

Therapietrouw aan antidepressiva voor en tijdens zwangerschap gemeten met de *medication possession ratio*

P.G.J. ter Horst ^{ab*}, B. Wilffert ^b, J.P. Smit ^c, J. den Boon ^d,
W. Hospes ^a en L.T.W. de Jong-van den Berg ^b

^a Ziekenhuisapotheeker, Afdeling Klinische Farmacie, Isala Klinieken, Zwolle.

^b Onderzoeker, Afdeling Farmaco-epidemiologie en Farmaco-economie, Rijksuniversiteit Groningen.

^c Psychiater, Afdeling Psychiatrie, Isala klinieken, Zwolle.

^d Gynaecoloog, Afdeling Gynaecologie en Verloskunde, Isala Klinieken, Zwolle.

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

KERNPUNTEN

- De terapietrouw aan antidepressiva in de algemene populatie is laag: 20-60%.
- De terapietrouw aan antidepressiva tijdens de zwangerschap is nooit onderzocht, hoewel therapie-ontrouw juist tijdens de zwangerschap grote consequenties kan hebben.
- De terapietrouw aan antidepressiva daalde in dit retrospectieve onderzoek van 62% in de periode vóór de zwangerschap naar 46% tijdens de zwangerschap.

Inleiding

Ernstige depressiviteit komt naar schatting voor bij 2-3% van de zwangeren [1, 2]. In recent onderzoek is aangetoond dat 2-7% van alle zwangeren antidepressiva gebruikt [3-5]. De effectiviteit van antidepressiva wordt, behalve door hun farmacologische activiteit, in belangrijke mate bepaald door de mate van terapietrouw [6, 7]. In het algemeen geldt dat de terapietrouw bij chronisch medicatiegebruik rond 50% ligt [7]. Specifiek voor antidepressiva ligt dit gemiddelde iets lager, namelijk tussen 20 en 60% [7]. Onderzoek wijst uit dat therapie-ontrouw een risicofactor is voor terugval in depressie [8, 9].

Het is aangetoond dat therapie-ontrouw of (tijdelijk) stoppen van antidepressiva tijdens de zwangerschap, in tweederde van de gevallen leidt tot een terugval in depressie [10]. Een review van DiMatteo e.a. laat zien dat 65% van de therapie-ontrouwe patiënten lijdt aan depressie en dat depressie zelf een onafhankelijke risicofactor is voor therapie-ontrouw; een zichzelf versterkend effect [11]. Het is goed voorstelbaar dat met name zwangere vrouwen abrupt stoppen met antidepressiva, bijvoorbeeld in verband met angst voor aangeboren lichamelijke afwijkingen en voor het overdragen van een psychiatrisch ziektebeeld. Dit heeft echter het gevolg dat er voor de moeder een grotere kans is op onttrekkingsverschijnselen (zoals tremoren, angst- en paniekaanvallen), suïcidale gedachten en toenemend alcohol-, drugs- en nicotinegebruik [12, 13]. Het ongeboren kind blijft niet onaangedaan bij een maternale depressie. Dit uit zich als vroeggeboorte, te laag geboortegewicht en een vertraagde motorische, sociale en neurologische ontwikkeling [14-17]. Deze verschijnselen zijn geassocieerd met een verhoogde neonatale morbiditeit en mortaliteit [18]. De therapie-

ABSTRACT

Therapy adherence to antidepressive agents before and during pregnancy determined with the medication possession ratio

OBJECTIVE

To compare antidepressant adherence rate before and during pregnancy. Medication non-adherence is a risk factor for relapse of major depressive disorder (MDD). In addition to the impact of MDD on the mother during pregnancy, also adverse outcomes in the newborn are reported, such as lower weight at birth, delayed development, negative effects on social, cognitive and emotional development, and less interaction between mother and child. All these symptoms are associated with an increase of neonatal mortality and morbidity.

DESIGN

Retrospective observational study.

METHODS

From the archives of a collaborative team of health care professionals, the data (number of pregnancies, birth weight, duration of pregnancy, smoking habits) from the psychiatrist and gynaecologist of patients who used antidepressants during pregnancy were collected for the years 2000-2008. Patients gave informed consent for obtaining pharmacy data to calculate the medication possession ratio (MPR). The definition of adherence was having an MPR between 0.9 and 1.1.

RESULTS

We included 32 patients. 62% of them were adherent before they were pregnant. During pregnancy the adherence decreased to 46%. The adherence was not associated with other variables in our dataset, like age, number of pregnancies, pharmacological class of antidepressant, but only with pregnancy. Our study was limited by its sample size.

CONCLUSIONS

The adherence rate of antidepressants before pregnancy is comparable with the adherence rate of the normal population. During pregnancy the adherence rate decreased to 46%, despite a collaborative approach of health care professionals for the pregnant women who use antidepressants.

ter Horst PGJ, Wilffert B, Smit JP, den Boon J, Hospes W, de Jong-van den Berg LTW. Therapietrouw aan antidepressiva voor en tijdens zwangerschap gemeten met de medication possession ratio. PW Wetenschappelijk Platform. 2011;5:a1148.

trouw aan antidepressiva tijdens zwangerschap is echter nog nooit onderzocht.

Verscheidene studies bevelen aan om de therapietrouw te verbeteren middels een gezamenlijke aanpak van bij de behandeling betrokken professionals (onder andere psychiater, gynaecoloog, kinderarts, *nurse practitioner*); een zogenaamde *collaborative approach* [19, 20]. De Nederlandse term hiervoor is vaak POP-poli (psychiatrie, obstetrie en pediatrie; zie www.lkpz.nl). In dit eerste explorerende onderzoek is gekeken naar de therapietrouw aan antidepressiva voor en tijdens de zwangerschap bij vrouwen die in de zwangerschap begeleid zijn in de polikliniek voor psycho-obstetrische probleempatiënten, de *collaborative approach*.

Methoden

Deze retrospectieve observationele studie is uitgevoerd in de Isala Klinieken, een perifeer opleidingsziekenhuis met 1000 erkende bedden. Binnen de Isala Klinieken wordt gewerkt met een POP-protocol voor de multidisciplinaire aanpak (gynaecologie, psychiatrie, pediatrie, ziekenhuisfarmacie, verloskunde, verpleegkunde, fysiotherapie) van psycho-obstetrische patiënten. Het POP-protocol is ontwikkeld in 1999 en daarna niet noemenswaardig veranderd. De essentie van het POP-protocol is dat zwangeren worden gescreend en begeleid door verschillende zorgprofessionals, waarbij wordt geanticipeerd op de specifieke zorgbehoeften van de zwangere, ook inzake keuze en dosering van antidepressiva.

Patiënten die voorkwamen in het correspondentiearchief van de psychiater uit het POP-team, zijn geselecteerd indien ze minimaal een jaar voor de zwangerschap én gedurende de zwangerschap antidepressiva gebruikten. Geëxcludeerd werden patiënten met een traumatische bevalling (ter beoordeling van de psychiater), moeders met een doodgeboren kind en moeders met een of meer pogingen tot zelfmoord tijdens de zwangerschap – dit om deze moeders niet te herinneren aan een emotioneel zeer belastende periode. Inclusie vond plaats na schriftelijke toestemming van de patiënt.

Aan het archief van de afdeling gynaecologie zijn de volgende gegevens ontleend: aantal voorgaande zwangerschappen, aantal voorgaande bevallingen, rookgewoontes, duur van de zwangerschap, complicaties tijdens de bevalling, bevallingswijze, geslacht en geboortegewicht van het kind. De medicatiegegevens uit de openbare apotheek zijn voor elke zwangerschap opgevraagd voor de periode vanaf negen maanden voor de zwangerschap tot en met de bevalling. Behalve naar de uitgiftes van antidepressiva, is ook gekeken naar de uitgiftes van andere psychofarmaca (ATC-groepen N05 en N06) en overige uitgiftes.

Therapietrouw is bepaald met behulp van de *medication possession ratio* (MPR), aan de hand van de uitgiftegegevens van de apotheek van de bewuste patiënt. De MPR wordt berekend door het aantal dagen waarvoor medicatie is uitgegeven, te delen door het aantal dagen in het 'uitgifte-interval' [21]. Wij berekenden de MPR apart gedurende de negen maanden van de zwangerschap en gedurende een even lange periode vóór de zwangerschap. Therapietrouw is, volgens de criteria van Rijcken e.a., gedefinieerd als een MPR tussen 0,9 en 1,1 [22].

De aldus verkregen gegevens zijn verzameld en bewerkt in MS-Excel voor Windows, en statistische toetsen zijn uitgevoerd met

behulp van SPSS (SPSS voor Windows, release 15.0.0, 2006). Vergelijkingen van gegevens tussen de periode voor zwangerschap en de periode tijdens zwangerschap zijn getest met de Student-t-toets. Onderzoek naar relaties tussen vragen is gedaan met behulp van Pearsons correlatietoets.

Resultaten

Uit het correspondentiearchief van de psychiater zijn 85 patiënten geselecteerd en aangeschreven. Van hen hebben 51 patiënten gereageerd, van wie 42 schriftelijke toestemming hebben gegeven om de gegevens uit de openbare apotheek te betrekken. Voor 8 van deze 42 patiënten kon geen MPR worden berekend en bij 2 patiënten waren de gegevens inmiddels vernietigd bij de apotheek. Er bleven 32 patiënten over voor evaluatie (uiteindelijke respons 38%). In de periode van het onderzoek (2000-2008) veldroeg 1 patiënt drie zwangerschappen en 5 patiënten twee zwangerschappen. Hierdoor konden 39 zwangerschappen worden geëvalueerd (tabel 1), die als uitgangspunt dienden voor de berekeningen.

In tabel 2 worden enkele mogelijke *confounders* van de geselecteerde vrouwen gepresenteerd. Hieruit blijkt dat er voor de variabelen 'aantal zwangerschappen', 'leeftijd bij bevalling' en 'zwangerschapsduur' geen verschillen zijn tussen de vrouwen die al dan niet gereageerd hebben of die al dan niet *informed consent* hebben gegeven.

In tabel 3 staan de aantallen therapietrouwe en therapie-ontrouwe patiënten. Tijdens 28 van de 39 zwangerschappen werd een serotonineheropnameremmer (SSRI) gebruikt, tijdens 6 een tricyclisch antidepressivum en in 5 gevallen een ander type antidepressivum. In de periode vóór de zwangerschap is de therapietrouw (gemeten als een MPR tussen 0,9 en 1,1) 62%. Tijdens de zwangerschap daalt de therapietrouw naar 46%, een statistisch significant verschil ($P = 0,017$). Vervolgens hebben we de groep SSRI-gebruikers nader geanalyseerd. Vóór de zwangerschap was 46% therapietrouw en tijdens de zwangerschap 31%. Deze getallen liggen lager dan de getallen van de groep antidepressivagebruikers als geheel. Het verschil is echter niet statistisch significant.

Het verschil in MPR voor en tijdens de zwangerschap laat zien dat 10 van de 39 (42%) van de eerst therapietrouwe patiënten therapie-ontrouw worden tijdens de zwangerschap, 14 van de 39 (58%) vrouwen blijven therapietrouw en 27% van de therapie-ontrouwe groep wordt therapietrouw in de zwangerschap (tabel 3). De getallen voor SSRI-gebruikers zijn vergelijkbaar (tabel 3).

Het verschil in MPR voor en tijdens de zwangerschap kan niet worden verklaard door andere variabelen, zoals rookgewoontes, aantal voorgaande zwangerschappen, geboortegewicht, farmacologische klasse, aantal dosisaanpassingen, overschakeling van het ene naar het andere middel of leeftijd van de moeder (Pearsons correlatiecoëfficiënt). Van de parameters uit tabel 2 vonden we alleen een significante correlatie tussen het geboortegewicht en de duur van de zwangerschap (Pearsons correlatiecoëfficiënt = 0,589; tweezijdig getoetst, 95% betrouwbaarheid, $P < 0,01$). Dosisaanpassingen werden gedaan bij eenderde van de vrouwen, zowel voor als tijdens de zwangerschap. Het aantal prescripties verschilde niet tussen beide periodes (7,2 respectievelijk 7,4 vóór respectievelijk tijdens de zwangerschap; tabel 1).

TABEL 1

Patiëntkarakteristieken en apotheekgegevens

Id	Leeftijd bij bevalling (jaar)	Anti-depressivum	Farmacologische klasse	MPR voor de zwangerschap [□]	MPR tijdens de zwangerschap	Aantal dosisveranderingen §/aantal prescripties in de periode voor de zwangerschap	Aantal dosisveranderingen §/aantal prescripties in de periode tijdens de zwangerschap
1	34,5	clomipramine	TCA	0,8	0,9	0 / 5	0 / 4
2	36,8	paroxetine	SSRI	0,5	0,6	1 / 5	0 / 5
3	29,6	fluvoxamine	SSRI	0,8	0,4	0 / 3	1 / 8
4	28,3	paroxetine	SSRI	1,1	0,9	0 / 7	0 / 7
	30,4	paroxetine	SSRI	0,9	1,1	0 / 7	0 / 7
	33,9	paroxetine	SSRI	0,9	0,8	0 / 4	0 / 7
5	32,6	citalopram	SSRI	0,6	1,1	0 / 6	0 / 10
6	29,2	paroxetine	SSRI	1,1	1,3	0 / 11	1 / 11
7	38,5	paroxetine	SSRI	1,0	1,0	0 / 3	0 / 3
8	31,3	paroxetine	SSRI	1,0	1,1	0 / 9	0 / 10
9	30,9	paroxetine	SSRI	0,9	0,8	0 / 9	0 / 8
10	27,8	paroxetine	SSRI	1,3	0,8	0 / 9	1 / 7
11	35,5	clomipramine	TCA	0,9	1,1	0 / 5	0 / 8
12	23,6	venlafaxine	SNRI	1,0	0,9	0 / 8	0 / 8
13	33,6	fluoxetine	SSRI	0,9	0,9	0 / 6	0 / 11
14	34,2	clomipramine	TCA	1,1	0,9	2 / 6	3 / 11
15	36,8	clomipramine	TCA	1,3	0,7	2 / 14	1 / 7
16	30,6	paroxetine	SSRI	0,6	1,0	1 / 9	0 / 5
17	38,5	mirtazapine	overige	1,2	1,2	0 / 9	0 / 11
18	38,9	paroxetine	SSRI	0,9	1,1	0 / 6	1 / 10
19	32,9	paroxetine	SSRI	0,9	0,7	0 / 3	1 / 5
20	29,7	sertraline	SSRI	0,9	0,1	0 / 6	0 / 3
21	28,2	fluvoxamine	SSRI	1,5	1,2	0 / 17	0 / 13
	31,8	fluvoxamine	SSRI	1,2	0,8	1 / 13	0 / 7
23	37,5	paroxetine	SSRI	0,7	0,4	1 / 6	0 / 4
24	31,6	citalopram	SSRI	1,3	1,0	2 / 12	1 / 10
25	30,0	citalopram	SSRI	1,1	0,4	1 / 7	1 / 4
	32,3	citalopram	SSRI	0,7	0,4		1 / 3
26	30,3	clomipramine	TCA	1,0	0,7	0 / 8	0 / 6
27	26,6	paroxetine	SSRI	0,8	0,6	0 / 5	0 / 6
	28,0	paroxetine	SSRI	1,0	1,0	0 / 9	0 / 8
28	29,2	fluvoxamine	SSRI	0,9	1,2	0 / 6	0 / 7
	32,7	clomipramine	TCA	1,0	0,9	0 / 8	0 / 7
29	27,3	venlafaxine	SNRI	1,1	0,7	0 / 7	0 / 9
	29,0	venlafaxine	SNRI	1,1	1,0	0 / 7	0 / 5
30	31,9	citalopram	SSRI	1,0	1,0	0 / 4	0 / 5
31	32,6	paroxetine	SSRI	0,3	0,5	0 / 10	0 / 9
32	40,7	venlafaxine	SNRI	1,0	1,0	0 / 7	0 / 7

[□] Negen maanden voor de zwangerschap.

§: Dosisverandering wordt beschouwd als wisseling naar een andere sterkte van dezelfde werkzame stof.

MPR: medication possession ratio; SNRI: serotonine-norepinefrineheropnameremmer; SSRI: selectieve serotonineheropnameremmer;

TCA: tricyclisch antidepressivum.

TABEL 2

Mogelijke *confounders* bij responders, non-responders en vrouwen die *informed consent* hebben gegeven voor het opvragen van apotheekgegevens, gegevens gepresenteerd per zwangerschap

	Geselecteerde vrouwen uit het correspondentie-archief	Responders	Vrouwen die <i>informed consent</i> hebben gegeven	Vrouwen bij wie de MPR in beide periodes is berekend
Aantal vrouwen	85	51	42	32
Aantal zwangerschappen	115	68	59	39
Leeftijd bij bevalling (jaar, spreiding)	32,0 (22,4-40,7)	31,9 (23,5-40,7)	31,9 (23,6-40,7)	32,1 (23,6-40,7)
Zwangerschapsduur (weken, spreiding)	38,9 (31,3-41,9)	38,9 (31,3-41,6)	39,1 (33,6-41,3)	39,1 (33,6-41,1)
Geboortegewicht (gram, spreiding)	3307 (1500-4540)	3337 (2000-4220)	3315 (2000-4220)	3322 (2570-4220)
Tijd tussen opvragen gegevens en laatste bevalling (jaar, spreiding) [□]	4,0 (1,0-8,5)	3,9 (1-8,5)	4,0 (1-8,5)	3,9 (1-7,6)

[□] Berekend vanaf referentiedatum 1 juli 2008.

MPR: *medication possession ratio*.

TABEL 3

Therapietrouw [□] en therapie-ontrouw [□] vóór en tijdens de zwangerschap voor alle antidepressivagebruikers en voor SSRI-gebruikers

Voor de zwangerschap	Tijdens de zwangerschap	
	Therapietrouw	Therapie-ontrouw
Alle antidepressiva		
Therapietrouw	14	10
Therapie-ontrouw	4	11
Serotonineheropnameremmers		
Therapietrouw	9	9
Therapie-ontrouw	3	7

[□] Therapietrouw is gedefinieerd als een *medication possession ratio* tussen 0,9 en 1,1; therapie-ontrouw zijn alle andere gevallen.

Het gemiddelde geboortegewicht was 3307 gram (standaarddeviatie 528 gram), hetgeen iets lager is dan het gemiddelde geboortegewicht in Nederland (3453 gram; zie www.cbs.nl voor de periode 2007-2008).

Naast antidepressiva gebruikten 22 patiënten ook andere psychoactieve medicatie. Er zijn geen verschillen gevonden in de periode voor en tijdens de zwangerschap: 1,2 tegen 1,3 additionele psychofarmacoprescripties. Andere prescripties kwamen ook voor, namelijk 2,3 prescripties gemiddeld bij 23 patiënten. De MPR is voor deze additionele medicatie niet berekend, aangezien er veel voorschriften 'zo nodig' werden gedoseerd.

Beschouwing

De therapietrouw aan antidepressiva in dit retrospectieve observationele onderzoek daalde van 62% vóór de zwangerschap naar 46% tijdens de zwangerschap ($P = 0,017$). Binnen de groepen van therapietrouw en therapie-ontrouw traden in de periode tijdens de

zwangerschap verschuivingen op vergeleken met de periode vóór de zwangerschap.

Het percentage therapietrouw in deze studie is vergelijkbaar met dat bij chronisch medicatiegebruik in de normale niet-zwangere populatie (40-60%) [7]. Een review door het NIVEL liet zien dat *collaborative care* zorgt voor een toename in de therapietrouw met ongeveer 25% vergeleken met een educatieprogramma [23]. Hierbij werd *collaborative care* gedefinieerd als systematische aanpak met als doel de patiënt beter te informeren, waarbij de zorgprofessionals zelf een actieve bijdrage hebben; dit is vergelijkbaar met de situatie in onze populatie. Wij hebben echter geen stijging in de therapietrouw gevonden wanneer eenmaal zwangere patiënten meededen aan ons POP-protocol. In onze populatie zijn geen gegevens voorhanden over het verloop in de therapietrouw zonder POP-poli (dat was ook niet het doel van onze studie).

De definitie van therapietrouw die we hebben gebruikt (MPR tussen 0,9 en 1,1) is vrij streng, maar bij het verruimen van de definitie

naar een MPR tussen 0,8 en 1,2 zouden de resultaten niet veel verschillen (gegevens niet getoond). Een afwijking van de ideale therapietrouw met 10% lijkt ons klinisch relevant, aangezien naast de therapietrouw ook bijvoorbeeld basale farmacokinetische parameters veranderen tijdens de zwangerschap, waarbij bijvoorbeeld ook lagere bloedspiegels van antidepressiva gevonden worden [24-26].

Een review door Demyttenaere laat zien dat de redenen voor het niet correct gebruiken van geneesmiddelen zijn dat patiënten [27]:

- zich beter lijken te voelen;
- bijwerkingen ondervinden;
- een zekere angst voor afhankelijkheid hebben;
- (nog) geen werkzaamheid ervaren.

Het zou kunnen zijn dat deze factoren, inclusief schuldgevoelens tegenover het ongeborn kind, juist tijdens de zwangerschap een grotere rol spelen. In dit geval kan 'geen werkzaamheid ervaren' wellicht fysiologisch worden verklaard doordat de concentratie antidepressivum in het bloed tijdens de zwangerschap onder de therapeutische drempel komt te liggen, door een groter verdeelingsvolume en een kortere halfwaardetijd [24-26].

De Wereldgezondheidsorganisatie beveelt aan het *medication event monitoring system* (MEMS) te gebruiken voor het vaststellen van de therapietrouw, aangezien deze methode superieur is aan andere methoden [7, 28]. Voordelen van onze methode, die uitgaat van een berekening van de MPR, zijn dat het om objectieve gegevens gaat, dat de kosten van gegevensverzameling laag zijn en dat de methode vrij eenvoudig uit te voeren is. Met deze methode weten we echter niet zeker of de patiënt daadwerkelijk de medicatie heeft ingenomen, hoewel het onwaarschijnlijk is dat, wanneer de medicatie nog niet op is, de patiënt telkens nieuwe medicatie ophaalt bij de apotheek. Prospectief onderzoek is noodzakelijk om adequaat de therapietrouw te kunnen meten met verschillende methoden zoals tabletten tellen, MEMS-doppen of het meten van concentraties van antidepressiva in bloed.

Door onze relatief kleine patiëntengroep is het moeilijk vergelijkingen te maken met andere studies. Daarnaast hebben we een aantal potentiële *confounders* niet kunnen betrekken bij de gegevensanalyse, zoals de indicatie van voorschrijven, socio-demografische gegevens, drugsgebruik, comorbiditeit en huwelijkse staat. Deze gegevens zijn van groot belang voor verder onderzoek naar de therapietrouw aan antidepressiva tijdens de zwangerschap. Vanwege de beperkingen in dit onderzoek is het noodzakelijk een prospectieve studie uit te voeren waarin ook potentiële *confounders* meegenomen kunnen worden.

LITERATUUR

- 1 Dietz PM, Williams SB, Callaghan WM, et al. Clinically identified maternal depression before, during, and after pregnancies ending in live births. *Am J Psychiatry.* 2007;164(10):1515-20.
- 2 Vesga-López O, Blanco C, Keyes K, et al. Psychiatric disorders in pregnant and postpartum women in the United States. *Arch Gen Psychiatry.* 2008;65(7):805-15.
- 3 Andrade SE, Raebel MA, Brown J, et al. Use of antidepressant medications during pregnancy: a multisite study. *Am J Obstet Gynecol.* 2008;198(2):194.e1-5.
- 4 Ververs T, Kaasenbrood H, Visser G, et al. Prevalence and patterns of antidepressant drug use during pregnancy. *Eur J Clin Pharmacol.* 2006;62(10):863-70.
- 5 Bakker MK, Kölling P, van den Berg PB, et al. Increase in use of selective

- 6 serotonin reuptake inhibitors in pregnancy during the last decade, a population-based cohort study from the Netherlands. *Br J Clin Pharmacol.* 2008;65(4):600-6.
- 7 Haynes RB, McKibbon KA, Kanani R. Systematic review of randomised trials of interventions to assist patients to follow prescriptions for medications. *Lancet.* 1996;348(9024):383-6.
- 8 Adherence to long-term therapies: evidence for action. Genève: World Health Organization; 2003.
- 9 Akerblad AC, Bengtsson F, von Knorring L, Ekselius L. Response, remission and relapse in relation to adherence in primary care treatment of depression: a 2-year outcome study. *Int Clin Psychopharmacol.* 2006;21(2):117-24.
- 10 Geddes JR, Carney SM, Davies C, et al. Relapse prevention with antidepressant drug treatment in depressive disorders: a systematic review. *Lancet.* 2003;361(9358):653-61.
- 11 Cohen LS, Altshuler LL, Harlow BL, et al. Relapse of major depression during pregnancy in women who maintain or discontinue antidepressant treatment. *JAMA.* 2006;295(5):499-507.
- 12 DiMatteo MR, Lepper HS, Croghan TW. Depression is a risk factor for noncompliance with medical treatment: meta-analysis of the effects of anxiety and depression on patient adherence. *Arch Intern Med.* 2000;160(14):2101-7.
- 13 Einarson A, Selby P, Koren G. Abrupt discontinuation of psychotropic drugs during pregnancy: fear of teratogenic risk and impact of counselling. *J Psychiatry Neurosci.* 2001;26(1):44-8.
- 14 Nonacs R, Cohen LS. Assessment and treatment of depression during pregnancy: an update. *Psychiatr Clin North Am.* 2003;26(3):547-62.
- 15 Weinstock M. The potential influence of maternal stress hormones on development and mental health of the offspring. *Brain Behav Immun.* 2005;19(4):296-308.
- 16 Eberhard-Gran M, Eskild A, Opjordsmoen S. Use of psychotropic medications in treating mood disorders during lactation: practical recommendations. *CNS Drugs.* 2006;20(3):187-98.
- 17 Boyd RC, Zayas LH, McKee MD. Mother-infant interaction, life events and prenatal and postpartum depressive symptoms among urban minority women in primary care. *Matern Child Health J.* 2006;10(2):139-48.
- 18 Mian AI. Depression in pregnancy and the postpartum period: balancing adverse effects of untreated illness with treatment risks. *J Psychiatr Pract.* 2005;11(6):389-96.
- 19 Bennett HA, Einarson A, Taddio A, et al. Depression during pregnancy: overview of clinical factors. *Clin Drug Investig.* 2004;24(3):157-79.
- 20 Peveler R, George C, Kinmonth AL, et al. Effect of antidepressant drug counselling and information leaflets on adherence to drug treatment in primary care: randomised controlled trial. *BMJ.* 1999;319(7210):612-5.
- 21 Katon W, Von Korff M, Lin E, et al. Collaborative management to achieve treatment guidelines. Impact on depression in primary care. *JAMA.* 1995;273(13):1026-31.
- 22 Cramer JA, Roy A, Burrell A, et al. Medication compliance and persistence: Terminology and definitions. *Value Health.* 2008;11:44-7. www.ispor.org/sigs/medcompliance/MedicationComplianceandPersistence.asp.
- 23 Rijcken CA, Tobi H, Vergouwen AC, de Jong-van den Berg LT. Refill rate of antipsychotic drugs: an easy and inexpensive method to monitor patients' compliance by using computerised pharmacy data. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2004;13(6):365-70.
- 24 Sluijs E, van Dulmen S, van Dijk L, et al. Patient adherence to medical treatment: a meta review. Utrecht: NIVEL; 2006.
- 25 Wisner KL, Perel JM, Wheeler SB. Tricyclic dose requirements across pregnancy. *Am J Psychiatry.* 1993;150(10):1541-2.
- 26 Loebstein R, Koren G. Clinical relevance of therapeutic drug monitoring during pregnancy. *Ther Drug Monit.* 2002;24(1):15-22.
- 27 Loebstein R, Lalkin A, Koren G. Pharmacokinetic changes during pregnancy and their clinical relevance. *Clin Pharmacokinet.* 1997;33(5):328-43.
- 28 Demyttenaere K. Risk factors and predictors of compliance in depression. *Eur Neuropsychopharmacol.* 2003;13 Suppl 3:S69-75.
- 29 Garber MC, Nau DP, Erickson SR, et al. The concordance of self-report with other measures of medication adherence: a summary of the literature. *Med Care.* 2004;42(7):649-52.