

Optimalisatie van medicamenteuze behandeling van depressie tijdens zwangerschap

Pilotonderzoek ter evaluatie van bestaand beleid met paroxetine

J. Brogtrop, P. Zwarts, C.A.G. Holleboom, P.D. van der Linden en D.J. Touw

Kernpunten

- Paroxetinespiegels worden lager gedurende de zwangerschap.
- De Montgomery-Asberg Depression Rating Scale (MADRS) lijkt niet het geschiktste instrument om de psychische status van zwangeren te bepalen.
- Er is een kans op falen van de paroxetinetherapie tijdens de zwangerschap.
- Een multidisciplinaire richtlijn is noodzakelijk.

Stemmings- of angststoornissen komen regelmatig voor bij vrouwen, in het bijzonder in de fertile levensfase. Zwangerschap wordt traditioneel gezien als een periode van emotioneel welbehagen, maar uit recente gegevens blijkt dat 4-16 % van de zwangeren voldoet aan de diagnostische criteria van een depressieve periode [1].

Verscheidene studies laten een relatie zien tussen depressiesymptomen enerzijds en vroeggeboorte, laag geboortegewicht, kleinere hoofdomtrek en lagere APGAR-scores anderzijds [2-4]. Het is echter niet duidelijk welke fysiologische mechanismen ervoor zorgen dat depressiesymptomen invloed hebben op de uitkomst van de geboorte. Het is daarom van belang een depressie tijdens zwangerschap te behandelen.

Wanneer een vrouw risicofactoren heeft op het krijgen van een depressie tijdens de zwangerschap, is dat niet automatisch een reden om een antidepressivum voor te schrijven of te continueren. Enige terughoudendheid is geboden, aangezien tot op heden van geen enkel antidepressivum de veiligheid tijdens de zwangerschap is vastgesteld. Recente publicaties over neonatale onttrekkingsverschijnselen laten zien dat therapeutic drug monitoring van selectieve serotonineheropnameremmers (SSRI's) tijdens de zwangerschap de blootstelling die de foetus ondergaat kan minimaliseren [5, 6]. Als er tijdens de zwangerschap een indicatie is voor een farmacotherapeutische behandeling van een depressie, komen tricyclische antidepressiva en SSRI's als eerste in aanmerking [7], in een adequate dosis. De klinische uitdaging voor de behandelaar is een balans te vinden tussen risico voor de foetus en morbiditeit bij de moeder.

De fysiologie van de vrouw verandert tijdens de zwangerschap en dit kan een relevante verandering in de farmacokinetiek van geneesmiddelen veroorzaken [8, 9]. Enerzijds is aangetoond dat de steady state-concentratie van fluoxetine daalt tijdens de zwangerschap en anderzijds is aangetoond dat de depressiesymptomen tijdens een zwangerschap kunnen verergeren, wat dan noodzaakt tot dosisverhoging [9-11]. Niet bekend is echter of die verergering

Abstract

Optimisation of pharmacotherapy for depression during pregnancy. Pilot study for evaluation of existing paroxetine therapy

Objective

The aim of this retrospective pilot study was to investigate whether other modern antidepressants than fluoxetine show low steady state plasma concentrations during pregnancy. The second aim of this study was to investigate the relationship between possibly lower blood levels and the score on the Montgomery-Asberg Depression Rating Scale (MADRS).

Design and methods

In Bronovo hospital 12 mothers taking paroxetine were enrolled in the study. Trough plasma samples, collected 3 times during pregnancy and 1 time postpartum according to the standard Antidepressants and pregnancy in Bronovo hospital, were studied. The efficacy of the paroxetine treatment was evaluated with scores on the MADRS during pregnancy and postpartum.

Results

Paroxetine concentrations were lower in the third trimester than in the first trimester ($p = 0,011$) and higher postpartum than in the third trimester ($p = 0,012$). MADRS scores were higher in the third trimester than in the first trimester ($p = 0,041$) and lower postpartum than in the third trimester ($p = 0,017$). There was no significant relationship between lower paroxetine concentrations and lower scores on the depression severity scale.

Conclusion

Paroxetine concentrations decrease during pregnancy. No significant relationship was found between lower paroxetine concentrations and lower scores on the depression severity scale. Clinicians should be alert to the possibility that depression in pregnancy is under-treated. A multidisciplinary standard for hospital settings to deal with the use of antidepressants during pregnancy is important. Therapeutic drug monitoring can be useful in this respect.

PW Wetenschappelijk Platform. 2007;1(2):34-37

van de depressiesymptomen direct is toe te schrijven aan de afname van de serumconcentratie van het antidepressivum.

De primaire doelstelling van dit onderzoek is het antwoord op de vraag of de steady state-concentratie van andere moderne antidepressiva dan fluoxetine die in ons ziekenhuis tijdens de zwangerschap worden toegepast, een afname laat zien tijdens de zwangerschap. De secundaire doelstelling was het leggen van een relatie tussen de eventuele verandering van de serumconcentratie bij de moeder en een mogelijke verandering van de score op de Montgomery-Asberg Depression Rating Scale (MADRS).

Methoden

Onderzoekspopulatie

Ziekenhuis Bronovo heeft de richtlijn Zorg bij het continueren van antidepressiva tijdens de zwangerschap. Deze richtlijn heeft als doel het rationeel klinisch handelen in de verschillende trimesters te ondersteunen. Hij is niet bedoeld als standaard voor medische psychiatrische zorg die in alle omstandigheden van toepassing is. In het kader van de richtlijn wordt bloed afgenomen tijdens trimester 1 (16-18 weken), trimester 2 (27-29 weken) en trimester 3 (36-38 weken) van de zwangerschap en 6-12 weken na de partus.

Het onderzoek vond plaats bij vrouwen die tijdens hun zwangerschap paroxetine, fluoxetine, fluvoxamine, citalopram, sertraline, mirtazapine of venlafaxine gebruikten en hiermee minimaal 16 weken vóór zwangerschap zijn gestart. Het was een observationeel, retrospectief pilotonderzoek. Aangezien geen interventie werd gepleegd en de gegevens anoniem zijn verwerkt, was ethische toetsing niet noodzakelijk. De Code of Conduct van de Stichting Federatie van Medisch Wetenschappelijke Verenigingen is voor dit onderzoek in acht genomen.

Onderzoeksmethode

Het onderzoek bestond uit het vergelijken van de steady state-concentratie van het antidepressivum bij de zwangere tijdens trimester 1, trimester 2 en trimester 3 van de zwangerschap en 6-12 weken na de partus.

Aan de hand van de MADRS is door de psychiater tijdens de trimesters van de zwangerschap het psychische welbevinden van de zwangere gevolgd. De MADRS is een schaal om de effectiviteit van de therapie met een antidepressivum te evalueren. Het is een korte vragenlijst van tien zeer toegankelijke, in omgangstaal gestelde items, die elk op een zevenpuntsschaal worden gescoord. Een respons op de behandeling is gedefinieerd als een verbetering (is: daling) op de MADRS van 50 % of meer [12, 13].

Analyse

De geneesmiddelconcentraties in serum zijn bepaald met een gevalideerde HPLC-methode met diode-array-detectie.

Voor dit onderzoek is geen sample size-berekening uitgevoerd, omdat het een beschrijvend, hypothesegenererend onderzoek betrof.

De serumconcentraties en de MADRS-scores per trimester zijn weergegeven in de vorm van een box-and-whisker plot. Tevens is de mediaan plus interkwartielafstand (IQR) per trimester berekend. Om te bepalen of er een significant verschil is tussen de trimesters, is de Wilcoxon signed rank test gebruikt. Deze statistische berekeningen zijn uitgevoerd met SPSS voor Windows, versie 11.0.0. Of een associatie bestond tussen een verandering van de serumconcentratie en een relevante verandering (50 % of meer) van de MADRS, is getoetst met de chi-kwadraat-test.

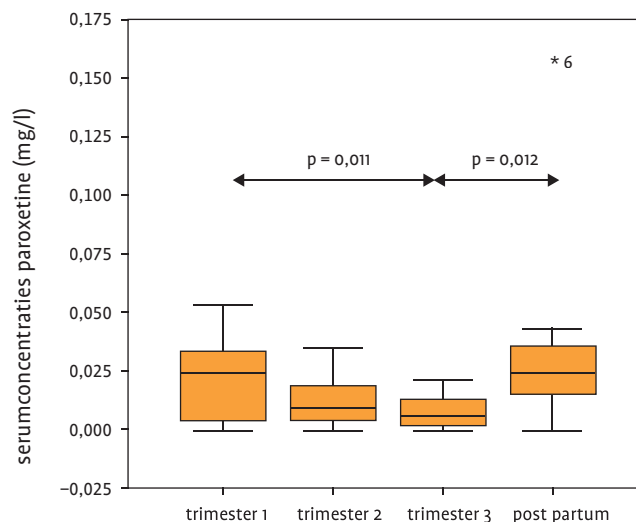
Resultaten

Patiëntkarakteristieken

In totaal kwamen 39 patiënten in aanmerking voor inclusie. Van deze 39 patiënten vielen 14 patiënten buiten de studie, om verschil-

Figuur 1

Box-and-whisker plot van serumconcentraties per trimester



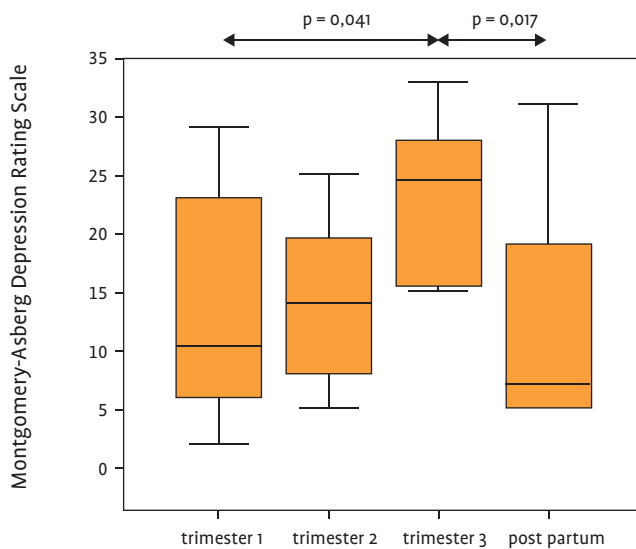
* 6: hier is een doseringverhoging toegepast na dreigende postpartumdepressie. Deze waarde is niet meegenomen in de berekening van de mediaan

lende redenen: bij 5 patiënten was de eerste concentratiebepaling pas in trimester 3, 2 patiënten stopten tijdens de zwangerschap met hun medicatie, 1 patiënt wilde zich niet elk trimester laten prikken en 6 patiënten kwamen na trimester 1 niet meer opdagen. De intentie vóór het onderzoek was 10 patiënten per antidepressivum te includeren. Dit aantal is vergelijkbaar met de onderzochte populatie in het onderzoek naar fluoxetine van Heikkinen [9]. Alleen voor paroxetine konden voldoende patiënten (12) geïncludeerd worden. In ons onderzoek zijn de gegevens van zwangeren die zijn behandeld met paroxetine nader uitgewerkt. De leeftijd van de vrouwen varieerde van 25 tot 39 jaar. De dosering van paroxetine was eenmaal daags 20 mg, uitgezonderd 3 patiënten – die kregen respectievelijk eenmaal daags 10 mg, tweemaal daags 10 mg en eenmaal daags 30 mg. 1 patiënt gebruikte naast paroxetine haloperidol, de overige patiënten hadden geen comedatie. Alle vrouwen waren buiten het ziekenhuis wegens een depressie behandeld met een antidepressivum en in verband met de zwangerschap doorverwezen naar de gynaecoloog. In het kader van de richtlijn in het ziekenhuis zijn ze vervolgens doorverwezen naar de psychiater.

Farmacokinetiek

Figuur 1 geeft de paroxetineserumconcentraties tijdens de verschillende trimesters weer. Het verschil tussen de mediane concentraties in trimester 1 en in trimester 3 is significant ($p = 0,011$). De mediane verlaging van paroxetinespiegels van trimester 3 ten opzichte van trimester 1 was 68 % (IQR 52-100 %). Het verschil tussen de mediane concentratie in trimester 3 en postpartum is significant ($p = 0,012$).

Figuur 2
Box-and-whisker plot MADRS-scores per trimester



MADRS

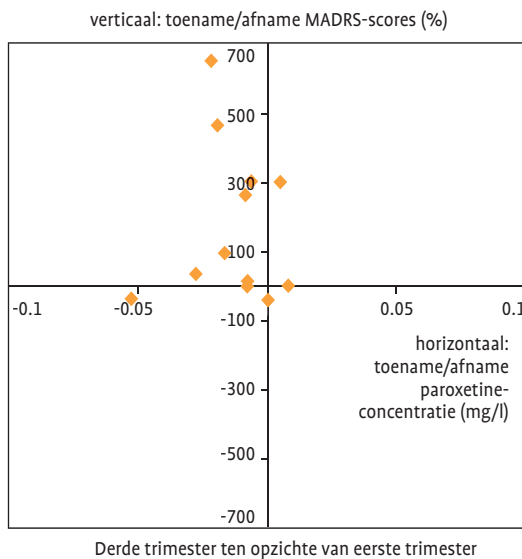
Figuur 2 geeft de MADRS-scores tijdens de verschillende trimesters weer. De mediane (IQR) MADRS-scores waren in de drie trimesters en postpartum respectievelijk 10,5 (5,5-23,5), 16,0 (9,0-21,5), 24,5 (15,3-28,0) en 7,0 (5,0-21,0). Het verschil tussen de MADRS-scores in trimester 1 en in trimester 3 is significant ($p = 0,041$). De mediane stijging (IQR) op de MADRS van trimester 3 ten opzichte van trimester 1 was 62 % (0 tot 300 %). Het verschil tussen de MADRS-scores in trimester 3 en postpartum is significant ($p = 0,017$)

Relatie farmacokinetiek en MADRS

De helft van alle patiënten (6/12) heeft een stijging van meer dan 50 % op de MADRS in trimester 3 vergeleken met trimester 1. Dit betekent een verslechtering van de respons op de paroxetinetherapie. Bij 83 % (5/6) van de patiënten met een verslechtering van de MADRS is ook een lagere serumconcentratie gemeten in trimester 3 in vergelijking met trimester 1. De psychiater heeft echter bij 2 van deze patiënten de dosering verhoogd in trimester 3. Bij 2 patiënten was een dosisverhoging geadviseerd die door de patiënten is geweigerd.

Figuur 3 geeft het verband tussen de serumconcentratie van paroxetine en de MADRS weer. Op het oog lijkt er een verband te zijn tussen de afname van de paroxetineconcentratie en een verslechtering van de MADRS. Dit is echter niet significant ($p = 0,073$).

Figuur 3
Verband van de serumconcentratie van paroxetine en de MADRS-scores



Linksboven: afname paroxetineconcentratie en verslechtering op de Montgomery-Asberg Depression Rating Scale (MADRS).
 Rechtsboven: toename paroxetineconcentratie en verslechtering op de MADRS.
 Linksonder: afname van de paroxetineconcentratie en verbetering op de MADRS.
 Rechtsonder: toename van de paroxetineconcentratie en verbetering op de MADRS.

Beschouwing en conclusie

Deze studie toont aan dat gedurende de zwangerschap de paroxetineserumconcentratie daalt en dat deze daling in een aantal gevallen gepaard gaat met een verslechtering op de MADRS. Deze lagere paroxetineconcentraties zijn het gevolg van een veranderende farmacokinetiek van paroxetine tijdens de zwangerschap. In de literatuur zijn weinig gegevens bekend over de farmacokinetiek van paroxetine of andere moderne antidepressiva tijdens de zwangerschap. Recent is een onderzoek naar de farmacokinetiek van fluoxetine en norfluoxetine gepubliceerd [9]. Deze studie liet een vergelijkbaar effect zien van de fluoxetineconcentraties gemeten tijdens de zwangerschap en erna. De metabole ratio norfluoxetine/fluoxetine was tijdens de zwangerschap significant hoger dan na de zwangerschap. De auteurs gaan ervan uit dat de fysiologie van de vrouw 6-12 weken na de zwangerschap overeenkomt met die voor de zwangerschap. Dit suggereert een toenemende demethylering van fluoxetine tijdens de zwangerschap. De veranderende kinetiek lijkt consistent met de fysiologische veranderingen van de vrouw tijdens de zwangerschap [9]. Paroxetine wordt evenals fluoxetine in de lever gedeeltelijk door CYP2D6 gemetaboliseerd. Onderzoek toonde een inductie van CYP2D6 tijdens de zwangerschap aan [14]. Dit kan een verklaring zijn voor de lagere plasmaspiegels van paroxetine in trimester 3 van de zwangerschap in vergelijking met spiegels post partum en spiegels in trimester 1. In analogie met de studie van Heikkinen is ook door ons aangenomen dat de fysiologie van een vrouw 6-12 weken na de partus is genormaliseerd [9]. Een andere verklaring kan de vergroting zijn van de hoeveelheid lichaamswater en het plasmavolume tijdens de zwangerschap, maar

gezien het grote verdelingsvolume van paroxetine (8,7 l/kg) is dit niet waarschijnlijk [8]. Een derde mogelijkheid zou kunnen zijn dat door een lagere albumineconcentratie tijdens de zwangerschap, de vrije concentratie van geneesmiddelen met een hoge mate van eiwitbinding – zoals paroxetine – verhoogd zou kunnen zijn, met een toegenomen metabole klaring en een afgenomen totale concentratie. Dit effect treedt echter voornamelijk op bij geneesmiddelen die een verzadiging van de eiwitbinding kennen. Van paroxetine zijn hiervoor geen aanwijzingen.

Met behulp van het afnemen van de MADRS door de psychiater, is de psychische status van de moeder tijdens de zwangerschap bepaald. De MADRS-scores in trimester 3 zijn significant hoger dan die in trimester 1. Het bepalen van de psychische status tijdens de zwangerschap blijft echter lastig omdat veel neurovegetatieve symptomen, karakteristiek voor een depressie, ook gezien worden bij niet-depressieve vrouwen tijdens de zwangerschap. De uitkomst op de MADRS kan hierdoor negatief zijn beïnvloed. Het is aanbevelingswaardig een aangepaste depressieschaal voor zwangeren te ontwikkelen.

Bij SSRI's is geen correlatie aanwezig tussen serumconcentratie en het antidepressieve effect [15]. Hostetter e.a. constateerden in een onderzoek dat bij tweederde van de patiënten vanaf de 27ste zwangerschapsweek een dosisverhoging van een SSRI noodzakelijk was [11]. De doses werden verhoogd op basis van het klinische beeld en niet op basis van serumconcentraties. In onze studie is bij de helft van alle patiënten (6/12) een verslechtering op de MADRS gevonden. Onze bevindingen suggereren dat er een mogelijke farmacokinetische oorzaak is voor de klinische verslechtering bij de helft van de patiënten. De associatie met de lagere paroxetineconcentraties tijdens de zwangerschap is echter niet significant. Net als de bevindingen van Hostetter, is in onze studie bij tweederde van de klinisch verslechterde patiënten een dosisverhoging geadviseerd in trimester 3. Het besluit van een psychiater een dosering wel of niet te verhogen, is een individuele afweging die van meer factoren afhangt dan de serumconcentratie en de MADRS-score.

Geconcludeerd kan worden dat ook de paroxetinespiegels lager worden tijdens de zwangerschap. De MADRS lijkt een minder geschikt instrument om de psychische status van zwangeren te bepalen. We kunnen vooralsnog niet concluderen dat er een verband is tussen de uitkomsten op de MADRS en de lagere serumconcentraties van paroxetine. Onze resultaten impliceren wel dat behandelers alert moeten zijn op de mogelijkheid van falen van de therapie tijdens de zwangerschap. Een multidisciplinaire richtlijn voor deze speciale patiëntenpopulatie is noodzakelijk, mede gezien expositie van de foetus in relatie tot de neonatale onttrekkingsverschijnselen. Therapeutic drug monitoring kan hierbij van groot belang zijn. Tevens zal onderzoek moeten plaatsvinden naar een aangepaste, speciaal voor de zwangerschap ontwikkelde, depressieschaal.

J. Brogtrop: ziekenhuisapotheker in opleiding; D.J. Touw: ziekenhuisapotheker-klinisch farmacoloog, Apotheek Haagse Ziekenhuizen, Den Haag.

P. Zwarts: psychiater; C.A.G. Holleboom: gynaecoloog; P.D. van der Linden: ziekenhuisapotheker; Ziekenhuis Bronovo, Den Haag.

Correspondentie: J. Brogtrop, jbrogtro@bronovo.nl.

Gebaseerd op de registratielezing van J. Brogtrop.

LITERATUUR

- 1 Nonacs R, Cohen LS. Depression during pregnancy: diagnosis and treatment options. *J Clin Psychiatry*. 2002;63(7):24-30.
- 2 Orr ST, Miller CA. Maternal depressive symptoms and the risk of poor pregnancy outcome: review of the literature and preliminary findings. *Epidemiol Rev*. 1995;17:165-71.
- 3 Steer RA, Scholl TO, Hediger ML, et al. Self-reported depression and negative pregnancy outcomes. *J Clin Epidemiol*. 1992;45:1093-9.
- 4 Zuckerman B, Bauchner H, Parker S, et al. Maternal depressive symptoms during pregnancy, and newborn irritability. *J Dev Behav Pediatr*. 1990;11:190-4.
- 5 Franssen EJJ, Meijjs V, Ettaher F, et al. Citalopram serum and milk levels in mother and infant during lactation. *Ther Drug Monit*. 2006;28(1):2-4.
- 6 Knoppert DC, Nimkar R, Principi T, et al. Paroxetine toxicity in a newborn after in utero exposure. *Ther Drug Monit*. 2006;28(1):5-7.
- 7 Peters P, Schaefer C. Drugs during pregnancy and lactation: handbook of prescription drugs and comparative risk assessment. Amsterdam: Elsevier; 2000. p. 1-12.
- 8 Loebstein R, Lalkin A, Koren G. Pharmacokinetic changes during pregnancy and their clinical relevance. *Clin Pharmacokinet*. 1997;33(5):328-43.
- 9 Heikkinen T, Ekblad U, Palo P, et al. Pharmacokinetics of fluoxetine and norfluoxetine in pregnancy and lactation. *Clin Pharmacol Ther*. 2003;73:330-7.
- 10 Szigethy EM, Wisner KL. Psychopharmacological treatment of mood and anxiety disorders during pregnancy. In: Steiner M, Yonkers KA, Eriksson E, red. *Mood Disorders in Women*. London: Martin Dunitz; 2000. p. 295-311.
- 11 Hostetter A, Stowe ZN, Strader JR, et al. Dose of selective serotonin uptake inhibitors across pregnancy: clinical implications. *Depress Anxiety*. 2000;11(2):51-7.
- 12 Zimmerman M, Chelminski I, Posternak M. A review of studies of the Montgomery-Asberg Depression Rating Scale in controls: implications for the definition of remission in treatment studies of depression. *Int Clin Psychopharmacol*. 2004;19:1-7.
- 13 Hartong EGTM, Goekoop JG, Montgomery SA. Montgomery-Asberg beoordelingsschaal voor depressie (MADRS). *Tijdschr Psychiatr*. 1985;27:657-68.
- 14 Wadelius M, Darj E, Frenne G, et al. Induction of CYP2D6 in pregnancy. *Clin Pharmacol Ther*. 1997;62(4):400-7.
- 15 Rasmussen B, Brosen K. Is therapeutic drug monitoring a case for optimizing clinical outcome and avoiding interactions of selective serotonin reuptake inhibitors? *Ther Drug Monit*. 2000;22(2):143-54.