

Risico's van benzodiazepines en Z-drugs tijdens de zwangerschap

De veiligheid van benzodiazepinegebruik tijdens de zwangerschap blijft onzeker vanwege het beperkte en soms tegenstrijdige bewijs dat beschikbaar is.

Observationele studies suggereren een verband tussen gebruik van benzodiazepines en *vroegeboorte en spontane abortus*. Het blijft echter moeilijk om conclusies te trekken uit deze studies, vanwege de beperkingen in de onderzoeksmethoden.

De meerderheid van de studies tonen geen verhoogd risico op *aangeboren afwijkingen*. Een recente populatiebrede cohortstudie uit Zuid-Korea toont echter een mogelijk licht verhoogd risico.

Ook de vraag naar de veiligheid van Z-drugs tijdens de zwangerschap blijft onbeantwoord vanwege tegenstrijdige bevindingen in wetenschappelijk onderzoek.

Langdurig gebruik van deze medicijnen tot aan de bevalling vereist waakzaamheid voor mogelijke ontwenningverschijnselen, ademhalingsproblemen en het floppy-infant syndroom bij pasgeborenen.

Gezien de onmogelijkheid om dit te onderzoeken in gerandomiseerde studies, blijven we afhankelijk van observationele gegevens. Daarom is vooral de zorgvuldige afweging van risico's en voordelen belangrijk bij het gebruik van benzodiazepines of Z-drugs tijdens de zwangerschap.

Als voorzorgsmaatregel wordt geadviseerd benzodiazepines en Z-drugs zo laag mogelijk en zo kort mogelijk voor te schrijven.

Inleiding

Tijdens de zwangerschap komen angst-, slaap- en stemmingsstoornissen veel voor. Dezelfde niet-medicamenteuze adviezen als buiten de zwangerschap gelden als eerste stappen (Zie Rep. 10.1. Hypnotica, sedativa, anxiolytica)¹.

Het niet behandelen van psychologische stress of een angststoornis tijdens de zwangerschap kan ook nadelige gevolgen hebben bij moeder en kind². Bij angststoornissen geven richtlijnen, wanneer een medicamenteuze behandeling nodig wordt geacht, in toenemende mate de voorkeur aan antidepressiva. En hebben benzodiazepines dus niet de voorkeur (Zie Rep. 10.1. Hypnotica, sedativa, anxiolytica).

De wereldwijde prevalentie van benzodiazepinegebruik tijdens de zwangerschap wordt geschat op ongeveer 2%. Volgens een systematische review uit 2020 was de prevalentie van benzodiazepinegebruik in onze regio (Noord-West-Europa) ongeveer 1,2%⁴. Vanwege dit niet te verwaarlozen percentage, vinden we het belangrijk om de veiligheid van dit gebruik verder uit te lichten.

De recente publicatie van een cohortstudie uit Zuid-Korea³ heeft geleid tot een nuancering van de rubriek 'Zwangerschap en borstvoeding' in ons repertorium en het schrijven van dit overzichtsartikel. Voor de analyse van de evidentie hebben we gebruikt gemaakt van onze standaardbronnen voor zwangerschap: Lareb, Lecrat en Briggs (Zie Inl.De rubriek "Zwangerschap en borstvoeding"). Daarnaast hebben we ook gekeken naar een recent rapport van NICE voor aanvullend bewijs over de risico's van benzodiazepinegebruik tijdens de zwangerschap.⁵⁻⁸

Advies voor het gebruik van benzodiazepines en z-drugs tijdens de zwangerschap

Benzodiazepines

Briggs vermeldt het volgende advies: "Het gebruik van benzodiazepines tijdens de zwangerschap wordt bij voorkeur vermeden" omwille van een mogelijk verhoogd risico op congenitale afwijkingen bij inname tijdens het eerste trimester en een risico op ontwenningverschijnselen bij de pasgeborene bij gebruik tijdens het derde trimester van de zwangerschap.

In tegenstelling tot Briggs, geven zowel Lareb als Lecrat geen expliciete waarschuwing, maar eerder een veiligheidsadvies met betrekking tot het gebruik van benzodiazepines tijdens de zwangerschap. Dit veiligheidsadvies benadrukt dat het gebruik van deze medicatie alleen moet gebeuren wanneer het

absoluut noodzakelijk is, met een lage dosis en voor zo kort mogelijke duur. Hun voorkeur gaat uit naar producten met een korte halfwaardetijd (Zie tabel 10a in Hoofdstuk 10.1.1. Benzodiazepines) (+Meer info)⁵⁻⁷.

Als de zwangere vrouw al chronisch benzodiazepines nam, moet er geprobeerd worden de behandeling af te bouwen. Hierbij moet men opletten voor een risico op ontweningsverschijnselen. Indien men een langdurige behandeling wenst te onderbreken, zal men de dosis heel geleidelijk afbouwen, bv. met 10 à 20% per week of per 2 weken (Zie Repertorium 10.1.1. benzodiazepines)^{5,6}.

Z-drugs

Lareb, Lecrat en Briggs adviseren dat het gebruik van z-drugs tijdens de zwangerschap alleen mag plaatsvinden als het absoluut noodzakelijk is. Voor Z-drugs vermeldt Briggs enkele studies die wijzen op een verhoogd risico op vroeggeboorte, laag geboortegewicht en keizersnede bij gebruik tijdens de zwangerschap. De studies die in Briggs worden vermeld, vinden geen verhoogd risico op aangeboren afwijkingen. Behandeling met Z-drugs dient plaats te vinden met de laagst mogelijke dosis en voor de kortst mogelijke duur⁵⁻⁷.

Concomitant gebruik met andere psycho-actieve medicatie

Een complicerende factor in onderzoek is dat benzodiazepines en Z-drugs vaak samen worden gebruikt met andere medicijnen, met name psychoactieve medicatie zoals antidepressiva. Het is belangrijk om ook het effect van gelijktijdig gebruik met andere medicatie te onderzoeken.

Hoewel dit artikel niet dieper ingaat op dit aspect, is het van belang om dit mee in overweging te nemen.

Beperkingen van onderzoek naar medicatiegebruik tijdens zwangerschap

Onderzoek naar de teratogeniciteit van benzodiazepines en Z-drugs vertoont vaak methodologische beperkingen, waaronder kleine onderzoekspopulaties, recall- en selectiebias, en ontbrekende gegevens zoals dosering en indicatiestelling. Bovendien is er vaak geen correctie voor belangrijke confounders zoals psychiatrische comorbiditeit en comediatie of middelengebruik.

Risico op aangeboren afwijkingen

Benzodiazepines

Een meta-analyse van observationele studies kon geen verhoogd risico op aangeboren afwijkingen aantonen bij het gebruik van benzodiazepines in het **eerste trimester** van de zwangerschap. De studies opgenomen in deze meta-analyse hebben echter methodologische beperkingen, zoals ontbrekende gegevens over indicatiestelling, dosering en duur en geen controle voor *confounders*, wat de betrouwbaarheid van de resultaten kan beïnvloeden^{5,9}.

In tegenstelling hiermee toont een recent populatiebreed cohortonderzoek uit Zuid-Korea, met bijna 3,1 miljoen zwangerschappen, een verband aan tussen het gebruik van benzodiazepines tijdens het **eerste trimester** van de zwangerschap en een licht verhoogd risico op aangeboren afwijkingen (relatief risico van 1,09; 95% BI 1,05 tot 1,13) en hartafwijkingen (relatief risico van 1,15; 95% BI 1,10 tot 1,21)³.

In een subgroepanalyse was het verhoogd risico **enkel** bij de subgroep met een **hogere dagelijkse dosis** benzodiazepines (meer dan 2,5 mg lorazepam-equivalenten per dag) statistisch significant. Het risico was vergelijkbaar voor kortwerkende en langwerkende benzodiazepines.

Een kanttekening bij deze studie is dat het een "prescription based" studie is, waardoor er geen garantie is voor het daadwerkelijk gebruik van de voorgeschreven middelen.

Z-drugs

Een recente meta-analyse van vijf cohortstudies vond geen statistisch significante associatie tussen blootstelling aan Z-drugs tijdens het eerste trimester en aangeboren afwijkingen. De studies hadden wel methodologische beperkingen, zoals onvolledige data en risico op confounding^{4,10}.

Risico op miskraam

Het onderzoeksteam van het NICE-rapport heeft onderzocht welke obstetrische en neonatale complicaties geassocieerd zijn met **benzodiazepinegebruik** tijdens de zwangerschap. De meta-analyse van 3 studies vond beperkte evidentie voor een verhoogd risico op miskraam⁸.

Een recente nested case-control studie uit Canada vond een verhoogd risico ('adjusted' odds ratio van 1,85; 95% BI 1,61 tot 2) op spontane abortus bij prenataal gebruik van zowel kortwerkende als langwerkende **benzodiazepines**¹¹(+Zie meer info).

Risico op vroeggeboorte

Benzodiazepines

De studies die hieronder besproken worden, zijn gevonden via Lareb.

Het gebruik van benzodiazepines in het **eerste en tweede trimester** wordt in enkele studies in verband gebracht met vroeggeboorte^{5,12,13}.

Een case-control studie uit Japan van 2018, met een totaal van 42 058 geboortes, vond dat het gebruik van benzodiazepines geassocieerd was met een verdubbeling van het risico op vroeggeboorte, maar niet met een laag geboortegewicht. De belangrijkste beperking van deze studie was het ontbreken van correctie voor diverse belangrijke confounders. Er waren bijvoorbeeld geen gegevens beschikbaar over alcohol- of nicotinegebruik. Bovendien was er geen vermelding van de indicatie (of het onderliggende ziektebeeld) voor het voorschrijven van benzodiazepines^{5,12}.

Een cohortstudie uit de Verenigde Staten bij 2 793 zwangere vrouwen vond een verband tussen het gebruik van benzodiazepines tijdens de zwangerschap en een verhoogd risico op vroeggeboorte, laag geboortegewicht, lage Apgar-score, opname op de neonatale intensive care en respiratoir distress syndroom. Het is echter belangrijk om enkele methodologische beperkingen van deze studie te benadrukken. Allereerst ontbrak of was er onvolledige informatie over de indicatiestelling voor het gebruik van benzodiazepines waardoor er geen correctie kon gedaan worden voor confounding door het onderliggende ziektebeeld. Bovendien was er een groot risico op recall bias. Daarnaast moet worden opgemerkt dat deze studie een kleine onderzoeksgroep had, wat de generaliseerbaarheid van de resultaten kan beïnvloeden. Ten slotte was de correctie voor confounders onvolledig (bv. geen confounding voor alcohol-en druggebruik en comorbiditeiten)^{5,13}.

Een populatiebrede cohortstudie in Taiwan uit 2023 vond geen associatie bij gebruik van benzodiazepines en z-drugs tijdens de eerste 20 weken van de zwangerschap met doodgeboorte maar mogelijk wel met vroeggeboorte en met een laag geboortegewicht¹⁴.

Z-drugs

Een recente meta-analyse van vijf cohortstudies met in totaal ongeveer 1,6 miljoen vrouwen waarvan 1 765 vrouwen blootgesteld waren aan Z-drugs, toonde een verhoogd risico op vroeggeboorte bij blootstelling aan Z-drugs tijdens de zwangerschap^{5,10}. De gecorrigeerde odds ratio was 1,49 (95% BI 1,19 tot 1,86).

De studies die werden opgenomen in deze meta-analyse vertonen belangrijke methodologische beperkingen. Enkele van deze beperkingen zijn onder andere het ontbreken of onvolledige informatie over de indicatiestelling, een groot risico op recall bias, een kleine onderzoeksgroep en onvolledige correctie in sommige studies voor 'confounding' factoren zoals alcoholgebruik, druggebruik, concomitant medicatiegebruik en comorbiditeiten. De meeste studies, met uitzondering van één, hebben echter wel correctie toegepast voor rookgedrag.

Perinataal risico

Indien benzodiazepines of Z-drugs gebruikt worden tot op het einde van de zwangerschap kunnen er ontweningsverschijnselen optreden bij het pasgeboren kind. Symptomen hiervan zijn: hypotonie

(verminderde spierspanning), hyporeflexie (verminderde reflexen), hypothermie (lage lichaamstemperatuur) en slecht drinken (Zie rubriek "Zwangerschap en borstvoeding" in hoofdstuk 10.1.1. Benzodiazepines en rubriek "Zwangerschap en borstvoeding" in hoofdstuk 10.1.2. Middelen verwant aan de benzodiazepines (Z-drugs)).

Bovendien kan het gebruik van hoge doseringen benzodiazepines of Z-drugs vlak voor de bevalling leiden tot respiratoire depressie (verminderde ademhaling) en het floppy-infant syndroom. Het floppy-infant syndroom wordt gekenmerkt door symptomen zoals hypotonie, lethargie (extreme vermoeidheid), verstoorde temperatuurregulatie en slecht drinken^{5,6}.

Risico op ontwikkelingsstoornissen

Volgens Lareb en Lecrat is er nog weinig onderzoek gedaan naar de langetermijneffecten van het gebruik van benzodiazepines tijdens de zwangerschap, maar er kan niet worden uitgesloten dat er een verhoogd risico is op neurologische ontwikkelingsstoornissen en/of mentale retardatie bij het kind. Dit dient verder opgevolgd te worden in toekomstig onderzoek^{5,6}.

Conclusies

- Gezien de onmogelijkheid om de veiligheid van benzodiazepines en z-drugs tijdens de zwangerschap te onderzoeken in gerandomiseerde studies, blijven we afhankelijk van observationele gegevens. Vanwege de lage kwaliteit van deze observationele gegevens en de soms tegenstrijdige informatie is het niet mogelijk om een eenduidige uitspraak te doen over de veiligheid van **benzodiazepine**gebruik tijdens de zwangerschap. Als het nodig is om een zwangere vrouw tijdens de zwangerschap met een benzodiazepine te behandelen, dient uit voorzorg altijd de laagst mogelijke dosis voor de kortst mogelijke duur voorgeschreven.
- Er is tegenstrijdige informatie over het risico op aangeboren afwijkingen bij het gebruik van benzodiazepines. De meeste studies zijn geruststellend, maar een recente studie uit Zuid-Korea toont mogelijk een verband, vooral bij hogere doseringen, én met een klein effectop de toename van het risico op aangeboren afwijkingen. Verder onderzoek is nodig.
- Observationele studies suggereren een licht verhoogd risico op vroeggeboorte en spontane abortus bij het gebruik van benzodiazepines, maar hebben methodologische beperkingen.
- Ook over het gebruik van **Z-drugs** tijdens de zwangerschap bestaat er tegenstrijdige informatie wat betreft het risico op vroeggeboorte. Een behandeling met Z-drugs moet, net als bij benzodiazepines, worden voorgeschreven in de laagst mogelijke dosis voor de kortst mogelijke duur.
- Lareb en Lecrat adviseren om een kortwerkend preparaat te verkiezen boven een langwerkend preparaat. Hoewel er momenteel onvoldoende wetenschappelijk onderzoek beschikbaar is om dit advies te ondersteunen, kan dit advies wel vanuit theoretisch perspectief worden begrepen en ondersteund. Een kortwerkend preparaat blijft immers minder lang in het lichaam, heeft een lagere kans om transplacentair te gaan en daardoor is de blootstelling aan het ongeboren kind mogelijk beperkt.
- Bij gebruik van benzodiazepines of Z-drugs tot aan het einde van de zwangerschap moet men alert zijn op ontweningsverschijnselen, respiratoire depressie en het floppy-infant syndroom bij de pasgeborene.

Bronnen

- 1 Cloetens H, Declercq T, Habraken H, et al. Aanpak van slaapklachten en insomnie bij volwassenen in de eerste lijn. EBPracticeNet Werkgroep richtlijnen eerste lijn 2018. url: <https://www.ebp-guidelines.be/home> .
- 2 Rondó PH, Ferreira RF, Nogueira F, Ribeiro MC, Lobert H, Artes R. Maternal psychological stress and distress as predictors of low birth weight, prematurity and intrauterine growth retardation. Eur J Clin Nutr. 2003;57(2):266-272. doi:10.1038/sj.ejcn.1601526
- 3 Noh Y, Lee H, Choi A, et al. First-trimester exposure to benzodiazepines and risk of congenital malformations in offspring: A

population-based cohort study in South Korea. *PLoS Med.* 2022;19(3):e1003945. Published 2022 Mar 2.

doi:10.1371/journal.pmed.1003945

4 Bais B, Molenaar NM, Bijma HH, et al. Prevalence of benzodiazepines and benzodiazepine-related drugs exposure before, during and after pregnancy: A systematic review and meta-analysis. *J Affect Disord.* 2020;269:18-27. doi:10.1016/j.jad.2020.03.014

5 Lareb. Benzodiazepines bij angst- en slaapproblemen tijdens de zwangerschap. Laatst geraadpleegd op 17 mei 2023. Website Lareb

6 Lecrat. Anxiolytiques et grossesse. Laatst geraadpleegd op 17 mei 2023. Website Lecrat

7 Briggs GG & Freeman RK. A reference guide to fetal and neonatal risk: drugs in pregnancy and lactation (11e editie, elektronische versie), laatst geraadpleegd op 17 mei 2023.

8 National Collaborating Centre for Mental Health (UK). Antenatal and Postnatal Mental Health: Clinical Management and Service Guidance. Leicester (UK): British Psychological Society; December 2014.

9 Enato E, Moretti M, Koren G. The fetal safety of benzodiazepines: an updated meta-analysis [published correction appears in *J Obstet Gynaecol Can.* 2011 Apr;33(4):319]. *J Obstet Gynaecol Can.* 2011;33(1):46-48. doi:10.1016/S1701-2163(16)34772-7

10 Grigoriadis S, Alibrahim A, Mansfield JK, Sullovey A, Robinson GE. Hypnotic benzodiazepine receptor agonist exposure during pregnancy and the risk of congenital malformations and other adverse pregnancy outcomes: A systematic review and meta-analysis. *Acta Psychiatr Scand.* 2022;146(4):312-324. doi:10.1111/acps.13441

11 Sheehy O, Zhao JP, Bérard A. Association Between Incident Exposure to Benzodiazepines in Early Pregnancy and Risk of Spontaneous Abortion. *JAMA Psychiatry.* 2019;76(9):948-957. doi:10.1001/jamapsychiatry.2019.0963

12 Ogawa Y, Takeshima N, Furukawa TA. Maternal exposure to benzodiazepine and risk of preterm birth and low birth weight: A case-control study using a claims database in Japan. *Asia Pac Psychiatry.* 2018;10(3):e12309. doi:10.1111/appy.12309

13 Calderon-Margalit R, Qiu C, Ornoy A, Siscovick DS, Williams MA. Risk of preterm delivery and other adverse perinatal outcomes in relation to maternal use of psychotropic medications during pregnancy. *Am J Obstet Gynecol.* 2009;201(6):579.e1-579.e5798. doi:10.1016/j.ajog.2009.06.061

14 Meng LC, Lin CW, Lin YC, et al. Association between maternal benzodiazepine or Z-hypnotic use in early pregnancy and the risk of stillbirth, preterm birth, and small for gestational age: a nationwide, population-based cohort study in Taiwan. *Lancet Psychiatry.* 2023;10(7):499-508. doi:10.1016/S2215-0366(23)00148-7

Colofon

De *Folia Pharmacotherapeutica* worden uitgegeven onder de auspiciën en de verantwoordelijkheid van het *Belgisch Centrum voor Farmacotherapeutische Informatie* (Centre Belge d'Information Pharmacothérapeutique), vzw erkend door het Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten (FAGG).

De informatie die verschijnt in de *Folia Pharmacotherapeutica* mag niet overgenomen worden of verspreid worden zonder bronvermelding, en mag in geen geval gebruikt worden voor commerciële of publicitaire doeleinden.

Hoofredactie: (redactie@bcfi.be)

T. Christiaens (Universiteit Gent) en
J.M. Maloteaux (Université Catholique de Louvain).

Verantwoordelijke uitgever:

T. Christiaens - Nekkersberglaan 31 - 9000 Gent.