

# Stop or Go:

Terugvalpreventie training bij het begeleid afbouwen van antidepressiva tijdens de zwangerschap.

---



## Studieprotocol

Verloskundigen

Onderzoeksteam:

Marlies Brouwer, MSc & Drs. Nina Molenaar (promovendi)

Dr. Mijke Lambregtse-van den Berg, zwangerschapspsychiater

Prof. dr. Claudi Bockting, klinisch psycholoog

Prof. dr. Gouke Bonsel, hoogleraar perinatale zorg

Dr. Huib Burger, universitair hoofddocent huisartsgeneeskunde



# Inhoudsopgave

|  |           |
|--|-----------|
| <b>Overzicht Stop or Go studie .....</b>   | <b>5</b>  |
| <b>1. De Stop or Go studie.....</b>  | <b>7</b>  |
| 1.1 Achtergrond .....  | 7         |
| 1.2 Doel van de studie.....  | 7         |
| 1.3 Studie design.....   | 8         |
| 1.4 Studie populatie .....   | 8         |
| 1.4.1 Inclusiecriteria.....  | 8         |
| 1.4.2 Exclusiecriteria .....   | 8         |
| 1.4.3 Medische exclusiecriteria (deze worden nagegaan door de onderzoekers in overleg met de voorschrijvend arts)..... | 8         |
| 1.5 Interventies.....  | 9         |
| 1.5.1 Terugvalpreventie training.....  | 9         |
| 1.5.2 Randomisatie .....   | 9         |
| 1.6 Uitkomstmaten.....   | 10        |
| <b>2. Overzicht metingen.....</b>  | <b>11</b> |
| <b>3. Registratieformulier zwangerschap- en geboortegegevens.....</b>  | <b>12</b> |
| <b>4. Patiënten informatiepakket .....</b>   | <b>12</b> |
| <b>5. Afbouwprotocol antidepressiva .....</b>  | <b>13</b> |
| <b>6. Veelgestelde vragen verloskundige zorg .....</b>   | <b>14</b> |
| <b>7. Onderzoeksteam .....</b>   | <b>20</b> |
| <b>8. Contactgegevens.....</b>   | <b>21</b> |



# Overzicht Stop or Go studie

## 1. Wat is het doel van de studie?

Het doel van deze studie is om vast te stellen of antidepressiva (met name Selectieve Serotonine-heropname Remmers; SSRI's) verantwoord kunnen worden afgebouwd tijdens de zwangerschap. Hiervoor vergelijken wij het effect van terugvalpreventie training bij het begeleid afbouwen van SSRI's in de vroege zwangerschap met het continueren van SSRI's. Dit is volgens alle professionele verenigingen die zich hiermee bezighouden een uiterst belangrijke praktijkvraag.

## 2. Wat is de opzet van de studie?

Stop or Go' is een pragmatische, landelijke, gerandomiseerde non-inferiority studie.

## 3. Wie kunnen meedoen aan de studie?

Alle vrouwen die:

- Tot en met 16 weken zwanger zijn; en
- Momenteel SSRI's<sup>1</sup> slikken.

Exclusiecriteria zijn: het niet goed beheersen van de Nederlandse of Engelse taal, of het zwanger zijn van een meerling. Daarnaast worden enkele aanvullende medische exclusiecriteria gehanteerd, die bij de definitieve deelname door ons worden geverifieerd.

## 4. Hoe verloopt de inclusie?

Werving zal plaatsvinden via verloskundigen, gynaecologen, psychiaters, huisartsen en social media. Inclusie gaat dan in 2 stappen. Stap 1 komt van de professional die meedoet: die geeft vrouwen die voldoen aan bovenstaande criteria kort informatie over de studie, ondersteund door een informatiepakket om thuis na te lezen. Daarnaast noteert de professional de contactgegevens van een geïnteresseerde zwangere vrouw en geeft deze door aan het onderzoeksteam. In stap 2 neemt één van de onderzoekers contact op met de geïnteresseerde vrouw, geeft aanvullende informatie en stelt vast of ze mee wil doen.

Bij interesse kan contact worden opgenomen met:

- Telefonisch: Marlies Brouwer **06-22819749**; Nina Molenaar: **06-49844950**
- E-mail: **[stoporgo@erasmusmc.nl](mailto:stoporgo@erasmusmc.nl)**
- Post: t.a.v. N.M. Molenaar, Erasmus MC afd. Psychiatrie, Antwoordnummer 55, 3000 WB Rotterdam.

---

<sup>1</sup> SSRI's betreffen: Citalopram, Escitalopram, Fluoxetine, Fluvoxamine, Paroxetine, Sertraline

## 5. Hoe verloopt de Stop or Go studie?

Als de zwangere meedoet, tekent zij het toestemmingsformulier en vindt er door ons een vooronderzoek plaats voor het definitief bepalen van geschiktheid. De kern is een gestandaardiseerd interview voor het bepalen van de (ernst van de) huidige psychiatrische problematiek. Op deze manier worden de in- en exclusiecriteria nagegaan.

Het onderzoeksteam belt direct hierna via één van de twee projectleiders met de arts die de huidige SSRI medicatie heeft voorgeschreven. De arts wordt in het gesprek ingelicht over de beoogde studiedeelname van de zwangere vrouw en bepaalt mee of het afbouwen van SSRI's bij zijn/haar patiënte verantwoord is. Pas hierna kan de zwangere meedoen aan de studie.

Haar verdere behandeling wordt bepaald door loting:

1. 'Stop': Terugvalpreventie training met het begeleid afbouwen van SSRI's.
2. 'Go': Continueren van SSRI's.

Deze studie-armen zijn volgens de kennis van nu, en ook volgens de betrokken professionele verenigingen, gelijkwaardig in termen van uiteindelijke gevolgen voor moeder en kind.

Bij loting in Groep 1, begeleide afbouw, zal de zwangere worden 'gekoppeld' aan één van de deelnemende psychiaters voor deze begeleiding. Afbouw gaat door middel van een standaardprotocol dat is ontwikkeld door Nolen (2009). Ook wordt de vrouw aangemeld voor de terugvalpreventie training bij een daarvoor getrainde therapeut.

## 6. Wat wordt er van de professional verwacht?

1. Tijdens het eerste consult SSRI gebruik uitvragen
2. Kort informatie geven aan de zwangere vrouw over de studie met behulp van het informatiepakket
3. Het na toestemming doorgeven van de contactgegevens van de zwangere vrouw aan de onderzoekers van de Stop or Go studie.
4. Doorgeven van de bevalling aan de onderzoekers
5. Het na de bevalling aanleveren van een aantal zwangerschap- en partusgegevens. Dit zijn gegevens zoals die ook aangeleverd dienen te worden aan de PRN. In hoofdstuk 3 wordt hier in detail op in gegaan. In bijzondere situaties zal contact worden opgenomen met de kinderarts.

## 7. Vragen?

Zowel professionals als zwangere vrouwen mogen onze onderzoekers altijd bellen (Marlies Brouwer, 06-22819749 / 030-253 23 87; Nina Molenaar, 06-49844950) of e-mailen ([stoporgo@erasmusmc.nl](mailto:stoporgo@erasmusmc.nl)). Ook verwijzen wij graag naar de informatie op onze website: [www.stoporgostudie.nl](http://www.stoporgostudie.nl).

# 1. De Stop or Go studie

## 1.1 Achtergrond

Ongeveer 2% van de Nederlandse vrouwen gebruikt SSRI's (Selectieve Serotonine Heropname Remmers) tijdens de zwangerschap vanwege depressieve of angstklachten. Dat zijn ongeveer 4000 vrouwen per jaar. Op dit moment schrijft de richtlijn voor de SSRI's tijdens de zwangerschap te blijven gebruiken, vanwege het gebrek aan wetenschappelijk onderbouwde alternatieve behandelingen. Het gebruik van SSRI's tijdens de zwangerschap is echter controversieel. Aan de ene kant zijn er aanwijzingen voor mogelijke schadelijke effecten voor het ongeboren kind, aan de andere kant kan terugkeer van depressieve klachten door het stoppen van de medicatie tijdens de zwangerschap ook schadelijk zijn voor moeder en kind. In de praktijk worden daarom beide behandelopties toegepast, afhankelijk van de voorkeur van de zorgverlener en/of de zwangere vrouw. De vraag is echter welke van beide opties uiteindelijk beter is, voor zowel moeder als kind.

Om hierop antwoord te kunnen geven is een gerandomiseerd onderzoek noodzakelijk. Zulke studies bestaan tot op heden (internationaal) niet, mede vanwege de ethische complexiteit die gepaard gaat met wetenschappelijk onderzoek bij moeder en ongeboren kind

## 1.2 Doel van de studie

Het doel van deze studie is om vast te stellen of SSRI gebruik tijdens de zwangerschap verantwoord kan worden afgebouwd. Hiervoor vergelijken wij het effect van een terugvalpreventie training in combinatie met het begeleid afbouwen van SSRI's in de vroege zwangerschap met het continueren van SSRI's. Hierbij worden zowel de effecten op moeder als op kind bestudeerd met een pragmatische aanpak. Onze hypothesen zijn:

1. Afbouw van SSRI's met aanvullende terugvalpreventie training verhoogt het risico op klinisch relevante terugval van depressie met [absoluut] 15% of meer vergeleken met continuering van SSRI's. Indien deze hypothese wordt verworpen, wordt afbouw van SSRI's als niet-inferieur beschouwd inzake terugvalrisico. Dit houdt ook in eventueel beter.
2. Afbouw van SSRI's is beter dan continueren van SSRI's met betrekking tot de ontwikkeling van het kind.
3. Aannemend dat er geen relevante effecten van het gecontroleerd afbouwen van medicatie op moeder en kind zijn, verlaagt afbouw van SSRI's de totale kosten per vrouw en kind bij 3 maanden en op een geprojecteerde lange termijn basis.

Indien er geen klinische verschillen worden gevonden tussen beide behandelopties, zal afbouw van SSRI's de voorkeur krijgen tijdens de zwangerschap.

### 1.3 Studie design

De opzet van de studie is een pragmatische, landelijke, gerandomiseerde non-inferiority studie.

- Gerandomiseerd: vrouwen zullen willekeurig in 1 van de studie-armen worden geplaatst.
- Pragmatisch: dit wil zeggen 'op nut en bruikbaarheid gericht'. De studie is zo opgezet dat er met uitzondering van de randomisatie geen veranderingen optreden in de normale zorg rondom de zwangerschap. Dit draagt bij aan de generaliseerbaarheid en implementatie van de resultaten die uit het onderzoek voortkomen.
- Landelijk: zwangere vrouwen in heel Nederland kunnen deelnemen aan de studie. Centra door het hele land zullen betrokken zijn bij de werving van deelnemers.
- Non-inferiority: dit design heeft als doel om aan te tonen dat de behandeling die wordt onderzocht (in dit geval terugvalpreventie training i.c.m. begeleid afbouwen van de SSRI's) niet minder effectief is dan een standaardbehandeling (in dit geval continuatie van SSRI's), ofwel niet-inferieur.

### 1.4 Studie populatie

Werving van zwangeren zal plaatsvinden gedurende het eerste prenatale bezoek in verloskundigenpraktijken (eerstelijns zorg) en ziekenhuizen (tweede- en derdelijns zorg), door werving bij psychiaters/POP-poli's, of door promotie in (sociale) media. We streven ernaar 200 vrouwen te includeren in twee jaar tijd.

#### 1.4.1 Inclusiecriteria

- Minder dan 16 weken zwanger
- SSRI gebruik<sup>2</sup>

#### 1.4.2 Exclusiecriteria

- Onvoldoende beheersing van de Nederlandse of Engelse taal
- Meerlingenzwangerschap

#### 1.4.3 Medische exclusiecriteria (deze worden nagegaan door de onderzoekers in overleg met de voorschrijvend arts)

- Ernstige medische condities die behandeling vereisen die deelname in de weg staat
- Huidige terugval van depressie na een eerdere poging tot stoppen van SSRI's
- Bijkomende andere ernstige psychiatrische aandoeningen (bijv. psychose, bipolaire stoornis, ernstige obsessief-compulsieve stoornis, middelenmisbruik of suïcidaliteit)
- Huidige depressie

---

<sup>2</sup> SSRI's betreffen: Citalopram, Escitalopram, Fluoxetine, Fluvoxamine, Paroxetine, Sertraline



## 1.5 Interventies

1. Terugvalpreventie training met medisch begeleid afbouwen van SSRI's (interventie groep)
2. Continueren van SSRI's (controle groep)

Bij loting in Groep 1, begeleide afbouw, zal de zwangere worden 'gekoppeld' aan één van de deelnemende psychiaters voor deze begeleiding. Afbouw gaat door middel van een standaardprotocol dat is ontwikkeld door Nolen (2009) (hoofdstuk 4). Daarnaast zal de deelnemster worden aangemeld bij één van onze therapeuten voor de terugvalpreventie training.

Bij plaatsing in groep 2 – continuatie van SSRI's – wordt de deelnemster geïnstrueerd om haar huidige behandeling als normaal te continueren. De voorschrijvend arts wordt op de hoogte gesteld van deelname, maar hoeft geen aanvullende actie te ondernemen.

### 1.5.1 Terugvalpreventie training

De terugvalpreventie training (preventieve cognitieve therapie) is een wetenschappelijk onderbouwde training gebaseerd op de cognitieve gedragstherapie zoals deze ontwikkeld is door Beck (1995). De training bestaat uit minimaal 8 wekelijkse telefonische sessies. Deze sessies worden gegeven door BIG geregistreerde therapeuten en kunnen op elk moment van de dag plaatsvinden. De focus van deze training ligt op het voorkómen van depressieve terugval. De deelnemers leren wat ze zelf kunnen doen om terugval te voorkomen. Tijdens de sessies ligt de aandacht op het identificeren en aanpassen van automatische negatieve gedachten (leefregels). Tevens is er specifiek aandacht voor positieve herinneringen. Bij elke sessie krijgt de deelnemster een huiswerkopdracht van ca. 10 minuten per dag. De training resulteert in een persoonlijk preventieplan, waarin wordt gespecificeerd hoe de deelnemster een depressieve episode kan voorkomen (Bockting, 2009).

Deze training is in voorgaand onderzoek reeds effectief gebleken in het voorkomen van depressieve terugval (Guidi et al., 2011; Vittengl et al., 2007; Bockting et al., 2005, 2009)<sup>3</sup>

### 1.5.2 Randomisatie

Na het ondertekenen van de toestemmingsformulieren wordt de zwangere vrouw centraal gerandomiseerd tot 1 van beide groepen. Zij wordt hiervan direct op de hoogte gesteld.

---

<sup>3</sup> Guidi G et al. (2010). Efficacy of sequential integration of psychotherapy and pharmacotherapy in major depressive disorder: A preliminary meta-analysis. *Psychological Medicine*, 10,1-11

Vittengl JR et al (2007). Reducing relapse and recurrence in unipolar depression: a comparative meta-analysis of cognitive-behavioral therapy's effects. *J Consult Clin Psychol*, 75:475-88

Bockting CLH et al (2005). Preventing relapse-recurrence in recurrent depression using cognitive therapy. *Journal of Consulting and Clinical Psychology*, 73:647-657

Bockting CLH et al (2009). Long term effects of preventive cognitive therapy in recurrent depression using: 5.5 years follow-up. *Journal of Clinical Psychiatry*, 70:1621-8

## 1.6 Uitkomstmaten

### Primaire uitkomst:

Risico (cumulatieve incidentie) op depressieve terugval van de moeder tijdens de zwangerschap tot 3 maanden na de bevalling. Depressieve terugval wordt vastgesteld met behulp van de SCID (Structured Clinical Interview for DSM-IV disorders).

### Secundaire uitkomsten:

- Conditie kind bij geboorte (Apgar score, geboortegewicht, hoofdometrek)
- Neurologische ontwikkeling van het kind bij 3 maanden (General Movements meting)
- Gedrag van het kind bij 18 maanden (CBCL)
- Kosteneffectiviteit (inclusief geïndiceerde tweedelijns zorg, ziekenhuisbevalling en klinische kind observatie in het geval van SSRI gebruik)

Metingen zullen zowel tijdens de zwangerschap als na de bevalling met behulp van vragenlijsten en bezoeken door de onderzoekers plaatsvinden. Tot 24 maanden na de geboorte zullen gegevens door de onderzoekers worden opgevraagd bij jeugdgezondheidszorg. Totale follow-up duur vanaf inclusie is daarmee 30 maanden.

## 2. Overzicht metingen

Deelnemende vrouwen zullen de volgende metingen krijgen:

| Afspraak      | Tijdstip                              | Activiteit(en)   | Duur           | Locatie   |
|---------------|---------------------------------------|--|----------------|---|
| Vooronderzoek | Binnen 1 week na toestemming deelname | Interview  | 30-90 minuten  | Telefonisch/ thuis/ ziekenhuis/verloskundige praktijk   |
| Meting 1      | Na uitslag vooronderzoek              | Vragenlijsten<br>Bloedafname   | 30 min.        | Internet / papier<br>Streeklaboratorium   |
| Meting 2      | 24 weken zwangerschap                 | Vragenlijsten  | 30 min.        | Internet / papier   |
| Meting 3      | 36 weken zwangerschap                 | Vragenlijsten  | 30 min.        | Internet / papier   |
| Meting 4      | Bevalling                             | Opvangen meconium van de neonaat   | 10 min.        | Kan thuis worden ingevroren en later worden opgehaald. Ouders worden hiertoe door de onderzoekers geïnstrueerd. |
| Meting 5      | 4 weken na de bevalling               | Vragenlijsten  | 30 min.        | Internet / papier   |
| Meting 6      | 12 weken na de bevalling              | Vragenlijsten  | 30 min.        | Internet / papier   |
| Meting 7      | 12 weken na de bevalling              | Interview<br>Speekselafname moeder en kind<br>Verzamelen van een klein beetje haar moeder en kind<br>Bewegingsonderzoek kind (video) | 80-110 minuten | Thuisbezoek   |
| Meting 8      | 18 maanden na de bevalling            | Vragenlijst met betrekking tot kind  | 30 min.        | Internet / papier   |

### 3. Registratieformulier zwangerschap- en geboortegegevens

De volgende partusgegevens worden opgevraagd over de deelnemende vrouwen:

Antenatale traject:

- Verdenking groeiachterstand
- Aanwezigheid hypertensie moeder
- Ziekenhuisopname

Baring:

- Datum en tijd start baring
- Datum en tijd baring
- Baringsmethode
- Pijnstilling tijdens baring
- Complicaties baring

Postnatale traject:

- Kinduitkomst (geboortegewicht, Apgar, afwijkingen)
- Ziekenhuisopname moeder/kind

### 4. Patiënten informatiepakket

Wanneer een zwangere vrouw voldoet aan de criteria (<16 weken zwanger, gebruik SSRI's), dan kan het Stop or Go informatiepakket worden meegegeven. Het informatiepakket bevat het volgende:

- Patiënten folder
- Informatiebrief
- Toestemmingsformulier
- Antwoordkaart
- Retourenvelop

## 5. Afbouwprotocol antidepressiva

In deze studie wordt het afbouwprotocol van Nolen (2009) gehanteerd. Dit protocol ziet er als volgt uit:

| Naam AD                   | Afbouwschema  | Opmerkingen  |
|---------------------------|---|--|
| Citalopram (Cipramil)     | Week 1-2: 20 mg<br>Week 3-4: 10 mg<br>Week 5: stop  | Ontwenning is over het algemeen mild   |
| Escitalopram<br>(Lexapro) | Week 1-2: 20 mg<br>Week 3-4: 10 mg<br>Week 5: stop  | Geeft weinig ontwenning  |
| Fluvoxamine (Fevarin)     | Week 1-2: 150 mg<br>Week 3: 100 mg<br>Week 4: 50 mg<br>Week 5: stop                       | Fluvoxamine is berucht om de ontwenningverschijnselen  |
| Fluoxetine (Prozac)       | Week 1-2: 20 mg<br>Week 3: stop   | Fluoxetine en zijn werkzame metaboliet hebben een heel lange halfwaarde tijd en geeft daarom nauwelijks ontwenning |
| Paroxetine (Seroxat)      | Week 1-2: 20 mg<br>Week 3-4: 10 mg<br>Week 5: stop<br>(eventueel afbouwen via fluoxetine) | Paroxetine is berucht om ontwenningverschijnselen  |
| Sertraline (Zoloft)       | Week 1-2: 100 mg<br>Week 3-4: 50 mg<br>Week 5: stop                                       | Sertaline kan forse ontwenningverschijnselen geven   |

### Geraadpleegde literatuur

- Fawcett, J., P. Epstein, et al. (1987). "Clinical management--imipramine/placebo administration manual. NIMH Treatment of Depression Collaborative Research Program." Psychopharmacol Bull **23**(2): 309-24.
- Moleman, P. (2009). Praktische psychofarmacologie. Houten, Prelum.

Prof. dr. W.A. Nolen

(aangepast voor SSRI tijdens zwangerschap door dr. M.P. Lambregtse-van den Berg)

## 6. Veelgestelde vragen verloskundige zorg

Als verloskundige vindt u het welzijn van de zwangere vrouw en haar (ongeboren) kindje natuurlijk erg belangrijk. De Stop or Go studie wil bijdrage aan de goede zorgen voor de zwangere en haar kindje. Specifiek is ons doel om na te gaan of antidepressiva i.c.m. terugvalpreventie training veilig kunnen worden afgebouwd bij vrouwen die al geruime tijd psychisch stabiel zijn.

Naar aanleiding van onze informatie kan het natuurlijk zijn dat u nog vragen heeft. De meest voorkomende vragen willen wij met dit document beantwoorden. Mocht u toch nog vragen hebben, dan kan u ons altijd bereiken via: [stoporgo@erasmusmc.nl](mailto:stoporgo@erasmusmc.nl).

### 1) Wat wordt er van de verloskundigen verwacht?

Antwoord: De Stop or Go studie is afhankelijk van werving via (klinisch) verloskundigen (zie ook vraag 2). Daarnaast vragen wij aan de verloskundigen om informatie over de bevalling aan ons door te geven. Hiervoor heeft de deelnemster expliciet toestemming gegeven. Het doorgeven van de bevallingsgegevens duurt maximaal 15 minuten. De opgevraagde bevallingsgegevens worden standaard opgenomen in het dossier en ontslagbrief van de cliënte. Ten slotte vragen wij aan de verloskundigen om bijzonderheden door te geven zodra deze zich voordoen. Het gaat hier dan om bijzonderheden waarbij u zich zorgen maakt, of meer informatie wilt hebben.

### 2) Hoe verloopt de werving bij verloskundigen?

Antwoord: Allereerst vragen wij u contact met ons op te nemen als u een vrouw ziet die voldoet aan deze twee criteria: de vrouw is 1) minder dan 16 weken zwanger, en 2) gebruikt SSRI's\*. U kunt dit pas doen nadat u nadrukkelijk toestemming heeft gevraagd aan de betreffende vrouw. Aanmelden kan per telefoon of e-mail ([stoporgo@erasmusmc.nl](mailto:stoporgo@erasmusmc.nl)). Als dit niet mogelijk is, dan kunt u ook alleen een informatiepakket geven aan de vrouw. Vraag dan aan de vrouw om zich zelf bij de Stop or Go studie aan te melden. Wij nemen in beide gevallen zelf contact op met de vrouw. U hoeft verder niets te doen. Na de bevalling vragen wij nog enkele standaard gegevens bij u op. Het doorgeven van de bevallingsgegevens duurt maximaal 15 minuten. De Medisch-Ethische Commissie van het Erasmus MC heeft toestemming gegeven voor de Stop or Go studie en deze wervingsprocedure. Dit betekent dat deze procedure ethisch is toegestaan en aan alle privacy vereisten is voldaan.

### 3) Wie geeft de studie counseling en wat voor informatie ontvangen de vrouwen?

Antwoord: Onderzoekers van de Stop or Go studie geven de zwangere vrouw eerst uitgebreid informatie over de Stop or Go studie voordat zij beslist of zij meedoet. Dit hoeft u als verloskundige niet zelf te doen. De informatie bestaat uit een patiënten informatiefolder en een mondelinge toelichting. De patiënten informatiefolder kunt u op de website vinden (hier). Na de counseling krijgt de zwangere minimaal 1 week de tijd om over deelname na te denken. De vrouw doet pas mee aan de studie zodra zij het toestemmingsformulier heeft ondertekend en zodra haar behandelend arts toestemming heeft gegeven.

**4) Heeft de Stop or Go studie gevolgen voor de verloskundige zorg?**

Antwoord: Deelname aan de Stop or Go studie heeft geen gevolgen voor de verloskundige zorg. Verloskundigen kunnen dezelfde zorg blijven geven, er is geen sprake van voor het onderzoek vereiste doorverwijzing. Alle handelingen die te maken hebben met het onderzoek worden uitgevoerd door de onderzoekers van de studie.

**5) Wat gebeurt er nadat mijn cliënt zich aanmeldt bij de Stop or Go studie?**

Antwoord: Nadat de vrouw zich heeft aangemeld, bellen onderzoekers van de Stop or Go studie de zwangere op om meer informatie te geven. Het doel van dit gesprek is om haar te informeren over alle aspecten van de studie, in het bijzonder de afweging van de voor- en nadelen. Vervolgens krijgt de vrouw minimaal een week de tijd om na te denken over deelname. Zodra de vrouw goed heeft nagedacht over deelname en toestemming geeft, krijgt zij een telefonisch interview. In dit interview gaan wij na of er geen sprake is van huidig ernstige problematiek, zoals huidige psychische stoornissen of ernstige lichamelijke aandoeningen. Hierna wordt met de arts (huisarts/psychiater) die de SSRI medicatie voorschrijft, besproken of de vrouw mee kan doen aan de studie. Als dit verantwoord is, zal de vrouw worden geplaatst in de Stop-groep of Go-groep. Deze plaatsing wordt, zoals dat gebruikelijk is in dit soort wetenschappelijk onderzoek, bepaald door middel van loting. In de Stop-groep krijgt de vrouw terugvalpreventie training en bouwt zij haar SSRI's onder begeleiding van een psychiater af. De afbouwend psychiater blijft verantwoordelijk voor de psychische conditie van de vrouw tijdens de gehele studie periode. Als dat nodig is kan de psychiater de medicatie opnieuw starten. In de Go-groep blijft de vrouw haar eigen SSRI's doorslikken zoals zij dit gewend is. Tijdens de studie wordt de vrouw gevraagd op een aantal momenten vragenlijsten in te vullen.

**6) Is het wel verantwoord om deelnemers door middel van loting in te delen in de Stop of Go groep?**

Antwoord: Het is goed te vermelden dat alleen vrouwen mogen mee doen die geruime tijd stabiel zijn (d.w.z. ten minste een half jaar geen depressie gehad hebben) en van hun arts toestemming krijgen om mee te doen. Als een vrouw dan besluit deel te nemen aan de studie, stemt zij in om d.m.v. loting in een van de groepen te worden geplaatst. De reden dat dit d.m.v. loting moet, is omdat dit de enige manier is om betrouwbaar te onderzoeken wat de invloed is van antidepressiva op de moeder en haar (ongeboren) kindje. Uit recente onderzoeken naar de twee behandelingen (stoppen of doorgaan met SSRI's) blijkt geen duidelijke voorkeur voor een van de twee behandelingen. Dit komt omdat dit onderzoek voornamelijk de vrouwen alleen observeerden op basis van individueel of lokaal beleid. Op deze manier kon niet duidelijk worden uitgewezen welke behandeling (stoppen of doorgaan van SSRI's) de voorkeur betrof, omdat de groepen die doorgingen en stopten met antidepressiva erg verschillend waren. In de Stop or Go studie willen wij onderzoeken of de twee behandelingen inderdaad aan elkaar gelijk zijn. Dit kan alleen worden gedaan als we andere factoren (zoals individuele of lokale voorkeuren) zo veel mogelijk beperken. De beste methode om dit te doen is met een gerandomiseerde procedure, d.w.z. indeling door loting. De vrouwen die mee willen doen aan de

Stop or Go studie worden goed op de hoogte gesteld van deze procedure. De vrouwen kunnen daarom alleen mee doen met de randomisatie als ze ook instemmen met deze procedure.

### **7) Is het verantwoord om antidepressiva bij zwangere vrouwen af te bouwen?**

Antwoord: Hoewel het afbouwen van antidepressiva bij patiënten die geruime tijd psychisch stabiel zijn, conform de GGZ richtlijnen geïndiceerd is, blijft er een risico bestaan op terugval van depressieve symptomen. Overigens bestaat dit risico ook bij doorgaan met antidepressiva. Wij zijn ons er bewust van dat er extra zorgen zijn over risico's van terugval bij zwangere vrouwen en de mogelijke effecten hiervan hun ongeboren kinderen. Om die reden worden alle deelnemers vóór de start van de studie eerst uiterst zorgvuldig beoordeeld door ervaren psychiaters. Aan de hand hiervan en het oordeel van haar voorschrijvend arts, wordt besloten of het verantwoord is om antidepressiva af te bouwen bij deze vrouw. Indien dat zo is, dan zal het afbouwen van SSRI's nauwgezet worden gemonitord door de psychiater, die tijdens de hele studie periode verantwoordelijk blijft over de psychische conditie van de zwangere. Als het nodig is kan deze psychiater de medicatie opnieuw starten. Om de kans op terugval verder te minimaliseren volgt de vrouw terugvalpreventie training bij een getrainde en ervaren BIG-geregistreerde psycholoog. Het geven van terugvalpreventie training bij het afbouwen van SSRI's is zeer effectief gebleken bij vergelijkbare patiënten buiten de zwangerschap. Daarom is deze interventie opgenomen in de (inter)nationale richtlijnen. Zie ook de multidisciplinaire richtlijn (NL, GGZ/Trimbos/NHG), de APA richtlijnen (VS, 2010), of de NICE richtlijn (GB, 2009).

### **8) Is het verantwoord om antidepressiva tijdens de zwangerschap te blijven slikken?**

Antwoord: Op dit moment wordt door artsen geadviseerd om antidepressiva tijdens de zwangerschap te blijven gebruiken. Dit wordt gedaan a.d.h.v. de richtlijn 'SSRI-gebruik in de zwangerschap en tijdens lactatie' van het NVOG (2012). Deze richtlijn is nauwgezet opgesteld aan de hand van wetenschappelijk onderzoek dat op dat moment beschikbaar was. De belangrijkste conclusie van de richtlijn was dat er onvoldoende wetenschappelijk bewijs is voor wat beter is voor moeder en kind: stoppen of doorgaan van SSRI-medicatie. Het advies om SSRI's door te blijven slikken tijdens de zwangerschap is o.a. opgesteld omdat er geen wetenschappelijke onderbouwing is voor alternatieve behandelingen.

Hoewel dit het advies is, zijn er bij SSRI gebruik wel risico's beschreven bij de zwangere en haar ongeboren kindje. Bij de zwangere zijn er bij SSRI gebruik associaties gevonden met zwangerschapshypertensie. Beschreven risico's bij het kindje zijn cardiovasculaire afwijkingen en ontwenningverschijnselen. Ook bestaat er een zeer klein risico (0.2 – 0.4%) op persisterende pulmonale hypertensie (PPHN), wat maakt dat er bij SSRI-gebruik tijdens de zwangerschap altijd een ziekenhuisbevalling met 12 uur observatie van het kind onder verantwoordelijkheid van een kinderarts wordt geadviseerd.

### **9) Hoe groot is de kans op depressieve terugval wanneer de vrouw in de Stop-groep zit?**

Antwoord: Bij het begeleid afbouwen van medicatie met terugvalpreventie training blijft er een kans bestaan dat een vrouw terugvalt in depressieve klachten. Hoe hoog de kans is dat zij daadwerkelijk



weer depressief wordt, is onbekend. Er is dan ook geen eenduidig antwoord te geven op deze vraag. In een studie waarbij zwangere vrouwen gevolgd werden, zagen de onderzoekers dat de vrouwen die SSRI's stopten zonder aanvullende therapie (!) vaker terugvielen in een depressie dan zij die doorslikten (Cohen et al., 2006). Een andere studie onder een vergelijkbare groep vrouwen liet geen duidelijk verschil zien in depressieve terugval tussen zwangere vrouwen die SSRI's afbouwden of doorslikten (Yonker et al., 2011). Echter, de cijfers kunnen niet worden toegepast in deze studie, omdat de vrouwen zelfstandig de medicatie afbouwden en de beslissing niet door loting werd genomen. Bovendien krijgen de vrouwen in onze studie een aanvullende terugval preventie training. Verondersteld wordt dat de terugval percentage bij goede begeleiding en therapie in de hele groep zo rond de 15% zal liggen. Als blijkt dat de vrouw inderdaad weer depressieve klachten krijgt, zal de behandelend arts (psychiater) de vrouw hierin begeleiden, zodat een echte depressie vroegtijdig voorkomen kan worden. Dit kan betekenen dat de vrouw weer haar medicatie zal starten.

### **10) Hoe groot is de kans op depressieve terugval wanneer de vrouw in de Go-groep zit?**

Antwoord: Bij het doorslikken van antidepressiva blijft er een kans bestaan dat een vrouw terugvalt in een depressie. Hoe hoog deze kans exact is, is onbekend. Dit hangt erg af van welke aanvullende begeleiding een vrouw krijgt en of zij zelf in staat is haar klachten vroegtijdig te herkennen en hier iets mee te doen. Er is dan ook geen eenduidig antwoord op deze vraag. Op dit moment wordt door artsen geadviseerd om antidepressiva tijdens de zwangerschap te blijven gebruiken. Dit is vooral omdat er nog geen goed onderzochte andere mogelijkheden zijn. In een studie waarbij zwangere vrouwen gevolgd werden, vielen sommige vrouwen die SSRI's slikten terug in een depressie (Cohen et al., 2006). Een andere studie onder een vergelijkbare groep vrouwen liet geen duidelijk verschil zien in depressieve terugval tussen zwangere vrouwen die SSRI's afbouwden of doorslikten (Yonkers et al., 2011).

### **11) Waardoor ontstaat een terugval in een depressie?**

Antwoord: Zowel in de praktijk als in het onderzoek houden mensen zich bezig met de vraag waardoor een depressie en depressieve terugval ontstaan. Helaas is daar nog geen eenduidig antwoord op te geven. Wel is bekend dat er een aantal factoren zijn die kunnen bijdragen aan het ontstaan van depressie en terugval, waaronder genetische aanleg en eerdere depressieve episodes (4 of meer). Ook bijkomende stressvolle gebeurtenissen en onvoldoende ervaren sociale steun kunnen een rol spelen. Daarnaast maakt het uit in hoeverre patiënten in staat zijn kenmerken van een depressie vroegtijdig te herkennen en daar adequaat mee om te gaan. Dit laatste krijgt vooral in de terugvalpreventietraining veel aandacht.

Verder is uit voorgaand onderzoek niet eenduidig gebleken dat depressieve episodes vaker of minder vaak voorkomen tijdens de zwangerschap of na de geboorte, vergeleken met depressieve episodes tijdens andere momenten in het leven (Pop, 2015; Gavin et al., 2005).

Ook de vermelde terugval percentages tijdens en na de zwangerschap zijn niet verschillend van andere mensen met depressieve episodes in het verleden (Banti et al., 2011).

**12) Wat houdt de terugvalpreventie training in?**

Antwoord: De terugvalpreventie training is een wetenschappelijk onderbouwde training gebaseerd op de cognitieve gedragstherapie zoals deze ontwikkeld is door Beck (1995). De training bestaat uit minimaal 8 wekelijkse telefonische sessies. Deze sessies worden gegeven door BIG geregistreerde therapeuten en kunnen op elk moment van de dag plaatsvinden. De focus van deze training ligt op het voorkomen van depressieve terugval. De deelnemers leren wat ze zelf kunnen doen om terugval te voorkomen. Tijdens de sessies ligt de aandacht op het identificeren en aanpassen van automatische negatieve gedachten (leefregels). Tevens is er specifiek aandacht voor positieve herinneringen. Bij elke sessie krijgt de deelnemer een huiswerkopdracht van ca. 10 minuten per dag. De training resulteert in een persoonlijk preventieplan, waarin wordt gespecificeerd hoe de deelnemer een depressieve episode kan voorkomen (Bockting, 2009). Guidi et al., 2011; Vittengl et al., 2007)<sup>3</sup>. De therapie blijkt ook effectief bij een of meer eerdere depressieve episoden (Biesheuvel-Leliefeld et al., 2014; Bockting et al., 2015, in press).

**13) Waarom moet de training en afbouwen van antidepressiva nog worden onderzocht?**

Antwoord: Deze terugvalpreventie training is in voorgaand onderzoek reeds effectief gebleken in het voorkomen van depressieve terugval bij een algemene populatie mensen (Guidi et al., 2011; Vittengl et al., 2007; Bockting et al., 2005, 2009). Echter, de huidige training is nog niet onderzocht bij zwangere vrouwen die antidepressiva afbouwen. Het afbouwen van antidepressiva met terugvalpreventie training is onderdeel van de standaard zorg in Nederland. Het geven van terugvalpreventie training bij het afbouwen van SSRI's is in overeenstemming met (inter)nationale richtlijnen. Zie ook de multidisciplinaire richtlijn (NL, GGZ/Trimbos/NHG), de APA richtlijnen (VS, 2010), of de NICE richtlijn (GB, 2009).

**14) Wat moet ik doen als ik zie dat een deelnemer uit mijn praktijk achteruit gaat of mijn zorgen oproept?**

Antwoord: Wanneer u ziet dat het slechter gaat met de zwangere kunt u contact opnemen met het onderzoeksteam ([stoporgo@erasmusmc.nl](mailto:stoporgo@erasmusmc.nl) of één van de gegeven telefoonnummers). Het onderzoeksteam helpt u dan verder. Ook kunt u met vragen over de psychologische behandeling terecht bij de psychiater en/of psycholoog die de behandeling aan de deelnemer geeft. U ontvangt de gegevens van de betreffende psychiater voor de start van de studiedeelname van de zwangere. Ook krijgt u van ons een stappenplan met wat u moet doen wanneer u zich zorgen maakt over de vrouw. Dit stappenplan geven wij bij de start van studiedeelname. U kunt dit stappenplan ook (hier) vinden.

Daarnaast verandert de door u gegeven verloskundige zorg niet. Alle overleggen met andere zorgverleners kunnen worden voortgezet zoals u dit gewend bent.

**15) Met wie moet ik contact opnemen bij vragen of zorgen tijdens en na de Stop or Go studie?**

Antwoord: U mag altijd contact opnemen met het Stop or Go onderzoeksteam, hoe groot of klein uw vraag ook is. Wij horen het graag wanneer u zorgen heeft over de deelnemster, of wanneer u meer wilt weten. U kunt contact opnemen per e-mail ([stoporgo@erasmusmc.nl](mailto:stoporgo@erasmusmc.nl)) of telefoon (zie nummers bij de door ons gestuurde documenten).

**16) Wie is er verantwoordelijk voor de zorg aan de zwangere?**

Antwoord: Tijdens de studie blijft de verloskundige zelf verantwoordelijk voor het verloskundige traject van de zwangere. De verloskundige zorg verandert niet, er is geen sprake van doorverwijzing.

Wat betreft de psychische zorg is ofwel de voorschrijvend arts, ofwel de psychiater verantwoordelijk. Dit is afhankelijk van de groep waarin de vrouw is geloot. De verloskundigenpraktijk wordt altijd op de hoogte gesteld van wie er verantwoordelijk is voor de psychologische zorg. Zo weet u altijd bij wie u terecht kan met vragen over de psychische gezondheid van de deelnemster. (zelf opgesteld).

Alle handelingen die in onderzoeksverband plaatsvinden (toestemming, randomisatie, interventie, metingen, etc.) worden uitgevoerd door de onderzoekers van het Erasmus MC en de Universiteit Utrecht. De groep vrouwen die gaat stoppen met SSRI's wordt begeleid door bij het onderzoek aangesloten psychiaters. Alle proefpersonen vallen onder de proefpersonenverzekering van het Erasmus MC (zoals overeengekomen met de METC). De verloskundige is dus in geen geval aansprakelijk voor schade voortkomend uit de studie.

Los van de juridische rechten en plichten kunnen wervende centra en praktijken ervan uitgaan dat met de grootst mogelijke zorgvuldigheid wordt omgegaan met het belang van een ongestoorde verloskundige begeleiding. Dat betekent onder meer dat wij in onze onderzoekscontacten ervoor zullen zorgen dat de zwangere met zorgvragen met betrekking tot de zwangerschap zich richt tot de verloskundigenpraktijk.

**17) Mag een deelnemster tussendoor stoppen met de studie?**

Antwoord: Ja dat mag. De Stop or Go studie heeft een pragmatische aanpak. De vrouw beslist zelf of ze meedoet aan het onderzoek. Deelname is dan ook vrijwillig. Als de vrouw meedoet, kan ze zich altijd bedenken en op elk moment stoppen. Ook tijdens het onderzoek. Wij zullen dan met de vrouw uitzoeken of zij aanvullende psychische begeleiding nodig heeft en door wie dit het beste kan worden geleverd.

**18) Mijn cliënte wil niet mee doen aan de studie vanwege de randomisatie, maar ze is wel geïnteresseerd. Kunnen ze op een andere manier toch mee doen?**

Antwoord: Ja, dat kan. Een vrouw mag zich altijd aanmelden wanneer zij niet in een groep wil worden geloot, maar wel wil meedoen aan de studie. In dat geval zullen wij haar vragen om tijdens en na de zwangerschap een aantal vragenlijsten in te vullen. Aanmelden kan via [stoporgo@erasmusmc.nl](mailto:stoporgo@erasmusmc.nl). Hierna zullen wij zowel de vrouw als u op de hoogte stellen van de procedure.

## 7. Onderzoeksteam

Marlies Brouwer, MSc

Promovendus, psycholoog

Drs. Nina Molenaar

Promovendus, arts

Dr. Mijke Lambregtse-van den Berg

Projectleider, psychiater

Prof. dr. Claudi Bockting

Co-projectleider, klinisch psycholoog

Prof. dr. Gouke Bonsel

Co-projectleider, hoogleraar perinatale zorg en public health

Dr. Huib Burger

Co-projectleider, universitair hoofddocent Huisartsgeneeskunde

Prof. dr. Witte Hoogendijk

Administratief verantwoordelijke, afdelingshoofd Psychiatrie

Dr. Hans Duvekot

Commissielid, gynaecoloog

Dr. M. Oudijk

Commissielid, gynaecoloog

Prof. dr. Erik Steegers

Commissielid, hoofd afdeling Obstetrie

Hanneke Torij

Commissielid, verloskundige

Dr. Christa van der Veere

Commissielid, kinderarts

## 8. Contactgegevens

### Onderzoekers:

Drs. Nina Molenaar  
Promovendus  
Erasmus MC, afdeling Psychiatrie  
Antwoordnummer 55  
3000 WB Rotterdam  
@: [n.m.molenaar@erasmusmc.nl](mailto:n.m.molenaar@erasmusmc.nl)  
T: 06-49844950

Marlies Brouwer, MSc  
Promovendus  
Universiteit Utrecht, afdeling Klinische Psychologie  
Heidelberglaan 1  
3584 CS Utrecht  
@: [m.e.brouwer@uu.nl](mailto:m.e.brouwer@uu.nl)  
T: 030-253 23 87 / 06-22819749

### Projectleider:

Dr. Mijke Lambregtse-van den Berg  
Zwangerschapsgeneesheer  
Erasmus MC, afdeling Psychiatrie  
's Gravendijkwal 230  
3015 CE Rotterdam  
@: [mijke.vandenberg@erasmusmc.nl](mailto:mijke.vandenberg@erasmusmc.nl)  
T: 010-7040139

### Onafhankelijk arts:

Dr. Maarten van Schijndel  
Psychiater  
Erasmus MC, afdeling Psychiatrie  
's Gravendijkwal 230  
3015 CE Rotterdam  
@: [m.a.vanschijndel@erasmusmc.nl](mailto:m.a.vanschijndel@erasmusmc.nl)  
T: 010-7040139