

29 AUGUSTUS 2019

ANTIDEPRESSIVA ROND DE ZWANGERCHAP

EN DE RISICO'S OP AFFECTIEVE STOORNISSEN OP NAKOMELINGEN



rijksuniversiteit
groningen

J.M. SMEIJERS
S2679760
NEUROWETENSCHAPPEN
dr. Ing. J.D.A. Olivier

Samenvatting

Gemiddeld krijgen in Nederland 20.000 vrouwen per jaar rondom hun zwangerschap een depressie. Een depressie is een psychologische stoornis die gepaard gaat met een aanhoudend neerslachtig gevoel van minimaal twee weken. De meest gebruikt medicatie hiertegen zijn selectieve serotonine heropname remmers (SSRI). Van alle soorten SSRIs worden voornamelijk, in aflopende hoeveelheden, escitalopram, paroxetine, sertraline en fluoxetine gebruikt bij een depressie rondom de zwangerschap. In deze scriptie wordt beschreven wat de effecten van SSRI-gebruik door de moeder rondom de zwangerschap zijn op de ontwikkeling van affectieve stoornissen bij nakomelingen. Een affectieve stoornis is een stemmingsstoornis die bestaat uit een depressie, bipolaire stoornis en/of een angststoornis. Uit het onderzoek blijkt dat fluoxetine de meest onderzochte SSRI is met betrekking tot affectieve stoornissen. Uit meerdere onderzoeken blijkt ook dat fluoxetine kan zorgen voor de ontwikkeling van affectieve stoornissen bij nakomelingen, zoals verhoogde angstigheid en depressie achtig gedrag. Echter is er tot op heden weinig literatuur met betrekking tot dit onderwerp beschikbaar voor de SSRIs escitalopram, paroxetine en sertraline. Voor vervolgonderzoek is het daarom raadzaam om meer onderzoek te verrichten naar het gebruik van deze SSRIs door moeders rondom de zwangerschap en wat hiervan de effecten zijn met betrekking tot het ontwikkelen van affectieve stoornissen bij de nakomelingen. Hierbij dient ook gekeken te worden wat de verschillen zijn op de nakomelingen wanneer deze SSRI wordt toegediend in het eerste, tweede of derde trimester van de zwangerschap.

Inhoudsopgave

Samenvatting	1
Inhoudsopgave	2
Inleiding	3
1. Depressie	5
1.1 <i>Genetische factoren</i>	5
1.2 <i>Hormonen</i>	6
1.3 <i>Neurobiologie van depressie</i>	6
2. Affectieve stoornissen	8
3. Soorten antidepressiva	9
4. Antidepressiva en zwangerschap	10
4.1 <i>Escitalopram</i>	10
4.2 <i>Paroxetine</i>	11
4.3 <i>Sertraline</i>	12
4.4 <i>Fluoxetine</i>	12
Discussie	14
Literatuurlijst	17

Inleiding

Dat de wereld steeds voller wordt, is al bekend. Maar hoe we dit op een gezondere manier doen valt nog over te twisten. Met gezond wordt hier niet het eten van veel groenten en fruit bedoelt, maar de mentale gezondheid van de mens. In het jaar 2017 werden maar liefst 169.200 kinderen levend geboren in Nederland (CBS, 2018). Na berekening met alle overledenen, immigraties en emigraties groeit ons land met gemiddeld 220 personen per dag (CBS, 2017). Logischerwijs wordt hierdoor de groep mensen met een negatievere psychische gezondheid groter. In 2012 gaf maar liefst meer dan tien procent van de Nederlandse bevolking aan ooit depressief te zijn geweest (Verweij & Houben-van Herten, 2013). Gemiddeld gezien is dit vaker een vrouw dan een man (Trimbos instituut, 2016). Daarbij krijgen volgens het Trimbos instituut per jaar 20.000 vrouwen rondom hun zwangerschap last van een depressie in Nederland (Trimbos instituut, 2018).

Een depressie is een psychologische stoornis die gepaard gaat met een aanhoudend neerslachtig gevoel van minimaal twee weken (Pearlstein, 2015). Door deze stoornis kun je je daarnaast ook dagelijks moe en gespannen voelen (Lentis, 2018). Depressieve patiënten laten vaker een verminderd lichamelijk en cognitief functioneren zien, waardoor de behoefte om sociale contacten te onderhouden en dingen te ondernemen verminderd. Deze patiënten vinden het lastig om van dingen te genieten. Om tot de diagnose depressie te komen kan een huisarts, psycholoog of psychiater gebruik maken van de DSM-V (American Psychiatric Association, 2013). Naast dat de patiënt zich neerslachtig voelt en verlies van interesse of plezier heeft, dienen tenminste vijf van de volgende kenmerken ook aanwezig te zijn: somberheid, gevoel van waardeloosheid of hopeloosheid, slaapproblemen, vermoeidheid en weinig energie, eetproblemen, gewichtsverandering, paniek of angstgevoelens, snel geïrriteerd, rusteloosheid of juist traagheid, besluiteloosheid, schuldgevoelens, geen of verminderd zin in seks, concentratieproblemen, verwaarlozing van sociale contacten en tot slotte suïcidale gedachten. Hoe meer klachten in overeenstemming met de patiënt zijn, hoe zwaarder de depressie is. Afhankelijk van de soort depressie worden de verschillende kenmerken waargenomen.

Een depressie met betrekking tot de zwangerschap is in sommige gevallen moeilijker te herkennen door een overlap aan kenmerken die zowel tijdens een normale zwangerschap als bij een depressie kunnen optreden (Pearlstein, 2015). Deze kenmerken zijn onder andere slaapproblemen, eetproblemen en vermoeidheid. Er bestaan verschillende soorten depressies rondom de zwangerschap, waarbij de kenmerken nagenoeg hetzelfde zijn, echter verschilt de tijd van voorval per depressie. Deze zijn namelijk:

- prenataal (tijdens de zwangerschap);
- perinataal (rondom de bevalling, vanaf de 28^{ste} week zwangerschap tot acht dagen na de bevalling);
- postnataal, ook wel postpartum genoemd of afgekort PPD (begint binnen vier weken na de geboorte volgens de DSM-IV en kan net zo lang duren als een gewone depressie (Engels, 2003)).

In de reproductieve jaren van een vrouw blijkt zwangerschap geen periode te zijn waarin depressie meer voorkomt dan in dezelfde periode waarin geen zwangerschap plaatsvindt (Pearlstein, 2015). Echter is de perinatale periode van de zwangerschap wel een moment voor een verhoogd risico op depressie bij sommige vrouwen. Risico factoren voor het ontstaan van een prenatale depressie zijn onder andere: alleenstaand, adolescentie, middelenmisbruik, weinig sociale steun, een lager opleidingsniveau en eerdere blootstelling aan een depressie. Voor het ontwikkelen van een perinatale depressie zijn onder andere een eerdere blootstelling aan depressie, de angst voor het baren, alleenstaand zijn, ongezond gedrag (zoals roken) en een lage sociaaleconomische status grote risico factoren (Räisänen et al., 2014). Daarnaast zijn de risico's voor het ontstaan van een postnatale depressie onder andere relatie stress en traumatische stress (Banker & LaCoursiere, 2014). Ook kan

hebben van een ongeplande zwangerschap leiden tot een verhoogd risico op het ontwikkelen van een depressie tijdens de zwangerschap (Yanikkerem, Ay, & Piro, 2013).

Er zijn meerdere manieren om een depressie te behandelen. Een van de mogelijke methoden om een depressie te behandelen is het toedienen van medicatie, waarbij vaak de keuze valt voor antidepressiva. Volgens de brochure van Lareb gebruikt acht op de tien vrouwen wel eens medicatie tijdens de zwangerschap (Teratologie Informatie Service, n.d.). Daarnaast blijkt dat ongeveer twee procent van de zwangere vrouwen in Nederland antidepressiva gebruikt in (Vermeer, 2012). Tegenwoordig zijn er veel verschillende soorten antidepressiva ontwikkeld, die ook tijdens en na een zwangerschap worden gebruikt. Echter zijn deze niet allemaal zonder bijkomende risico's. Enkele voorbeelden van risico's van het gebruik van antidepressiva voor de patiënt zijn duizeligheid, cardiovasculaire bijwerkingen zoals hypertensie, constipatie, gewichtstoename en seksuele disfunctie (Feighner, 1999). Naast dat er risico's zijn voor de moeder bij gebruik van antidepressiva, zijn er ook risico's voor het (ongeboren) kind. Deze risico's kunnen ten gevolge zijn van zowel de depressie bij de moeder zelf als het antidepressiva gebruik van de moeder. Enkele voorbeelden van mogelijke consequenties voor het kind als gevolg van een depressie van de moeder zijn een lager geboortegewicht, langzamere emotionele ontwikkeling en een grotere kans op het ontwikkelen van affectieve stoornissen (Ashman, Dawson, Panagiotides, Yamada, & Wilkinson, 2002; Horst & Smit, 2009). Afgezien van het feit dat een depressie van de moeder invloed heeft op haar nakomelingen, heeft ook het prenataal en postnataal antidepressiva gebruik van de moeder invloed op haar nageslacht. De baby kan namelijk zowel via borstvoeding als via de placenta worden blootgesteld aan antidepressiva (Misri & Kostaras, 2002; Olivier et al., 2011). Hoewel er nog weinig bekend is over welke invloed deze blootstelling heeft op de ontwikkeling van het kind, is wel bekend dat dit gebeurt bij elk type psychotrope medicatie (Misri & Kostaras, 2002).

Aangezien er nog veel onbekend is over de effecten van antidepressiva gebruik rondom de zwangerschap op nakomelingen, is er daardoor ook nog steeds geen eenduidig antwoord op de vraag of het wel (en welke) of niet gebruiken van antidepressiva voor depressies in deze periode verstandig is (Pearlstein, 2015). In deze scriptie wordt er nader gekeken naar wat een depressie is, welke soorten antidepressiva er zijn, hoe deze antidepressiva werken, welke het meest wordt gebruikt bij een depressie rondom de zwangerschap en wat een affectieve stoornis is. Waarna als hoofdvraag geldt: *'Wat is het effect van het gebruik van antidepressiva door de moeder rondom de zwangerschap en lactatie op de ontwikkeling van affectieve stoornissen bij het kind?'* Ook wordt er gekeken of de periode van inname van antidepressiva invloed heeft op dit proces.

1. Depressie

Hoewel de exacte oorzaak van een depressie nog niet achterhaalt is, zijn er wel verschillende factoren die invloed hebben op het ontstaan hiervan. De meest waarschijnlijke factoren zijn genetisch, psychologisch en biologisch (Fakhoury, 2015).

1.1 Genetische factoren

Voor de genetische factor is het echter lastig te bepalen welke genen direct gelinkt zijn aan een depressie. Dit is te verklaren doordat ze mogelijk polygeen beïnvloed worden en geassocieerd zijn met zowel genetische- als omgevingsinvloeden (Kupfer, Frank, & Phillips, 2012; Fakhoury, 2015). Desalniettemin is een depressie onder andere gelinkt aan polymorfismen in het glucocorticoïde-receptor-gen NR3C1 (wat leidt tot verslechterde glucocorticoïde signalering), het monoamine oxidase A (MAOA) gen (MAO zorgt voor de metabolisatie van dopamine, serotonine en noradrenaline waarbij een deletie in MAOA zorgt voor verhoogde serotonine en noradrenaline waardes), het gen voor glycogeen synthase kinase-3 β (wat zorgt voor de fosforylatie en regulatie van verschillende metabole enzymen en transcriptiefactoren) en aan het groep-2 metabotrope glutamaat receptor (GRM3) gen (wat zorgt voor een abnormale neurotransmissie van glutamaat en bijdraagt aan de pathofysiologie van een depressie) (Fan et al., 2010; Kupfer et al., 2012; Tsunoka et al., 2009). Daarnaast is in een studie van Abkevich en collega's aangetoond dat de 12q23 regio in het humane genoom een gen bevat dat de aanleg voor een depressie en bipolaire stoornis verhoogd en dit met name in mannen voorkomt (Abkevich et al., 2003). Hierdoor wordt gedacht dat er een genetische overlap is tussen deze twee ziektes (Fakhoury, 2015).

Sinds bekend is dat serotonine (5-HT, een neurotransmitter) een rol speelt bij het ontstaan van een depressie hebben veel studies hun aandacht hierop gericht. Serotonine is onder andere verantwoordelijk voor de neurologische ontwikkeling van het foetale brein, hier zorgt het namelijk voor de cel proliferatie, differentiatie, neuronale migratie, netwerk formatie en de vorming van synapsen (Lugo-Candelas et al., 2018). Serotonine werkt zowel in serotonerge als niet-serotonerge netwerken, waardoor het een goed doelwit is voor selectieve serotonine heropname remmers (SSRIs). SSRIs zijn daarom ook een veelgebruikt vorm van antidepressiva (Bénard-Larivière et al., 2018; Charlton et al., 2015). Doordat SSRIs een veel gebruikte vorm van antidepressiva zijn, wordt hier ook veel onderzoek naar gedaan. Onderzoeken naar SSRIs hebben zich onder andere gefocust op de functionele insertie-deletie promotor variant in het serotonine-transporter gen (SLC6A4) (Fakhoury, 2015; Kupfer et al., 2012). Deze serotonine transporter (5-HTT) gelinkte polymorfe regio, ook wel 5HTTLPR genoemd, bestaat uit een lange en een korte variant (Kupfer et al., 2012). Hierbij zijn twee verbanden gevonden. Er is namelijk een associatie gevonden tussen het lange allel van het gen waarbij een verhoogde respons op SSRIs ontstaat met minder bijwerkingen. Echter is daarnaast een associatie gevonden tussen het korte allel van 5HTTLPR en de bijwerkingen, waarbij paroxetine (een SSRI) ervoor zorgt dat er meer bijwerkingen ontstaan en mirtazapine (een ander soort antidepressivum) er juist voor zorgt dat er minder bijwerkingen ontstaan. Ook zijn er verscheidene enkel-nucleotide polymorfismen (SNPs) in het gen voor de serotonine type-2a receptor gevonden. Deze SNPs hebben invloed op de uitkomst van een SSRI-behandeling. Bovendien blijkt uit het review-artikel van Fakhoury (2015) dat adenylaatcyclase (een enzym dat ATP omzet in cAMP) en galanine (een neuropeptide) een belangrijke rol spelen in de serotonine signalering en daardoor in de ontwikkeling van een depressie. Tevens hebben studies die onderzoek hebben gedaan naar mogelijke genen die betrokken zijn bij een depressie gevonden dat er een mogelijke associatie is tussen het methionine allel van het Val/Met polymorfisme (rs6265) in de BDNF ('brain-derived neurotrophic factor') en een SSRI respons (Kupfer et al., 2012). Een neurotrofe-factor is namelijk een eiwit dat onder andere verantwoordelijk is voor de groei van neuronen en bij patiënten met een depressie vindt er vaak een verstoorde regulatie plaats van deze factoren (Fakhoury, 2015). Een SSRI-behandeling zou ervoor kunnen zorgen dat deze verstoorde regulatie weer teruggedraaid zou kunnen worden. Uit de bovenstaande gegevens kan afgeleid worden dat er meerdere en

verschillende factoren invloed hebben op het ontstaan van een depressie maar ook op de uitkomst van een SSRI-behandeling voor een depressie.

1.2 Hormonen

Volgens Kupfer (2012) zijn de hormoonachtige stoffen die invloed hebben op de ontstaanswijze en behandeling van een depressie in te delen in ten minste drie categorieën. Als eerste zijn dat de neurotrofe factoren en andere groeifactoren, zoals BDNF, vasculaire endotheel groeifactor (VEGF), fibroblast groeifactor (FGF) en insuline-like groeifactor-1 (IGF-1) (Fakhoury, 2015; Kupfer et al., 2012). Zij zijn onder andere betrokken bij de groei van neuronen in de hippocampus. Mensen met een depressie hebben vaker een verlaagde waarde van BDNF in het serum (Brunoni, Lopes, & Fregni, 2008; Fakhoury, 2015). Deze verlaagde BDNF-waardes kunnen komen door een veranderde DNA methylering (Fakhoury, 2015). DNA kan namelijk gemethyleerd worden door omgevingsfactoren, zoals voedsel. In verschillende soorten voedsel zitten namelijk vitamines die ervoor zorgen dat DNA gemethyleerd wordt (Cooney, Dave, & Wolff, 2002; Fakhoury, 2015). Doordat DNA gemethyleerd wordt verandert de structuur van het DNA en is er een ander deel van het DNA beschikbaar om afgeschreven te worden. Wanneer er een gebrek aan deze vitamines is, zal het DNA op een andere manier of niet gemethyleerd worden. Hierdoor kan het DNA niet op dezelfde manier afgeschreven worden zoals bedoeld is ontstaan wellicht verlaagde waardes van BDNF. Deze verlaagde waardes van BDNF kunnen mogelijk leiden tot een depressie. In muizen is dan ook gevonden dat wanneer de moeder methyl supplementen in haar voeding krijgt tijdens de zwangerschap, haar nakomelingen een verhoogde DNA methylering lieten zien en wellicht hierdoor gezonder op de wereld kwamen (Fakhoury, 2015). Volgens het onderzoek van Brunoni en collega's kan het gebruik van antidepressiva weer leiden tot een verhoging van de BDNF-waardes (Brunoni et al., 2008).

De tweede categorie hormoonachtige stoffen zijn de pro-inflammatoire cytokines, waaronder interleukine-1 β (IL-1 β), interleukine-6 (IL-6) en tumor necrose factor alfa (TNF α) (Kupfer et al., 2012). De secretie en productie van deze pro-inflammatoire cytokines lijkt verhoogd in mensen met een depressie. Antidepressieve medicatie kan mogelijk de waardes van deze cytokines weer bijsturen en de synthese onderdrukken.

De laatste categorie is de verzwakte regulatie van de hypothalamus-hypofyse-bijnier as (HPA-as) (Kupfer et al., 2012). De HPA-as is belangrijk voor het uitscheiden stoffen als reactie op stress. Deze stoffen zijn hypothalamus corticotropine-releasing hormoon (CRH), adrenocorticotroop hormoon (ACTH, ook wel corticotropine genoemd) en glucocorticoiden (GC) zoals cortisol. Bij een depressie kunnen mensen last hebben van een hyperactiviteit van de HPA-as, ongevoeligheid voor GC en overexpressie van CRH in de hypothalamus of cerebrospinale vloeistof (Benatti et al., 2018). Zo is gevonden dat genetische variatie in FKBP5 kan leiden tot een verhoogde kwetsbaarheid voor stress- en stemmingsstoornissen, zoals een depressie (Fakhoury, 2015; Kupfer et al., 2012). FKBP5 is namelijk een eiwit dat helpt bij de regulatie van cortisol binding aan de glucocorticoïde receptor. Door een genetische afwijking in FKBP5 zal cortisol mogelijk niet goed binden aan de glucocorticoïde receptor.

1.3 Neurobiologie van depressie

Bij mensen met een depressie zijn de neurale systemen die betrokken zijn bij onder andere het verwerken van emoties, beloning zoeken en emotie reguleren minder functioneel dan bij mensen die geen depressie hebben (Kupfer et al., 2012). In vergelijking met gezonde mensen hebben mensen met een depressie vaak een overactieve amygdala, ventraal striatum en mediale prefrontale cortex als reactie op een negatieve emotionele prikkel (Anthes, 2014; Kupfer et al., 2012). En als reactie op een positieve emotionele prikkel of tijdens het krijgen van een beloning hebben mensen met een de depressie vaak een abnormaal verminderde activiteit van het ventrale striatum (Kupfer et al., 2012). Deze bevindingen dragen bij aan het idee dat depressieve mensen eerder reageren op

een negatieve stimulus dan een positieve stimulus. De amygdala, die tevens ook significant gereduceerd is in volume bij depressieve patiënten, en het ventrale striatum zitten samen in het subcorticale systeem (Fakhoury, 2015; Kupfer et al., 2012). Zij zijn betrokken bij emotie en beloning verwerking. De ventrolaterale en dorsolaterale prefrontale cortex, onderdeel van het lateraal prefrontale corticale systeem, is betrokken bij cognitieve controle en vrijwillige of inspannende regulatie van emotie (Kupfer et al., 2012). Daarnaast zijn er mediale prefrontale en anterior cingulate corticale regio's die betrokken zijn bij het verwerken van emoties en automatische of impliciete regulatie van emoties. Deze systemen kunnen worden samengevat als een mediaal prefrontaal- limbisch netwerk, bestaande uit de amygdala, anterior cingulate cortex en de mediale prefrontale cortex en welke beïnvloed worden door serotonine neurotransmissie. Ook is er gevonden dat er een abnormaal omgedraaide effectieve connectiviteit is in de mediale prefrontale corticale-amygdala bij mensen met een depressie tijdens een opdracht om emoties te koppelen aan blijde gezichten (Kupfer et al., 2012). Deze resultaten suggereren een abnormale regulatie van de amygdala door de mediale prefrontale cortex bij mensen met een depressie, wat bijdraagt aan het eerdergenoemde idee dat mensen met een depressie meer reageren op negatieve stimuli dan positieve en beloningsgerichte stimuli. Het anterior gedeelte van de ventromediale prefrontale cortex (vmPFC) is belangrijk bij zelfreflectie en is onderdeel van de 'default modenetwerk'. Kupfer en collega's suggereren dat dit netwerk minder goed werkt wanneer er sprake is van een depressie.

Volgens een studie van Fitzgerald en zijn collega's zijn er twee neurale systemen belangrijk bij een depressie (Fitzgerald, Laird, Maller, & Daskalakis, 2008). Het eerste netwerk bestaat uit de dorsolaterale prefrontale cortex, de meer dorsale regio van de anterior cingulate cortex en enkele andere regio's die belangrijk zijn bij cognitieve controle. Dit eerste netwerk worden gekenmerkt door een verminderde activiteit in de rust status. Het tweede netwerk, dat gelegen is in de mediale prefrontale cortex en subcorticale regio's, is hyperactief bij emotionele prikkels in de depressieve toestand. Dit netwerk kan mogelijk weer normale activiteit vertonen na behandeling met antidepressiva volgens Fitzgerald en collega's. Deze gegevens dragen bij aan het eerdergenoemde idee dat er een verhoogde activiteit is in neurale systemen die emotieverwerking ondersteunen (zoals de amygdala en de mediale prefrontale cortex) en dat er een verminderde activiteit is in neurale systemen die regulatie van emoties ondersteunen, zoals de dorsolaterale prefrontale cortex bij mensen met een depressie.

2. Affectieve stoornissen

Om te bepalen of een depressie dan wel antidepressiva gebruik van de moeder kan leiden tot een affectieve stoornis bij haar nakomeling moet er eerst consensus zijn over wat een affectieve stoornis inhoudt. Een affectieve stoornis, ook wel een stemmingsstoornis, bestaat uit twee hoofdgroepen (Ellenbroek & Youn, 2016). Namelijk een depressie en een bipolaire stoornis. Daarnaast wordt een angststoornis ook vaak tot de groep affectieve stoornissen gerekend. Een depressie is, zoals eerder beschreven, een periode van minimaal twee weken waarin onder andere een aanhoudend neerslachtig gevoel wordt waargenomen (Pearlstein, 2015). Het hebben van een bipolaire stoornis houdt in dat een persoon periodes heeft waarin hij zich afwisselend of depressief voelt of een manie heeft, wat betekent dat hij zich dan extreem vrolijk en actief voelt (Ellenbroek & Youn, 2016). Echter kan een manie ook leiden tot agressie en impulsieve acties. Als laatste bestaan er veel verschillende soorten angststoornissen, zoals een sociale fobie of paniekstoornissen (Ellenbroek & Youn, 2016). De belangrijkste en overkoepelende kenmerken van deze verschillende angststoornissen zijn dat de persoon zich angstig en nerveus voelt.

3. Soorten antidepressiva

Er zijn verschillende soorten antidepressiva ter bestrijding van een depressie (Kupfer et al., 2012; Molyneaux, Howard, Mcgeown, Karia, & Trevillion, 2014). In Tabel 1 is een overzicht weergegeven van de meest bekende antidepressiva.

Tabel 1. Overzichtstabel van verschillende soorten antidepressiva, de werking en naam van de medicatie.

Soort antidepressiva	Werking	Naam medicatie
Selectieve serotonine heropname remmers (SSRI)	Selectieve remming van de heropname van serotonine, waardoor serotonine langer in de synaptische spleet blijft.	Fluoxetine, Paroxetine, Sertraline, Citalopram, Escitalopram, Fluvoxamine
Tricyclische antidepressiva (TCA's)	Niet selectieve remmers van de heropname van monoaminen, waaronder serotonine, dopamine en noradrenaline	Amitriptyline, Desipramine, Doxepine, Imipramine, Maprotiline, Nortriptyline, Protriptyline, Trimipramine
Noradrenaline-dopamine heropname remmers (NDRIs)	Remming van heropname van noradrenaline en dopamine	Bupropion
Serotonine modulator	Primaire antagonist van de serotonine (5-HT) 2 receptoren	Nefazodone, Trazadone
Serotonine-noradrenaline heropname remmers (SNRIs)	Remming van de heropname van serotonine en noradrenaline	Venlafaxine, Duloxetine, Desvenlafaxine
Noradrenerge en specifieke serotonerge modulator (NASSA)	Primaire antagonist alfa-2 en 5-HT _{2C} receptoren	Mirtazapine
Serotonine heropname remmer en 5-HT_{1A}-receptor partiële agonist	Krachtige en selectieve remming van serotonine heropname en functioneert als een gedeeltelijke agonist van de 5-HT _{1A} receptor	Vilazodone
Monoamine oxidase remmers (MAOIs)	Niet selectieve remmingsenzymen (MAO-A en MAO-B) die betrokken zijn bij het afbreken van monoaminen, waaronder serotonine, dopamine en noradrenaline MAO-B selectieve remmers maar ook MAO-B selectieve remming	Phenylzine, Brofaromine, Isocarboxazid, Tranylcypromine, Selegiline
Hetero cyclische antidepressiva	Antagonist van histamine en serotonine receptor en remt de heropname van noradrenaline	Mianserin
Noradrenaline heropname remmers (NARIs)	Remming van heropname van noradrenaline en adrenaline	Reboxetine

4. Antidepressiva en zwangerschap

Niet elk soort antidepressiva wordt gebruikt door depressieve vrouwen voor, tijdens of na een zwangerschap. Uit een cohortstudie onder de Franse bevolking blijkt dat de meest voorgeschreven antidepressiva voor deze groep patiënten SSRIs zijn, met 69.9% (Bénard-Laribièrè et al., 2018; Charlton et al., 2015). Dit geldt ook wanneer een antidepressiva voor het eerst wordt gebruikt (tijdens de zwangerschap), dat doorgaans de keuze valt voor een SSRI. In beide gevallen is escitalopram (soort SSRI) de meest gebruikte antidepressiva (Bénard-Laribièrè et al., 2018). Daarna volgen in afnemende hoeveelheid paroxetine, sertraline en fluoxetine. Wanneer er in het eerste trimester van de zwangerschap nog 23.9 per duizend zwangerschappen antidepressiva werd gebruikt, was dit in het tweede trimester nog 10.4 per duizend zwangerschappen die gebruikt maakten van antidepressiva. Voor het derde trimester van zwangerschap nam het antidepressiva gebruik verder af naar 8.4 per duizend zwangerschappen. Daarnaast startte gemiddeld 3.9 per 1000 zwangerschappen in Frankrijk een (nieuwe) antidepressiva behandeling. Van alle zwangerschappen waarbij de moeder antidepressiva gebruikt veranderde 9.1% naar een andere antidepressiva, hiervan was meer dan 50% binnen dezelfde klasse. Onafhankelijk van het eerste soort antidepressiva werd dit het meest gedaan richting sertraline met 21%, gevolgd door escitalopram met 20,6%. Waarom er gewisseld wordt naar een ander antidepressivum wordt niet nader beschreven in het onderzoek van Bénard-Laribièrè en collega's, nieuw onderzoek zou hier wellicht meer duidelijkheid over kunnen geven. Wel blijkt uit de cohortstudie dat 3.1% van de onderzochte zwangere vrouwen meerdere soorten antidepressiva tegelijkertijd gebruikten. Als laatste werd geconstateerd dat bij 21.6% van de vrouwen het gebruik van antidepressiva werd hervat tijdens de zwangerschap nadat ze gestopt waren met het gebruik van antidepressiva na conceptie, bij acht op de tien gevallen werd dezelfde antidepressiva gebruikt als voorheen.

4.1 Escitalopram

Escitalopram is een SSRI dat bindt aan de serotonine transporter (SERT) waardoor het voorkomt dat serotonine heropgenomen wordt (Bræstrup & Sanchez, 2004). Normaal gesproken zorgt SERT ervoor dat serotonine opgenomen wordt uit de synaptische spleet en het neuron in gaat, escitalopram voorkomt dit dus. Escitalopram bindt hierbij aan zowel de primaire bindingsplek als de allosterische kant, om zoveel mogelijk serotonine tegen te houden. Het onderzoek van Bræstrup en Sanchez stelt dat escitalopram met hoge affiniteit bindt aan de alosterische bindingsplek, waardoor de binding aan de primaire plek versterkt wordt. Volgens het onderzoek van Bénard-Laribièrè is escitalopram het meest gebruikte antidepressivum in het eerste trimester van de zwangerschap, ook wanneer deze voor het eerst wordt voorgeschreven (Bénard-Laribièrè et al., 2018). Daarna is er zowel in het tweede als het derde trimester van de zwangerschap een afname in gebruik te zien ten opzichte van het eerste trimester. Uit een recent onderzoek van Benatti en zijn collega's op ratten bleek dat de helft van de onderzochte groep reageerde op een behandeling van zeven dagen met escitalopram (Benatti et al., 2018). In dit onderzoek werden ratten gebruikt die werden blootgesteld aan stress die ze niet konden ontwijken waardoor er een chronisch ontsnappingsdeficit (CED) ontstond. Dit chronisch ontsnappingsdeficit is een veel gebruikt model om een depressie na te bootsen. Door deze zeven dagen durende behandeling met escitalopram was de expressie van onder andere CRH in de hypothalamus, CRHRs en serum corticosteron afgenomen in de responders (50% van de groep ratten die reageerde op de escitalopram behandeling). De glucocorticoïde receptor (GR) mRNA expressie was niet veranderd, maar de GR-eiwit waardes waren wel verhoogd in deze ratten na de behandeling. Daarnaast waren de mRNA waardes van IL-1 β en TNF α verhoogd en die van IL-6 en ADAM17 verlaagd in de hypothalamus van deze ratten als reactie op escitalopram. Deze gegevens dragen bij aan het idee dat de effectiviteit van escitalopram komt door een verminderde werking van de HPA-AS. Een andere studie die onderzoekt of de verandering in lichaamscompositie van de zwangere vrouw er ook toe leidt dat er een andere hoeveelheid antidepressiva nodig is, concludeert dat de waardes van escitalopram niet veranderen tijdens de zwangerschap (Westin, Brekke, Molden, Skogvoll, & Spigset, 2017). Hierdoor hoeft de dosis escitalopram niet te worden aangepast tijdens de

zwangerschap. Uit een studie van Bellantuono en collega's bleek dat escitalopram niet leidde tot grote misvormingen tijdens een vroege zwangerschap (Bellantuono, Bozzi, & Orsolini, 2013). Dit komt overeen met de huidige literatuur dat escitalopram niet is geassocieerd met een verhoogd risico op (ernstige) afwijkingen (Klieger-Grossmann et al., 2012). Echter beweert het artikel van Ornoy en Koren het tegendeel, zij zeggen namelijk dat escitalopram wel betrokken is bij een verhoogd aantal cardiale afwijkingen (Ornoy & Koren, 2018). Een andere afwijking die tevens vaak wordt gevonden is een lager geboortegewicht bij de nakomelingen door gebruik van escitalopram door de moeders tijdens de zwangerschap (Klieger-Grossmann et al., 2012). Daarnaast was het aantal miskramen verdubbeld ten opzichte van de controlegroep in zowel de escitalopram groep als de groep met andere antidepressiva, echter was dit geen significant verschil. Als laatste bleek, met betrekking tot het onderwerp affectieve stoornissen, dat prenatale blootstelling aan escitalopram niet leidt tot verhoogde angstigheid bij mannelijke nakomelingen van ratten. In dit onderzoek werd gebruik gemaakt van een stressmodel waarmee een depressie bij de moeder rat werd nagebootst. (Bourke, Stowe, Neigh, Olson, & Owens, 2013).

4.2 Paroxetine

Paroxetine is net als escitalopram een SSRI. Paroxetine blokkeert namelijk het presynaptische actieve membraantransport mechanisme, waardoor serotonine niet heropgenomen wordt (Bourin, Chue, & Guillon, 2006). Hierdoor wordt de serotonerge activiteit in de post-synaptische receptor verhoogd, doordat de concentratie endogeen serotonine in de synaptische spleet is verhoogd. Volgens het artikel van Bourin en collega's is paroxetine de meest krachtige remmer van de serotonine heropname van alle beschikbare antidepressiva. Alhoewel het een minder krachtige remmer is van de opname van noradrenaline, is deze nog steeds effectiever dan andere SSRIs. Naast dat de heropname van serotonine geremd wordt, verandert er na langdurige gebruik van paroxetine (minimaal twee tot drie weken) ook de receptor. Door deze verandering is de receptor minder gevoelig voor somato-dendritische (5-HT_{1A}) en terminale (5-HT_{1B/1D}) autoreceptoren. Hierdoor komt er meer serotonine vrij bij elk actiepotentiaal. Paroxetine wordt ook door zwangere vrouwen gebruikt die kampen met een depressie. Zowel in het eerste trimester als in het derde trimester wordt er even vaak de SSRI paroxetine als behandeling gebruikt door depressieve zwangere vrouwen (Bénard-Larivière et al., 2018). Wel is gevonden dat serum waardes van paroxetine met 50% dalen tijdens de zwangerschap (Westin et al., 2017). Door deze bevinding zou mogelijk gesteld kunnen worden dat de behandeling met paroxetine bijgesteld moet worden tijdens de zwangerschap. Dit verschilt echter van persoon tot persoon. De reden hierachter is dat paroxetine voornamelijk wordt gemetaboliseerd door CYP2D6 en CYP3A4. Wanneer je sneller CYP2D6 metaboliseert zal ook de concentratie paroxetine sneller afnemen, dit is echter afhankelijk van je genotype. Uit een review artikel van Molenaar en collega's blijkt dat paroxetine in veel landen de minst geadviseerde antidepressiva is voor depressieve vrouwen rond de zwangerschap (Molenaar, Kamperman, Boyce, & Bergink, 2018). Daarnaast bleek uit een review van Bérard dat paroxetine gebruik tijdens het eerste trimester geassocieerd is met een significant vergrote kans op ernstige aangeboren misvormingen en hartafwijkingen bij de nakomelingen (Bérard et al., 2016). Dit is in overeenkomst met een eerder uitgevoerde meta-analyse van Bar-Oz en collega's (Bar-Oz et al., 2007). Daarnaast heeft de studie van Glover en collega's gevonden dat perinatale blootstelling aan paroxetine onder andere betrokken is bij hervorming van synapsen in de hippocampus (Glover et al., 2015). Echter heeft een eerder onderzoek aangetoond dat prenatale blootstelling aan klinisch relevante hoeveelheden paroxetine niet zorgt voor gedragsveranderingen, depressie of angst in muizen (Coleman, Christensen, Gonzalez, & Rayburn, 1999). Alleen tijdens het overplaatsen naar een andere kooi vertoonden ze meer agressie dan de placebogroep. Ook is aangetoond dat prenatale blootstelling aan paroxetine in sommige gevallen leidt tot een lager geboortegewicht bij knaagdieren (Hutchison, Mâsse, Pawluski, & Oberlander, 2018). Verder weergeeft het review artikel van Hutchison en collega's dat blootstelling aan paroxetine via de moedermelk zorgt voor een lager gewicht van de nakomelingen als ze drie maanden oud zijn. Echter is dit effect niet meer meetbaar bij een leeftijd van zes en twaalf maanden.

In tegenstelling tot de bovengenoemde resultaten laat een review artikel van Ornoy en Koren zien dat er nauwelijks paroxetine is te vinden in het moedermelk, waardoor er tijdens deze periode geen aantoonbare nadelige effecten gemeten zouden kunnen worden (Ornoy & Koren, 2018).

4.3 Sertraline

Net zoals escitalopram en paroxetine remt sertraline ook de heropname van serotonine, waardoor de hoeveelheid serotonine in de synaptische spleet toeneemt (MacQueen, Born, & Steiner, 2006). Sertraline doet dit door ook te binden aan de serotonine transporter SERT. Echter heeft sertraline geen hoge bindingsaffiniteit voor de noradrenaline transporter en serotonine receptor. Sertraline remt licht het CYP2D6 iso-enzym van het cytochroom P450 systeem, waardoor er een verhoging van de plasmalevels van gelijktijdig toegediend CYP2D6 substraat is, een medicijn dat gelijktijdig wordt toegediend. Echter lijkt het effect hiervan op CYP1A2, CYP3A3 4, CYP2C9 en CYP2C19 minimaal. Het cytochroom P450 systeem zorgt voor de metabolisatie van heel veel verschillende chemicaliën in ons lichaam en is onder andere te vinden in de lever maar ook in substantia nigra in de hersenen. Volgens het onderzoek van Bénard-Larivière is sertraline het meest gebruikte antidepressivum in het derde trimester van de zwangerschap van depressieve vrouwen in vergelijking met andere SSRIs (Bénard-Larivière et al., 2018). Uit het onderzoek van Westin en zijn collega's bleek dat, in tegenstelling tot alle andere SSRIs, de serum waardes van sertraline met 60-70% toenamen in het derde trimester in vergelijking met het eerste trimester (Westin et al., 2017). In tegenstelling tot het eerdergenoemde onderzoek van MacQueen en collega's, zegt het onderzoek van Westin en collega's dat CYP2C19 wel een belangrijke rol speelt bij de metabolisatie van sertraline. Zij stellen namelijk dat sertraline onder andere wordt gemetaboliseerd door CYP2C19. Hierdoor wordt gedacht dat de remming van CYP2C19 een belangrijke rol speelt in dit proces. Daarnaast wordt er gezegd dat sertraline nauwelijks toxisch is, waardoor er geen aanpassing aan de dosis hoeft plaats te vinden. Uit meerdere onderzoeken blijkt dan ook dat er geen reden is om te stoppen met het gebruik van sertraline tijdens borstvoeding, aangezien de concentratie die gevonden is in de moedermelk erg laag is en nauwelijks gelinkt is aan complicaties bij het kind (Cuomo et al., 2018; Womersley, Ripullone, & Agius, 2017). Ook uit het review artikel van Molenaar blijkt dat sertraline een van de meest geschikte antidepressiva is in zowel de perinatale- als lactatie periode (Molenaar et al., 2018). Echter blijkt uit een meta-analyse van Shen en collega's dat het gebruik van sertraline door zwangere vrouwen tijdens het eerste trimester zorgt voor een verhoogde kans op cardiovasculair gerelateerde misvormingen bij de nakomelingen (Shen et al., 2017). Daarnaast beweert een recentelijk gepubliceerd review artikel dat prenatale blootstelling aan sertraline ook zorgt voor een lager geboortegewicht in onder andere knaagdieren (Hutchison et al., 2018).

4.4 Fluoxetine

Als laatst besproken SSRI is fluoxetine. Fluoxetine remt net zoals de andere SSRIs de heropname van serotonine via de 5-HT transporter SERT, waardoor de concentratie serotonine in de hersenen stijgt (Perez-Caballero, Torres-Sanchez, Bravo, Mico, & Berrocoso, 2014). Hoewel fluoxetine met lage affiniteit aan de serotonine-, dopaminerge-, adrenerge-, cholinerge- en muscarine receptoren bindt, bindt het wel aan de 5-HT_{2c} receptor. Er wordt daardoor gedacht dat via deze laatstgenoemde receptor er een verhoging kan plaatsvinden van noradrenaline- en dopamineconcentraties in de prefrontale cortex. Uit het onderzoek van Bénard-Larivière blijkt dat ten opzichte van het tweede en derde trimester fluoxetine meer wordt gebruikt in het eerste trimester van de zwangerschap door zwangere vrouwen met een depressie (Bénard-Larivière et al., 2018). Door Westin en zijn collega's is gevonden dat de concentratie fluoxetine afnam tijdens de zwangerschap, maar die van norfluoxetine (de actieve metabooliet van fluoxetine) niet (Westin et al., 2017). Als som van deze resultaten kan daardoor verklaard worden dat de dosis fluoxetine gelijk blijft tijdens de zwangerschap en niet hoeft worden aangepast. Een recent onderzoek van Ghavamabadi en collega's toonde aan dat prenatale blootstelling aan fluoxetine in ratten leidde tot een verminderde ontwikkeling van longen en nieren en een lager geboortegewicht (Ghavamabadi, Taghipour, Hassanipour, Khademi, & Shariati, 2018).

Afhankelijk van de dosis kan prenatale fluoxetine blootstelling ook zorgen voor een lager geboortegewicht bij knaagdieren (Hutchison et al., 2018). Daarnaast liet eerder onderzoek in muizen zien dat neonatale blootstelling aan fluoxetine onder andere zorgt voor verhoogde angstigheid en depressief gedrag (M. S. Ansorge, Morelli, & Gingrich, 2008; Jiang et al., 2009). Dit wordt ook bevestigd in het onderzoek van Olivier en collega's, waarbij onderzocht werd wat de langetermijneffecten waren van prenatale blootstelling aan fluoxetine in ratten (Olivier et al., 2011). Aangezien expressie van 5-HTT al in het begin van de zwangerschap op gang komt, wordt gedacht dat blootstelling aan fluoxetine tijdens de zwangerschap een effect zou hebben op de ontwikkeling van het brein en gedrag later in het leven bij de nakomelingen. Uit het onderzoek van Olivier en collega's bleek dat 83% van de totale toegediende hoeveelheid fluoxetine aan de moeder nog te zien was in haar nakomelingen. Voor norfluoxetine was dit 78%, wat voornamelijk komt door de metabolisatie van fluoxetine in norfluoxetine in de nakomelingen. Ook is gevonden dat zowel fluoxetine als norfluoxetine door de bloed hersenbarrière heen gaan, wat kan leiden tot veranderingen in de neurologische ontwikkeling. Het onderzoek van Olivier en collega's liet zien dat prenatale blootstelling aan fluoxetine mogelijk zorgt voor een verandering in het affectieve gedrag in de nakomelingen van ratten. Zij hebben namelijk een verhoogde angstigheid, wat onder meer waargenomen is door de langere latentietijd om te gaan eten in nieuwe omgevingen. Echter heeft het onderzoek van Olivier en collega's niet aangetoond dat fluoxetine zorgt voor depressief-achtig gedrag. Daarnaast heeft het onderzoek aan kunnen tonen dat zowel prenatale als postnatale blootstelling aan fluoxetine zorgt voor een vermindering in sociaal (speel)gedrag bij de nakomelingen. Echter bleek, in tegenstelling tot het onderzoek van Olivier, dat het onderzoek van Kiryanova en collega's kon aantonen dat perinatale blootstelling aan fluoxetine in muizen leidde tot verhoogd agressief en verminderd angstig gedrag, wanneer deze mannelijke nakomelingen volwassen waren (Kiryanova & Dyck, 2014). Volgens het onderzoek van Kiryanova en Dyck kunnen deze verschillende resultaten komen doordat zij fluoxetine op een minder stressvolle manier hebben toegediend, namelijk door fluoxetine op te lossen in het drinkwater. Het onderzoek van Olivier diende de fluoxetine toe via orale injectie (Olivier et al., 2011). Een ander recent onderzoek heeft aangetoond dat met name in mannelijke nakomelingen perinatale blootstelling leidt tot een significant verminderde GR dichtheid in de mediale prefrontale cortex (Gemmel, Kokras, Dalla, & Pawluski, 2018). Dit kan uiteindelijk bijdragen aan veranderingen in de HPA-as en vervolgens tot een vergrote kans op affectieve stoornissen (Gemmel, Bögi, et al., 2018; Gemmel, Kokras, et al., 2018).

Discussie

Het doel van deze scriptie was om te bepalen of het gebruik van antidepressiva rondom de zwangerschap en lactatie kan leiden tot affectieve stoornissen bij de nakomelingen. Om tot beantwoording van deze hoofdvraag te komen moesten eerst een aantal deelvragen worden behandeld. Uit deze deelonderwerpen blijkt onder andere dat het ontstaan van een depressie een erg ingewikkeld proces is en waar nog lang niet alles van bekend is. Bij dit proces spelen voornamelijk genetische maar ook omgevingsfactoren een grote rol (Kupfer et al., 2012). Ook is in dit onderzoek antwoord gegeven op de vraag wat een affectieve stoornis is. Hieruit komt voort dat deze bestaat uit drie groepen: een depressie, een bipolaire stoornis en een angststoornis (Ellenbroek & Youn, 2016). Naar deze drie kenmerken is dan ook voornamelijk gekeken tijdens het verdere onderzoek. Daarnaast is gevonden dat selectieve serotonine heropname remmers, ook wel bekend onder de naam SSRIs, de meest gebruikte soort antidepressiva zijn rondom de zwangerschap en lactatie (Bénard-Laribièrre et al., 2018; Charlton et al., 2015). De meest gebruikte SSRI in afnemende hoeveelheid zijn: escitalopram, paroxetine, sertraline en fluoxetine (Bénard-Laribièrre et al., 2018). Deze scriptie heeft zich dan ook vooral gericht op deze vier soorten SSRIs.

Daarnaast is er gekeken wat de verschillende werkingsmechanismen zijn van de SSRIs escitalopram, paroxetine, sertraline en fluoxetine. Het primaire idee van een SSRI is dat het selectief de heropname van serotonine remt, zodat er een hogere concentratie serotonine is in de synaptische spleet (Bræstrup & Sanchez, 2004). Dit wordt gedaan door aan de serotonine transporter SERT te binden. Door de binding van een SSRI aan SERT kan serotonine niet verder het neuron in. Escitalopram bindt hierbij met hoge affiniteit aan de allosterische bindingsplek en versterkt hiermee de binding van escitalopram aan de primaire bindingsplek van SERT. De als tweede besproken SSRI paroxetine zorgt ervoor dat bij langdurig gebruik de receptor verandert (Bourin et al., 2006). Door deze verandering is de receptor minder gevoelig voor somato-dendritische (5-HT_{1A}) en terminale (5-HT_{1B/1D}) autoreceptoren. Hierdoor komt er meer serotonine vrij bij elk actiepotentiaal, zal de concentratie serotonine verhoogd worden en zullen mogelijk de kenmerken van een depressie verminderd worden. Sertraline bindt hierbij dus ook aan SERT en heeft voornamelijk invloed op het cytochroom P450 systeem, waarbij voornamelijk een lichte rem plaatsvindt van het CYP2D6 iso-enzym (MacQueen et al., 2006). Hierdoor vindt er een verhoging plaats het van het gelijktijdig toegediende CYP2D6 cosubstraat. Als laatste werd fluoxetine besproken. Fluoxetine bindt voornamelijk aan de 5-HT_{2c} receptor (Perez-Caballero et al., 2014). Er wordt daardoor gedacht dat via deze receptor er een verhoging kan plaatsvinden van noradrenaline- en dopamineconcentraties in de prefrontale cortex. Hoewel deze SSRIs dus allemaal hetzelfde doel hebben en dit ook deels op dezelfde manier doen, zijn er dus ook een aantal verschillen te benoemen. Echter is het moeilijk te zeggen waardoor deze verschillen er precies zijn, meer onderzoek naar de verschillende werkingsmechanismen zou dus wenselijk kunnen zijn om zo duidelijker te kunnen maken waardoor er verschillende uitkomsten zijn tussen de verschillende SSRIs.

Terugkomend op de effecten van de SSRIs blijkt dat hoewel fluoxetine volgens het onderzoek van Bénard-Laribièrre (2018) de minst toegewezen SSRI is voor zwangere vrouwen, hier wel het meest van bekend is met betrekking tot affectieve stoornissen. De meeste preklinische onderzoeken geven aan dat prenatale en neonatale blootstelling aan fluoxetine kan leiden tot verhoogde angstigheid en depressies in de nakomelingen (Mark S. Ansorge, Morelli, & Gingrich, 2008; Mark S. Ansorge, Zhou, Lira, Hen, & Gingrich, 2004; Gemmel, Bögi, et al., 2018; Gemmel, Kokras, et al., 2018; Jiang et al., 2009; Olivier et al., 2011). Het onderzoek van Olivier en collega's (2011) kon niet aantonen dat het ook tot een depressie-achtig gedrag leidt. Echter waren er ook onderzoeken die het tegendeel bewezen en vonden dat prenatale blootstelling juist leidde tot verminderde angstigheid en meer agressie in de nakomelingen (Kiryanova & Dyck, 2014). In het onderzoek van Olivier en collega's werd een situatie nagebootst voor depressieve ratten, echter waren de ratten zelf niet depressief (Olivier et al., 2011). Hierdoor zouden de conclusies van het onderzoek niet een op een te vergelijken kunnen

zijn met een humane situatie, aangezien de ontwikkeling van humane nakomelingen worden beïnvloed door zowel SSRI-gebruik als de depressie zelf van de moeder. Bij een onderzoek op ratten kan je dus maar één factor gebruiken. Ook werden voornamelijk mannelijke nakomelingen gebruikt voor dit onderzoek. Het onderzoek van Kiryanova en collega's (2014) is deels in contrast met onderzoek van Olivier en collega's. De reden voor deze verschillen zouden kunnen zijn de manier van toediening van fluoxetine. Olivier gaf de medicatie via orale injectie aan de zwangere ratten terwijl bij het onderzoek van Kiryanova de medicatie via het drinkwater werd toegevoegd. Volgens Kiryanova is dit de minst stressvolle manier om medicatie toe te dienen, in vergelijking met een injectie of maagsonde.

De SSRI escitalopram wordt het meest gebruikt in het eerste trimester van de zwangerschap (Bénard-Larivière et al., 2018). Echter is over deze SSRI nog weinig onderzoek gedaan met betrekking tot affectieve stoornissen. Een studie die hier wel onderzoek naar heeft gedaan zegt dat prenatale blootstelling niet leidt tot verhoogde angstigheid bij nakomelingen (Bourke et al., 2013). Echter leveren de resultaten van Benatti en collega's mogelijk het tegendeel (Benatti et al., 2018). De resultaten van Benatti en zijn collega's ondersteunen namelijk het idee dat hyperactiviteit van de HPA-as en neuro-inflammatie bijdragen aan het ontstaan van een depressie en aan de effectiviteit van antidepressiva als behandeling hiervoor. Escitalopram is een goed medicijn om hier enkele factoren van te behandelen, doordat het onder andere de waardes van CRH werden verlaagd in combinatie met stress door behandeling met escitalopram. Echter wanneer stress niet aanwezig was werd dit resultaat ook niet gevonden. De daling van de CRH-waardes kan worden verklaard door een verhoogde gevoeligheid in GR. Hierdoor kan de activiteit van de HPA-as afnemen, waardoor ook de waardes van corticosteron af zullen nemen als reactie op de behandeling met escitalopram. Een depressie is vaak gelinkt met immuun activatie en resistentie van GC, wat geïnduceerd is door chronische stress en kan ervoor zorgen dat er een verminderde anti-inflammatoire respons is. Hierdoor kan er een langdurige productie van pro-inflammatoire stoffen ontstaan, waaronder van TNF α en IL-1 β . In het onderzoek van Benatti en collega's onderzoek hebben ze gevonden dat escitalopram ervoor kan zorgen dat dit effect wordt tegengegaan. Waardoor de effecten van een depressie minder worden waargenomen. Echter waren niet alle pro-inflammatoire cytokinen verhoogd, wat erop wijst dat dit geen universeel proces is. Om te zien of dit bij andere cytokines ook gebeurt zou er nauwkeuriger gekeken kunnen worden naar verschillende tijdstippen van toediening en de duur van het onderzoek.

Volgens het onderzoek van Molenaar en collega's is paroxetine de minst geadviseerde SSRI tijdens de zwangerschap (Molenaar et al., 2018). Dit resultaat kan echter niet betrekking hebben op de stelling of paroxetine invloed heeft op de ontwikkeling van affectieve stoornissen bij de nakomelingen. Er zijn namelijk nog niet veel studies die hier onderzoek naar hebben gedaan. Er is één studie die stelt dat perinatale blootstelling aan paroxetine betrokken is bij de hervorming van synapsen in de hippocampus (Glover et al., 2015). Deze resultaten zouden mogelijk een antwoord kunnen geven of paroxetine een effect heeft op het gedrag van nakomelingen na blootstelling in de eerste drie postnatale weken. Het onderzoek van Coleman en collega's heeft hier ook onderzoek naar gedaan en concludeert dat prenatale blootstelling aan paroxetine niet leidt tot gedragsveranderingen, angstigheid of depressie in muizen (Coleman et al., 1999) Echter moet hier nog verder onderzoek naar worden gedaan om dit met zekerheid vast te kunnen stellen.

Sertraline is het meest gebruikte SSRI tijdens het derde trimester van de zwangerschap en de lactatie periode (Bénard-Larivière et al., 2018; Molenaar et al., 2018). Echter zijn er over deze SSRI geen onderzoeken te vinden met betrekking tot de ontwikkeling van affectieve stoornissen bij de nakomelingen. Wel hebben enkele onderzoeken toch aangetoond dat het leidt tot een verhoogde kans op cardiovasculaire aandoeningen en een lager geboortegewicht (Hutchison et al., 2018; Shen et al., 2017). Daarentegen tonen meerdere onderzoeken aan dat het gebruik van sertraline rondom

de zwangerschap geen effect heeft op de nakomelingen (Cuomo et al., 2018; Womersley et al., 2017).

Naast deze bevindingen stellen meerdere onderzoeken dat blootstelling aan SSRIs rondom de zwangerschap leiden tot een lager geboortegewicht, autisme en aangeboren afwijkingen (Bérard et al., 2016; Ghavamabadi et al., 2018; Hutchison et al., 2018; Klieger-Grossmann et al., 2012; Ornoy & Koren, 2018; Shen et al., 2017). Dit wordt echter niet door iedereen gevonden (Cuomo et al., 2018; Womersley et al., 2017). Daarnaast stelt het onderzoek van Klieger-Grossmann (2012) dat er geen groter risico is op grote misvormingen maar wel op een lager geboortegewicht.

Desalniettemin zijn er ook enkele keerzijdes aan de bekeken onderzoeken. De reden dat in het ene geval wel een lager geboortegewicht wordt gevonden en in het andere onderzoek niet, kan berusten op het feit dat er verschillende doses worden gebruikt in de verschillende onderzoeken (Hutchison et al., 2018). Ook blijkt uit het onderzoek van Benatti (2018) dat maar de helft van de onderzochte ratten reageert op de behandeling met escitalopram. De reden hiervoor wordt echter niet genoemd. Het is daardoor aan te raden om meer onderzoek te naar wat de effecten zijn van verschillende doseringen.

Uiteindelijk laten meerdere studies zien dat prenatale blootstelling aan SSRIs leidt tot een verhoogde kans op het ontwikkelen van affectieve stoornissen (Hanley, Brain, & Oberlander, 2015; Malm et al., 2016). Echter wordt dit voornamelijk gedaan voor SSRIs in het algemeen en niet voor één bepaalde SSRI apart. Door de weinig beschikbare literatuur over dit onderwerp kan er geen specifieke conclusie worden getrokken voor de SSRIs escitalopram, paroxetine en sertraline. Fluoxetine is de enige, in dit artikel onderzochte, SSRI waarvoor duidelijke bewijsmaterialen zijn dat het kan bijdragen aan de ontwikkeling van een affectieve stoornis in nakomelingen van proefdieren (Mark S. Ansorge et al., 2008, 2004; Jiang et al., 2009; Olivier et al., 2011). Om deze redenen zou fluoxetine de minst geschikte antidepressiva zijn rondom de zwangerschap. Echter is bekend dat een niet behandelde depressie of het stopzetten van de behandeling met antidepressiva van de moeder ook invloed heeft op de nakomelingen (Bellantuono et al., 2013; Charlton et al., 2015). Uit het onderzoek van Salari en collega's blijkt namelijk dat prenatale stress kan leiden tot een depressie bij de moeder tot in de postpartum periode, wat als gevolg heeft dat er affectieve symptomen kunnen ontwikkelen bij voornamelijk de mannelijke nakomelingen (Salari, Fatehi-Gharehlar, Motayaghani, & Homberg, 2016). Om tot een goede en evenwichtige conclusie te komen, over het wel of niet gebruiken van antidepressiva tijdens de zwangerschap, is het daarom van groot belang dat er meer onderzoek gedaan wordt naar het gebruik van escitalopram, paroxetine en sertraline rondom de zwangerschap en wat hiervan de effecten zijn op de ontwikkeling van affectieve stoornissen bij de nakomelingen. Hierbij is het ook belangrijk te kijken naar de verschillende periodes van de zwangerschap, zodat er meer duidelijkheid ontstaat over het idee dat de toediening van een SSRI mogelijk meer invloed heeft op de nakomelingen in bijvoorbeeld het eerste trimester als het tweede of derde trimester of andersom.

Literatuurlijst

- Abkevich, V., Camp, N. J., Hensel, C. H., Neff, C. D., Russell, D. L., Hughes, D. C., ... Cannon-Albright, L. (2003). Predisposition locus for major depression at chromosome 12q22-12q23.2. *American Journal of Human Genetics*. <https://doi.org/10.1086/379978>
- American Psychiatric Association. (2013). *DSM-V. American Journal of Psychiatry*. <https://doi.org/10.1176/appi.books.9780890425596.744053>
- Ansorge, M. S., Morelli, E., & Gingrich, J. A. (2008). Inhibition of serotonin but not norepinephrine transport during development produces delayed, persistent perturbations of emotional behaviors in mice. *The Journal of Neuroscience : The Official Journal of the Society for Neuroscience*, 28(1), 199–207. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.3973-07.2008>
- Ansorge, M. S., Morelli, E., & Gingrich, J. A. (2008). Inhibition of Serotonin But Not Norepinephrine Transport during Development Produces Delayed, Persistent Perturbations of Emotional Behaviors in Mice. *Journal of Neuroscience*. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.3973-07.2008>
- Ansorge, M. S., Zhou, M., Lira, A., Hen, R., & Gingrich, J. A. (2004). Early-life blockade of the 5-HT transporter alters emotional behavior in adult mice. *Science*, 306(5697), 879–881. <https://doi.org/10.1126/science.1101678>
- Anthes, E. (2014). Depression: A change of mind. *Nature*. <https://doi.org/10.1038/515185a>
- Ashman, S. B., Dawson, G., Panagiotides, H., Yamada, E., & Wilkinson, C. W. (2002). Stress hormone levels of children of depressed mothers. *Development and Psychopathology*, 14(2), 333–349. <https://doi.org/10.1017/S0954579402002080>
- Banker, J. E., & Lacoursiere, D. Y. (2014). Postpartum depression: Risks, protective factors, and the couple's relationship. *Issues in Mental Health Nursing*, 35(7), 503–508. <https://doi.org/10.3109/01612840.2014.888603>
- Bar-Oz, B., Einarson, T., Einarson, A., Boskovic, R., O'Brien, L., Malm, H., ... Koren, G. (2007). Paroxetine and congenital malformations: Meta-Analysis and consideration of potential confounding factors. *Clinical Therapeutics*, 29(5), 918–926. <https://doi.org/10.1016/j.clinthera.2007.05.003>
- Bellantuono, C., Bozzi, F., & Orsolini, L. (2013). Safety of escitalopram in pregnancy: A case series. *Neuropsychiatric Disease and Treatment*, 9, 1333–1337. <https://doi.org/10.2147/NDT.S45951>
- Bénard-Larivière, A., Pambrun, E., Sutter-Dallay, A.-L., Gautier, S., Hurault-Delarue, C., Damase-Michel, C., ... Pariente, A. (2018). Patterns of antidepressant use during pregnancy: a nationwide population-based cohort study. *British Journal of Clinical Pharmacology*, 0(0). <https://doi.org/10.1111/bcp.13608>
- Benatti, C., Alboni, S., Blom, J. M. C., Mendlewicz, J., Tascetta, F., & Brunello, N. (2018). Molecular changes associated with escitalopram response in a stress-based model of depression. *Psychoneuroendocrinology*. <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2017.10.011>
- Bérard, A., Iessa, N., Chaabane, S., Muanda, F. T., Boukhris, T., & Zhao, J. P. (2016). The risk of major cardiac malformations associated with paroxetine use during the first trimester of pregnancy: A systematic review and meta-analysis. *British Journal of Clinical Pharmacology*, 81(4), 589–604. <https://doi.org/10.1111/bcp.12849>
- Bourin, M., Chue, P., & Guillon, Y. (2006). Paroxetine: A Review. *CNS Drug Reviews*. <https://doi.org/10.1111/j.1527-3458.2001.tb00189.x>
- Bourke, C. H., Stowe, Z. N., Neigh, G. N., Olson, D. E., & Owens, M. J. (2013). Prenatal exposure to escitalopram and/or stress in rats produces limited effects on endocrine, behavioral, or gene expression measures in adult male rats. *Neurotoxicology and Teratology*, 39, 100–109. <https://doi.org/10.1016/j.ntt.2013.07.008>
- Bræstrup, C., & Sanchez, C. (2004). Escitalopram: A unique mechanism of action. In *International Journal of Psychiatry in Clinical Practice*. <https://doi.org/10.1080/13651500410005496>
- Brunoni, A. R., Lopes, M., & Fregni, F. (2008). A systematic review and meta-analysis of clinical studies on major depression and BDNF levels: implications for the role of neuroplasticity in depression. *The International Journal of Neuropsychopharmacology*.

- <https://doi.org/10.1017/S1461145708009309>
- CBS. (2017). Bevolkingsteller. Retrieved June 11, 2018, from <https://www.cbs.nl/nl-nl/visualisaties/bevolkingsteller>
- CBS. (2018). Bevolking en bevolkingsontwikkeling. Retrieved June 11, 2018, from [http://statline.cbs.nl/StatWeb/publication/?VW=T&DM=SLNL&PA=37943NED&D1=0-9&D2=203,220,237,254,271,288,\(I-17\)-I&HD=130605-0932&HDR=T&STB=G1](http://statline.cbs.nl/StatWeb/publication/?VW=T&DM=SLNL&PA=37943NED&D1=0-9&D2=203,220,237,254,271,288,(I-17)-I&HD=130605-0932&HDR=T&STB=G1)
- Charlton, R. A., Jordan, S., Pierini, A., Garne, E., Neville, A. J., Hansen, A. V., ... De Jong-Van Den Berg, L. T. W. (2015). Selective serotonin reuptake inhibitor prescribing before, during and after pregnancy: A population-based study in six European regions. *BJOG: An International Journal of Obstetrics and Gynaecology*. <https://doi.org/10.1111/1471-0528.13143>
- Coleman, F. H., Christensen, H. D., Gonzalez, C. L., & Rayburn, W. F. (1999). Behavioral changes in developing mice after prenatal exposure to paroxetine (Paxil). In *American Journal of Obstetrics and Gynecology* (Vol. 181, pp. 1166–1171). [https://doi.org/10.1016/S0002-9378\(99\)70102-X](https://doi.org/10.1016/S0002-9378(99)70102-X)
- Cooney, C. A., Dave, A. A., & Wolff, G. L. (2002). Maternal methyl supplements in mice affect epigenetic variation and DNA methylation of offspring. *Journal of Nutrition*. <https://doi.org/10.1093/jn/132.8.2393S>
- Cuomo, A., Maina, G., Neal, S. M., De Montis, G., Rosso, G., Scheggi, S., ... Fagiolini, A. (2018). Using Sertraline in Postpartum and Breastfeeding: Balancing Risks and Benefits. *Expert Opinion on Drug Safety*. <https://doi.org/10.1080/14740338.2018.1491546>
- Ellenbroek, B., & Youn, J. (2016). *Gene-Environment Interactions in Psychiatry*. *Gene-Environment Interactions in Psychiatry*. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-801657-2.00004-5>
- Engels, E. (2003). Een behandeling van postpartumdepressie (PPD). *Tijdschrift Voor Huisartsgeneeskunde*, 20(9), 244–249.
- Fakhoury, M. (2015). New insights into the neurobiological mechanisms of major depressive disorders. *General Hospital Psychiatry*. <https://doi.org/10.1016/j.genhosppsy.2015.01.005>
- Fan, M., Liu, B., Jiang, T., Jiang, X., Zhao, H., & Zhang, J. (2010). Meta-analysis of the association between the monoamine oxidase-A gene and mood disorders. *Psychiatric Genetics*. <https://doi.org/10.1097/YPG.0b013e3283351112>
- Feighner, J. P. (1999). Mechanism of action of antidepressant medications. *Assessing Antidepressant Efficacy: A Reexamination*, Jan, 1998, Phoenix, AZ, US. Retrieved from <http://psycnet.apa.org/psycinfo/1999-10926-001>
- Fitzgerald, P. B., Laird, A. R., Maller, J., & Daskalakis, Z. J. (2008). A meta-analytic study of changes in brain activation in depression. *Human Brain Mapping*, 29(6), 683–695. <https://doi.org/10.1002/hbm.20426>
- Gemmel, M., Bögi, E., Ragan, C., Hazlett, M., Dubovicky, M., van den Hove, D. L., ... Pawluski, J. L. (2018). Perinatal selective serotonin reuptake inhibitor medication (SSRI) effects on social behaviors, neurodevelopment and the epigenome. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2017.04.023>
- Gemmel, M., Kokras, N., Dalla, C., & Pawluski, J. L. (2018). Perinatal fluoxetine prevents the effect of pre-gestational maternal stress on 5-HT in the PFC, but maternal stress has enduring effects on mPFC synaptic structure in offspring. *Neuropharmacology*, 128, 168–180. <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2017.10.009>
- Ghavamabadi, R. T., Taghipour, Z., Hassanipour, M., Khademi, M., & Shariati, M. (2018). Effect of maternal fluoxetine exposure on lung, heart and kidney development in rat neonates. *Iranian Journal of Basic Medical Sciences*, 21(4). <https://doi.org/10.22038/ijbms.2018.27203.6650>
- Glover, M. E., Pugh, P. C., Jackson, N. L., Cohen, J. L., Fant, A. D., Akil, H., & Clinton, S. M. (2015). Early-life exposure to the SSRI paroxetine exacerbates depression-like behavior in anxiety/depression-prone rats. *Neuroscience*, 284, 775–797. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2014.10.044>
- Hanley, G. E., Brain, U., & Oberlander, T. F. (2015). Prenatal exposure to serotonin reuptake inhibitor antidepressants and childhood behavior. *Pediatric Research*, 78(2), 174–180. <https://doi.org/10.1038/pr.2015.77>

- Harrington, R. A., Lee, L.-C., Crum, R. M., Zimmerman, A. W., & Hertz-Picciotto, I. (2014). Prenatal SSRI Use and Offspring With Autism Spectrum Disorder or Developmental Delay. *PEDIATRICS*, *133*(5), e1241–e1248. <https://doi.org/10.1542/peds.2013-3406>
- Horst, R. G. J. T., & Smit, J. P. (2009). Antidepressiva tijdens zwangerschap en borstvoeding. *Tijdschrift Voor Psychiatrie*, *51*(5), 307–314.
- Hutchison, S. M., Mâsse, L. C., Pawluski, J. L., & Oberlander, T. F. (2018). Perinatal selective serotonin reuptake inhibitor (SSRI) effects on body weight at birth and beyond: A review of animal and human studies. *Reproductive Toxicology*. <https://doi.org/10.1016/j.reprotox.2018.02.004>
- Jiang, X. Z., Liu, Y. Q., Zhang, Y. Z., Zhang, L. M., Li, J., & Li, Y. F. (2009). Neonatal fluoxetine exposure induced depression-like behaviors in the adult Kunming mice and the antidepressant-like effect of agmatine. *Yaoxue Xuebao*, *44*(7), 716–721.
- Kiryanova, V., & Dyck, R. H. (2014). Increased aggression, improved spatial memory, and reduced anxiety-like behaviour in adult male mice exposed to fluoxetine early in life. *Developmental Neuroscience*, *36*(5), 396–408. <https://doi.org/10.1159/000363102>
- Kliether-Grossmann, C., Weitzner, B., Panchaud, A., Pistelli, A., Einarson, T., Koren, G., & Einarson, A. (2012). Pregnancy outcomes following use of escitalopram: A prospective comparative cohort study. *Journal of Clinical Pharmacology*, *52*(5), 766–770. <https://doi.org/10.1177/0091270011405524>
- Kupfer, D. J., Frank, E., & Phillips, M. L. (2012). Major depressive disorder: New clinical, neurobiological, and treatment perspectives. *The Lancet*. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(11\)60602-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(11)60602-8)
- Lentis. (2018). Depressie. Retrieved June 11, 2018, from <https://www.lentis.nl/probleem/depressie/>
- Lugo-Candelas, C., Cha, J., Hong, S., Bastidas, V., Weissman, M., Fifer, W. P., ... Posner, J. (2018). Associations Between Brain Structure and Connectivity in Infants and Exposure to Selective Serotonin Reuptake Inhibitors During Pregnancy. *JAMA Pediatrics*. <https://doi.org/10.1001/jamapediatrics.2017.5227>
- MacQueen, G., Born, L., & Steiner, M. (2006). The Selective Serotonin Reuptake Inhibitor Sertraline: Its Profile and Use in Psychiatric Disorders. *CNS Drug Reviews*. <https://doi.org/10.1111/j.1527-3458.2001.tb00188.x>
- Malm, H., Brown, A. S., Gissler, M., Gyllenberg, D., Hinkka-Yli-Salomäki, S., McKeague, I. W., ... Sourander, A. (2016). Gestational Exposure to Selective Serotonin Reuptake Inhibitors and Offspring Psychiatric Disorders: A National Register-Based Study. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*, *55*(5), 359–366. <https://doi.org/10.1016/j.jaac.2016.02.013>
- Misri, S., & Kostaras, X. (2002). Benefits and risks to mother and infant of drug treatment for postnatal depression. *Drug Safety*, *25*(13), 903–911. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12381212>
- Molenaar, N. M., Kamperman, A. M., Boyce, P., & Bergink, V. (2018). Guidelines on treatment of perinatal depression with antidepressants: An international review. *Australian and New Zealand Journal of Psychiatry*. <https://doi.org/10.1177/0004867418762057>
- Molyneaux, E., Howard, L. M., Mcgeown, H. R., Karia, A. M., & Trevillion, K. (2014). Antidepressant treatment for postnatal depression. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD002018.pub2>
- Olivier, J. D. A., Vallès, A., Van Heesch, F., Afrasiab-Middelmann, A., Roelofs, J. J. P. M., Jonkers, M., ... Homberg, J. R. (2011). Fluoxetine administration to pregnant rats increases anxiety-related behavior in the offspring. *Psychopharmacology*. <https://doi.org/10.1007/s00213-011-2299-z>
- Ornoy, A., & Koren, G. (2018). Selective serotonin reuptake inhibitor use in pregnant women; pharmacogenetics, drug-drug interactions and adverse effects. *Expert Opinion on Drug Metabolism & Toxicology*, 1–13. <https://doi.org/10.1080/17425255.2018.1430139>
- Pearlstein, T. (2015). Depression during Pregnancy. *Best Practice and Research: Clinical Obstetrics and Gynaecology*, *29*(5), 754–764. <https://doi.org/10.1016/j.bpobgyn.2015.04.004>
- Perez-Caballero, L., Torres-Sanchez, S., Bravo, L., Mico, J. A., & Berrocoso, E. (2014). Fluoxetine: a

- case history of its discovery and preclinical development. *Expert Opinion on Drug Discovery*.
<https://doi.org/10.1517/17460441.2014.907790>
- Räisänen, S., Lehto, S. M., Nielsen, H. S., Gissler, M., Kramer, M. R., & Heinonen, S. (2014). Risk factors for and perinatal outcomes of major depression during pregnancy: A population-based analysis during 2002-2010 in Finland. *BMJ Open*, *4*(11). <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2014-004883>
- Salari, A. A., Fatehi-Gharehlar, L., Motayagheni, N., & Homberg, J. R. (2016). Fluoxetine normalizes the effects of prenatal maternal stress on depression- and anxiety-like behaviors in mouse dams and male offspring. *Behavioural Brain Research*, *311*, 354–367.
<https://doi.org/10.1016/j.bbr.2016.05.062>
- Shen, Z.-Q., Gao, S.-Y., Li, S. X., Zhang, T.-N., Liu, C.-X., Lv, H.-C., ... Li, D. (2017). Sertraline use in the first trimester and risk of congenital anomalies: a systemic review and meta-analysis of cohort studies. *British Journal of Clinical Pharmacology*, *83*(4), 909–922.
<https://doi.org/10.1111/bcp.13161>
- Teratologie Informatie Service. (n.d.). Geneesmiddelen, zwangerschap en borstvoeding. Retrieved July 30, 2019, from <https://www.pregnant.nl/docs/Brochure.pdf>
- Trimbos instituut. (2016). Depressie enkele cijfers. Retrieved June 18, 2018, from <https://www.omgaanmetdepressie.nl/over-depressie/depressie-in-cijfers>
- Trimbos instituut. (2018). Zwangerschap en (postpartum) depressie. Retrieved June 11, 2018, from <https://www.trimbos.nl/themas/depressie/zwangerschap-en-depressie1>
- Tsunoka, T., Kishi, T., Ikeda, M., Kitajima, T., Yamanouchi, Y., Kinoshita, Y., ... Iwata, N. (2009). Association analysis of Group II metabotropic glutamate receptor genes (GRM2 and GRM3) with mood disorders and fluvoxamine response in a Japanese population. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*. <https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2009.04.007>
- Vermeer, K. (2012). 'Terughoudend zijn met antidepressiva tijdens zwangerschap.' *Hersen Magazine*, 8–9. Retrieved from https://www.hersenstichting.nl/dynamics/modules/SFIL0200/view.php?fil_Id=567
- Verweij, G., & Houben- van Hertten, M. (2013). *Depressiviteit en antidepressiva in Nederland*.
- Westin, A. A., Brekke, M., Molden, E., Skogvoll, E., & Spigset, O. (2017). Selective serotonin reuptake inhibitors and venlafaxine in pregnancy: Changes in drug disposition. *PloS One*, *12*(7).
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0181082>
- Womersley, K., Ripullone, K., & Agius, M. (2017). What are the risks associated with different Selective Serotonin Re-Uptake Inhibitors (SSRIS) to treat depression and anxiety in pregnancy? An evaluation of current evidence. In *Psychiatria Danubina* (Vol. 29, pp. S629–S644).
- Yanikkerem, E., Ay, S., & Piro, N. (2013). Planned and unplanned pregnancy: effects on health practice and depression during pregnancy. *The Journal of Obstetrics and Gynaecology Research*, *39*(1), 180–187. <https://doi.org/10.1111/j.1447-0756.2012.01958.x>