

Meer praktijkervaring en nieuwe studies leiden tot betere inzichten

GERICHTER ADVIES VOOR VEILIG GEBRUIK PSYCHOFARMACA VOOR ZWANGERE

Op basis van nieuwe inzichten zijn de afgelopen twintig jaar de risicoclassificaties voor het gebruik van sommige psychofarmaca tijdens de zwangerschap gewijzigd. Vaak betrof het een veiliger profiel. Op basis van nieuwe studies én toegenomen praktijkervaring met psychofarmaca, kunnen apothekers met betere adviezen worden ondersteund.

Auteurs

Rosanne Huisman
Michelle van der Ploeg
Sander Borgsteede
Robi Robiyanto en
Eugène van Puijenbroek
 Foto
Shiwai Ng

Onbehandelde depressie bij een zwangere vrouw kan leiden tot vroegtijdig bevallen

Ongeveer 10% van de zwangere vrouwen krijgt te maken met een psychische aandoening tijdens haar zwangerschap. Hoewel behandeling vaak nodig is, blijven veel zwangere vrouwen onbehandeld door het gebrek aan betrouwbare veiligheidsgegevens over geneesmiddelen [1,2]. Dit is vooral te wijten aan het feit dat zwangere vrouwen uit ethische overwegingen vaak worden uitgesloten van klinisch onderzoek naar medicatieveiligheid. Toch is behandeling vaak nodig, aangezien er ook (meer) risico's zijn verbonden aan het niet behandelen van psychische aandoeningen. Een voorbeeld is onbehandelde depressie, die kan leiden tot vroegtijdig bevallen, laag geboortegewicht en een verhoogd risico op aangeboren afwijkingen [3]. Aan de andere kant zijn er aanwijzingen dat er risico's zijn ver-

bonden aan het behandelen van psychische aandoeningen; zo leidt het gebruik van antidepressiva mogelijk tot vroegtijdig bevallen, laag geboortegewicht en onthoudingsverschijnselen [4].

Wijzigingen in risico

Om de risico's van embryonale en foetale blootstelling aan geneesmiddelen inzichtelijk te maken voor zorgverleners, zijn er in de loop der jaren risico-classificatiesystemen opgesteld. Een van de bronnen voor zorgverleners is het boek *Commentaren Medicatiebewaking (CM)* van Stichting Health Base [5]. Hierin staan alle geneesmiddelen die beschikbaar zijn (geweest) op de Nederlandse markt met een classificatie over gebruik tijdens zwangerschap en een praktijkadvies dat is gebaseerd op deze classificatie.

De classificatie is gebaseerd op de adviezen van Moeders van Morgen (voorheen de Teratologie Informatie Service) van Bijwerkingencentrum Lareb. De adviezen kunnen in de regel niet worden onderbouwd door uitgebreid premarketing onderzoek, maar zijn vaak gestoeld op ervaringen van het gebruik uit de postmarketingfase en bestaande richtlijnen. Zorgverleners, onder wie apothekers, worden regelmatig geconfronteerd met vragen over de veiligheid of onveiligheid rond het gebruik van geneesmiddelen tijdens de zwangerschap. Kennis over mogelijke risico's kan in de loop van de tijd worden aangepast en invloed hebben op het voorschrijf- en afleverbeleid. Daarbij is het belangrijk te weten of op basis van eventuele wijzigingen de lopende behandeling voortgezet kan worden of juist aangepast of gestopt zou moeten worden. In deze studie hebben we de veranderingen in zwangerschap- risicoclassificatie van psychotrope middelen (ATC-codes N05, N06 en N07) tussen 2000-2021

jaar	geneesmiddel	wijziging	achterliggende reden
2003/2004	lithium	N05 → N06	label wijziging
2004/2005	paroxetine	B → C	toegenomen ervaring
2005/2006	hydroxyzine	B → A	anders
2006/2007	hydroxyzine sertraline citalopram	A → B B → C B → C	anders nieuwe studie(s) toegenomen ervaring
2007/2008	diazepam	B → C	nieuwe studies
2008/2009	diazepam	C → O	nieuwe studies
2013/2014	zolpidem zopiclone escitalopram fluvoxamine	O → F O → F O → F O → F	toegenomen ervaring toegenomen ervaring toegenomen ervaring toegenomen ervaring
2014/2015	bupropion venlafaxine	O → F O → F	nieuwe studies nieuwe studies
2019/2020	modafinil	O → TN	label wijziging
2020/2021	mirtazapine dexamfetamine nicotine varenicline	O → MR O → MR TN → MR O → WV	anders anders anders toegenomen ervaring

A = veilig, B = mogelijke effecten onvoldoende bij de mens onderzocht, C = farmacologisch effect, F = farmacologisch effect, controle bij gebruik, O = onvoldoende ervaring, risico onbekend, MR = mogelijk risico, WV = waarschijnlijk veilig, TN = teratogeen effect, (tijdelijk) niet gebruiken

Overzicht van de wijzigingen in de classificatie van psychofarmaca op basis van *Commentaren Medicatiebewaking* van Stichting Health Base.

onderzocht en de onderliggende redenen voor deze veranderingen in kaart gebracht.

De afgelopen twee decennia is het classificatiesysteem van geneesmiddelengebruik tijdens de zwangerschap in CM drie keer aangepast. Bij de analyse is rekening gehouden hoe de aangepaste categorieën zich over de tijd tot elkaar verhouden. Buiten de verandering in het systeem zelf, zijn in totaal negentien wijzigingen gevonden waarvan de achterliggende redenen zijn gedocumenteerd (zie tabel).

Voorbeelden in de praktijk

Een voorbeeld van zo'n wijziging is het beleid rond escitalopram. Dit middel veranderde van 'risico onbekend' naar de classificatie 'farmacologisch effect, monitor tijdens gebruik' in 2013/2014. De reden voor deze wijziging was de toename van het aantal gegevens over zwangerschappen blootgesteld aan escitalopram, namelijk van minder dan zeshonderd zwangerschappen naar meer dan twaalfhonderd. Met daarnaast de toegenomen farmacologische kennis over het gebruik van selectieve serotonine-heropnameremmers (SSRI's) en de kans op aangeboren afwijkingen.

Een ander voorbeeld is venlafaxine dat in 2014/2015 van de categorie 'risico onbekend' naar de categorie 'farmacologisch effect; monitor tijdens gebruik' is geplaatst. De reden hiervoor is dat de brede ervaring met het gebruik van venlafaxine geen verhoogd risico op aangeboren afwijkingen liet zien. Bij langdurig gebruik kan de pasgeborene echter wel ontwenningssverschijnselen krijgen, maar dit is geen reden om gebruik tijdens zwangerschap absoluut te vermijden.

CLASSIFICATIE VAN MODAFINIL GING VAN 'RISICO ONBEKEND' NAAR 'TERATOGEEN EFFECT; NIET GEBRUIKEN'

In 2019/2020 is de classificatie van modafinil veranderd van 'risico onbekend' naar de classificatie 'teratogeen effect; niet gebruiken'. Hoewel er nog een beperkte hoeveelheid informatie beschikbaar was over het gebruik van modafinil tijdens de zwangerschap, constateerde de

registratiehouder een verhoogd risico op zowel ernstige aangeboren aandoeningen, waaronder hartafwijkingen. Bovendien werd groeiachterstand vaak gerapporteerd als potentiële bijwerking.

Alles overziend blijkt een wijziging in risicoclassificatie niet veel voor te komen. De algemene trend van de laatste twintig jaar lijkt te zijn dat het gebruik van psychofarmaca tijdens zwangerschap als veiliger wordt beschouwd. In vergelijking met de periode tussen 2000 en 2010, zien we in de afgelopen tien jaar voor de psycholeptica (ATC-codes beginnend met N05) significant minder veranderingen, voor de psychoanaleptica (ATC-codes beginnend met N06) significant meer veranderingen en voor de ATC-codes N07 (andere CNS-middelen) is geen statistisch significant verschil gevonden. Data werden getoetst op significantie met de Chi-kwadraat toets en de Fisher's exact toets.

Gericht advies

Veel psychische aandoeningen moeten ook tijdens de zwangerschap worden behandeld. Het is gunstig dat het overgrote deel van de beschikbare psychofarmaca is ingedeeld als een veilige keuze voor gebruik tijdens de zwangerschap, waardoor de behandeling voor een psychische aandoening in veel gevallen kan worden voortgezet na een wijziging in de risicoclassificatie.

Daarnaast komen veranderingen in risicoclassificatie niet vaak voor. Mocht dit gebeuren, dan is een wijziging naar een veiliger profiel voornamelijk op basis van informatie die uit studies beschikbaar komt of de toegenomen praktijkervaring die met het middel is opgedaan. In twijfelgevallen kan contact worden opgenomen met Moeders voor Morgen van Bijwerkingencentrum Lareb.

Adviezen over geneesmiddelen waarbij de veiligheid tij-

dens de zwangerschap onbekend is, worden op basis van nieuwe inzichten ingevuld. Daarbij worden bestaande adviezen krachtiger naarmate meer kennis beschikbaar komt. Dit stelt de apotheker in staat om op basis van nieuwe informatie, gerichtere adviezen te geven.

Het is de vraag hoe er meer aandacht kan worden gegeven aan wijzigingen in risicoclassificaties op basis van nieuwe inzichten. Nieuwe inzichten kunnen door de zorgverlener en de patiënt worden meegenomen bij de keuze over geneesmiddelengebruik tijdens de zwangerschap. De apotheker zou de voorschrijver kunnen benaderen om het nieuwe advies met de patiënt te bespreken. In dit hele traject is zorgvuldige communicatie essentieel. Met aandacht voor inhoudelijk goed onderbouwde adviezen én de kwetsbare positie van de zwangere patiënt die belang heeft bij goede begeleiding bij veilig gebruik van geneesmiddelen tijdens de zwangerschap. ■

Rosanne Huisman en Michelle van der Ploeg zijn derdejaars farmaciestudenten aan de Rijksuniversiteit Groningen (RUG) en schreven dit artikel voor het bachelor-project *Advise use of psychotropic drugs during pregnancy in the Netherlands between 2000-2021*. Prof. dr. Eugène van Puijenbroek, arts en klinisch farmacoloog, is werkzaam bij Bijwerkingencentrum Lareb en verbonden aan de eenheid FarmacoTherapie, -Epidemiologie en -Economie van het Groningen Research Institute of Pharmacy (GRIP). Dr. Sander Borgsteede, apotheker, klinisch-farmacoloog en epidemioloog is werkzaam bij Stichting Health Base en Robi Robiyanto is verbonden aan de eenheid FarmacoTherapie, -Epidemiologie en -Economie van het Groningen Research Institute of Pharmacy (GRIP).

Zie voor de literatuurreferenties: pw.nl.



Het gebruik van psychofarmaca tijdens de zwangerschap wordt de laatste twintig jaar als veiliger beschouwd.