

# Stop or Go:

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

---



## Studieprotocol

Huisartsen

Onderzoeksteam:

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

Dr. Mijke Lambregtse-van den Berg, psychiater

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

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

De opzet van de studie 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.

Exclusie criteria:

- Meerlingenzwangerschap
- Geen goede beheersing van de Nederlandse of Engelse taal

### 4. Hoe verloopt de inclusie?

Participerende gynaecologen en verloskundigen dragen bij aan de werving van patiënten. Zij zullen tijdens het eerste consult van een zwangere vrouw controleren of deze aan de inclusiecriteria voldoet. Indien dat het geval is, reiken zij een informatiepakket uit aan de patiënt met een eventuele mondelijke toelichting. Bij interesse zullen de onderzoekers van de Stop or Go studie contact opnemen met de zwangere en haar counselen.

Daarnaast kunnen zwangere vrouwen zichzelf opgeven via sociale media. Ook is het mogelijk dat zij wordt verwezen door een psycholoog/psychiater die betrokken is bij de studie.

Bij interesse kan contact worden opgenomen met:

- Telefonisch: Nina Molenaar: **06-49844950**; Marlies Brouwer **06-22819749**
- 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.

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

Na het ontvangen van de contactgegevens van de zwangere vrouw, zal een onderzoeker telefonisch contact met haar opnemen. Tijdens dit telefoongesprek krijgt de zwangere vrouw aanvullende informatie over de studie. Als zij wil deelnemen wordt zij verzocht om de toestemmingsformulieren retour te sturen naar het postadres van de Stop or Go studie.

Na het tekenen van de toestemmingsformulieren vindt een vooronderzoek plaats door de gekwalificeerde onderzoekers waarbij met name psychiatrische problematiek middels een gestandaardiseerd interview (SCID-I) wordt nagevraagd en in- en exclusiecriteria worden nagegaan. Dit vooronderzoek kan naar wens telefonisch, bij de zwangere thuis of in het ziekenhuis plaatsvinden. Indien de zwangere kan meedoen aan de studie zal zij in een van de

---

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

✉: N.M. Molenaar, M.E. Brouwer. Erasmus MC afd. Psychiatrie, Antwoordnummer 55, 3000 WB Rotterdam

@: [stoporgo@erasmusmc.nl](mailto:stoporgo@erasmusmc.nl) / [n.m.molenaar@erasmusmc.nl](mailto:n.m.molenaar@erasmusmc.nl) / [m.e.brouwer@uu.nl](mailto:m.e.brouwer@uu.nl)

☎: 06-49844950 / 06-22819749

studie-armen worden geloot: 1) terugvalpreventie training met het begeleid afbouwen van SSRI's; 2) continueren van SSRI's. Deze studie-armen zijn volgens de kennis van nu equivalent.

Na loting wordt direct contact opgenomen met de vrouw om haar op de hoogte te stellen van de lotinguitslag. Gelijk hierna neemt één van de projectleiders contact op met de voorschrijvend arts om deze in te lichten over studiedeelname en randomisatie. Hierbij wordt nogmaals gecontroleerd of er geen contra-indicaties zijn voor studiedeelname.

Wanneer deelname mogelijk is en de vrouw randomiseert tot het afbouwen van SSRI's, zal zij worden gekoppeld aan één van de deelnemende psychiaters. Deze zal haar begeleiden in de afbouw van de medicatie. Tegelijkertijd wordt zij aangemeld voor de terugvalpreventie training bij één van de aangesloten, getrainde therapeuten.

Bij loting in de controlegroep zal de zorg zoals voorheen worden gecontinueerd.

Overige betrokken professionals zullen worden ingelicht over studiedeelname van de zwangere vrouw. Hiervoor heeft zij in de toestemmingsformulieren toestemming gegeven.

## 6. Vragen?

Zowel professionals als zwangere vrouwen mogen onze onderzoekers altijd bellen (Nina Molenaar, 06-49844950; Marlies Brouwer, 030-253 23 87) 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
- 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 depressieve terugval

## 1.5 Interventies

- I. Terugvalpreventie training met medisch begeleid afbouwen van SSRI's (interventie groep)
- II. Continueren van SSRI's (controle groep)

Bij plaatsing in groep I – terugvalpreventie training met begeleid afbouwen van SSRI's – zal contact worden gezocht met de arts die de medicatie voorschrijft. In overleg wordt besloten of de medicatie kan worden afgebouwd en wie dit het beste kan doen. Hierin kan de deelnemer worden begeleid door een bij het onderzoek betrokken arts. Afbouw zal plaatsvinden volgens een wetenschappelijk onderbouwd afbouwprotocol (hoofdstuk 4). Daarnaast zal de deelnemer worden aangemeld bij één van onze therapeuten voor de terugvalpreventie training.

Bij plaatsing in groep II – continuatie van SSRI's – wordt de deelnemer 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.

---

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

✉: N.M. Molenaar, M.E. Brouwer. Erasmus MC afd. Psychiatrie, Antwoordnummer 55, 3000 WB Rotterdam

@: [stoporgo@erasmusmc.nl](mailto:stoporgo@erasmusmc.nl) / [n.m.molenaar@erasmusmc.nl](mailto:n.m.molenaar@erasmusmc.nl) / [m.e.brouwer@uu.nl](mailto:m.e.brouwer@uu.nl)

☎: 06-49844950 / 06-22819749

### 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 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).

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.

## 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, hoofdomtrek)
- 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.

---

<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

## 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 Bloedafname	30 min.	Internet / papier 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 neonat	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 Speekselafname moeder en kind Verzamelen van een klein beetje haar moeder en kind 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 Week 3-4: 10 mg Week 5: stop	Ontwenning is over het algemeen mild
Escitalopram (Lexapro)	Week 1-2: 20 mg Week 3-4: 10 mg Week 5: stop	Geeft weinig ontwenning
Fluvoxamine (Fevarin)	Week 1-2: 150 mg Week 3: 100 mg Week 4: 50 mg Week 5: stop	Fluvoxamine is berucht om de ontwenningverschijnselen
Fluoxetine (Prozac)	Week 1-2: 20 mg 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 Week 3-4: 10 mg Week 5: stop (eventueel afbouwen via fluoxetine)	Paroxetine is berucht om ontwenningverschijnselen
Sertraline (Zolofit)	Week 1-2: 100 mg Week 3-4: 50 mg Week 5: stop	Sertraline 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. 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

## 7. 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  
Psychiater  
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