhibitors and the risk of birth defects. *N Engl J Med* 2007;356:2675-83.

Malm H, Klaukka T, Neuvonen PJ. Risks associated with selective serotonin reuptake inhibitors in pregnancy. *Obstet Gynecol* 2005;106:1289-96.

Merlob P, Birk E, Sirota L, Linder N, Berant M, Stahl B, Klinger G. Are selective serotonin reuptake inhibitors cardiac teratogens? Echocardiographic screening of newborns with persistent heart murmur. *Birth Defects Res* 2009;85:837-41.

Oberlander TF, Waburton W, Misri S, Riggs W, Aghajanian J, Hertzman C. Major congenital malformations following prenatal exposure to serotonin reuptake inhibitors and benzodiazepines using population-based health data. *Birth Defects Res* 2008;83:68-76.

Pastuszak A, Schick-Boschetto B, Zuber C, Feldkamp M, Pinelli M, Sihn S, Donnenfeld A, McCormack M, Leen-Mitchell M, Woodland C, Gardner A, Horn M, Koren G. Pregnancy outcome following first-trimester exposure to fluoxetine (Prozac). *JAMA* 1993;269:2246-48.

Sivojelezova A, Shuhaiber S, Sarkissian L, Einarson A, Koren G. Citalopram use in pregnancy: Prospective comparative evaluation of pregnancy and fetal outcome. *Am J Obstet Gynecol* 2005;193:2004-9.

Hoofdstuk 5 Effecten van SSRI-gebruik tijdens de zwangerschap op het kind

5.2 Vroege effecten op het kind

Uitgangsvragen:

1. Is er een verband tussen SSRI-gebruik in de zwangerschap en neonatale effecten en symptomen (zie tabel 1.2 op blz. 14-15) en hoe groot zijn deze effecten?
2. Is er een verschil in neonatale effecten en symptomen bij gebruik van verschillende SSRI's in de zwangerschap?
3. Dragen dosering, duur en tijdstip van de expositie aan SSRI's tijdens de zwangerschap bij aan het optreden van effecten en symptomen bij de pasgeborene?
4. Hoe lang blijven deze effecten en symptomen per middel aanwezig?
5. Welke SSRI's hebben de voorkeur voor gebruik in de zwangerschap met betrekking tot het risico op neonatale effecten en symptomen?

Inleiding

Bij het gebruik van SSRI's tijdens de zwangerschap moet rekening worden gehouden met de kans op perinatale complicaties bij de pasgeborene. Hoewel deze vaak mild zijn kunnen er ook ernstiger problemen optreden waarvoor NICU opname noodzakelijk is.

Samenvatting van de literatuur

Van de 246 gevonden artikelen bleken er 20 bruikbaar voor het beantwoorden van deze uitgangsvraag (zie bijlage 4 voor de zoekverantwoording en bijlage 6 voor de evidence tabel 6.5.2).

Uitgangsvraag 1: *Is er een verband tussen SSRI-gebruik in de zwangerschap en neonatale effecten en symptomen en hoe groot is deze associatie?*

Vroeggeboorte (<37 weken)

Acht geïncludeerde studies toonden wisselende resultaten. Drie retrospectieve studies toonden een significante toename van vroeggeboorte bij SSRI-gebruik. In het belangrijkste onderzoek (Oberlander, 2006) werden depressieve vrouwen die SSRI's gebruikten (n=1451) vergeleken met depressieve vrouwen zonder SSRI-gebruik (n=14.234) en niet-depressieve vrouwen zonder medicatie (n=92.192). Dit grote onderzoek toonde een significante toename in de incidentie van vroeggeboorte tussen vrouwen die SSRI's gebruikten en de andere twee groepen; wanneer

gecorrigeerd werd voor ernst van de depressie verdween dit effect. Deze bevinding suggereert dat het effect van SSRI-gebruik op de toename van vroeggeboorte mogelijk verklaard kan worden door de depressie zelf.

De twee andere retrospectieve cohortonderzoeken die een significant verhoogd risico vonden op vroeggeboorte bij SSRI-gebruik beschikten over onvoldoende gegevens om voor alle belangrijke confounders te corrigeren. Davis vergeleek de gegevens van 874 vrouwen die SSRI's gebruikten in de zwangerschap met die van 75.219 controles en vond een relatief risico op vroeggeboorte van 1,45; 95% BI 1,25-1,68 (Davis, 2007). Gegevens werden verzameld uit een automatische database waardoor niet gecorrigeerd kon worden voor de belangrijkste confounders. Wen corrigeerde in een retrospectief cohortonderzoek wel voor leeftijd van de moeder, drugsgebruik, pariteit en meerlingzwangerschap, maar niet voor andere belangrijke confounders zoals roken en alcoholgebruik (n=4850; OR 1,57; 95% BI 1,28-1,92) (Wen, 2006).

In drie cohortonderzoeken (Kulin, 2008; Malm, 2005; Toh, 2009) bestudeerden de auteurs het effect van SSRI-gebruik in de zwangerschap op de zwangerschapsduur. Toh corrigeerde in een retrospectief cohortonderzoek (n=5.902) wel voor de belangrijkste confounders (gecorrigeerde OR 1,12; 95% BI 0,64-1,95), overeenkomstig het onderzoek van Malm. Deze studies zijn consistent in de resultaten: er werd geen significante associatie gevonden tussen SSRI-gebruik in de zwangerschap en vroeggeboorte (<37 weken). In geen van deze studies werd het verband met serotiniteit (>42 weken) bestudeerd.

In twee studies (Pastuszak, 1993; Sivojelezova, 2005) werd het effect op de zwangerschapsduur (vroeggeboorte <37 weken) van afzonderlijke SSRI's onderzocht. Pastuszak vond geen invloed van fluoxetinegebruik op de zwangerschapsduur. Sivojelezova vond geen significante associatie tussen citalopramgebruik en de zwangerschapsduur. In het prospectief cohortonderzoek van Sivojelezova werd niet gecorrigeerd voor nicotinegebruik terwijl de SSRI-gebruikers significant meer rookten. De studies vermeldden geen p-waarden of relatieve risico's. Een dosisrespons-relatie werd in deze studies niet onderzocht. Er werd geen literatuur gevonden over de effecten van paroxetine-, sertraline- of fluvoxaminegebruik in de zwangerschap op de zwangerschapsduur.

Zwangerschapsduur (continue uitkomstmaat)

In zeven prospectieve cohortonderzoeken (n=801) werd het effect van SSRI-gebruik op de zwangerschapsduur onderzocht en in zes van deze studies vond men geen significant verschil in vergelijking met zwangere vrouwen zonder SSRI-gebruik (Oberlander, 2004; Nulman, 2002; Heikkinen, 2002; Kulin, 1998; Rampono, 2009; Suri, 2004; Sivojelezova, 2005). De gemiddelde zwangerschapsduur lag bij al deze studies rond 39 weken en 4 dagen voor beide groepen. Het enige onderzoek dat wel een effect liet zien geeft deze resultaten niet weer in het artikel ('data not shown') (Rampono, 2009).

In het eerder genoemde onderzoek van Oberlander uit 2006 onderzocht men ook het effect op de zwangerschapsduur en vond men een significant kortere zwangerschapsduur tussen vrouwen die SSRI's gebruikten en depressieve vrouwen die geen SSRI's gebruikten (38,8 versus 39,1 weken). Na correctie voor de ernst van de depressie was het gevonden verschil, evenals bij de uitkomstmaat vroeggeboorte, niet langer significant ($-0,14$; 95% BI $-0,34$ tot $0,06$). Ook hierbij lijkt de ernst van de depressie van invloed op het waargenomen effect.

Geboortegewicht

SSRI-gebruik in de zwangerschap is geassocieerd met verhoogd risico op groei onder de 10^e (en 2.3^e) percentiel voor de bijbehorende zwangerschapsduur (Oberlander, 2006; Malm, 2005; Toh, 2009). Kinderen van zwangeren met SSRI-gebruik tijdens de hele zwangerschap of in het tweede en derde trimester waren niet vaker in groei geretardeerd (geboortegewicht $<P\ 2,3$ ten opzichte van zwangerschapsduur) dan kinderen van zwangeren met SSRI-gebruik alleen tijdens het eerste trimester. Het maakt dus niet uit of de SSRI-blootstelling plaatsvond in het eerste, tweede of derde trimester of tijdens de gehele zwangerschap (Malm, 2005). Een andere studie (Toh, 2009) toonde echter dat bij vrouwen die het SSRI-gebruik na het eerste trimester continueerden de incidentie van SGA-kinderen (gewicht $<P10$) wel verhoogd was ten opzichte van vrouwen die geen SSRI's gebruikten (OR 3,0; 95% BI, 1,7-5,5) (Toh, 2009). Studies die het verschil in geboortegewicht als continue maat onderzochten vonden geen verschil in geboortegewicht tussen zwangeren met SSRI - en zonder SSRI-gebruik (Laine, 2003; Sivojelezova, 2005; Malm, 2005; Oberlander, 2006).

Apgar score (<7 na 5 minuten)

Er zijn geen studies gevonden die de door ons vooraf opgestelde uitkomstmaat, Apgar score <7 na 5 minuten, als maat voor asfyxie gebruikten. Studies die andere afkapwaarden (en continue waarden) van de Apgar score onderzochten als uitkomstmaat vonden hierin geen significant verschil tussen kinderen die antenataal blootgesteld waren aan SSRI's en kinderen uit controlegroepen zonder SSRI-gebruik (Oberlander, 2004; Malm, 2005; Laine, 2003; Rampona, 2009).

Navelstreng pH <7.00

Er zijn geen studies gevonden die de arteriële of veneuze pH in de navelstreng na prenatale SSRI-blootstelling als uitkomstmaat rapporteerden.

NICU opname

Er werden geen studies gevonden die het risico op NICU opname bij SSRI-gebruik in de zwangerschap (dus niet alleen gedurende een bepaald trimester) vergeleken met geen prenataal SSRI-gebruik. Twee prospectieve cohortonderzoeken onderzochten het effect van derde trimester

blootstelling aan SSRI's in de zwangerschap en vonden een significant verhoogd risico op NICU opname ten opzichte van kinderen die in het derde trimester niet blootgesteld waren aan SSRI's (Malm, 2005; Sivojelezova, 2005). Malm vond een gecorrigeerde OR van 1.6 (95% BI 1,1–2,2) bij een voorafkans van 11% op NICU opname. Sivojelezova vond voor citalopram een RR van 4,2 (95% BI 1,7–10,3) bij een voorafkans van 4% op NICU opname.

De indicaties voor NICU opname varieerden. In het artikel van Malm bleken deze nonspecifiek en werden daarom niet verder geanalyseerd. In het artikel van Sivojelezova werden deze voor alle 20 patiënten apart weergegeven en bleek het overwegend te gaan om foetale nood (al dan niet nader gespecificeerd met meconium, meconium aspiratie, bradycardie of hartritme variabiliteit), meconiumhoudend vruchtwater, ademhalingsproblemen en twee gevallen van pneumothorax.

Er werden geen studies gevonden die de kans op opname op de kinderafdeling (niet-NICU) onderzochten na prenatale blootstelling aan SSRI's. Wel werd er één onderzoek geïdentificeerd die ziekenhuisopname (>3 dagen) als uitkomstmaat toepaste. Hierin werd na correctie voor relevante confounders geen verschil gevonden in incidentie van opnameduur (>3 dagen) tussen prenataal aan SSRI's blootgestelde kinderen en controles (0,037 met 95%-0,004 tot 0,075, $p=0,07$) (Oberlander, 2006).

Neonatale onttrekkingsverschijnselen/intoxicatie

Een aanzienlijk deel (25-30%) van de prenataal aan SSRI's blootgestelde pasgeborenen lijkt voorbijgaande symptomen van matige neonatale adaptatie te vertonen (Levinson-Castiel, 2006; Oberlander, 2004). In het onderzoek van Levinson-Castiel hadden 18/60 (30%) blootgestelde kinderen symptomen, waarvan 13% ernstig (Finnegan score 8 of hoger) en 17% mild (Finnegan score 4-7). Geen van de kinderen had een behandeling nodig. De grootste groep betrof paroxetine-blootgestelde kinderen (62%) en in deze groep was het percentage ernstige onttrekkingsverschijnselen 16%. Pasgeborenen zonder symptomen waren blootgesteld aan een gemiddelde dagdosis van 19 mg, terwijl pasgeborenen met milde en ernstige symptomen waren blootgesteld aan een gemiddelde dagdosis van respectievelijk 23 en 27 mg. Het verschil in dagdosis tussen pasgeborenen met en zonder symptomen was significant ($p=0,01$). Geen kind blootgesteld aan een dosis <20 mg ontwikkelde symptomen. De overige medicatiegroepen waren in dit onderzoek te klein voor nadere analyse. In het onderzoek van Oberlander hadden 7/28 (25%) blootgestelde kinderen neonatale symptomen, terwijl 9% van de controlegroep zonder blootstelling aan medicatie vergelijkbare symptomen had. In dit onderzoek werd geen verschil in maternale paroxetinedosis gevonden tussen kinderen met symptomen en zonder symptomen. Evenmin werd een verschil in paroxetinespiegels gevonden in navelstrengbloed of neonataal bloed op de tweede dag postpartum van kinderen met en zonder symptomen. Ook maternale spiegels van fluoxetine en sertraline in het

derde trimester van de zwangerschap en ten tijde van de bevalling waren niet verschillend voor kinderen met en zonder symptomen. De meest voorkomende symptomen zijn ademhalingsproblemen, tremor, hypotonie, gastro-intestinale stoornissen, hoog huilen en slaapstoornissen. De meeste symptomen ontwikkelen zich binnen twee dagen na de geboorte (Levinson-Castiel, 2006), zijn meestal mild en verdwijnen spontaan. In het onderzoek van Oberlander begonnen de symptomen enkele minuten tot uren na de geboorte en waren in alle gevallen verdwenen aan het einde van de eerste levensdag. In extreme gevallen kunnen de klachten tot vier dagen postpartum in ernst toenemen. Uit de verschillende studies wordt niet duidelijk of de mate waarin matige neonatale adaptatie optreedt afhankelijk is van de soort van de gebruikte SSRI. In principe wordt matige neonatale adaptatie beschreven na gebruik van alle SSRI's.

Persisterende pulmonale hypertensie van de neonaat (PPHN)

In eerste instantie werden twee artikelen geselecteerd voor deze vraag. Tijdens de ontwikkeling van de richtlijn verschenen er nog twee artikelen die door de werkgroep dusdanig relevant gevonden werden dat de literatuursearch verlengd werd tot 1 februari 2012 om ook deze twee artikelen mee te kunnen nemen in de analyse.

Gebruik van SSRI's in de zwangerschap (in ieder geval >20 weken) is in drie van de vier geselecteerde studies geassocieerd met een verhoogd risico op PPHN. De meest omvangrijke is een cohortstudie op populatieniveau waarin de gegevens van de Nationale Databanken van Denemarken, Finland, IJsland, Zweden en Noorwegen (1996-2007) werden gebruikt (Kieler, 2012). In totaal werden van meer dan 1,6 miljoen kinderen (geboren na 33 weken) de gegevens geanalyseerd, waarbij correctie werd toegepast voor de belangrijkste maternale karakteristieken. Ongeveer 30.000 vrouwen hadden een recept voor een SSRI rondom of tijdens de zwangerschap, waarvan aan meer dan 11.000 de SSRI's na week 20 werden verstrekt. Blootstelling aan SSRI's laat in de zwangerschap was geassocieerd met een toegenomen risico op PPHN (33 van de 11.000; absoluut risico 3 per 1000 levendgeboren kinderen vergeleken met achtergrond incidentie van 1,2 per 1000); gecorrigeerde OR 2,1 (95% BI 1,5 tot 3,0). Het verhoogde risico op PPHN was voor elk van de onderzochte typen SSRI's (sertraline, citalopram, paroxetine en fluoxetine) gelijk. Ook wanneer gevallen van meconiumhoudend vruchtwater werden geëxcludeerd (n=3) bleven de risico's vergelijkbaar. Bij vrouwen die voor een zwangerschapsduur van 8 weken een recept voor een SSRI kregen voorgeschreven werd een licht verhoogd maar niet significant risico op PPHN gevonden (OR 1,4; 95% BI 1,0 – 2,0).

Deze getallen komen overeen met die van een prospectief cohortonderzoek waarin alleen data uit het Zweedse Medische geboorteregister (1997-2005) gebruikt werden. In dit onderzoek werd een (gecorrigeerd) relatief risico gevonden van 3,6; 95% BI 1,2–8,3 op PPHN bij à terme geboren kinderen die in het eerste trimester van de zwangerschap blootgesteld waren aan SSRI's en van wie

ook bekend was dat later in de zwangerschap SSRI's gebruikt werden. Kinderen van wie alleen geregistreerd stond dat zij in het eerste trimester in de zwangerschap blootgesteld waren aan SSRI's hadden een relatief risico van 2,4 (95% BI 1,2–4,3) (Kallen, 2008). Het belangrijkste verschil met de eerder genoemde studie van Kieler is dat in de laatste studie SSRI-gebruik door zelfrapportage gemeten werd en alleen gebruik in het eerste trimester zeker kon worden vastgesteld. Gebruik later in de zwangerschap is niet zo betrouwbaar omdat dit alleen door zelfrapportage werd gemeten.

In een patiëntcontrole onderzoek werden 377 kinderen met PPHN bestudeerd en 836 gematchte controles. Men vond een significant verhoogd risico op PPHN bij vrouwen die SSRI's na de 20^e zwangerschapsweek gebruikt hadden (gecorrigeerde OR: 6,1; 95% BI 2,2-16,8). In totaal 14 moeders gebruikte SSRI's van de 377 kinderen met PPHN. SSRI-gebruik in de eerste 20 weken van de zwangerschap en gebruik van andere antidepressiva in de zwangerschap waren in deze studie niet geassocieerd met PPHN (Chambers, 2006).

Een patiënt-controle-onderzoek van Wilson maakte specifiek onderscheid tussen primair en een secundair ontwikkelde PPHN. Men includeerde alleen kinderen met primaire PPHN (Wilson, 2011). Kinderen met bekende oorzaken van PPHN (meconium aspiratiesyndroom, congenitale afwijkingen geassocieerd met PPHN, neonatale pneumonie, sepsis) werden geëxcludeerd. Uit een cohort van bijna 12.000 kinderen werden 20 gevallen (0,17%) van PPHN geïdentificeerd en werd een controlegroep van 120 kinderen zonder PPHN samengesteld. SSRI-gebruik in de tweede helft van de zwangerschap werd vastgesteld in 5% van de controlegroep maar niet bij de gevallen van PPHN. Gegevens over het aantal kinderen met PPHN en een van de bovengenoemde mogelijke oorzaken (zoals meconium aspiratiesyndroom) werden echter niet verstrekt. Uit de verschillende studies kan niet worden geconcludeerd of de mate waarin PPHN optreedt sterk afhankelijk is van de gebruikte SSRI. In principe wordt PPHN beschreven na gebruik van alle SSRI's.

Cardiaal: Verlengd QTc-interval

Er is één studie gevonden die aantoonde dat pasgeborenen die in de periode vlak voor de geboorte blootgesteld zijn aan SSRI's een significant langer gemiddeld QTc-interval hebben dan kinderen van niet-behandelde zwangeren. Tien procent van de pasgeborenen uit de SSRI-groep had een pathologisch verlengd (>460 milliseconden) QTc-interval, vergeleken met geen van de kinderen uit de controlegroep. Het verlengde QTc-interval was van voorbijgaande aard en bij 60% van de kinderen binnnen 48 uur postpartum genormaliseerd. Geen van de kinderen had klinische klachten. De klinische betekenis van dit voorbijgaande verlengd QTc-interval is nog onvoldoende onderzocht (Dubnov Raz, 2008).

Uitgangsvraag 2: *Is er een verschil in neonatale effecten en symptomen bij gebruik van verschillende SSRI's in de zwangerschap?*

Er zijn geen studies gevonden waarin diverse SSRI's onderling met elkaar vergeleken zijn inzake vroege neonatale effecten. Eén onderzoek vond dat citalopram versus andere SSRI's (gemengd) geen significant verschillend risico op vroeggeboorte gaf (Sivojelezova, 2005). In de meeste studies die geïnccludeerd werden voor dit hoofdstuk werden SSRI's als groep onderzocht en niet één specifiek type. De meest onderzochte SSRI's zijn citalopram, fluoxetine, paroxetine en sertraline.

Uitgangsvraag 3: *Dragen dosering, duur en tijdstip van de expositie aan SSRI's tijdens de zwangerschap bij aan het optreden van effecten en symptomen bij de pasgeborene?*

Er werden geen studies gevonden die het effect van dosering, prematuriteit, dysmaturiteit of macrosomie onderzochten. Wel zijn er studies bekend waarin het risico op vroege neonatale effecten en de duur en het tijdstip van expositie werden onderzocht. Expositie tijdens het tweede en derde trimester gaat gepaard met een hoger risico op vroege neonatale effecten (vroeggeboorte, laag geboortegewicht, NICU opname, PPHN) dan expositie vroeg in de zwangerschap (Malm, 2005; Toh, 2009; Sivojelezova, 2005; Kallen, 2008; Chambers, 2006; Costei, 2002).

Uitgangsvraag 4: *Hoe lang blijven deze effecten en symptomen per middel aanwezig?*

Een prospectief cohortonderzoek (n=60) vond dat de pasgeborenen die ernstige symptomen van neonatale serotonerge onttrekkingsverschijnselen ontwikkelden de hoogste gemiddelde Finnegan dagscore hadden binnen twee dagen na de geboorte. De maximumscore van de individuele casus werd echter nog tot vier dagen na de geboorte gemeten (Levinson-Castiel, 2006).

Over andere uitkomstmaten werden geen studies gevonden.

Uitgangsvraag 5: *Welke SSRI's hebben de voorkeur voor gebruik in de zwangerschap met betrekking tot het risico op neonatale symptomen?*

Hiervoor wordt verwezen naar hoofdstuk 8.

GRADE tabel:

Uitgangsvraag 1: Wat voor invloed heeft SSRI-gebruik tijdens de zwangerschap op neonatale complicaties bij het pasgeboren kind?

Beoordeling van studiekwaliteit							Kwaliteit
Aantal studies	Studie ontwerp	Studie beperkingen	Inconsistentie	Indirectheid	Imprecisie	Publicatiebias	
Foetale/neonatale complicaties en uitkomsten - Vroeggeboorte (Zwangerschapsduur < 37 weken, vastgesteld met ELM of echografie in het eerste trimester)							
8	Observationele studies ¹	Ernstige beperkingen ²	Geen ernstige inconsistentie	Geen ernstige indirectheid	Geen ernstige imprecisie	Geen	LAAG
Foetale/neonatale complicaties en uitkomsten – Zwangerschapsduur (significant verschil, continue uitkomstmaat)							
8	Observationele studies ³	Ernstige beperkingen ²	Geen ernstige inconsistentie	Geen ernstige indirectheid	Geen ernstige imprecisie	Geen	LAAG
Foetale/neonatale complicaties en uitkomsten - Laag geboortegewicht (Gewicht < 2500 gram, direct postpartum gemeten)							
1	Observationele studies ⁴	Ernstige beperkingen ⁵	Niet van toepassing	Geen ernstige indirectheid	Geen ernstige imprecisie ⁶	Geen	LAAG
Foetale/neonatale complicaties en uitkomsten - Laag geboortegewicht (Gewicht < 10 ^e percentiel, direct postpartum gemeten)							
3	Observationele studies ⁷	Ernstige beperkingen ⁸	Geen ernstige inconsistentie	Geen ernstige indirectheid	Geen ernstige imprecisie	Geen	LAAG
Foetale/neonatale complicaties en uitkomsten - Laag geboortegewicht (gewicht als continue maat)							
4	Observationele studies ⁹	Ernstige beperkingen ¹⁰	Geen ernstige inconsistentie	Geen ernstige indirectheid	Geen ernstige imprecisie	Geen	LAAG
Foetale/neonatale complicaties en uitkomsten - Apgar Score (Score <7 bij 5 minuten na de geboorte)							
0	Geen bewijs	-	-	-	-	-	-
Foetale/neonatale complicaties en uitkomsten – pH in de navelstrengarterie (<7,00)							
0	Geen bewijs	-	-	-	-	-	-
Foetale/neonatale complicaties en uitkomsten - Opname op de neonatale intensive care (NICU), klinisch vastgesteld							
2	Observationele studies ¹¹	Ernstige beperkingen ¹⁰	Geen ernstige inconsistentie	Geen ernstige indirectheid	Geen ernstige imprecisie	Geen	LAAG
Foetale/neonatale complicaties en uitkomsten - Opname op de kinderafdeling (niet NICU), klinisch vastgesteld							
0	Geen bewijs gevonden	-	-	-	-	-	-
Foetale/neonatale complicaties en uitkomsten – Matige neonatale adaptatie							
2	Observationele studies ¹²	Ernstige beperkingen ¹³	Geen ernstige inconsistentie	Geen ernstige indirectheid	Geen ernstige imprecisie	Geen	LAAG
Foetale/neonatale complicaties en uitkomsten – Persisterende Pulmonale Hypertensie (PPHN), klinisch vastgesteld							
4	Observationele studies ¹⁴	Ernstige beperkingen ¹⁵	Geen ernstige inconsistentie	Geen ernstige indirectheid	Geen ernstige imprecisie	Geen	LAAG
Foetale/neonatale complicaties en uitkomsten – Verlengde QT-tijd							
1	Observationele studies ¹⁶	Ernstige beperkingen ¹⁷	Niet van toepassing	Geen ernstige indirectheid	Ernstige imprecisie ¹⁸	Mogelijk	ZEER LAAG

¹ Prospectief (Sivojelezova 2005, Malm 2005) en Retrospectief (Oberlander 2006, Toh 2009, Costei 2002, Davis 2007, Wen 2006, en Casper 2003)

² de meerderheid van de studies corrigeerde niet voor alle belangrijke confounders (alcohol, roken, ernst van de depressie)

³ Prospectief (Sivojelezova 2005, Oberlander 2004, Nulman 2002, Heikkinen 2002, Kulin 1998, Rampono 2009, Suri 2004) en Retrospectief (Oberlander 2006)

⁴ Malm 2005

⁵ Geen informatie over co-medicatie. Wel gecorrigeerd voor belangrijke confounders.

⁶ Slechts 1 studie maar wel van redelijke omvang (n=1782).

⁷ Oberlander 2006, Malm 2005 en Toh 2009. Malm had als afkapwaarde de p2.3 in plaats van p10.

⁸ 1 studie werd uitgevoerd door telefooninterviews met de patiënten (recall bias, Toh 2009) en een andere studie rapporteerde niet of co-medicatie gebruikt werd (Malm 2005).

⁹ Laine 2003, Sivojelezova 2005, Malm 2005, Oberlander 2006

¹⁰ Niet in alle studies gecorrigeerd voor de belangrijkste confounders. Studiepopulatie niet altijd duidelijk omschreven.

¹¹ Malm 2005, Sivojelezova 2005. Hebben alleen gekeken naar SSRI blootstelling in het 3^e trimester versus geen blootstelling in het 3^e trimester

¹² Levinson-Castiel 2006 en Oberlander 2004

¹³ Geen of slechts gedeeltelijke blinderen van de zorgverlener die de beoordeling van de pasgeborene deed.

¹⁴ Kieler 2012, Kallen 2008, Chambers 2006 en Wilson 2011

¹⁵ Onduidelijk of er co-medicatie werd gebruikt

¹⁶ Dubnov Raz 2008

¹⁷ Geen rekening gehouden met alcohol gebruik of roken. Pasgeborenen met Apgarscore <7 werden geëxcludeerd.

¹⁸ Enige studie die hierover werd gevonden (n=104).

Conclusies uit de literatuur

Kwaliteit van bewijs: LAAG	Er zijn aanwijzingen dat SSRI-gebruik in de zwangerschap: a. geassocieerd is met groei onder de 10^e percentiel (SGA) b. geassocieerd is met een verhoogd risico op NICU opname (bij SSRI-gebruik in derde trimester) c. geassocieerd is met symptomen van matige neonatale adaptatie d. geassocieerd is met persisterende pulmonale hypertensie (PPHN) e. niet geassocieerd is met vroeggeboorte en serotiniteit Voor PPHN, NICU opname en matige neonatale adaptatie is alleen een verband aangetoond bij SSRI-gebruik in het tweede of derde trimester van de zwangerschap. <i>Sivojelezova 2005, Malm 2005, Oberlander 2006, Tob 2009, Costei 2002, Davis 2007, Wen 2006, Casper 2003, Oberlander 2004, Nulman 2002, Heikkinen 2002, Kulin 1998, Rampono 2009, Suri 2004, Levinson-Castiel 2006, Kallen 2008, Chambers 2006, Wilson 2011, Dubnov Raz 2008, Kieler 2012</i>
Geen bewijs	Er is geen onderzoek gedaan naar het verband tussen SSRI-gebruik in de zwangerschap en lage Apgar score (<7 na 5 minuten), lage navelstreng pH's (<7.0) of opname op de kinderafdeling (niet NICU).
Geen bewijs	Er werd geen adequaat onderzoek verricht naar de invloed van <u>dosering</u> van de SSRI op de ernst van de vroege neonatale symptomen. Evenmin is er onderzoek verricht naar gebruik van <u>afzonderlijke SSRI's</u> in de zwangerschap en eventuele neonatale symptomen.

Overwegingen

De beschikbare literatuur toont aan dat SSRI-gebruik in de zwangerschap geassocieerd is met dysmaturiteit (groei onder de 10^e percentiel), PPHN en met symptomen van matige neonatale adaptatie.

Deze laatstgenoemde adaptatiestoornissen komen bij 25-30% van de kinderen voor.

De meest voorkomende symptomen van adaptatiestoornissen zijn: ademhalingsproblemen, tremoren, hypotonie, gastro-intestinale stoornissen, hoog huilen en slaapstoornissen. De stoornissen ontwikkelen zich meestal binnen de eerste twee dagen na de geboorte en zijn meestal binnen 14 dagen postpartum zonder specifieke interventies verdwenen. Een extra risicofactor voor het ontwikkelen van matige neonatale adaptatie is prematuriteit (Ferreira, 2007). Bij SSRI-gebruik in het derde trimester van de zwangerschap bestaat er een 1,6 tot 4 maal hogere kans op opname van de pasgeborene op een Neonatale Intensive Care Unit vanwege adaptatiestoornissen.

In de studies die een verhoogd risico vonden op PPHN was de kans op deze complicatie 2,1 tot 6,1 maal verhoogd. Vermoedelijk is dit een overschatting gezien het feit dat in deze studies geen onderscheid gemaakt werd tussen primaire en secundaire PPHN (bijvoorbeeld door meconiumaspiratie syndroom, sepsis of pneumonie). In de grootste studie (Kieler, 2012) was het risico op PPHN 2,1 maal verhoogd. PPHN is een ernstige aandoening met een hoge morbiditeit en mortaliteit die spoedbehandeling vereist. De behandeling bestaat uit kunstmatige ventilatie, ondersteuning van de systemische bloeddruk met vulling en inotropica en toediening van NO via inhalatie. Wanneer deze therapie faalt, is extra corporele membraan oxygenatie (ECMO) nodig. Zelfs met deze geavanceerde zorg ligt de mortaliteit nog tussen de 10 en 20%. Het achtergrondrisico op PPHN is laag, ongeveer 0,12 tot 0,2%. Bij een 2,1 maal verhoogde kans zou dit betekenen dat onder de SSRI-gebruiksters de kans op PPHN bij de pasgeborene 0,25 tot 0,4 per 100 is. Het gebruik van SSRI's in de tweede helft van de zwangerschap in Nederland is 2-3%. Het aantal à terme zwangeren met een levend geboren kind bedraagt in Nederland ongeveer 150.000; hiervan gebruiken ongeveer 3.750 zwangeren SSRI's in het laatste trimester. Uitgaande van het feit dat 25% van de zwangeren in Nederland thuis wil bevallen, zullen ongeveer 938 zwangeren die SSRI's gebruiken thuis willen bevallen. Aangezien de verwachting is dat vrouwen die SSRI's gebruiken, vaker in het ziekenhuis onder behandeling zullen zijn en daar willen bevallen betreft het hier een conservatieve schatting. Afhankelijk van de incidentie van PPHN die voor zwangeren met SSRI-gebruik wordt aangehouden (0,25-0,4%) zullen hiervan in theorie 9-15 kinderen PPHN ontwikkelen. Wanneer geen SSRI's gebruikt zouden worden, zouden in deze groep 5-8 kinderen een PPHN ontwikkelen. Om gemiddeld 5 (4 - 7) kinderen met een PPHN eerder te kunnen behandelen, met daardoor een hogere kans op een betere prognose, zouden deze 938 zwangeren in het ziekenhuis moeten bevallen (NNT ca. 190 om 1 baby sneller te kunnen behandelen). Ter vergelijking: de beslissing om bij een stuitligging een sectio te verrichten is gebaseerd op een NNT van 350 om bij 1 baby met stuitligging asfyxie te voorkomen.

Op grond van deze verhoogde kans op PPHN, waarvan de behandeling alleen klinisch mogelijk is, is het het veiligst om zwangeren die in het laatste trimester een SSRI gebruikt hebben de overweging mee te geven poliklinisch te bevallen en daarna de pasgeborene gedurende minimaal twaalf uur klinisch te observeren (onder verantwoordelijkheid van de kinderarts) op symptomen van PPHN

(Robertson, 1999). Op pathofysiologische gronden lijkt PPHN snel (in de eerste uren) na de bevalling op te treden en klinisch zichtbaar te zijn. Uit de literatuur is niet eenduidig op te maken wanneer de symptomen van PPHN voor het eerst postpartum optreden. De werkgroep is van mening dat 12 uur observatie in het kader van de opsporing van PPHN een veilige marge is. Bij twijfel over de toestand van de neonaat zal men de pasgeborene langer observeren of een kinderarts in consult vragen. Dit betekent dat in totaal globaal 3.750 kinderen op deze manier geobserveerd dienen te worden.

Op dit moment bestaat in Nederland een grote variatie in beleid rondom de observatie van pasgeborenen na SSRI-gebruik in de zwangerschap. Meestal wordt 48 uur klinisch geobserveerd (met name wegens het optreden van neonatale adaptatiestoornissen), in een kwart van de ziekenhuizen met monitorbewaking (Wakker-Deelen, 2012). Omdat deze neonatale adaptatiestoornissen geen spoedbehandeling behoeven kan deze observatie naar de mening van de werkgroep op de kraamafdeling of zelfs thuis plaatsvinden. Ouders en zorgverleners moeten geïnformeerd en geïnstrueerd worden, ook op schrift, over de mogelijkheid van het optreden van matige neonatale adaptatie bij SSRI-gebruik (zie bijlage 3. patiëntenfolder). Op dit moment is er geen gevalideerde scorelijst om onttrekkingsverschijnselen bij SSRI-gebruik te kunnen kwantificeren. De veelal in de literatuur gebruikte Finnegan-score of variaties hierop, berusten op de beschrijving van symptomen van onttrekking bij pasgeborenen van verslaafde moeders. De Finnegan-score is niet gevalideerd voor neonatale adaptatiestoornissen bij pasgeborenen na SSRI-gebruik bij de moeders.

Aanbevelingen

Ouders en zorgverleners moeten geïnformeerd en geïnstrueerd worden, ook op schrift, over de mogelijkheid van het optreden van matige neonatale adaptatie bij gebruik van een SSRI (in de tweede helft van de zwangerschap).

Gezien het toegenomen risico op ontwikkelen van PPHN wordt aangeraden om minimaal met een plaatsindicatie* (B-D indicatie: bevalling onder verantwoordelijkheid van de eerstelijns verloskundige of verloskundig huisarts) te bevallen.

*Bevalling onder verantwoordelijkheid van de eerstelijns verloskundige in het ziekenhuis

Vanwege het risico op PPHN wordt aanbevolen de pasgeborene gedurende minimaal 12 uur te observeren (onder verantwoordelijkheid van de kinderarts).

Vanwege het risico op matige neonatale adaptatie wordt aanbevolen de pasgeborene hierna nog gedurende de eerste drie dagen postpartum te observeren. Deze observatie kan thuis of op de kraamafdeling in het ziekenhuis plaatsvinden, door geïnformeerde en geïnstrueerde ouders of zorgverleners (zie bijlage 3).

Literatuur

Casper RC, Fleisher BE, Lee-Ancas JC, Gilles A, Gaylor E, DeBattista A, Hoyne HE. Follow-up of children of depressed mothers exposed or not exposed to antidepressant drugs during pregnancy. *J Pediatr* 2003;142:402-8.

Chambers CD, Hernandez-Diaz S, Van Marter LJ, Werler MM, Louik C, Jones KL, et al. Selective serotonin-reuptake inhibitors and risk of persistent pulmonary hypertension of the newborn. *N Engl J Med* 2006;354:579-87.

Costei AM, Kozer E, Ho T, Ito S, Koren G. Perinatal outcome following third trimester exposure to paroxetine. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2002;156:1129-32.

Davis RL, Rubanowice D, McPhillips H, Raebel MA, Andrade SE, Smith D, Yood MU, Platt R. Risks of congenital malformations and perinatal events among infants exposed to antidepressant medications during pregnancy. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2007;16:1086-94.

Dubnov-Raz G, Juurlink DN, Fogelman R, Merlob P, Ito S, Koren G, Finkelstein Y. Antenatal use of selective serotonin-reuptake inhibitors and QT interval prolongation in newborns. *Pediatrics* 2008;122:e710-5.

Ferreira E, Carceller AM, Afogué C, Martin BZ, Bérard A. Effects of selective serotonin reuptake inhibitors and venlafaxine during pregnancy in term and preterm neonates. *Pediatrics* 2007;119:52-9.

Heikkinen T, Ekblad U, Kero P, Ekblad S, Laine K. Citalopram in pregnancy and lactation. *Clin Pharmacol Ther* 2002;72:184-91.

Kallen B, Olausson PO. Maternal use of selective serotonin re-uptake inhibitors and persistent pulmonary hypertension of the newborn. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2008;17:801-6.

Kieler H, Artama M, Engeland A, Ericsson O, Furu K, Gissler M, Nielsen RB, Nørgaard M, Stephansson O, Valdimarsdottir U, Zoega H, Haglund B. 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* 2011;12;344:d8012. doi: 10.1136/bmj.d8012.

Kulin NA, Pastuszak A, Sage SR, Schick-Boschetto B, Spivey G, Feldkamp M, et al. Pregnancy outcome following maternal use of the new selective serotonin reuptake inhibitors; A prospective controlled multicenter study. *J Am Med Assoc* 1998;279:609-10.

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;60:720-6.

Levinson-Castiel R, Merlob P, Linder N, Sirota L, Klinger G. Neonatal abstinence syndrome after in utero exposure to selective serotonin reuptake inhibitors in term infants. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2006;160:173-6.

Malm H, Klaukka T, Neuvonen PJ. Risks associated with selective serotonin reuptake inhibitors in pregnancy. *Obstet Gynecol* 2005;106:1289-96.

Nulman I, Rovet J, Stewart DE, Wolpin J, Pace-Asciak P, Shuhaiber S, Koren G. Child development following exposure to tricyclic antidepressants or fluoxetine throughout fetal life: a prospective, controlled study. *Am J Psychiatry* 2002;159:1889-95.

Oberlander TF, Misri S, Fitzgerald CE, Kostaras X, Rurak D, Riggs W. Pharmacologic factors associated with transient neonatal symptoms following prenatal psychotropic medication exposure. *J Clin Psychiatry* 2004;65:230-7.

Oberlander TF, Warburton W, Misri S, Aghajanian J, Hertzman C. Neonatal outcomes after prenatal exposure to selective serotonin reuptake inhibitor antidepressants and maternal depression using population-based linked health data. *Arch Gen Psychiatry* 2006;63:898-906.

Pastuszak A, Schick-Boschetto B, Zuber C, Feldkamp M, Pinelli M, Sihn S, et al. Pregnancy outcome following first-trimester exposure to fluoxetine (Prozac). *J Am Med Assoc* 1993;269:2246-8.

Rampono J, Simmer K, Ilett KF, Hackett LP, Doherty DA, Elliot R, et al. Placental transfer of SSRI and SNRI antidepressants and effects on the neonate. *Pharmacopsychiatry* 2009;42:95-100.

Roberton 3th edition. Neonatology. Edinbrugh 1999.

Sanz EJ, 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[9458]:482-7.

Sivojelezova A, Shuhaiber S, Sarkissian L, Einarson A, Koren G. Citalopram use in pregnancy: Prospective comparative evaluation of pregnancy and fetal outcome. *Am J Obstet and Gyn* 2005;193:2004-9.

Suri R, Altshuler L, Hendrick V, Rasgon N, Lee E, Mintz J. The impact of depression and fluoxetine treatment on obstetrical outcome. *Arch Womens Ment Health* 2004;7:193-200.

Toh S, Mitchell AA, Louik C, Werler MM, Chambers CD, Hernandez-Diaz S. Antidepressant use during pregnancy and the risk of preterm delivery and fetal growth restriction. *J Clin Psychopharmacol* 2009;29:555-60.

Wakker-Deelen A, de Mol A. Maternaal SSRI gebruik in de zwangerschap, postpartum beleid in Nederland bij de pasgeborene. Voordracht Vlaams-Nederlandse Neonatologendag 2012, 11 mei 2012.

Wen SW, Yang Q, Garner P, Fraser W, Olatunbosun O, Nimrod C, Walker M. Selective serotonin reuptake inhibitors and adverse pregnancy outcomes. *Am J Obstet Gynecol* 2006;194:961-6.

Wilson KL, Zelig CM, Harvey JP, Cunningham BS, Dolinsky BM, Napolitano PG. Persistent pulmonary hypertension of the newborn is associated with mode of delivery and not with maternal use of selective serotonin reuptake inhibitors. *Am J Perinatol* 2011;28:19-24.

Hoofdstuk 5 Effecten van SSRI-gebruik tijdens de zwangerschap op het kind

5.3 Late effecten op het kind

Uitgangsvraag:

1. Is er een verband tussen SSRI-gebruik in de zwangerschap en late gevolgen bij het kind inzake motoriek, cognitie, gedrag en sociaal emotionele ontwikkeling?
2. Is er een verschil in late gevolgen bij gebruik van verschillende SSRI's in de zwangerschap?
3. Welke factoren dragen bij aan het optreden van late gevolgen inzake motoriek, cognitie, gedrag en sociaal emotionele ontwikkeling (dosering, prematuriteit, dysmaturiteit, duur van de expositie, macrosomie, tijdstip van expositie)?
4. Welke SSRI's hebben de voorkeur voor gebruik in de zwangerschap met betrekking tot het risico op late gevolgen op motoriek, cognitie, gedrag en sociaal emotionele ontwikkeling bij het kind?

Inleiding

Bij het afwegen van de voor- en nadelen van het voorschrijven van SSRI's in de zwangerschap en tijdens lactatie is naast kennis over de risico's op korte termijn ook kennis noodzakelijk over lange termijn effecten op het kind van pretenatale blootstelling aan SSRI's. In dit hoofdstuk wordt specifiek aandacht besteed aan de ontwikkeling van het kind in brede zin (motoriek, cognitie, gedrag en sociaal emotionele ontwikkeling). We spreken van lange termijn effecten als deze na de leeftijd van twee jaar zijn vastgesteld, omdat er bij kinderen jonger dan twee jaar nog teveel variatie in de ontwikkeling is.

Samenvatting van de literatuur

Van de 174 gevonden artikelen bleken er vijf bruikbaar voor het beantwoorden van onze vraagstellingen (zie bijlage 4 voor de zoekverantwoording en bijlage 6 voor de evidence tabel 6.5.3).

Voor de uitkomstmaat motorische effecten werden geen studies gevonden met gegevens specifiek na de leeftijd van twee jaar. De vier studies (322 kinderen) die emotionele, sociale en gedragseffecten onderzochten vonden geen verschil tussen kinderen die prenataal blootgesteld waren aan SSRI's en kinderen die hieraan niet blootgesteld waren (Misri, 2006; Nulman, 1997; Nulman, 2002; Oberlander, 2007). Gezien de studiebeperkingen: onduidelijke patiëntselectie, hoge 'loss to follow-up' en de kleine onderzoeksgroep werd het bewijsniveau van deze artikelen beoordeeld als zeer laag. Ook de drie studies die cognitieve effecten bestudeerden vonden geen verschillen in beide groepen kinderen

(zeer lage kwaliteit bewijs) (Nulman, 1997; Nulman, 2002; Oberlander, 2007).

1. GRADE tabel: Is er een verband tussen SSRI-gebruik in de zwangerschap en late gevolgen bij het kind inzake motoriek, cognitie, gedrag en sociaal emotionele ontwikkeling?

Beoordeling van Kwaliteit							Kwaliteit
Aantal studies	Studie ontwerp	Studie beperkingen	Inconsistentie	Indirectheid	Imprecisie	Andere opmerkingen	
Motorische effecten (meetinstrumenten BSID, Aims)							
4†	Observationele studies	Ernstige studiebeperkingen ¹	Geen ernstige inconsistentie	Geen ernstige indirectheid ²	Ernstige imprecisie ³	Geen	ZEER LAAG
Emotionele, sociale en gedragseffecten (meetinstrumenten CBCL, BSID, SST)							
4†	Observationele studies	Ernstige studiebeperkingen ¹	Geen ernstige inconsistentie	Geen ernstige indirectheid ²	Ernstige imprecisie ³	Geen	ZEER LAAG
Cognitieve effecten (IQ meting)							
3‡	Observationele studies	Ernstige studiebeperkingen ⁴	Geen ernstige inconsistentie	Geen ernstige indirectheid	Ernstige imprecisie ⁵	Geen	ZEER LAAG

† Misri 2006, Nulman 1997, Nulman 2002, Oberlander 2007; ‡ Nulman 1997, Nulman 2002 en Oberlander 2007

¹In alle studies is het onduidelijk hoe de selectie van de vrouwen plaatsvond of hoeveel vrouwen uitvielen bij follow up (indien dit wel was weergegeven was de loss to follow up zeer hoog)

²De studie van Nulman voerde de test uit tussen de leeftijd van 16 en 86 maanden. Dat is een grote spreiding en betekent dat een deel jonger zal zijn geweest dan onze afkapwaarde van 2 jr. Gemiddelde echter boven deze leeftijd (33±14 maanden). Geen reden voor downgraden.

³Alle studies hebben een lage sample size.

⁴Loss to follow up niet duidelijk.

⁵Lage sample size.

Uitgangsvragen 2 t/m 4

Voor de overige uitgangsvragen werden geen studies gevonden die voldeden aan de inclusiecriteria.

Het is daarom niet duidelijk of er een verband is tussen prenatale blootstelling aan SSRI's en het risico op late effecten op het kind; of deze eventuele associatie verschillend is voor de verschillende SSRI's en welke factoren (dosering, prematuriteit, dysmaturiteit, duur van de expositie, macrosomie en tijdstip van expositie) bijdragen aan het optreden van deze late effecten op het kind.

Conclusies uit de literatuur

Uitgangsvraag 1 en 2:

Geen bewijs	Er zijn geen studies gevonden die de psychomotorische ontwikkeling (leeftijd kind >2 jaar) vergelijken tussen kinderen die prenataal blootgesteld zijn aan SSRI's en kinderen die niet aan SSRI's zijn blootgesteld.
--------------------	--

Kwaliteit van bewijs: ZEER LAAG	Op de lange termijn (leeftijd kind >2 jaar) is geen verschil aangetoond in het risico op gedragsproblematiek of cognitieve ontwikkelingsstoornissen (IQ) tussen kinderen die prenataal blootgesteld zijn aan SSRI's en kinderen die niet aan SSRI's zijn blootgesteld. <i>Misri 2006, Nulman 1997, Nulman 2002, Oberlander 2007</i>
---	--

Uitgangsvraag 3:

Geen bewijs	In de beschikbare studies ontbreekt een goede subgroepanalyse om te bepalen of het type SSRI waaraan het kind prenataal blootgesteld werd van invloed is op eventuele late gevolgen bij het kind (motoriek, cognitie, gedrag en sociaal emotionele ontwikkeling).
--------------------	---

Uitgangsvraag 4:

Geen bewijs	Er is geen onderzoek verricht naar het effect van specifieke factoren zoals dosering, duur van de expositie, tijdstip van de expositie van de SSRI en het optreden van late effecten op motoriek, cognitie, gedrag en sociaal emotionele ontwikkeling bij het kind.
--------------------	---

Overwegingen

Hoewel het literatuuronderzoek geen verschil vond op het gebied van cognitieve, emotionele, sociale en gedragseffecten tussen kinderen die prenataal blootgesteld waren aan SSRI's en kinderen die hieraan niet blootgesteld waren, kunnen lange termijn effecten niet uitgesloten worden. Er is een zeer beperkt aantal studies, de studiebeperkingen zijn groot en voor de invloed op de motorische ontwikkeling op de leeftijd van twee jaar of ouder werden zelfs geen kwalitatief goede onderzoeken gevonden. Voor de invloed op de motorische ontwikkeling op de leeftijd van twee jaar of ouder werden zelfs geen kwalitatief goede onderzoeken gevonden.

Subtiele effecten op de kwaliteit van de motoriek, specifieke executieve functies, aandacht en gedrag zijn in theorie wel mogelijk, gezien de functie van serotonine in het zich ontwikkelende brein en gegevens uit dierproeven. Deze zullen zich mogelijk pas vanaf de schoolleeftijd openbaren. Follow-up onderzoek op die leeftijd is nog niet verricht. Bij proefdieren is gebleken dat er blijvende gedragsveranderingen optreden na toediening van SSRI's in de perinatale periode. Het betreft veranderingen in motoriek, verminderde seksuele activiteit en competentie, toegenomen alcoholconsumptie en een toename van periodes van REM-slaap. Daarnaast is een permanente ontregeling van de hypothalamus-hypofyse-bijnieras (HPA-as) beschreven. Onderzoek van de hersenen van deze proefdieren toonde aan dat er een permanente herstructurering van de serotonerge netwerken had plaatsgevonden. Toediening van een vergelijkbare dosis en duur van SSRI's aan volwassen proefdieren leidde niet tot permanente gedragsveranderingen of veranderingen van de serotonerge netwerken. Dit duidt erop dat in proefdieren blijvende schade alleen optreedt als het serotoninemetabolisme gedurende een kritische periode in de ontwikkeling verstoord wordt.

De relevantie van deze gevonden effecten in proefdieren voor de mens is onduidelijk. De werkgroep meent daarom dat de lange termijn effecten na prenatale blootstelling aan SSRI's nog onvolledig

onderzocht zijn en dat klinisch relevante effecten op de lange termijn nog niet uitgesloten kunnen worden.

Zeer recent is een publicatie verschenen die een verband legt tussen SSRI-gebruik in de zwangerschap en een diagnose van autisme spectrum disorder (ASD) bij het kind op de leeftijd van gemiddeld 3,7 jaar (Croen, 2011). Het betreft een databaseonderzoek waarin bij kinderen met de diagnose ASD retrospectief werd gekeken naar SSRI-gebruik (in feite: het ophalen van de betreffende medicatie uit een apotheek) van de moeder tijdens de zwangerschap; er werden per casus vijf gematchte controles gezocht. Het gebruik van een SSRI in het eerste trimester van de zwangerschap zou een OR van 3,8 geven op autisme.

De auteurs zelf houden veel slagen om de arm en concluderen dat SSRI-gebruik waarschijnlijk geen belangrijke risicofactor is voor het ontstaan van autisme bij het kind. De genetische component is waarschijnlijk veel groter.

Aanbevelingen

Bij gebruik van SSRI's tijdens de zwangerschap zijn de effecten bij de pasgeborene op lange termijn onvoldoende onderzocht. Over de mogelijke risico's dienen patiënte en haar partner te worden ingelicht.

Literatuur:

Misri S, Reebye P, Kendrick K, Carter D, Ryan D, Grunau RE, Oberlander TF. Internalizing behaviors in 4-year-old children exposed in utero to psychotropic medications. *Am J Psychiatry* 2006;163:1026-32.

Nulman I, Rovet J, Stewart DE, Wolpin J, Gardner HA, Theis JG, Kulin N, Koren G. Neurodevelopment of children exposed in utero to antidepressant drugs. *N Engl J Med* 1997;23;336:258-62.

Nulman I, Rovet J, Stewart DE, Wolpin J, Pace-Asciak P, Shuhaiber S, Koren G. Child development following exposure to tricyclic antidepressants or fluoxetine throughout fetal life: a prospective, controlled study. *Am J Psychiatry* 2002;159:1889-95.

Oberlander TF, Reebye P, Misri S, Papsdorf M, Kim J, Grunau RE. Externalizing and attentional behaviors in children of depressed mothers treated with a selective serotonin reuptake inhibitor antidepressant during pregnancy. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2007;161:22-9.

Hoofdstuk 6 Lactatie en SSRI-gebruik

Uitgangsvragen:

1. In hoeverre worden SSRI's uitgescheiden in de borstvoeding (per middel, dosering en tijdstip)?
2. Wat zijn de vroege neonatale effecten (van SSRI-bevattende borstvoeding op het kind)?
3. Wat zijn de lange termijn effecten van SSRI-bevattende borstvoeding op het kind?
4. Is er een verschil in associatie tussen gebruik van verschillende SSRI's tijdens de lactatie en effecten op het kind?
5. Welke SSRI's hebben de voorkeur voor gebruik tijdens de lactatieperiode?

Inleiding

Er bestaat onduidelijkheid over het te voeren beleid inzake borstvoeding bij vrouwen die een SSRI (gaan) gebruiken. Het gaat hierbij om de afweging van de positieve effecten van het geven van borstvoeding voor de pasgeborene en de moeder en de mogelijk schadelijke effecten van SSRI-bevattende borstvoeding voor de pasgeborene. Van belang is om te weten of de verschillende SSRI's daadwerkelijk in borstvoeding uitgescheiden worden (en in welke mate) en of deze invloed hebben op het kind op korte of lange termijn. In dit hoofdstuk wordt behandeld of vrouwen met SSRI-gebruik in de lactatieperiode borstvoeding veilig kunnen geven (en welk type SSRI dan de voorkeur verdiend) of dat flesvoeding de voorkeur heeft.

Het risico op exacerbatie van de psychiatrische ziekte bij de moeder in geval van wel of geen SSRI-behandeling wordt in dit hoofdstuk besproken bij de overwegingen maar is geen onderwerp van deze richtlijn.

Samenvatting van de literatuur

Tijdens het selectieproces van de literatuur blijkt dat de beschikbare kennis voornamelijk gebaseerd is op casereports en caseseries. Deze worden vervolgens in diverse (vooral beschrijvende) reviews weergegeven. De werkgroep heeft voor dit hoofdstuk dan ook besloten de criteria voor selectie van literatuur waar nodig iets te versoepelen en niet alleen RCT's en cohortstudies mee te nemen maar ook systematische reviews van caseseries.

In totaal werden er van de 232 gevonden artikelen zes geselecteerd voor inclusie (zie bijlage 4 voor de zoekverantwoording en bijlage 6 voor de evidence tabel 6.6).

Uitgangsvraag 1

In hoeverre worden SSRI's uitgescheiden in de borstvoeding (per middel, dosering en tijdstip)?

De mate van uitscheiding van SSRI's is per middel verschillend. Bij borstvoedende moeders die

paroxetine en sertraline gebruiken worden over het algemeen onmeetbare concentraties van het middel in het bloed van het kind gevonden; bij fluoxetine- en citalopramgebruik kunnen relatief hoge plasmaconcentraties bij het kind gemeten worden (tot respectievelijk 8% en 10% van de maternale concentratie). (Weissman, 2004; Gentile, 2007). Bij gebruik van fluoxetine en citalopram tijdens borstvoeding werden ook de hoogste relatieve kinddoses gevonden, respectievelijk 2,2-12% en 3-10% (Berle, 2011; Kristensen, 1999; Taddio, 1996; Yoshida, 1998). Voor fluvoxamine, paroxetine en sertraline werden lage relatieve kinddoses gevonden (alle <3%, Berle, 2011). De relatieve kinddosis is de dosis van het geneesmiddel van het kind per kg lichaamsgewicht uitgedrukt als percentage van de maternale dosis per kg lichaamsgewicht. Bij een percentage <10% wordt de blootstelling aan het geneesmiddel over het algemeen als te verwaarlozen beschouwd.

Figuur 8.1

Table 1. Infant Doses and Plasma Concentrations of Newer Antidepressants after Excretion in Breast Milk

Drug	Approximate Number of Mother/Infant Pairs Studied ¹	Absolute Infant Dose (mg/dl) ²	Relative Infant Dose (%) ³	Absolute Infant Plasma Concentrations (ng/ml)	Relative Infant Plasma Concentrations (%) ⁴
Selective serotonin reuptake inhibitors					
Citalopram	80 ¹²	0.14	3-10	Negligible ⁵	Up to 10 ⁶
Escitalopram	12	0.04	3-6	<5	<4
Fluoxetine ⁷	149	0.14	<12	Up to 100 ⁸	Up to 80 ⁸
Fluvoxamine	12	0.12	<2	Not detected ⁹	-
Paroxetine	119	0.03	0.5-3	Not detected ⁹	-
Sertraline	145	0.04	0.5-3	Not detected ⁹	-
Other antidepressants					
Venlafaxine ¹⁰	23 ¹³	0.50	6-9	Up to 40	Up to 30
Duloxetine	6 ¹⁴	<0.03	<1	Not detected ⁹	-
Reboxetine	4	0.03	1-3	<5	<2
Bupropion ¹¹	20 ¹⁵	0.20	2	Not detected ⁹	-
Mirtazapine	11 ¹⁶	0.04	0.5-3	0.2 ¹⁶	<1 ¹⁶

¹ The numbers given here are the sum of the number of cases included in the review by Weissmann *et al.* [27], the number of cases included in the review by Lanza di Scalea *et al.* [7], and the number of cases obtained from literature published after the Lanza di Scalea review was completed. The new references are shown in footnotes 12-16.

² Calculated for an infant with a body weight of 5 kg, and assuming a daily milk intake of 150 ml/kg body weight.

³ Infant daily dose per kg body weight expressed as a percentage of maternal daily dose per kg body weight. A value below 10 % is generally considered negligible.

⁴ Infant plasma concentration expressed either as a percentage of the measured maternal plasma concentration or as a percentage of what could be considered a low therapeutic concentration in adults [61].

⁵ In most cases below the lower limits of detection for the analytical methods employed, which were mostly in the range of 2-5 ng/ml. However, in a few cases, which also have been associated with suspected adverse effects, concentrations up to 15 ng/ml have been found.

⁶ In a few cases, which also have been found associated with suspected adverse effects, concentrations up to about 50 % of the therapeutic concentration range have been found.

⁷ The values represent the sum of fluoxetine and the active metabolite norfluoxetine.

⁸ In some cases, which also have been associated with suspected adverse effects, as high as about 500 ng/ml, i.e., clearly within the therapeutic concentration range.

⁹ Below the lower limits of detection for the analytical methods employed, which were mostly in the range of 1-5 ng/ml.

¹⁰ The values represent the sum of venlafaxine and the active metabolite O-desmethylvenlafaxine.

¹¹ Including one or several of the active metabolites of bupropion.

¹² One new case (cf. footnote 1) is obtained from Werremeyer, 2009 [62].

¹³ Thirteen new cases (cf. footnote 1) are obtained from Newport *et al.*, 2009 [43].

¹⁴ One new case (cf. footnote 1) is obtained from Briggs *et al.*, 2009 [63].

¹⁵ Four new cases (cf. footnote 1) are obtained from Davis *et al.*, 2009 [64].

¹⁶ One new case (cf. footnote 1) is obtained from Tonn *et al.*, 2009 [65]. In this case, the infant plasma concentration was 10 ng/ml, corresponding to about 30 % of the maternal plasma concentration.

Bron: Berle, 2011.

Uitgangsvraag 2

Wat zijn de vroege neonatale effecten van SSRI-bevattende borstvoeding op het kind?

In totaal werden drie studies geïncludeerd. In een prospectief cohortonderzoek vergeleek men de ongunstige effecten op kinderen van moeders die citalopram gebruikten tijdens de lactatie (n=31) met vrouwen die depressief waren maar geen medicatie gebruikten (n=12) en vrouwen die niet depressief waren en geen medicatie gebruikten (n=31) (Lee, 2004). Men vond geen verschil in ongunstige effecten (*adverse events* gedefinieerd als *any clinical events in the infants for which they may or may not have sought medical attention*) tussen kinderen met SSRI-blootstelling door borstvoeding en kinderen zonder SSRI-blootstelling door borstvoeding (beide groepen). Ook Heikkinen (2002) onderzocht citalopramgebruik tijdens de lactatie in een prospectief cohortonderzoek (n=11) en vond geen verschil in ontwikkeling van het kind (onderzoek door een kinderarts) in het eerste jaar. Met een soortgelijke opzet onderzocht Heikkinen (2003) ook het effect van fluoxetineblootstelling door borstvoeding op de ontwikkeling van het kind op de leeftijd van twee weken, twee maanden, zes maanden en een jaar (onderzoek door kinderarts en fysiotherapeut). Tussen de twee groepen werden geen significante verschillen gevonden in ontwikkeling, waarbij opgemerkt moet worden dat de uitkomstmaat geclassificeerd werd als ‘normaal’ en ‘abnormaal’.

Uitgangsvraag 3

Wat zijn de lange termijn effecten van SSRI-bevattende borstvoeding op het kind?

Er zijn onvoldoende gegevens beschikbaar over de lange termijn effecten (leeftijd kind >2 jaar) van SSRI-bevattende borstvoeding op het kind. In de eerder vermelde studies van Heikkinen werd de neurologische ontwikkeling van de kinderen op éénjarige leeftijd onderzocht (n=11). Hierbij werden geen verschillen vastgesteld (Heikkinen, 2002; Heikkinen, 2003).

Uitgangsvraag 4

Is er een verschil in associatie tussen gebruik van verschillende SSRI's tijdens de lactatie en effecten op het kind?

Voor het antwoord op deze vraag wordt verwezen naar uitgangsvraag 1.

Uitgangsvraag 5

Welke SSRI's hebben de voorkeur voor gebruik tijdens de lactatieperiode?

Voor het antwoord op deze uitgangsvraag wordt verwezen naar hoofdstuk 8.

GRADE tabel 1: In hoeverre worden SSRI's uitgescheiden in de borstvoeding (per middel, dosering en tijdstip)?

Beoordeling van Kwaliteit						Kwaliteit
Aantal studies	Studie ontwerp	Studie beperkingen	Inconsistentie	Indirectheid	Imprecisie	

Concentratie SSRI's in borstvoeding							
-	Observationele studies ¹	-	-	-	-	-	-
Directe effecten van SSRI bevattende borstvoeding op het kind							
3	Observationele studies	Ernstige studie beperkingen ²	Geen ernstige inconsistentie	Geen ernstige indirectheid	Ernstige imprecisie ³	Geen	ZEER LAAG
Late effecten van SSRI bevattende borstvoeding op het kind (motorische ontwikkeling, cognitie, gedrag en sociaal emotionele ontwikkeling)							
0	Geen bewijs	-	-	-	-	-	-

¹ Niet geschikt om in te vullen in GRADE tabel. Systematic reviews gebruikt die de gegevens voornamelijk baseren op casereports, wat neer komt op maximaal laag, maar waarschijnlijk zeer lage kwaliteit van bewijs (Berle 2011, Gentile 2007, Kristensen 1999, Taddio 1996, Weissman 2004 en Yoshida 1998)

² Niet gerapporteerd of de beoordelaar van de uitkomstmaat geblindeerd was in 2 studies. Populatie niet duidelijk omschreven in 2 studies. 2 studies onduidelijk hoe het onderzoek gefinancierd werd. In 1 studie middelengebruik niet gerapporteerd.

³ Lee 2004, Heikkinen 2002, Heikkinen 2003. Totaal 53 patiënten onderzocht. Alleen de SSRI's fluoxetine en citalopram werden voor deze uitkomstmaat onderzocht.

Conclusies uit de literatuur

Uitgangsvragen 1 en 4:

Kwaliteit van bewijs: ZEER LAAG	Bij maternaal fluoxetine- en citalopramgebruik werden de hoogste relatieve kinddoses gevonden, respectievelijk 2,2-12% en 3-10%. <i>Berle 2011, Weissman 2004, Gentile 2007</i>
---	--

Kwaliteit van bewijs: ZEER LAAG	Plasmaconcentraties van SSRI's gemeten in borstgevoede kinderen van wie de moeder een SSRI gebruikt zijn onmeetbaar tot laag (<5 ng/ml). Alleen voor fluoxetine was de plasmaconcentratie hoger (tot 100 ng/ml). <i>Berle 2011, Weissman 2004, Gentile 2007</i>
---	--

Uitgangsvraag 2:

Kwaliteit van bewijs: ZEER LAAG	Er is weinig informatie beschikbaar over de vroege neonatale effecten van blootstelling aan SSRI's door borstvoeding. Er werden geen nadelige vroege neonatale effecten gerapporteerd. <i>Lee 2004, Heikkinen 2002, Heikkinen 2003</i>
---	---

Uitgangsvraag 3:

Geen bewijs	Er zijn geen gegevens bekend over de lange termijn effecten (leeftijd kind >2 jaar) van SSRI-bevattende borstvoeding op motorische ontwikkeling, cognitie, gedrag en sociaal emotionele ontwikkeling van het kind.
--------------------	--

Overwegingen

SSRI's worden in borstvoeding uitgescheiden, maar voor de meeste SSRI's is de borstvoeding/maternale plasma ratio <1, met uitzondering van de SSRI's sertraline, citalopram en fluvoxamine. Deze SSRI's zijn het meest lipofiel. Vanwege de lipofiliteit van SSRI's bevat achtermelk ook hogere concentraties aan SSRI's dan voormelk. De borstvoeding/maternale plasma ratio zegt helaas weinig over de hoeveelheid die het kind daadwerkelijk binnen krijgt.

Plasmaconcentraties van SSRI's, gemeten in borstgevoede kinderen van wie de moeder een SSRI gebruikt zijn onmeetbaar tot laag. Voor sertraline, paroxetine en fluvoxamine werden onmeetbare waarden gevonden; het aantal onderzochte kinderen bij fluvoxamine was echter zeer klein (n =12).

Bij matернаal fluoxetine- en citalopramgebruik werden de hoogste relatieve kinddoses gevonden, respectievelijk 2,2-12% en 3-10%. (Een dosis van <10% van de maternale dosis/kg lichaamsgewicht wordt algemeen als te verwaarlozen beschouwd). De actieve metaboliet van fluoxetine is norfluoxetine. Norfluoxetine heeft een lange halfwaardetijd (4-16 dagen), waardoor accumulatie bij het geven van borstvoeding kan ontstaan. In de studies waarbij hoge SSRI-concentraties gevonden werden hadden de meeste kinderen een leeftijd van 2-4 maanden en dus een nog niet volledig rijpe lever. Het vermogen om deze medicatie te metaboliseren neemt vanaf de leeftijd van drie maanden geleidelijk toe. Voor prematuur geboren kinderen en à terme geboren kinderen van een tot twee weken oud zal het vermogen om SSRI's te metaboliseren minder zijn ten opzichte van oudere à terme geboren kinderen.

Er zijn slechts weinig studies verricht naar de directe effecten van SSRI-bevattende borstvoeding op de pasgeborene en het aantal onderzochte kinderen in deze studies was klein. In de drie studies die in totaal slechts 53 patiënten bevatten werden geen nadelige effecten gevonden. Er is wel een aantal casereports verschenen die nadelige effecten van SSRI's in borstgevoede kinderen meldden. De meeste effecten werden bij gebruik van fluoxetine en citalopram gezien: kolieken, voedingsproblemen, slaapproblemen, veel huilen en prikkelbaarheid. Er zijn geen gegevens bekend over de lange termijn effecten (leeftijd kind >2 jaar) van SSRI-bevattende borstvoeding op motorische ontwikkeling, cognitie, gedrag en sociaal emotionele ontwikkeling van het kind.

Vanwege hun onmeetbare tot zeer lage concentraties in het serum van de pasgeborene zijn sertraline en paroxetine middel van eerste keus bij behandeling van postpartum depressie waarbij de moeder borstvoeding wil geven. Over fluvoxamine zijn onvoldoende gegevens bekend. Fluoxetine en citalopram worden vanwege hun hoge relatieve kinddosis ontraden. Echter wanneer behandeling met fluoxetine of citalopram reeds tijdens de zwangerschap gestart is en effectief is, kan deze gecontinueerd worden, omdat tot op heden geen ernstige negatieve effecten bij de pasgeborene gevonden zijn (ondanks de lange halfwaarde tijd van (nor) fluoxetine).

Een aantal auteurs adviseert bij gebruik van SSRI's tijdens de lactatie verdere controle van de pasgeborene op negatieve effecten, vooral bij prematuur geboren kinderen, zieke kinderen en pasgeborenen met een laag geboortegewicht (Gentile, 2007; di Scalea, 2009).

Om de blootstelling van de pasgeborene aan SSRI's zo laag mogelijk te houden adviseert een aantal auteurs om net voor inname van de medicatie te voeden en voeden ten tijde van de maternale piekconcentratie te vermijden,. De piek van de concentraties in de moedermelk loopt echter achter op de piek in het plasma en of deze maatregelen ook klinisch relevant zijn is niet onderzocht.

Aanbevelingen

Bij het voorschrijven of continueren van een SSRI tijdens de lactatieperiode dienen onderstaande gegevens met de patiënt en haar partner besproken te worden:

- Er is zeer weinig onderzoek verricht naar directe effecten op de pasgeborene.
- Tot op heden zijn geen ernstige negatieve effecten aangetoond.
- Effecten op lange termijn zijn onvoldoende onderzocht.

Er is te weinig onderzoek beschikbaar naar de directe effecten op het kind om een uitspraak te doen naar een voorkeur voor een SSRI tijdens de lactatie.

Op basis van gemeten serumconcentraties van het kind en het metabolisme van de middelen is de werkgroep van mening dat:

- fluoxetine en citalopram geen voorkeur verdienen om mee te beginnen tijdens de lactatie. Wanneer behandeling met fluoxetine of citalopram reeds tijdens of voor de zwangerschap gestart is en effectief is, kan deze gecontinueerd worden, omdat tot op heden geen ernstige negatieve effecten bij de pasgeborene gevonden zijn.
- paroxetine en sertraline tijdens de lactatie de voorkeur verdienen
- er onvoldoende gegevens zijn om escitalopram en fluvoxamine tijdens de lactatie aan te bevelen of te ontraden.

Ziekte van het kind, prematuriteit, laag geboortegewicht en welke SSRI en in welke dosering dienen bij deze beslissing meegewogen te worden.

Literatuur

Berle JO, Spigset O. Antidepressant use during breastfeeding. *Current Women's Health Reviews* 2011;7:28-34.

Epperson CN, Jatlow PI, Czarkowski K, Anderson GM. Maternal fluoxetine treatment in the postpartum period: effects on platelet serotonin and plasma drug levels in breastfeeding mother-infant pairs. *Pediatrics* 2003;112:e425.

Gentile S. Use of contemporary antidepressants during breastfeeding: a proposal for a specific safety index. *Drug Saf* 2007;30:107-21.

Gentile S, Rossi A, Bellantuono C. SSRIs during breastfeeding: spotlight on milk-to-plasma ratio. *Arch Womens Ment Health* 2007;10:39-51.

Heikkinen T, Ekblad U, Palo P, Laine K. Pharmacokinetics of fluoxetine and norfluoxetine in pregnancy and lactation. *Clin Pharmacol Ther* 2003;73:330-7.

Heikkinen T, Ekblad U, Kero P, Ekblad S, Laine K. Citalopram in pregnancy and lactation. *Clin Pharmacol Ther* 2002;72:184-91.

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.

Lee A, Woo J, Ito S. Frequency of infant adverse events that are associated with citalopram use during breast-feeding. *Am J Obstet Gynecol* 2004;190:218-21.

Oberlander TF, Grunau RE, Fitzgerald C, Papsdorf M, Rurak D, Riggs W. Pain reactivity in 2-month-old infants after prenatal and postnatal serotonin reuptake inhibitor medication exposure. *Pediatrics* 2005;115:411-25.

di Scalea TL, Wisner KL. Pharmacotherapy of postpartum depression. *Expert Opin Pharmacother* 2009;10:2593-607.

Taddio A, Ito S, Koren G. Excretion of fluoxetine and its metabolite, norfluoxetine, in human breast milk. *J Clin Pharmacol* 1996;36:42-7.

Weissman AM, Levy BT, Hartz AJ, Bentler S, Donohue M, Ellingrod VL, Wisner KL. Pooled analysis of antidepressant levels in lactating mothers, breast milk, and nursing infants. *Am J Psychiatry* 2004;161:1066-78.

Yoshida K, Smith B, Craggs M, Kumar RC. Fluoxetine in breast-milk and developmental outcome of breast-fed infants. *Br J Psychiatry* 1998;172:175-8.

Hoofdstuk 7 Effecten van het staken van SSRI-medicatie in de zwangerschap

Uitgangsvraag:

Wat is de kans op terugval in de psychiatrische ziekte (depressie, paniekstoornis, agorafobie, obsessieve compulsieve stoornis, gegeneraliseerde angststoornis, sociale angststoornis, posttraumatische stress-stoornis) bij staken van de SSRI tijdens de zwangerschap of postpartum?

Inleiding

Bij het afwegen van de voor- en nadelen van het voorschrijven van SSRI's in de zwangerschap en tijdens lactatie is kennis over de risico's van stoppen van deze medicatie bij vrouwen die een SSRI gebruiken vanwege een psychiatrische aandoening noodzakelijk. Omdat de meeste SSRI's voorgeschreven worden ter behandeling of ter preventie van een recidief van een depressie of angststoornis is op deze indicatiegebieden gefocused.

Samenvatting van de literatuur

Van de 45 gevonden artikelen bleek er geen enkele te voldoen aan de opgestelde inclusiecriteria (zie bijlage 4 voor de zoekverantwoording).

Conclusie

Geen bewijs	Geen onderzoek voldeed aan de inclusiecriteria voor het vaststellen van de kans op terugval van een psychiatrische ziekte na het staken van SSRI's in de zwangerschap.
--------------------	--

Overwegingen

De prevalentie van depressie of depressieve klachten tijdens de zwangerschap of eerste drie maanden postpartum is hetzelfde tot hoger vergeleken met die buiten deze periodes en varieert van 6,5% tot 12,9% (Gavin, 2005). Als depressieve symptomen of depressie voor de partus aanwezig zijn, continueren ze meestal in de postpartum periode (Green, 1994). De kans op een (recidief) depressie is groter bij depressies in de voorgeschiedenis, eerdere ernstige en langerdurende depressies, een positieve familieanamnese wat betreft stemmingsstoornissen, eerdere terugval bij het stoppen van medicatie, psychosociale en biologische stressfactoren. De zwangerschap en vooral de postpartum-periode zijn gezien de psychosociale, psychologische en biologische (hormonale) veranderingen perioden van verhoogd risico.

Onderhoudsbehandeling met antidepressieve medicatie halveert het risico op terugval van de depressie ten opzichte van placebobehandeling (Geddes, 2003). Het is aannemelijk dat dit ook geldt tijdens de zwangerschap en de postpartum periode. Een onderzoek van Cohen (2006) geeft daar ook aanwijzingen voor. Dit artikel werd echter niet geïnccludeerd omdat meer dan 5% van de patiëntenpopulatie andere antidepressieve medicatie dan een SSRI gebruikte. Het geeft wel duidelijk aan dat staken van antidepressiva, ongeacht welk type, vlak voor of tijdens de zwangerschap een significant hogere depressie terugval laat zien ten opzichte van het continueren van de medicatie (hazard ratio 5,0; 95% BI 2,8-9,1).

Er zijn ook aanwijzingen voor een grotere kans op terugval van depressie bij staken van een antidepressivum, ongeacht welk type. Aangezien in de praktijk de SSRI's het grootste deel van de groep antidepressiva omvatten zal het beschermende effect tegen terugval van de depressie waarschijnlijk ook de SSRI's betreffen.

In een recent onderzoek werd geen duidelijk effect gevonden op de ontwikkeling van een depressieve episode bij niet-gebruiken of stoppen van een antidepressivum in de zwangerschap. Ook dit artikel werd niet geïnccludeerd omdat: het geen gerandomiseerd onderzoek betrof; het onduidelijk is waarom wel of niet gestopt werd; er >5% andere antidepressiva dan SSRI's gebruikten en ook verschillende antidepressiva succesievelijk gebruikt werden; er ook andere therapieën toegepast werden. Als algemene risicofactoren werden > 4 eerdere episodes en ras (zwart) gevonden.

Wat betreft de angststoornissen is het beloop tijdens zwangerschap en postpartum verschillend, afhankelijk van het type angststoornis. Opgemerkt dient te worden dat er weinig systematisch onderzoek verricht is en indien wel bij kleine patiëntenaantallen en retrospectief en er veel minder bekend is over het beloop van angststoornissen tijdens de zwangerschap en postpartum dan over het beloop van depressie (Ross, 2006).

Paniekstoornis met of zonder agorafobie

Van de paniekstoornis met of zonder agorafobie is het beloop tijdens de zwangerschap globaal genomen bij 70-90% hetzelfde of guntiger, en bij 10-30 % slechter (Bandelow, 2006). In de postpartum periode varieert dit van 0-20% guntiger, 10-80% hetzelfde en 20-100% slechter beloop. Ook debuteert een paniekstoornis nog wel eens in de postpartumperiode. Er is een hoge comorbiditeit (tot 50%) met depressie. Klinische ervaring toont dat een deel van de vrouwen zich tijdens de zwangerschap juist heel goed voelt en na de bevalling een terugval ervaart. In een prospectief onderzoek bleek dat 57% van de vrouwen die eerder voor een paniekstoornis met goed resultaat met een SSRI behandeld waren tijdens een volgende zwangerschap een terugval van de paniekstoornis kregen. Dit percentage was hoger dan het terugvalpercentage buiten de zwangerschap (25%) (Dannon, 2006).

Sociale angststoornis

Wat betreft de sociale angststoornis is er slechts één retrospectief onderzoek dat bij deze chronische aandoening een vermindering van sociale angst en sociaal vermijdingsgedrag in de loop van de zwangerschap laat zien terwijl postpartum het sociale angstniveau weer terug keert naar het niveau van vóór de zwangerschap (Van Veen, 2009).

Obsessieve compulsieve stoornis

Bij de obsessieve compulsieve stoornis (OCS) wordt een zeer wisselend beeld gezien met gelijkblijven (bij ongeveer 2/3), verbetering (bij ongeveer 1/6) en verslechtering (bij ongeveer 1/6) van symptomen gedurende de zwangerschap - waarbij de zwangerschap ook een bron van nieuwe dwangverschijnselen kan geven - terwijl postpartum bij tot de helft van de patiënten een toename van klachten gezien wordt. De kans op verslechtering is groter wanneer er ook depressieve symptomen aanwezig zijn (Forray, 2010; Vulink, 2006; Williams, 1997; Buttolph, 1990). Bij een deel van de patiënten begint de OCS tijdens of na de zwangerschap.

Gegeneraliseerde angststoornis

Wat betreft het beloop tijdens de zwangerschap van al bestaande gegeneraliseerde angststoornis (GAS) en de posttraumatische stress-stoornis (PTSS) is nauwelijks tot geen systematisch onderzoek verricht. Gezien de definitie van de diagnose GAS: klachten die meer dan drie maanden bestaan is er vaak al langer sprake van piekeren en zich zorgen maken, soms subsyndroomaal en verergerend tot syndroomniveau tijdens de zwangerschap of postpartumperiode. Bekend is dat bij GAS de zwangerschap, de veranderende levenssituatie, de aanstaande partus en de zorg rond de baby een bron van nieuwe piekergedachten kunnen zijn. Indien de PTSS berust op een eerder doorgemaakt seksueel trauma dan kunnen de zwangerschap en de bevalling leiden tot actualiseren en herbeleven en daarmee de klachten versterken. Meer is bekend over een PTSS na een eerdere, traumatisch verlopen bevalling. De nieuwe zwangerschap en vooral de aanstaande bevalling kunnen een trigger zijn voor versterking van de eerdere angsten. Risicofactoren hiervoor zijn: depressie, GAS of trauma in de voorgeschiedenis, kunstverlossingen, verlies van controle, maternale- en kindcomplicaties. Dit type PTSS wordt eerder behandeld met EMDR (Eye Movement Desensitization and Reprocessing) of CGT (Cognitieve Gedragstherapie) dan met een SSRI.

Onderhoudsbehandeling met medicatie vermindert het risico op terugval van de angststoornis ten opzichte van placebobehandeling in het algemeen. De reductie varieert van 40 tot 90%. Het is aannemelijk dat dit ook geldt tijdens de zwangerschap en postpartumperiode.

Zoals bij depressie en op basis van klinische ervaring mag verwacht worden dat er een verhoogde kans op terugval van de angststoornis is bij staken van een SSRI tijdens de zwangerschap, waarbij deze kans mede afhankelijk is van het type angststoornis. Het risico in de postpartumperiode is nog groter.

Wat betreft de risicofactoren in het algemeen is de kans op terugval van een depressie of angststoornis afhankelijk van de hormoonveranderingen, het aantal eerdere episodes, de ernst, duur (hoe vaker, ernstiger of langerbestaand des te groter de kans op terugval), de familiale voorgeschiedenis wat betreft stemmings- en angststoornissen (meer aangedane familieleden, des te groter de kans op terugval) en psychiatrische en somatische comorbiditeit. Ook de behandelvoorgeschiedenis en het effect van eerder stoppen van medicatie dienen meegewogen te worden. Over mogelijk beschermende factoren is heel weinig bekend, behalve dat een goed sociaal steunsysteem inclusief een stabiele relatie, gunstig zijn.

Bij de afweging om tijdens de zwangerschap medicatie wel of niet door te blijven gebruiken dient de mogelijkheid van andere, niet-medicamenteuze therapieën ook altijd meegenomen te worden.

Conform de Multidisciplinaire Behandelingsrichtlijnen Angststoornissen en Depressie (zie www.ggzrichtlijnen.nl) worden voor de behandeling van deze aandoeningen primair zogenaamde basisinterventies (zoals psychoeducatie, dagstructurering, voorkoming van vermijding en activering) en eerste stappeninterventies (zoals zelfhulp, lichamelijke activiteiten en psychosociale ondersteuning) geadviseerd. Bij onvoldoende effect of ernstiger aandoeningen worden psychologische behandeling en/of farmacotherapie ingezet. Naast farmacotherapie zijn er andere aangetoond effectieve behandelingsopties, zoals cognitieve gedragstherapie, interpersoonlijke psychotherapie (IPT), lichttherapie (bij een specifieke vorm van depressie) en elektroconvulsietherapie (bij ernstige en/of psychotische depressie). Er zijn tot nu toe weinig gerandomiseerde studies gedaan naar de effectiviteit van niet-medicamenteuze behandelingen van depressie en angststoornissen specifiek tijdens de zwangerschap. In een kleine studie werd gevonden dat IPT een effectieve behandeling is tegen depressieve klachten tijdens de zwangerschap (Spinelli, 2003). Recent werden ook gunstige resultaten gevonden met lichttherapie bij depressie tijdens de zwangerschap (Wirz-Justice, 2011). Ook ECT blijkt effectief te zijn en veilig toegepast te kunnen worden tijdens de zwangerschap (Anderson, 2009). Het is aannemelijk dat andere evidence-based therapieën die werkzaam zijn bij depressie en angststoornissen buiten de zwangerschap ook werkzaam zijn tijdens de zwangerschap.

Aanbevelingen

De werkgroep adviseert om bij de afweging om SSRI-gebruik tijdens de zwangerschap of kraamperiode te staken de kans op terugval van de depressie of angststoornis sterk mee te laten wegen. Deze kans is afhankelijk van diverse factoren zoals de aard van de psychiatrische aandoening, het te verwachten natuurlijk beloop, het aantal eerdere episodes, de ernst en duur daarvan, de familiale voorgeschiedenis wat betreft stemmings- en angststoornissen, psychiatrische en somatische comorbiditeit, de behandelvoorgeschiedenis en eerdere recidieven bij stoppen van medicatie.

Vanwege het sterk verhoogd recidief risico op een depressie in de postpartumperiode is het advies van de werkgroep SSRI-gebruik in de kraamperiode te continueren.

Bij meer complexe afwegingen is een consult bij een psychiater aan te bevelen. Bij voorkeur vindt dit consult plaats voorafgaand aan de zwangerschap.

Literatuur

Anderson EL, Reti IM. ECT in pregnancy: a review of the literature from 1941-2007. *Psychosom Med* 2009;71:235-42.

Bandelow B, Sojka F, Broocks A, Hajak G, Bleich S, Ruther R. Panic disorder during pregnancy and postpartum period. *Eur Psychiatry* 2006;21:495-500.

Buttolph ML, Holland AD. Obsessive compulsive disorder in pregnancy and childbirth. In: Jenike MA, Baer L, Minichiello WE. (eds), *Obsessive-compulsive disorders: theory and treatment*, 2nd edition. Chicago: Mosby 1990.

Cohen LS, Altshuler LL, Harlow BL, Nonacs R, et al. Relapse of major depression during pregnancy in women who maintain or discontinue antidepressant treatment. *JAMA* 2006;295:499-507.

Dannon PN, Iancu I, Lowengrub K, Grunhaus L, Kotler M. *Clin Pharmacol* 2006;29:132-7.

Forray A, Foscaneanu M, Pittman B, McDougle CJ, Epperson CN. Onset and exacerbation of obsessive-compulsive disorder in pregnancy and the postpartum period. *J Clin Psychiatry* 2010;71:1061-8.

Gavin NI, Gaynes BN, Lohr KN, Meltzer-Brody S, Gartlehner G, Swinson T. Perinatal depression: a systematic review of prevalence and incidence. *Obstet Gynecol* 2005;106:1071-83.

Geddes JR, Carney SM, Davies C, et al. Relapse prevention with antidepressant drug treatment in depressive disorders: a systematic review. *Lancet* 2003;361:653-61.

Ross, L.E. & McLean, L.M. Anxiety Disorders during pregnancy and the postpartum period. A systematic review. *J Clin Psychiatry* 2006;67:1285-98.

Spinelli MG, Endicott J. Controlled clinical trial of interpersonal psychotherapy versus parenting education program for depressed pregnant women. *Am J Psychiatry* 2003;160:555–62.

Van Veen JF, Jonker BW, Van Vliet IM, Zitman FG. The effects of female reproductive hormones in generalized social anxiety disorder. *Int J Psychiatry Med* 2009;39:283-95.

Vulink NCC, Denys D, Bus L, Westenberg HGM. Female hormones affect symptom severity in obsessive-compulsive disorder. *Int Clin Psychopharmacol* 2006;21:171-5.

Williams KE, Koran LM. Obsessive-compulsive disorder in pregnancy, the puerperium, and the premenstrum. *J Clin Psychiatry* 1997;58:330-4.

Wirz-Justice A, Bader A, Frisch U, Stieglitz RD, Alder J, Bitzer J, Hösl I, Jazbec S, Benedetti F, Terman M, Wisner KL, Riecher-Rössler A. A randomized, double-blind, placebo-controlled study of light therapy for antepartum depression. *J Clin Psychiatry*. 2011;72:986-93.

Hoofdstuk 8 Integrale aanbevelingen en effecten daarvan op de organisatie van de zorg

Inleiding

In dit hoofdstuk worden de afzonderlijke aanbevelingen geïntegreerd en wordt een raamwerk beschreven voor de behandeling van vrouwen die SSRI's gebruiken tijdens de fertile levensfase, de preconceptionele periode, de zwangerschap en het kraambed. Het beschrijft de norm (gebaseerd op richtlijnen en wetgeving) waaraan goede zorg voor een aandoening zowel zorginhoudelijk als procesmatig moet voldoen. Dit maakt het voor alle partijen in het veld inzichtelijk wat zij kunnen en mogen verwachten in het behandelingstraject. Expliciet wordt niet ingegaan op de indicaties waarop SSRI's worden voorgeschreven. Uitgangspunt zijn vrouwen die een SSRI gebruiken of gaan gebruiken voorafgaand aan/tijdens de zwangerschap en/of lactatie.

Vrouwen die SSRI's (gaan) gebruiken tijdens de fertile levensfase

Bij de beslissing om een SSRI te gaan gebruiken dient altijd een afweging gemaakt te worden tussen de voor- en nadelen van het wel/niet gebruiken en de keuze van het middel. Hierbij dient altijd ook genoemd te worden dat geen enkele keuze zonder risico's is. Bij elke vrouw die een SSRI gebruikt of gaat gebruiken in de fertile levensfase dient het onderwerp 'zwangerschap' door de voorschrijvend arts (meestal huisarts of psychiater) besproken te worden.

Tijdens dit gesprek behoren de volgende onderwerpen ter sprake te komen en te worden vastgelegd:

- wenselijkheid van adequate anticonceptie;
- wenselijkheid van een preconceptioneel advies bij zwangerschapswens.

Preconceptionele periode

Bij kindervens op korte of langere termijn of onvoldoende adequate anticonceptie wordt gestart met een SSRI waarbij de kans op bijwerkingen voor moeder en kind het geringst is. Op dit moment is er geen duidelijke voorkeur voor een bepaalde SSRI, wel lijkt het vanwege de mogelijke relatie met aangeboren afwijkingen verstandiger om geen paroxetine te gebruiken of de dosering hiervan te maximaliseren op 20 mg per dag. Fluoxetine geeft mogelijk de minste kans op aangeboren aandoeningen. Echter vanwege de lange halfwaardetijd heeft dit middel weer niet de voorkeur omdat bij noodzaak tot wijzigen of stoppen van de fluoxetine medicatie, deze nog lang in het lichaam

aanwezig blijft (weken). Ook heeft fluoxetine vanwege die lange halfwaardetijd en daarmee het risico op stapeling bij de pasgeborene niet de voorkeur tijdens de lactatie. Uiteraard wordt de medicatie zo laag mogelijk maar wel effectief gedoseerd (Tabel 8.1).

Tabel 8.1 **Aanbevelingen bij indicatie SSRI-gebruik en zwangerschapswens**

SSRI	Reeds in gebruik	Nieuw starten
citalopram	• Geen noodzaak tot omzetten in ander middel	• Individuele afweging ¹
escitalopram	• Geen noodzaak tot omzetten in ander middel	• Individuele afweging ^{1, 2}
fluoxetine	• Geen noodzaak tot omzetten in ander middel	• Niet de voorkeur
fluvoxamine	• Geen noodzaak tot omzetten in ander middel	• Individuele afweging ^{1, 2}
paroxetine	Indien mogelijk: • Overgaan op een andere SSRI of paroxetine in het eerste trimester doseren tot maximaal 20 mg per dag	• Niet de voorkeur
sertraline	• Geen noodzaak tot omzetten in ander middel	• Individuele afweging ¹

¹ Individuele afweging: denk aan borstvoeding, al eerder andere middelen gebruikt, ervaring met soortgelijke middelen in de familie, bijwerkingen, co-morbiditeit

² Escitalopram en fluvoxamine zijn het minst onderzocht

Alle patiënten die een SSRI gebruiken komen in aanmerking voor preconceptionele advisering. Deze wordt bij voorkeur verricht door een arts met specifieke kennis over het psychiatrische ziektebeeld, de noodzaak en de risico's van het gebruik van de SSRI's in de zwangerschap (moeder en kind) en alternatieve behandelingsopties. Naast voorlichting over de effecten van SSRI's tijdens zwangerschap en lactatie en de voor- en nadelen van het wel of niet gebruiken van een SSRI door de patiënt, dient ook geadviseerd te worden of de psychiatrische begeleiding tijdens de zwangerschap bij de huisarts of psychiater kan of dient plaats te vinden. Hetzelfde geldt voor de prenatale controles, die in de eerste lijn of in de tweede of derde lijn kunnen plaatsvinden. Omdat vrouwen die SSRI's gebruiken vaak graag al in vroeg stadium geïnformeerd worden over het te verwachten beleid tijdens de zwangerschap (zie focusgroepverslag, bijlage 7) kan dit, indien wenselijk, ook al bij de preconceptionele advisering besproken worden.

Onderwerpen die tijdens het preconceptioneel consult in ieder geval aan de orde dienen te komen zijn (zie ook de Checklist, bijlage 2):

- kans op zwangerschaps- en baringscomplicaties;

- kans op congenitale afwijkingen bij de pasgeborene;
- kans op neonatale problemen op korte- en langere termijn;
- te verwachten natuurlijk beloop van de psychiatrische stoornis tijdens de zwangerschap en in de postpartum periode;
- risico's van het staken van de medicatie tijdens de zwangerschap en in het kraambed voor de psychische gezondheid van de moeder en effect ervan op het beloop van de psychiatrische aandoening;
- neonatale effecten (risico op PPHN, matige neonatale adaptatie inclusief onttrekkingsverschijnselen);
- neonatale bijwerkingen bij borstvoeding.

Overigens wordt uiteraard steeds bij actieve kinderwens preconceptioneel foliumzuursuppletie (0,4 mg/dag) en een gezonde levensstijl aangeraden.

Belangrijk is tevens dat een psychiatrische aandoening en specifiek de klachten waarvoor SSRI's worden voorgeschreven aanleiding kunnen geven tot zwangerschapscomplicaties zoals vroeggeboorte en laag geboortegewicht (<2500 gram). Het is niet duidelijk of SSRI-gebruik het optreden van dit soort complicaties kan doen verminderen. Wel is duidelijk dat een psychisch niet-gezonde moeder minder goed voor zichzelf, haar zwangerschap en haar gezin zal kunnen zorgen.

Zwangerschap

Bij deze populatie zwangeren is het extra van belang dat er een eenduidig beleid gevoerd wordt (zie focusgroepverslag, bijlage 7) aan de hand van een individueel behandelplan. Dit behandelplan wordt bij voorkeur opgesteld binnen een multidisciplinair overleg, waarvan eerstelijns verloskundige/verloskundig huisarts, gynaecoloog, psychiater en kinderarts deel uitmaken. Voor patiënten is duidelijkheid over de regievoering - wie is het aanspreekpunt voor de zwangere - tevens van belang. De keuze van een case manager zal bij voorkeur een obstetrische zorgverlener (arts of verloskundige) zijn, aangezien deze de patiënte gedurende de zwangerschap met regelmaat zal zien tijdens de prenatale controles.

In het individuele behandelplan worden de volgende punten opgenomen:

- veranderen of aanpassen van de SSRI-medicatie;
- organisatie van de psychiatrische follow-up tijdens de zwangerschap en postpartum;
- prenatale controles in eerste of tweede of derde lijn;
- locatie van de partus;
- noodzaak tot en eventueel duur van een klinisch kraambed;

- organisatie van de kraamperiode thuis.

Het heeft de voorkeur om psychiatrische controles tijdens de zwangerschap zoveel mogelijk bij de eigen behandelend psychiater of huisarts voort te zetten. Voor adviezen over medicatiegebruik zie tabel 8-1.

De prenatale controles worden verricht in de eerste of tweede of derde lijn. Dit is mede afhankelijk van de aard en de ernst van de onderliggende psychiatrische aandoening en/of andere medische redenen. SSRI-gebruik op zich is geen reden om specifiek in de tweede of derde lijn gecontroleerd te worden.

Bij SSRI-gebruik in de zwangerschap kan worden volstaan met het routine prenataal onderzoek naar congenitale afwijkingen (combinatietest en structureel echoscopisch onderzoek). Diagnostiek van de bij SSRI-gebruik beschreven ernstige aangeboren afwijkingen kan goed worden aangetoond met de SEO. De klinisch minder relevante septumdefecten, waarvan de incidentie bij SSRI-gebruik toegenomen lijkt, zijn ook met geavanceerd echografisch onderzoek vaak minder goed aantoonbaar. Het lijkt derhalve niet nodig te adviseren om alle patienten die SSRI's hebben gebruikt of gebruiken tijdens de zwangerschap geavanceerd echoscopisch onderzoek te laten ondergaan.

Goede voorlichting over de bevalling, het kraambed en het eventueel optreden van matige neonatale adaptatie (inclusief onttrekkingsverschijnselen) en het lage, maar waarschijnlijk toch iets toegenomen, risico op PPHN is belangrijk. Deze voorlichting dient primair te gebeuren door de verloskundig hulpverlener en kan bijvoorbeeld worden aangevuld op een verpleegkundige spreekuur.

Bevalling

De plaats en logistiek van de bevalling worden bepaald door de onderliggende psychiatrische en obstetrische problematiek en door de problemen die bij de pasgeborene direct postpartum of na enkele dagen kunnen optreden. Het betreft in het laatste geval het waarschijnlijk gering toegenomen risico op het optreden van 'persistent pulmonary hypertension of the newborn' (PPHN) en het frequenter optreden van matige neonatale adaptatie.

Ouders en zorgverleners moeten uitvoerig geïnformeerd worden over de mogelijkheid van het optreden van PPHN en matige neonatale adaptatie bij gebruik van een SSRI's met name tijdens de tweede helft van de zwangerschap.

Het absolute risico op PPHN is klein, echter gezien de ernst van de aandoening wordt vrouwen die een SSRI gebruiken met name in de tweede helft van de zwangerschap, aangeraden om minimaal met een plaatsindicatie (B-D indicatie: bevalling onder verantwoordelijkheid van de eerstelijns verloskundige of verloskundig actieve huisarts) te bevallen. Indien het kind in goede klinische conditie geboren wordt, is het niet nodig het kind langer dan 12 uur klinisch te observeren (onder de verantwoordelijkheid van de kinderarts).

Vanwege het risico op matige neonatale adaptatie wordt aanbevolen de pasgeborene gedurende de eerste drie dagen postpartum te observeren. Deze observatie kan thuis of op de kraamafdeling in het ziekenhuis plaatsvinden, door geïnformeerde en geïnstrueerde ouders of zorgverleners (zie bijlage 3).

Kraambed

SSRI-gebruik op zich is geen reden voor een klinisch kraambed. Op basis van de onderliggende psychiatrische aandoening en/of andere medische redenen kan uiteraard wel een klinisch kraambed afgesproken worden. In dat geval vindt een consult van de psychiater plaats vóórdat de kraamvrouw het ziekenhuis verlaat.

Het is verstandig om het gebruik van SSRI's in het kraambed te continueren. Vanwege een verhoogd risico op het recidiveren of de toename van de psychiatrische symptomen in de postpartumperiode dient speciaal aandacht te worden besteed aan de psychiatrische begeleiding in het kraambed.

Op basis van de beschikbare literatuur zijn er geen zwaarwegende redenen om borstvoeding te ontmoedigen of te staken bij gebruik van SSRI's. Ook zijn er geen argumenten om over te gaan op een andere SSRI tijdens de lactatie.

Mocht het nodig zijn SSRI's tijdens de lactatie te starten dan bestaat er een voorkeur voor paroxetine of sertraline; iets minder voorkeur voor citalopram en geen voorkeur voor fluoxetine vanwege de lange halfwaardetijd en daardoor het risico op stapeling bij de zuigeling. Er zijn onvoldoende gegevens om escitalopram en fluvoxamine tijdens de lactatie aan te bevelen of af te raden.

De ouders en zorgverleners worden geïnstrueerd over de mogelijke adaptatieproblemen en onttrekkingsverschijnselen bij de pasgeborene en wat te doen wanneer deze zich voor doen (zie patiëntenfolder, bijlage 3).

Bijlagen

1. Overzichtstabel gevonden effecten

Tabel B1 op de volgende bladzijde geeft een (zeer globaal) overzicht van gevonden relatie tussen SSRI's als groep/afzonderlijk en de door de werkgroep vooraf gedefinieerde relevante uitkomstmaten, die in deze richtlijn in de verschillende hoofdstukken aan bod komen. Tevens wordt hierbij de kwaliteit van het gevonden bewijs vermeld. Lezers wordt dringend geadviseerd deze tabel slechts ter informatie te gebruiken voor een overzicht van de beschikbare evidence en niet als leidraad voor het opstellen van een behandelplan. Hiervoor wordt verwezen naar de onderliggende samenvatting van de evidence bij de betreffende hoofdstukken en de aanbevelingen van hoofdstuk 8.

Uitleg gebruikte symbolen:

Effect:

- ↓ SSRI's zijn significant minder vaak geassocieerd met de betreffende uitkomstmaat dan bij vrouwen zonder SSRI-gebruik
- = Er is geen significant verschil aangetoond in de betreffende uitkomstmaat tussen vrouwen die wel en geen SSRI's gebruiken
- ↑ SSRI's zijn significant vaker geassocieerd met de betreffende uitkomstmaat dan bij vrouwen zonder SSRI-gebruik
- n.a.** Niet aanwezig. Er is geen literatuur gevonden die dit verband onderzocht heeft, of gevonden literatuur voldoet niet aan de door de werkgroep vooraf opgestelde inclusiecriteria (bijv populatie komt niet overeen, >5% comedicatie).

Kwaliteit van bewijs: Hiermee wordt bedoeld de kwaliteit van bewijs van het totaal aan studies over de betreffende onderzoeksvraag, beoordeeld volgens de GRADE methodiek (zie ook GRADE uitleg blz 17).

Hoge kwaliteit van bewijs	(hoog)
Matige kwaliteit van bewijs	(matig)
Lage kwaliteit van bewijs	(laag)
Zeer lage kwaliteit van bewijs	(zeer laag)

Tabel 1: Overzicht van gevonden relatie tussen SSRI's als groep/afzonderlijk en de door de werkgroep vooraf gedefinieerde relevante uitkomstmaten, die in deze richtlijn in de verschillende hoofdstukken aan bod komen.

	Alle SSRI's	Citalopram	Escitalopram	Fluoxetine	Fluvoxamine	Paroxetine	Sertraline
Uitkomstmaten							
<i>Complicaties bij de zwangere/ moeder</i>							
spontane miskraam	=/↑ (zeer laag)	= (zeer laag)	n.a.	= (laag)	= (laag)	↑ (laag)	= (laag)
hypertensieve complicaties	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
diabetes gravidarum	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
serotiniteit	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
intrauteriene vruchtdood (IUVD)	= (laag)	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
<i>Complicaties tijdens de baring</i>							
kunstverlossingen	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
sectio's	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
inleiding van de baring	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
bloedverlies bij de partus	= (laag)	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
<i>Complicaties bij het kind</i>							
congenitale afwijkingen (blz 48–52)							
Milde structurele en/ of functionele aangeboren afwijkingen (niet cardiaal)	↑ (laag)	= (laag)	n.a.	= (zeer laag)	n.a.	=/↑ (laag)	= (laag)
Ernstige structurele en/ of functionele aangeboren afwijkingen (niet cardiaal)	=/↑ (zeer laag)	=/↑ (laag)	= (zeer laag)	=/↑ (laag)	= (zeer laag)	=/↑ (laag)	= (laag)
Cardiovasculaire afwijkingen	=/↑ (zeer laag)	=/↑ (laag)	=/↑ (zeer laag)	= (laag)	= (zeer laag)	=/↑ (laag)	=/↑ (laag)
neonatale effecten							
zwangerschapsduur	= (laag)	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
vroeggeboorte	= (laag)	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
Geboortegewicht (continue gemeten)	=	= (laag)	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
Geboortegewicht (groei <10 ^e percentiel)	↑ (laag)	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
APGAR score	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
pH navelstrengarterie	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
opname op de NICU	↑ (laag)	↑ (laag)	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
opname op de kinderafdeling (niet NICU)	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
persisterende pulmonale hypertensie	↑ (laag)	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
verlengd QT interval	↑ (zeer laag)	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
neonatale onttrekkingsverschijnselen/ intoxicatie	↑ (laag)	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
lange termijn effecten (>2jr)							
motorische effecten	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
emotionele, sociale en gedragseffecten	= (zeer laag)	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
cognitieve effecten	= (laag)	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
Lactatie							
Vroege neonatale effecten	n.a.	= (zeer laag)	n.a.	= (zeer laag)	n.a.	n.a.	n.a.
Lange termijn effecten	n.a.	n.a.	n.a.	= (zeer laag)	n.a.	n.a.	n.a.

2. Checklist SSRI-gebruik

Bij de beslissing wel/niet een SSRI tijdens zwangerschap gebruiken dient er altijd een afweging gemaakt te worden tussen de voor- en nadelen van het wel/niet gebruiken van het middel zowel voor de moeder als het kind. De diverse overwegingen kunnen onder andere de volgende zijn:

- Wat is de psychiatrische diagnose van de moeder?
- Waren er eerdere episodes, hoe was de ernst en de duur daarvan?
- Wat is de behandelvoorgeschiedenis en de effecten daarvan?
- Eerder psychologische behandeling (CBT/IPT) gehad en met welk effect?
- Is er eerder gestopt met de medicatie en wat was het effect daarvan?
- Is er een familiale voorgeschiedenis wat betreft stemmings- en angststoornissen?
- Is er sprake van co-morbiditeit (psychiatrisch, somatisch)?
- Is er risico op suïcidaliteit? (NB suïcide is belangrijke oorzaak van maternale dood tijdens zwangerschap en post-partum periode).
- Is er een psychosociaal steunsysteem aanwezig?
- Wat is het te verwachten natuurlijk beloop van deze psychiatrische aandoening tijdens de zwangerschap?
- Wat is het risico op terugval bij de moeder bij niet-behandelen?
- Wat zijn de risico's door SSRI gebruik op aangeboren afwijkingen bij de baby?
- Wat zijn de risico's door SSRI gebruik op problemen rond de bevalling?
- Wat zijn de risico's door SSRI gebruik op verschijnselen van matige neonatale adaptatie (incl. onttrekkingsverschijnselen)?
- Wat zijn de risico's door SSRI gebruik op middellange en lange termijn problemen bij het kind?
- Zijn er alternatieve behandelingsopties dan medicamenteus beschikbaar?
- Is aanpassing van het middel nodig/mogelijk?
- Is aanpassing van de dosering van de medicatie nodig/mogelijk?
- Wat is het te verwachten natuurlijk beloop van de psychiatrische aandoening tijdens de post-partum periode?

3. Informatie folder onttrekkingsverschijnselen

Neonatale onttrekkingsverschijnselen na gebruik van SSRI-medicatie tijdens de zwangerschap.

Informatie over onttrekkingsverschijnselen bij pasgeborenen na gebruik van SSRI-medicatie door de moeder tijdens de zwangerschap.

Achtergrond

Van uw behandelende arts of psychiater heeft u een zogenaamde SSRI voorgeschreven gekregen. Deze groep medicijnen wordt gebruikt bij de behandeling van depressie, paniekaanvallen, sociale angststoornis, diverse soorten fobieën, dwangstoornis, posttraumatische stress-stoornis en eetstoornissen. SSRI's werken onder andere via de boodschapperstof serotonine. Bij deze aandoeningen lijkt de stemmings- of angst 'thermostaat' ontregeld te zijn en de SSRI's of een ander antidepressivum helpen om die thermostaat weer goed in te stellen en goed ingesteld te houden.

Wanneer de aanstaande moeder tijdens de zwangerschap een SSRI-gebruikt, komt er door de moederkoek via de navelstreng ook wat van die medicijnen bij de baby terecht. Hierdoor wordt ook de thermostaat van de baby bijgesteld. Na de geboorte wordt de toevoer van die medicijnen aan de baby plotseling gestopt. Hierdoor kan de pasgeborene ontregeld raken. De verschijnselen die hierbij passen worden wel *neonatale onttrekkingsverschijnselen* genoemd. Het gaat hierbij niet om onthoudingsverschijnselen zoals bij een verslaving, maar heeft te maken met een bijstelling van de 'thermostaat' van de pasgeborene.

Neonatale onttrekkingsverschijnselen

De verschijnselen die op kunnen treden zijn:

- voedingsproblemen, minder goed drinken
- prikkelbaarheid en meer huilen
- trillerig zijn
- verhoogde spierspanning
- slaapproblemen
- zeer weinig bewegen en weinig reactief zijn
- ondertemperatuur
- kreunende ademhaling
- minder urineproductie

Wanneer treden neonatale onttrekkingsverschijnselen op?

Neonatale onttrekkingsverschijnselen treden meestal binnen 2 tot 4 dagen na de bevalling op en duren maximaal 2 tot 4 weken. In principe kunnen ze optreden bij gebruik van alle soorten SSRI's.

Bij gebruik van hogere doseringen met SSRI's is de kans op deze onttrekkingsverschijnselen groter. Ook als de baby te vroeg geboren is, is de kans wat groter. Meestal verdwijnen de verschijnselen spontaan en behoeven geen verdere behandeling.

De pasgeborene houdt er, voor zover bekend, geen gevolgen aan over.

Wat te doen?

Het is belangrijk tevoren al geïnformeerd te zijn dat neonatale onttrekkingsverschijnselen kunnen optreden, wat u kunt verwachten en wat u kunt doen. Deze folder helpt u daarbij. Dit geldt ook voor andere betrokkenen zoals verzorgenden en behandelaars (uw verloskundige of huisarts). Het is verstandig om, met name gedurende de eerste drie dagen na de bevalling, op de bovengenoemde verschijnselen te letten. Wanneer een of meerdere van de bovengenoemde verschijnselen optreden is het belangrijk te overleggen met de verloskundige of de huisarts.

4. Zoekverantwoording

Hoofdstuk 3 Effecten van (onbehandelde) depressieve- en angststoornissen tijdens zwangerschap en kraambed

Onderwerp: Wat is het effect van depressieve- en angststoornissen bij zwangere vrouwen op	Database	Zoekstrategie	Aantal ref.
Zwangerschaps- en baringscomplicaties			
- Zwangerschapscomplicaties	Medline (OVID) 1980- aug. 2011 Engels, Nederlands	1 adjustment disorders/ or exp anxiety disorders/ or exp mood disorders/ or exp neurotic disorders/ (160785) 2 (depression* or depress* or anxiet* or "panic disorder*" or agoraphobia* or "social phobia").ti,ab. (323013) 3 "obsessive compulsive disorder*".ti,ab. (7170) 4 ("post traumatic stress disorder*" or ptss).ti,ab. (4364) 5 Stress, Psychological/ (73148) 6 exp Stress Disorders, Traumatic/ (18478) 7 stress*.ti. (124653) 8 or/1-7 (545376) 9 limit 8 to humans (393114) 10 limit 9 to animals (25962) 11 9 and 10 (25962) 12 10 not 11 (0) 13 8 not 10 (519414) 14 limit 13 to yr="1980 -Current" (460015) 15 limit 14 to (dutch or english) (412173) 16 pregnancy/ or gravidity/ or exp labor, obstetric/ or exp parturition/ or exp pregnancy in adolescence/ or exp pregnancy, high-risk/ or exp pregnancy maintenance/ or exp pregnancy outcome/ or exp pregnancy, unplanned/ or exp pregnancy, unwanted/ (644668) 17 pregnan*.ti. (157212) 18 16 or 17 (661800) 19 15 and 18 (12127) 20 exp Abortion, Spontaneous/ (26676) 21 (miscarriage or (spontaneous adj3 abortion)).ti,ab. (9993) 22 exp *pregnancy complications/ (235452) 23 ((fetal adj3 death*) or (perinatal adj3 death*)).ti,ab. (8747) 24 pregnancy outcome/ or stillbirth/ (32986) 25 20 or 21 or 22 or 23 or 24 (263626) 26 19 and 25 (5656) 27 exp Serotonin Uptake Inhibitors/ (27911) 28 (fluoxetine or paroxetine or sertraline or citalopram or escitalopram or fluvoxamine).af. (19633) 29 (5-hydroxytryptamine adj5 inhibitor\$).af. (564)	2306 (2011)

	PsychInfo (OVID)	30 (serotonin adj5 inhibitor\$).af. (20439) 31 (5-ht adj5 inhibitor\$).af. (2787) 32 "SSRI*".ab,ti. (5731) 33 Serotonin Antagonists/ (13655) 34 limit 33 to yr="1978 - 1992" (3650) 35 or/27-34 (49021) 36 26 not 35 (5434) 37 limit 36 to (yr="1980 -Current" and (dutch or english)) (5434) 38 meta-analysis/ or meta-analysis as topic/ (40951) 39 Zoekfilter SR (118) 67 limit 36 to (government publications or meta analysis or multicenter study or practice guideline or "research support, american recovery and reinvestment act" or research support, nih, extramural or research support, nih, intramural or research support, non us gov't or research support, us gov't, non phs or research support, us gov't, phs) (2848) 68 exp epidemiological studies/ (1347428) 69 68 and 36 (1431) 70 67 or 69 (3370) Na exclusive van:(rat*.ti. or (cat or cats or dog or dogs or rat or rats or mouse or mice or pig or pigs or horse or horses or foal or foals or sheep).ti. or (cocaine or heroine).ti. or schizophrenia.ti. or ("oxidative stress" or "neonatal stress").ti,ab. or (comment or letter) or (postnatal or postpartum).ti or ("oxidative stress" or "neonatal stress" nog 2106 referenties over 1. adjustment disorders/ or exp anxiety disorders/ or exp Affective Disorders/ or exp *mental disorders/ 2. (depression* or depress* or anxiet* or "panic disorder*" or agoraphobia* or "social phobia").ti,ab. 3. "obsessive compulsive disorder*".ti,ab. 4. ("post traumatic stress disorder*" or ptss).ti,ab. 5. psychological stress/ 6. stress*.ti. 7. or/1-6 8. pregnan*.ti,ab. 9. exp Prenatal Exposure/ 10. pregnancy/ or gravidity/ or exp labor, obstetric/ or exp parturition/ or exp pregnancy in adolescence/ or exp pregnancy, high-risk/ or exp pregnancy maintenance/ or exp pregnancy outcome/ or exp pregnancy, unplanned/ or exp pregnancy, unwanted/ 11. 8 or 9 or 10 12. 11 and 7 13. exp Abortion, Spontaneous/ 14. (miscarriage or (spontaneous adj3 abortion)).ti,ab.	
--	---------------------	---	--

	Embase (Elsevier)	15. stillbirth.ti,ab. 16. ((fetal adj3 death*) or (perinatal adj3 death*)).ti,ab. 17. 13 or 14 or 15 or 16 18. 12 and 17 176 uniek 'adjustment disorder'/exp/mj OR 'anxiety disorder'/exp/mj OR 'mood disorder'/exp/mj OR 'neurosis'/exp/mj OR depression:ti OR depress*:ti OR anxiety:ti OR 'panic disorder':ti OR 'panic disorders':ti OR agoraphobia:ti OR 'social phobia':ti OR 'obsessive compulsive disorder':ti OR 'post traumatic stress disorder':ti OR ptss:ti OR 'obsessive compulsive disorders':ti OR 'post traumatic stress disorders':ti AND ('spontaneous abortion'/exp/mj OR 'miscarriage'/exp/mj OR (spontaneous NEAR/1 abortion*):ab,ti OR 'fetus death'/exp/mj OR fetal NEAR/3 death* OR (fetal NEAR/3 death*):ab,ti OR (perinatal NEAR/3 death*):ab,ti OR ('pregnancy complication'/exp/mj AND 'pregnancy outcome'/exp/mj) OR miscarri*:ab,ti) NOT (cat:ti OR cats:ti OR dog:ti OR dogs:ti OR rat:ti OR rats:ti OR mouse:ti OR mice:ti OR pig:ti OR pigs:ti OR horse:ti OR horses:ti OR foal:ti OR foals:ti OR sheep:ti) AND [embase]/lim AND ([dutch]/lim OR [english]/lim) AND ('longitudinal study'/exp OR 'prospective study'/exp OR 'major clinical study'/exp) AND [1980-2012]/py NOT (postnatal:ti OR postpartum:ti OR 'oxidative stress':ti OR 'neonatal stress':ti AND [1980-2012]/py) 74 referenties > 24 uniek	
- Baringscomplicaties	Medline (OVID) 1980-juli 2011 Engels, Nederlands PsycInfo (OVID)	1t/m 11 gelijk aan vraag zwangerschapscomplicaties 20 Postpartum Hemorrhage/ (3918) 21 "Postpartum Hemorrhage".ti,ab. (1446) 22 exp Labor, Obstetric/co [Complications] (858) 23 exp Obstetric Labor Complications/ (43881) 24 Delivery, Obstetric/ (18290) 25 Obstetrical Forceps/ (1321) 28 15 and 27 (2155) 29 ("vacuum extraction" or "forceps extraction*" or (sectio adj2 caesar*) or "artificial deliver*" or (induction adj3 labor) or (induction adj3 labour)).ti,ab. (5286) 30 20 or 21 or 22 or 23 or 24 or 25 or 29 (63827) 31 15 and 30 (920) 32 exp epidemiological studies/ (1330512) 33 31 and 32 (316) 34 limit 31 to (government publications or meta analysis or multicenter study or practice guideline or "research support, american recovery and reinvestment act" or research support, nih, extramural or research support, nih, intramural or research support, non us gov't or research support, us gov't, non phs or research support, us gov't, phs) (391) 35 33 or 34 (531) Zoekfilter SR (22) 66 35 not 65 (521) 1e deel zoekvraag gelijk aan vorige vraag 23 "Postpartum Hemorrhage".ti,ab. (18)	858 (2011)

		24 obstetrical complications/ (1044) 25 ("vacuum extraction" or "forceps extraction*" or (sectio adj2 caesar*) or "artificial deliver*" or (induction adj3 labor) or (induction adj3 labour)).ti,ab. (70) 26 23 or 24 or 25 (1104) 55 7 and 26 (466) 56 limit 55 to ((dutch or english or french or german) and yr="1980 -Current") (430) 57 17 and 56 (12) 58 limit 56 to ("0200 clinical case study" or "0400 empirical study" or "0410 experimental replication" or "0430 followup study" or "0450 longitudinal study" or "0451 prospective study" or "0452 retrospective study" or "0600 field study" or "0800 literature review" or "0830 systematic review" or 1000 mathematical model or 1200 meta analysis or 1800 quantitative study or "2000 treatment outcome/randomized clinical trial" or "0430 followup study" or "0450 longitudinal study" or "0451 prospective study") (348) 61 57 or 58 (348) 62 limit 61 to "0110 peer-reviewed journal" (301) 64 zoekfilter SR (17) ➤ 296 uniek 'adjustment disorder'/exp/mj OR 'anxiety disorder'/exp/mj OR 'mood disorder'/exp/mj OR 'neurosis'/exp/mj OR depression:ti OR depress*:ti OR anxiety:ti OR 'panic disorder':ti OR 'panic disorders':ti OR agoraphobia:ti OR 'social phobia':ti OR 'obsessive compulsive disorder':ti OR 'post traumatic stress disorder':ti OR ptss:ti OR 'obsessive compulsive disorders':ti OR 'post traumatic stress disorders':ti AND ('longitudinal study'/exp OR 'prospective study'/exp OR 'major clinical study'/exp) AND [1966-2012]/py AND ('labor complication'/mj OR 'postpartum hemorrhage'/exp/mj OR 'instrumental delivery'/exp/mj OR ('postpartum hemorrhage':ab,ti AND [1966-2012]/py) OR ((vacuum NEAR/2 extraction):ab,ti OR (forceps NEAR/2 extraction*):ab,ti OR (sectio NEAR/2 caesar*):ab,ti OR (artificial NEAR/2 deliver*):ab,ti OR (induction NEAR/3 labor):ab,ti OR (induction NEAR/3 labour):ab,ti AND [1966-2012]/py) OR ((labor NEAR/2 complication*):ab,ti OR (labour NEAR/2 complication):ab,ti AND [1966-2012]/py)) 44 referenties > 39 uniek	
- Maternale complicaties	Medline (OVID) 1980-juni 2011 Engels, Nederlands PsychInfo	Eerste deel van de search gelijk aan eerdere searches 22 exp Hypertension, Pregnancy-Induced/ (23958) 23 exp Diabetes, Gestational/ (5201) 24 ("gestational hypertension" or "gestational diabetes" or "gravidarum diabetes" or "preeclampsia" or "pre-eclampsia" or eclampsia).ti,ab. (22110) 25 22 or 23 or 24 (35468) 26 16 and 25 (446) 27 exp epidemiological studies/ (1319239) 28 26 and 27 (100) 29 limit 26 to (government publications or meta analysis or multicenter study or practice guideline or "research support, american recovery and reinvestment act" or research support, nih, extramural or research support, nih, intramural or research support, non us gov't or research support, us gov't, non phs or research support, us gov't, phs) (210) 30 28 or 29 (252) 60 from 30 keep 1-252 (252)	298 (2011)

	(OVID)	19 exp Hypertension/ (4397) 20 exp diabetes/ (7995) 21 pregnan*.ti. (7887) 22 exp Pregnancy/ (13713) 23 ("gestational hypertension" or "gestational diabetes" or "gravidarum adj/2diabetes" or "preeclampsia" or "pre-eclampsia" or eclampsia).ti,ab. (331) 24 19 or 20 (12097) 25 21 or 22 (14532) 26 24 and 25 (189) 27 23 or 26 (424) 28 18 and 27 (61) ➤ 46 uniek	
	Embase (Elsevier)	'adjustment disorder'/exp/mj OR 'anxiety disorder'/exp/mj OR 'mood disorder'/exp/mj OR 'neurosis'/exp/mj OR depression:ti OR depress*:ti OR anxiety:ti OR 'panic disorder':ti OR 'panic disorders':ti OR agoraphobia:ti OR 'social phobia':ti OR 'obsessive compulsive disorder':ti OR 'post traumatic stress disorder':ti OR ptss:ti OR 'obsessive compulsive disorders':ti OR 'post traumatic stress disorders':ti AND ('longitudinal study'/exp OR 'prospective study'/exp OR 'major clinical study'/exp) AND ('eclampsia and preeclampsia'/exp/mj OR 'gestational hypertension'/exp/mj OR 'gestational diabetes'/exp/mj AND [1980-2011]/py OR ('gestational hypertension':ab,ti OR 'gestational diabetes':ab,ti OR 'gravidarum diabetes':ab,ti OR preeclampsia:ab,ti OR eclampsia:ab,ti AND [1980-2011]/py)) ➤ 44 referenties, 8 uniek	
Complicaties bij het kind			
- Aangeboren afwijkingen	Medline (OVID) 1980-juni 2011 Engels, Nederlands	Voor het eerste deel van de zoekvraag zie de vorige searches 22 exp Congenital Abnormalities/ or "birth defects".ti,ab. or "congenital malformations".ti,ab. (425366) 23 exp "Embryonic and Fetal Development"/ (178393) 24 abnormalities.ti,ab. (218325) 25 exp Long QT Syndrome/ (5359) 26 exp Sudden Infant Death/ (6671) 27 (sids or "cot death*" or "crib death*" or SID or "sudden infant death").ti,ab. (7133) 28 "long QT".ti,ab. (3672) 29 cardiac.mp. (471521) 30 exp Heart Septal Defects/ (23486) 31 exp "Septum of Brain"/ (5858) 32 Septum Pellucidum/ (2781) 33 septum.af. (38379) 34 malformation*.af. (69983) 35 22 or 23 (588614)	1340 (2011)

		36 16 and 35 (4961) 37 or/22-33 (1227329) 38 16 and 37 (29974) 39 21 and 37 and 38 (1979) 68 zoekfilter SR (44) - 69 limit 39 to (government publications or meta analysis or multicenter study or practice guideline or "research support, american recovery and reinvestment act" or research support, nih, extramural or research support, nih, intramural or research support, non us gov't or research support, us gov't, non phs or research support, us gov't, phs) (971) 70 exp epidemiological studies/ (1345315) 71 39 and 70 (396) 72 69 or 71 (1131) 73 72 not 68 (1113) 74 exp Serotonin Uptake Inhibitors/ (27888) 75 (fluoxetine or paroxetine or sertraline or citalopram or escitalopram or fluvoxamine).af. (19615) 76 (5-hydroxytryptamine adj5 inhibitor\$).af. (564) 77 (serotonin adj5 inhibitor\$).af. (20436) 78 (5-ht adj5 inhibitor\$).af. (2785) 79 "SSRI*".ab,ti. (5727) 80 Serotonin Antagonists/ (13654) 81 limit 80 to yr="1978 - 1992" (3650) 82 or/74-81 (48998) 83 72 not 82 (1072) ➤ 1065 uniek PsycInfo (OVID) Voor het eerste deel van de zoekvraag zie de vorige searches 12 exp congenital disorders/ (4668) 13 exp prenatal development/ (5228) 14 ("birth defects" or "congenital malformations").ti,ab. (540) 15 exp heart disorders/ (8282) 16 exp Sudden Infant Death/ (414) 17 (sids or "cot death*" or "crib death*" or SID or "sudden infant death" or "long qt").ti,ab. (697) 18 cardiac*.mp. (9959) 19 septal nuclei/ (836) 20 (septum or septal).af. (10111) 21 12 or 13 or 14 or 15 or 16 or 17 or 18 or 19 or 20 (35574) 22 7 and 11 and 21 (597) 23 limit 22 to yr="1980 -Current" (564) 24 limit 22 to (dutch or english) (557)	
--	--	---	--

		Zoekfilter SR (12) 54 exp serotonin reuptake inhibitors/ (9379) 55 (fluoxetine or paroxetine or sertraline or citalopram or escitalopram or fluvoxamine).af. (35272) 56 (5-hydroxytryptamine adj5 inhibitor\$).af. (823) 57 (serotonin adj5 inhibitor\$).af. (17626) 58 (5-ht adj5 inhibitor\$).af. (1673) 59 "SSRI*".ab,ti. (3907) 60 Serotonin Antagonists/ (2394) 61 limit 60 to yr="1980 - 1996" (1355) 62 or/54-61 (43578) 63 24 not 62 (507) 64 limit 63 to ("0200 clinical case study" or "0400 empirical study" or "0410 experimental replication" or "0430 followup study" or "0450 longitudinal study" or "0451 prospective study" or "0452 retrospective study" or "0600 field study" or "0800 literature review" or "0830 systematic review" or 1000 mathematical model or 1200 meta analysis or 1800 quantitative study or "2000 treatment outcome/randomized clinical trial" or "0430 followup study" or "0450 longitudinal study" or "0451 prospective study") (330) 65 limit 64 to "0110 peer-reviewed journal" (304) 66 65 not 53 (297) – 34 dubbel met Medline search 67 from 53 keep 1-12 (12) – 1 idem 274 uniek 'pregnancy'/exp/mj OR pregnan*:ti AND ('adjustment disorder'/exp/mj OR 'anxiety disorder'/exp/mj OR 'mood disorder'/exp/mj OR 'neurosis'/exp/mj OR depression:ti OR depress*:ti OR anxiety:ti OR 'panic disorder':ti OR 'panic disorders':ti OR agoraphobia:ti OR 'social phobia':ti OR 'obsessive compulsive disorder':ti OR 'post traumatic stress disorder':ti OR ptss:ti OR 'obsessive compulsive disorders':ti OR 'post traumatic stress disorders':ti) AND ('longitudinal study'/exp OR 'prospective study'/exp OR 'major clinical study'/exp) AND [1980-2012]/py AND ('congenital disorder'/exp/mj OR 'birth defects':ab,ti OR 'congenital malformations':ab,ti OR 'long qt':ab,ti OR cardiac OR 'heart'/exp OR 'qt prolongation'/exp OR 'long qt syndrome'/exp OR 'septum pellucidum'/exp/mj OR 'aortopulmonary septal defect'/exp OR 'heart atrium septum defect'/exp/mj OR 'heart ventricle septum rupture'/exp/mj) NOT ('serotonin uptake inhibitor'/exp/mj OR fluoxetine:ti OR paroxetine:ti OR sertraline:ti OR citalopram:ti OR escitalopram:ti OR fluvoxamine:ti OR serotonin NEAR/5 inhibitor* OR ('5 ht':ti AND inhibitor*:ti) OR ssri*:ti) 4 referenties. > 2 uniek	
- Vroege neonatale effecten	Medline (OVID) 1980-juni 2011 Engels, Nederlands	Voor het eerste deel van de zoekvraag zie de vorige searches 16 pregnancy/ or gravidity/ or exp labor, obstetric/ or exp parturition/ or exp pregnancy in adolescence/ or exp pregnancy, high-risk/ or exp pregnancy maintenance/ or exp pregnancy outcome/ or exp pregnancy, unplanned/ or exp pregnancy, unwanted/ (644668) 17 pregnan*.ti. (157212) 18 16 or 17 (661800) 19 15 and 18 (12127) 20 exp infant, low birth weight/ or infant, very low birth weight/ or infant, postmature/ or infant, premature/ or (preterm or premature).ti,ab. (130072)	1003 (2011)

		21 19 and 20 (757) 22 convulsions.ti,ab. or Seizures/ or Startle Reaction.ti,ab. or Startle Reaction/ or Tremor/ or (tremor* or seizure*).ti,ab. (113552) 23 exp Sleep Disorders/ (51779) 24 Crying/ (1835) 25 "excessive crying".ti,ab. (123) 26 "neonatal tremor*".ti,ab. (2) 27 Hypothermia/ (7812) 28 Muscle Hypotonia/ (2354) 29 Vomiting/ (17578) 30 "Feeding and Eating Disorders of Childhood"/ (223) 31 exp Respiratory Distress Syndrome, Newborn/ (12581) 32 exp Hypertension, Pulmonary/ (22134) 33 exp infant, newborn, diseases/ (126999) 34 ("neonatal symptoms" or "neonatal adaptation").ti,ab. (180) 35 exp Infant, Newborn/ (455706) 36 (infant* or neonat*).ti,ab. (391973) 37 35 or 36 (660119) 38 23 or 24 or 25 or 26 or 27 or 28 or 29 or 32 (102956) 39 37 and 38 (8439) 40 19 and 39 (72) 41 "small for gestational age".ti,ab. (4759) 42 (dysmaturity or macrosomia).ti,ab. (1946) 43 "large for gestational age".ti,ab. (797) 44 Intensive Care Units, Neonatal/ (7953) 45 ("neonatal ICU" or "neonatal intensive care").ti,ab. (9306) 46 apgar score/ (6088) 47 apgar.ti,ab. (7108) 48 "umbilical cord blood samples".ti,ab. (243) 49 or/41-48 (29863) 50 19 and 49 (411) 51 21 or 40 or 50 (1101) 52 Zoekfilter SR (29) 81 exp Serotonin Uptake Inhibitors/ (27911) 82 (fluoxetine or paroxetine or sertraline or citalopram or escitalopram or fluvoxamine).af. (19633) 83 (5-hydroxytryptamine adj5 inhibitor\$).af. (564) 84 (serotonin adj5 inhibitor\$).af. (20439) 85 (5-ht adj5 inhibitor\$).af. (2787)	
--	--	---	--

		86 "SSRI*".ab,ti. (5731) 87 Serotonin Antagonists/ (13655) 88 limit 87 to yr="1978 - 1992" (3650) 89 or/81-88 (49021) 90 51 not 89 (1054) 91 exp epidemiological studies/ (1347428) 92 90 and 91 (343) 93 limit 90 to (government publications or meta analysis or multicenter study or practice guideline or "research support, american recovery and reinvestment act" or research support, nih, extramural or research support, nih, intramural or research support, non us gov't or research support, us gov't, non phs or research support, us gov't, phs) (516) 94 92 or 93 (653) 95 (cat or cats or dog or dogs or rat or rats or mouse or mice or pig or pigs or horse or horses or foal or foals or sheep).ti. (1298685) 96 94 and 95 (19) 97 94 not 96 (634) > 620 uniek PsycInfo (OVID) Voor het eerste deel van de zoekvraag zie de vorige searches 13 convulsion*.ti,ab. or Seizures/ or Startle Reaction/ or "startle reaction".ti,ab. or Tremor/ or (tremor* or seizure*).ti,ab. (20693) 14 exp Sleep Disorders/ (8434) 15 Crying/ (914) 16 "excessive crying".ti,ab. (70) 17 "neonatal tremor".ti,ab. (0) 18 Hypothermia/ (772) 19 Vomiting/ (767) 20 birth weight/ or premature birth/ (4517) 21 exp fetus/ (1393) 22 exp neonatal disorders/ (5803) 23 neonatal development/ (1413) 24 hypotonia.ti,ab. (371) 25 exp Feeding Disorders/ (95) 26 exp Bottle Feeding/ or exp Breast Feeding/ (1797) 27 disorder*.mp. (421542) 28 26 and 27 (136) 29 exp respiratory distress/ (5507) 30 exp neonatal period/ (911) 31 (pulmonary adj hypertension).ti,ab. (76) 32 (infant* or neonat*).ti,ab. (55742) 33 30 or 32 (55807)	
--	--	---	--

		34 13 or 14 or 15 or 16 or 18 or 19 or 24 or 29 or 31 (36658) 35 33 and 34 (1996) 36 20 or 21 or 22 or 23 (12726) 37 ("small for gestational age" or (dysmaturity or macrosomia) or "large for gestational age").ti,ab. (307) 38 Intensive Care Units, Neonatal/ (0) 39 neonatal intensive care/ (368) 40 ("neonatal ICU" or "neonatal intensive care").ti,ab. (921) 41 apgar.ti,ab. (381) 42 "umbilical cord blood samples".ti,ab. (6) 43 "poor neonatal adaptation".ti,ab. (11) 44 or/37-43 (1639) 45 35 or 36 or 44 (15391) 46 12 and 45 (764) 47 exp serotonin reuptake inhibitors/ (9383) 48 (fluoxetine or paroxetine or sertraline or citalopram or escitalopram or fluvoxamine).af. (35304) 49 (5-hydroxytryptamine adj5 inhibitor\$).af. (824) 50 (serotonin adj5 inhibitor\$).af. (17640) 51 (5-ht adj5 inhibitor\$).af. (1676) 52 "SSRI*".ab,ti. (3908) 53 Serotonin Antagonists/ (2394) 54 limit 53 to yr="1980 - 1996" (1355) 55 or/47-54 (43616) 56 46 not 55 (701) 57 limit 56 to ((dutch or english) and yr="1980 -Current") (633) 58 Zoekfilter SR (9) 87 (cat or cats or dog or dogs or rat or rats or mouse or mice or pig or pigs or horse or horses or foal or foals or sheep).ti,ab. (150607) 88 57 not 87 (605) 89 limit 88 to ("0200 clinical case study" or "0400 empirical study" or "0410 experimental replication" or "0430 followup study" or "0450 longitudinal study" or "0451 prospective study" or "0452 retrospective study" or "0600 field study" or "0800 literature review" or "0830 systematic review" or 1000 mathematical model or 1200 meta analysis or 1800 quantitative study or "2000 treatment outcome/randomized clinical trial" or "0430 followup study" or "0450 longitudinal study" or "0451 prospective study") (505) 90 limit 89 to "0110 peer-reviewed journal" (421) 91 90 not 86 (413) ➤ 363 uniek ('adjustment disorder'/exp/mj OR 'anxiety disorder'/exp/mj OR 'mood disorder'/exp/mj OR 'neurosis'/exp/mj OR depression:ti OR depress*:ti OR anxiety:ti OR 'panic disorder':ti OR 'panic disorders':ti OR agoraphobia:ti OR 'social phobia':ti OR 'obsessive compulsive disorder':ti OR 'post traumatic stress disorder':ti OR ptss:ti OR 'obsessive compulsive disorders':ti OR 'post traumatic	
--	--	---	--

Embase (Elsevier)

		stress disorders':ti) AND ('newborn disease'/exp/dm OR 'neonatal symptoms':ab,ti OR 'neonatal adaptation':ab,ti OR 'newborn vomiting'/exp OR 'neonatal stress'/exp OR 'neonatal weight loss'/exp OR (convulsion*:ab,ti OR tremor*:ab,ti OR seizure*:ab,ti OR vomiting:ab,ti OR 'excessive crying':ab,ti OR hypothermia:ab,ti OR hypotonia:ab,ti OR 'respiratory distress syndrome':ab,ti OR 'pulmonary hypertension':ab,ti AND ('newborn'/exp OR infant*:ab,ti OR neonat*:ab,ti)) OR 'neonatal ic admission':ab,ti OR 'neonatal intensive care admission':ab,ti OR 'neonatal ic admissions':ab,ti OR 'neonatal intensive care admissions':ab,ti OR 'premature labor'/exp/mj OR 'prematurity'/exp/mj OR 'low birth weight'/exp/mj OR preterm:ab,ti OR prematur*:ab,ti OR 'newborn intensive care'/exp/mj OR 'apgar score'/exp OR apgar.ti,ab OR 'umbilical cord blood samples':ab,ti) AND ('pregnancy'/exp/mj OR pregnan*:ti) NOT ('serotonin uptake inhibitor'/exp/mj OR fluoxetine:ti OR paroxetine:ti OR sertraline:ti OR citalopram:ti OR escitalopram:ti OR fluvoxamine:ti OR serotonin NEAR/5 inhibitor* OR ('5 ht':ti AND inhibitor*:ti) OR ssri*:ti) NOT (cat:ti OR cats:ti OR dog:ti OR dogs:ti OR rat:ti OR rats:ti OR mouse:ti OR mice:ti OR pig:ti OR pigs:ti OR horse:ti OR horses:ti OR foal:ti OR foals:ti OR sheep:ti) Limiteringen: SR en 'longitudinal study'/exp OR 'prospective study'/exp OR 'major clinical study'/exp AND ([dutch]/lim OR [english]/lim OR [french]/lim OR [german]/lim) AND [embase]/lim AND [1980-2011]/py AND 65 referenties, 20 uniek	
- Late neonatale effecten	Medline (OVID) 1980-juni 2011 Engels, Nederlands	Voor het eerste deel van de zoekvraag zie de vorige searches 16 pregnancy/ or gravidity/ or exp labor, obstetric/ or exp parturition/ or exp pregnancy in adolescence/ or exp pregnancy, high-risk/ or exp pregnancy maintenance/ or exp pregnancy outcome/ or exp pregnancy, unplanned/ or exp pregnancy, unwanted/ (637338) 17 pregnan*.ti,ab. (317688) 18 16 or 17 (701396) 19 15 and 18 (13357) 29 exp epidemiologic studies/ (1319239) 30 26 and 29 (1706) 31 19 and 29 (2734) 34 limit 19 to (government publications or meta analysis or multicenter study or practice guideline or "research support, american recovery and reinvestment act" or research support, nih, extramural or research support, nih, intramural or research support, non us gov't or research support, us gov't, non phs or research support, us gov't, phs) (6725) 35 31 or 34 (7758) 37 exp Child Behavior/ (12386) 38 exp Child Development/ (39229) 39 exp Autistic Disorder/ or exp Developmental Disabilities/ or exp Attention Deficit Disorder with Hyperactivity/ or exp Child Behavior Disorders/ or exp Learning Disorders/ (68587) 40 exp Psychomotor Disorders/ (9607) 41 Nervous System Diseases/ or Autistic Disorder/ or Child Development Disorders, Pervasive/ or Developmental Disabilities/ or Attention Deficit Disorder with Hyperactivity/ (72339) 42 exp mental disorders diagnosed in childhood/ (124555) 43 exp Motor Activity/ (96175) 44 exp Intelligence/ (70835) 45 37 or 38 or 39 or 40 or 41 or 42 or 43 or 44 (358523) 46 35 and 45 (716)	1351 (2011)

		48 zoekfilter SR (15) ➤ 683 uniek Eerste deel search zelfde als bij vorige vraag 11 exp Child Behavior/ (297) 12 exp Intelligence/ (15023) 13 exp motor processes/ (63573) 14 "Cognitive & Perceptual Development ".cc. (52594) 15 intelligence/ or intelligence quotient/ (17727) 16 exp pervasive developmental disorders/ or exp developmental disabilities/ (27992) 17 exp childhood development/ or exp developmental stages/ or exp motor development/ or exp perceptual development/ or exp physical development/ or exp psychological development/ or exp psychomotor development/ (139504) 18 exp developmental disabilities/ or exp delayed development/ or exp learning disorders/ or exp mental retardation/ or exp nervous system disorders/ (220583) 19 exp attention deficit disorder/ (14727) 49 Zoekfilter SR 50 exp experimental design/ (42550) 51 exp empirical methods/ (17041) 52 7 and 10 (7077) 53 limit 52 to ((dutch or english or french or german) and yr="1980 -Current") (6292) 54 50 or 51 (58407) 55 limit 53 to ("0200 clinical case study" or "0400 empirical study" or "0410 experimental replication" or "0430 followup study" or "0450 longitudinal study" or "0451 prospective study" or "0452 retrospective study" or "0600 field study" or "0800 literature review" or "0830 systematic review" or 1000 mathematical model or 1200 meta analysis or 1800 quantitative study or "2000 treatment outcome/randomized clinical trial") (4781) 56 53 and 54 (186) 58 11 or 12 or 13 or 14 or 15 or 16 or 17 or 18 or 19 (460294) 65 limit 53 to ("0400 empirical study" or "0430 followup study" or "0450 longitudinal study" or "0451 prospective study") (4311) 66 56 or 65 (4333) 67 58 and 66 (738) 68 limit 67 to "0110 peer-reviewed journal" (648) 69 53 and 58 (1158) 70 49 and 69 (15) – SR (zoekfilter) 71 68 not 70 (647) ➤ 585 uniek	
	PsycInfo (OVID) Embase (Elsevier)	'learning disorder'/exp OR 'prenatal exposure'/exp OR 'autism'/exp OR 'developmental disorder'/exp OR 'attention deficit disorder'/exp OR 'behavior disorder'/exp OR 'psychomotor disorder'/exp OR 'neurologic disease'/exp OR 'motor activity'/exp OR 'child behavior'/exp OR 'intelligence'/exp OR 'child development'/exp AND ('adjustment disorder'/exp/mj OR 'anxiety disorder'/exp/mj OR 'mood disorder'/exp/mj OR 'neurosis'/exp/mj OR depression:ti OR depress*:ti OR anxiety:ti OR 'panic disorder':ti OR 'panic disorders':ti OR agoraphobia:ti OR 'social phobia':ti OR	

		'obsessive compulsive disorder':ti OR 'post traumatic stress disorder':ti OR ptss:ti OR 'obsessive compulsive disorders':ti OR 'post traumatic stress disorders':ti) AND ('pregnancy'/exp/mj OR pregnan*:ti) AND ('longitudinal study'/exp OR 'prospective study'/exp OR 'major clinical study'/exp) AND ([dutch]/lim OR [english]/lim OR [french]/lim OR [german]/lim) AND [embase]/lim AND [1980-2011]/py ➤ 91 referenties, 82 uniek	
- Tentamen suicide en suicide	Medline (OVID) 1980-april 2011 Engels, Nederlands PsychInfo (OVID)	1 exp *Mental Disorders/ (655182) 2 (depression or depress* or anxiety or stress* or "panic disorder*" or agoraphobia or "social phobia").ti. (218762) 3 "obsessive compulsive disorder* ".m_titl. (3821) 4 ("post traumatic stress disorder*" or ptss).m_titl. (1657) 5 or/1-4 (809657) 6 exp Pregnancy/ (647657) 7 pregnan*.ti. (153625) 8 6 or 7 (663869) 9 5 and 8 (20126) 10 exp Suicide/ (41442) 11 suicid*.ti,ab. (42764) 12 10 or 11 (56345) 13 9 and 12 (255) 14 exp *Suicide/ (28161) 15 suicid*.ti. (24641) 16 14 or 15 (31046) 17 9 and 16 (62) 18 limit 17 to (yr="1980 -Current" and (dutch or english)) (51) 1 exp Pregnancy/ or pregnan*.ti. (13537) 2 exp *mental disorders/ (321331) 3 (depression or depress* or anxi* or "panic disorder*" or agoraphobia or "social phobia" or "obsessive compulsive disorder*" or "stress disorder*" or ptss).ti. (106553) 4 2 or 3 (353045) 5 1 and 4 (1859) 6 exp *suicide/ (15063) 7 suicid*.ti. (19073) 8 6 or 7 (21205) 9 5 and 8 (5) 10 exp suicide/ (16918) 11 7 or 10 (22393) 12 5 and 11 (6) 13 1 and 8 (36) 14 limit 13 to ((dutch or english) and yr="1980 -Current") (25)	133 (2011)

		19 uniek 'mental disease'/exp/mj OR depression:ti OR depress*:ti OR anxiety:ti OR 'panic disorder':ti OR 'panic disorders':ti OR agoraphobia:ti OR 'social phobia':ti OR 'obsessive compulsive disorder':ti OR 'post traumatic stress disorder':ti OR ptss:ti OR 'obsessive compulsive disorders':ti OR 'post traumatic stress disorders':ti AND ('pregnancy'/exp/mj OR pregnan*:ti) AND ('suicidal behavior'/exp/mj OR suicid*:ti) AND ([dutch]/lim OR [english]/lim) AND [embase]/lim AND [1980-2011]/py 77 referenties > 64 uniek	
--	--	--	--

Hoofdstuk 4 Effecten van SSRI-gebruik in de zwangerschap op zwangerschaps- en baringscomplicaties

Onderwerp: Zwangerschaps- en baringscomplicaties	Database	Zoekstrategie	Aantal ref.
1. Is er een verband tussen SSRI-gebruik in de zwangerschap en het optreden van zwangerschapscomplicaties en complicaties bij de baring? 2. Is er een verschil bij gebruik van verschillende SSRI's in de zwangerschap en deze complicaties? 3. Dragen dosering, duur en tijdstip van de expositie aan SSRI's tijdens de zwangerschap bij aan het optreden van zwangerschaps- en baringscomplicaties? 4. Welke SSRI's hebben de voorkeur voor gebruik in de zwangerschap met betrekking tot het risico op zwangerschaps- en baringscomplicaties?	Medline (OVID) 1980- april/mei 2011 Engels, Nederlands 1e search mei 2010	1 exp Serotonin Uptake Inhibitors/ (25574) 2 (fluoxetine or paroxetine or sertraline or citalopram or escitalopram or fluvoxamine).af. (17584) 3 (5-hydroxytryptamine adj5 inhibitor\$).af. (549) 4 (serotonin adj5 inhibitor\$).af. (18203) 5 (5-ht adj5 inhibitor\$).af. (2605) 6 "SSRI*".ab,ti. (4944) 7 Serotonin Antagonists/ (12965) 8 limit 7 to yr="1978 - 1992" (3617) 9 or/1-8 (44897) 10 pregnan*.ti. (148391) 11 exp Pregnancy/ (633455) 12 10 or 11 (647741) 13 exp Abortion, Spontaneous/ (25685) 14 miscarriage.ti,ab. (4476) 15 Obstetric Labor, Premature/ (11033) 16 exp Hypertension, Pregnancy-Induced/ (22956) 17 exp Diabetes, Gestational/ (4690) 18 Intensive Care, Neonatal/ (3414) 19 infant, postmature/ or infant, premature/ (34336) 20 Postpartum Hemorrhage/ (3658) 21 (miscarriage or "Postpartum Hemorrhage" or "spontaneous abortion*" or "gestational hypertension" or "gestational diabetes" or "gravidarum diabetes" or "preeclampsia" or "pre-eclampsia" or "neonatal IC admission*" or "neonatal intensive care admission*").ti,ab. (30253) 22 or/13-21 (109569) 23 9 and 22 (71) 24 limit 23 to (yr="1980 -Current" and (dutch or english)) (60) 25 Systematische review (zoekfilter) > (5)	89 (2010) + 15 (2011)

	PsychInfo (OVID)	53 exp Epidemiologic Studies/ (1224421) 55 24 and 53 (19) 56 randomized controlled trial (zoekfilter) > (12). 80 limit 24 to comparative study (6) ➤ 30 referenties ➤ April/mei 2011: 6 nieuwe titels 1. exp serotonin reuptake inhibitors/ 2. (fluoxetine or paroxetine or sertraline or citalopram or escitalopram or fluvoxamine).af. 3. (5-hydroxytryptamine adj5 inhibitor\$).af. 4. (serotonin adj5 inhibitor\$).af. 5. (5-ht adj5 inhibitor\$).af. 6. "SSRI*".ab,ti. 7. Serotonin Antagonists/ 8. limit 7 to yr="1980 - 1996" 9. or/1-8 10. pregnan*.ti. 11. exp Pregnancy/ 12. 10 or 11 13. exp Abortion, Spontaneous/ 14. miscarriage.ti,ab. 15. exp Hypertension, Pregnancy-Induced/ 16. exp Diabetes, Gestational/ 17. Intensive Care, Neonatal/ 18. infant, postmature/ or infant, premature/ 19. Postpartum Hemorrhage/ 20. (miscarriage or "Postpartum Hemorrhage" or "spontaneous abortion*" or "gestational hypertension" or "gestational diabetes" or "gravidarum diabetes" or "preeclampsia" or "pre-eclampsia" or "neonatal IC admission*" or "neonatal intensive care admission*").ti,ab. 21. exp Spontaneous Abortion/ 22. exp Hypertension/ 23. 12 and 22 24. exp Neonatal Intensive Care/ 25. exp Premature Birth/ 26. 14 or 20 or 21 or 23 or 24 or 25 27. 9 and 26	
--	---------------------	--	--

	Embase (Elsevier)	Zoekfilter SR (7) 88. limit 27 to (("0200 clinical case study" or "0400 empirical study" or "0410 experimental replication" or "0430 followup study" or "0450 longitudinal study" or "0451 prospective study" or "0452 retrospective study" or "0600 field study" or "0800 literature review" or "0830 systematic review" or 1000 mathematical model or 1200 meta analysis or 1600 qualitative study or 1800 quantitative study or "2000 treatment outcome/randomized clinical trial") and (dutch or english) and yr="1980 -Current") > 50 referenties > 11 uniek > April/mei 2011: 8 nieuwe titels, 4 uniek 'serotonin uptake inhibitor'/exp/mj OR fluoxetine:ti OR paroxetine:ti OR sertraline:ti OR citalopram:ti OR escitalopram:ti OR fluvoxamine:ti OR serotonin NEAR/5 inhibitor* OR ('5 ht':ti AND inhibitor*:ti) OR ssri*:ti AND (miscarriage:ab,ti OR 'postpartum hemorrhage':ab,ti OR (spontaneous NEAR/1 abortion*):ab,ti OR 'gestational hypertension':ab,ti OR 'gestational diabetes':ab,ti OR 'gravidarium diabetes':ab,ti OR preeclampsia:ab,ti OR 'pre eclampsia':ab,ti OR 'neonatal ic admission':ab,ti OR 'neonatal intensive care admission':ab,ti OR 'neonatal ic admissions':ab,ti OR 'neonatal intensive care admissions':ab,ti OR 'spontaneous abortion'/exp OR 'premature labor'/exp/mj OR 'prematurity'/exp/mj OR 'low birth weight'/exp/mj OR preterm:ab,ti OR prematur*:ab,ti OR 'miscarriage'/exp/mj OR 'postpartum hemorrhage'/exp/mj OR 'gestational hypertension'/exp/mj OR 'gestational diabetes':ab,ti OR 'preeclampsia'/exp/mj OR 'pre-eclampsia'/exp/mj OR 'newborn intensive care'/exp/mj) AND ('pregnancy'/exp/mj OR 'prenatal drug exposure'/exp/mj OR pregnan*:ab,ti) SR (zoekfilter) OR 'major clinical study'/exp 65 referenties > 48 uniek > April/mei 2011: 6 nieuwe titels, 4 uniek	
--	-------------------	--	--

Hoofdstuk 5 Effecten van SSRI-gebruik in de zwangerschap op het kind

Onderwerp:	Database	Zoekstrategie	Aantal ref.
5.1 Aangeboren afwijkingen	Medline (OVID)	1 exp Serotonin Uptake Inhibitors/ (25574) 2 (fluoxetine or paroxetine or sertraline or citalopram or escitalopram or fluvoxamine).af. (17584) 3 (5-hydroxytryptamine adj5 inhibitor\$).af. (549) 4 (serotonin adj5 inhibitor\$).af. (18203) 5 (5-ht adj5 inhibitor\$).af. (2605) 6 "SSRI*".ab,ti. (4944) 7 Serotonin Antagonists/ (12965) 8 limit 7 to yr="1978 - 1992" (3617) 9 or/1-8 (44897)	
1. Is er een verband tussen SSRI-gebruik in de zwangerschap en het optreden van	Medline (OVID) 1980- april/mei 2011	14 exp Congenital Abnormalities/ or "birth defects".ti,ab. or "congenital malformations".ti,ab. (390226) 15 exp "Embryonic and Fetal Development"/de [Drug Effects]	169 (2010) + 24 (2011) Totaal:

aangeboren afwijkingen (structureel en functioneel) bij de foetus/pasgeborene? 2. Is er een verschil bij gebruik van verschillende SSRI's in de zwangerschap en het optreden van aangeboren afwijkingen bij de foetus/pasgeborene? 3. Dragen dosering, duur en tijdstip van de expositie aan SSRI's tijdens de zwangerschap bij aan het optreden van aangeboren afwijkingen bij de foetus/pasgeborene? 4. Welke SSRI's hebben de voorkeur voor gebruik in de zwangerschap met betrekking tot het risico op aangeboren afwijkingen?	Engels, Nederlands 1e search maart 2010	(16310) 16 exp *Serotonin Uptake Inhibitors/ae [Adverse Effects] (3327) 17 exp Serotonin Uptake Inhibitors/ (25574) 18 (fluoxetine or paroxetine or sertraline or citalopram or escitalopram or fluvoxamine).af. (17584) 19 (5-hydroxytryptamine adj5 inhibitor\$).af. (549) 20 (serotonin adj5 inhibitor\$).af. (18203) 21 (5-ht adj5 inhibitor\$).af. (2605) 22 "SSRI*".ab,ti. (4944) 23 Serotonin Antagonists/ (12965) 24 limit 23 to yr="1978 - 1992" (3617) 25 or/17-24 (44897) 30 exp Congenital Abnormalities/ or "birth defects".ti,ab. or "congenital malformations".ti,ab. or exp Teratogens/ or "teratogenic effects".ti,ab. (406297) 31 exp "Embryonic and Fetal Development"/de [Drug Effects] (16310) 32 exp *Serotonin Uptake Inhibitors/ae [Adverse Effects] (3327) 33 exp *Pregnancy Complications/dt or Breast Feeding/ or exp Postpartum Period/ (73041) 34 safety.ti,ab. (179444) 35 abnormalities.ti,ab. (199286) 36 34 or 35 (376262) 37 Breast Feeding/ or exp Postpartum Period/ (60017) 38 25 and 33 (291) 41 36 and 32 (202) 44 30 or 31 (420665) 45 44 and 25 (360) 46 41 or 45 (538) 77 25 and 32 and 33 (91) 78 45 or 77 (567) 79 limit 78 to (yr="1980 -Current" and (dutch or english)) (506) 119 from 80 keep 1-16 (16) SR 120 from 105 keep 1-32 (32) RCT 121 113 or 117 or 118 (73) exp epidemiological studies, clinical query prognose (sensitief) of (guideline or multicenter study or practice guideline) – totaal medline > 90 uniek April/mei 2011: 16 nieuwe titels ((('serotonin uptake inhibitor'/exp OR fluoxetine:ab,ti OR paroxetine:ab,ti OR sertraline:ab,ti OR citalopram:ab,ti OR escitalopram:ab,ti OR fluvoxamine:ab,ti OR serotonin NEAR/5 inhibitor* OR ('5 ht':ti AND inhibitor*:ti) OR ssri*:ab,ti OR ('5 ht':ab AND inhibitor*:ab)) AND ('breast feeding'/exp/mj OR 'puerperium'/exp/mj) AND (safety:ab,ti OR abnormalit*:ab,ti)) OR (('serotonin uptake inhibitor'/exp OR fluoxetine:ab,ti OR paroxetine:ab,ti OR sertraline:ab,ti OR citalopram:ab,ti OR escitalopram:ab,ti OR fluvoxamine:ab,ti OR serotonin NEAR/5 inhibitor* OR ('5 ht':ti AND inhibitor*:ti) OR ssri*:ab,ti OR ('5 ht':ab AND inhibitor*:ab)) AND (('congenital disorder'/exp/mj OR ('birth	193
--	--	--	------------

	defects':ab,ti OR 'congenital malformations':ab,ti)) OR 'pregnancy complication'/exp/mj/dm_dt,dm_et,dm_si,dm_cn))) AND ([dutch]/lim OR [english]/lim) AND [1980-2010]/py) AND (('congenital disorder'/exp/mj OR ('birth defects':ab,ti OR 'congenital malformations':ab,ti)) OR 'pregnancy complication'/exp/mj/dm_dt,dm_et,dm_si,dm_cn))) AND ([dutch]/lim OR [english]/lim) AND [1980-2010]/py) AND 'clinical study'/exp) ('prenatal drug exposure'/exp OR (risk:ti OR exposure:ti OR safety:ti AND [1980-2010]/py))) AND ([dutch]/lim OR [english]/lim) AND [1980-2010]/py) Zoekfilter SR en RCT en major clinical studies > 52 referenties > 27 uniek April/mei 2011: 3 nieuwe titels, 0 uniek	
Embase (Elsevier)		
PsycInfo (OVID)	1 exp Prenatal Exposure/ 2 exp Pregnancy/ or pregnan*.ti. 3 Breast Feeding/ 4 exp serotonin reuptake inhibitors/ 5 (fluoxetine or paroxetine or sertraline or citalopram or escitalopram or fluvoxamine).af. 6 (5-hydroxytryptamine adj5 inhibitor\$).af. 7 (serotonin adj5 inhibitor\$).af. 8 (5-ht adj5 inhibitor\$).af. 9 "SSRI*".ab,ti. 10 Serotonin Antagonists/ 11 limit 10 to yr="1980 - 1996" 12 or/4-11 13 exp congenital disorders/ or teratogens/ 14 exp prenatal development/ 21 ("birth defects" or "congenital malformations").ti,ab. 22 13 or 14 or 21 24 12 and 22 and 16 25 1 and 12 and 22 29 24 or 25 60 referenties, 52 uniek April/mei 2011: 11 nieuwe titels, 8 uniek	

Onderwerp: 5.2 Vroege effecten op het kind	Database	Zoekstrategie	Aantal ref.
1. Is er een verband tussen SSRI-gebruik in de zwangerschap en neonatale effecten en symptomen (zie tabel 1.2 op blz.	Medline (OVID) 1980- april/mei 2011 Engels, Nederlands	SSRI – als in vorige search 20. exp infant, low birth weight/ or infant, very low birth weight/ or infant, postmature/ or infant, premature/ or (preterm or	222 (2010) + 24 (2011) Totaal: 246

		5. "neonatal tremor*".ti,ab. 6. Hypothermia/ 7. Vomiting/ 8. ((neonatal adj2 withdrawal) or "neonatal symptoms" or "neonatal adaptation").ti,ab. 9. exp serotonin reuptake inhibitors/ 10. (fluoxetine or paroxetine or sertraline or citalopram or escitalopram or fluvoxamine).af. 11. (5-hydroxytryptamine adj2 inhibitor\$).af. 12. (serotonin adj2 inhibitor\$).af. 13. (5-ht adj2 inhibitor\$).af. 14. "SSRI*".ab,ti. 15. Serotonin Antagonists/ 16. limit 15 to yr="1980 - 1996" 17. or/9-16 18. hypotonia.ti,ab. 19. exp Feeding Disorders/ 20. exp Bottle Feeding/ or exp Breast Feeding/ 21. disorder*.mp. 22. 20 and 21 23. exp respiratory distress/ 24. exp neonatal period/ 25. (pulmonary adj hypertension).ti,ab. 26. 1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6 or 7 or 8 or 18 or 19 or 22 or 23 or 25 27. (infant* or neonat*).ti,ab. 28. 24 or 27 29. 26 and 28 30. 17 and 29 31. limit 30 to ((dutch or english) and yr="1980 -Current") 60. zoekfilter SR (6) 64. limit 31 to ("0200 clinical case study" or "0400 empirical study" or "0410 experimental replication" or "0430 followup study" or "0450 longitudinal study" or "0451 prospective study" or "0452 retrospective study" or "0800 literature review" or "0830 systematic review" or 1200 meta analysis or "2000 treatment outcome/randomized clinical trial") 65. 60 or 64 > 59 referenties, 51 uniek April/mei 2011: 10 nieuwe titels, 3 uniek Embase (Elsevier) 'pregnancy'/exp OR pregnan*:ab,ti AND ('serotonin uptake inhibitor'/exp/mj OR fluoxetine:ti OR paroxetine:ti OR sertraline:ti OR citalopram:ti OR escitalopram:ti OR fluvoxamine:ti OR serotonin NEAR/5 inhibitor* OR ('5 ht':ti AND inhibitor*:ti) OR ssri*:ti) AND ('newborn disease'/exp/dm OR 'neonatal abstinence syndrome'/exp OR 'neonatal abstinence syndrome':ab,ti OR (neonatal NEAR/2 withdrawal):ab,ti OR 'neonatal symptoms':ab,ti OR 'neonatal adaptation':ab,ti OR 'newborn vomiting'/exp OR 'neona-	
--	--	--	--

		tal stress'/exp OR 'neonatal weight loss'/exp OR (convulsion*:ab,ti OR tremor*:ab,ti OR seizure*:ab,ti OR vomiting:ab,ti OR 'excessive crying':ab,ti OR hypothermia:ab,ti OR hypotonia:ab,ti OR 'respiratory distress syndrome':ab,ti OR 'pulmonary hypertension':ab,ti AND ('newborn'/exp OR infant*:ab,ti OR neonat*:ab,ti)) OR ('withdrawal syndrome'/exp/mj AND ('pregnancy'/exp/mj OR 'prematurity'/exp/mj OR pregnan*:ab,ti OR neonatal*:ab,ti OR 'prenatal drug exposure'/exp/mj))) AND ([dutch]/lim OR [english]/lim) AND [embase]/lim AND ('pregnancy'/exp/mj OR pregnan*:ab,ti) AND [1980-2010]/py 'major clinical study'/exp (73 referenties) OR ('meta analysis'/exp OR cochrane:ab OR embase:ab OR psychlit:ab OR cinahl:ab OR (systematic AND review:ab,ti) OR 'data extraction':ab) (37 referenties) ➤ 110 referenties > 84 uniek April/mei 2011: 11 nieuwe titels, 10 uniek	
6. Long QT en wiegedood	Medline (OVID) 1980-april 2011 Embase	244 exp Long QT Syndrome/ (4961) 245 exp Sudden Infant Death/ (6567) 246 (sids or "cot death*" or "crib death*" or SID or "sudden infant death").ti,ab. (6818) 247 "long QT".ti,ab. (3174) 248 cardiac.mp. (445032) 49 aanvullende referenties ('long qt':ab,ti OR cardiac OR 'heart'/exp OR 'qt prolongation'/exp OR 'long qt syndrome'/exp) AND ('newborn'/exp OR (newborn:ti OR newborns:ti AND [1980-2011]/py) OR ('pregnancy'/exp/mj OR pregnan*:ti OR neonatal*:ti OR 'prenatal drug exposure'/exp/mj AND [1980-2011]/py)) 126 references > 115 uniek	164

Onderwerp: 5.3 Late effecten op het kind	Database	Zoekstrategie	Aantal ref.
1. Is er een verband tussen SSRI-gebruik in de zwangerschap en late gevolgen bij het kind inzake motoriek, cognitie, gedrag en sociaal emotionele ontwikkeling?	Medline (OVID) 1980- april/mei 2011 Engels, Nederlands 1e search maart 2010	SSRI zie bij vraag 5.1 8 exp Pregnancy/ (624943) 9 exp Pregnancy Complications/ (286389) 10 Breast Feeding/ (21039) 11 or/8-10 (667344)	171 (2010) + 3 (2011)
2. Is er een verschil in late gevolgen bij gebruik van verschillende SSRI's in de zwangerschap?		15 *"Prenatal Exposure Delayed Effects"/ (10061) 16 Motor Activity/de [Drug Effects] (25549) 17 exp Autistic Disorder/ or exp Developmental Disabilities/ or exp Attention Deficit Disorder with Hyperactivity/ or exp Child Behavior Disorders/ or exp Learning Disorders/ (62878)	
3. Welke factoren dragen bij aan het optreden van late gevolgen inzake motoriek, cognitie, gedrag en sociaal emotionele ontwikkeling (dosering, prematuriteit, dysmaturiteit, duur van de expositie, macrosomie, tijd-		18 exp Psychomotor Disorders/ (9047) 19 Nervous System Diseases/ or Autistic Disorder/ or Child Development Disorders, Pervasive/ or Developmental Disabilities/ or Attention Deficit Disorder with Hyperactivity/ (65872) 20 exp mental disorders diagnosed in childhood/ (117242) 21 exp Motor Activity/ (85800)	

stip van expositie)? 4. Welke SSRI's hebben de voorkeur voor gebruik in de zwangerschap met betrekking tot het risico op late gevolgen op motoriek, cognitie, gedrag en sociaal emotionele ontwikkeling bij het kind?	PsycInfo (OVID)	22 prenatal exposure delayed effects/ (14451) 23 exp Child Behavior/ (11187) 24 exp Intelligence/ (64780) 25 exp Child Development/ (36308) 26 or/15-25 (342404) 27 7 and 11 and 26 (208) 28 Systematische reviews (zoekfilter) (9) 53 Randomized controlled trial (zoekfilter) (14) 73 72 not 53 (14) 74 exp Epidemiologic Studies/ (1183333) 75 74 and 27 (32) 80 limit 27 to (clinical trial, all or clinical trial or comparative study or consensus development conference or consensus development conference, nih or controlled clinical trial or government publications or guideline or meta analysis or multicenter study or practice guideline or randomized controlled trial or research support, nih, extramural or research support, nih, intramural or research support, non us gov't or research support, us gov't, non phs or research support, us gov't, phs or "review" or twin study) (147) 81 limit 27 to (comparative study or controlled clinical trial or "review") (66) 82 76 or 81 (87) 83 82 not (73 or 72) (70) 84 limit 83 to (yr="1980 -Current" and (dutch or english)) (65) >88 referenties April/mei 2011: 12 nieuwe titels SSRI zie search 5.1 12 exp Child Behavior/ (260) 13 exp Intelligence/ (17117) 14 exp motor processes/ (60104) 15 "Cognitive & Perceptual Development ".cc. (52378) 16 intelligence/ or intelligence quotient/ (20533) 17 exp pervasive developmental disorders/ or exp developmental disabilities/ (24509) 18 exp childhood development/ or exp developmental stages/ or exp motor development/ or exp perceptual development/ or exp physical development/ or exp psychological development/ or	
---	------------------------	--	--

		exp psychomotor development/ (135752) 19 exp developmental disabilities/ or exp delayed development/ or exp learning disorders/ or exp mental retardation/ or exp nervous system disorders/ (197658) 20 exp attention deficit disorder/ (13012) 21 or/12-20 (430088) 22 exp Prenatal Exposure/ (3791) 23 exp Pregnancy/ or pregan*.ti. (12464) 24 Breast Feeding/ (1530) 25 or/22-24 (17067) 26 8 and 21 and 25 (98) 27 systematische reviews (zoekfilter) (3) 28 RCTs (zoekfilter) (1) 81 exp experimental design/ (40663) 82 exp empirical methods/ (17665) 83 81 or 82 (57123) 84 56 and 83 (4) 85 56 not 84 (94) 86 limit 56 to ("0200 clinical case study" or "0400 empirical study" or "0410 experimental replication" or "0430 followup study" or "0450 longitudinal study" or "0451 prospective study" or "0452 retrospective study" or "0600 field study" or "0800 literature review" or "0830systematic review" or 1000 mathematical model or 1200 meta analysis or 1800 quantitative study or "2000 treatment outcome/randomized clinical trial") (65) 87 84 or 86 (68) ➤ 58 unieke titels April/mei 2011: 2 nieuwe titels, 1 uniek 1 exp learning disorder/ (12284) 2 exp learning disorder/ or exp prenatal exposure/ or exp autism/ or exp developmental disorder/ (46661) 3 exp behavior disorder/ or exp psychomotor disorder/ or exp neurologic disease/ or exp motor activity/ or exp child behavior/ or exp intelligence/ or exp child development/ (1552078) 4 exp serotonin uptake inhibitor/ (67142) 6 (fluoxetine or paroxetine or sertraline or citalopram or escitalopram or fluvoxamine).mp.] (45724) 7 (serotonin adj5 inhibitor*).mp. (30516)	
	Embase (OVID)		

		8 (5ht adj inhibitor*).mp. (1) 9 (5-ht adj inhibitor*).mp. (24) 10 ssri*.mp. (5573) 11 2 or 3 (1571999) 12 4 or 6 or 7 or 8 or 9 or 10 (69758) 13 exp pregnancy/ or exp pregnancy complication/ or exp breast feeding/ (222372) 14 "pregnan*".m_titl. (87546) 15 13 or 14 (235407) 16 11 and 12 and 15 (665) 17 exp prenatal drug exposure/ (6067) 18 16 and 17 (103) 19 limit 18 to ((dutch or english) and yr="1980 -Current") (100) 26 limit 19 to "reviews (1 term high specificity)" (8) 30 controlled study/ (3106122) 31 19 and 30 (21) ➤ 25 unieke titels April/mei 2011: 2 nieuwe titels, 1 uniek	
--	--	--	--

Hoofdstuk 6 Lactatie en SSRI-gebruik

Onderwerp: Lactatie	Database	Zoekstrategie	Aantal ref.
1. Welke SSRI's hebben de voorkeur voor gebruik in de zwangerschap met betrekking tot het risico op late gevolgen op motoriek, cognitie, gedrag en sociaal emotionele ontwikkeling bij het kind? 2. In hoeverre worden SSRI's uitgescheiden in de borstvoeding (per middel, dosering en tijdstip)? Wat zijn de vroege neonatale effecten (van SSRI-bevattende borstvoeding op het kind)?	Medline (OVID) 1980- april/mei 2011 Engels, Nederlands 1e search maart 2010	SSRI zie 5.1. 6 Breast Feeding/ (21461) 7 Lactation/ (28954) 8 ("breast feeding" or lactation or breastfeeding* or breast-feeding*).ti,ab. (37662) 9 6 or 7 or 8 (60432) 19 exp Child Development/ (37070) 20 exp infant, newborn, diseases/ or neonatal abstinence syndrome/ (137685) 21 convulsions.ti,ab. or Seizures/ or Startle Reaction.ti,ab. or Tremor/ or (tremor* or seizure*).ti,ab. (101496) 22 exp Sleep Disorders/ (45946) 23 Crying/ (1761) 24 "excessive crying".ti,ab. (114) 25 "neonatal tremor*".ti,ab. (2)	228 (2010) + 13 (2011)

3. Wat zijn de lange termijn effecten van SSRI-bevattende borstvoeding op het kind? 4. Is er een verschil in associatie tussen gebruik van verschillende SSRI's tijdens de lactatie en effecten op het kind? Welke SSRI's hebben de voorkeur voor gebruik tijdens de lactatieperiode?	PsycInfo (OVID)	26 Hypothermia/ (7492) 27 Muscle Hypotonia/ (2239) 28 Vomiting/ (16864) 29 "Feeding and Eating Disorders of Childhood"/ (187) 30 exp Respiratory Distress Syndrome, Newborn/ (12291) 31 exp Hypertension, Pulmonary/ (20242) 32 exp Infant, Newborn/ (435684) 33 (infant or neonat*).ti,ab. (243743) 34 32 or 33 (556237) 35 or/21-31 (205772) 36 Motor Activity/de [Drug Effects] (26010) 37 exp Psychomotor Disorders/ (9186) 38 Nervous System Diseases/ or Autistic Disorder/ or Child Development Disorders, Pervasive/ or Developmental Disabilities/ or Attention Deficit Disorder with Hyperactivity/ (67517) 39 exp mental disorders diagnosed in childhood/ (119318) 40 exp Motor Activity/ (88315) 41 exp Child Behavior/ (11473) 42 exp Intelligence/ (66140) 43 exp Child Development/ (37070) 44 or/19-31 (360999) 45 36 or 37 or 38 or 40 or 42 (225975) 46 44 or 45 (571373) 47 34 and 46 (112228) 48 Milk, Human/me [Metabolism] (1779) 49 pharmacokinetics.fs. (197455) 50 20 or 25 or 29 or 30 or 41 or 43 (182786) 51 47 or 50 (200057) 52 48 or 49 or 51 (397829) 53 9 and 18 and 52 (74) 55 limit 54 to (yr="1980 -Current" and (dutch or english)) (69) 56 Systematische review (zoekfilter) > 6 refs. 85 55 not 56 (63) 86 from 85 keep 1-63 (63) April/mei 2011: 1 nieuwe titels SSRI zie 5.1 5. Breast Feeding/ 6. Lactation/ 7. ("breast feeding" or lactation or breastfeeding* or breast-feeding*).ti,ab.	
---	----------------------------	--	--

		8. 5 or 6 or 7 18. exp Childhood Development/ 19. drug withdrawal/ 20. convulsions.ti,ab. or Seizures/ or Startle Reaction.ti,ab. or Tremor/ or (tremor* or seizure*).ti,ab. 21. (neonatal adj3 withdrawal adj3 syndrome*).ti,ab. 22. exp Sleep Disorders/ 23. Crying/ 24. "excessive crying".ti,ab. 25. "neonatal tremor*".ti,ab. 26. Hypothermia/ 27. Hypotonia.ti,ab. 28. Vomiting/ 29. exp feeding disorders/ 30. (exp bottle feeding/ or exp breast feeding/) and disorder*.mp. [mp=title, abstract, heading word, table of contents, key concepts, original title, tests & measures] 31. exp Respiratory Distress/ 32. (Pulmonary adj hypertension).ti,ab. 33. exp neonatal disorders/ 35. (infant or neonat*).ti,ab. or exp neonatal period/ 36. 34 or 35 37. or/20-30 40. exp pervasive developmental disorders/ or exp developmental disabilities/ or exp attention deficit disorder/ 41. exp childhood development/ or exp developmental stages/ or exp motor development/ or exp perceptual development/ or exp physical development/ or exp psychological development/ or exp psychomotor development/ or "Cognitive & Perceptual Development ".cc. 42. exp Motor processes/ 43. exp Child Behavior/ 44. exp Intelligence/ or intelligence quotient/ 45. exp developmental disabilities/ or exp delayed development/ or exp learning disorders/ or exp mental retardation/ or exp nervous system disorders/ 46. or/18-30 47. 38 or 39 or 40 or 42 or 44	
--	--	---	--

		48. 46 or 47 49. 36 and 48 52. 19 or 25 or 29 or 31 or 43 or 45 53. 49 or 52 54. 50 or 51 or 53 55. 8 and 17 and 54 56. 8 and 17 and 54 57. limit 56 to (yr="1980 -Current" and (dutch or english)) 58. zoekfilter SR 87. 18 or 21 or 24 or 25 or 30 or 33 or 40 or 43 88. 19 or 20 or 22 or 23 or 24 or 26 or 27 or 28 or 29 or 32 or 40 or 42 or 44 89. 36 and 88 90. 87 or 89 91. pharmacokinetics.mp. 92. risk.mp. or exp Risk Factors/ 93. exp "Side Effects (Drug)"/ 94. symptoms/ 95. 94 and 36 96. 90 or 91 or 92 or 93 or 95 97. 17 and 96 98. 8 and 97 99. limit 98 to ((dutch or english) and yr="1980 -Current") 100. 85 and 99 101. 99 not 100 102. limit 101 to "0110 peer-reviewed journal" 103. limit 98 to ((dutch or english) and yr="2010 -Current") > 88, 77 unieke referenties > April/mei 2011: 6 nieuwe titels	
	Embase (Elsevier)	'serotonin uptake inhibitor'/exp/mj OR fluoxetine:ti OR paroxetine:ti OR sertraline:ti OR citalopram:ti OR escitalopram:ti OR fluvoxamine:ti OR serotonin NEAR/5 inhibitor* OR ('5 ht':ti AND inhibitor*:ti) OR ssri*:ti AND ('newborn disease'/exp/dm_et,dm_si,dm_cn OR 'child development'/exp/mj OR 'neonatal symptoms':ab,ti OR 'neonatal adaptation':ab,ti OR 'newborn vomiting'/exp OR 'neonatal stress'/exp OR 'neonatal weight loss'/exp OR (convulsion*:ab,ti OR tremor*:ab,ti OR sei-	

		zure*:ab,ti OR vomiting:ab,ti OR 'excessive crying':ab,ti OR hypothermia:ab,ti OR hypotonia:ab,ti OR 'respiratory distress syndrome':ab,ti OR 'pulmonary hypertension':ab,ti AND ('new-born'/exp OR infant*:ab,ti OR neonat*:ab,ti)) OR 'learning disorder'/exp OR 'prenatal exposure'/exp OR 'autism'/exp OR 'developmental disorder'/exp OR 'attention deficit disorder'/exp OR 'behavior disorder'/exp OR 'psychomotor disorder'/exp OR 'neurologic disease'/exp OR 'motor activity'/exp OR 'child behavior'/exp OR 'intelligence'/exp OR 'child development'/exp OR 'side effect'/exp OR 'environmental exposure'/exp) AND ('breast feeding':ti OR breastfeeding* OR lactation:ti OR 'breast feeding'/exp/mj OR 'lactation'/exp/mj) AND ([dutch]/lim OR [english]/lim) AND [embase]/lim AND [1980-2010]/py ➤ 109 referenties, 82 uniek ➤ April/mei 2011: 7 nieuwe titels, 6 uniek	
--	--	---	--

Hoofdstuk 7 Effecten van het staken van SSRI-medicatie in de zwangerschap

Onderwerp: Staken medicatie	Database	Zoekstrategie	Aantal ref.
Wat is de kans op terugval in de psychiatrische ziekte bij staken van de SSRI tijdens de zwangerschap of postpartum?	Medline (OVID) 1980- april/mei 2011 Engels, Nederlands 1e search maart 2010	1 exp Serotonin Uptake Inhibitors/ (25574) 2 (fluoxetine or paroxetine or sertraline or citalopram or escitalopram or fluvoxamine).af. (17584) 3 (5-hydroxytryptamine adj5 inhibitor\$).af. (549) 4 (serotonin adj5 inhibitor\$).af. (18203) 5 (5-ht adj5 inhibitor\$).af. (2605) 6 "SSRI*".ab,ti. (4944) 7 Serotonin Antagonists/ (12965) 8 limit 7 to yr="1978 - 1992" (3617) 9 or/1-8 (44897) 10 exp *Mental Disorders/ (618786) 11 (depression or depress* or anxiety or "panic disorder*" or agoraphobia or "social phobia").ti. (96468) 12 "obsessive compulsive disorder*" ".m_titl. (3532) 13 ("post traumatic stress disorder*" or ptss).m_titl. (1535) 14 or/10-13 (663899) 17 Withholding Treatment/ (7639) 18 (withdraw* or cessation* or stop* or discontinu*).ti,ab. (240045)	42 (2010) + 3 (2011)

		19 17 or 18 (246139) 20 9 and 14 (15123) 21 19 and 20 (1627) 22 exp Postpartum Period/ (41383) 23 exp Pregnancy/ (627351) 24 22 or 23 (639192) 25 21 and 24 (62) 26 15 and 25 (0) 27 Antidepressive Agents/ (26298) 28 27 or 9 (64999) 29 14 and 28 (26507) 30 19 and 29 (2158) 31 24 and 30 (80) 32 15 and 31 (1) 33 Recurrence/ (131657) 34 (recurrence or relapse).tw. (182832) 35 33 or 34 (276481) 36 31 and 35 (14) ➤ April/mei 2011: 1 nieuwe titels	
	PsycInfo (OVID)	1. exp Prenatal Exposure/ 2. exp Pregnancy/ or pregnan*.ti. 3. Breast Feeding/ 4. exp *mental disorders/ 5. (depression or depress* or anxi* or "panic disorder*" or agoraphobia or "social phobia" or "obsessive compulsive disorder*" or "stress disorder*" or ptss).ti. 6. exp serotonin reuptake inhibitors/ 7. (fluoxetine or paroxetine or sertraline or citalopram or escitalopram or fluvoxamine).af. 8. (5-hydroxytryptamine adj5 inhibitor\$).af. 9. (serotonin adj5 inhibitor\$).af. 10. (5-ht adj5 inhibitor\$).af. 11. "SSRI*".ab,ti. 12. Serotonin Antagonists/ 13. limit 12 to yr="1980 - 1996" 14. or/6-13 15. exp drug withdrawal/	

	Embase (Elsevier)	16. (withdraw* or cessation* or stop* or discontinu*).ti,ab. 17. 15 or 16 18. exp "relapse (disorders)"/ 19. (recurrence or relapse).ti,ab. 20. 18 or 19 21. 1 or 2 or 3 22. 4 or 5 23. 14 and 20 and 21 and 22 22 referenties ➤ April/mei 2011: 2 nieuwe titels, 1 uniek 'serotonin uptake inhibitor'/exp OR fluoxetine:ab,ti OR paroxetine:ab,ti OR sertraline:ab,ti OR citalopram:ab,ti OR escitalopram:ab,ti OR fluvoxamine:ab,ti OR serotonin NEAR/5 inhibitor* OR ('5 ht':ti AND inhibitor*:ti) OR ssri*:ab,ti OR ('5 ht':ab AND inhibitor*:ab) AND (depression:ti OR depress*:ti OR anxiety:ti OR 'panic disorder':ti OR 'panic disorders':ti OR agoraphobia:ti OR 'social phobia':ti AND [1980-2010]/py OR ('obsessive compulsive disorder':ti OR 'post traumatic stress disorder':ti OR ptss:ti OR 'obsessive compulsive disorders':ti OR 'post traumatic stress disorders':ti AND [1980-2010]/py) OR ('mental disease'/exp/dm_dt, dm_si AND [1980-2010]/py)) AND ('treatment withdrawal'/exp OR (withdraw*:ab,ti OR cessation*:ab,ti OR stop*:ab,ti OR discontinu*:ab,ti AND [1980-2010]/py)) AND ('pregnancy'/exp/mj OR 'puerperium'/exp OR (pregnan*:ti AND [1980-2010]/py)) AND ('recurrent disease'/exp OR 'relapse'/exp OR 'recurrence risk'/exp OR (recurrence:ab,ti OR relapse:ab,ti AND [1980-2010]/py)) 16 referenties ➤ April/mei 2011: 2 nieuwe titels, 1 uniek	
--	----------------------	---	--

Methodologische filters van het Scottish Intercollegiate Guidelines Network (www.sign.ac.uk/methodology/filters.html) werden gebruikt voor het identificeren van mogelijke systematische reviews and randomized controlled trials.

5. Overzichtstabellen hoofdstuk 3

Toelichting hoofdstuk 3, uitgangsvraag 2.2

Wat is het effect van depressieve- en angststoornissen (depressie, angststoornis, paniekstoornis, agorafobie, obsessieve compulsieve stoornis, dwangstoornis, gegeneraliseerde angststoornis, sociale angststoornis, sociale fobie, posttraumatische stress-stoornis) bij zwangere vrouwen op vroege neonatale effecten (zwangerschapsduur, geboortegewicht, APGAR score, navelstreng pH, opname op de NICU, opname op de kinderafdeling, matige neonatale adaptatie).

Overzicht tabellen effecten van depressieve-/angst- en stressklachten en stoornissen op vroege neonatale uitkomsten

Tabel 6.3.1 Depressieve stoornissen en -klachten

<i>Uitkomstmaat</i>	<i>Gemeten als</i>	<i>Auteur</i>	<i>Onderzoeksdesign</i>	<i>Meetinstrument</i>	<i>effect</i>	<i>Toelichting</i>
<i>zwangerschapsduur</i>	<37 wk	Grote 2010	Meta-analyse (20 studies, tot dec 2009)	Verschillende meet instrumenten: “if they assessed depressive symptoms or unipolar depression diagnoses by means of a depression-screening questionnaire or structured psychiatric interview at 1 or more times during pregnancy.”	↑	Ongecorrigeerde RR=1,13; 95% BI, 1,06-1,21 Trim-and-Fill gepoolde en gecorrigeerde RR 1,07 (0,99-1,15) (correctie voor publicatie bias)
	<37 wk	Smith 2011 (na Grote gepubl.)	Prospectief cohort onderzoek	The PRIME-MD Brief Patient Health Questionnaire (BHQ)	↑	After adjustment for covariates, women with probable depression were over one and a half times more likely to give birth to a preterm baby than non depressed women. (AOR 1,83; 95% BI 1,17-2,86)
	<37 wk	Goedhart 2010 (na Grote gepubl.)	Prospectief cohort onderzoek	CES-D (in first trimester), cut off point 16. >16 high depressive, <16 low depressive.	=	(n=7550): AOR 1,16; 95% BI 0,93-1,45)
	Continue	Van Dijk 2010	Prospectief cohort onderzoek	Center for Epidemiological Studies Depression Scale mild (16-22), and major (≥23).	↑	– 0.2 weken; 95% BI, –0.4 - –0.1 (alleen associatie met ernstige depressieve symptomen)
	Continue	Field 2008	Prospectief cohort onderzoek, vragenlijsten en interviews	SCID (research version) en vervolgens CES-D (cut off 16)	↑	Significant kortere zwangerschapsduur (niet depressief 39.1 weken vs depressief 37.5 weken)
	Continue	Bodecs 2011	Prospectief cohort onderzoek, vragenlijsten	Short Form of Beck Depression Inventory	=	Geen verschil gevonden
<i>geboortegewicht</i>	<2500 g	Grote 2010	Meta-analyse (12 studies, tot dec 2009)	Verschillende meet instrumenten:	=	Ongecorrigeerde RR=1,18; 95% BI, 1,07-1,30 Trim-and-Fill gepoolde en gecorrigeerde RR 1,10 (1,00-1,22) (correctie voor publicatie bias)
	<2500 g	Smith 2011 (na Grote gepubl.)	Prospectief cohort onderzoek	The PRIME-MD Brief Patient Health Questionnaire (BHQ)	=	AOR 1,69; 95% BI 0,89- 3,22.
	SGA <p10	Grote 2010	Meta-analyse (11 studies, tot dec 2009)	Verschillende meet instrumenten	=	Ongecorrigeerd RR=1,03 (0,99-1,08) Trim-and-Fill gepoolde en gecorrigeerde RR 1,03 (0,97-1,09) (correctie voor publicatie bias)

	SGA <p10	Smith 2011 (na Grote gepubl)	Prospectief cohort onderzoek	The PRIME-MD Brief Patient Health Questionnaire (BHQ)	=	AOR= 0,95; 95% BI 0,50- 1,79
	SGA <p10	Goedhart 2010 (na Grote gepubl)	Prospectief cohort onderzoek	CES-D (in first trimester)	↑	(n=7530): AOR 1,19, 95% BI 1,02-1,39
	Continue	Field 2008	Prospectief cohort onderzoek, vragenlijsten en interviews	SCID (research version) en vervolgens CES-D (cut off 16)	↑	Significant lager geboortegewicht. (niet depressief: 3332.3 grams vs depressief 3093.3 grams).
	Continue	Bodecs 2011	Prospectief cohort onderzoek, vragenlijsten	Short Form of Beck Depression Inventory	=	Geen verschil gevonden
APGAR score	<7 na 5 min	Goedhart 2010	Prospectief cohort onderzoek	CES-D (in first trimester)	↑	(n=6390): AOR 1,74, 95% BI 1,13-2,69
	Continue (na 1 en na 5 min)	Bodecs 2011	Prospectief cohort onderzoek, vragenlijsten	Short Form of Beck Depression Inventory	=	Geen verschil gevonden Niet door ons gedefinieerde uitkomstmaat, vervallen
pH navelstrengarterie	<7.2	Andersson 2005	Prospectief cohort onderzoek	PRIME-MD	=	Geen verschil gevonden. 27 vs 174; AOR 1,23 (95% BI 0,76-1,99)
opname op de NICU	NICU	Andersson 2005	Prospectief cohort onderzoek	PRIME-MD	=	Geen verschil gevonden. 17 vs 147; AOR 0,90 (95% BI 0,51-1,58)
opname op de kinderafdeling (niet NICU)		n.a.				
persisterende pulmonale hypertensie		n.a.				
verlengd QTc-interval		n.a.				
neonatale onttrekingsverschijnselen/ intoxicatie		n.a.				

n.a. = niet aanwezig

Tabel 6.1.2. Angststoornissen en -klachten

Uitkomstmaat	Gemeten als	Auteur	Onderzoeksdesign	Meetinstrument	effect	Toelichting
zwangerschapsduur	<37 wk	Andersson 2005	Prospectief cohort onderzoek	PRIME-MD	=	Geen significant verschil gevonden 1 vs 37; AOR 0.61 (95% BI 0,08-4,61) (spontane vroeggeboorte).
	<37 wk en continue	Warren 2006	Pilot study retrospectief	DSM-IV (SCID)	=	Vergeleken met de controlegroep hebben kinderen met PD moeders niet significant meer kans om voortijdig of eerder geboren worden dan bij de controlegroep, maar hadden deze kinderen wel een laag geboortegewicht gecorrigeerd voor zwangerschapsduur, zelfs na controle voor mogelijke versturende invloeden.
	Continue	Bodecs 2011	Prospectief cohort onderzoek, vragenlijsten	Spielberger Trait-Anxiety Inventory	=	Geen verschil gevonden
geboortegewicht	<2500 g	Andersson 2005	Prospectief cohort onderzoek	PRIME-MD	=	Geen verschil gevonden 2 vs 28; AOR = 1.66 (95% CI:0.36-7.75)

	<2500 g	Field 2003 (Alder 2007)	Prospectief cohort onderzoek	Trait anxiety scores (cut off 38)	↑	34% van de kinderen van moeder met ernstige angst hadden een geboortegewicht van <2500 gram versus 12% van de kinderen met moeders met milde angst, P =<.01. Er is echter geen correctie voor depressie en woede, ook al zijn deze gecorreleerd met angst scores!
	SGA <p2.5	Andersson 2005	Prospectief cohort onderzoek	PRIME-MD	=	Geen significant verschil gevonden 2 vs 18; AOR 1,32 (95% BI 0,26-6,66)
	Continue	Bodecs 2011	Prospectief cohort onderzoek, vragenlijsten	Spielberger Trait-Anxiety Inventory	=	Geen verschil gevonden
	≥4000g	Andersson 2005	Prospectief cohort onderzoek	PRIME-MD	=	Geen significant verschil gevonden 14 vs 255; AOR 1,17 (95% BI 0,60-2,27)
APGAR score	Continue (na 1 en na 5 min)	Bodecs 2011	Prospectief cohort onderzoek, vragenlijsten	Spielberger Trait-Anxiety Inventory	=	Geen significant verschil gevonden
pH navelstrengarterie	<7.2	Andersson 2005	Prospectief cohort onderzoek	PRIME-MD	=	Geen significant verschil gevonden 8 vs 172; AOR 1,02 (95% BI 0,45-2,28)
opname op de NICU	NICU	Andersson 2005	Prospectief cohort onderzoek	PRIME-MD	=	Geen significant verschil gevonden 6 vs 147; AOR 0,80 (95% BI 0,32-1,99)
opname op de kinderafdeling (niet NICU)		n.a.				
persisterende pulmonale hypertensie		n.a.				
verlengd QTc-interval		n.a.				
neonatale onttrekingsverschijnselen/ intoxicatie		n.a.				

n.a.= Niet aanwezig.

Tabel 6.1.3 Stress-stoornissen en -klachten

Uitkomstmaat	Gemeten als	Auteur	Onderzoeksdesign	Meetinstrument	effect	Toelichting
zwangerschapsduur	<37 wk	Rogal 2007	Prospectief cohort onderzoek	MINI for PTSD	=	Prematuriteit was niet significant hoger in de zwangeren met PTSD in vergelijking met zwangeren zonder PTSD (OR 2.72; 95% BI 0.91 -8.14).
geboortegewicht	<2500g	Rogal 2007	Prospectief cohort onderzoek	MINI for PTSD	=	Laag geboortegewicht (LBW) tradt op bij 6.5% van de vrouwen en werd niet significant geassocieerd met de diagnose PTSD in de zwangerschap.
APGAR score		n.a.				
pH navelstrengarterie		n.a.				
opname op de NICU		n.a.				
opname op de kinderafdeling (niet NICU)		n.a.				
persisterende pulmonale hypertensie		n.a.				
verlengd QTc-interval		n.a.				
neonatale onttrekingsverschijnselen/ intoxicatie		n.a.				

icatie						
--------	--	--	--	--	--	--

n.a.= Niet aanwezig.

Toelichting hoofdstuk 3, uitgangsvraag 2.3

Wat is het effect van depressieve- en angststoornissen (depressie, angststoornis, paniekstoornis, agorafobie, obsessieve compulsieve stoornis, dwangstoornis, gegeneraliseerde angststoornis, sociale angststoornis, sociale fobie, posttraumatische stress-stoornis) bij zwangere vrouwen op late neonatale effecten (motorische effecten, emotionele, sociale en gedragseffecten, cognitieve effecten en psychiatrische stoornissen bij het kind).

Lange termijn effecten*		Meetschaal	Studies
Angst (klachten/ stoornis)			
<i>motorische effecten</i>		BSID (Baileys), Aims	Brouwers 2001: Geen significant verschil in PDI score (3 (16%) van de kinderen uit de angststoornis groep had een score van <84, versus 14 (18%) uit de niet angststoornis groep).
		BSID	Dipietro 2006: hogere niveaus van prenatale angst werden in verband gebracht met meer geavanceerde motorische ontwikkeling bij kinderen na de postnatale controle voor elke psychologische maatregel.
<i>emotionele, sociale en gedragseffecten</i>			
	Mentale score	BsiD	Brouwers 2001: MDI (mentale score op BSID-II)) op de leeftijd van 2 was significant lager bij kinderen van angstige moeders in vergelijking met de controlegroep (4 (= 22%). Van de kinderen uit de angstige groep had een score op de MDI dat was <84, versus 5 (6%) van de niet angst groep.)
		BSID	Dipietro 2006: prenatale angst was positief geassocieerd met mentale ontwikkeling.
	Infant behavior record	BSID	Brouwers 2001: Geen significant verschil in The Infant Behavior Record (IBR) tussen de twee groepen, gemeten op de leeftijd van 2 jaar (Gegevens zijn niet getoond, op de leeftijd van 12 maanden was het verschil significant).
	Antisociale gedragsstoornis (conduct disorder)	SDQ (strength and difficulties questionnaire).	Barker 2009: De maternale angst was een robuuste voorspeller van vroege hardnekkige gedragsproblemen. Factoren die het risico van deze hardnekkige gedragsproblemen ten opzichte van de jeugd beperkende gedragsproblemen verhogen, voor zowel jongens als meisjes, zijn 1) temperamentvolle activiteit, 2) angst tijdens de zwangerschap, 3) harde opvoeding, en 4) partner wreedheid in de richting van de moeder.
	Gedragsstoornis/ emotionele problemen	SDQ	O'Connor 2003: Kinderen van wie de moeders een hoge mate van angst ervaren in de late zwangerschap hebben een hogere mate van gedragsproblemen / emotionele problemen na 81 maanden na correctie voor voor obstetrische risico's, psychosociale nadelen en postnatale angst en depressie (meisjes OR 1.9, jongens OR 2.16). Verder is het effect na 81 maanden vergelijkbaar met wat eerder werd gezien na 47 maanden, wat overeenkomst met dierstudies. O'Connor 2002: Antenatale angst in de late zwangerschap echter niet antenatale depressie werd geassocieerd met gedragsproblemen / emotionele problemen op de leeftijd van 4 jaar (OR = 1,72; 95% BI 1,14-2,59). C / Antenatale angst en postnatale depressie vormen risico's voor de gedrags / emotionele problemen bij kinderen en handelen op een additieve manier.

			Er werd gecorrigeerd voor de volgende versturende factoren: roken, alcohol gebruik, geboortegewicht voor de zwangerschapsduur, leeftijd van de moeder, kinderseks, en sociaal-economische status.
	Anstootnis bij het kind Externaliserend gedrag bij het kind/ADHD	DIA-X/M-CIDI op de leeftijd 14-17 jaar	Martini: Analyse beperkt tot een angststoornissen (volgens DSM-IV; = ANX) voor de geboorte (gecontroleerd voor SPD) -> geen verband met onderzoeks resultaten. Zelf ervaren stress (SPD) tijdens de zwangerschap was niet gerelateerd aan angststoornissen bij de kinderen, maar wel geassocieerd met gedragsstoornissen bij kinderen (OR 5,0; 95% BI 1.2 - 21,3) en ADHD (OR 4,7; 95% BI 2,2 - 10,0). Als zowel SPD als ANX gerapporteerd werd door de Moeder was er een significant hoger risico voor het kind op ADHD (OR 5,3; 95% BI 1,8-16,2) en ODD (OR 3,8, 95% BI 1,3-11,2) vergeleken met moeders uit de referentie groep.
	Aandacht problemen	CBCL (Gemodificeerde versie van Achenbach's attention problems subscale van CBCL; 6 items).	Clavarino 2010: Kinderen van moeders die angst ervaren tijdens of na de zwangerschap lopen een groter risico op aandachtsproblemen op 5 en 14 jaar. Na correctie voor de leeftijd van de moeder en het geslacht van het kind, is antenatale angst geassocieerd met persisterende aandachtsproblemen (OR 3,65; 95% BI 2,19- 6,07). Kinderen met een chronisch angstige moeders hebben 5,67 (95% CI = 3,56, 9,03) keer meer kans op hardnekkige aandachtsproblemen.
	Aandachtproblemen /ADHD	Child outcomes: ADHD -> computerized continuous performance task (CPT) measuring sustained attention.	Vanden Bergh 2006: In het algemeen was er geen associatie tussen antenatale maternale angst en de aandacht. Subgroep jongens: CPT prestaties van de jongens van moeders met een hoge mate van angst tijdens de 12e tot de 22e week van postmenstruele zwangerschap werd de verwerkingssnelheid trager en de variabiliteit in hun reactietijd verhoogd.
<i>cognitieve effecten</i>	IQ	continue maat	
	Cognitieve test	Peabody Picture vocabulary test	
Depressie (klachten/stoornis)			
<i>motorische effecten</i>		BSID	Dipietro 2006: De mate van ernst van prenatale depressieve symptomen waren geassocieerd met meer geavanceerde motorische ontwikkeling bij kinderen na de postnatale controle voor elke psychologische maatregel.
<i>emotionele, sociale en gedragseffecten</i>	gedragsproblemen	CBCL (child behavior checklist)	Brennan 2000: 1. geen verschil in resultaten tussen jongens en meisjes. 2. De resultaten suggereren dat zowel de ernst en de chroniciteit van de maternale depressieve symptomen te maken hebben met meer gedragsproblemen bij kinderen. 3. Meer recente rapporten van de depressieve symptomen bij de moeder (hoogste op de leeftijd van 5), waren geassocieerd met hogere aantallen kinderen met gedragsproblemen. Gaat over chroniciteit van de depressie en invloed op gedrag van het kind maar kan niet duidelijk vinden wat het effect is van alleen depressie tijdens de zwangerschap vs geen depressie.
		Conduct disorder: SDQ Taal ontwikkeling: McCarthy scales of children's abilities. Temperament: Carey infant temperament scale.	Barker 2009: Op het bivariate niveau, klinisch significantie niveaus van maternale angst en depressie, zowel tijdens de prenatale en postnatale periode, waren hoger voor de 'hardnekkige gedragsproblemen' groep ten opzichte van de 'jeugd-beperkende gedragsproblemen' groep. Wanneer het werd onderzocht in een multivariate analyse, was de maternale angst in het laatste trimester van de zwangerschap de enige overgebleven significante voorspeller, misschien suggereert dat dat maternale stress in de kritieke perioden van de ontwikkeling de programmering van de foetale hersenen kan veranderen, waardoor de gevoeligheid voor psychopathologie.

		Maternale depressie: Edinburgh Postnatal Depression Scale	
	Gedragsstoornis/ emotionele problemen	SDQ	O'Connor 2003 (NB er zijn ook artikelen van O'Connor 2002 en 2001): in ieder geval voor anxiety ook voor depression uitgezocht? Nog nagaan.
<i>cognitieve effecten</i>	Cognitieve test	Peabody Picture vocabulary test	Brennan 2000: De resultaten suggereren dat zowel de ernst en de chroniciteit van de depressieve symptomen bij de moeder gerelateerd zijn aan lagere scores in woordenschat bij kinderen. Timing van maternale symptomen was niet significant gerelateerd aan kind de woordenschat scores.
	Algemene cognitieve index	the McCarthy scales of children's abilities	Cogill 1986: De algemene cognitieve-index was niet significant verschillend tussen kinderen van wie de moeder depressief was versus de kinderen van wie de moeders niet lijdten aan een depressie tijdens de zwangerschap.
	Child cognition	Child cognition: Peabody Picture Vocabulary Test (PPVT) and the Wide Range Achievement of Visual Motor Abilities (WRAVMA).	Tse 2010: In het niet-gecorrigeerde model, waren de PPVT scores in kinderen van moeders met prenatale klachten van depressieve 3,8 punten lager (95% BI -7.1 - -0,5). Na correctie voor sociodemografische factoren was deze associatie er niet meer. PPVT score OR= -0.7; 95% BI -3.6 - 2.3. In zowel de niet-gecorrigeerde en de multivariabele modellen, werden prenatale depressieve symptomen niet geassocieerd met WRAVMA scores [b aangepaste voor totale WRAVMA score = -0,5 (95% BI -3,0, 2,1)]. We vonden geen aanwijzingen dat de maternale depressie geassocieerd is met de vroege cognitie van het kind.
Stress (klachten/stoornis)			
<i>motorische effecten</i>		BSID (MDI)	Dipietro 2006: Niet nader gespecificeerde stress was geassocieerd met meer geavanceerde motorische ontwikkeling in kinderen voor elke psychologische maatregel.
<i>emotionele, sociale en gedragseffecten</i>		BSID	Dipietro 2006: Niet nader gespecificeerde stress was niet geassocieerd met de mentale ontwikkeling op de leeftijd van 2 jaar.
<i>cognitieve effecten</i>			

***definitie: vanaf 2 jaar tot volwassen**

6. Evidencetabellen

6.3 Effecten van (onbehandelde) depressieve- en angststoornissen tijdens zwangerschap en kraambed

Reference	Study type	Characteristics	Intervention (I)	Controls (C)	Outcome measures and follow-up time	Results	Quality assessment study
Andersson, 2004 (Am J of Epid.)	Design Case control N total = 1465	Aim of the study: To determine neonatal outcomes among women who had depressive and anxiety disorders during the second trimester of pregnancy in a population-based sample. Inclusion and exclusion criteria 1) detection of malformation or missed abortion at the ultrasound examination, 2) inability to read and understand the questionnaire because of language difficulties, and 3) not providing informed consent. Moreover, only cases with complete medical records for the entire pregnancy and delivery were included in the study.	Psychiatric diagnosis N=204	No psychiatric diagnosis N=1261	PRIME-MD Primary outcomes: Used in meta-analysis Grote, 2010 Secondary outcomes: pH and base of the umbilical arterie, Apgar score at 1 and 5 minutes, neonatal intensive care, and the most common pediatric diagnoses. Follow up: inclusion period was from Jan. 2000, to Jan 2001	Primary outcomes psychiatric disorder (N) vs no psychiatric disorder (N); (AOR and 95% CI): Overall scores: (table 2) Depression: Depression N=164, controls N=1261 LBW <2,500 g: 4 vs 28; AOR = 1.19 (95% CI: 0.40-3.56) Birth weight ≥4,000 g: 44 vs 225; AOR = 1.37 (95% CI: 0.91-2.06) SGA: 0 vs 18; AOR = 0.01 (95% CI not calculated) Overall preterm birth: 11 vs 65; AOR = 1.19 (95% CI: 0.59-2.40) Spontaneous preterm birth: 5 vs 37; AOR = 0.93 (95% CI: 0.32-2.67) APGAR score: not usefull cause of different cutoff point (<4 or > 4 at 5 min). Umbilical artery pH (<7.2): 27 vs 174; AOR=1.23 (95% CI: 0.76-1.99) NICU: 17 vs 147; AOR=0.90 (95% CI: 0.51-1.58) Anxiety: Anxiety N=64, controls N=1261 LBW <2,500 g: 2 vs 28; AOR = 1.66 (95% CI:0.36-7.75) Birth weight ≥4,000 g: 14 vs 255; AOR = 1.17 (95% CI: 0.60-2.27) SGA: 2 vs 18, AOR = 1.32 (95% CI: 0.26-6.66) Overall preterm birth: 3 vs 65; AOR = 1.02 (95% CI: 0.30-3.45) Spontaneous preterm birth: 1 vs 37; AOR = 0.61 (95% CI: 0.08-4.61) APGAR score: not usefull cause of different cutoff point (<4 or > 4 at 5 min). Umbilical artery pH (<7.2): 8 vs 172; AOR=1.02 (95% CI: 0.45-2.28) NICU: 6 vs 147; AOR=0.80 (95% CI: 0.32-1.99) Other outcomes not described, not relevant for this question. Demographics of the study groups.	Clearly defined groups: Yes. Selection bias: Possible. But they did an analysis between the included and the not-included group. Differences significantly found for SES, and Snuff taking status. Note: Use of psychoactive medication during pregnancy was not an exclusion criteria. Method of assessing the outcome appropriately: Questionnaire. Selective loss to follow up: Clearly described missing values in analysis. Identification confounders and correction in analysis: Yes. Adjustment for important confounders. (maternal age as completed years at the time of the psychiatric investigation, parity as primipara or not, marital status as married/cohabiting with a partner and single parents, socioeconomic status, smoking, snuff taking, BMI first trimester, chronic disease, miscarriage and infertility treatment in the actual pregnancy) Funding: This study was supported by research grants from Pfizer AB, Stockholm, Sweden
Andersson,	Prospective	Inclusions:	N= 204	N= 1261	PRIME-MD	Primary outcomes: Used in meta-analysis Grote 2010.	Clearly defined groups:

Reference	Study type	Characteristics	Intervention (I)	Controls (C)	Outcome measures and follow-up time	Results	Quality assessment study
2003 (screening op uitkomsten die niet in Grote zijn meegenomen)	cohort Study N= 2263 -> exclusions (refusal, language, excess numbers of patients, other factors: 1795 -> questionnaires and births -> exclusions (incomplete records, twins, stillbirth): 1465 N (analyse)= 1465	All women undergoing routine second-trimester ultrasound, gestational age 16-18wk. Exclusions: 1) detection of a malformation or missed spontaneous abortion 2) inability to read and understand the questionnaire 3) not providing informed consent. Only singletons, livebirths, and subjects with complete medical records regarding the newborns were included. Demographics: data on age, parity, BMI in the 1st trimester, marital status, SES, smoking and tobacco use, alcohol consumption, and the prevalence of chronic disease (confounders)	Prime MD diagnosis (Depression, OCD, panic disorders, anxiety disorder)	No Prime MD diagnosis	Primary outcomes: Used in meta-analysis Grote, 2010 Secondary outcomes: pH and base of the umbilical artery, Apgar score at 1 and 5 minutes, neonatal intensive care, and the most common pediatric diagnoses.	Neonatal outcomes: There were no significant differences in any of the studied variables between the newborns of women with a depressive and/or anxiety disorder and the newborns of women without a diagnosis.	Yes. Selection bias: Yes. Use of psychoactive medication during pregnancy was not an exclusion criteria. Method of assessing the outcome appropriately: Yes Impact assessor blinded: No. Follow-up: Clearly described. Selective loss to follow up: Exclusions are clearly described, even after analysis the loss to follow up women are also described in the analysis. Identification confounders and correction in analysis: No correction, but the confounders are described in the analysis. Funding: No publication bias is expected.
Andersson, 2004 (Obstetrics and Gynaecology)	Design Case control N total = 1495	Inclusion and exclusion criteria 1) detection of malformation or	Psychiatric diagnosis (depression and anxiety disorder)	No psychiatric diagnosis N=1284	Primary outcomes: Pregnancy complications - hypertensive disorder, including preeclampsia,	Primary outcomes psychiatric disorder N (%) vs no psychiatric disorder N (%), (AOR, 95% CI): Pregnancy complications - hypertensive disorder, including preeclampsia, 8 (3.8) vs 31 (2.4), (1.37,	Clearly defined groups: Yes. Selection bias: Possible. But they did a analysis between the included and the not-included group. Differences significantly found for SES,

Reference	Study type	Characteristics	Intervention (I)	Controls (C)	Outcome measures and follow-up time	Results	Quality assessment study
		missed abortion at the ultrasound examination, 2) inability to read and understand the questionnaire because of language difficulties, and 3) not providing informed consent. Moreover, only cases with complete medical records for the entire pregnancy and delivery were included in the study.	N=211		- Postterm labor - oligohydramnios - bleeding in late gestation (including placenta previa and abruption placenta), - intrauterine growth restriction, - fetal hypoxia - preterm delivery Delivery data - Induced labor - planned or acute cesarean delivery - instrumental delivery - use of oxytocin and epidural analgesia during labor - time from self-experienced start of labor to delivery - time from arrival in the delivery unit to delivery. Delivery complications: - Poor progress in labor - postpartum bleeding - fetal distress - rupture of the anal sphincter Secondary outcomes: Early postpartum maternal complications - postpartum infection - postpartum readmission - mastitis - other postpartum complications - stay at the maternity ward. Follow up: inclusion period was from October 2, 2000, to October 1, 2001	0.57–3.27) - Postterm labor 14 (6.6) vs 103 (8.0) (0.78, 0.43–1.44). - oligohydramnios - bleeding in late gestation (including placenta previa and abruption placenta), - intrauterine growth restriction, - fetal hypoxia 3 (1.4) vs 15 (1.2), (1.43, 0.40–5.14) - preterm delivery 14 (6.7) vs 70 (5.5), (1.20, 0.64–2.25) Delivery data - Induced labor 31 (14.7%) vs 180 (14.0%), (0.97, 0.63–1.50). - planned 24 (11.4) vs 86 (6.7) (1.76, 1.05–2.93) or acute 21 (10.0) vs 115 (9.0) (1.07, 0.62–1.82) cesarean delivery - instrumental delivery 12 (5.7) vs 97 (7.6) (0.66, 0.32–1.37) - use of oxytocin and epidural analgesia 65 (34.9) vs 333 (28.0), (1.56, 1.08–2.56) during labor. - time from self-experienced start of labor to delivery >12 h 72 (48.9) vs 332 (30.7), (1.88 1.30–2.73) - time from arrival in the delivery unit to delivery. >12 h 49 (27.4) vs 250 (21.9) (1.42, 0.96–2.13). Delivery complications: - Poor progress in labor 26 (13.9) vs 202 (16.9), (0.83, 0.50–1.36) - postpartum bleeding 2 (0.9) vs 16 (1.2), (0.75, 0.16–3.45) - fetal distress - rupture of the anal sphincter	and Snuff taking status. Method of assessing the outcome appropriately: Questionnaire. Selective loss to follow up: Clearly described missing values in analysis. Identification confounders and correction in analysis: Yes. Adjustment for important confounders. Funding: This study was supported by research grants from Pfizer AB, Stockholm, Sweden
Bodecs, 2011	Prospective cohort study N=261	A population-based monitoring system was established in 10	261 mother child pairs		Primary outcomes: - birth weight - length - chest circumference - gestational age	Maternal depression, anxiety and health behaviour did not show any association with neonatal outcomes.	Clearly defined groups: Yes. Selection bias: Possible. Self-esteem, depression and anxiety were assessed only at one point of time, during

Reference	Study type	Characteristics	Intervention (I)	Controls (C)	Outcome measures and follow-up time	Results	Quality assessment study
		districts of health visitors in Szombathely, Hungary, covering every woman registered as pregnant between February 1, 2008 and February 1 2009.			- 1- and 5-min Apgar score Follow up: February 1, 2008 -February 1 2009 307 expectant women in the early stage of their pregnancy were surveyed using the Short Form of Beck Depression Inventory (BDI) for the measurement of depression and the Spielberger Trait-Anxiety Inventory (STAI) for the measurement of anxiety.		the first trimester, so were not able to detect their alteration. Method of assessing the outcome appropriately: yes. Selective loss to follow up: 17 mothers had been lost due to moving and six were excluded due to multiple pregnancies. In a further 23 cases pregnancy ended in stillbirth or spontaneous abortion. Identification confounders and correction in analysis: Possible. Split in sex. No further correction described. Funding: The study sponsors had no role in the study design, in the collection or analysis of data, or in the decision to submit the paper for publication. Other comments: Assessments were made by questionnaires carried out by health experts, but there were no clinical interviews, and therefore no psychiatric diagnoses were obtained during our data collection.
Brennan, 2000	Longitudinal prospective cohort study N=4953 <u>Objective:</u> to examine preliminary questions about severity, chronicity, and timing of maternal depressive symptoms in relation to children's behavioral and cognitive functioning at age 5 <u>Concerns:</u>	4,953 mothers and their children born between 1981 and 1984 at the Mater Misericordiae Mother's Hospital in Queensland, Australia. Maternal depressive symptoms were indicated by self-report on the seven depression items of the Delusions-Symptoms-States Inventory of Bedford and Foulds during	Depression		Age 5 years Behavioral effects Cognitive effects Child testings 1. Child behaviour problems: Short version of the CBCL (33 items) at age 5 (supposed to correlate for 98% with the complete CBCL) 2. Peabody Picture vocabulary test (cognitive test) Mother: self-report on the seven depression items of the Delusions-Symptoms-States Inventory of Bedford and Foulds.	1. no difference in results between boys and girls. 2. Results suggest that both the severity and the chronicity of maternal depressive symptoms are related to more behavior problems and lower vocabulary scores in children. 3. Timing of maternal symptoms was not significantly related to child vocabulary scores, but more recent reports of maternal depressive symptoms (highest at age 5) were associated with higher rates of child behavior problems. NB Gaat over chroniciteit van de depressie en invloed op gedrag van het kind maar kan niet duidelijk vinden wat het effect is van alleen depressieve tijdens de zwangerschap vs geen depressie	Clearly defined groups: yes Selection bias: unclear Method of assessing the outcome appropriately: unclear whether the short version of the CBCL is valid. Impact assessor blinded: yes Selective loss to follow up: possibly. Only women who were followed for 5 years were included. Those children lost to follow-up differed significantly from the retained participants in terms of mothers' age, mothers' parity, family income, mothers' education, single status and more depressive symptoms at the time of birth. Identification confounders and correction in analysis: ? Funding: no conflict

Reference	Study type	Characteristics	Intervention (I)	Controls (C)	Outcome measures and follow-up time	Results	Quality assessment study
	Maternal depressive symptoms	pregnancy, 3-4 days postpartum, child age 6 months, and 5 yrs. Follow up child at 5 yrs					Meting van depressieve vd moeder m.b.v. de Delusions-symptoms-states Inventory. Is vlgs de auteurs goed gecorreleerd met de BDI. Slechts 7 items. Psychiaters vragen of deze inventory valide is.
Brouwers, 2001	Longitudinal prospective cohort study N=105 <u>Objective:</u> The association between maternal anxiety during pregnancy and child development <u>Concerns:</u> Maternal anxiety	Women at first antenatal visit at midwife or gynecologist Incl: with an adequate concentration of free thyroxine (fT4, defined as between the 50-90th % of the normal range) at 12 weeks' gestation (low-normal thyroid hormone levels may negatively affect child development) Stratified random sampling was used Excl: gemelli (n= 2), gestational diabetes (n=1), history of fertility problems (n=7), delivery <37 weeks (n=4) missing data (n=9) NB One woman and one child died during the study period, and one woman was	Anxiety n= 20 (Stratified random sample of 105 out of 1361. 105 pregnant women, 20 scored high on STAI questionnaire for anxiety) Age: 21-38 (mean 30.4, SD 3.4). Education : mean number of years 10.8 (SD 3.0) and 10.8 years (SD 3.8) for the partner	Controle= 85 anxious and nonanxious women did not differ significantly in demographic and lifestyle variables, or obstetrical factors.	Age 2 years Child development – mental, motor and behaviour - measured by BSID-II (Dutch version) Follow up child at 2 years (and 3 wks and 1 year) Maternal anxiety: STAI questionnaire for anxiety	MDI (mentale score) at age 2 significantly lower in children of anxious mothers compared to control (4 (=22%) of the children from the anxious group had a score on the MDI that was <84, versus 5 (6%) from the nonanxious group.) No significant difference in PDI (psychomotor) score (3 (16%) of the children from the anxious group had a score of <84, versus 14 (18%) of the nonanxious group.) No significant difference in The Infant Behavior Record (IBR) between the two groups, when measured at age 2 (data not shown; at age of 12 months the difference was significant). Regression analysis: the regression analysis of which the MDI at 2 years of age was the dependent variable, yielded a multiple R of 0.55, (F=3.1, p<0.01; Adjusted R ² =0.21), and revealed three significant predictors of lower mental developmental scores: • high prenatal anxiety, • low maternal educational level and • male sex	Clearly defined groups: yes Selection bias: unlikely Method of assessing the outcome appropriately: yes Impact assessor blinded: yes Selective loss to follow up: unlikely Identification confounders and correction in analysis: yes Funding: not reported

Reference	Study type	Characteristics	Intervention (I)	Controls (C)	Outcome measures and follow-up time	Results	Quality assessment study
		excluded because of repetitive suicidal behavior					
Clavarino, 2010	Prospective cohort study n= 3982 <u>Objective:</u> the association between maternal anxiety from pregnancy to 5 years and child attention problems at 5 and 14 years <u>Concerns:</u> Maternal anxiety	Cohort: women and their children who received antenatal care at the Mater Hospital, Queensland, Australia, between 1981 and 1983. Incl: - a live, singleton baby and 3982/7223 participants had complete data for antenatal anxiety levels and follow up at 5 and 14 years Anxiety was assessed using the 7-item anxiety subscale from the Delusions Symptoms-States Inventory: State of Anxiety and Depression (DSSI/SAD) (cut off 90th percentile) A subsample of 800 high-risk women concurrently	Anxiety: - During pregnancy but not after (n=298) - Not during pregnancy but after (n=387) - All the time (n=332)	Never anxious (n=2965)	Age 5 and 14 Behavioural effects Child attention problems at age 5 and 14: modified version of Achenbach's attention problems subscale of the Child Behavior Checklist (CBCL; 6 items). At 14 years of age also Youth Self Report (11 items). Scores >90% were categorized as cases	Children of mothers experiencing anxiety during or after pregnancy are at greater risk of experiencing attention problems at 5 and 14 years. After adjusting for maternal age and child's gender, antenatal anxiety is strongly associated with persistent attention problems (OR = 3.65, 95% CI = 2.19, 6.07). Children with chronically anxious mothers are 5.67 (95% CI = 3.56, 9.03) times more likely to have persistent attention problems. These associations remain consistent after adjusting for potential confounders (maternal age, child's sex, parity, maternal education, maternal depression, dyadic adjustment, maternal smoking, and alcohol consumption during pregnancy, items reflecting the mothers attitude to the child and parenting style, birth weight, gestational age, and breast feeding)	Clearly defined groups: not really since no exclusion criteria were described Selection bias: possible since complete data were only available for 55% of initially recruited patients Method of assessing the outcome appropriately: Yes Impact assessor blinded: yes Selective loss to follow up: Mothers who were lost to follow-up at 14 years were more likely to have been teenagers at the birth of their child, to have had less education, to have been either single or cohabiting, to have had 3 or more children, to have used alcohol and tobacco during pregnancy, and to have been anxious and depressed at the antenatal visit. The children who were lost to follow-up at 14 years were more likely to be male and to have come from either an Asian or Aboriginal/Torres Strait Islander background ($p < .05$ for all characteristics). Identification confounders and correction in analysis: Yes Funding: no conflict

Reference	Study type	Characteristics	Intervention (I)	Controls (C)	Outcome measures and follow-up time	Results	Quality assessment study
		underwent a Structured Clinical Interview DSM-IV (SCID) for anxiety to assess the validity of DSSI/SAD.					
Cogill, 1986	Prospective cohort study N=94 <u>Objective:</u> Association between maternal mental health during pregnancy and after delivery AND children's cognitive functioning at age 4 <u>Concerns:</u> maternal depression (during pregnancy, 3 and 12 months postpartum, age 4)	Cohort: a consecutive series of first time mothers attending the obstetric clinic of a London teaching hospital Incl.: - Only mothers who spoke adequate English, - lived with a husband or partner, - booked obstetric care by wk 14	N=19 Maternal depression during pregnancy (post-partum depression at 0-3 months n=15, postpartum depression at 0-12 months n=22; concurrent depression at age 4 n=8)	N=75 No maternal depression during pregnancy	Age 4 Cognitive effects using the McCarthy scales of children's abilities.	Children's general cognitive index was not significantly different between children whose mothers were and who were not suffering a depression during pregnancy, respectively	Clearly defined groups: yes Selection bias: unclear Method of assessing the outcome appropriately: yes Impact assessor blinded: yes Selective loss to follow up: approx. 30% loss to follow up. These children either moved or were untraceable. Could be a selection. Identification confounders and correction in analysis: Yes Funding: no conflict
Dipietro, 2006	Longitudinaal prospectief N=137 <u>Objective:</u> potential association between aspects of prenatal maternal psychological distress and both child temperament	137 from a larger cohort of: - lowrisk, - nonsmoking women - at least 20 years old with - singleton pregnancies and - consistent pregnancy dating validated by	Children of women with Anxiety: POMS (anxiety subscale of the profile of moods scale; 6 items) and STAI. Stress: DSI (daily		Age 2 years Child development: Mental and psychomotor BSID-II and baseline hearttrate data. 94 tested at age 2 (68% follow up).	Ingewikkelde statistiek. Kinderen van angstige en gestressede moeders doen het BETER op de Ift van 2 jaar! (?) Higher levels of prenatal anxiety, nonspecific stress, and depressive symptoms were associated with more advanced motor development in children after postnatal control for each psychological measure; anxiety and depression were also significantly and positively associated with mental development.	Clearly defined groups: yes Selection bias: unlikely Method of assessing the outcome appropriately: yes Impact assessor blinded: yes Selective loss to follow up: Follow up 68.6% of original sample. Could be selective. Identification confounders and correction in analysis: Yes

Reference	Study type	Characteristics	Intervention (I)	Controls (C)	Outcome measures and follow-up time	Results	Quality assessment study
	and developmental status <u>Concerns:</u> maternal anxiety, pregnancy-specific and nonspecific stress, and depressive symptoms (during mid-pregnancy and at 6 weeks and 24 months after birth)	early first trimester pregnancy testing, examination, and/or ultrasound 94 -> Follow up group of children still living in the area at 24 months: - uncomplicated pregnancies - at term delivery	stress inventory) Depression: POMS and CES-D.				Funding: no conflict

Reference	Study type	Characteristics	Intervention (I)	Controls (C)	Outcome measures and follow-up time	Results	Quality assessment study																																																		
Field, 2008	Prospective design. N total = 430	Inclusion and exclusion criteria None of the women tested positive for substance use or smoking, and none of the women were receiving treatment or medications for depression.	Aim of the study Intervention Twenty percent ($n=86$) of the women were diagnosed as having dysthymia or major depression disorder.	No depression N=344	SCID, CES-D, STAI, STAXI, Daily Hassles Scale Primary outcomes: Continuous: Gestational age Birth weight (Anxiety levels are measured for all depressed women, not separately)	Primary outcomes: the group of women who had been diagnosed as depressed differed across pregnancy (at both prenatal visits) and postnatally on the self-report measures as follows: (1) higher depression (CES-D) scores, (2) higher anxiety (STAI) scores, and (3) higher anger (STAXI) scores. Table 1. Means for self-report measures and cortisol at prenatal visit 1 ($M = 20$ weeks gestation), prenatal visit 2 ($M = 32$ weeks gestation) and postnatal visit ($M = 2$ days). Means for depressed group are in parentheses <table><tr><th rowspan="2">Variables</th><th colspan="3">Visits</th></tr><tr><th>Prenatal visit 1</th><th>Prenatal visit 2</th><th>Postnatal visit</th></tr><tr><td>Depression (CES-D)</td><td>11.3⁴ (22.5)</td><td>12.0⁴ (19.7)</td><td>9.9⁴ (19.0)</td></tr><tr><td>Anxiety (STAI)</td><td>34.1⁴ (42.9)</td><td>37.4³ (43.2)</td><td>33.1¹ (36.9)</td></tr><tr><td>Anger (STAXI)</td><td>17.3⁴ (20.5)</td><td>16.2⁴ (22.3)</td><td>16.0⁴ (21.0)</td></tr><tr><td>Daily hassles</td><td>20.8⁴ (24.7)</td><td></td><td></td></tr><tr><td>Sleep disturbance</td><td>39.3¹ (46.9)</td><td>42.1¹ (51.5)</td><td></td></tr><tr><td>Back pain</td><td>3.5¹ (4.7)</td><td>3.6¹ (5.5)</td><td></td></tr><tr><td>Leg pain</td><td>2.9¹ (4.0)</td><td>3.2¹ (4.8)</td><td></td></tr><tr><td>Cortisol</td><td>141.4¹ (173.7)</td><td>195.5 (216.9)</td><td></td></tr></table> Superscripts are for non-depressed/depressed group comparisons (¹ $p < 0.05$, ² $p < 0.01$, ³ $p < 0.005$, ⁴ $p < 0.001$). The depressed group had newborns with less optimal neonatal outcomes including: (1) lower gestational age and (2) lower birthweight. Table 2. Means for neonatal measures <table><tr><th rowspan="2">Measures</th><th colspan="2">Groups</th></tr><tr><th>Non-depressed</th><th>Depressed</th></tr><tr><td>Gestational age</td><td>39.1</td><td>37.5²</td></tr><tr><td>Birthweight</td><td>3332.3</td><td>3093.3¹</td></tr></table> Superscripts are for non-depressed/depressed group comparisons (¹ $p < 0.05$, ² $p < 0.01$).	Variables	Visits			Prenatal visit 1	Prenatal visit 2	Postnatal visit	Depression (CES-D)	11.3 ⁴ (22.5)	12.0 ⁴ (19.7)	9.9 ⁴ (19.0)	Anxiety (STAI)	34.1 ⁴ (42.9)	37.4 ³ (43.2)	33.1 ¹ (36.9)	Anger (STAXI)	17.3 ⁴ (20.5)	16.2 ⁴ (22.3)	16.0 ⁴ (21.0)	Daily hassles	20.8 ⁴ (24.7)			Sleep disturbance	39.3 ¹ (46.9)	42.1 ¹ (51.5)		Back pain	3.5 ¹ (4.7)	3.6 ¹ (5.5)		Leg pain	2.9 ¹ (4.0)	3.2 ¹ (4.8)		Cortisol	141.4 ¹ (173.7)	195.5 (216.9)		Measures	Groups		Non-depressed	Depressed	Gestational age	39.1	37.5 ²	Birthweight	3332.3	3093.3 ¹	Clearly defined groups: Yes. Selection bias: Possible. Selfreport. Method of assessing the outcome appropriately: Yes. Selective loss to follow up: No. Identification confounders and correction in analysis: Not described. In exclusion criteria were a view important possible confounders. Funding: Not described.
Variables	Visits																																																								
	Prenatal visit 1	Prenatal visit 2	Postnatal visit																																																						
Depression (CES-D)	11.3 ⁴ (22.5)	12.0 ⁴ (19.7)	9.9 ⁴ (19.0)																																																						
Anxiety (STAI)	34.1 ⁴ (42.9)	37.4 ³ (43.2)	33.1 ¹ (36.9)																																																						
Anger (STAXI)	17.3 ⁴ (20.5)	16.2 ⁴ (22.3)	16.0 ⁴ (21.0)																																																						
Daily hassles	20.8 ⁴ (24.7)																																																								
Sleep disturbance	39.3 ¹ (46.9)	42.1 ¹ (51.5)																																																							
Back pain	3.5 ¹ (4.7)	3.6 ¹ (5.5)																																																							
Leg pain	2.9 ¹ (4.0)	3.2 ¹ (4.8)																																																							
Cortisol	141.4 ¹ (173.7)	195.5 (216.9)																																																							
Measures	Groups																																																								
	Non-depressed	Depressed																																																							
Gestational age	39.1	37.5 ²																																																							
Birthweight	3332.3	3093.3 ¹																																																							
Goedhart, 2010	Prospective cohort (from the ABCD study, Amsterdam, the Netherlands) N=8050	Inclusion criteria: Same as in the ABCD study (not described). Exclusion criteria: -Multiple births	High level depression (CES-D > 16) N=2465	Low level depression (CES-D < 16) N= 5585	CES-D (in first trimester), cut off point 16. >16 high depressive, <16 low depressive. Primary outcomes: -PTB (<24-36.6 wks) -SGA (<10 th percentile) -Low apgar score (<7)	Primary outcomes (high vs low depressive symptoms): -PTB ($n=7550$): AOR 1.16, 95% CI 0.93-1.45) -SGA ($n=7530$): AOR 1.19, 95% CI 1.02-1.39 -Low apgar ($n=6390$): AOR 1.74, 95% CI 1.13-2.69 -Child loss ($n=7901$): AOR 1.28 (0.85-1.91) Secondary outcomes: -Maternal depressive symptomatology was associated with maternal smoking prevalence during pregnancy ($p<.001$). Maternal smoking was associated with	Clearly defined groups: yes. Selection bias: Self report bias. Response rate 67% of questionnaires. Method of assessing the outcome appropriately: Yes. Selective loss to follow up: Not described.																																																		

Reference	Study type	Characteristics	Intervention (I)	Controls (C)	Outcome measures and follow-up time	Results	Quality assessment study
		-Births < 24 wks - nonspontaneous abortions and unknown child losses.			-Child loss (miscarriages < 22wks, fetal deaths, early neonatal deaths (first week). Secondary outcomes: -Maternal smoking -associations differ by ethnic background (Dutch, Creole, Turkish and Moroccan). Follow up: Jan 2003-March 2004	PTB and SGA, but not with low Apgar and child loss. - Ethnicity analysis, no significant differences between low and high depressive symptoms groups. Demographics: High level of depressive symptoms -> significantly younger, less often nulliparous and lower educated. The average prepregnancy BMI and the use of cigarettes and drug during pregnancy were higher in this group. Use of alcohol was higher in the low level of depressive symptoms group.	Identification confounders and correction in analysis: Adjusted for maternal age, parity, education, ethnicity, prepregnancy BMI, hypertension, alcohol and drug use, small mediation effect of maternal smoking. Only 0.8% of women reported the use of antidepressants during pregnancy. Antidepressant use was more often with high depressive symptomatology and by Dutch women. They did not observe significant associations between antidepressant use and perinatal health outcomes. Funding: Not described.

Reference	Study type	Characteristics	Intervention (I)	Controls (C)	Outcome measures and follow-up time	Results	Quality assessment study
Grote, 2010	Meta-analysis N= 29 studies (MEDLINE, PsycINFO, CINAHL)	Inclusion: (1) publication date, 1980-2009; (2) report provides the assessment of depression during pregnancy and at least 1 of the following outcomes: low birth weight (LBW), preterm birth (PTB), or intra-uterine growth restriction (IUGR); (3) study uses a prospective or longitudinal design; (4) report represents an independent study; and (5) unpublished studies, including dissertations Exclusion: retrospective design to measure antenatal depression, combined unipolar and bipolar depression diagnoses to measure antenatal depression, or reported the same data on antenatal	Antenatal depression		- PTB (< 37w of gestation) - LBW (< 2500g) - IUGR (<p10)	Women with depression during pregnancy are at increased risk for PTB and LBW, although the magnitude of the effect varies as a function of depression measurement, country location, and US socioeconomic status. - PTB (20 studies): Depression during pregnancy was significantly associated with PTB (RR=1.13; 95% CI, 1.06-1.21). (unadjusted RR) - LBW (11 studies): Antenatal depression was significantly associated with LBW (RR=1.18; 95% CI, 1.07-1.30). (unadjusted RR) - IUGR (12 studies): Antenatal depression was not significantly associated with IUGR (RR=1.03; 95% CI, 0.99-1.08). (unadjusted RR)	Selective bias: No. Search: All relevant factors included and correction for confounders: Yes. After correction for key control variables and confounders and exploration and explanation for heterogeneity between studies they still found a significant effect between depression and PTB+LBW. Publication bias: Formal testing using the regression intercept approach confirmed the possibility of publication bias for PTB ($P<.001$), LBW ($P=.001$), and IUGR ($P=.008$). But still the result robust the effects of publication bias.

Reference	Study type	Characteristics	Intervention (I)	Controls (C)	Outcome measures and follow-up time	Results	Quality assessment study
		depression and PTB, LBW, or IUGR from a previous article.					

Reference	Study type	Characteristics	Intervention (I)	Controls (C)	Outcome measures and follow-up time	Results	Quality assessment study
Kurki, 2000	Prospective cohort study N = 652 -> exclusion -> N = 623 Are depression and anxiety in early pregnancy a risk for preeclampsia.	Inclusions: Healthy white, pregnant, nulliparous women. Exclusions: Miscarriage, abortion, fetal death, prior elevated risk for preeclampsia (pregnancy diabetes, essential hypertension, twins).	N =28 Preeclampsia N=185 Depression N=99 Anxiety		BDI	After adjustment for potentially confounding factors, depression was associated with increased risk (odds ratio [OR] 2.5; 95% confidence interval [CI] 1.1, 5.4) for preeclampsia, as was anxiety (OR 3.2; 95% CI 1.4, 7.4). Either depression or anxiety, or both, were associated with increased risk (OR 3.1; 95% CI 1.4, 6.9) for preeclampsia. Bacterial vaginosis together with depression was associated with increased risk (OR 5.3; 95% CI 1.8, 15.0) for preeclampsia. -> limitation: small sample size for magnitude of correlation measurements	Clearly defined groups: Yes. Selection bias: There where inclusion and exclusion criteria. Women came from a defined geographical area of Helsinki. Method of assessing the outcome appropriately: Yes. Impact assessor blinded: Not described. Follow-up: Selective loss to follow up: They described the reasons for exclusion. All exclusions didn't got preeclampsia. Identification confounders and correction in analysis: Correction was done for possible confounders: age, smoking, alcohol consumption, marital status, SES, bacterial vaginosis. No info about family history or biochemical parameters. Funding: Not described.
Melville, 2010	Prospective study Single center N=1888	Inclusion criteria: All women receiving ongoing obstetric care and completing at least one clinical questionnaire from the second trimester onward during the study time period were eligible for inclusion in the study. Exclusion			DSM-IV Primary outcomes: Prevalence of probable antenatal depression, panic, and suicidal ideation. Secondary outcomes: Factors determined a priori of predicting antenatal depression. Like educational achievement (as proxy for socioeconomic status), race, ethnicity, marital status, chronic medical conditions (asthma, hypertension, arthritis, diabetes, thyroid disorders,	Primary outcomes: Antenatal depressive disorders were present in 9.9% with 5.1% (97) meeting criteria for probable major depression and 4.8% (90) meeting criteria for probable minor depression. Panic disorder was present in 3.2% (61), and current suicidal ideation was reported by 2.6%. So nearly one-third of women with probable major depression reported current suicidal ideation. Secondary outcomes: Among patients with probable major depression, 29.5% (28) reported current suicidal ideation. Psychosocial stress (odds ratio [OR], 1.29; 95% CI, 1.21–1.36), domestic violence (OR 3.45; 95% CI 1.46–8.12), chronic medical conditions (OR 3.05; 95% CI 1.63–5.69), and race (Asian: OR 5.81; 95% CI 2.55–13.23; or African American: OR 2.98; 95% CI 1.24–7.18) each significantly increased the odds of probable antepartum major depressive disorder, whereas older age (OR 0.92; 95% CI 0.88–0.97) decreased the odds. Factors associated with odds of any depression were similar overall except	Clearly defined groups: Yes. Selection bias: Questionnaire, self report bias. Information on nonparticipants is not available, and despite the large sample size, the possibility of type II error exists. Method of assessing the outcome appropriately: Yes. Selective loss to follow up: Not described. Identification confounders and correction in analysis: Strengths of the study include the large sample size, the study is also unique in accurately assessing and adjusting for a large number of potential confounders to establish a more complete model for antenatal depressive disorders.

Reference	Study type	Characteristics	Intervention (I)	Controls (C)	Outcome measures and follow-up time	Results	Quality assessment study
		criteria: Age younger than 15 years at the time of delivery and inability to complete the clinical questionnaire as a result of mental incapacitation or language difficulties (ie, no interpreter available).			migraines, gastrointestinal disorders, cancer, seizure disorders, heart failure, other heart disease, or a physical disability), past obstetric complications, psychosocial stress, tobacco use, alcohol use, drug use and domestic violence. Maternal age and parity were obtained from automated medical records. Follow up: Jan 2004- Jan 2009	that Hispanic ethnicity (OR 2.50; 95% CI 1.09–5.72) also independently increased the odds of any depression. Major depression is among the strongest predictors of suicidal ideation.	Limitations include the lack of detailed information on prior mental health, medications, and income; lack of structured psychiatric interviews to confirm Patient Health Questionnaire-9 diagnoses; cross-sectional data, which prohibits assessment of causality; and demographics, which, although locally representative, may differ from and limit generalizability to other populations. Funding: Supported in part by 1KL2RR025015-01 from the National Center for Research Resources of the National Institutes of Health.

Reference	Study type	Characteristics	Intervention (I)	Controls (C)	Outcome measures and follow-up time	Results	Quality assessment study
Rogal, 2007	Prospective cohort study N=1100	Inclusions: current pregnancy, ability to speak English or Spanish, enrolment at one of the included prenatal care clinics Exclusions: Not described.	N= 31 Women diagnosed with PTSD during current pregnancy.	N= 1069 Women not diagnosed with PTSD during current pregnancy.	MINI for PTSD. (PRIME-MD and BHQ for depression and panic disorder) Outcomes: Primary: birth weight, gestational age at delivery. Secondary: newborn medical problems, medical history, documented use of substances, medication taken and used during pregnancy and/or delivery.	Low birth weight (LBW) was present in 6.5% of women and was not significantly associated with a diagnosis of PTSD in pregnancy. Preterm delivery was non-significantly higher in pregnant women with compared to those without PTSD (OR= 2.72, 95% CI 0.91 -8.14). They used the wrong number of no-PTSD in this study for analysis. 1079 instead of 1069 (see table 1 and 2). The chances differs 1 % maximum. We expect no relevant effect for the results of this mistake. Not the goal of the study but possibly interesting: LBW was significantly associated with minor depressive disorder (OR= 1.82, 95% C.I. 1.01-3.29)	Clearly defined groups: No. No exclusion criterias. Selection bias: No. Women who lacked birth outcome data had higher rates of PTSD and substance abuse than those with birth outcome data indicates that the sample may have been biased. In this case, they would have under-estimated the association between the two conditions. Method of assessing the outcome appropriately: Yes Impact assessor blinded: Yes Follow-up: Only screened twice. At any point in pregnancy and after delivery. Selective loss to follow up: No loss to follow up described. No correction /description of missing data. Identification confounders and correction in analysis: They did a corrected analysis for race, age, language spoken, depression, panic, and substance use in pregnancy. Inability to control for several variables of importance, incl. prior preterm delivery and weight gain in pregnancy, and the potential of residual confounding in the category of substance use in pregnancy. Funding: Not described.
Smith, 2011	Prospective cohort N = 1110 in total, only interested in cohort 1 N=330	Inclusion: <u>Women were eligible to participate in the HSL if they:</u> (1) lived in the target city or one of 8 surrounding towns, (2) were currently pregnant or had a child age two or	Aim of the study: The program impact was examined among 1,100 women in three cohorts enrolled from 2001–2005 that	Non depressed N=258	Primary outcomes: - LBW (<2500g) - SGA - Preterm birth (< 37 weeks) Follow up: 2001–2005	After adjustment for covariates, women with probable depression were over one and a half times more likely to give birth to a preterm baby than non depressed women. Neither adjusted nor unadjusted risks for delivery of preterm, low birth weight or small for gestational age infants were significantly lower for women enrolled in Healthy Start as compared to women not enrolled in Healthy Start. However, regardless of enrollment in Healthy Start, women who delivered babies after the Healthy Start program began were 85% less likely to deliver preterm babies than women giving birth before the program began. Primary outcomes: Total group depressed vs non depressed: - Preterm delivery: AOR 1.83; 95% CI 1.17-2.86 - Low birth weight:	Clearly defined groups: yes. Selection bias: possible .There were substantial differences in the three groups at baseline. Method of assessing the outcome appropriately: Yes. Selective loss to follow up: No. Identification confounders and correction in analysis: Yes. “rather, than lack of control for confounding it may be that we over controlled for some covariates in our models. For example, if Healthy Start workers referred women to

Reference	Study type	Characteristics	Intervention (I)	Controls (C)	Outcome measures and follow-up time	Results	Quality assessment study
		younger, (3) received healthcare at one of two publiclyfunded hospital clinics, community health centers, a local health department, or (4) were referred to the program through a community outreach worker. There were no age or language restrictions. Exclusion criteria: if they had an abortion, miscarriage, or ectopic pregnancy or did not have a live birth (n = 104), or if they gave birth to multiples (n = 14).	included: (1) subjects recruited prior to the inception of the Healthy Start Initiative; (2) subjects enrolled in the Healthy Start Initiative; (3) a comparison group recruited during the project period but not enrolled in the Healthy Start Initiative. We are only interested in cohort 1 N=72			AOR 1.69; 95% CI 0.89- 3.22. - Small for gestational age: AOR= 0.95; 95% CI 0.50- 1.79	smoking cessation programs and women ceased smoking, but we included smoking in our models, than the program may have had an effect we were unable to detect. They do not believe this occurred for smoking, drug, or alcohol use since our unadjusted models pertaining to birth outcomes were non-significant even though smoking and other covariates remained significant.” Funding: no.
Slykerman, 2005	Prospective cohort study N=550 Objective: To determine whether maternal stress and social support during pregnancy and during the child's early years of life are associated with the intelligence test performance of	Study design: 550 European mothers and children enrolled in the Auckland Birthweight Collaborative Study at birth were interviewed when the child was 3.5 years of age. Subjects: All children were	maternal stress		3.5 years Child:The cognitive ability was assessed using the Stanford Binet Intelligence Scale 4th Edition. Mother: Maternal stress was assessed using the Perceived Stress Scale (PSS) - high stress scores: PSS >75th percentile - moderate to low stress scores (PSS ≤75th percentile).	In the total sample, maternal stress and lack of social support during pregnancy were significantly associated with lower intelligence test scores of children. In the group of SGA children, maternal stress post pregnancy was significantly associated with lower intelligence test scores in children. There is evidence that for some children the presence of good social support for mothers may reduce the negative effects of maternal stress on children's cognitive development.	Clearly defined groups: yes Selection bias: unlikely Method of assessing the outcome appropriately: yes Impact assessor blinded: yes Selective loss to follow up: unlikely Identification confounders and correction in analysis: yes, controlled for gestation, infant gender, maternal education, marital status, socioeconomic status measured by parental occupation, parity, maternal age, maternal

Reference	Study type	Characteristics	Intervention (I)	Controls (C)	Outcome measures and follow-up time	Results	Quality assessment study
	preschool children. <u>Concerns:</u> Maternal stress NB. gemeten in fase 1 en 3 (direct na de geboorte en na 3,5 jaar). Doen wel uitspraken over stress tijdens de zwangerschap maar lijkt dus na de geboorte pas te zijn gemeten!	full term gestation and approximately half the sample were small for gestational age at birth (SGA=birthweight <10th percentile). Exclusion: - multiple birth - congenital anomaly likely to affect their growth or development, - home delivery. In total 1714 mothers and children were enrolled, 871 of these were New Zealand European.					smoking during pregnancy, examiner administering the Stanford Binet, and breastfeeding duration Funding: not reported
Tse 201						Long term	

Reference	Study type	Characteristics	Intervention (I)	Controls (C)	Outcome measures and follow-up time	Results	Quality assessment study
Van Dijk, 2010	Prospective cohort (from the ABCD study, Amsterdam, the Netherlands) N=4044	Inclusion criteria: Live born singletons, gestational age had to be over 22 weeks, and data on prenatal depression status and birthweight had to be available. Exclusion criteria: Demographics: Maternal age, prepregnancy body mass index (BMI), educational level, primiparity, ethnicity, smoking, and alcohol consumption hypertension, and onset of delivery	Mild depressive symptoms N=640 Major depressive symptoms N=479 Total N=1119	No depressive symptoms N=2925	CES-D. Three categories: no depressive symptoms (<16), mild depressive symptoms (16-22), and major depressive symptoms (>22). Primary outcomes: -Gestational age (preterm birth < 37 wks) -Birth weight Follow up: Jan 2003 – March 2004	When adjusted for potential confounders, only the association between major depressive symptoms and gestational age remained significant (– 0.2 weeks; 95% confidence interval, –0.4 to –0.1). Women with depressive symptoms and low folate status (7.6%) experienced the shortest gestational age (38.6 weeks) and lowest birthweight (3270 g) (there was no significant interaction).	Clearly defined groups: Yes. Selection bias: Possible cause of self report. Method of assessing the outcome appropriately: Yes. Selective loss to follow up: Not described. Identification confounders and correction in analysis: Adjusted for maternal age, prepregnancy body mass index (BMI), educational level, primiparity, ethnicity, smoking, and alcohol consumption hypertension, and onset of delivery Excluding women using antidepressants during pregnancy (1%) did not alter the associations. -> no further information about medication use. Funding: Not described.

6.4 Effecten van SSRI-gebruik in de zwangerschap op zwangerschaps- en baringscomplicaties

Reference	Study type	Characteristics	Intervention (I)	Controls (C)	Outcome measures and follow-up time	Results	Quality assessment study																																
Kulin, 2008	Prospective controlled cohort study N= 534	Inclusion criteria: All women who contacted 1 of 9 participating Teratology Information Service centers regarding exposure to fluvoxamine, paroxetine, and sertraline during the first trimester of pregnancy for depression. Exclusion criteria: women who, in addition to being exposed to a new SSRI, were also exposed to a known human teratogen or drugs of uncertain teratogenicity.	N= 267 Use of: Sertraline N=147 Paroxetine N=97 Fluvoxamine N=26 (dosage also described) 2 women used paroxetine and sertraline and 1 women used sertraline and fluoxetine.	N= 267 Controls were randomly selected from the total group of women counseled and followed by the Mother risk Program after exposure to agents proven to be nonteratogenic	Primary outcome: Rates of major malformations Secondary outcomes: Spontaneous and elective abortions and stillbirth, birth weight and gestational age.	Primary outcome: Pregnancy outcome did not differ between the groups. With similar rates of major malformations. (The RR for major malformations among SSRI-exposed neonates was 1.06 (95% CI, 0.43-2.62)) Secondary outcomes: Pregnancy outcome did not differ between the groups. With similar rates of spontaneous and elective abortions and stillbirth, and similar mean birth weight and gestational age. Demographics: Women exposed to an SSRI were significantly less likely to be primigravid and significantly more likely to smoke cigarettes and to have had a previous therapeutic abortion than the 267control women These trends were homogeneous among the SSRIs. Correction for smoking did not change the outcome.	Clearly defined groups: Yes. Selection bias: Possible. No (blind) randomisation. Clearly described inclusion and exclusions. Adequate exposure assessment method: No blindness to exposure. Method of assessing the outcome appropriately: Yes. Impactassessor blinded: No. Follow-up: Fixed times for interviewing no data pronounced when the study started and ended. Selective loss to follow up: No loss to follow up. Identification confounders and correction in analysis: No description if they corrected for (all) confounders. But they did a correction for smoking. Funding: Not described.																																
Malm, 2005	Prospective cohort study (Finland) N=1782	Inclusion: Singleton pregnancies Exclusion: Not described	N=1398 SSRI use 1st, second or/and third trimester: Citalopram, fluoxetine, paroxetine, sertraline, fluvoxamine, combination.	N=1782 No SSRI use 1st, second or/and third trimester	Primary outcomes: - Major malformations - Preterm birth - SGA - LBW - NICU stay - Apgar score - Mode of delivery: Sectio caesarean Also division in SSRI intake per trimester.	Primary outcomes: SGA (adjusted): OR=2.4, 95% CI 1.1–5.3 -> continues exposure vs only exposure in first trimester. Apgar score (adjusted): OR=1.6, 95% CI 1.0-2.4 -> third trimester SSRI intake. Rest of the outcomes show no significant effect. Table 4. Pregnancy Outcome After Continuous Exposure to Selective Serotonin Reuptake Inhibitors <table><tr><th></th><th>Women With Purchases During Each Trimester, or During the 2nd and 3rd Trimesters* (n = 360)</th><th>Women With Only 1st Trimester Purchases* (n = 1,010)</th><th>P</th></tr><tr><td>Pregnancy Outcome</td><td></td><td></td><td></td></tr><tr><td>Gestational week at delivery</td><td>39.1 (1.4)</td><td>39.2 (1.9)</td><td>.57^a</td></tr><tr><td>Gestational weeks < 37, n (%)</td><td>14 (3.9)</td><td>57 (5.6)</td><td>.24^a</td></tr><tr><td>Gestational weeks < 32, n (%)</td><td>–</td><td>12</td><td>.04^b</td></tr><tr><td>Birth weight, g</td><td>3,458 (409)</td><td>3,512 (573)</td><td>.11^a</td></tr><tr><td>Low birth weight, n (%)</td><td>14 (3.9)</td><td>42 (4.2)</td><td>1.01^a</td></tr><tr><td>Small for gestational age, n (%)</td><td>17 (4.7)</td><td>27 (2.7)</td><td>.08^b</td></tr></table>		Women With Purchases During Each Trimester, or During the 2nd and 3rd Trimesters* (n = 360)	Women With Only 1st Trimester Purchases* (n = 1,010)	P	Pregnancy Outcome				Gestational week at delivery	39.1 (1.4)	39.2 (1.9)	.57 ^a	Gestational weeks < 37, n (%)	14 (3.9)	57 (5.6)	.24 ^a	Gestational weeks < 32, n (%)	–	12	.04 ^b	Birth weight, g	3,458 (409)	3,512 (573)	.11 ^a	Low birth weight, n (%)	14 (3.9)	42 (4.2)	1.01 ^a	Small for gestational age, n (%)	17 (4.7)	27 (2.7)	.08 ^b	Clearly defined groups: Yes. Selection bias: Not certain. But only one inclusion criteria and no exclusion criteria described. Adequate exposure assessment method: Yes. But no information about dosage of the medication. No information about co-medication. Method of assessing the outcome appropriately: Yes. Impactassessor blinded: No. Follow-up: 1996-2001 Selective loss to follow up: Not described.
	Women With Purchases During Each Trimester, or During the 2nd and 3rd Trimesters* (n = 360)	Women With Only 1st Trimester Purchases* (n = 1,010)	P																																				
Pregnancy Outcome																																							
Gestational week at delivery	39.1 (1.4)	39.2 (1.9)	.57 ^a																																				
Gestational weeks < 37, n (%)	14 (3.9)	57 (5.6)	.24 ^a																																				
Gestational weeks < 32, n (%)	–	12	.04 ^b																																				
Birth weight, g	3,458 (409)	3,512 (573)	.11 ^a																																				
Low birth weight, n (%)	14 (3.9)	42 (4.2)	1.01 ^a																																				
Small for gestational age, n (%)	17 (4.7)	27 (2.7)	.08 ^b																																				

Reference	Study type	Characteristics	Intervention (I)	Controls (C)	Outcome measures and follow-up time	Results	Quality assessment study																				
						Table 5. Mode of Delivery and Neonatal Outcome in Women With Selective Serotonin Reuptake Inhibitor Purchases During the Third Trimester <table><thead><tr><th>Neonatal Characteristics</th><th>Women With Third Trimester Purchases (n = 597)*</th><th>Women With Only First Trimester Purchases (n = 1,000)</th><th>P^b</th><th>Adjusted OR (95% CI)^c</th></tr></thead><tbody><tr><td>Caesarean delivery</td><td>102 (17.1)</td><td>182 (18.2)</td><td>0.6</td><td>—</td></tr><tr><td>Apgar score < 7 at 1 min</td><td>49 (8.2)</td><td>57 (5.7)</td><td>0.05</td><td>1.6 (1.0–2.4)</td></tr><tr><td>Treated in special or intensive care unit</td><td>94 (15.7)</td><td>112 (11.2)</td><td>0.009</td><td>1.6 (1.1–2.2)</td></tr></tbody></table> OR, odds ratio; CI, confidence interval. Values are n (%) or OR (95% CI). Comparisons made to women with SSRI purchase(s) only during the preconception period or first trimester. * Women with purchases in the first and in the third trimester are grouped in the 3rd trimester cohort. ^b Chi square test. ^c Logistic regression, values adjusted to smoking, nulliparity, artificial reproductive technique, other medications purchased in third trimester, age less than 20 years or more than 40 years, and socioeconomic status.	Neonatal Characteristics	Women With Third Trimester Purchases (n = 597)*	Women With Only First Trimester Purchases (n = 1,000)	P ^b	Adjusted OR (95% CI) ^c	Caesarean delivery	102 (17.1)	182 (18.2)	0.6	—	Apgar score < 7 at 1 min	49 (8.2)	57 (5.7)	0.05	1.6 (1.0–2.4)	Treated in special or intensive care unit	94 (15.7)	112 (11.2)	0.009	1.6 (1.1–2.2)	Identification confounders and correction in analysis: They did a correction for confounders. Funding: Not described.
Neonatal Characteristics	Women With Third Trimester Purchases (n = 597)*	Women With Only First Trimester Purchases (n = 1,000)	P ^b	Adjusted OR (95% CI) ^c																							
Caesarean delivery	102 (17.1)	182 (18.2)	0.6	—																							
Apgar score < 7 at 1 min	49 (8.2)	57 (5.7)	0.05	1.6 (1.0–2.4)																							
Treated in special or intensive care unit	94 (15.7)	112 (11.2)	0.009	1.6 (1.1–2.2)																							

Reference	Study type	Characteristics	Intervention (I)	Controls (C)	Outcome measures and follow-up time	Results	Quality assessment study																																																																										
Nakhai, 2010	Case control study N=5,124	Inclusion criteria: Women between 15 and 45 years of age and covered under the RAMQ drug plan for at least 12 months before the first day of gestation and during pregnancy. If a woman had more than one pregnancy during the study period, they included the first pregnancy that met the eligibility criteria in the analysis. Only women with clinically detected spontaneous abortions. Exclusion criteria: Women who had a planned abortion.	SSRI use and clinically detected spontaneous abortion	No SSRI use and clinically detected spontaneous abortion Randomly selected 10 controls from the remaining women in the registry who were matched by the case's index date (date of spontaneous abortion) and gestational age at the time of spontaneous abortion.	Primary outcomes: Risk of spontaneous abortion. -dose of SSRI used -dose respons relationship E.g. paroxetine (mean daily dose of 1–20, 20–25 or > 25 mg) and the risk of spontaneous abortion.	Primary outcomes: -The use of antidepressants during pregnancy was associated with an increased risk of spontaneous abortion (AOR 1.68, 95%CI 1.38–2.06). - Stratified analyses showed that use of selective serotonin reuptake inhibitors alone (AOR 1.61, 95% CI 1.28–2.04). -Use by type versus no use: paroxetine use alone (AOR 1.75, 95% CI 1.31–2.34) was associated with an increased risk of spontaneous abortion. -We found no significant difference in the risk of spontaneous abortion between specific types of selective serotonin reuptake inhibitors (<i>p</i> > 0.05). Dose respons relation: -A higher mean daily dose of paroxetine was associated with an increased risk of spontaneous abortion (<i>p</i> < 0.05), consistent with a dose–response relationship. <table><tr><th colspan="4">Table 3: Risk of spontaneous abortion associated with use of antidepressants during pregnancy,* by drug class and type</th></tr><tr><th rowspan="2">Variable</th><th rowspan="2">No. (%) of cases <i>n</i> = 5124</th><th colspan="2">Risk of spontaneous abortion, odds ratio (95% CI)</th></tr><tr><th>Crude</th><th>Adjusted†</th></tr><tr><td colspan="4">Class of antidepressant</td></tr><tr><td>No use</td><td>4840 (94.5)</td><td>1.00</td><td>1.00</td></tr><tr><td>SSRI alone</td><td>161 (3.1)</td><td>1.84 (1.55–2.18)</td><td>1.61 (1.28–2.04)</td></tr><tr><td>Tricyclic antidepressant alone</td><td>36 (0.7)</td><td>1.95 (1.37–2.79)</td><td>1.27 (0.85–1.91)</td></tr><tr><td>Serotonin–norepinephrine reuptake inhibitor alone</td><td>33 (0.6)</td><td>2.66 (1.81–3.90)</td><td>2.11 (1.34–3.30)</td></tr><tr><td>Others‡ alone</td><td>18 (0.3)</td><td>2.26 (1.36–3.77)</td><td>1.53 (0.86–2.72)</td></tr><tr><td>Combined use of ≥ 2 classes of antidepressants</td><td>36 (0.7)</td><td>3.71 (2.53–5.44)</td><td>3.51 (2.20–5.61)</td></tr><tr><td colspan="4">Type of SSRI</td></tr><tr><td>No use</td><td>4840 (94.5)</td><td>1.00</td><td>1.00</td></tr><tr><td>Paroxetine alone</td><td>84 (1.6)</td><td>1.78 (1.41–2.25)</td><td>1.75 (1.31–2.34)</td></tr><tr><td>Sertraline alone</td><td>28 (0.5)</td><td>1.68 (1.12–2.50)</td><td>1.33 (0.85–2.08)</td></tr><tr><td>Fluoxetine alone</td><td>22 (0.4)</td><td>2.16 (1.36–3.42)</td><td>1.44 (0.86–2.43)</td></tr><tr><td>Citalopram alone</td><td>19 (0.4)</td><td>2.15 (1.31–3.53)</td><td>1.55 (0.89–2.68)</td></tr><tr><td>Fluvoxamine alone</td><td>5 (0.1)</td><td>1.61 (0.63–4.13)</td><td>2.19 (0.79–6.08)</td></tr><tr><td>Venlafaxine alone</td><td>33 (0.7)</td><td>2.66 (1.81–3.90)</td><td>2.11 (1.34–3.30)</td></tr><tr><td>Combined use of ≥ 2 SSRIs</td><td>36 (0.7)</td><td>1.93 (0.56–6.64)</td><td>2.47 (0.62–9.83)</td></tr></table>	Table 3: Risk of spontaneous abortion associated with use of antidepressants during pregnancy,* by drug class and type				Variable	No. (%) of cases <i>n</i> = 5124	Risk of spontaneous abortion, odds ratio (95% CI)		Crude	Adjusted†	Class of antidepressant				No use	4840 (94.5)	1.00	1.00	SSRI alone	161 (3.1)	1.84 (1.55–2.18)	1.61 (1.28–2.04)	Tricyclic antidepressant alone	36 (0.7)	1.95 (1.37–2.79)	1.27 (0.85–1.91)	Serotonin–norepinephrine reuptake inhibitor alone	33 (0.6)	2.66 (1.81–3.90)	2.11 (1.34–3.30)	Others‡ alone	18 (0.3)	2.26 (1.36–3.77)	1.53 (0.86–2.72)	Combined use of ≥ 2 classes of antidepressants	36 (0.7)	3.71 (2.53–5.44)	3.51 (2.20–5.61)	Type of SSRI				No use	4840 (94.5)	1.00	1.00	Paroxetine alone	84 (1.6)	1.78 (1.41–2.25)	1.75 (1.31–2.34)	Sertraline alone	28 (0.5)	1.68 (1.12–2.50)	1.33 (0.85–2.08)	Fluoxetine alone	22 (0.4)	2.16 (1.36–3.42)	1.44 (0.86–2.43)	Citalopram alone	19 (0.4)	2.15 (1.31–3.53)	1.55 (0.89–2.68)	Fluvoxamine alone	5 (0.1)	1.61 (0.63–4.13)	2.19 (0.79–6.08)	Venlafaxine alone	33 (0.7)	2.66 (1.81–3.90)	2.11 (1.34–3.30)	Combined use of ≥ 2 SSRIs	36 (0.7)	1.93 (0.56–6.64)	2.47 (0.62–9.83)	Clearly defined groups: Yes. Selection bias: Yes. Case – control onset. Adequate exposure assessment method: Yes. Missing over the counter medication. Method of assessing the outcome appropriately: Yes, but they described a lack in statistical power unless the large sample size. Impact assessor blinded: No. Follow-up: 1998-2003 Identification confounders and correction in analysis: Yes. Adjusting for variables such as history of depression and anxiety, duration of antidepressant exposure in the year before pregnancy, and the number of visits to a psychiatrist before and during pregnancy. Information on potential confounding variables such as smoking and obesity were not available. Funding: Yes.
Table 3: Risk of spontaneous abortion associated with use of antidepressants during pregnancy,* by drug class and type																																																																																	
Variable	No. (%) of cases <i>n</i> = 5124	Risk of spontaneous abortion, odds ratio (95% CI)																																																																															
		Crude	Adjusted†																																																																														
Class of antidepressant																																																																																	
No use	4840 (94.5)	1.00	1.00																																																																														
SSRI alone	161 (3.1)	1.84 (1.55–2.18)	1.61 (1.28–2.04)																																																																														
Tricyclic antidepressant alone	36 (0.7)	1.95 (1.37–2.79)	1.27 (0.85–1.91)																																																																														
Serotonin–norepinephrine reuptake inhibitor alone	33 (0.6)	2.66 (1.81–3.90)	2.11 (1.34–3.30)																																																																														
Others‡ alone	18 (0.3)	2.26 (1.36–3.77)	1.53 (0.86–2.72)																																																																														
Combined use of ≥ 2 classes of antidepressants	36 (0.7)	3.71 (2.53–5.44)	3.51 (2.20–5.61)																																																																														
Type of SSRI																																																																																	
No use	4840 (94.5)	1.00	1.00																																																																														
Paroxetine alone	84 (1.6)	1.78 (1.41–2.25)	1.75 (1.31–2.34)																																																																														
Sertraline alone	28 (0.5)	1.68 (1.12–2.50)	1.33 (0.85–2.08)																																																																														
Fluoxetine alone	22 (0.4)	2.16 (1.36–3.42)	1.44 (0.86–2.43)																																																																														
Citalopram alone	19 (0.4)	2.15 (1.31–3.53)	1.55 (0.89–2.68)																																																																														
Fluvoxamine alone	5 (0.1)	1.61 (0.63–4.13)	2.19 (0.79–6.08)																																																																														
Venlafaxine alone	33 (0.7)	2.66 (1.81–3.90)	2.11 (1.34–3.30)																																																																														
Combined use of ≥ 2 SSRIs	36 (0.7)	1.93 (0.56–6.64)	2.47 (0.62–9.83)																																																																														
Pastuszak, 1993	Prospective patient controlled study	Inclusion: All women that contacted one of the TIS during pregnancy. There were no differences in any of the characteristics of the women using fluoxetine across the four participating centers.	Fluoxetine use in 1st trimester of pregnancy (mean daily dose of 25.8mg range 10-80mg) N= 128	1. nonteratogen medication users (NTC) N=128 2. Tricyclic antidepressants users(IC) N= 74	Telephone interview 8-12 months after the expected date of delivery. Primary outcomes: - Major congenital anomalies - Weight gain (mother) - Gestational	No statistic significance between the groups for major congenital anomalies, gestational age with delivery, birth weight and type of delivery. There was a tendency for a higher percentage of miscarriages in the 128 fluoxetine patients compared with the NTC group, but it did not reach statistical significance 14.8% vs 7.8%, RR 1.9, 95% CI 0.92-3.92. Clearly defined groups: Yes. Selection bias: No. But each fluoxetine user was only age-matched to two controls. No exclusion criteria. Adequate exposure assessment method: Yes. Also dosage info. Method of assessing the outcome appropriately: Yes. Telephone interview. Clearly described outcomes.																																																																											

Reference	Study type	Characteristics	Intervention (I)	Controls (C)	Outcome measures and follow-up time	Results	Quality assessment study
					age with delivery - Birth weight - Type of delivery -miscarraige		Follow-up: Telephone interview 8-12 months after the expected date of delivery. Selective loss to follow up: No loss to follow up. Identification confounders and correction in analysis: Maternal characteristics (obstetric histerory, ethanol and sigarette use) were also compared. But they did no correction for confounders. Funding: Not described.

Reference	Study type	Characteristics	Intervention (I)	Controls (C)	Outcome measures and follow-up time	Results	Quality assessment study
Salkeld, 2008	Case control study N=26,403	Exclusion criteria: Patient with the following medical conditions: - Alcoholism - Hereditary bleeding disorders - SLE - Liver disease - Malignant neoplasia - Thrombosis - Pulmonary embolism - Thrombocytopenia - Qualitative or quantitative platelet defects Drug Exposures: - >1 study antidepressant - Monoamine oxidase inhibitors - Antipsychotics - Mood-stabilizing drugs (lithium etc) - Anticonvulsants - Antiplatelet agents - Anticoagulants - Systemic corticosteroids	Patients with postpartum hemorrhage N=2460	Patients without postpartum hemorrhage from the same cohort. (1:10 Matched on age, mode of delivery, parity, and calendar time). N=23,943	SSRI use: fluoxetine, fluvoxamine, sertraline, paroxetine, and citalopram Non-SSRIs included all other agents indicated for the treatment of depression, including cyclic antidepressants and other agents such as bupropion and venlafaxine.	Association between postpartum hemorrhage and exposure to SSRIs was AOR 1.30, 95% CI 0.98–1.72 vs non-SSRIs AOR 1.12, 95% CI 0.62–2.01.	Clearly defined groups: Yes. Selection bias: Possible, but a large population-based sample and a highly valid prescription claims database to ascertain antidepressant exposure, eliminating the potential for recall bias. Adequate exposure assessment method: Postpartum hemorrhage difficult definition. Method of assessing the outcome appropriately: Yes. Unable to test for a dose-response relationship they could not measure drug adherence, may not have completely identified antidepressant exposure or timing of that exposure, and could not exclude the possibility that our sample size was insufficient to detect a significant difference in bleeding rates between SSRI and non-SSRI antidepressants. Impact assessor blinded: No. Follow-up: January 1999 to March 2005 Selective loss to follow up: Not described. Identification confounders and correction in analysis: Not described, but they matched the groups 1:10. And they did multivariate regression analysis. Funding: No conflict of interest.

Reference	Study type	Characteristics	Intervention (I)	Controls (C)	Outcome measures and follow-up time	Results	Quality assessment study																																																																																					
Sivojelezova, 2005	Prospective patient controlled study N=396	Inclusion: The women were recruited from the cohort of pregnant women or women planning pregnancy who contacted the Motherisk Program from 1999 to 2002 inquiring about the safety of citalopram and other medications in pregnancy Exclusion criteria: Exposure to a known teratogen or a xenobiotic with undetermined safety in pregnancy. Premature infants and infants exhibiting intrauterine growth retardation.	Citalopram use N=132 Only mother-infant pairs with medication exposure during the period of organogenesis were included. Maternal characteristics not statistically different from the disease match comparison except for smoking-> significant difference in comparison with the non exposed group.	1. Disease-matched Group (other SSRI use) N=132 2. Non teratogen group N=132	Telephone follow-up interview Primary outcomes: -Risk of adverse pregnancy outcome (spontaneous abortion, therapeutic abortion, stillbirth) -neonatal complications (preterm birth, birth weight, major malformations).	<table><tr><th colspan="5">Table II Pregnancy outcome and neonatal characteristics</th></tr><tr><th>Outcomes</th><th>Exposed (N = 132)</th><th>Comparison 1 (N = 132)</th><th>Comparison 2 (N = 132)</th><th>P value</th></tr><tr><td>Pregnancy outcome</td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr><tr><td>Live</td><td>114 (86%)</td><td>115 (87%)</td><td>118 (89%)</td><td>Kruskal-Wallis, 0.69</td></tr><tr><td>SA</td><td>14 (11%)</td><td>13 (10%)</td><td>13 (10%)</td><td></td></tr><tr><td>TA</td><td>2</td><td>1</td><td>0</td><td></td></tr><tr><td>Still birth</td><td>2</td><td>0</td><td>1</td><td></td></tr><tr><td>Ectopic</td><td>0</td><td>3</td><td>0</td><td></td></tr><tr><td>Gestational age at birth</td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr><tr><td>Mean (wk) ± SD</td><td>39.2 ± 1.7</td><td>39.4 ± 2.1</td><td>39.3 ± 1.8</td><td>Kruskal-Wallis, 0.69</td></tr><tr><td>Preterm (<37 wk)</td><td>11</td><td>10</td><td>5</td><td>Kruskal-Wallis, 0.25</td></tr><tr><td>Full term (≥ 37 wk)</td><td>103</td><td>105</td><td>113</td><td></td></tr><tr><td>Birth weight</td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr><tr><td>Mean (g) ± SD</td><td>3540 ± 530</td><td>3577 ± 612</td><td>3436 ± 474</td><td>ANOVA, 0.15</td></tr><tr><td>N</td><td>108</td><td>115</td><td>118</td><td></td></tr><tr><td>Major malformations</td><td>1 (0.9%)</td><td>3 (2.6%)</td><td>1 (0.8%)</td><td>χ², 0.64/0.52</td></tr><tr><td colspan="5">SA, Spontaneous abortion; TA, therapeutic abortion; ANOVA, analysis of variance.</td></tr></table>	Table II Pregnancy outcome and neonatal characteristics					Outcomes	Exposed (N = 132)	Comparison 1 (N = 132)	Comparison 2 (N = 132)	P value	Pregnancy outcome					Live	114 (86%)	115 (87%)	118 (89%)	Kruskal-Wallis, 0.69	SA	14 (11%)	13 (10%)	13 (10%)		TA	2	1	0		Still birth	2	0	1		Ectopic	0	3	0		Gestational age at birth					Mean (wk) ± SD	39.2 ± 1.7	39.4 ± 2.1	39.3 ± 1.8	Kruskal-Wallis, 0.69	Preterm (<37 wk)	11	10	5	Kruskal-Wallis, 0.25	Full term (≥ 37 wk)	103	105	113		Birth weight					Mean (g) ± SD	3540 ± 530	3577 ± 612	3436 ± 474	ANOVA, 0.15	N	108	115	118		Major malformations	1 (0.9%)	3 (2.6%)	1 (0.8%)	χ ² , 0.64/0.52	SA, Spontaneous abortion; TA, therapeutic abortion; ANOVA, analysis of variance.					Clearly defined groups: Yes. Selection bias: Selection criteria not clearly described. Selection and measurement method was clearly described. Groups were matched for maternal age and gestational age. But other demographic matches/differences were not described. NB. Premature infants and infants exhibiting intrauterine growth retardation were excluded. Adequate exposure assessment method: Yes. Method of assessing the outcome appropriately: Yes. Impact assessor blinded: No. Follow-up: 1999-2002, fixed intervals for follow up Selective loss to follow up: Not described. Identification confounders and correction in analysis: No correction for smoking. The exposure group had significant more smokers. Funding: Not described.
Table II Pregnancy outcome and neonatal characteristics																																																																																												
Outcomes	Exposed (N = 132)	Comparison 1 (N = 132)	Comparison 2 (N = 132)	P value																																																																																								
Pregnancy outcome																																																																																												
Live	114 (86%)	115 (87%)	118 (89%)	Kruskal-Wallis, 0.69																																																																																								
SA	14 (11%)	13 (10%)	13 (10%)																																																																																									
TA	2	1	0																																																																																									
Still birth	2	0	1																																																																																									
Ectopic	0	3	0																																																																																									
Gestational age at birth																																																																																												
Mean (wk) ± SD	39.2 ± 1.7	39.4 ± 2.1	39.3 ± 1.8	Kruskal-Wallis, 0.69																																																																																								
Preterm (<37 wk)	11	10	5	Kruskal-Wallis, 0.25																																																																																								
Full term (≥ 37 wk)	103	105	113																																																																																									
Birth weight																																																																																												
Mean (g) ± SD	3540 ± 530	3577 ± 612	3436 ± 474	ANOVA, 0.15																																																																																								
N	108	115	118																																																																																									
Major malformations	1 (0.9%)	3 (2.6%)	1 (0.8%)	χ ² , 0.64/0.52																																																																																								
SA, Spontaneous abortion; TA, therapeutic abortion; ANOVA, analysis of variance.																																																																																												

6.5.1 Effecten van SSRI-gebruik in de zwangerschap op het kind - Aangeboren afwijkingen

Reference	Study type	Characteristics	Intervention (I)	Controls (C)	Outcome measures and follow-up time	Results	Quality assessment study
Alwan, 2007	Retrospective case control study. N= 13714	Inclusion: Case infants were born alive or died at 20 weeks or more of gestation. Pregnancies with reliably ascertained defects that were electively terminated. Only one case or control infant from each multifetal pregnancy. The controls were live-born infants with no major birth defects who were randomly selected from hospital or state birth-certificate records from the same geographic areas. Exclusion: Infants with recognized or strongly suspected chromosomal abnormalities or single-gene conditions were excluded from the study. To reduce pathogenetic heterogeneity, cases with complex sequences (e.g., omphalocele-exstrophy-imperforate anus-spinal defects phenotype) 11 were excluded.	Infants with major birth defects. N=9622 Exposed to SSRI N=230	N=4092 Exposed to SSRI N=86	Mothers completed a standardized telephone interview regarding exposure to potential risk factors, including medications, before and during pregnancy.	SSRI in general: There were no significant associations between maternal use of SSRIs overall during early pregnancy and congenital heart defects or most other categories or subcategories of birth defects. Maternal SSRI use was associated with anencephaly (214 infants, 9 exposed; AOR 2.4; 95% CI 1.1-5.1), craniosynostosis (432 infants, 24 exposed; AOR 2.5; 95% CI 1.5-4.0), and omphalocele (181 infants, 11 exposed; AOR 2.8, 95% CI 1.3-5.7). SSRI separately: - fluoxetine use was significant associated with craniosynostosis (10 exposed infants; AOR 2.8; 95% CI 1.3-6.1) - sertraline use was significant associated with anencephaly (4 exposed infants; AOR 3.2; 95% CI 1.1-9.3). - Four significant associations for paroxetine: with anencephaly (five exposed infants; AOR 5.1; 95% CI 1.7-15.3), right ventricular outflow tract obstruction defects (7 exposed infants; AOR 2.5; 95% CI, 1.0-6.0), omphalocele (6 exposed infants; AOR 8.1; 95% CI 3.1-20.8), and gastroschisis (5 exposed infants; AOR, 2.9 95% CI 1.0-8.4).	Clearly defined groups: Yes. Selection bias: They did a power measurement. Participation < 100%. -> no relevant effect expected on outcome. Adequate exposure assessment method: yes. Groups clearly described. Medication not clearly described -> women were prompted by brand names -> leading to possible underreporting of other SSRI use, malformations clearly described. Methods clearly described. Method of assessing the outcome appropriately: Recall bias (telephone interview). Analysis limited cause of small sample size for each SSRI separately. Impact assessor blinded: no. Follow-up: retrospective study infants born from 1997 through 2002. 2 interview moments. Selective loss to follow up: Infants of mothers with prepregnancy type 1 or 2 diabetes were excluded from adjusted analyses because of the strong association of diabetes with birth defects. Infants for whom complete maternal interviews were unavailable were excluded. Interviews were incomplete for 163 case or control mothers, and

Reference	Study type	Characteristics	Intervention (I)	Controls (C)	Outcome measures and follow-up time	Results	Quality assessment study
							5 mothers reported depression but did not report use of antidepressants. These subjects were excluded from the analysis. Identification confounders and correction in analysis: Potential confounders: maternal race or ethnic group (non-Hispanic white vs. other), maternal age, maternal education, prepregnancy obesity, BMI, maternal smoking or alcohol use, maternal folic acid use, family income, singleton versus multiple pregnancy, parity and presence or absence of prepregnancy hypertension. -> they did different analysis for correction for confounders. Funding: Dr. Friedman reports receiving honoraria for consulting from I3 Research. No other potential conflict of interest relevant to this article was reported.

Reference	Study type	Characteristics	Intervention (I)	Controls (C)	Outcome measures and follow-up time	Results	Quality assessment study
Bakker, 2010	Retrospective case-control study (Netherlands)	Exclusion: Children for whom there was no information on maternal medication use and deceased children and fetuses who were not examined postmortem.	N= 678 Fetuses or children with isolated congenital heart defects.	N=615 Fetuses and children with a genetic disorder with no heart defect	Exposure paroxetine in first trimester pregnancy.	After excluding mothers who used paroxetine outside the first trimester, or who had used another SSRI, we found no significantly increased risk for heart defects overall (10 exposed cases; AOR, 1.5; 95% CI 0.5–4.0), but we did find a significantly increased risk for atrium septum defects (3 exposed cases; AOR, 5.7; 95% CI 1.4–23.7)	Clearly defined groups: yes. Selection bias: Yes. But significant heterogeneity between groups and no correction. (year of birth, maternal age, mothers educational level and pregnancy outcome). The difference in pregnancy outcome between included and excluded controls remained after stratifying for year of birth. Adequate exposure assessment method: Yes. Method of assessing the outcome appropriately: Yes. Follow-up: children born between 1997-2006 Selective loss to follow up: Reasons for exclusion was described in detail and also checked if there were significant differences between the lost to follow up group and the study group. Identification confounders and correction in analysis: Maternal age and pregnancy outcome was not associated with exposure status, so they calculated ORs adjusted for year of birth alone. They did not calculate ORs adjusted for other potential important confounders as smoking, maternal disease, or use of other (teratogenic) drugs. Funding: Not described.
Bérard, 2007	Case-control study, retrospective	Three administrative databases (RAMQ, Med-E' cho, and ISQ), and includes all pregnancies in	N=101 1) any major	N=1302 no major	1) Association between 1st trimester exposure to paroxetine and congenital	1) The use of paroxetine (adjusted OR 1.38, 95% CI 0.49–3.92), and the use of other SSRIs (adjusted OR 0.89, 95% CI	Clearly defined groups: Yes. Selection bias: It is a

Reference	Study type	Characteristics	Intervention (I)	Controls (C)	Outcome measures and follow-up time	Results	Quality assessment study
	N=1403 - Paroxetine N=542 - Other SSRI, not paroxetine N=443 - Other antidepressants, not SSRI N=418	Quebec between 01/01/1997 and 06/30/2003. Inclusion: 1) 15–45 years of age at entry 2) be covered by the RAMQ drug plan ≥ 12 months before and during pregnancy 3) be using one type of antidepressant during the 1st trimester 4) live birth. Exclusion: Women also exposed to known teratogens during pregnancy were excluded.	malformations 2) any cardiac malformations diagnosed in the first year of life	malformations	(cardiac) malformations 2) Dose–response relationship between paroxetine use and cardiac defects.	0.28–2.84) during the 1st trimester of pregnancy did not increase the risk of congenital cardiac malformations compared with the use of non-SSRI antidepressants. 2) Dose–response relationship women exposed to >25 mg/day of paroxetine during the 1st trimester of pregnancy were at increased risk of having an infant with major congenital malformations (adjusted OR 2.23, 95% CI 1.19–4.17), or major cardiac malformations (adjusted OR 3.07, 95% CI 1.00–9.42).	retrospective design, clear described inclusion and exclusion criteria. Adequate exposure assessment method: Yes. Very detailed description of the methods and groups. Method of assessing the outcome appropriately: Yes. Also detailed description of outcomes Impact assessor blinded: No. Follow-up: Delivery between 01/01/1997 and 06/30/2003 Selective loss to follow up: Not described. But retrospective design. Identification confounders and correction in analysis: Yes. They were not able to measure smoking status, folic acid intake, alcohol use, pregnancy weight gain, and over-the counter (OTC) medication use. However, they indirectly adjusted for lifestyles such as smoking and alcohol intake by design given that they restricted the study population to antidepressant users and they adjusted for other confounders. Funding: Not described.
Cole, 2007	Case control studie, retrospective (US) N=5956	Inclusion: All women with at least one dispensing of an antidepressant (including selective serotonin reuptake inhibitors, selective norepinephrine reuptake inhibitors, serotonin-2 antagonist reuptake	N=815 (Monotherapy) -> paroxetine N=1020 (Polytherapy) -> paroxetine	N=4198 (Monotherapy) -> other antidepressants than SSRI's. N=4936 (polytherapy)-> other antidepressants than	The primary outcome under study was all congenital malformations identified up to 9 months of age among infants. They grouped congenital malformations into categories according to	Adjusted ORs for all congenital malformations associated with paroxetine were 1.89 (95%CI 1.20–2.98) for monotherapy, and 1.76 (95%CI 1.18–2.64) for mono- or polytherapy. Adjusted ORs for cardiovascular malformations associated with paroxetine	Clearly defined groups: Yes. Selection bias: Yes. Not all of the charts of suspected case infants could be abstracted -> If these infants had been confirmed as

Reference	Study type	Characteristics	Intervention (I)	Controls (C)	Outcome measures and follow-up time	Results	Quality assessment study
		inhibitors, tricyclics, and monoamine oxidase inhibitors) and who had a live-born delivery between the ages 12 and 49 during January 1995 and September 2004. Inclusion into the final case group were: (1) a structural abnormality with surgical, medical, or cosmetic significance,¹⁴ (2) available medical record documentation within the year following birth, and (3) documentation of the defect in question through the abstracted medical record. Exclusion: minor anomalies, birthmarks, physiologic conditions, known chromosomal or genetic conditions, and cases where evidence was insufficient to confirm the diagnosis.		SSRI's.	organ system. Comparison Paroxetine versus antidepressive use in general.	were 1.46 (95%CI 0.74–2.88) for monotherapy, and 1.68 (95%CI 0.95–2.97) for mono- or polytherapy.	malformation cases with the same frequency as the other infants with suspected malformations, we would expect the odds ratios to be closer toward the null value of 1.0 than the observed odds ratios. Method of assessing the exposure and outcome appropriately: Not entirely clear. No information about other depressants used. Nothing known about the dosage of medication used. Impact assessor blinded: No. Follow-up: January 1995 and September 2004. Selective loss to follow up: Not described. Identification confounders and correction in analysis: calculated the adjusted odds ratios (AORs) through logistic regression. In all analyses, the crude and AORs were similar, indicating that there was little or no confounding by variables identified either a priori or empirically in the medical and pharmacy claims data Funding: Yes. This research was supported by a research contract between i3 Drug Safety and GlaxoSmithKline.

Reference	Study type	Characteristics	Intervention (I)	Controls (C)	Outcome measures and follow-up time	Results	Quality assessment study
Einarson, 2008	Prospective patient controlled study N=1174	Population from two sources: teratology information services and database studies. Database study results not included for this evidence table cause of retrospective onset and no clear information about sort SSRI used. Inclusion: women that call to inquire about the use of a drug they are taking and are currently pregnant. Eligible women are prospectively enrolled in the study after providing informed consent over the telephone.	N= 1174 Exposed to paroxetine in 1 st trimester of the pregnancy. Maximum daily dose 20mg.	Not exposed to paroxetine in 1 st trimester of the pregnancy	Telephone interview twice, in pregnancy and after delivery, questionnaire. Primary outcome: Cardiovascular birth defects	The rates of cardiovascular defects in the teratology information service cohort were 0.7% in the exposed group and 0.7% in the unexposed group (OR=1.1, 95% CI=0.36–2.78). Demographics were matched. No difference between the groups.	Clearly defined groups: Yes. Selection bias: Yes. No clearly defined inclusion and exclusion criteria. Adequate exposure assessment method: Yes. Method of assessing the outcome appropriately: Yes. Impact assessor blinded: No Follow-up: Telephone interview twice, in pregnancy and after delivery, questionnaire. No clear interval and no starting and ending data. Selective loss to follow up: Not described. Identification confounders and correction in analysis: Not described. They asked the women about smoking habits, alcohol use and sex. Funding: No support received has been related to paroxetine or any other SSRI. The remaining authors report no competing interests.
Kornum, 2010	Retrospective cohort study	Danish population of 3 clinical centers 1991-2007. Inclusion criteria: All women in the counties who had a live birth after the 20th week of gestation during the periods covered by the prescription registries. Exclusion criteria: women who redeemed prescriptions for both a SSRI and a non-SSRI antidepressants in the period from 30	Malformations with SSRI use (overall)	Malformations with non SSRI use.	Four categories of malformations: -malformations overall -noncardiac malformations -cardiac malformations -septal defects diagnosed within the infant's first year of life	SSRI in general: The 2062 women with SSRI prescriptions during early pregnancy gave birth to 105 (5.1%) infants with malformations, while the 213712 women with no SSRI prescriptions gave birth to 7449 (3.5%) infants with malformations. SSRI use was associated with an increased risk of malformations overall (OR 1.3; 95% CI 1.1–1.6) and cardiac malformations (OR 1.7; 95% CI: 1.1–2.5).	Clearly defined groups: Yes. Selection bias: Possible. Retrospective design, missing data. 3 clinical centers with different follow up periods. No information about over the counter medication. Adequate exposure assessment method: Yes. Method of assessing the

Reference	Study type	Characteristics	Intervention (I)	Controls (C)	Outcome measures and follow-up time	Results	Quality assessment study
		days before conception until the end of each pregnancy. Use of antiepileptics or antidiabetic drugs was an exclusion criteria.				SSRI seperately: For specific SSRIs, we found an increased risk for septal defects associated with sertraline. Cardiovascular defects (OR 3.0; 95% CI 1.4-6.4), Septal defects (OR 3.3; 95% CI 1.5-7.5).	outcome appropriately: Yes. They did not consider malformations leading to a miscarriage or to an elective abortion after prenatal diagnosis in this study, that's a limitation. No exposure information. Exposure window large. Impact assessor blinded: No. Follow-up: 1991-2007 Selective loss to follow up: Not described. Identification confounders and correction in analysis: Potential confounders, including maternal age, birth order, and maternal smoking status. Adjusted analysis for maternal smoking during pregnancy, birth order, maternal age, and birth year Funding: authors report no conflicts of interest.

Reference	Study type	Characteristics	Intervention (I)	Controls (C)	Outcome measures and follow-up time	Results	Quality assessment study
Kulin, 1998	Prospective controlled cohort study N= 534	Inclusion criteria: All women who contacted 1 of 9 participating Teratology Information Service centers regarding exposure to fluvoxamine, paroxetine, and sertraline during the first trimester of pregnancy for depression. Exclusion criteria: women who, in addition to being exposed to a new SSRI, were also exposed to a known human teratogen or drugs of uncertain teratogenicity.	N= 267 Use of: Sertraline N=147 Paroxetine N=97 Fluvoxamine N=26 (dosage also described)	N= 267 Controls were randomly selected from the total group of women counseled and followed by the Mother risk Program after exposure to agents proven to be nonteratogenic.	Primary outcome: the rates of major malformations, (defined as structural or functional anomalies that have significant medical or social consequences) The SSRI and control groups were compared on a variety of baseline characteristics and pregnancy outcome values.	SSRI use in general: Pregnancy outcome did not differ between the groups, with similar rates of major malformations, spontaneous and elective abortions and stillbirth, and similar mean birth weight and gestational age. The RR for major malformations among SSRI-exposed neonates was 1.06 (95% CI, 0.43-2.62) Demographics: Women exposed to an SSRI were significantly less likely to be primigravid and significantly more likely to smoke cigarettes and to have had a previous therapeutic abortion than the 267 control women. These trends were homogeneous among the SSRIs. Correction for smoking did not change the outcome.	Clearly defined groups: Yes. Selection bias: No. But no (blind) randomisation. Clearly described inclusion and exclusions. Adequate exposure assessment method: No blindness to exposure. Method of assessing the outcome appropriately: Yes. Impact assessor blinded: No. Follow-up: Fixed times for interviewing no data pronounced when the study started and ended. Selective loss to follow up: No loss to follow up. Identification confounders and correction in analysis: No description if they corrected for (all) confounders. But they did a correction for smoking. Funding: Not described.
Louik, 2007	Retrospective case control study	Inclusion: Infants with any of a wide range of malformations are identified. Exclusion: Children with isolated minor defects.	N=9849 with malformations	N=5860 without malformations	Telephone interview Per malformation they checked the use of SSRI in pregnancy.	SSRI use in general: Overall use of SSRIs was not associated with significantly increased risks of craniosynostosis (N=115, 2 exposed to SSRIs; AOR 0.8; 95% CI, 0.2-3.5), omphalocele (N=127, 3 exposed; AOR 1.4; 95% CI, 0.4-4.5), or heart defects overall (N=3724, 100 exposed; AOR 1.2; 95% CI, 0.9-1.6). SSRI use separately: Significant associations between the use of sertraline and omphalocele (AOR 5.7; 95% CI 1.6-20.7 N=3) and septal defects (AOR 2.0; 95% CI 1.2-4.0; N=13) and between the use of paroxetine and right	Clearly defined groups: Yes Selection bias: Possible, retrospective study, not clearly described inclusion and exclusion criteria. Adequate exposure assessment method: Yes. There is a possible recall bias. Method of assessing the outcome appropriately: Yes. Telephone interview. Nothing known about the dosage of medication used.

Reference	Study type	Characteristics	Intervention (I)	Controls (C)	Outcome measures and follow-up time	Results	Quality assessment study
						ventricular outflow tract obstruction defects (AOR, 3.3; 95% CI, 1.3-8.8; N=6)	Impact assessor blinded: Interview done by trained study nurses who are unaware of the study hypotheses. Follow-up: retrospective. Selective loss to follow up: Malformation with < 5 SSRI users in the group were not analysed. Identification confounders and correction in analysis: They did a correction for important confounders (Maternal age, maternal race, ethnic group, maternal education, year of LMP, study center, smoking and alcohol 1st trimester, history of a birth defect in first degree relative, BMI, parity, presence/absence of seizures, DM, hypertension, infertility, folic acid use 1st trimester). Funding: Yes. Publication bias.

Reference	Study type	Characteristics	Intervention (I)	Controls (C)	Outcome measures and follow-up time	Results	Quality assessment study
Malm, 2005	Prospective population based cohort study (Finland) N=1782	Inclusion: Singleton pregnancies Exclusion: Not described	N=1398 SSRI use 1 st , second or/and third trimester: Citalopram, fluoxetine, paroxetine, sertraline, fluvoxamine, combination.	N=1782 No SSRI use 1 st , second or/and third trimester	Primary outcomes: - Major malformations - Preterm birth - SGA - LBW - NICU stay Also division in SSRI intake per trimester. Major congenital anomaly defined as a significant congenital structural anomaly, chromosomal defect, or congenital hypothyroidism.	Malformations 1st trimester exposure (adjusted): SSRI use in general: - All SSRI's (N=1,398) P =0.40, OR=1.0, 95% CI 0.6-1.7 SSRI use separately: - Citalopram (N=554) OR=0.4, 95% CI 0.1-1.4 - Fluoxetine (N=525) OR=0.7, 95% CI 0.9-3.3 - Paroxetine (N=152) OR=0.4, 95% CI 0.1-3.3 - Sertraline (N=118) OR=0.7, 95% CI 0.1-5.3 - Fluvoxamine (N=65) OR=1.0, 95% CI 0.1-7.8 SGA (adjusted): OR=2.4, 95% CI 1.1-5.3 -> continues exposure vs only exposure in first trimester. NICU (adjusted): OR=1.6, 95% CI 1.1-2.2 -> third trimester SSRI intake. Apgar score (adjusted): OR=1.6, 95% CI 1.0-2.4 -> third trimester SSRI intake. Rest of the outcomes show no significant effect.	Clearly defined groups: Yes. Selection bias: Not certain. But only one inclusion criteria and no exclusion criteria described. Adequate exposure assessment method: Yes. But no information about dosage of the medication. No information about co-medication. Method of assessing the outcome appropriately: Yes. Impact assessor blinded: No. Follow-up: 1996-2001 Selective loss to follow up: Not described. Identification confounders and correction in analysis: They did a correction for confounders. Funding: Not described.
Merlob, 2009	Prospective cohort study, hospital based	Inclusion: All women on admittance to the maternity ward (Departments of Neonatology in Rabin Medical Center and Schneider Children's Medical Center of Israel) Only inborn infants. Exclusion: Not described.	N=235 Use of SSRI in pregnancy. (Nonsyndromic congenital heart defects 8/235)	N= 67636 No use of SSRI in pregnancy (Nonsyndromic congenital heart defects 1083/67636 – clearly defined loss to follow up description -> exclusions)	A standardized pregnancy questionnaire is administered to all women and reviewed by the attending neonatologist. Investigate the rate of nonsyndromic congenital heart defects in newborns exposed in utero to SSRIs compared with unexposed controls	SSRI use in general: Newborns exposed in utero to SSRIs (without differentiation between sort SSRI), have a 2 fold higher risk of mild nonsyndromic heart defects than unexposed infants (RR, 2.17; 95% CI, 1.07–4.39) (The types of SSRIs paroxetine (n=92), fluoxetine (n=66), citalopram (n=43), escitalopram (n=13), sertraline (n=8), fluvoxamine (n=4), and venlafaxine (n=9) -> no analysis of RR/OR of each type of SSRI separately.)	Clearly defined groups: Yes. Selection bias: No. But not clear described inclusion criteria. Adequate exposure assessment method: Yes. As certification was based on maternal reporting, and some mothers might have chosen not to report use of SSRIs as well as substance abuse. Nothing known about the

Reference	Study type	Characteristics	Intervention (I)	Controls (C)	Outcome measures and follow-up time	Results	Quality assessment study
							dosage of medication used. Method of assessing the outcome appropriately: Yes. Every infant with a persistent murmur on the second or third day of life were examined by a pediatric cardiologist and referred for electrocardiography and echocardiography. Impact assessor blinded: During the last 2 years of the study, the cardiologists were not blinded to SSRI exposure. Follow-up: 2000-2007 Selective loss to follow up: Not real lost to follow up, but they did not include all infants in the control group - > exclusions and reasons were described. Identification confounders and correction in analysis: lack of information on some potential confounders such as race and maternal BMI. No correction for confounders described, no adjusted RR analysis. Funding: No.

Reference	Study type	Characteristics	Intervention (I)	Controls (C)	Outcome measures and follow-up time	Results	Quality assessment study
Oberlander, 2008	Retrospective cohort study	Inclusion: Not described. Exclusion: Women with anticonvulsant exposure in first trimester.	Exposure groups were defined as SRI monotherapy And SSRI + benzodiazepines (BZ) used in combination. Monotherapie SSRI N = 2626 Citalopram (n=101), Fluoxetine (n=638), Fluvoxamine (n=119), Paroxetine (n=993), Sertraline (n=608), Venlafaxine (n=250)	Non exposure N=107320	Major congenital anomalies (CA), congenital heart disease (CHD incl. VSD+ASD). Also risk analysis for each SSRI separately. Also risk analysis for dosage of medication.	SSRI use in general: - SSRI monotherapy did not increase the risk for major CAs - SSRI monotherapy did not increase the risk for CHD overall compared with no exposure. - The risk for an atrial septal defect (ASD) increased with SSRI monotherapy compared with no exposure RD 50.16% (0.03 to 0.43%) SSRI use separately: - An increased risk for cardiovascular defects was observed following exposure to citalopram (n=53; 2.97%; 95% CI (1.02–8.37); RD 2.49% (0.54–7.89) when compared to no exposure. While this risk difference remained statistically significant after controlling for potential confounders Doses relation: - No association between increased 1st trimester dose and risk for CA or CHD in the simple comparisons or in the regression models, for SRI monotherapy.	Clearly defined groups: Yes Selection bias: Yes. Retrospective design. Not clearly described inclusion or exclusion criteria. Adequate exposure assessment method: Yes. Method of assessing the outcome appropriately: Yes. Impact assessor blinded: No. Follow-up: 39 months 1998-2001. Selective loss to follow up: Not described-> retrospective study design so possible no loss to follow up! Identification confounders and correction in analysis: Yes. With every analysis they corrected for confounders. But not for all important confounders like use of tobacco and alcohol during pregnancy or maternal weight gain, illicit drug use, or maternal parity. Funding: Yes. But no pharmaceutical companies.
Pastuszak, 1993	Prospective patient controlled study	Inclusion: All women that contacted one of the TIS during pregnancy. There were no differences in any of the characteristics of the women using fluoxetine across the four participating centers.	Fluoxetine use in 1st trimester of pregnancy (mean daily dose of 25.8mg range 10-80mg) N= 128	1. nonteratogen medication users (NTC) N=128 2. Tricyclic antidepressants users(TC) N= 74	Telephone interview 8-12 months after the expected date of delivery. Primary outcomes: - Major congenital anomalies - Weight gain (mother) - Gestational age with delivery - Birth weight - Type of delivery	No difference in rates of major birth defects Fluoxetine vs NTC p=0.38 Fluoxetine vs TC p=0.80 Other primary outcomes showed also no statistic significance between the groups. (there were significantly more miscarriages in the fluoxetine and the TC group in compare with the NTC group.)	Clearly defined groups: Yes. Selection bias: No. But each fluoxetine user was only age-matched to two controls. No exclusion criteria. Adequate exposure assessment method: Yes. Also dosage info. Method of assessing the

Reference	Study type	Characteristics	Intervention (I)	Controls (C)	Outcome measures and follow-up time	Results	Quality assessment study
							outcome appropriately: Yes. Telephone interview. Clearly described outcomes. Follow-up: Telephone interview 8-12 months after the expected date of delivery. Selective loss to follow up: No loss to follow up. Identification confounders and correction in analysis: Maternal characteristics (obstetric history, ethanol and cigarette use) were also compared. But they did no correction for confounders. Funding: Not described.

Reference	Study type	Characteristics	Intervention (I)	Controls (C)	Outcome measures and follow-up time	Results	Quality assessment study
Sivojelezova, 2005	Prospective patient controlled study N=396	Inclusion: The women were recruited from the cohort of pregnant women or women planning pregnancy who contacted the Motherisk Program from 1999 to 2002 inquiring about the safety of citalopram and other medications in pregnancy Exclusion criteria: Exposure to a known teratogen or a xenobiotic with undetermined safety in pregnancy. Premature infants and infants exhibiting intrauterine growth retardation.	Citalopram use N=132 Only those women who had an exposure to the medication during the period of organogenesis were included.	1. Disease-matched Group (other SSRI use) N=132 2. Non teratogen group N=132	Telephone follow-up interview Risk of adverse pregnancy outcome, birth defects and neonatal complications. (Major malformations were defined as structural and/or functional anomalies that have to be corrected surgically or that may alter the social acceptability of the individual.)	SSRI use seperately: Of the 108 women who were exposed to citalopram in the first trimester, there was only 1 (0.9%) baby born with a major malformation (umbilical and scrotal Herniae). Not significant different from the other groups. Third-trimester exposure to citalopram did not differ statistically from that of the unexposed group of women. There was a 4-fold increased risk for citalopram use of need for the NICU (relative risk, 4.2 [95% CI 1.71-10.26]) Maternal characteristics not statistically different from the disease match comparison -> but smoking was significant different in comparison with the non exposed group.	Clearly defined groups: Yes. Selection bias: Not clearly described selection criteria. Selection and measurement method was clearly described. Groups were matched for maternal age and gestational age. But other demographic matches/differences were not described. Adequate exposure assessment method: Yes. Method of assessing the outcome appropriately: Yes. Impact assessor blinded: No. Follow-up: 1999-2002, fixed intervals for follow up Selective loss to follow up: Not described. But most loss to follow up can be explained with the exclusion criteria. Identification confounders and correction in analysis: They did no correction for smoking. The exposure group had significant more smokers. Funding: Not described.

6.5.2 Effecten van SSRI-gebruik in de zwangerschap op het kind - Vroege effecten

Reference	Study type	Characteristics	Intervention (I)	Controls (C)	Outcome measures and follow-up time	Results	Quality assessment study																																																																																										
Casper, 2003	Observational study/ retrospective chart study (for outcome of our interest) N=44	Inclusion: Women who were in treatment in the Women's Wellness Clinic or with other clinicians and who met DSM-IV criteria for Major Depressive Disorder during pregnancy were invited to participate in the follow-up study. They were recruited before or during pregnancy (71%) or after delivery (29%).	Women who were taking SSRIs at referral or started SSRI antidepressant drugs during pregnancy N=31 Type of SSRI -sertraline: 48% -fluoxetine: 23% -paroxetine: 26% -fluvoxamine: 3.2% (50mg/day) Mean daily dose: -sertraline: 113.2 ± 72.3 mg, -fluoxetine: 20 ± 11.9 mg, -paroxetine 17.2 ± 10.1 mg, Duration: -entire pregn: 45% -1 st trim: 71% -3 rd trim: 74% Alle women received supportive psychotherapy Age: 36.6±3.5	Women who were diagnosed with major depressive disorder in pregnancy and elected not to take medication N = 13 Age: 34.9±3.8	Primary outcome: Structural growth and developmental outcome (between 4 and 40 months) Secondary: Information regarding delivery and neonatal course were collected from obstetric and neonatal medical records. - gestational age, - premature births, - birth weight and/or length (Table II). - Apgar score 1 minute - Apgar score 5 minute - NICU admission	No differences between the groups were observed for: - gestational age, - premature births, - birth weight and/or length (Table II). Drug-exposed children had: - lower APGAR scores at 1 and 5 minutes than unexposed children. - a trend for higher NICU admission rate (all used during 3 rd trimester) Reasons for NICU admission included: - respiratory distress n=6 and - meconium aspiration n=4 - cardiac murmur n=1 <table><caption>Table II. Physical characteristics of the infants of depressed mothers at birth and at follow-up examination</caption><thead><tr><th></th><th>Children not exposed to medication during pregnancy (n = 13)</th><th>Children exposed to medication during pregnancy (n = 31)</th><th>χ² or t</th><th>P value</th></tr></thead><tbody><tr><td>At birth</td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr><tr><td>Preterm</td><td>1/13 (8)</td><td>1/31 (3)</td><td>.39</td><td>.53</td></tr><tr><td>First born</td><td>5/13 (38)</td><td>15/31 (48)</td><td>4.02</td><td>.55</td></tr><tr><td>Admission to neonatal intensive care units</td><td>0/13 (0)</td><td>7/31 (23)</td><td>3.62</td><td>.06</td></tr><tr><td>Breast-feeding</td><td>11/13 (85)</td><td>28/31 (90)</td><td>.30</td><td>.59</td></tr><tr><td>SSRI medication while breast-feeding</td><td>3/13 (23)</td><td>17/31 (55)</td><td>3.73</td><td>.05</td></tr><tr><td>Mean (SD)</td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr><tr><td>Gestational age (wk)</td><td>38.7 (1.5)</td><td>39.1 (1.1)</td><td>.88</td><td>.38</td></tr><tr><td>Birth weight (g)</td><td>3363 (496.5)</td><td>3394 (432.2)</td><td>.21</td><td>.84</td></tr><tr><td>Birth length (cm)</td><td>49.7 (7.2)</td><td>50.3 (2.5)</td><td>.29</td><td>.78</td></tr><tr><td>APGAR at 1 min</td><td>8.2 (1.2)</td><td>7.0 (1.9)</td><td>2.07</td><td>.05</td></tr><tr><td>APGAR at 5 min</td><td>9.0 (0)</td><td>8.4 (1.0)</td><td>3.30</td><td>.00</td></tr><tr><td>At follow-up:</td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr><tr><td>Age (mo)</td><td>17.7 (8.7)</td><td>12.9 (9.6)</td><td>1.57</td><td>.12</td></tr><tr><td>Weight (kg)</td><td>46.7 (27.4)</td><td>48.4 (28.4)</td><td>.18</td><td>.86</td></tr><tr><td>Height (cm)</td><td>49.7 (30.1)</td><td>41.9 (28.0)</td><td>.82</td><td>.42</td></tr><tr><td>Fronto-occipital circumference %</td><td>50.1 (28.1)</td><td>54.2 (25.9)</td><td>.45</td><td>.66</td></tr></tbody></table>		Children not exposed to medication during pregnancy (n = 13)	Children exposed to medication during pregnancy (n = 31)	χ ² or t	P value	At birth					Preterm	1/13 (8)	1/31 (3)	.39	.53	First born	5/13 (38)	15/31 (48)	4.02	.55	Admission to neonatal intensive care units	0/13 (0)	7/31 (23)	3.62	.06	Breast-feeding	11/13 (85)	28/31 (90)	.30	.59	SSRI medication while breast-feeding	3/13 (23)	17/31 (55)	3.73	.05	Mean (SD)					Gestational age (wk)	38.7 (1.5)	39.1 (1.1)	.88	.38	Birth weight (g)	3363 (496.5)	3394 (432.2)	.21	.84	Birth length (cm)	49.7 (7.2)	50.3 (2.5)	.29	.78	APGAR at 1 min	8.2 (1.2)	7.0 (1.9)	2.07	.05	APGAR at 5 min	9.0 (0)	8.4 (1.0)	3.30	.00	At follow-up:					Age (mo)	17.7 (8.7)	12.9 (9.6)	1.57	.12	Weight (kg)	46.7 (27.4)	48.4 (28.4)	.18	.86	Height (cm)	49.7 (30.1)	41.9 (28.0)	.82	.42	Fronto-occipital circumference %	50.1 (28.1)	54.2 (25.9)	.45	.66	Clearly defined groups: Yes. Selection bias: No. Adequate exposure assessment method: Yes Method of assessing the outcome appropriately: No, chart reviews were used for neonatal outcomes Impact assessor blinded: No. Follow-up: chart review Selective loss to follow up: No Identification confounders and correction in analysis: Yes Funding: Not described.
	Children not exposed to medication during pregnancy (n = 13)	Children exposed to medication during pregnancy (n = 31)	χ ² or t	P value																																																																																													
At birth																																																																																																	
Preterm	1/13 (8)	1/31 (3)	.39	.53																																																																																													
First born	5/13 (38)	15/31 (48)	4.02	.55																																																																																													
Admission to neonatal intensive care units	0/13 (0)	7/31 (23)	3.62	.06																																																																																													
Breast-feeding	11/13 (85)	28/31 (90)	.30	.59																																																																																													
SSRI medication while breast-feeding	3/13 (23)	17/31 (55)	3.73	.05																																																																																													
Mean (SD)																																																																																																	
Gestational age (wk)	38.7 (1.5)	39.1 (1.1)	.88	.38																																																																																													
Birth weight (g)	3363 (496.5)	3394 (432.2)	.21	.84																																																																																													
Birth length (cm)	49.7 (7.2)	50.3 (2.5)	.29	.78																																																																																													
APGAR at 1 min	8.2 (1.2)	7.0 (1.9)	2.07	.05																																																																																													
APGAR at 5 min	9.0 (0)	8.4 (1.0)	3.30	.00																																																																																													
At follow-up:																																																																																																	
Age (mo)	17.7 (8.7)	12.9 (9.6)	1.57	.12																																																																																													
Weight (kg)	46.7 (27.4)	48.4 (28.4)	.18	.86																																																																																													
Height (cm)	49.7 (30.1)	41.9 (28.0)	.82	.42																																																																																													
Fronto-occipital circumference %	50.1 (28.1)	54.2 (25.9)	.45	.66																																																																																													

Reference	Study type	Characteristics	Intervention (I)	Controls (C)	Outcome measures and follow-up time	Results	Quality assessment study
Chambers, 2006	Nested case-control study (n=1213)	Incl: Mothers of children with PPHN. (Diagnostic criteria for PPHN: GA>34 wks, presentation shortly after birth with severe respiratory failure, and evidence of pulmonary hypertension.). Telephone interview. Excl: evidence of any cardiac anomaly except for patent ductus arteriosus, patent foramen ovale, an atrial septal defect, or a single, small, muscular ventricular septal defect. Setting Study subjects from 97 institutions were identified between 1998 and 2003. Participation rate: - 69% for cases - 68% for controls	N=377 children with PPHN (4.2% of the mothers used SSRI's sometime during pregnancy, 1.1% used other antidepressants)	N=836 (2.9% of the mothers used SSRI's sometime during pregnancy, and 1.6% used other antidepressants)	PPHN (persistent pulmonary hypertension of the newborn) PPHN was documented either by a 5 percent or greater gradient between preductal and postductal oxygen saturation or by echocardiographic evidence.	14 infants with PPHN had been exposed to an SSRI after the completion of the 20th week of gestation (6 in control group) -> Significant association with PPHN and SSRI use>20 wks gestation: Adjusted odds ratio: 6.1; 95% CI 2.2 to 16.8 (p=0.001) No significant association for increased risk of PPHN with: - use of SSRIs <20th week of gestation - use of non-SSRI antidepressant drugs at any time during pregnancy	Clearly defined groups: yes, although it is unclear whether the patients that were using SSRI's were also using co-medication. Selection bias: Possibly due to nested case-control design. No other indications for selection bias. Adequate exposure assessment method: Yes. Method of assessing the outcome appropriately: Yes. Impact assessor blinded: Yes, a neonatologist who was blinded to the history of maternal exposure to medications, reviewed the medical records of all patients with potential PPHN. Follow-up: adequate Selective loss to follow up: No, equal in both groups Identification confounders and correction in analysis: Yes. Adjustment for maternal diabetes (pregestational or gestational, with and without treatment), maternal race or ethnic group, body-mass index, smoking, alcohol intake, and use of NSAIDs after week 20. Funding: Not described
Costei, 2002	Prospective study N=82	Inclusion: Cases: women who called Motherisk program about paroxetine exposure during the third	3rd-trimester exposure to paroxetine N=55	2 controle groepen N=52 1) women using paroxetine during the first or second	Perinatal outcome, not specified in methods section	Of the 55 neonates exposed to paroxetine in late gestation, 12 had complications necessitating intensive treatment and prolonged hospitalization. The most prevalent clinical picture was: - respiratory distress (n=9), - followed by hypoglycemia (n=2),	Clearly defined groups: Yes. Selection bias: possible, only the women calling for information could be recruited

Reference	Study type	Characteristics	Intervention (I)	Controls (C)	Outcome measures and follow-up time	Results	Quality assessment study																																													
		trimester were counseled prospectively between September 1996 and September 1999. Telephone interview after delivery: about the course of pregnancy, delivery, and the neonatal period, including malformations, developmental milestones, nutrition, etc. Interviewers did not make any suggestions about potential adverse outcomes. Exclusion: women who discontinued paroxetine before the 3rd trimester or those receiving other drugs known to cause withdrawal-type symptoms, such as opioids or benzodiazepines.		trimester. N=27 2)women using nonteratogenic drugs. N=27 All matched for maternal age, gravity, parity, social drug use, and non-teratogenic drug use.		- jaundice (n=1). The symptoms disappeared within 1 to 2 weeks. In the comparison group, only 3 infants experienced complications (P=.03). In logistic regression, only 3rd trimester exposure to paroxetine was associated with neonatal distress (odds ratio, 9.53; 95% confidence interval, 1.14-79.3). Table 3. Pregnancy Outcome* <table><tr><th rowspan="2">Variable</th><th colspan="2">Paroxetine Hydrochloride Exposure in the Third Trimester</th><th rowspan="2">P Value</th></tr><tr><th>Cases (n = 55)</th><th>Comparison Group† (n = 54)</th></tr><tr><td>Gestational age</td><td></td><td></td><td></td></tr><tr><td> Term</td><td>42 (76)</td><td>35 (65)</td><td>.33</td></tr><tr><td> Preterm</td><td>11 (20)</td><td>2 (4)</td><td>.02</td></tr><tr><td> Postterm</td><td>2 (4)</td><td>17 (32)</td><td>.001</td></tr><tr><td>Birth weight, mean ±SD, g</td><td>3394 ± 650</td><td>3578 ± 464</td><td>.09</td></tr><tr><td>Sex</td><td></td><td></td><td></td></tr><tr><td> Female</td><td>24 (44)</td><td>28 (52)</td><td rowspan="2">.45</td></tr><tr><td> Male</td><td>31 (56)</td><td>26 (48)</td></tr><tr><td>Major malformation</td><td>0</td><td>0</td><td></td></tr><tr><td>Breastfed</td><td>36 (65)</td><td>44 (81)</td><td>.85</td></tr></table> *Data are presented as the number (percentage) of subjects unless otherwise indicated. †Comparison group included 27 women who used paroxetine only during the first and/or second trimesters and 27 women who used nonteratogenic drugs.	Variable	Paroxetine Hydrochloride Exposure in the Third Trimester		P Value	Cases (n = 55)	Comparison Group† (n = 54)	Gestational age				Term	42 (76)	35 (65)	.33	Preterm	11 (20)	2 (4)	.02	Postterm	2 (4)	17 (32)	.001	Birth weight, mean ±SD, g	3394 ± 650	3578 ± 464	.09	Sex				Female	24 (44)	28 (52)	.45	Male	31 (56)	26 (48)	Major malformation	0	0		Breastfed	36 (65)	44 (81)	.85	Adequate exposure assessment method: yes Method of assessing the outcome appropriately: No, telephone interview creates risk of bias Impact assessor blinded: Not reported, but unlikely Follow-up: September 1996-September 1999. Unclear when the phone interview took place ("after delivery") Selective loss to follow up: Not reported Identification confounders and correction in analysis: adequate: prematurity, maternal smoking, alcohol, cesarean delivery. Funding: no evident conflict of interest
Variable	Paroxetine Hydrochloride Exposure in the Third Trimester		P Value																																																	
	Cases (n = 55)	Comparison Group† (n = 54)																																																		
Gestational age																																																				
Term	42 (76)	35 (65)	.33																																																	
Preterm	11 (20)	2 (4)	.02																																																	
Postterm	2 (4)	17 (32)	.001																																																	
Birth weight, mean ±SD, g	3394 ± 650	3578 ± 464	.09																																																	
Sex																																																				
Female	24 (44)	28 (52)	.45																																																	
Male	31 (56)	26 (48)																																																		
Major malformation	0	0																																																		
Breastfed	36 (65)	44 (81)	.85																																																	

Reference	Study type	Characteristics	Intervention (I)	Controls (C)	Outcome measures and follow-up time	Results	Quality assessment study
Davis, 2007	Retrospective cohort study N=1602	Inclusion: female members older than 15 years of age who were admitted to a hospital between January 1, 1996 and December 31, 2000 for delivery of an infant and were continuously enrolled with prescription drug coverage for 1 year prior to the admission. Follow up available up to 30 days postpartum. Automated database. <u>Controls:</u> infants born to mothers who were not prescribed antidepressants at any time during pregnancy, but who might have had other medications prescribed	N=874 (out of original data set of 99419 pregnancies)	N= 75219	- preterm birth - fetal distress - respiratory distress syndrome - endocrine and metabolic disturbances - temperature regulation disorders - convulsions - prolonged hospitalization And many other outcome measures as described in table 2	Infants exposed to SSRIs in utero showed a significant increase in risk for preterm delivery. The overall risk for preterm delivery among exposed infants was 9.4% (166/1768), compared to 6.6% (5268/79 759) among infants unexposed to SSRIs (RR 1.45; 95%CI 1.25, 1.68). Fullterm infants exposed to SSRIs during the third trimester showed a significant increase in risk for several conditions evident in the perinatal period, including: - fetal distress (RR 6.00; 95%CI 1.88, 19.18), - respiratory distress syndrome (RR 1.97; 95%CI 1.65, 2.35), - endocrine and metabolic disturbances (RR 1.61; 95%CI 1.15, 2.27), - temperature regulation disorders (RR 1.56; 95%CI 1.06, 2.31), - convulsions (RR 2.60; 95%CI 1.16, 5.84), and - prolonged hospitalization (RR 2.22; 95%CI 1.70, 2.90)(Table 2).	Clearly defined groups: No, no patient characteristics reported Selection bias: possible due to retrospective study design Adequate exposure assessment method: No, the administrative datasets provided information on prescriptions, but not on whether the medication was actually taken by the mother Method of assessing the outcome appropriately: Unclear Impact assessor blinded: No, possible diagnostic bias-> clinicians might be more likely to diagnose conditions in the infant known to be associated with the medications if they knew the mother had been exposed. Follow-up: up to 30 days postpartum, high percentage loss to follow up (35%) Selective loss to follow up: Possibly Identification confounders and correction in analysis: no, since there was no information in the automated database on e.g. race and substance (ab)use. Funding: No conflict of interest
Dubnov Raz, 2008	Prospective cohort study	Between January 2000 and December	N=52	N= 52	QT interval on ECG	The mean QTc was significantly longer in the group of newborns exposed to antidepressants as compared with control subjects (409	Clearly defined groups: Yes.

Reference	Study type	Characteristics	Intervention (I)	Controls (C)	Outcome measures and follow-up time	Results	Quality assessment study																																																																								
	N=104	2005, we collected data on all of the newborns born at a single tertiary care hospital. Electrocardiograms of infants exposed to selective serotonin-reuptake inhibitor antidepressants in utero were compared with those of healthy control newborns matched on gestational age. The tracings were interpreted by a pediatric cardiologist who was unaware of the drug exposure.	newborns exposed to selective serotonin-reuptake inhibitor antidepressants in the immediate antepartum period	matched control subjects	The tracings were interpreted by a pediatric cardiologist who was unaware of the drug exposure. The time from delivery to first ECG ranged from 3 to 96 hours postpartum. ECGs were performed on days 1, 2, 3, and 4 in 22%, 18%, 10%, and 2% in the SSRI group, respectively, and in 8%, 12%, 20%, and 12% in the control group, respectively. No association between the age at which the ECG was performed (in hours) and the QTc interval	± 42 vs 392 ±29 milliseconds). Five (10%) newborns exposed to selective serotonin-reuptake inhibitor antidepressants had a markedly prolonged QTc interval (>460 milliseconds) compared with none of the unexposed newborns. The longest QTc interval observed among exposed newborns was 543 milliseconds. All of the drug-associated repolarization abnormalities normalized in subsequent electrocardiographic tracings. TABLE 1 Clinical and ECG Data of SSRI-Exposed and Unexposed Neonates <table><tr><th rowspan="2">Variable</th><th colspan="2">SSRI-Exposed Group (n = 52)</th><th colspan="2">Comparison Group (n = 52)</th><th rowspan="2">P*</th></tr><tr><th>Mean ± SD</th><th>Range</th><th>Mean ± SD</th><th>Range</th></tr><tr><td>Boys, n</td><td>29</td><td>NA</td><td>31</td><td>NA</td><td>.84</td></tr><tr><td>Gestational age, wk</td><td>39 ± 1</td><td>35–42</td><td>39 ± 1</td><td>35–42</td><td>.86</td></tr><tr><td>Birth weight, g</td><td>3135 ± 431</td><td>2215–4075</td><td>3305 ± 561</td><td>2340–4970</td><td>.04</td></tr><tr><td>Heart rate, bpm</td><td>129 ± 18</td><td>95–162</td><td>138 ± 22</td><td>105–194</td><td>.01</td></tr><tr><td>PR interval, ms</td><td>98 ± 16</td><td>70–140</td><td>100 ± 19</td><td>60–140</td><td>.31</td></tr><tr><td>QRS duration, ms</td><td>51 ± 9</td><td>40–70</td><td>52 ± 11</td><td>40–80</td><td>.28</td></tr><tr><td>QT interval, ms</td><td>280 ± 31</td><td>200–360</td><td>261 ± 25</td><td>210–320</td><td><.001</td></tr><tr><td>QTc interval, ms</td><td>409 ± 42</td><td>320–543</td><td>392 ± 29</td><td>332–460</td><td>.02</td></tr><tr><td>JT interval, ms</td><td>229 ± 30</td><td>160–310</td><td>209 ± 24</td><td>170–260</td><td><.001</td></tr></table> NA indicates not applicable; bpm, beats per minute. * Data are from Student's <i>t</i> test except gender distribution, for which Fisher's exact test was used.	Variable	SSRI-Exposed Group (n = 52)		Comparison Group (n = 52)		P*	Mean ± SD	Range	Mean ± SD	Range	Boys, n	29	NA	31	NA	.84	Gestational age, wk	39 ± 1	35–42	39 ± 1	35–42	.86	Birth weight, g	3135 ± 431	2215–4075	3305 ± 561	2340–4970	.04	Heart rate, bpm	129 ± 18	95–162	138 ± 22	105–194	.01	PR interval, ms	98 ± 16	70–140	100 ± 19	60–140	.31	QRS duration, ms	51 ± 9	40–70	52 ± 11	40–80	.28	QT interval, ms	280 ± 31	200–360	261 ± 25	210–320	<.001	QTc interval, ms	409 ± 42	320–543	392 ± 29	332–460	.02	JT interval, ms	229 ± 30	160–310	209 ± 24	170–260	<.001	Selection bias: no Adequate exposure assessment method: yes Method of assessing the outcome appropriately: Yes Impact assessor blinded: yes Follow-up: adequate Selective loss to follow-up: not reported Identification confounders and correction in analysis: There is no mentioning of alcohol or tobacco use. Funding: no conflict of interest Other: neonates with Apgar scores <7 (either 1 or 5 minutes) were excluded								
Variable	SSRI-Exposed Group (n = 52)		Comparison Group (n = 52)		P*																																																																										
	Mean ± SD	Range	Mean ± SD	Range																																																																											
Boys, n	29	NA	31	NA	.84																																																																										
Gestational age, wk	39 ± 1	35–42	39 ± 1	35–42	.86																																																																										
Birth weight, g	3135 ± 431	2215–4075	3305 ± 561	2340–4970	.04																																																																										
Heart rate, bpm	129 ± 18	95–162	138 ± 22	105–194	.01																																																																										
PR interval, ms	98 ± 16	70–140	100 ± 19	60–140	.31																																																																										
QRS duration, ms	51 ± 9	40–70	52 ± 11	40–80	.28																																																																										
QT interval, ms	280 ± 31	200–360	261 ± 25	210–320	<.001																																																																										
QTc interval, ms	409 ± 42	320–543	392 ± 29	332–460	.02																																																																										
JT interval, ms	229 ± 30	160–310	209 ± 24	170–260	<.001																																																																										
Heikkinen, 2002	Prospective cohort study N=21	Inclusion: pregnant women using citalopram (cases) or who were not taking any medication (matched controls). Assessment: - <u>Pregnancy:</u> 3 checks (physical and US examinations and bloodsamples) - <u>Delivery:</u> Standardized investigation - <u>Early puerperium.</u> Standardized investigation - <u>Follow-up until 1 year.</u> standardized (breastmilk, plasma	Pregnant women taking citalopram N=11 Indication for citalopram: depression (n=6), or panic disorder (n=5) Dose: 20-40 mg a day No significant difference between groups in characteristics except 2 patients in the citalopram group had a habit of light alcohol	Pregnant women who were not taking any medication N=10 Control group was prospectively matched for confounding obstetric characteristics (age, gravidity, parity, and time and mode of delivery) at time of delivery. 1 of 11 controls dropped out due to protocol	Primary: plasma and breast milk concentrations of citalopram and metabolites Secondary outcomes: Neonatal outcomes: -birth weight, -Apgar score, -umbilical artery pH, -body temperature and -physical examination 1 year follow up: -development of the infant assessed by pediatrician and physiotherapist (outcome “normal” or “abnormal”)	No significant differences in neonatal outcomes (or at 1 year follow up) between groups: Table III. Outcome of infants whose mothers were taking citalopram during pregnancy and control infants <table><tr><th></th><th>Citalopram (n = 11)</th><th>Control (n = 10)</th><th>P value</th></tr><tr><td>Gestational weeks at birth</td><td>39 (37-41)</td><td>40 (38-41)</td><td>.76</td></tr><tr><td>Apgar score</td><td></td><td></td><td></td></tr><tr><td>1 min</td><td>8.8 (7-10)</td><td>9.0 (9-9)</td><td>.44</td></tr><tr><td>5 min</td><td>9.1 (8-10)</td><td>9.3 (9-10)</td><td>.16</td></tr><tr><td>15 min</td><td>9.4 (9-10)</td><td>9.3 (9-10)</td><td>.11</td></tr><tr><td>Umbilical artery pH</td><td>7.27 (7.15-7.40)</td><td>7.34 (7.22-7.47)</td><td>.22</td></tr><tr><td>Body temperature at birth</td><td>37.0 (36.6-37.7)</td><td>37.0 (36.3-37.5)</td><td>.82</td></tr><tr><td>Infant sex</td><td></td><td></td><td></td></tr><tr><td>Female</td><td>6</td><td>6</td><td></td></tr><tr><td>Male</td><td>5</td><td>4</td><td></td></tr><tr><td>Delivery mode</td><td></td><td></td><td></td></tr><tr><td>Vaginal</td><td>10</td><td>9</td><td></td></tr><tr><td>Cesarean</td><td>1</td><td>1</td><td></td></tr><tr><td>Multimembranes</td><td>None</td><td>None</td><td></td></tr><tr><td>Weight (g)</td><td></td><td></td><td></td></tr><tr><td>At birth</td><td>3,460 (2,810-4,180)</td><td>3,260 (3,220-4,280)</td><td>.62</td></tr><tr><td>12 mo*</td><td>10,560 (11,810-9,420)</td><td>9,810 (10,860-8,900)</td><td>.14</td></tr></table> *Values are mean and range. *Only breast-fed infants included; n = 9 for both groups.		Citalopram (n = 11)	Control (n = 10)	P value	Gestational weeks at birth	39 (37-41)	40 (38-41)	.76	Apgar score				1 min	8.8 (7-10)	9.0 (9-9)	.44	5 min	9.1 (8-10)	9.3 (9-10)	.16	15 min	9.4 (9-10)	9.3 (9-10)	.11	Umbilical artery pH	7.27 (7.15-7.40)	7.34 (7.22-7.47)	.22	Body temperature at birth	37.0 (36.6-37.7)	37.0 (36.3-37.5)	.82	Infant sex				Female	6	6		Male	5	4		Delivery mode				Vaginal	10	9		Cesarean	1	1		Multimembranes	None	None		Weight (g)				At birth	3,460 (2,810-4,180)	3,260 (3,220-4,280)	.62	12 mo*	10,560 (11,810-9,420)	9,810 (10,860-8,900)	.14	Clearly defined groups: No, recruitment procedure unclear. Selection bias: Possible.Unclear how many women were initially approached Adequate exposure assessment method: yes Method of assessing the outcome appropriately: unclear Impact assessor blinded: Not described Follow-up: yes Selective loss to follow-up:
	Citalopram (n = 11)	Control (n = 10)	P value																																																																												
Gestational weeks at birth	39 (37-41)	40 (38-41)	.76																																																																												
Apgar score																																																																															
1 min	8.8 (7-10)	9.0 (9-9)	.44																																																																												
5 min	9.1 (8-10)	9.3 (9-10)	.16																																																																												
15 min	9.4 (9-10)	9.3 (9-10)	.11																																																																												
Umbilical artery pH	7.27 (7.15-7.40)	7.34 (7.22-7.47)	.22																																																																												
Body temperature at birth	37.0 (36.6-37.7)	37.0 (36.3-37.5)	.82																																																																												
Infant sex																																																																															
Female	6	6																																																																													
Male	5	4																																																																													
Delivery mode																																																																															
Vaginal	10	9																																																																													
Cesarean	1	1																																																																													
Multimembranes	None	None																																																																													
Weight (g)																																																																															
At birth	3,460 (2,810-4,180)	3,260 (3,220-4,280)	.62																																																																												
12 mo*	10,560 (11,810-9,420)	9,810 (10,860-8,900)	.14																																																																												

Reference	Study type	Characteristics	Intervention (I)	Controls (C)	Outcome measures and follow-up time	Results	Quality assessment study
		and examination)	use during pregnancy	violation			unlikely (one drop out in control group) Identification confounders and correction in analysis: yes Financiering: <u>Not mentioned</u> Other: -small sample size -secondary outcome measurement

Reference	Study type	Characteristics	Intervention (I)	Controls (C)	Outcome measures and follow-up time	Results	Quality assessment study																																																										
Kallen, 2008	Prospective study N=831.324 N=7587 SSRI exposure N=506 PPHN N=11 PPHN and SSRI exposure	Swedish Medical Birth Register for the years 1997–2005 Co-medication?	Mothers of 7587 infants reported the use of SSRI drugs in early pregnancy, 39% were citalopram, 31% sertraline, 15% fluoxetine, 13% paroxetine and 2% fluvoxamine or escitalopram.		Persistent pulmonary hypertension in the neonate (PPHN) The following variables were studied: year of birth, maternal age in completed years, parity (first-born infant is born in parity 1), maternal smoking (unknown, none, <10 cigarettes per day, <10 cigarettes per day), maternal diabetes, maternal pre-pregnancy BMI (unknown, <19.8, 19.8–25.9, >26), gestational duration (completed weeks).	N=506 PPHN, out of N=831.324 infants. N=11 PPHN and SSRI exposure. Adjusting for putative confounders and year of birth, an association between maternal use of SSRI and PPHN in births after 34 completed weeks was identified with a RR 2.4, 95% CI 1.2–4.3 when based on women who reported the drug use in early pregnancy. When a subgroup of the women were studied who also had prescriptions for SSRI from the antenatal care later in pregnancy, the RR 3.6, 95% CI 1.2–8.3. <table><caption>Table 3. Risk for an infant to have PPHN at different gestational duration when the mother had used SSRI during pregnancy</caption><thead><tr><th rowspan="3">Gestational duration</th><th rowspan="3">Total</th><th colspan="2">Exposed for SSRI</th><th rowspan="3">RR</th><th rowspan="3">95%CI</th></tr><tr><th colspan="2">With PPHN</th></tr><tr><th>Observed</th><th>Expected</th></tr></thead><tbody><tr><td>Exposed in early pregnancy</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr><tr><td>All infants (n = 504)</td><td>7587</td><td>11</td><td>5.47</td><td>2.01</td><td>1.00–3.6</td></tr><tr><td>≥34 weeks (n = 400)</td><td>7431</td><td>11</td><td>4.63</td><td>2.38</td><td>1.19–4.7</td></tr><tr><td>≥37 weeks (n = 344)</td><td>6993</td><td>9</td><td>3.81</td><td>2.36</td><td>1.08–4.7</td></tr><tr><td>Exposed in early pregnancy with known exposure also in late pregnancy</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr><tr><td>All infants</td><td>2414</td><td>5</td><td>1.72</td><td>2.91</td><td>0.94–6.7</td></tr><tr><td>≥34 weeks</td><td>2380</td><td>5</td><td>1.40</td><td>3.57</td><td>1.16–6.3</td></tr><tr><td>≥37 weeks</td><td>2192</td><td>4</td><td>1.24</td><td>3.70</td><td>1.01–9.4</td></tr></tbody></table> The observed and expected numbers of SSRI exposed infants with PPHN are given. Risk ratio (RR) with 95% confidence interval (95%CI) calculated as observed over expected number, the latter adjusted for year of birth, maternal age, parity and smoking. In the upper part of the Table, number of infants with PPHN in each group is given. The total number of infants born in the population with a known gestational duration was 830903, among which 815866 were born after 33 weeks and 778337 after 36 weeks.	Gestational duration	Total	Exposed for SSRI		RR	95%CI	With PPHN		Observed	Expected	Exposed in early pregnancy						All infants (n = 504)	7587	11	5.47	2.01	1.00–3.6	≥34 weeks (n = 400)	7431	11	4.63	2.38	1.19–4.7	≥37 weeks (n = 344)	6993	9	3.81	2.36	1.08–4.7	Exposed in early pregnancy with known exposure also in late pregnancy						All infants	2414	5	1.72	2.91	0.94–6.7	≥34 weeks	2380	5	1.40	3.57	1.16–6.3	≥37 weeks	2192	4	1.24	3.70	1.01–9.4	Clearly defined groups: Yes. Selection bias: No randomisation or blinding Adequate exposure assessment method: Yes. But no information about co-medication used. But cause of the prospective design, confounding medication should be reported when used. Method of assessing the outcome appropriately: Yes. Impact assessor blinded: No. Follow-up: 1997-2005 Selective loss to follow up: Not described. Identification confounders and correction in analysis: In the present study, we first analyzed various exposures which could appear as confounders in the study of the relationship between PPHN and SSRI and then studied that relationship with consideration to those confounders. Putative confounders were studied: an increased risk for PPHN was indicated for high maternal age, for first parity, for maternal BMI, and possibly for maternal smoking. Funding: Not described.
Gestational duration	Total	Exposed for SSRI		RR	95%CI																																																												
		With PPHN																																																															
		Observed	Expected																																																														
Exposed in early pregnancy																																																																	
All infants (n = 504)	7587	11	5.47	2.01	1.00–3.6																																																												
≥34 weeks (n = 400)	7431	11	4.63	2.38	1.19–4.7																																																												
≥37 weeks (n = 344)	6993	9	3.81	2.36	1.08–4.7																																																												
Exposed in early pregnancy with known exposure also in late pregnancy																																																																	
All infants	2414	5	1.72	2.91	0.94–6.7																																																												
≥34 weeks	2380	5	1.40	3.57	1.16–6.3																																																												
≥37 weeks	2192	4	1.24	3.70	1.01–9.4																																																												
Kieler, 2011	Prospective population based cohort study	Aim: To assess whether maternal use of selective serotonin reuptake inhibitors	Exposed to SSRIs < 8 weeks only: -Any SSRI: N=17053	Not exposed to SSRIs	Risks of PPHN of the newborn associated with early and late exposure to SSRIs during pregnancy. Adjusted for important maternal	Around 30 000 women had used SSRIs during pregnancy and 11 014 had been dispensed an SSRI later than gestational week 20. Exposure to SSRIs in late pregnancy was associated with an increased risk of persistent pulmonary hypertension in the newborn: 33 of 11014 exposed infants (absolute risk 3 per 1000	Clearly defined groups: Yes. Selection bias: No. Population based. Clearly defined inclusion criteria. Possible																																																										

Reference	Study type	Characteristics	Intervention (I)	Controls (C)	Outcome measures and follow-up time	Results	Quality assessment study
	Denmark, Finland, Iceland, Norway, Sweden 1996-2007 N=1.618.255	(SSRIs) increases the risk of persistent pulmonary hypertension in the newborn, and whether such an effect might differ between specific SSRIs. Inclusion criteria: All singletons born after 231 gestational days (33 weeks) between 1996 and 2007. Only births were included from the years when prescription data were available. Exclusion criteria:	-Fluoxetine: N=3899 -Citalopram: N=6816 -Paroxetine: N=2293 -Sertraline: N=3396 -Fluvoxamine: N=278 -Escitalopram: N=2510 ≥ 20 weeks: -Any SSRI: N=11014 -Fluoxetine: N=3315 -Citalopram: N=3294 -Paroxetine: N=1281 -Sertraline: N=2843 -Fluvoxamine: N=112 - Escitalopram: N=557		and pregnancy characteristics. Demographics: Information on PPHN of the newborn, level of delivery, maternal smoking, BMI in early pregnancy, year of birth, mode of delivery, gestational age at birth, birth weight, meconium aspiration, and maternal diseases recorded during pregnancy. (Maternal diseases included epilepsy, malignancies, rheumatoid arthritis, juvenile arthritis, and arthritis in connection with psoriasis or inflammatory bowel disease, inflammatory bowel disease, systemic lupus erythematosus, and hypertension or pre-eclampsia). Information on the mothers' admissions to hospital for a psychiatric diagnosis during the 10 years before giving birth and identified women who had filled prescriptions for antidepressants, antidiabetes drugs, or non-steroidal anti-inflammatory drugs from three months before the start of pregnancy until delivery.	liveborn infants compared with the background incidence of 1.2 per 1000); adjusted odds ratio 2.1 (95% CI 1.5 to 3.0). The increased risks of persistent pulmonary hypertension in the newborn for each of the specific SSRIs (sertraline, citalopram, paroxetine, and fluoxetine) were of similar magnitude. Filling a prescription with SSRIs before gestational week 8 yielded slightly increased risks: AOR 1.4 (95% CI 1.0 to 2.0). Exposure to SSRIs in gestational week 20 or later and the risk for PPHN of the newborn (N not exposed vs N exposed (per 1000): - Any SSRI: 1899 (1.2) vs 33 (3.0), AOR 2.1; 95% CI 1.5-3.0 - Fluoxetine: 1952 (1.2) vs 9 (2.7), AOR 2.0; 95% CI 1.0-3.8 - Citalopram: 1936 (1.2) vs 11 (3.3), AOR 2.3; 95% CI 1.2-4.1 - Paroxetine: 1959 (1.2) vs 5 (3.9), AOR 2.8; 95% CI 1.2-6.7 - Sertraline: 1949 (1.2) vs 10 (3.5), AOR 2.3; 95% CI 1.3-4.4 - Escitalopram: 1966 (1.2) vs 1 (1.8), AOR 1.3; 95% CI 0.2-9.5	misclassification bias exposure medication in pregnancy. Not everyone takes the prescribed medication and some people use more than one antidepressive. But no large effects were expected. Adequate exposure assessment method: Yes. Power analysis. Method of assessing the outcome appropriately: Yes. Impact assessor blinded: No. Follow-up: 1996-2007 Selective loss to follow up: Not described. Identification confounders and correction in analysis: Yes. Adjusted for maternal age, dispensed non-steroidal anti-inflammatory drugs and antidiabetes drugs, pre-eclampsia, chronic diseases during pregnancy, country of birth, birth year, level of delivery hospital, and birth order. Funding: Not described.
Kulin, 1998	Prospective controlled cohort study N= 534	Inclusion criteria: All women who contacted 1 of 9 participating Teratology Information Service centers regarding exposure to fluvoxamine, paroxetine, and sertraline during the first trimester of pregnancy for depression.	N= 267 Use of: Sertraline N=147 Paroxetine N=97 Fluvoxamine N=26 (dosage also described) 2 women used paroxetine and sertraline and 1	N= 267 Controls were randomly selected from the total group of women counseled and followed by the Mother risk Program after exposure to agents proven to be nonteratogenic (eg,dentalx-	Primary outcome: the rates of major malformations, (defined as structural or functional anomalies that have significant medical or social consequences) Secondary outcome: -Birthweight -Gestational age at birth	Pregnancy outcome did not differ between the groups, With similar rates of major malformations, spontaneous and elective abortions and stillbirth, and similar mean birth weight and gestational age. The RR for major malformations among SSRI-exposed neonates was 1.06 (95% CI, 0.43-2.62)	Clearly defined groups: Yes. Selection bias: No. But no (blind) randomisation. Clearly described inclusion and exclusions. Adequate exposure assessment method: No blindness to exposure. Method of assessing the outcome appropriately: Yes.

Reference	Study type	Characteristics	Intervention (I)	Controls (C)	Outcome measures and follow-up time	Results	Quality assessment study																																																																																																	
		Exclusion criteria: women who, in addition to being exposed to a new SSRI, were also exposed to a known human teratogen or drugs of uncertain teratogenicity.	women used sertraline and fluoxetine.	rays,acetaminophen).		Table 2.—Pregnancy Outcome: Exposed to Selective Serotonin Reuptake Inhibitors (SSRIs) vs Controls <table><thead><tr><th>Outcome</th><th>Exposed to SSRIs, No.</th><th>Controls, No.</th><th>P</th></tr></thead><tbody><tr><td>Live births</td><td>222</td><td>235</td><td>.14</td></tr><tr><td>Spontaneous abortions</td><td>30</td><td>21</td><td>.24</td></tr><tr><td>Therapeutic abortions</td><td>15</td><td>9</td><td>.30</td></tr><tr><td>Stillbirths</td><td>0</td><td>2</td><td>.50</td></tr><tr><td>Major malformations</td><td>9</td><td>9</td><td>.91</td></tr><tr><td>Birth weight, mean (SD), g</td><td>3439 (505)</td><td>3445 (610)</td><td>.91</td></tr><tr><td>Gestational age, mean (SD), wk</td><td>39.4 (1.7)</td><td>39.4 (1.9)</td><td>.71</td></tr></tbody></table> Demographics: Women exposed to an SSRI were significantly less likely to be primigravid and significantly more likely to smoke cigarettes and to have had a previous therapeutic abortion than the 267 control women. These trends were homogeneous among the 3 SSRIs. Correction for smoking did not change the outcome.	Outcome	Exposed to SSRIs, No.	Controls, No.	P	Live births	222	235	.14	Spontaneous abortions	30	21	.24	Therapeutic abortions	15	9	.30	Stillbirths	0	2	.50	Major malformations	9	9	.91	Birth weight, mean (SD), g	3439 (505)	3445 (610)	.91	Gestational age, mean (SD), wk	39.4 (1.7)	39.4 (1.9)	.71	Impact assessor blinded: No. Follow-up: Fixed times for interviewing; no data pronounced when the study started and ended. Selective loss to follow up: No loss to follow up. Identification confounders and correction in analysis: No description if they corrected for (all) confounders. But they did a correction for smoking. Funding: Not described.																																																																	
Outcome	Exposed to SSRIs, No.	Controls, No.	P																																																																																																					
Live births	222	235	.14																																																																																																					
Spontaneous abortions	30	21	.24																																																																																																					
Therapeutic abortions	15	9	.30																																																																																																					
Stillbirths	0	2	.50																																																																																																					
Major malformations	9	9	.91																																																																																																					
Birth weight, mean (SD), g	3439 (505)	3445 (610)	.91																																																																																																					
Gestational age, mean (SD), wk	39.4 (1.7)	39.4 (1.9)	.71																																																																																																					
Laine, 2003	Controlled prospective cohort study N=40	Inclusion: enrollment between January 1, 1997, and August 31, 2000. The patients were referred to the study clinic by primary care physicians.	N=20 SSRIs: -citalopram (20- to 40-mg/d; n=10) - fluoxetine(n=10) during their pregnancy and lactation. Indication: -depression(n=10) -panic disorder (n=10).	N=20 healthy control women (healthy women who were not taking psychotropic medication were prospectively and individually matched for confounding obstetric characteristics (age, gravidity, parity, duration of pregnancy, and time and mode of delivery) at the time of delivery. Only age remained statistically different between groups.	Clinical examination and specific assessment of serotonergic symptoms during the first 4 days of life and at the ages of 2 weeks and 2 months.	There was a statistically significant ($P=.008$, $V=15$, $n=20$ for both groups), 4-fold difference in the serotonergic symptom score during the first 4 days of life between the SSRI group and the control group. The SSRIexposed infants had significantly lower cord blood 5-hydroxyindoleacetic acid (5-HIAA) concentrations ($P=.02$, $r_{31}=2.57$) compared with the control group. A significant inverse correlation ($r_s=-0.66$, $P=.007$, $n=15$) was seen between the serotonergic symptom score and the umbilical vein 5-HIAA concentrations in the SSRIexposed but not the control infants. <table><caption>Table 3. Characterization of Perinatal Serotonergic Symptoms in 20 Infants Exposed to Treatment With SS to 40 mg/d of Citalopram or Fluoxetine (SSRI) or 20 Infants With No Exposure to Psychotropic Medication (Control) During Pregnancy*</caption><thead><tr><th rowspan="2">Variable</th><th colspan="2">Days 1 to 4</th><th colspan="2">2 Weeks</th><th colspan="2">2 Months</th></tr><tr><th>SSRI</th><th>Control</th><th>SSRI</th><th>Control</th><th>SSRI</th><th>Control</th></tr></thead><tbody><tr><td>Blood pressure, mm Hg</td><td>69 ± 10</td><td>75 ± 11</td><td>69 ± 8</td><td>69 ± 10</td><td>66 ± 13</td><td>66 ± 11</td></tr><tr><td>Birth weight, kg</td><td>42 ± 8</td><td>42 ± 10</td><td>56 ± 8</td><td>54 ± 11</td><td>67 ± 10</td><td>61 ± 12</td></tr><tr><td>Birth sex, % female</td><td>52 ± 9</td><td>52 ± 9</td><td>53 ± 10</td><td>44 ± 14</td><td>54 ± 14</td><td>59 ± 20</td></tr><tr><td>Birth temperature, °C</td><td>37.3 ± 0.2</td><td>37.3 ± 0.2</td><td>36.9 ± 0.2</td><td>36.8 ± 0.2</td><td>37.0 ± 0.4</td><td>37.0 ± 0.3</td></tr><tr><td>Serotonergic symptom score</td><td>4</td><td>0</td><td>0</td><td>0</td><td>0</td><td>0</td></tr><tr><td>Muscle tone</td><td>29</td><td>4</td><td>2</td><td>1</td><td>2</td><td>0</td></tr><tr><td>Feeding</td><td>28</td><td>7</td><td>2</td><td>0</td><td>0</td><td>0</td></tr><tr><td>Diapering</td><td>12</td><td>7</td><td>2</td><td>1</td><td>0</td><td>0</td></tr><tr><td>Intermittent</td><td>11</td><td>3</td><td>0</td><td>0</td><td>0</td><td>0</td></tr><tr><td>Hyperreflexia</td><td>7</td><td>0</td><td>0</td><td>0</td><td>0</td><td>0</td></tr><tr><td>Stupor</td><td>25</td><td>0</td><td>2</td><td>1</td><td>2</td><td>1</td></tr><tr><td>Total</td><td>121</td><td>36</td><td>8</td><td>3</td><td>8</td><td>1</td></tr></tbody></table> Abbreviations: SSRI, selective serotonin reuptake inhibitor. *For vital signs, all data are given as mean ± SD. For days 1 to 4, the data are presented as the mean value of 4 measurements for vital signs or as sum of 4 measurements for serotonergic symptoms for both study groups. †P < .05 compared with control.	Variable	Days 1 to 4		2 Weeks		2 Months		SSRI	Control	SSRI	Control	SSRI	Control	Blood pressure, mm Hg	69 ± 10	75 ± 11	69 ± 8	69 ± 10	66 ± 13	66 ± 11	Birth weight, kg	42 ± 8	42 ± 10	56 ± 8	54 ± 11	67 ± 10	61 ± 12	Birth sex, % female	52 ± 9	52 ± 9	53 ± 10	44 ± 14	54 ± 14	59 ± 20	Birth temperature, °C	37.3 ± 0.2	37.3 ± 0.2	36.9 ± 0.2	36.8 ± 0.2	37.0 ± 0.4	37.0 ± 0.3	Serotonergic symptom score	4	0	0	0	0	0	Muscle tone	29	4	2	1	2	0	Feeding	28	7	2	0	0	0	Diapering	12	7	2	1	0	0	Intermittent	11	3	0	0	0	0	Hyperreflexia	7	0	0	0	0	0	Stupor	25	0	2	1	2	1	Total	121	36	8	3	8	1	Clearly defined groups: Yes. Selection bias: possible, unclear whether recruitment was consecutive Adequate exposure assessment method: yes Method of assessing the outcome appropriately: Yes Impact assessor blinded: The assessment was designed to be blinded but this blinding was not completely sustained in this clinical setting, which may somewhat affect the results Follow-up: + Selective loss to follow up: not reported Identification confounders
Variable	Days 1 to 4		2 Weeks		2 Months																																																																																																			
	SSRI	Control	SSRI	Control	SSRI	Control																																																																																																		
Blood pressure, mm Hg	69 ± 10	75 ± 11	69 ± 8	69 ± 10	66 ± 13	66 ± 11																																																																																																		
Birth weight, kg	42 ± 8	42 ± 10	56 ± 8	54 ± 11	67 ± 10	61 ± 12																																																																																																		
Birth sex, % female	52 ± 9	52 ± 9	53 ± 10	44 ± 14	54 ± 14	59 ± 20																																																																																																		
Birth temperature, °C	37.3 ± 0.2	37.3 ± 0.2	36.9 ± 0.2	36.8 ± 0.2	37.0 ± 0.4	37.0 ± 0.3																																																																																																		
Serotonergic symptom score	4	0	0	0	0	0																																																																																																		
Muscle tone	29	4	2	1	2	0																																																																																																		
Feeding	28	7	2	0	0	0																																																																																																		
Diapering	12	7	2	1	0	0																																																																																																		
Intermittent	11	3	0	0	0	0																																																																																																		
Hyperreflexia	7	0	0	0	0	0																																																																																																		
Stupor	25	0	2	1	2	1																																																																																																		
Total	121	36	8	3	8	1																																																																																																		

Reference	Study type	Characteristics	Intervention (I)	Controls (C)	Outcome measures and follow-up time	Results	Quality assessment study
							and correction in analysis: 2 (10%) of the women in the SSRI group had a habit of occasional light alcohol use during pregnancy compared with none in the control group. Funding: no evident conflict of interest
Levinson-Castiel, 2006	Cohort study (n=120)	2002- 2004 Setting: Tertiary center Incl: full-term infants with prolonged exposure to SSRIs during the entire pregnancy or at least during the third trimester Excl: known or probable exposure to other medications, illicit drugs, or alcohol, which could have contributed to a NAS, congenital anomalies or conditions affecting the central nervous system.	N=60 37 paroxetine (10-40 mg) 12 fluoxetine (20-60 mg) 8 citalopram (10-40 mg) 2 venlafaxine (37.5-75 mg) 1 sertraline (25 mg).	N=60 healthy non-SSRI-exposed neonates born to healthy mothers within the last 2 months of the study were matched for sex, gestational age (± 1 week), birth weight (± 100 g), and mode of delivery.	Neonatal abstinence syndrome (NAS) Measured by the Finnegan score. - Severe NAS: A score ≥ 8 at 1 or more assessments - Mild NAS: a score of 4 to 7 in at least 2 examinations	Of the 60 neonates exposed to SSRIs in utero, 8 showed severe and 10 showed mild symptoms of a neonatal abstinence syndrome. All nonexposed neonates had a normal Finnegan score. In neonates who developed severe symptoms, the maximum mean daily Finnegan scores were recorded within 2 days after birth, although maximum individual scores were recorded as long as 4 days after birth.	Clearly defined groups: yes, women with co-medication were excluded. Selection bias: - Adequate exposure assessment method: Yes Method of assessing the outcome appropriately: Yes Impact assessor blinded: Follow-up: adequate Selective loss to follow up: Identification confounders and correction in analysis: Yes. Adjustment for maternal diabetes (pregestational or gestational, with and without treatment), maternal race or ethnic group, body-mass index, smoking, alcohol intake, and use of NSAIDs after week 20. Funding: Not described Possible recall bias because of study design.
Malm, 2005	Prospective cohort study (Finland) N=1782	Inclusion: Singleton pregnancies Exclusion: Not described	N=1398 SSRI use 1st, second or/and third trimester: Citalopram,	N=1782 No SSRI use 1st, second or/and third trimester	Primary outcomes: - Major malformations - Preterm birth - SGA - LBW - NICU stay	SGA (adjusted): OR=2.4, 95% CI 1.1–5.3 -> continues exposure vs only exposure in first trimester. Apgar score (adjusted): OR=1.6, 95% CI 1.0-2.4 -> third	Clearly defined groups: Yes. Selection bias: Not certain. But only one inclusion criteria and no exclusion criteria described. Adequate exposure

Reference	Study type	Characteristics	Intervention (I)	Controls (C)	Outcome measures and follow-up time	Results	Quality assessment study																																																																																																																																																																																													
			fluoxetine, paroxetine, sertraline, fluvoxamine, combination. NB more than twice as many tobacco smokers in the cohort of women with SSRI		- Apgar score SSRI intake separately reported for each trimester	trimester SSRI intake. NICU: Adjusted OR 1.6 (1.1-2.2) Other outcomes show no significant effect. <table><caption>Table 4. Pregnancy Outcome After Continuous Exposure to Selective Serotonin Reuptake Inhibitors</caption><thead><tr><th>Pregnancy Outcome</th><th>Women With Purchases During Each Trimester, or During the 2nd and 3rd Trimesters* (n = 346)</th><th>Women With Only 1st Trimester Purchases* (n = 1,010)</th><th>P</th></tr></thead><tbody><tr><td>Gestational week at delivery</td><td>39.1 (1.4)</td><td>39.2 (1.3)</td><td>.57</td></tr><tr><td>Gestational weeks < 37, n (%)</td><td>14 (3.9)</td><td>57 (5.6)</td><td>.21</td></tr><tr><td>Gestational weeks < 32, n (%)</td><td>3,458 (600)</td><td>3,512 (572)</td><td>.15</td></tr><tr><td>Birth weight, g</td><td>14 (3.0)</td><td>42 (4.2)</td><td>1.0^b</td></tr><tr><td>Low birth weight, n (%)</td><td>17 (4.7)</td><td>27 (2.7)</td><td>.06^b</td></tr></tbody></table> <table><caption>Table 5. Mode of Delivery and Neonatal Outcome in Women With Selective Serotonin Reuptake Inhibitor Purchases During the Third Trimester</caption><thead><tr><th>Neonatal Characteristics</th><th>Women With Third Trimester Purchases (n = 927)^a</th><th>Women With Only First Trimester Purchases (n = 1,000)</th><th>P^b</th><th>Adjusted OR (95% CI)^c</th></tr></thead><tbody><tr><td>Cesarean delivery</td><td>102 (10.8)</td><td>182 (18.2)</td><td>0.6</td><td></td></tr><tr><td>Apgar score < 7 at 1 min</td><td>49 (5.2)</td><td>57 (5.7)</td><td>0.65</td><td>1.6 (1.0-2.4)</td></tr><tr><td>Treated in special or intensive care unit</td><td>34 (3.7)</td><td>132 (13.2)</td><td>0.009</td><td>1.6 (1.1-2.2)</td></tr></tbody></table> OR, odds ratio; CI, confidence interval. Values are n (%), or OR (95% CI). Comparisons made to women with SSRI purchase(s) only during the preconception period or first trimester. ^a Women with purchases in the first and in the third trimester are grouped in the third trimester cohort. ^b Chi square test. ^c Logistic regression, values adjusted to smoking, nulliparity, artificial reproductive technique, other medication purchased in third trimester, age less than 20 years or more than 40 years, and socioeconomic status.	Pregnancy Outcome	Women With Purchases During Each Trimester, or During the 2nd and 3rd Trimesters* (n = 346)	Women With Only 1st Trimester Purchases* (n = 1,010)	P	Gestational week at delivery	39.1 (1.4)	39.2 (1.3)	.57	Gestational weeks < 37, n (%)	14 (3.9)	57 (5.6)	.21	Gestational weeks < 32, n (%)	3,458 (600)	3,512 (572)	.15	Birth weight, g	14 (3.0)	42 (4.2)	1.0 ^b	Low birth weight, n (%)	17 (4.7)	27 (2.7)	.06 ^b	Neonatal Characteristics	Women With Third Trimester Purchases (n = 927) ^a	Women With Only First Trimester Purchases (n = 1,000)	P ^b	Adjusted OR (95% CI) ^c	Cesarean delivery	102 (10.8)	182 (18.2)	0.6		Apgar score < 7 at 1 min	49 (5.2)	57 (5.7)	0.65	1.6 (1.0-2.4)	Treated in special or intensive care unit	34 (3.7)	132 (13.2)	0.009	1.6 (1.1-2.2)	assessment method: Yes. But no information about dosage of the medication. No information about co-medication. Method of assessing the outcome appropriately: Yes. Impact assessor blinded: No. Follow-up: 1996-2001 Selective loss to follow up: Not described. Identification confounders and correction in analysis: They did a correction for confounders. Funding: Not described.																																																																																																																																																	
Pregnancy Outcome	Women With Purchases During Each Trimester, or During the 2nd and 3rd Trimesters* (n = 346)	Women With Only 1st Trimester Purchases* (n = 1,010)	P																																																																																																																																																																																																	
Gestational week at delivery	39.1 (1.4)	39.2 (1.3)	.57																																																																																																																																																																																																	
Gestational weeks < 37, n (%)	14 (3.9)	57 (5.6)	.21																																																																																																																																																																																																	
Gestational weeks < 32, n (%)	3,458 (600)	3,512 (572)	.15																																																																																																																																																																																																	
Birth weight, g	14 (3.0)	42 (4.2)	1.0 ^b																																																																																																																																																																																																	
Low birth weight, n (%)	17 (4.7)	27 (2.7)	.06 ^b																																																																																																																																																																																																	
Neonatal Characteristics	Women With Third Trimester Purchases (n = 927) ^a	Women With Only First Trimester Purchases (n = 1,000)	P ^b	Adjusted OR (95% CI) ^c																																																																																																																																																																																																
Cesarean delivery	102 (10.8)	182 (18.2)	0.6																																																																																																																																																																																																	
Apgar score < 7 at 1 min	49 (5.2)	57 (5.7)	0.65	1.6 (1.0-2.4)																																																																																																																																																																																																
Treated in special or intensive care unit	34 (3.7)	132 (13.2)	0.009	1.6 (1.1-2.2)																																																																																																																																																																																																
Nulman, 2002	Prospective cohort study N=40	Inclusion: Cases: Women who contacted Mother Risk program regarding fluoxetine exposure and diagnosed with major depression. Included women using other psychotropic meds, alcohol or smokers. Recruitment during first trimester. Exclusion: Discontinuation of antidepressant, exposure to more than one antidepressant or known teratogen, major medical conditions that may adversely affect fetal outcome, depressive symptoms	N=40 Fluoxetine use in pregnancy (for depression)	N=36 no history of psychiatric d/o or depressive symptoms. No exposure to any drug, chemical, radiation, or infection known to affect fetus adversely (other medication allowed) CES-D scale<16	Primary: long term neonatal developmental outcomes (chapter long term effects) Secondary -birth weight - GA at birth - head circumference	No significant difference in BW, GA or head circumference at birth The children in the fluoxetine group were significantly younger than those in the comparison group. <table><caption>TABLE 2. Characteristics of Children of Women Who Took Tricyclic Antidepressants or Fluoxetine Throughout Pregnancy and Children of Nondepressed Comparison Women</caption><thead><tr><th>Child Characteristics and Group</th><th>N</th><th>Mean</th><th>SD</th><th>all</th><th>95% CI</th><th>Significant (between-group Differences (one-way ANOVA))</th></tr></thead><tbody><tr><td colspan="7">Characteristics at birth</td></tr><tr><td>Gestational age (weeks)</td><td></td><td></td><td></td><td>2,119</td><td></td><td></td></tr><tr><td>Fluoxetine (group 1)</td><td>40</td><td>39.5</td><td>1.0</td><td></td><td>38.5 to 40.0</td><td></td></tr><tr><td>Tricyclic antidepressants (group 2)</td><td>46</td><td>38.9</td><td>1.4</td><td></td><td>38.5 to 39.3</td><td></td></tr><tr><td>Comparison (group 3)</td><td>36</td><td>39.7</td><td>1.0</td><td></td><td>39.1 to 40.3</td><td></td></tr><tr><td colspan="7">Weight (kg)</td></tr><tr><td>Fluoxetine (group 1)</td><td>40</td><td>3413.9</td><td>608.7</td><td>2,119</td><td>3190.4 to 3637.3</td><td></td></tr><tr><td>Tricyclic antidepressants (group 2)</td><td>46</td><td>3318.9</td><td>515.1</td><td></td><td>3165.3 to 3472.9</td><td></td></tr><tr><td>Comparison (group 3)</td><td>36</td><td>3398.3</td><td>515.1</td><td></td><td>3217.3 to 3579.4</td><td></td></tr><tr><td colspan="7">Characteristics at follow-up</td></tr><tr><td>Age (months)</td><td></td><td></td><td></td><td>2,118</td><td></td><td>Group 1 = 3</td></tr><tr><td>Fluoxetine (group 1)</td><td>39</td><td>28.0</td><td>10.9</td><td></td><td>24.5 to 31.5</td><td></td></tr><tr><td>Tricyclic antidepressants (group 2)</td><td>46</td><td>33.3</td><td>12.3</td><td></td><td>29.0 to 36.9</td><td></td></tr><tr><td>Comparison (group 3)</td><td>36</td><td>41.6</td><td>19.4</td><td></td><td>35.1 to 48.2</td><td></td></tr><tr><td colspan="7">Head circumference (percentile)</td></tr><tr><td>Fluoxetine (group 1)</td><td>39</td><td>43.7</td><td>26.3</td><td>2,118</td><td>35.2 to 52.1</td><td></td></tr><tr><td>Tricyclic antidepressants (group 2)</td><td>46</td><td>48.5</td><td>24.5</td><td></td><td>41.2 to 55.7</td><td></td></tr><tr><td>Comparison (group 3)</td><td>36</td><td>54.1</td><td>23.0</td><td></td><td>46.3 to 61.9</td><td></td></tr><tr><td colspan="7">Height (percentile)</td></tr><tr><td>Fluoxetine (group 1)</td><td>39</td><td>51.3</td><td>30.1</td><td></td><td>41.5 to 61.0</td><td></td></tr><tr><td>Tricyclic antidepressants (group 2)</td><td>46</td><td>62.2</td><td>25.4</td><td></td><td>54.4 to 69.7</td><td></td></tr><tr><td>Comparison (group 3)</td><td>36</td><td>62.6</td><td>26.3</td><td></td><td>53.7 to 71.5</td><td></td></tr><tr><td colspan="7">Weight (percentile)</td></tr><tr><td>Fluoxetine (group 1)</td><td>38</td><td>46.9</td><td>31.1</td><td>2,117</td><td>36.7 to 56.7</td><td>Group 1 = 2</td></tr><tr><td>Tricyclic antidepressants (group 2)</td><td>46</td><td>63.7</td><td>28.4</td><td></td><td>55.1 to 72.0</td><td></td></tr><tr><td>Comparison (group 3)</td><td>36</td><td>55.4</td><td>30.1</td><td></td><td>45.1 to 65.6</td><td></td></tr></tbody></table>	Child Characteristics and Group	N	Mean	SD	all	95% CI	Significant (between-group Differences (one-way ANOVA))	Characteristics at birth							Gestational age (weeks)				2,119			Fluoxetine (group 1)	40	39.5	1.0		38.5 to 40.0		Tricyclic antidepressants (group 2)	46	38.9	1.4		38.5 to 39.3		Comparison (group 3)	36	39.7	1.0		39.1 to 40.3		Weight (kg)							Fluoxetine (group 1)	40	3413.9	608.7	2,119	3190.4 to 3637.3		Tricyclic antidepressants (group 2)	46	3318.9	515.1		3165.3 to 3472.9		Comparison (group 3)	36	3398.3	515.1		3217.3 to 3579.4		Characteristics at follow-up							Age (months)				2,118		Group 1 = 3	Fluoxetine (group 1)	39	28.0	10.9		24.5 to 31.5		Tricyclic antidepressants (group 2)	46	33.3	12.3		29.0 to 36.9		Comparison (group 3)	36	41.6	19.4		35.1 to 48.2		Head circumference (percentile)							Fluoxetine (group 1)	39	43.7	26.3	2,118	35.2 to 52.1		Tricyclic antidepressants (group 2)	46	48.5	24.5		41.2 to 55.7		Comparison (group 3)	36	54.1	23.0		46.3 to 61.9		Height (percentile)							Fluoxetine (group 1)	39	51.3	30.1		41.5 to 61.0		Tricyclic antidepressants (group 2)	46	62.2	25.4		54.4 to 69.7		Comparison (group 3)	36	62.6	26.3		53.7 to 71.5		Weight (percentile)							Fluoxetine (group 1)	38	46.9	31.1	2,117	36.7 to 56.7	Group 1 = 2	Tricyclic antidepressants (group 2)	46	63.7	28.4		55.1 to 72.0		Comparison (group 3)	36	55.4	30.1		45.1 to 65.6		Clearly defined groups:Yes Selection bias: Unclear how many women were initially approached Method ng adequaat: yes Adequate exposure assessment method: yes Impact assessor blinded : yes Follow-up: yes Selective loss to follow-up: Unclear Identification confounders and correction in analysis: yes, many possible confounders were taken into account Financiering: no evident conflict of interest Other:
Child Characteristics and Group	N	Mean	SD	all	95% CI	Significant (between-group Differences (one-way ANOVA))																																																																																																																																																																																														
Characteristics at birth																																																																																																																																																																																																				
Gestational age (weeks)				2,119																																																																																																																																																																																																
Fluoxetine (group 1)	40	39.5	1.0		38.5 to 40.0																																																																																																																																																																																															
Tricyclic antidepressants (group 2)	46	38.9	1.4		38.5 to 39.3																																																																																																																																																																																															
Comparison (group 3)	36	39.7	1.0		39.1 to 40.3																																																																																																																																																																																															
Weight (kg)																																																																																																																																																																																																				
Fluoxetine (group 1)	40	3413.9	608.7	2,119	3190.4 to 3637.3																																																																																																																																																																																															
Tricyclic antidepressants (group 2)	46	3318.9	515.1		3165.3 to 3472.9																																																																																																																																																																																															
Comparison (group 3)	36	3398.3	515.1		3217.3 to 3579.4																																																																																																																																																																																															
Characteristics at follow-up																																																																																																																																																																																																				
Age (months)				2,118		Group 1 = 3																																																																																																																																																																																														
Fluoxetine (group 1)	39	28.0	10.9		24.5 to 31.5																																																																																																																																																																																															
Tricyclic antidepressants (group 2)	46	33.3	12.3		29.0 to 36.9																																																																																																																																																																																															
Comparison (group 3)	36	41.6	19.4		35.1 to 48.2																																																																																																																																																																																															
Head circumference (percentile)																																																																																																																																																																																																				
Fluoxetine (group 1)	39	43.7	26.3	2,118	35.2 to 52.1																																																																																																																																																																																															
Tricyclic antidepressants (group 2)	46	48.5	24.5		41.2 to 55.7																																																																																																																																																																																															
Comparison (group 3)	36	54.1	23.0		46.3 to 61.9																																																																																																																																																																																															
Height (percentile)																																																																																																																																																																																																				
Fluoxetine (group 1)	39	51.3	30.1		41.5 to 61.0																																																																																																																																																																																															
Tricyclic antidepressants (group 2)	46	62.2	25.4		54.4 to 69.7																																																																																																																																																																																															
Comparison (group 3)	36	62.6	26.3		53.7 to 71.5																																																																																																																																																																																															
Weight (percentile)																																																																																																																																																																																																				
Fluoxetine (group 1)	38	46.9	31.1	2,117	36.7 to 56.7	Group 1 = 2																																																																																																																																																																																														
Tricyclic antidepressants (group 2)	46	63.7	28.4		55.1 to 72.0																																																																																																																																																																																															
Comparison (group 3)	36	55.4	30.1		45.1 to 65.6																																																																																																																																																																																															

Reference	Study type	Characteristics	Intervention (I)	Controls (C)	Outcome measures and follow-up time	Results	Quality assessment study
							-small sample size -secondary outcome measurement

Reference	Study type	Characteristics	Intervention (I)	Controls (C)	Outcome measures and follow-up time	Results	Quality assessment study																																																							
Oberlander, 2004	Prospective cohort study N=51	Inclusion: Cases: consecutive prospective recruitment during pregnancy of women with 2nd and 3rd trimester exposure to single-agent SSRI from 1996-2000 Controls: recruitment postpartum. Criteria: no mental illness, term birth, no psychotropic medication, no NICU admission	Single agent SSRI N=25 Dose at delivery (mean/day): Paroxetine 22.2 (10-40mg) Fluoxetine 21.3 (10-30mg) Sertraline 81.3 (50-150) (second group SSRI and clonazepam N=18 not included for our guideline)	Control N=23	1) gestational age at birth 2) growth parameters at birth 3) Apgar score (1 and 5 minute) 4) evidence of transient neonatal symptoms suggesting altered adaptation in the newborn period (jitteriness, respiratory difficulty, hypoglycemia, lethargy, weak or absent cry, or desaturation on feeding) 5) presence of major anomalies 6) admission for observational unit or special care nursery 7) duration of hospital stay	4) Transient neonatal symptoms in SSRI group 25% (7/28; fluoxetine N=3, paroxetine N=3, sertraline N=1), control group 9% (2/23) -Respiratory distress was the most prominent symptom - Length of prenatal SSRI exposure or maternal dose did not vary between infants with and without poor adaptation -Differences in drug levels between SSRI and control infants were not significant (p=0.08). -BSDI assessment at 2 and 8 months of age: no significant difference Table 2. Background Characteristics of Infants Exposed to Prenatal Psychotropic Medication^{a,b} <table><tr><th rowspan="2">Characteristic</th><th colspan="3">Exposure Group</th></tr><tr><th>Control (N = 23)</th><th>Group 1 SSRI Alone (N = 28)^c</th><th>Group 2 SSRI + SSRI + (N = 18)^d</th></tr><tr><td>Gestational age at birth, wk</td><td>39.3 (1.4)</td><td>39.4 (1.5)</td><td>39.5 (1.1)</td></tr><tr><td>Weight, g</td><td>3485 (419)</td><td>3388 (448)</td><td>3553 (432)</td></tr><tr><td>Length, cm</td><td>51.6 (2.4)</td><td>51.9 (3.2)</td><td>51.8 (2.2)</td></tr><tr><td>Head circumference, cm</td><td>35.2 (1.8)</td><td>34.2 (1.4)</td><td>34.8 (1.0)</td></tr><tr><td>Apgar score 1 min, median</td><td>8</td><td>7</td><td>8</td></tr><tr><td>Apgar score 5 min, median</td><td>9</td><td>9</td><td>9</td></tr><tr><td>Breast fed, %</td><td>91</td><td>74</td><td>72</td></tr><tr><td>Length of stay, d</td><td>3.4 (0.8)</td><td>3.2 (1.1)</td><td>3.9 (2.0)</td></tr><tr><td>MDI^e at 2 mo</td><td>96.7 (7.8)</td><td>97.0 (8.3)</td><td>94.0 (5.2)</td></tr><tr><td>PDI^e at 2 mo</td><td>102.6 (7.3)</td><td>104.8 (6.1)</td><td>102.9 (6.2)</td></tr><tr><td>MDI^e at 8 mo</td><td>99.4 (5.6)</td><td>100.7 (6.4)</td><td>97.2 (4.5)</td></tr><tr><td>PDI^e at 8 mo</td><td>97.0 (9.1)</td><td>91.5 (9.6)</td><td>93.1 (8.6)</td></tr></table> ^a Differences between groups were not significant for any variables. ^b Values are mean (SD) unless otherwise specified. ^c 17 = paroxetine, 7 = fluoxetine, 4 = sertraline. ^d 16 = paroxetine, 2 = fluoxetine. ^e MDI and PDI from Bayley Scales of Infant Development. ³⁰ Abbreviations: MDI = Mental Developmental Index, PDI = Psychomotor Developmental Index, SSRI = selective serotonin reuptake inhibitor.	Characteristic	Exposure Group			Control (N = 23)	Group 1 SSRI Alone (N = 28) ^c	Group 2 SSRI + SSRI + (N = 18) ^d	Gestational age at birth, wk	39.3 (1.4)	39.4 (1.5)	39.5 (1.1)	Weight, g	3485 (419)	3388 (448)	3553 (432)	Length, cm	51.6 (2.4)	51.9 (3.2)	51.8 (2.2)	Head circumference, cm	35.2 (1.8)	34.2 (1.4)	34.8 (1.0)	Apgar score 1 min, median	8	7	8	Apgar score 5 min, median	9	9	9	Breast fed, %	91	74	72	Length of stay, d	3.4 (0.8)	3.2 (1.1)	3.9 (2.0)	MDI ^e at 2 mo	96.7 (7.8)	97.0 (8.3)	94.0 (5.2)	PDI ^e at 2 mo	102.6 (7.3)	104.8 (6.1)	102.9 (6.2)	MDI ^e at 8 mo	99.4 (5.6)	100.7 (6.4)	97.2 (4.5)	PDI ^e at 8 mo	97.0 (9.1)	91.5 (9.6)	93.1 (8.6)	Clearly defined groups: Yes Selection bias: controls with NICU admission were excluded. Consecutive recruitment. Adequate exposure assessment method: Yes Method of assessing the outcome appropriately: Yes Impact assessor blinded: partially Follow-up: Unclear. Seems like there was no standard follow up appointment. Patients reported with symptoms. Selective loss to follow up: possible although follow up of early neonatal symptoms is short and therefore unlikely to be missed. Identification confounders and correction in analysis: No Funding: No evident conflict of interest
Characteristic	Exposure Group																																																													
	Control (N = 23)	Group 1 SSRI Alone (N = 28) ^c	Group 2 SSRI + SSRI + (N = 18) ^d																																																											
Gestational age at birth, wk	39.3 (1.4)	39.4 (1.5)	39.5 (1.1)																																																											
Weight, g	3485 (419)	3388 (448)	3553 (432)																																																											
Length, cm	51.6 (2.4)	51.9 (3.2)	51.8 (2.2)																																																											
Head circumference, cm	35.2 (1.8)	34.2 (1.4)	34.8 (1.0)																																																											
Apgar score 1 min, median	8	7	8																																																											
Apgar score 5 min, median	9	9	9																																																											
Breast fed, %	91	74	72																																																											
Length of stay, d	3.4 (0.8)	3.2 (1.1)	3.9 (2.0)																																																											
MDI ^e at 2 mo	96.7 (7.8)	97.0 (8.3)	94.0 (5.2)																																																											
PDI ^e at 2 mo	102.6 (7.3)	104.8 (6.1)	102.9 (6.2)																																																											
MDI ^e at 8 mo	99.4 (5.6)	100.7 (6.4)	97.2 (4.5)																																																											
PDI ^e at 8 mo	97.0 (9.1)	91.5 (9.6)	93.1 (8.6)																																																											
Oberlander, 2006	Retrospective cohort study N=107877	Data from the British Columbia Linked Health Database between April 1, 1997, and March 31, 2002 (all registered live births in British Columbia)	2 groups: 1) <u>The SSRI group</u> : neonates of depressed mothers with SSRI prescription >49 after conception, no	3) <u>Nonexposed</u> control group N=92192	- birth weight (grams and incidence of birth weight <p10), - percentage born <37 weeks, - length of hospitalstay >3 days - incidence of adverse neonatal symptoms (RDS, jaundice, convulsions, or feeding difficulties).	Birth weight and GA for SSRI exposed infants (group 1) were significantly less than for non-exposed infants of depressed mothers (group 2), as was the proportion of infants born at less than 37 weeks (95% confidence interval [CI], -1 to -64, -0.25 to -0.45, and -0.009 to -0.04, respectively), although differences in the incidence of birth weight <p10 for GA were not significant. An increased proportion of SE-D infants had: - neonatal respiratory distress (13.9% vs 7.8%),	Clearly defined groups: yes Selection bias: not likely Adequate exposure assessment method: Yes. Method of assessing the outcome appropriately: Yes.																																																							

Reference	Study type	Characteristics	Intervention (I)	Controls (C)	Outcome measures and follow-up time	Results	Quality assessment study
			other psychiatric medication. N= 1451 2) <u>Depression only group</u> (no medication) N=14234			- jaundice (9.4% vs 7.5%), - feeding problems (3.9% vs 2.4%) Compared with DE infants (95% CI of difference, 0.042-0.079, 0.003-0.334, and 0.005-0.025, respectively). Controlled for variables that reflect the severity of illness, the apparent effects of SSRIs generally disappeared, except the effect on RDS remained large and significant, and birthweight <p10.	Impact assessor blinded: No, retrospective design Follow-up: number patients with incomplete information not reported, but seems adequate. Selective loss to follow up: unlikely Identification confounders and correction in analysis: Yes. Propensity score matching was used to eliminate bias due to confounders. Funding: no evident conflict of interest

Reference	Study type	Characteristics	Intervention (I)	Controls (C)	Outcome measures and follow-up time	Results	Quality assessment study
Pastuszak, 1993	Prospective patient controlled study	Inclusion: All women that contacted one of the TIS during pregnancy. There were no differences in any of the characteristics of the women using fluoxetine across the four participating centers.	Fluoxetine use in 1st trimester of pregnancy (mean daily dose of 25.8mg range 10-80mg) N= 128	1. nonteratogen medication users (NTC) N=128 2. Tricyclic antidepressants users (TC) N= 74	Telephone interview 8-12 months after the expected date of delivery. Primary outcomes: - Major congenital anomalies - Weight gain (mother) - Gestational age with delivery - Birth weight - Type of delivery - miscarriage	No statistic significance between the groups for major congenital anomalies, gestational age with delivery, birth weight and type of delivery. There was a tendency for a higher percentage of miscarriages in the 128 fluoxetine patients compared with the NTC group, but it did not reach statistical significance 14.8% vs 7.8%, RR 1.9, 95% CI 0.92-3.92.	Clearly defined groups: Yes. Selection bias: No. But each fluoxetine user was only age-matched to two controls. No exclusion criteria. Adequate exposure assessment method: Yes. Also dosage info. Method of assessing the outcome appropriately: Yes. Telephone interview. Clearly described outcomes. Follow-up: Telephone interview 8-12 months after the expected date of delivery. Selective loss to follow up: No loss to follow up. Identification confounders and correction in analysis: Maternal characteristics (obstetric history, ethanol and cigarette use) were also compared. But they did no correction for confounders. Funding: Not described.
Rampono, 2009	Prospective observational study N=57	Inclusion: mothers treated with antidepressants during pregnancy, and untreated controls were recruited <u>opportunistically</u> (18 – 32 weeks of pregnancy) Exclusion: known substance abusers, use of other medication known to alter infant	N=27 SSRI Citalopram N=9 Escitalopram N=8 Sertraline N=6 Fluoxetine N=2 Fluvoxamine N=1 Paroxetine N=1 Dose in mg; median (IQR): Cital. 20(20-30) Escital. 20(10-28) Sertral. 50(44-100)	N=30 Untreated Antenatal EPDS>11 in control group 28% (vs 58% in SSRI group)	- Medication intolerance/ withdrawal (Finnegan neonatal abstinence scoring system) - Neonatal behavior (day 3 using the fully validated Brazelton Neonatal Behavioral Assessment Scale) - Restlessness, myoclonus, hyperreflexia, tremor, rigidity, sweating and hyperthermia (all measured with Neonatal serotonin score on 0 – 3 scale)	- Neonatal abstinence scores were significantly higher ($p < 0.05$) in exposed infants than controls on day 1. - Brazelton scores for habituation, social-interactive, motor and autonomic clusters, and serotonin scores were significantly greater ($p < 0.05$) in exposed infants. - Neonates born to control mothers were delivered at later median (IQR) gestational age than those born to mothers in the cases (data not shown) - There were no significant differences between cases and controls for obstetric outcomes (labour, presentation or delivery mode) or for neonatal outcomes (Apgar scores, need for resuscitation, gender, birth weight, or head circumference).	Clearly defined groups: yes Selection bias: possible, opportunistic recruitment Adequate exposure assessment method: Yes Method of assessing the outcome appropriately: Yes Impact assessor blinded: Yes Follow-up: up to 3 days postpartum.

Reference	Study type	Characteristics	Intervention (I)	Controls (C)	Outcome measures and follow-up time	Results	Quality assessment study
		behaviour NB Mothers who delivered infants prematurely, or with congenital anomalies were withdrawn from the study.	Fluox. 30 Fluvox. 150 Parox 40 (Another group of women using SNRI's was analysed, not included for this guideline; n=11)				Selective loss to follow up: -. High loss to follow up:19 mother-infant pairs. Identification confounders and correction in analysis: Characteristics are reported (smoking, alcohol etc), unreported whether differences are statistically significant (alcohol use controls vs SSRI = 11 vs 22%). No correction. Funding: no conflict of interest

Reference	Study type	Characteristics	Intervention (I)	Controls (C)	Outcome measures and follow-up time	Results	Quality assessment study																																																																																																																																																																																										
Sanz, 2005	Retrospective database analysis	Spontaneously reported cases of suspected adverse drug reactions (ADRs) in 72 countries to the WHO Drug Monitoring Centre Causality assessment by the national centres	102 cases of SSRI use and suspected adverse drug reactions Dose: of paroxetine was reported only in 13 cases and ranged from 10 mg to 50 mg per day (mode 20 mg per day).	-	Neonatal withdrawal syndrome <table><thead><tr><th></th><th>Without duplication</th><th>Certain</th><th>Doubtful</th><th>Probably not</th></tr></thead><tbody><tr><td>Paroxetine</td><td>64</td><td>11</td><td>6</td><td>7</td></tr><tr><td>Fluoxetine</td><td>14</td><td>10</td><td>7</td><td>7</td></tr><tr><td>Sertraline</td><td>5</td><td>7</td><td>1</td><td>1</td></tr><tr><td>Citalopram</td><td>7</td><td>6</td><td>1</td><td>6</td></tr><tr><td>Total (%)</td><td>93</td><td>34</td><td>16</td><td>16</td></tr></tbody></table> *Paroxetine was analysed on the basis of paroxetine and fluoxetine. Table 1: Cases reported to the WHO database of the SSRI and neonatal convulsions and/or neonatal withdrawal syndrome associated until the second quarter of 2003.		Without duplication	Certain	Doubtful	Probably not	Paroxetine	64	11	6	7	Fluoxetine	14	10	7	7	Sertraline	5	7	1	1	Citalopram	7	6	1	6	Total (%)	93	34	16	16	A total of 102 cases (reported up to the second quarter of 2003, from 11 different countries) of SSRI use associated with either neonatal convulsions or withdrawal syndrome were identified. Paroxetine was the most commonly reported SSRI with these ADRs. Cases were also reported for fluoxetine, sertraline, and citalopram (not for other) <table><thead><tr><th colspan="2">Number reported*</th><th colspan="2">Number reported*</th></tr></thead><tbody><tr><td colspan="2">Neurological</td><td colspan="2">General</td></tr><tr><td>Withdrawal syndrome neonatal</td><td>65</td><td>Neonatal disorder</td><td>3</td></tr><tr><td>Nervousness</td><td>27</td><td>Melaise</td><td>6</td></tr><tr><td>Crying abnormal</td><td>8</td><td>Encephalopathy neonatal</td><td>1</td></tr><tr><td>Agitation neonatal</td><td>4</td><td>Fever</td><td>2</td></tr><tr><td>Convulsions neonatal</td><td>11</td><td>Headache</td><td>1</td></tr><tr><td>Convulsions grand mal</td><td>2</td><td>Jaundice neonatal</td><td>4</td></tr><tr><td>Tremor</td><td>6</td><td>Hypothermia</td><td>6</td></tr><tr><td>Tremor neonatal</td><td>2</td><td>Total</td><td>23</td></tr><tr><td>Hypertonia</td><td>11</td><td colspan="2">Biochemical changes</td></tr><tr><td>Hypokinesia</td><td>1</td><td>Electrolyte abnormality</td><td>1</td></tr><tr><td>Hyperreflexia</td><td>1</td><td>Hyponatraemia</td><td>2</td></tr><tr><td>Rigors</td><td>3</td><td>Hypocalcaemia</td><td>1</td></tr><tr><td>Torticollis</td><td>1</td><td>Acidosis</td><td>1</td></tr><tr><td>Muscle contractions involuntary</td><td>5</td><td>Creatine phosphokinase increased</td><td>1</td></tr><tr><td>Dyskinesia</td><td>3</td><td>Total</td><td>6</td></tr><tr><td>Oculogyric crisis</td><td>1</td><td colspan="2">Circulatory</td></tr><tr><td>Hypotonia neonatal</td><td>3</td><td>Circulatory failure</td><td>1</td></tr><tr><td>Sleep disorder</td><td>1</td><td>Coma</td><td>1</td></tr><tr><td>Somnolence neonatal</td><td>1</td><td>Abnormal septal defect</td><td>1</td></tr><tr><td>Insomnia</td><td>1</td><td>Total</td><td>3</td></tr><tr><td>Serotonin syndrome</td><td>1</td><td colspan="2">Others</td></tr><tr><td>Total</td><td>158</td><td>Birth premature</td><td>2</td></tr><tr><td colspan="2">Digestive</td><td>Labour premature</td><td>1</td></tr><tr><td>Vomiting</td><td>7</td><td>Pregnancy unintended</td><td>1</td></tr><tr><td>Feeding disorder neonatal</td><td>5</td><td>Placental disorder</td><td>1</td></tr><tr><td>Diarrhoea</td><td>1</td><td>Pneumonia</td><td>1</td></tr><tr><td>Total</td><td>13</td><td>Leucocytosis</td><td>1</td></tr><tr><td colspan="2">Respiratory</td><td>Urinary retention</td><td>1</td></tr><tr><td>Failure to thrive</td><td>1</td><td>Term not accepted in WHO-ART</td><td>13</td></tr><tr><td>Apnoea neonatal</td><td>1</td><td>Term under assessment for WHO-ART</td><td>4</td></tr><tr><td>Respiratory depression neonatal</td><td>2</td><td>Total</td><td>25</td></tr><tr><td>Respiratory disorder</td><td>1</td><td></td><td></td></tr><tr><td>Dyspnoea</td><td>1</td><td></td><td></td></tr><tr><td>Rhinitis</td><td>1</td><td></td><td></td></tr><tr><td>Cyanosis neonatal</td><td>1</td><td></td><td></td></tr><tr><td>Hypoventilation</td><td>1</td><td></td><td></td></tr><tr><td>Total</td><td>9</td><td></td><td></td></tr></tbody></table> *Several terms might have been reported in the same case report. Table 2: Symptoms (WHO preferred terms) concomitantly reported with neonatal withdrawal syndrome and/or neonatal convulsions on the 51 cases of neonatal withdrawal syndrome associated with paroxetine	Number reported*		Number reported*		Neurological		General		Withdrawal syndrome neonatal	65	Neonatal disorder	3	Nervousness	27	Melaise	6	Crying abnormal	8	Encephalopathy neonatal	1	Agitation neonatal	4	Fever	2	Convulsions neonatal	11	Headache	1	Convulsions grand mal	2	Jaundice neonatal	4	Tremor	6	Hypothermia	6	Tremor neonatal	2	Total	23	Hypertonia	11	Biochemical changes		Hypokinesia	1	Electrolyte abnormality	1	Hyperreflexia	1	Hyponatraemia	2	Rigors	3	Hypocalcaemia	1	Torticollis	1	Acidosis	1	Muscle contractions involuntary	5	Creatine phosphokinase increased	1	Dyskinesia	3	Total	6	Oculogyric crisis	1	Circulatory		Hypotonia neonatal	3	Circulatory failure	1	Sleep disorder	1	Coma	1	Somnolence neonatal	1	Abnormal septal defect	1	Insomnia	1	Total	3	Serotonin syndrome	1	Others		Total	158	Birth premature	2	Digestive		Labour premature	1	Vomiting	7	Pregnancy unintended	1	Feeding disorder neonatal	5	Placental disorder	1	Diarrhoea	1	Pneumonia	1	Total	13	Leucocytosis	1	Respiratory		Urinary retention	1	Failure to thrive	1	Term not accepted in WHO-ART	13	Apnoea neonatal	1	Term under assessment for WHO-ART	4	Respiratory depression neonatal	2	Total	25	Respiratory disorder	1			Dyspnoea	1			Rhinitis	1			Cyanosis neonatal	1			Hypoventilation	1			Total	9			Retrospective analysis No control group Describing data No information on women's characteristics and possible confounders Causality not sure Co-medication: Of the 51 cases of neonatal withdrawal syndrome associated with paroxetine, 43 were exposed only to this compound, and in eight there were other concomitant pharmacological treatments Funding: No conflict of interest
	Without duplication	Certain	Doubtful	Probably not																																																																																																																																																																																													
Paroxetine	64	11	6	7																																																																																																																																																																																													
Fluoxetine	14	10	7	7																																																																																																																																																																																													
Sertraline	5	7	1	1																																																																																																																																																																																													
Citalopram	7	6	1	6																																																																																																																																																																																													
Total (%)	93	34	16	16																																																																																																																																																																																													
Number reported*		Number reported*																																																																																																																																																																																															
Neurological		General																																																																																																																																																																																															
Withdrawal syndrome neonatal	65	Neonatal disorder	3																																																																																																																																																																																														
Nervousness	27	Melaise	6																																																																																																																																																																																														
Crying abnormal	8	Encephalopathy neonatal	1																																																																																																																																																																																														
Agitation neonatal	4	Fever	2																																																																																																																																																																																														
Convulsions neonatal	11	Headache	1																																																																																																																																																																																														
Convulsions grand mal	2	Jaundice neonatal	4																																																																																																																																																																																														
Tremor	6	Hypothermia	6																																																																																																																																																																																														
Tremor neonatal	2	Total	23																																																																																																																																																																																														
Hypertonia	11	Biochemical changes																																																																																																																																																																																															
Hypokinesia	1	Electrolyte abnormality	1																																																																																																																																																																																														
Hyperreflexia	1	Hyponatraemia	2																																																																																																																																																																																														
Rigors	3	Hypocalcaemia	1																																																																																																																																																																																														
Torticollis	1	Acidosis	1																																																																																																																																																																																														
Muscle contractions involuntary	5	Creatine phosphokinase increased	1																																																																																																																																																																																														
Dyskinesia	3	Total	6																																																																																																																																																																																														
Oculogyric crisis	1	Circulatory																																																																																																																																																																																															
Hypotonia neonatal	3	Circulatory failure	1																																																																																																																																																																																														
Sleep disorder	1	Coma	1																																																																																																																																																																																														
Somnolence neonatal	1	Abnormal septal defect	1																																																																																																																																																																																														
Insomnia	1	Total	3																																																																																																																																																																																														
Serotonin syndrome	1	Others																																																																																																																																																																																															
Total	158	Birth premature	2																																																																																																																																																																																														
Digestive		Labour premature	1																																																																																																																																																																																														
Vomiting	7	Pregnancy unintended	1																																																																																																																																																																																														
Feeding disorder neonatal	5	Placental disorder	1																																																																																																																																																																																														
Diarrhoea	1	Pneumonia	1																																																																																																																																																																																														
Total	13	Leucocytosis	1																																																																																																																																																																																														
Respiratory		Urinary retention	1																																																																																																																																																																																														
Failure to thrive	1	Term not accepted in WHO-ART	13																																																																																																																																																																																														
Apnoea neonatal	1	Term under assessment for WHO-ART	4																																																																																																																																																																																														
Respiratory depression neonatal	2	Total	25																																																																																																																																																																																														
Respiratory disorder	1																																																																																																																																																																																																
Dyspnoea	1																																																																																																																																																																																																
Rhinitis	1																																																																																																																																																																																																
Cyanosis neonatal	1																																																																																																																																																																																																
Hypoventilation	1																																																																																																																																																																																																
Total	9																																																																																																																																																																																																
Sivojelezova, 2005	Prospective patient controlled study N=396	Inclusion: The women were recruited from the cohort of pregnant women or women planning pregnancy who contacted the Motherisk Program	Citalopram use N=132 Only mother-infant pairs with medication exposure during the period of	1. Disease-matched Group (other SSRI use) N=132 2. Non teratogen group N=132	Telephone follow-up interview Risk of adverse pregnancy outcome, birth defects and neonatal complications. (Major malformations were defined as structural and/or	Although the rate of perinatal complications following third-trimester exposure to citalopram did not differ statistically from that of the unexposed group of women, there was a 4-fold increased risk of need for the NICU (relative risk, 4.2 [95% CI 1.71-10.26])	Clearly defined groups: Yes. Selection bias: Selection criteria not clearly described. Selection and measurement method was clearly described. Groups were matched for maternal age and gestational																																																																																																																																																																																										

Reference	Study type	Characteristics	Intervention (I)	Controls (C)	Outcome measures and follow-up time	Results	Quality assessment study																																																																																																		
		from 1999 to 2002 inquiring about the safety of citalopram and other medications in pregnancy Exclusion criteria: Exposure to a known teratogen or a xenobiotic with undetermined safety in pregnancy. Premature infants and infants exhibiting intrauterine growth retardation.	organogenesis were included. Maternal characteristics not statistically different from the disease match comparison except for smoking-> significant difference in comparison with the non exposed group.		functional anomalies that have to be corrected surgically or that may alter the social acceptability of the individual.)	Table II Pregnancy outcome and neonatal characteristics <table><tr><th>Outcomes</th><th>Exposed (N = 132)</th><th>Comparison 1 (N = 132)</th><th>Comparison 2 (N = 132)</th><th>P value</th></tr><tr><td>Pregnancy outcome</td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr><tr><td>Live</td><td>114 (86%)</td><td>115 (87%)</td><td>118 (89%)</td><td>Kruskal-Wallis, 0.69</td></tr><tr><td>SA</td><td>14 (11%)</td><td>13 (10%)</td><td>13 (10%)</td><td></td></tr><tr><td>TA</td><td>2</td><td>1</td><td>0</td><td></td></tr><tr><td>Still birth</td><td>2</td><td>0</td><td>1</td><td></td></tr><tr><td>Ectopic</td><td>0</td><td>3</td><td>0</td><td></td></tr><tr><td>Gestational age at birth</td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr><tr><td>Mean (wk) ± SD</td><td>39.2 ± 1.7</td><td>39.4 ± 2.3</td><td>39.3 ± 1.8</td><td>Kruskal-Wallis, 0.69</td></tr><tr><td>Preterm (< 37 wk)</td><td>11</td><td>10</td><td>5</td><td>Kruskal-Wallis, 0.25</td></tr><tr><td>Full term (≥ 37 wk)</td><td>103</td><td>105</td><td>113</td><td></td></tr><tr><td>Birth weight</td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr><tr><td>Mean (g) ± SD</td><td>3540 ± 530</td><td>3577 ± 612</td><td>3638 ± 474</td><td>ANOVA, 0.15</td></tr><tr><td>Major malformations</td><td>N = 108 1 (0.9%)</td><td>N = 135 3 (2.4%)</td><td>N = 138 1 (0.8%)</td><td>χ^2, 0.64/0.52</td></tr></table> SA, Spontaneous abortion; TA, therapeutic abortion; ANOVA, analysis of variance. Table IV Perinatal complications in infants exposed vs. infants unexposed to citalopram in the third trimester <table><tr><th></th><th>T3 exposure (N = 63)</th><th>Non-T3 exposure (N = 158)</th><th>Relative risk (95% CI)</th></tr><tr><td>Complications in general</td><td></td><td></td><td></td></tr><tr><td>Yes</td><td>20 (32%)</td><td>33 (21%)</td><td>1.5 (1.0-2.4)</td></tr><tr><td>No</td><td>43 (68%)</td><td>125 (79%)</td><td></td></tr><tr><td>NICU admission</td><td></td><td></td><td></td></tr><tr><td>Yes</td><td>10 (16%)</td><td>6 (4%)</td><td>4.2 (1.7-10.3)</td></tr><tr><td>No</td><td>53 (84%)</td><td>152 (96%)</td><td></td></tr></table> T3, Third-trimester exposure; CI, confidence interval; NICU, neonatal intensive care unit.	Outcomes	Exposed (N = 132)	Comparison 1 (N = 132)	Comparison 2 (N = 132)	P value	Pregnancy outcome					Live	114 (86%)	115 (87%)	118 (89%)	Kruskal-Wallis, 0.69	SA	14 (11%)	13 (10%)	13 (10%)		TA	2	1	0		Still birth	2	0	1		Ectopic	0	3	0		Gestational age at birth					Mean (wk) ± SD	39.2 ± 1.7	39.4 ± 2.3	39.3 ± 1.8	Kruskal-Wallis, 0.69	Preterm (< 37 wk)	11	10	5	Kruskal-Wallis, 0.25	Full term (≥ 37 wk)	103	105	113		Birth weight					Mean (g) ± SD	3540 ± 530	3577 ± 612	3638 ± 474	ANOVA, 0.15	Major malformations	N = 108 1 (0.9%)	N = 135 3 (2.4%)	N = 138 1 (0.8%)	χ^2 , 0.64/0.52		T3 exposure (N = 63)	Non-T3 exposure (N = 158)	Relative risk (95% CI)	Complications in general				Yes	20 (32%)	33 (21%)	1.5 (1.0-2.4)	No	43 (68%)	125 (79%)		NICU admission				Yes	10 (16%)	6 (4%)	4.2 (1.7-10.3)	No	53 (84%)	152 (96%)		age. But other demographic matches/differences were not described. NB. Premature infants and infants exhibiting intrauterine growth retardation were excluded. Adequate exposure assessment method: Yes. Method of assessing the outcome appropriately: Yes. Impact assessor blinded: No. Follow-up: 1999-2002, fixed intervals for follow up Selective loss to follow up: Not described. Identification confounders and correction in analysis: No correction for smoking. The exposure group had significant more smokers. Funding: Not described. Clearly defined groups: Yes. Selection bias: not likely although it was not reported whether recruitment was consecutive Adequate exposure assessment method: Yes Method of assessing the outcome appropriately: Not clearly reported Impact assessor blinded: Not reported
Outcomes	Exposed (N = 132)	Comparison 1 (N = 132)	Comparison 2 (N = 132)	P value																																																																																																					
Pregnancy outcome																																																																																																									
Live	114 (86%)	115 (87%)	118 (89%)	Kruskal-Wallis, 0.69																																																																																																					
SA	14 (11%)	13 (10%)	13 (10%)																																																																																																						
TA	2	1	0																																																																																																						
Still birth	2	0	1																																																																																																						
Ectopic	0	3	0																																																																																																						
Gestational age at birth																																																																																																									
Mean (wk) ± SD	39.2 ± 1.7	39.4 ± 2.3	39.3 ± 1.8	Kruskal-Wallis, 0.69																																																																																																					
Preterm (< 37 wk)	11	10	5	Kruskal-Wallis, 0.25																																																																																																					
Full term (≥ 37 wk)	103	105	113																																																																																																						
Birth weight																																																																																																									
Mean (g) ± SD	3540 ± 530	3577 ± 612	3638 ± 474	ANOVA, 0.15																																																																																																					
Major malformations	N = 108 1 (0.9%)	N = 135 3 (2.4%)	N = 138 1 (0.8%)	χ^2 , 0.64/0.52																																																																																																					
	T3 exposure (N = 63)	Non-T3 exposure (N = 158)	Relative risk (95% CI)																																																																																																						
Complications in general																																																																																																									
Yes	20 (32%)	33 (21%)	1.5 (1.0-2.4)																																																																																																						
No	43 (68%)	125 (79%)																																																																																																							
NICU admission																																																																																																									
Yes	10 (16%)	6 (4%)	4.2 (1.7-10.3)																																																																																																						
No	53 (84%)	152 (96%)																																																																																																							
Suri, 2004	Prospective cohort study N=62	Inclusion: outpatient women between the ages of 18 and 45 in the first trimester of pregnancy with either a history of major depressive disorder or no psychiatric history (for the control group). Exclusion: presence of psychotic symptoms, use of medications that are known to adversely affect the	Group 2: Depressed no fluoxetine (N=18) Group 3: Depressed Fluoxetine (N=28) Majority are Caucasian, well-educated subjects of high socioeconomic status Dose: mean dose	Group 1: Controls (N=16)	Primary outcomes: infant gestational age, birth weight, Apgar score, and admission to the neonatal intensive care unit.	Analyzable data were available for 62 women. No significant differences were found in outcome variables between those women with exposure to medication and=or prenatal depressed mood and those women without a history of depression.																																																																																																			

Reference	Study type	Characteristics	Intervention (I)	Controls (C)	Outcome measures and follow-up time	Results	Quality assessment study
		fetus, use of other psychotropic medications, presence of suicidality, and use of alcohol, cigarettes, or substances while pregnant. Study entry: Structured Clinical Interview for DSM-IV Pregnancy: Subjects were then followed once in each trimester with administration of the Center for Epidemiologic Studies Depression Scale (CES-D) (cut-off 16). The presence or absence of active major or minor depression was confirmed with the SCID-Mood Module and Research Diagnostic Criteria (RDC) respectively.	fluoxetine was 30.98 ± 15.67 mg and the mean duration of fluoxetine exposure was 29.82 ± 10.14 weeks				Follow-up: September 1996-September 1999 Selective loss to follow up: Unlikely, 62/64. Identification confounders and correction in analysis: Women with alcohol use and women smoking were excluded. Funding: by a grant from Eli Lilly and Company. (= farmaceutisch bedrijf)

Reference	Study type	Characteristics	Intervention (I)	Controls (C)	Outcome measures and follow-up time	Results	Quality assessment study
Toh, 2009	Retrospective cohort study	Inclusion criteria: Women with non-malformed infants. Exclusion criteria: Women who used both SSRIs and non-SSRI antidepressants (n = 18), and those who initiated antidepressive medications during pregnancy (n = 47) N= 5961	N=251 Discontinuers SSRI (Stopped before end of first trimester) SSRI N=106) Continuers SSRI (N=86) Other antidepressants non-SSRI (N=59) (separate analysis)	N=5710	Outcomes: -Preterm delivery (<37 weeks) -SGA (birth weight <10th percentile)	Preterm delivery: Only SSRI users (controls N=415) - SSRI whole group AOR 1.12, 95% CI 0.64-1.95(cases N=17) - Discontinue SSRI AOR 1.01, 95% CI 0.64-1.95 (cases N=8) - Continue SSRI AOR 1.27, 95% CI 0.59-2.76 (cases N=9) SGA: Only SSRI users (controls N=408) - SSRI whole group AOR 1.68, 95% CI 1.03-2.74 (cases N=21) - Discontinue SSRI AOR 0.81, 95% CI 0.35-1.90 (cases N=6) - Continue SSRI AOR 3.01, 95% CI 1.65-5.47 (cases N=15)	Clearly defined groups:Yes Selection bias: Adequate exposure assessment method: Yes. But no information available about distribution of SSRI separately. Method of assessing the outcome appropriately: Telephone interview -> Recall bias possible -> underreporting SSRI use. Impact assessor blinded: No. Follow-up: 1998 and 2008 Selective loss to follow up: Not described. Identification confounders and correction in analysis: Yes. Funding: Not described.
Wen, 2006	Retrospective cohort study	Population of Canadian province of Saskatchewan.	N=972 Poly + Monotherapy SSRI's: Citalopram N=13 Fluoxetine N=533 Fluvoxamine N=121 Paroxetine N=325 Sertraline N=226 Monotherapy SSRI: Citalopram N=1	N=3878 (matched by the year of infant birth, type of institute at birth and mother postal code)	Maternal/pregnancy outcomes: - Preeclampsia - Urinary infection - Gestational diabetes mellitus - Placental previa - Placental abruption Neonatal outcomes: - Low birth weight - Preterm birth - Fetal/infant death - Seizures - Sepsis - Major and minor structural anomalies	Maternal/pregnancy outcomes: -Preeclampsia AOR 1.20, 95% CI 0.90-1.61 -Urinary Infection AOR 1.53, 95% CI 0.76-3.09 -Gestational diabetes Mellitus AOR 1.31, 95% CI 0.86-2.01 -Placental previa AOR 1.20, 95% CI 0.55-2.60 (N <10) -Placental abruption AOR 1.56, 95% CI 0.99-2.46 Neonatal outcomes: - Low birth weight AOR 1.58, 95% CI 1.19-2.11 - Preterm birth AOR, 1.57, 95% CI 1.28-1.92 - Fetal death AOR 2.23, 95% CI 1.01- 4.93 - Seizures AOR 3.87, 95% CI 1.00-14.99 (N <10) - Sepsis AOR 1.41, 95% CI 0.65-3.06 - Major anomalies AOR 0.98, 95% CI 0.59-1.64 - Minor anomalies AOR 1.02, 95% CI 0.69-1.51	Clearly defined groups: yes Selection bias: No description of inclusion and exclusion criteria. The population in Saskatchewan (>90% of the residents are eligible for provincial drug coverage), which reflects the routine practice and reduces selection bias. Adequate exposure assessment method: Yes. Method of assessing the outcome appropriately: Yes. Impact assessor blinded: No.

Reference	Study type	Characteristics	Intervention (I)	Controls (C)	Outcome measures and follow-up time	Results	Quality assessment study
			Fluoxetine N=440 Fluvoxamine N=83 Paroxetine N=238 Sertraline N=169				Follow-up: 1990-2000 Selective loss to follow up: Not described Identification confounders and correction in analysis: Yes. Adjustment for SSRIs in pregnancy, maternal age, receipt of provincial social assistance, drug dependence (alcohol & drugs), parity, multigestation and gestational age. Not adjusted for smoking. Funding: Not described
Wilson, 2011	case-controlled study N= 11923 (20 cases out of a total group of 11923, and 120 controls out of the same group)	Infants delivered at Madigan Army Medical Center from 2003 through 2009. Collected data: maternal age, parity, body mass index, presence or absence of maternal diabetes, chorioamnionitis, fetal gender, use of tobacco, mode of delivery, and use of SSRI medications after 20 weeks gestation	20 cases of PPHN Cases: Only those neonates born at ≥ 34 weeks gestation and verified to have primary PPHN (records were reviewed by an experienced neonatologist) Excl: 1) congenital anomalies known to cause pulm. hypertension 2) cases of meconium aspiration syndrome 3) neonatal pneumonia 4) sepsis	120 controls without PPHN Control: the next six births occurring at the same gestational age as the case	Crude odds ratios (ORs) and confidence intervals (CIs) for PPHN were calculated for the following factors: - SSRI exposure after 20 weeks gestation, - maternal diabetes, - smoking, - obesity, - parity, - advanced maternal age (≥ 35 years old), - chorioamnionitis, - fetal gender and - mode of delivery.	We identified 20 cases of primary PPHN out of 11,923 births for an incidence of 0.17%. Use of SSRIs in the second half of pregnancy was identified in 5% of the controls but none of the cases (OR 1/40, CI 0 to 3). PPHN is not associated with SSRI use in the second half of pregnancy. NB: Mode of delivery was the only factor we found to be associated with PPHN. Specifically, cesarean delivery (CD) prior to the onset of labor increased the risk for PPHN: odds ratio (OR) 1/4.9, confidence interval (CI) 1.7 to 14.0.	Clearly defined groups: yes Selection bias: possible since it is a case control study, but not very likely. Adequate exposure assessment method: yes Method of assessing the outcome appropriately: yes Impact assessor blinded: not applicable Follow-up: unclear Selective loss to follow up: unlikely Identification confounders and correction in analysis: adequate, corrected for the most important causes of PPHN. Funding: not reported

6.5.3 Effecten van SSRI-gebruik in de zwangerschap op het kind - Late effecten

Uitgangsvraag:

1. Is er een associatie tussen SSRI-gebruik in de zwangerschap en late gevolgen op motoriek, cognitie, gedrag en sociaal emotionele ontwikkeling?

Referentie	Type studie	Kenmerken (studie / patiënten)	Interventie (I)	Controle (C)	Uitkomst maten en follow-up duur	Resultaten	Beoordeling kwaliteit studie
Misri, 2006	Observational cohort study All participants were initially recruited between 1997 and 1999. N = 36 Purpose: To assess the behavior of children aged 4-5 years who were antenatally exposed to SSRIs, SSRIs and clonazepam, and no medication (healthy mothers without depression)	From the original cohort of 46 mothers there were 22 (48%) approached to participate in the follow up study. Examinations: Child-Teacher Report Forms were sent to the teachers of the children. Also, demographic data were recorded and the interaction between mother and child. Subsequently, the parent Child Behavior Checklist completed. Finally, the mother of a mental health questionnaire (such as the Hamilton depression and anxiety scales) decreased by a blinded investigator.	Children aged 4-5 years who were exposed antenatally to: 1) SSRI's (n=13) of 2) SSRI's and clonazepam (n=9) Dosering grp 1: Fluoxetine (n=5)= 18±4.5 mg Paroxetine (n=14)= 24±10 mg Sertraline (n=3)= 62±52mg	Children 4-5 years old, of mothers without depression and without medication during pregnancy. (n=14)	Internalizing behavior (measured using the Child Behavior Checklist and Child-Teacher Report Form) Follow up 4-5 years.	Levels of internalizing behaviors did not differ significantly between children with prenatal psychotropic medication exposure and those not exposed. However, as symptoms of maternal anxiety and depression increased, so did reported internalizing behaviors in their children.	Clearly defined groups: + Selection Bias: ?, Composition original cohort not clear Method adequate exposure assessment: adequate? Method of assessing the outcome appropriately: + Impact Assessor blind: + Sufficiently long follow-up: + Selective loss to follow-up: Yes, only 48% were approached to participate in the study. The women turned out to be inaccessible for a reason. Identification and correction confounders in analysis: substance use / abuse is not mentioned Funding: Grant from de British Columbia Medical Services Foundation. Also a contribution from GlaxoSmithKline Inc., Canada. Specifically stated that this is carried out independent research. Other: low-sample size
Nulman, 1997	N=139	Children of 16-30 months old whose mothers during pregnancy within the Motherisk Program (consulting firm for pregnant women) were recruited and antenatally were exposed to fluoxetine or teratogenic	Antenatal exposure to: Group 1: Fluoxetine n = 55 (Group 2: TCA n = 80, excluded) Alcohol consumption was	Antenatally no exposure to teratogenic drugs (possible non-teratogenic drugs). Women had an appointment around the time of the women in the intervention group (within range of 2	Neurocognitive development: -BSID (Children of 16-30 months) -McCarthy Scales of Children's Abilities (>30 mnd) -Carey temperament Scales (tot 24 mnd); - Achenbach Child	The gemiddelde IQ values were similar in all groups (fluoxetine 117 ± 17, control 115 ± 14), even scores on the language test. There was no significant difference in temperament, mood, pair of stimulus, reactivity, activity level, distractibility, and behavioral problems between the groups.	Clearly defined groups: + Selection bias: unclear. 8 women refused participation, no characteristics of Method adequate exposure assessment: ? Maternal dose antidepressants unspecified. Method of assessing the outcome appropriately: +

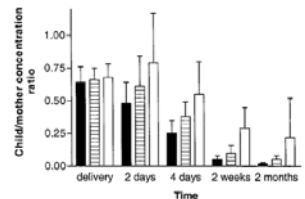
Uitgangsvraag: 1. Is er een associatie tussen SSRI-gebruik in de zwangerschap en late gevolgen op motoriek, cognitie, gedrag en sociaal emotionele ontwikkeling?							
Referentie	Type studie	Kenmerken (studie/patiënten)	Interventie (I)	Controle (C)	Uitkomstmaten en follow-up duur	Resultaten	Beoordeling kwaliteit studie
		medication. Exclusion: women who had stopped with antidepressants before conception, used several other antidepressants, or were unwilling to participate in the follow up.	higher in the intervention groups as well as number of women who smoked.	months). NO depression or anxiety. N=84	Behaviour checklist (>24 mnd); -Reynell Developmental Language Scales (alle leeftijden) (Moeders: Global Assessment Scale, Index of Parental Attitudes)		Impact Assessor blind: + Sufficiently long follow-up: + Selective loss to follow-up: 6 women from the original 80 so not out of 55) were lost to follow up, unclear for some women it went. Identification and correction confounders in analysis: +, many potential confounders included Funding: supported by the "Motherisk Research Fund", Ciba Geigy Canada, Toronto, and a grant from the "Medical Research Council" and the "Pharmaceutical Manufacturers Association" of Canada. Other: low-sample size -of the 80 women who were counseled for participation in the fluoxetine group there were 12 spontaneous abortions, and 7 therapeutic abortions. Interesting outcome measure. -average IQ is very high, population selection? Similar in control and intervention group direction describe potential effect
Nulman, 2002	Prospective cohort study N=40	Children 15-71 months old, whose mothers were recruited in the first trimester of pregnancy for participation. All women were diagnosed with severe depression after an independent psychiatric evaluation, and had indications for antidepressants. Women without depression (16 points	Fluoxetine (20-80 mg) n=40 TCA's n=46	Children of depressed, non-teratogenic drug-exposed women. N=36	BSID and development: BSID-(children of 16-30 months old) McCarthy Scales of Children's Abilities (> 30 months) -Carey Temperament Scales (up to 24 months);-Achenbach Child Behaviour Checklist (> 24 months); -Reynell Developmental	The study showed no adverse effects on cognitive, language or behavioral development in children who were exposed antenatally to fluoxetine. IQ was significantly and negatively associated with the duration of the depression, and language development was negatively associated with number of episodes of depression after childbirth.	Clearly defined groups: + Selection bias: unclear. How many women originally approached? Method adequate assessment of exposure: +. Method of assessing the outcome appropriately: + Impact Assessor blind: + Sufficiently long follow-up: + Selective loss to follow-up?

Uitgangsvraag: 1. Is er een associatie tussen SSRI-gebruik in de zwangerschap en late gevolgen op motoriek, cognitie, gedrag en sociaal emotionele ontwikkeling?							
Referentie	Type studie	Kenmerken (studie / patiënten)	Interventie (I)	Controle (C)	Uitkomst maten en follow-up duur	Resultaten	Beoordeling kwaliteit studie
		less on the CES-D scale) and without medication in the same 2 months as a woman in the intervention group visited the clinic served as control (prospectively recruited). Exclusion: women who had stopped with antidepressants before conception, several antidepressants, or were unwilling to participate in the follow up.			Language Scales (all ages) Depression measured by the CES-D scale (cut off > 16 points = clinically significant depression)		Identification and correction confounders in analysis: +, many potential confounders included Funding: grant from the "Novartis and the Canadian Institutes for Health Research (CIHR) " Other: low-sample size -The correlation between maternal daily dose of fluoxetine and the quality of performance on neurological development tests was not investigated
Oberlander, 2007	Prospective cohort study in tertiary setting. N=36	Children 4 years old whose mothers during pregnancy were consecutively recruited to participate in the study (for all lopendee longitudinal study), Women in the control group were recruited in the neonatal period.	Children 4 years old with antenatal exposure to SSRIs N = 22 (originally 46, but 24 lost to follow up, 52%) SSR: Paroxetine (13) Fluoxetine (6) Sertraline (3)	Children 4 years old with no antenatal exposure to SSRIs, whose mothers had no psychiatric disorder, no drug use and no psychotropic or antidepressant medication, and who had given birth at term. N = 14 (original cohort 23, but 9 refused participation at follow up)	Externalizing behavior. Measuring instruments: -Child behavior checklist and the -child-teacher report form. -observed child behavior (according to procedure Crowell et al) -Cognition: Wechsler Preschool and Primary Scale of Intelligence-Revised BSID -MDI and PDI Maternal depression: Hamilton Rating Scale for Depression (cutoff	Externalizing behavior was not different in the groups studied. Maternal depression and anxiety disorders in the follow up of 4 years was associated with increased externalizing behavior in the child. Increased externalizing behavior was associated with an increased drug concentration in the umbilical cord (F1, 34 = 6.3, P = .02), but when controlled for maternal depressive symptoms at the age of 4 years then these concentrations only 11.2% for the behavioral outcomes of the child explained. The direct observation was the "persistence score for child behavior" significantly lower in	Clearly defined groups: + Selection Bias: unlikely Method adequate assessment of exposure: +. Method of assessing the outcome appropriately: + Well very much outcome measures included Impact Assessor blind: + Sufficiently long follow-up: + Selective loss to follow-up: very high lost to follow up in both groups (52%), may be selective. Identification and correction confounders in analysis: + / -, drug and alcohol use is not included, or smoking. Bias in the direction of the effect, but since no difference is found not ..

Uitgangsvraag: 1. Is er een associatie tussen SSRI-gebruik in de zwangerschap en late gevolgen op motoriek, cognitie, gedrag en sociaal emotionele ontwikkeling?							
Referentie	Type studie	Kenmerken (studie / patiënten)	Interventie (I)	Controle (C)	Uitkomst maten en follow-up duur	Resultaten	Beoordeling kwaliteit studie
					26 for severe depression) -Parenting Stress Index	the SSRI group. Increased aggressiveness scores were associated with a history of poor neonatal adaptation, even when adjusted for parental stress ($F_{1, 34} = 4.0, P = .03$), however, neither the parents nor the neonatal adaptation reported stress was significant, suggesting that both are important predictors of behavior of the child.	Funding: grant from the British Columbia Medical Services Foundation, an independent grant from GlaxoSmithKline, Inc., Canada. Other: low-sample size

6.6 Lactatie en SSRI-gebruik

Reference	Study type	Characteristics	Intervention (I)	Controls (C)	Outcome measures and follow-up time	Results	Quality assessment study
Epperson, 2003	Non-comparative observational study N=11	Inclusion: women referred by their primary care provider to the Yale Behavioral Gynecology Program for evaluation and consultation regarding the treatment of postpartum depression and/or the use of antidepressants during lactation. Women were counseled regarding the possible risks and benefits of using fluoxetine and other antidepressants while breastfeeding; nonpharmacologic treatments were also discussed. <u>Measurements:</u> 1) 5-HT levels before the mother's initiation of fluoxetine treatment. Mothers then began fluoxetine (initial dose: 20 mg/d) and continued to breastfeed their infants according to their preferred schedule. 2) Postexposure blood sampling occurred 4 to 12 weeks after the initiation of fluoxetine treatment and no sooner than 10 days after a change in fluoxetine dose.	Women who started using fluoxetine in the lactation period. (mother-infant pairs) N=11 Five mothers were taking 20 mg of fluoxetine daily, 4 were taking 30 mg daily, and 2 were taking 40 mg daily. Mean infant age at the start of the study was 16.8 (SD: 8.8) weeks. Six infants were breastfed exclusively; the remaining were breastfed between 3 and 8 times daily and were given supplemental feedings.	-	<u>Maternal and infant transporter blockade</u> was assessed by measurement of platelet 5-HT before and after 4 to 12 weeks of maternal fluoxetine (20–40 mg/d) treatment for postpartum depression. Whole-blood 5-HT levels and plasma fluoxetine and norfluoxetine levels were determined by high-performance liquid chromatography.	Mean maternal postexposure 5-HT levels of 22.9 ng/mL (SD: 12.5) were markedly lower than mean preexposure (baseline) levels of 156.6 ng/mL (SD: 71.4). In contrast, the mean infant pre- and postexposure 5-HT concentrations of 217.1 (SD: 66.5) and 229.9 (SD: 83.5) ng/mL, respectively, were similar. However, the 1 infant with measurable plasma fluoxetine had a substantial decline in 5-HT to 40% of baseline. In samples obtained from the same infant 4 months later, plasma drug levels were undetectable (<1 ng/mL) and the platelet serotonin levels were no longer reduced (12% increase from baseline).	Clearly defined groups: No Selection bias: possibly Adequate exposure assessment method: yes Method of assessing the outcome appropriately: ? Impact assessor blinded: No Follow-up: different for all included women, since the start of therapy differs. Selective loss to follow up: Unclear Identification confounders and correction in analysis: Not reported Funding: Funded by pharmaceutical company (Eli Lilly) Very small sample!
Gentile, 2007 Arch Womens Ment health		Inclusion: Medline, Toxnet, Embase, Current Contents, and PsycInfo indexed articles from 1980 to September 2006. All studies reporting the Milk-to-plasma (M/P) ratio in mothers taking SSRIs while breastfeeding or studies which such an information could be calculated from data reported in the article.			Milk-to-plasma (M/P) ratio	Higher M/P ratios were rarely associated with a clinically significant impact on the babies during the early phases of breastfeeding.	
Heikkinen, 2002	Prospective cohort study N=21	Inclusion: pregnant women using citalopram (cases) or who were not taking any medication (matched controls).	Pregnant women taking citalopram N=11	Pregnant women who were not taking any medication N=10	Primary: plasma and breast milk concentrations of citalopram and metabolites	The mean didesmethylcitalopram-desmethylcitalopram metabolic ratio was significantly higher during pregnancy (54%, $P < .001$) than at 2 months after	Clearly defined groups: No, recruitment procedure unclear.

Reference	Study type	Characteristics	Intervention (I)	Controls (C)	Outcome measures and follow-up time	Results	Quality assessment study
		Assessment: - <u>Pregnancy:</u> 3 checks (physical and US examinations and bloodsamples) - <u>Delivery:</u> Standardized investigation - <u>Early puerperium:</u> Standardized investigation - <u>Follow-up until 1 year:</u> standardized (breastmilk, plasma and examination)	Indication for citalopram: depression (n=6), or panic disorder (n=5) Dose: 20-40 mg a day No significant difference between groups in characteristics except 2 patients in the citalopram group had a habit of light alcohol use during pregnancy	Control group was prospectively matched for confounding obstetric characteristics (age, gravidity, parity, and time and mode of delivery) at time of delivery. 1 of 11 controls dropped out due to protocol violation	Secondary outcomes: <u>Neonatal outcomes:</u> -birth weight, -Apgar score, -umbilical artery pH, -body temperature and -physical examination	delivery, indicating induction of cytochrome P450 (CYP) 2D6 during pregnancy. At delivery, the trough plasma citalopram, desmethylcitalopram, and didesmethylcitalopram concentrations in the infants were 64%, 66%, and 68% of the maternal concentrations, respectively. The citalopram and metabolite concentrations in the milk were 2- to 3-fold higher compared with maternal plasma concentrations, but the infant citalopram and metabolite plasma concentrations were very low or undetectable. The delivery outcome and the neurodevelopment of all infants up to the age of 1 year were normal.  Fig 1. Mean (±SD) child-mother trough concentration ratios for citalopram (CIT, solid bars), desmethylcitalopram (DM-CIT, hatched bars), and didesmethylcitalopram (DDMCIT, open bars) at delivery and at 2 and 4 days (n = 11) and 2 weeks and 2 months (n = 9) after delivery.	Selection bias: Possible. Unclear how many women were initially approached Adequate exposure assessment method: yes Method of assessing the outcome appropriately: unclear Impact assessor blinded: Not described Follow-up: yes Selective loss to follow-up: unlikely (one drop out in control group) Identification confounders and correction in analysis: yes Financiering: <u>Not mentioned!</u> Other: -small sample size -secondary outcome measurement

Reference	Study type	Characteristics	Intervention (I)	Controls (C)	Outcome measures and follow-up time	Results	Quality assessment study																																																																								
Heikkinen, 2003	Prospective cohort study N=21	Inclusion criteria unclear.	N=11 fluoxetine dose from 20 mg to 40 mg once daily Already used fluoxetine before conception n=6 Started taking fluoxetine later during pregnancy N=5 Four of the women with a PD occasionally took a benzodiazepine. (0.5- to 2-mg dose of alprazolam or 1- to 2-mg dose of lorazepam) during pregnancy).	N=10 Breastfeeding women without psychotropic medication who were prospectively matched for confounding obstetric characteristics (age, gravidity, parity, gestational weeks, and mode of delivery) at the time of delivery	maternal and infant plasma and breast milk concentrations norfluoxetine/fluoxetine metabolic ratios mean (SD) child/mother plasma concentration ratios and milk/plasma (M/P) ratios	Relatively low trough fluoxetine/norfluoxetine concentrations during pregnancy (range, 317-850 nmol/L) were measured. The mean norfluoxetine/fluoxetine metabolic ratio was 2.4-fold higher during late pregnancy than at 2 months after delivery (P = .0072). At delivery, the infant plasma fluoxetine and norfluoxetine concentrations were 65% and 72%, respectively, of those found in mothers. The mean estimated infant exposures from breast milk to fluoxetine-norfluoxetine were 2.4% and 3.8% of the maternal weight-adjusted daily dose at age 2 weeks and age 2 months, respectively. Outcomes: Table III. Outcome of infants whose mothers were taking fluoxetine during pregnancy (n = 11) and control infants (n = 10) <table><thead><tr><th>Outcome measure</th><th>Fluoxetine group</th><th>Control group</th><th>P value</th></tr></thead><tbody><tr><td>Weeks' gestation at birth</td><td>39 ± 1.5</td><td>39 ± 1.5</td><td>.22</td></tr><tr><td>Apgar score</td><td></td><td></td><td></td></tr><tr><td>1 min</td><td>7.8 ± 1.2</td><td>8.1 ± 2.2</td><td>.25</td></tr><tr><td>5 min</td><td>8.1 ± 0.9</td><td>8.7 ± 1.6</td><td>.12</td></tr><tr><td>15 min</td><td>8.4 ± 0.8</td><td>7.28 ± 0.09</td><td>.37</td></tr><tr><td>Umbilical artery pH</td><td>7.25 ± 0.07</td><td>7.28 ± 0.09</td><td>.37</td></tr><tr><td>Body temperature at birth (°C)</td><td>36.8 ± 0.6</td><td>36.9 ± 0.4</td><td>.57</td></tr><tr><td>Infant sex (No.)</td><td></td><td></td><td></td></tr><tr><td>Female</td><td>3</td><td>3</td><td></td></tr><tr><td>Male</td><td>8</td><td>7</td><td></td></tr><tr><td>Delivery mode (No.)</td><td></td><td></td><td></td></tr><tr><td>Vaginal</td><td>8</td><td>8</td><td></td></tr><tr><td>Cesarean</td><td>3</td><td>2</td><td></td></tr><tr><td>Malformations</td><td>None</td><td>None</td><td></td></tr><tr><td>Infant weight (g)</td><td></td><td></td><td></td></tr><tr><td>At birth</td><td>3380 ± 390</td><td>3510 ± 550</td><td>.53</td></tr><tr><td>At 12 mo</td><td>9760 ± 1120</td><td>9830 ± 980</td><td>.89</td></tr></tbody></table> There was no main effect of GDM.	Outcome measure	Fluoxetine group	Control group	P value	Weeks' gestation at birth	39 ± 1.5	39 ± 1.5	.22	Apgar score				1 min	7.8 ± 1.2	8.1 ± 2.2	.25	5 min	8.1 ± 0.9	8.7 ± 1.6	.12	15 min	8.4 ± 0.8	7.28 ± 0.09	.37	Umbilical artery pH	7.25 ± 0.07	7.28 ± 0.09	.37	Body temperature at birth (°C)	36.8 ± 0.6	36.9 ± 0.4	.57	Infant sex (No.)				Female	3	3		Male	8	7		Delivery mode (No.)				Vaginal	8	8		Cesarean	3	2		Malformations	None	None		Infant weight (g)				At birth	3380 ± 390	3510 ± 550	.53	At 12 mo	9760 ± 1120	9830 ± 980	.89	Clearly defined groups: No Selection bias: Possibly Adequate exposure assessment method: Yes Method of assessing the outcome appropriately: Outcome is concentration of the drug in the breastmilk, not a clinically relevant outcome. Impact assessor blinded: not reported Selective loss to follow up: Identification confounders and correction in analysis: Smoking and Alcohol use were registered. Funding: not reported Other: 5% comedication but occasionally
Outcome measure	Fluoxetine group	Control group	P value																																																																												
Weeks' gestation at birth	39 ± 1.5	39 ± 1.5	.22																																																																												
Apgar score																																																																															
1 min	7.8 ± 1.2	8.1 ± 2.2	.25																																																																												
5 min	8.1 ± 0.9	8.7 ± 1.6	.12																																																																												
15 min	8.4 ± 0.8	7.28 ± 0.09	.37																																																																												
Umbilical artery pH	7.25 ± 0.07	7.28 ± 0.09	.37																																																																												
Body temperature at birth (°C)	36.8 ± 0.6	36.9 ± 0.4	.57																																																																												
Infant sex (No.)																																																																															
Female	3	3																																																																													
Male	8	7																																																																													
Delivery mode (No.)																																																																															
Vaginal	8	8																																																																													
Cesarean	3	2																																																																													
Malformations	None	None																																																																													
Infant weight (g)																																																																															
At birth	3380 ± 390	3510 ± 550	.53																																																																												
At 12 mo	9760 ± 1120	9830 ± 980	.89																																																																												
Lee, 2004	Prospective cohort study N=74	Inclusion: Cases: mothers contacting the Motherisk program between January 1999 and May 2001 regarding the safety of citalopram during breast-feeding were followed up. Those women who were undergoing citalopram therapy while breastfeeding were placed in group 1. Controls: Those women who opted not to use the drug (regardless of	group 1: women who were depressed and were undergoing citalopram therapy, N=31 Average dose: 25.3±11.4 mg per	group 2: women who were depressed but were not undergoing citalopram therapy (but 7 of 12 women were receiving a different SSRI (paroxetine n=3, sertraline n=2, fluvoxamine n=1 and	adverse events, defined as “any clinical events in the infants for which they may or may not have sought medical attention”. Telephone interviews using standardized questionnaires. Confirmation by direct	No statistically significant difference in the rate of adverse events in the three Groups: Groups: - group 1: 3/31 events - group 2: 0/12 events - group 3: 1/31 events Group 1: one case each of: - colic - decreased feeding, and - irritability/restlessness	Clearly defined groups: yes Selection bias: selected population (women who called for information), but not likely to cause bias. Adequate exposure assessment method: Telephone interview																																																																								

Reference	Study type	Characteristics	Intervention (I)	Controls (C)	Outcome measures and follow-up time	Results	Quality assessment study
		whether they decided on a different form of pharmacologic treatment for their depression) were placed in group 2 (diseasematched control subjects). A healthy control group of women, who contacted the program regarding nonteratogenic exposures and short-term exposures that were known to be compatible with breast-feeding, were enrolled in group 3. These were matched to their group 1 counterparts by maternal age and parity. <u>Comparability:</u> Characteristics were comparable in all three groups (no significant difference in maternal age, parity, education level, marital status, income, gestational age, birthweight, age at follow-up, breastfeeding duration and the age the formula was introduced)	day <u>Mean duration</u> of infant exposure to citalopram through the breast milk: 4.8±3.9 months.	fluoxetine n=1) N=12 group 3: healthy women who were matched to group 1 by maternal age and parity. N=31	contact with the physicians' offices.	The symptoms were considered nonspecific and insignificant by the physicians and medical intervention was not required. In the case of irritability and restlessness, the symptoms were noted after the mother commenced citalopram therapy at 2 months after delivery. Although the physical examination was unremarkable and no medical intervention was needed, breast-feeding was discontinued 2 weeks after the start of therapy, and the symptoms in the infant subsided. Group 3: One mother described 'gassiness'	Method of assessing the outcome appropriately: women were asked to report events. Possible bias Impact assessor blinded: No (mother) Follow-up: adequate (although by phone) Selective loss to follow up: Unlikely Identification confounders and correction in analysis: No, smoking/alcohol/drug use were not reported. Funding: No conflict of interest Other: small study population, power?

Reference	Study type	Characteristics	Intervention (I)	Controls (C)	Outcome measures and follow-up time	Results	Quality assessment study
Oberlander, 2005	Prospective cohort study N=63	Inclusion: Mothers and their infants in the control group were eligible if: - no psychotropic or antidepressant medication use during the pregnancy - the pregnancy was term (37–42 wks) - no history of maternal mental illness. The original criteria for inclusion in the newborn pain study was: - a birth weight ≥ 2500 g and/or - ≥ 37 weeks' gestational age at birth - absence of other prenatal psychotropic drug exposure - congenital heart defects, and/or - central nervous system lesions. Clonazepam (CL) exposure was included in the analysis as a covariate (based on earlier outcomes when no significant difference in behavior was found)	(1) infants with prenatal SSRI exposure alone Total $n = 11$; - fluoxetine, $n = 2$ - paroxetine, $n = 9$ (2) infants with prenatal and postnatal SSRI (via breast milk) exposure Total $n = 30$; - fluoxetine, $n = 6$ - paroxetine, $n = 20$ - sertraline, $n = 4$	(3) control infants ($n = 22$; nonexposed)	1. Biobehavioral responses to acute procedural pain at 2 months of age (-> Comparing Facial action (Neonatal Facial Coding System) and cardiac autonomic reactivity derived from the respiratory activity and heart rate variability (HRV) responses to a painful event (heel-lance)) 2. Measures of maternal mood and drug levels were also obtained, and BSID-II were administered at ages 2 and 8 months. At the 2-month study, maternal mood was assessed by using the Hamilton Rating Scale for Depression	Facial action increased in all groups immediately after the lance but was significantly lower in the pSE group during the lance period. HR among infants in the pSE and ppSE groups was significantly lower during recovery. Using measures of HRV and the transfer relationship between heart rate and respiration, exposed infants had a greater return of parasympathetic cardiac modulation in the recovery period, whereas a sustained sympathetic response continued in control infants. Although postnatal exposure via breast milk was extremely low when infant drug levels could be detected in ppSE infants, changes in HR and HRV from lance to recovery were greater compared among infants with levels too low to be quantified. Neither maternal mood nor the presence of clonazepam influenced pain responses.	Clearly defined groups: Yes Selection bias: No Adequate exposure assessment method: Yes Method of assessing the outcome appropriately: Not described. Impact assessor blinded: Not mentioned Follow-up: Adequate Selective loss to follow up: Unlikely Identification confounders and correction in analysis: No Funding: No conflict of interest
Weissman, 2004	Systematic review	Electronic searches of MEDLINE, PreMEDLINE, Current Contents, Biological Abstracts, and PsycINFO from 1966 through July 2002 followed by bibliographic searches			Infants with recent prenatal exposure and symptomatic infants included in case reports were analyzed separately. Infant plasma levels were standardized against the average maternal level for each drug. The average infant-maternal plasma ratio was calculated for each drug, and correlations of infant plasma level to maternal dose, maternal plasma level, and breast milk level were calculated.	Paroxetine and sertraline usually produce undetectable infant levels. Of drugs currently used, fluoxetine produces the highest proportion (22%) of infant levels that are elevated above 10% of the average maternal level. Based on smaller numbers, the data on citalopram indicate that it produces elevated levels in 17% of infants. The milk-to-plasma ratios for 11 antidepressants had a statistically significant negative association with the percentage of the drug bound to protein.	

7. Implementatie en indicatoren

Implementatie en indicatoren

Een relatief groot deel van vrouwen in de fertile levensfase worden behandeld met SSRI's. De richtlijn 'SSRI-gebruik in de zwangerschap en tijdens de lactatie' biedt handvatten voor een eenduidig en wetenschappelijk onderbouwd praktisch beleid. In het onderstaande wordt een overzicht gegeven van de belangrijkste, door de opstellers van deze richtlijn voorziene, knelpunten bij de toepassing van de richtlijn in de dagelijkse praktijk. Voor een effectieve implementatie is een voortvarende aanpak van deze knelpunten essentieel. Tevens worden een drietal potentiële indicatoren aangegeven waarmee de implementatie van de richtlijn in de praktijk kan worden gevolgd.

Knelpunten op gebied van de organisatie van de zorg

De richtlijn doet geen uitspraak over of de zwangere vrouw met SSRI-gebruik moet worden gevolgd. In de eerste, tweede of derde lijn. Dit zal afhangen van de onderliggende psychiatrische aandoening en andere medische problemen. Essentieel is dat hoe de zwangerschapscontroles zullen worden georganiseerd wordt vastgelegd in een individueel behandelplan in het begin van de zwangerschap. Bij het opstellen van dit behandelplan dient naast de huisarts, 1^e-lijns verloskundige en gynaecoloog ook de psychiater betrokken te zijn.

De effecten van SSRI-gebruik tijdens de zwangerschap op het kind zijn korte- en lange termijn effecten, die te onderscheiden zijn in aangeboren afwijkingen, neonatale ontrekkingsverschijnselen en PPHN. Met betrekking tot het laatste aspect wordt in de richtlijn gesteld in het ziekenhuis dan wel geboortecentrum te bevallen, waar reanimatie mogelijkheden voor de pasgeborene zijn. Er dient dan ook rekening gehouden te worden met een toename van het aantal (poli)klinische bevallingen.

Observatie van de pasgeborene om tekenen van PPHN op te sporen kan gebeuren op de afdeling verloskunde onder begeleiding van de kinderarts gedurende minimaal 12 uur. Dit betekent dat een goede overdracht moet plaatsvinden voor de observatie periode.

Met betrekking tot het optreden van aangeboren afwijkingen is de vorming van een (landelijke) database van groot belang. Alleen op deze manier kan inzicht worden verkregen in de 'exacte' bijwerkingen van deze medicatie op het ongeboren kind.

Zorginstellingen

Het advies om minimaal met de 1^e-lijns verloskundige in het ziekenhuis of een geboortecentrum te bevallen, zal extra capaciteit vragen van de zorginstellingen. Aan de andere kant zal het verblijf in het kraambed, dat in veel ziekenhuizen 48-72 uur bedroeg, teruglopen, gezien de aanbeveling van een minimale observatie periode van 12 uur.

Zorgverlener

Het merendeel van de vrouwen in de fertile levensfase die SSRI's gebruiken, wordt behandeld in de huisartsenpraktijk. Een kleiner deel wordt behandeld door psychiaters. Tot op heden was niet helemaal duidelijk of en door wie deze patiënten zouden moeten worden voorgelicht over een (geplande) zwangerschap. De richtlijn adviseert patiënten hiervoor te verwijzen naar artsen die specifieke kennis op dit gebied hebben. Een lijst van centra waar deze expertise in ieder geval aanwezig is, is te vinden op de website van het recent opgerichte 'Landelijk Kenniscentrum Psychiatrie en Zwangerschap'.

Aan het begin van de zwangerschap wordt in een multidisciplinair overleg een behandelplan opgesteld. Een dergelijk overleg zal via de Verloskundige Samenwerkingsverbanden moeten verlopen. De psychiater maakt (nog) geen deel uit van dit gremium. Hierover dienen zo spoedig mogelijk regionale afspraken gemaakt te worden tussen psychiater en VSV.

Door verkorting van de observatie periode in het ziekenhuis zullen kraamverpleegkundigen vaker geconfronteerd worden met pasgeborenen met neonatale onttrekkingsverschijnselen. Goede voorlichting en scholing voor deze beroepsgroep is obligaat.

De patiënten zijn erbij gebaat dat de adviezen uit deze richtlijn goed worden gecommuniceerd naar alle betrokkenen, zowel zorgverleners als patiënten. Een communicatie plan op landelijk niveau (op te stellen door de verschillende wetenschappelijke verenigingen) en op regionaal niveau (op te stellen door de VSV's) is derhalve van veel belang.

Indicatoren

- Is de psychiater betrokken geweest bij het opstellen van het individuele behandelplan? Of in welk percentage is een psychiater betrokken geweest bij het opstellen van het individuele behandelplan
- Percentage vrouwen met SSRI-gebruik in de zwangerschap dat in het ziekenhuis/geboortecentrum bevalt?
- Percentage vrouwen met SSRI-gebruik in de zwangerschap dat meer dan 12 uur na de bevalling in het ziekenhuis/geboortecentrum blijft?

8. Patiëntenparticipatie – Focusgroep verslag

Richtlijn “SSRI-gebruik in de zwangerschap en tijdens de lactatie”

Verslag focusgroep bijeenkomst op zaterdag 10 april 2010.

In dit document worden de aandachtspunten die volgden uit het focusgroep gesprek van 10 april 2010 op een rijtje gezet.

Doel van het focusgroep gesprek:

Vanuit het patiëntenperspectief inzichtelijk maken hoe de zorg aan vrouwen, die SSRI's gebruiken in en om de zwangerschap, patiënt gericht kan.

Deelnemers aan het focusgroep gesprek:

Er bestaat tot dusver geen patiëntenvereniging specifiek voor deze doelgroep. Voor het organiseren van de focusgroep werden daarom via werkgroepleden patiënten gevraagd deel te nemen, die de polikliniek bezochten en tot de doelgroep behoorden, evenals patiënten die een zwangerschap hadden doorgemaakt met SSRI gebruik (maximaal vijf jaar geleden). Er namen in totaal 7 vrouwen deel, van wie er 6 ten tijde van het gesprek zwanger waren. Er waren drie vrouwen die een eerdere zwangerschap met gebruik van SSRI's hadden doorgemaakt.

De gespreksstructuur:

Het gesprek werd gestructureerd door chronologisch het zorgproces door te spreken: preconceptioneel, gedurende de zwangerschap, de partus, het kraambed, de lactatie periode, en de nazorg. Onderstaand staan de aandachtspunten gegroepeerd naar algemene punten, punten voor het diagnostische proces, de voorlichting, behandeling en nazorg. Als laatste staan aandachtspunten beschreven die gericht zijn aan huisartsen.

Algemene punten, voor verbetering van het multidisciplinaire zorgproces:

- Bovenaan staat: vanaf het moment dat sprake is van zwangerschapswens eenduidige informatie door de verschillende zorgverleners, waaronder psychiater, gynaecoloog, kinderarts, verloskundige en de huisarts. De meeste deelnemers hebben vervelende ervaring met verschillende uitspraken door verschillende zorgverleners, wat vooral gezien de onderliggende problematiek bij deze vrouwen erg onwenselijk is en tot extra zorgen leidt.
 - Er wordt aangegeven dat het fijn zou zijn als er kortere lijnen zijn tussen de verschillende zorgverleners. Contact opnemen met elkaar alvorens een besluit te nemen over wel of geen medicatie, wisselen van medicatie etc. met wederom als

doel: (na onderling overleg) eenduidige informatie(en behandeling) verstrekken aan de patiënt.

- De deelnemers benadrukken dat de informatievoorziening t.a.v. SSRI gebruik en zwangerschap in ieder geval zou moeten worden verstrekt door degene die de medicatie heeft voorgeschreven. Als de zwangerschapswens er is, dan zou er een preconceptioneel consult moeten plaatsvinden met degene die de zwangerschap gaat begeleiden.
- Veel vrouwen zoeken voor informatie op internet onder andere omdat zij ervaren dat de informatievoorziening nogal eens beperkt is. Naast dat het niet duidelijk is waar informatie gevonden kan worden, leidt het soms ook tot onrust. Allen zijn het erover eens dat het belangrijk is dat de beroepsgroep ook zorg zou dragen voor betrouwbare informatie via internet. Er is ook behoefte aan een vertaling van de richtlijn die kan dienen als patiënteninformatie.
- Belangrijkste punten waarover vanaf preconceptie eenduidige informatie over verstrekt zou moeten worden zijn:
 - wel of niet door blijven gebruiken in de zwangerschap,
 - effecten van medicatie op het kind,
 - (is een geavanceerde echo geïndiceerd, en zo ja waarom.)
 - moet je in het ziekenhuis bevallen,
 - wat gebeurt er na de bevalling met je kind (blijven ter observatie? zo ja hoe lang, en bij moeder of op medium care, en waarom),
 - kan borstvoeding veilig gegeven worden.
- Het komt dus neer op eenduidigheid, kennis en vertrouwen uitstralen.

Specifieke aandachtspunten per zorgmoment:

Preconceptioneel:

- Zie bovenstaande punten. Al vanaf moment dat er zwangerschapswens is eenduidige informatie verstrekken over wat de huidige gebruik van SSRI's voor gevolgen heeft voor het verdere traject.
- Een van de zorgen die de deelnemers aangeven is of de aandoening waarvoor de medicatie gebruikt wordt, ook over zal gaan op het kind. Bespreken (gebeurt over het algemeen al door psychiater).

Begeleiding gedurende de zwangerschap

- Er is de wens dat de zwangerschapsbegeleiding plaats vindt door een behandelaar (gynaecoloog) die als specifieke aandachtsgebied de psychiatrie heeft.
 - Zo zou er voldoende bekend moeten zijn over de verschillende onderliggende ziektebeelden waarvoor SSRI's gegeven worden. Meer rekening houden dat er bij deze patiënten een indicatie is voor SSRI gebruik en dus ook sprake is van een onderliggende aandoening.
- Deelnemers hebben de ervaring dat zorgverleners die de zwangerschap begeleiden vaak meer gericht zijn op het kind dan op de vrouw: er zou meer aandacht mogen zijn voor de invloed van de zwangerschap op de moeder en de behandeling van moeder.
 - Bewust zijn van communicatie naar patiënt toe. Hebben vaak al een lang traject doorgemaakt van overwegingen rondom deze zwangerschap. Sommige van de deelnemers hebben het gevoel gehad veroordeeld te worden door de zorgverlener “Dat is iemand die voor zichzelf kiest en zomaar medicatie slikt”. (geldt ook postpartum, kindergeneeskunde)
- De rol van de partner wordt als erg belangrijk bestempeld. Niet alleen is het ook voor hem van belang om te weten van de gevolgen voor het kind zijn, maar ook heeft hij een signaalfunctie en kan hij de stemming van de vrouw goed inschatten. Tevens geeft het rust als de vrouw wanneer zij op enig moment bezorgd is ook bij haar man terecht kan. Allen zijn van mening dat het goed zou zijn als de zorgverlener de vrouw er op attendeert haar partner mee te nemen bij de consulten en te betrekken bij de zorg.
- Op de vraag of het de deelnemers zou afschrikken wanneer zwangerschapscontrole op een spreekuur zou worden gepland speciaal voor vrouwen met psychiatrische problematiek, wordt wisselend gereageerd. Er zijn er die het prettig zouden vinden vanwege de zorg op maat, terwijl het voor anderen zou afschrikken gezien het stigma en het feit dat je mogelijk gezien wordt daar terwijl deze problematiek niet bij je omgeving bekend is.
- Er bestaat onduidelijkheid over de gevolgen van het missen van een aantal doses SSRI's door foutieve inname of door zwangerschapsbraken. Dit kan ook tot zorgen leiden.

De partus

- Er zou meer aandacht mogen zijn voor de specifieke zorg van vrouwen voor de individuele bevalsituatie, en bij het kraambed. Deze situaties kunnen juist voor vrouwen met bijvoorbeeld een angststoornis extra traumatiserend zijn. Ook hier geldt graag een gynaecoloog met specifieke ervaring met deze groep vrouwen.

Post-partum/Kraamperiode

- Unaniem wordt genoemd dat de richtlijn een uitspraak zou moeten doen over hoe de observatie postpartum zou moeten plaatsvinden. Het gaat hierbij vooral om (wederom) een eenduidig en helder beleid zodat de vrouw van begin af aan weet waar ze aan toe is.
- Als het kindje geboren wordt en opgenomen wordt ter observatie is het van belang dat de behandelaars beseffen dat het kindje daar alleen geobserveerd wordt en dus in principe niet ziek is, zodat er geen onnodige behandelingen worden uitgevoerd (voorbeeld: kind had een keer het flesje niet opgedronken en kreeg meteen een neussonde). Dit kan juist bij vrouwen met een psychische stoornis tot paniek leiden.

Lactatie

- Voor wat betreft de borstvoeding geldt ook de eenduidige informatie en de behoefte van de patiënt om hierop een duidelijk antwoord te krijgen, of als deze er niet is, samen met de zorgverleners een afgewogen besluit te kunnen maken. Hierbij zijn in ieder gevalde volgende aspecten van belang overwegen de effecten van de medicatie op het kind (stapeling), de hechting tussen moeder en kind, en de mogelijkheid om 's nachts door te slapen als geen borstvoeding gegeven wordt.

Nazorg

- Een ander belangrijk punt waar zorgen over zijn is de kraamzorg. Er is behoefte aan specialistische kraamzorg en onduidelijkheid hierover kan al vanaf vroeg in de zwangerschap tot zorgen leiden.

9. Belangenverklaringen

Verklaring omtrent mogelijke belangenverstrengeling en embargo met betrekking tot de richtlijn ‘SSRI-gebruik in de zwangerschap en tijdens de lactatie’ op initiatief van ‘NVOG’

Utrecht, 2011

Betreft: Richtlijn ‘SSRI-gebruik in de zwangerschap en tijdens de lactatie’

Geachte heer, mevrouw,

In verband met uw deelname aan de ontwikkeling van de richtlijn ‘SSRI-gebruik in de zwangerschap en tijdens de lactatie’ vragen wij u bijgevoegde verklaring in te vullen.

Mogelijke belangenverstrengeling:

Mogelijke belangenverstrengeling valt niet steeds te vermijden, maar de Orde van Medisch Specialisten en NVOG vinden het wel van belang dat hierover openheid bestaat. U wordt daarom gevraagd op bijgaand formulier te vermelden of u in de laatste vijf jaar een (financieel ondersteunde) betrekking onderhield met commerciële bedrijven, organisaties of instellingen die in verband staan met het onderwerp van de richtlijn ‘SSRI-gebruik in de zwangerschap en tijdens de lactatie’.

Hetgeen u in uw verklaring vermeldt zal bij het secretariaat van de NVOG opvraagbaar zijn.

Embargo

Gedurende de richtlijnontwikkeling rust een embargo op de teksten van de conceptrichtlijn.

Dit betekent dat het zonder schriftelijke toestemming van de opdrachtgever niet is toegestaan om passages uit de conceptrichtlijn, of de gehele conceptrichtlijn inclusief bijlagen zoals evidence-tabellen te verstrekken aan derden.

Ondergetekende verklaart zich door ondertekening akkoord met het bovenstaande.

.....
(naam)

.....
(plaats, datum)

.....
(handtekening)

Formulier belangenverklaring

Heeft u naar uw mening in de afgelopen vijf jaar en/of gedurende de looptijd van het project belangen die mogelijk kunnen interfereren met de besluitvorming in de werkgroep ten aanzien van de interpretatie van het wetenschappelijk bewijs en het opstellen van aanbevelingen?

Ja / Neenⁱ

Zo ja, wilt u aangeven uit welke activiteiten deze belangen voortvloeien en welke organisaties/bedrijven het betreft? Voorbeelden van activiteiten kunnen gevonden worden in consultatie/advisering, (na)scholing / cursus en ondersteuning van wetenschappelijk onderzoek.

1.

2.

3.

Bij meer dan deze drie vermeldingen graag een extra blad bijvoegen.

Ondergetekende verklaart bovenstaande informatie naar waarheid te hebben ingevuld en mutaties t.a.v. bovenstaande te vermelden aan de voorzitter en secretaris van de werkgroep:

Betreft: richtlijn 'SSRI-gebruik in de zwangerschap en tijdens de lactatie'

Naam:

Afgevaardigde namens:

.....
(plaats, datum)

.....
(handtekening)

ⁱ Graag doorhalen wat niet van toepassing is

Disclaimer

De NVOG sluit iedere aansprakelijkheid uit voor de opmaak en de inhoud van de voorlichtingsfolders of richtlijnen, alsmede voor de gevolgen die de toepassing hiervan in de patiëntenzorg mocht hebben. De NVOG stelt zich daarentegen wel open voor attentering op (vermeende) fouten in de opmaak of inhoud van deze voorlichtingsfolders of richtlijnen. Neemt u dan contact op met het Bureau van de NVOG (e-mail: info@nvog.nl).