

Stop or Go:

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



Studieprotocol

Gynaecologen

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

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

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 Serotonineheropname 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's¹ 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: Nina Molenaar: **06-49844950**; Marlies Brouwer **06-22819749**
- E-mail: stoporgo@erasmusmc.nl
- Post: t.a.v. N.M. Molenaar, Erasmus MC afd. Psychiatrie, Antwoordnummer 55, 3000 WB Rotterdam.

¹ 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. Terugvalpreventie training met het begeleid afbouwen van SSRI's (**STOP**);
2. Continuëren van SSRI's (**GO**).

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 (Nina Molenaar, 06-49844950; Marlies Brouwer, 030-253 23 87) of e-mailen (stoporgo@erasmusmc.nl).

Ook verwijzen wij graag naar de informatie op onze website: 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^{2,3}

1.4.2 Exclusiecriteria

- Onvoldoende beheersing van de Nederlandse of Engelse taal
- Meerlingzwangerschap

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 al dan niet 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)

² SSRI's betreffen: Citalopram, Escitalopram, Fluoxetine, Fluvoxamine, Paroxetine, Sertraline

³ Primaire indicatie voor SSRI gebruik is depressie. Dit zal worden nagegaan door de onderzoekers.

1.5 Interventies

1. Terugvalpreventie training met medisch begeleid afbouwen van SSRI's (**STOP**)
2. Continueren van SSRI's (**GO**)

Bij loting in de 'STOP' groep, begeleide afbouw, zal de zwangere worden 'gekoppeld' aan één van de deelnemende psychiaters voor deze begeleiding. Deze psychiater is gedurende de gehele zwangerschap en ten minste tot 4 maanden postpartum verantwoordelijk voor de psychiatrische zorg van de zwangere. 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 de 'GO' groep – 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 (via VSee). Deze sessies worden gegeven door BIG geregistreerde therapeuten, welke speciaal voor deze studie zijn getraind, en kunnen op elk moment van de dag plaatsvinden. De focus van deze training ligt op het voorkómen van depressieve terugval. De deelnemsters 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)³

³ 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

1.5.2 Randomisatie

Wanneer uit het vooronderzoek is gebleken dat de zwangere kan meedoen aan de studie, wordt eerst contact opgenomen met de voorschrijvend arts. Als deze ook akkoord is met studiedeelname, zal de vrouw centraal worden gerandomiseerd. Hierbij wordt gebruik gemaakt van ALEA. De vrouw wordt hierna op de hoogte gebracht van de randomisatie-uitkomst.

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.

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 Haarafname / wangslimvlies	30 min.	Internet / papier Thuis
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 Kleine hoeveelheid borstvoeding Haarafname	10 min.	Kan thuis worden ingevroren en later worden opgehaald. Thuis
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 Bloedafname moeder Speekselafname 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

Het CRF valt te downloaden via www.stoporgostudie.nl/documenten. 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
- Toestemmingsformulieren
- 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 (Zoloft)	Week 1-2: 100 mg Week 3-4: 50 mg 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. 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. Eric 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
T: 06-49844950

Marlies Brouwer, MSc
Promovendus
Universiteit Utrecht, afdeling Klinische Psychologie
Heidelberglaan 1
3584 CS Utrecht
@: 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
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
T: 010-7040139