

# Een landelijke inventarisatie naar geprotocolleerde zorg voor het gebruik van antidepressiva, antihypertensiva en tocolytica tijdens zwangerschap en lactatie

**N. Huijgen**, MSc <sup>a</sup>, drs. **L. de Vries** <sup>b</sup>, dr. **T.W. de Vries** <sup>c</sup>,  
prof. dr. **E.P. van Puijenbroek** <sup>bd</sup> en dr. **P.G.J. ter Horst** <sup>e\*</sup>

<sup>a</sup> Student Farmacie, Rijksuniversiteit Groningen; thans: apotheker, BENU Apotheek de Venen, Stadskanaal.

<sup>b</sup> Arts, Teratologie Informatie Service, Bijwerkingencentrum Lareb, Den Bosch.

<sup>c</sup> Kinderarts, Afdeling Kindergeneeskunde, Medisch Centrum Leeuwarden.

<sup>d</sup> Departement Farmacotherapie, -Epidemiologie & -Economie, Rijksuniversiteit Groningen.

<sup>e</sup> Ziekenhuisapotheker, Afdeling Klinische Farmacie, Isala, Zwolle.

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

Geen belangenverstrengeling gemeld.

Citeer als: Huijgen N, de Vries L, de Vries TW, van Puijenbroek EP, ter Horst PGJ. Een landelijke inventarisatie naar geprotocolleerde zorg voor het gebruik van antidepressiva, antihypertensiva en tocolytica tijdens zwangerschap en lactatie. Nederlands Platform voor Farmaceutisch Onderzoek. 2020;5:a1719.

## KERNPUNTEN

- De behandeling van pasgeborenen in Nederlandse ziekenhuizen die *in utero* zijn blootgesteld aan antidepressiva, middelen rond de partus (tocolytica, uterotonica) en antihypertensiva verschilt tussen deze ziekenhuizen.
- De observatieduur van pasgeborenen varieert – van 12 tot > 48 uur – na blootstelling aan antidepressiva.
- Pasgeborenen worden na de bevalling al dan niet gescheiden van de moeder door ze op een andere verpleegafdeling onder te brengen.
- Al dan niet wordt gebruik gemaakt van checklists om eventuele onttrekkingsverschijnselen te monitoren.
- Relatief weinig protocollen zijn beschikbaar ten aanzien van borstvoeding en maternaal geneesmiddelgebruik.

## INLEIDING

Tachtig procent van de zwangere vrouwen gebruikt ten minste één geneesmiddel tijdens de zwangerschap en een meerderheid gebruikt ten minste één geneesmiddel tijdens de lactatieperiode [1]. Het gebruik van geneesmiddelen tijdens de zwangerschap en lactatie is soms noodzakelijk, maar kan ook risico's hebben voor moeder

## ABSTRACT

*National inventory of protocolled care for the use of antidepressants, antihypertensives and tocolytics during pregnancy and lactation*

### Objective

To gain insight into medical guidelines for perinatal use of antidepressants, tocolytics and antihypertensive drugs in Dutch hospitals.

### Design

Observational inventory study.

### Methods

We contacted the departments of gynaecology, and paediatrics of the Dutch hospitals either by mail, e-mail, or searched for specific guidelines on the websites of the according hospitals. These included guidelines regarding antidepressants, antihypertensives and drugs used during delivery (tocolytics and uterotonics) during the perinatal period. Those guidelines were analysed and categorised based on user advices just before delivery, during the lactation period and precautions for the neonate after maternal use of the aforementioned drug categories.

### Results

We received local guidelines of 53 Dutch hospitals, among which are five university hospitals. We found information on the use of antidepressants (50 SSRIs; 16 TCAs), antihypertensive drugs (21), and drugs used during partus (tocolytics and uterotonic drugs, 21 in total). The guidelines of all drug categories differed in number of controls, kind of controls, length of postpartum hospital stay, and whether or not to use antidepressants during pregnancy and lactation.

### Conclusion

There is a large heterogeneity in advices given to pregnant women and health care workers about the safe use of antidepressants, antihypertensive drugs and tocolytics. We believe there is a need for a national guideline that comprises all aspects of perinatal use of drugs.

en kind. Dit geldt overigens ook vaak wanneer een aandoening niet medicamenteus wordt behandeld tijdens deze periode.

Om de risico's beheersbaar te houden wordt gestreefd naar geprotocolleerd werken. Zo bracht de Nederlandse Vereniging voor Obstetrie en Gynaecologie (NVOG) in 2012 een richtlijn uit over het gebruik van SSRI's tijdens de zwangerschap [2]. In een onlangs gepubliceerd onderzoek blijkt dat een groot percentage van de gynaecologen en verloskundigen wel op de hoogte zijn van deze richtlijn (93%), maar dat de richtlijn slechts door 14% van de zorgverleners wordt opgevolgd [3]. Protocolen dienen als leidraad voor medische handelingen en zijn bij voorkeur *evidence-based* en *up to date*. Voor geneesmiddelgebruik tijdens zwangerschap en lactatie zijn relatief weinig goed gecontroleerde studies uitgevoerd. Als gevolg hiervan zijn er lokaal en landelijk verschillende protocollen in omloop, waardoor de zorg voor zwangeren per centrum/ziekenhuis kan verschillen. Nadelen zijn onder andere over- of onderbehandeling en al dan niet terechte scheiding van moeder en kind.

Op farmacologische gronden kunnen effecten van geneesmiddelgebruik door de moeder ook nog later bij de pasgeborene worden gezien. Om deze reden wordt in de genoemde protocollen soms observatie of controle van moeder en kind aanbevolen.

Het is echter onbekend hoe groot de verschillen zijn tussen de ziekenhuizen in de controles van pasgeborenen na maternaal geneesmiddelgebruik. Daarom onderzochten we in welke mate in Nederlandse ziekenhuizen protocollen over maternale medicatie – antidepressiva, antihypertensiva, tocolytica en uterotonica – rond de partus overeenkwamen. Het al dan niet opvolgen van deze richtlijnen wordt in dit onderzoek niet meegenomen.

## METHODEN

We richtten ons op enkele veel gebruikte middelen: antidepressiva, antihypertensiva en uterotonica/tocolytica. We stuurden brieven naar de gynaecologie- en kindergeneeskundeafdelingen van alle Nederlandse ziekenhuizen en verzochten om protocollen betreffende de perinatale zorg bij vrouwen rondom het gebruik van geneesmiddelen. Ook werden de websites van deze ziekenhuizen bezocht om na te gaan of het beleid rond perinatale zorg was beschreven in een behandelprotocol.

Als na zes weken geen reactie was ontvangen, werden de vakgroepen opnieuw benaderd.

Ook werd gekeken of de protocollen recent waren geüpdatet, waarbij protocollen geactualiseerd na 1-10-2012 als *up-to-date* werden beschouwd. Dit aangezien de NVOG sinds oktober 2012 een nieuwe richtlijn SSRI gebruik in de zwangerschap en tijdens de lactatie beschikbaar heeft, welke tot op heden nog steeds actueel is [2]. We maakten een onderverdeling in algemene, topklinische en universitaire ziekenhuizen.

In de protocollen werd gezocht naar middelen die besproken werden. Er werd onderscheid gemaakt tussen de 24 uur voor, direct na de geboorte en tijdens de lactatieperiode. De adviezen in de protocollen werden gerubriceerd aan de hand van de risicocategorieën in tabel 1. De observatie van de pasgeborene werd onderverdeeld in: duur observatie, duur monitorbewaking, opname kraam- of couveuseafdeling, consultatie kinderarts, al dan niet geven van borstvoeding (tabel 2).

## RESULTATEN

In de periode september 2017 tot en met november 2017 ontvingen we de protocollen. Uiteindelijk beschikten we, samen met de gevonden behandelprotocollen op de websites, over 108 protocollen uit 53 ziekenhuizen van de 81 benaderde ziekenhuizen (figuur 1). Hiermee is dus van 65,4% van de Nederlandse ziekenhuizen informatie beschikbaar.

De opzet van de aangeleverde protocollen liep sterk uiteen. Het uitgangspunt was het ziektebeeld of indicatie, een enkel geneesmiddel of geneesmiddelgroep, of zwangerschap dan wel borstvoeding. Wanneer er ten minste één geneesmiddel uit een bepaalde geneesmiddelgroep werd besproken in een protocol, dan werd dit geteld als een protocol over die betreffende groep. Vijftien ziekenhuizen verwezen naar enkele veelgebruikte websites, handboeken of protocollen van een ander ziekenhuis. Vijf van deze vijftien ziekenhuizen maakten uitsluitend gebruik van deze informatiebronnen zonder hierbij een eigen protocol te hebben. Daarnaast gaven enkele ziekenhuizen aan dat ze op ad hoc basis de lactatiekundige, kinderarts en/of ziekenhuisapotheker consulteerden.

In de 108 protocollen werd informatie gevonden over gebruik van antidepressiva (50 over SSRI's, 16 over TCA's), antihypertensiva (21) en middelen rondom de

**TABEL 1 ONDERVERDELING IN RISICOCATEGORIEËN VAN GENEESMIDDELEN TIJDENS DE ZWANGERSCHAP EN LACTATIE**

Zwangerschap	Borstvoeding	Criterium
Kan gebruikt worden	combinatie geneesmiddel en borstvoeding toegestaan	<ul style="list-style-type: none"> <li>• geen verhoogde prevalentie nadelige effecten</li> <li>• ruime ervaring</li> </ul>
Gebruik afwegen	combinatie geneesmiddel en borstvoeding afwegen	<ul style="list-style-type: none"> <li>• te weinig bekend</li> <li>• effecten bekend, geen alternatief mogelijk</li> <li>• controle bij gebruik</li> </ul>
Niet gebruiken	combinatie geneesmiddel en borstvoeding ontraden	<ul style="list-style-type: none"> <li>• tijdelijk niet gebruiken</li> <li>• bekend risico</li> <li>• er zijn alternatieven</li> </ul>
Risico onbekend	risico onbekend	<ul style="list-style-type: none"> <li>• geen advies over gebruik</li> <li>• risico onbekend</li> <li>• onvoldoende ervaring</li> </ul>
Niet opgenomen in protocol	niet opgenomen in protocol	geen advies

**TABEL 2 SPECIFIEKE ADVIEZEN (MET VARIABELEN) UIT DE PROTOCOLLEN PER GENEESMIDDELGROEP**

Geneesmiddelgroep	Categorie
SSRI	<ul style="list-style-type: none"> <li>• observatielijstje:               <ul style="list-style-type: none"> <li>- ja, Finneganscore * of andere score bepalen [6]</li> <li>- nee</li> <li>- onbekend</li> <li>- niet in protocol</li> </ul> </li> <li>• observatie na opname postpartum:               <ul style="list-style-type: none"> <li>- aantal dagen</li> <li>- thuis</li> <li>- door zorgverleners en/of ouders</li> <li>- niet in protocol</li> </ul> </li> </ul>
TCA	observatielijstje: <ul style="list-style-type: none"> <li>• ja, Finneganscore * of andere score bepalen</li> <li>• nee</li> <li>• onbekend</li> <li>• niet in protocol</li> </ul>
Antihypertensiva	kinderarts bij opvang: <ul style="list-style-type: none"> <li>• ja</li> <li>• nee</li> <li>• onbekend</li> <li>• niet in protocol</li> </ul>
Tocolytica en uterotonica	kolven: <ul style="list-style-type: none"> <li>• ja, aantal uur</li> <li>• nee</li> <li>• onbekend</li> <li>• niet in protocol</li> </ul>

\* De Finneganscore is bedoeld om de *in utero* aan opioïden (heroïne) blootgestelde neonaat te beoordelen op onttrekkingsverschijnselen en geeft behandelrichtlijnen bij ernstige onttrekking.

SSRI: selectieve serotonine-heropnameremmer, TCA: tricyclisch antidepressivum.

**FIGUUR 1 STROOMDIAGRAM EN OVERZICHT VAN AANTALLEN VERKREGEN PROTOCOLLEN BETREFFENDE HET GEBRUIK VAN ANTIDEPRESSIVA, ANTIHYPERTENSIVA EN TOCOLYTICA TIJDENS DE ZWANGERSCHAP EN LACTATIE UIT NEDERLANDSE ZIEKENHUIZEN**



N.B. Sommige ziekenhuizen hebben meerdere protocollen aangeleverd. Ook zijn er ziekenhuizen die niet gereageerd hebben op de oproep, maar wel een of meerdere protocollen van de website zijn gehaald.

\* Sommige protocollen gaan over meerdere geneesmiddel(groep)en.

partus (tocolytica en uterotonica, in totaal 21). Details hierover zijn terug te vinden in tabel 3 met betrekking tot antidepressiva en tabel 4 over antihypertensiva. De aard en duur van de controles bij matернаal antidepressivagebruik varieerden per ziekenhuis (tabel 5). Als sprake was van monitoring varieerde de duur van 12 tot 48 uur. In 18% van de gevallen was er geen opname op een ziekenhuisafdeling bij een specifiek middel. In maximaal 76% van de protocollen was wel sprake van een opname bij een specifiek middel. Gestandaardiseerde observatie kwam voor in 48% van de protocollen en bij 50% werd een kinderarts in consult gevraagd. De adviezen over uterotonica, tocolytica en borstvoeding waren beperkt. De meeste adviezen gingen over indometacine, nifedipine, ritodrine en atosiban. Enkele over sulproston, oxytocine, mifepriston en misoprostol. Over fenoterol, dinoprost, carbetocine en methylergometrine werden geen adviezen gegeven.

## BESCHOUWING

In dit onderzoek vonden we grote verschillen in protocollen over de begeleiding van zwangeren en pasgeborenen na prenatale blootstelling aan antidepressiva, antihypertensiva, en middelen rond de partus (tocolytica en uterotonica). Vrijwel alle ziekenhuizen hadden een protocol voor SSRI's, maar van de 53 ziekenhuizen had slechts de minderheid een protocol voor TCA's, antihypertensiva of middelen rond de partus (tocolytica en uterotonica).

Uit deze eerste inventarisatie van protocollen over het gebruik van deze middelen tijdens de zwangerschap en lactatie in Nederlandse ziekenhuizen, blijkt grote variatie te bestaan in het gebruik van deze middelen en de controles die moeten worden uitgevoerd. De variatie in protocollen ten aanzien van gebruik van middelen rondom de partus (tocolytica en uterotonica) was minder groot. Het is onduidelijk welke rol de ziekenhuisapotheker speelt bij het opstellen van deze protocollen.

De resultaten voor de verschillende SSRI's en TCA's zijn samengevat, omdat de farmacologische effecten tussen de onderlinge geneesmiddelen binnen de groep voor zowel moeder als pasgeborene niet veel verschillen. Als voorbeeld van grote variatie in de protocollen geldt de opnameduur van de neonat na matернаal antidepressivagebruik. Deze varieert van 12 tot 48 uur. Deze variatie

toont aan dat er een gebrek aan onderbouwing is voor de observatieduur van deze zuigelingen. Een onterechte scheiding van moeder en kind is (bij opname van de neonat zonder *rooming-in*), zeker na het gebruik van antidepressiva ongewenst voor de moeder-kindbinding. Een onterechte opname leidt bovendien tot onnodige kosten.

Een ander opvallend punt is dat veel ziekenhuizen gebruikmaken van de Finneganschaal om onttrekkingsverschijnselen te kunnen detecteren bij in utero aan antidepressiva blootgestelde neonaten. Deze schaal is gevalideerd voor opioïde onttrekkingsverschijnselen, maar niet bedoeld voor antidepressiva. Hiervoor zijn andere meetmethoden beschikbaar, zoals de *neonatal intensive care unit network neurobehavioral*-schaal of de serotonine symptoom score [4,5].

Het gebruik van antihypertensiva tijdens zwangerschap en lactatie verschilt nogal in de Nederlandse ziekenhuizen. Dit is te verklaren door het grote aantal geregistreerde antihypertensiva. De middelen die het meest worden genoemd in de protocollen zijn methyldopa, labetalol, magnesiumsulfaat en nifedipine. Bijzonder is dat methyldopa en nifedipine niet geregistreerd zijn als middel bij zwangerschapshypertensie en dus *off-label* worden gebruikt. Er is ruime klinische ervaring met methyldopa aan het eind van de zwangerschap. Er zijn behoudens één casuïstische mededeling over een acute hypertensieve crisis ("rebound"), geen onttrekkingsverschijnselen bij de neonat gerapporteerd [6]. Van de bètablokkers (labetalol) is bekend dat er nadelige effecten bij de neonat kunnen optreden zoals hypoglykemie, hypotensie, bradycardie, sedatie en ademhalingsproblemen [6]. Van nifedipine in de late zwangerschap is bekend dat cardiovasculaire effecten kunnen optreden waarvoor zowel moeder als kind gemonitord moet worden middels een cardiotocograaf (CTG-controle) [6].

De mate van variatie in de protocollen – hoewel niet verder statistisch onderzocht – tijdens de borstvoedingsperiode is veel geringer dan tijdens de zwangerschap. Dit geldt vooral voor de groep van antihypertensiva. Een mogelijke reden hiervoor is dat in het algemeen jonge vrouwen relatief weinig antihypertensiva gebruiken. Tijdens de zwangerschap wordt dit gedaan voor de behandeling van zwangerschapshypertensie, waarbij na de bevalling het gebruik veelal gestaakt kan worden.

**TABEL 3 PERCENTAGES VAN TOTAAL AANTAL ADVIEZEN UIT PROTOCOLLEN VAN NEDERLANDSE ZIEKENHUIZEN BETREFFEND ANTIDEPRESSIVAGEBRUIK TIJDENS ZWANGERSCHAP EN LACTATIE**

Geneesmiddel	Periode	Kan gebruikt worden	Gebruik afwegen	Niet gebruiken	Risico onbekend	Niet opgenomen in protocol
SSRI	• zwangerschap • lactatie	74 (56-82) 66 (42-84)	6 (4-10) 8 (2-16)	2 (0-6) 4 (2-10)	1 (0-2) 2 (0-8)	17 (12-36) 20 (12-42)
TCA	• zwangerschap • lactatie	39 (19-56) 47 (6-75)	8 (6-13) 5 (0-13)	7 (0-19) 24 (13-56)	3 (0-6) 0	43 (19-69) 24 (6-56)

Getallen zijn weergegeven als het gemiddeld percentage (ten opzichte van het totaal) met daarbij de spreiding. SSRI: selectieve serotonine-heropnameremmer, TCA: tricyclisch antidepressivum.

**TABEL 4 PERCENTAGES VAN TOTAAL AANTAL ADVIEZEN UIT PROTOCOLLEN VAN NEDERLANDSE ZIEKENHUIZEN BETREFFEND ANTIHYPERTENSIVAGEBRUIK TIJDENS ZWANGERSCHAP EN LACTATIE**

Geneesmiddel	Kan gebruikt worden		Gebruik afwegen		Niet gebruiken		Risico onbekend		Niet opgenomen in protocol	
	Zw	L	Zw	L	Zw	L	Zw	L	Zw	L
Clonidine						5	5		95	95
Ketanserine						19	14		86	81
Methyl dopa	57	67		5					43	29
Moxonidine						5	5		95	95
Atenolol			19	5		5			81	91
Labetalol	76	86			5				24	14
Metoprolol	33	48		5					67	48
Nicardipine	5	14	5						91	86
Nifedipine	48	48							52	52
Furosemide		10	19	5					81	86
Hydrochloorthiazide		5	19						81	95
(Di)hyalazine *	33	33							67	67
Magnesiumsulfaat	62	71							38	29

N.B. Percentages kunnen hoger zijn dan 100% door afronding. Lege vakjes betekenen dat deze optie niet is genoemd.

\* Niet meer in Nederland in de handel, maar komt nog wel voor in protocollen.

Zw: (tijdens) zwangerschap, L: (tijdens) lactatie.

**TABEL 5 VOORZORGSMAATREGELEN BIJ ANTIDEPRESSIVAGEBRUIK RONDOM DE GEBORTE VAN DE NEONAAT**

	Voorzorgsmaatregel	Aantal maal genoemd in protocollen (%)	
		SSRI	TCA
Duur monitoring	• 12 uur	34 (68)	2 (12,5)
	• 24 uur	8 (16)	4 (25)
	• 48 uur	6 (12)	2 (12,5)
	• niet/onbekend	0 (0)	2 (12,5)
	• niet in protocol	2 (4)	6 (37,5)
Opname	• ja, geen afdeling genoemd	6 (12)	3 (18,8)
	• ja, kraam/verloskunde	29 (58)	3 (18,8)
	• ja, couveuse/neonatalogie	4 (6)	2 (12,5)
	• nee/onbekend	9 (18)	2 (12,5)
	• niet in protocol	2 (4)	6 (37,5)
Consult kinderarts	• ja	25 (50)	3 (18,8)
	• nee/onbekend	23 (46)	7 (43,8)
	• niet in protocol	2 (4)	6 (37,5)
Observatielijstje	• ja, Finneganscore *	12 (24)	
	• ja, eigen observatielijstje	12 (24)	
	• nee/onbekend	24 (48)	
	• niet in protocol	2 (4)	
Bloedcontroles	• ja (op indicatie)	4 (8)	0 (0)
	• nee/onbekend	44 (86)	10 (62,5)
	• niet in protocol	2 (4)	6 (37,5)
Bloeddruk	• ja	0 (0)	0 (0)
	• nee/onbekend	48 (96)	10 (62,5)
	• niet in protocol	2 (4)	6 (37,5)
Observatie postpartum	• 3 dagen door zorgverleners of ouders thuis	20 (40)	
	• 4 dagen door zorgverleners of ouders thuis	1 (2)	
	• anders	12 (24)	
	• nee/onbekend	15 (30)	
	• niet in protocol	2 (4)	

\* De Finneganscore is bedoeld om de *in utero* aan opioïden (heroïne) blootgestelde neonaat te beoordelen op onttrekkingsverschijnselen en geeft behandelrichtlijnen bij ernstige onttrekking.

SSRI: selectieve serotonine-heropnameremmer, TCA: tricyclisch antidepressivum.

Wel van belang is of pasgeborenen direct met borstvoeding kunnen beginnen. Hiervoor zijn de data uit de protocollen niet genoeg gespecificeerd.

Voor de groep van TCA's, een subgroep van de antidepressiva, is opvallend dat de middelen volgens 47 protocollen tijdens lactatie gebruikt kunnen worden en in 24 worden afgeraden (tabel 3). Met uitzondering van doxepine en maprotiline geldt voor alle TCA's dat deze (waarschijnlijk) veilig gebruikt kunnen worden tijdens de lactatieperiode [6]. De gevonden variatie kan niet worden verklaard op basis van de stand van de weten-

schap op dit terrein, maar berust wellicht op verouderde informatie.

Een beperking van ons onderzoek is dat weliswaar gedetailleerd is gekeken naar de aanwezigheid en overeenkomsten van protocollen, maar niet of de volledige inhoud van de protocollen de stand van de huidige wetenschap reflecteert. Bij een vervolgstudie zou dit moeten plaatsvinden zodanig dat een kritische beschouwing van de aanwezige protocollen in relatie tot de wetenschappelijke literatuur – voor zover aanwezig – leidt tot een *best available evidence*-protocol voor het

gebruik van specifieke geneesmiddelen tijdens de zwangerschap en lactatie.

Verder hebben we, ondanks onze inspanningen, niet van elk ziekenhuis protocollen ontvangen. Dit kan zijn omdat de protocollen ontbreken in het ziekenhuis of omdat deze niet zijn verstuurd.

## CONCLUSIE

Er is een grote verscheidenheid in advies rond zwangerschap en medicatie rond de partus bij het gebruik van antidepressiva, antihypertensiva, tocolytica en uterotonica. Het is hoog tijd voor een landelijke complete richtlijn. ■

*Zie voor literatuurreferenties: NPFO.nl.*