
Protocol

Psychofarmaca tijdens graviditeit en lactatie

Inhoud

Verantwoording	2
ALGEMENE AANBEVELINGEN	3
1. Inleiding en achtergrondrisico's	3
2. Preconceptie-advies	3
3. Zwangerschap	3
4. Noodplan	4
5. Partus	4
6. Neonaat	4
7. Kraambed	4
8. Borstvoeding	5
ANTIDEPRESSIVA	6
1. Selectieve serotonine heropname remmers (SSRI's)	6
2. SNRI's en overige moderne antidepressiva	9
3. Tricyclische Antidepressiva (TCA's)	9
STEMMINGSTABILISATOREN	11
1. Lithiumzouten	11
2. Anti-epileptica als stemmingsstabilisator	13
ANTIPSYCHOTICA	15
BENZODIAZEPINEN	16
PSYCHOSTIMULANTIA	18
BRONNEN	19
Bijlage 1: Voorbeeld van een noodplan	20
Bijlage 2	21

Verantwoording

Dit protocol is een *praktische* leidraad voor psychiaters, gynaecologen en kinderartsen bij het adviseren en begeleiden van vrouwen met een psychiatrisch probleem en psychofarmacagebruik, zowel bij kinderwens als tijdens de zwangerschap. Van alle psychofarmaca zullen kort worden besproken: nadelige effecten (teratogeniteit, functioneel), beleid zwangerschap en partus, pasgeborene, kraambed en adviezen met betrekking tot het geven van borstvoeding. Informatie is verkregen uit de omvangrijke literatuur en is zoveel mogelijk gebaseerd op meta-analyses. Uitgebreide achtergrondinformatie is onder meer te vinden in het document 'Psychofarmaca tijdens zwangerschap en lactatie', op de website van de afdeling psychiatrie van het LUMC: www.lumc.nl/rep/cod/redirect/3010

Mw.drs. J.G.F.M. Hovens, psychiater
Mw.dr. I.L. van Kamp, gynaecoloog
Mw.dr. I.M. van Vliet, psychiater
Prof.dr. F.J. Walther, kinderarts/neonatoloog

Maart 2009, aangepast in november 2013 door Carola van der Wilk, verloskundige. Het nieuwe SSRI beleid is aangepast in het protocol.

ALGEMENE AANBEVELINGEN

1. Inleiding en achtergrondrisico's

- De incidentie van depressieve stoornissen bij vrouwen in de zwangerschap is circa 12%. Het risico op een postpartumdepressie is het hoogst (circa 15%).
- De incidentie van angststoornissen tijdens de zwangerschap is circa 2-10%. Sommige angststoornissen debuten post partum.
- De kans op psychose tijdens zwangerschap of kraambed is 1-2 per 1000 geboorten. Een postpartumpsychose is vaak een eerste uiting van een bipolaire stoornis en heeft een hoog herhalingsrisico, zowel met als zonder medicatie (respectievelijk 20-50% en 75-90%).
- Psychiatrische stoornissen hebben een belangrijk aandeel in de indirecte moedersterfte (geschat 30%). Er is in dit opzicht sprake van onderrapportage.
- Maternale psychiatrische stoornissen in de zwangerschap zijn geassocieerd met een verhoogd risico op spontane abortus, vroeggeboorte en een lager geboortegewicht. Verminderde zelfzorg en ook bijkomende verslavingen (nicotine, alcohol, drugs) spelen hierbij zeker een rol.

2. Preconceptie-advies

- Bij psychiatrische stoornissen en kinderwens is een preconceptie-advies aan te bevelen. Het adviesgesprek kan door huisarts, psychiater of gynaecoloog worden gevoerd. Soms is overleg met of verwijzing naar een geneticus zinvol.
- Het risico van maternale decompensatie na staken, verminderen, of omzetten van medicatie, moet worden afgewogen tegen mogelijke nadelige effecten op foetus en neonat van voortgezet medicatiegebruik.
- Bij noodzaak tot gebruik van psychofarmaca moet worden gekozen voor een medicament waarvan de effecten en de veiligheid tijdens de zwangerschap bekend zijn. Er wordt gestreefd naar een zo laag als mogelijke effectieve dosis. Het is beter één medicament hoger te doseren dan combinaties van geneesmiddelen voor te schrijven.
- De veiligheid van de medicatie bij borstvoeding moet worden besproken.
- Naast medicatie dient er ook aandacht te zijn voor andere behandelingsopties.
- Adviseren om een zwangerschap te plannen in een psychiatrisch stabiele fase.
- Aanvullende actuele informatie betreffende bijwerkingen en teratogeniciteit van psychofarmaca kan worden opgevraagd bij de Teratologie Informatie Service van het RIVM (tel. 030-2742017).

3. Zwangerschap

- Bij voorkeur geen grote veranderingen in medicatie tijdens de zwangerschap bij een psychiatrisch stabiele situatie.
- Bij een ongeplande zwangerschap medicatie nooit acuut staken. Bij voorkeur eerst overleg met de behandelende psychiater of verwijzing voor een consult.
- Verloskundige begeleiding in 1^e of 2^e lijn, afhankelijk van de aard en de stabiliteit van de psychiatrische stoornis en het gebruik van psychofarmaca. Bij een bipolaire stoornis of psychose controles altijd in de 2^e lijn. Bij de prenatale zorg zoveel mogelijk streven naar continuïteit.

- Psychiatrische begeleiding, liefst door de eigen psychiater (al of niet mede door psychiatrisch verpleegkundige of psycholoog), moet tijdens de zwangerschap worden geïntensiveerd.
- Het instellen van de medicatie en de verantwoordelijkheid voor controle van bloedspiegels (en schildklierfunctie) berusten bij de psychiater, tenzij anders is afgesproken. Goede samenspraak tussen alle behandelaars is belangrijk, vooral bij (dreigende) decompensatie
- Een consult ziekenhuispsychiatrie is alleen nodig als er bij een psychiatrische stoornis geen eigen behandelaar is, of als er tijdens klinische opname sprake is van een (dreigende) decompensatie.

4. Noodplan

- Het is noodzakelijk dat er tijdens de zwangerschap een noodplan wordt gemaakt door de behandelende psychiater, samen met patiënte (en partner). Het noodplan bevat adviezen, vooral voor de kraambedperiode.(zie Bijlage 1). Naast rust en regelmaat gaat het hierbij om slaap- en andere medicatie, die op indicatie of soms in alle gevallen moet worden gestart om de psychiatrische stabiliteit zo veel mogelijk te waarborgen.
- Het noodplan wordt gescand in het patiëntendossier van de afdeling Verloskunde (eventueel ook Psychiatrie) en is altijd in het bezit van patiënte. Eventueel noodzakelijke medicatie neemt patiënte zelf mee naar het ziekenhuis ten tijde van opname en bevalling. De psychiater zorgt voor de receptuur.

5. Partus

- Bij een partus in het ziekenhuis berust de begeleiding volgens routine van de afdeling bij de dienstdoende tweedelijns verloskundige of arts-assistent, onder supervisie van het dienstdoende staf lid.
- Bij begeleiding in de eerste lijn kan een 'verplaatste thuisbevalling' worden afgesproken, vooral bij noodzaak tot een consult kinderarts of eventuele neonatale observatie.

6. Neonaat

- Bij gebruik van psychofarmaca worden tevoren afspraken gemaakt over het bepalen van bloedspiegels en schildklierfunctie in navelstrengbloed, het aanvragen van een consult kinderarts, of van eventuele neonatale observatie. Hierbij wordt gehandeld volgens de specifieke adviezen uit dit protocol, waarbij soms aanvullend overleg met de neonatoloog noodzakelijk is.

7. Kraambed

- Omdat rust en regelmaat thuis vaak beter kunnen worden gewaarborgd is een klinisch kraambed in een stabiele situatie niet geïndiceerd. Opname voorkomt decompensatie niet.
- Soms kan de sociale of psychiatrische situatie aanleiding zijn tot het aanvragen van een klinisch kraambed.
- Als neonatale observatie nodig is, blijft de moeder opgenomen zo mogelijk tot het ontslag van de baby.
- Bij ontslag eventueel informatie verstrekken aan ouders en kraamhulp over mogelijke symptomen van ontwenning na gebruik van een antidepressivum in het 3^e

trimester. De symptomen zijn over het algemeen mild en verdwijnen spontaan (Bijlage 2).

- Patiënte moet worden geadviseerd haar psychische kwetsbaarheid aan te geven bij het kraamcentrum, zodat voldoende ervaren hulp is gewaarborgd. Ook kan tevoren worden nagedacht over het inzetten van verlengde en/of gespecialiseerde kraamzorg en psychiatrisch intensieve thuiszorg (PIT). Het is zinvol de huisarts te betrekken bij de kraambedcontroles, vooral als deze op de hoogte is van de problematiek.
- In geval van psychiatrische decompensatie kan in overleg met de consulent ziekenhuispsychiatrie gezocht worden naar mogelijkheden voor opname van moeder met kind in een gespecialiseerd centrum.

8. Borstvoeding

- Tevoren wordt door de verloskundige behandelaar, eventueel na overleg met kinderarts en/of psychiater, een advies gegeven over de voor- en nadelen van het geven van borstvoeding bij gebruik van medicatie. Naast voordelen van borstvoeding (hechting, immuunfactoren) kunnen ook voordelen voor flesvoeding genoemd worden (minder fysieke belasting, betere nachtrust).

SPECIFIEKE AANBEVELINGEN

ANTIDEPRESSIVA

1. Selectieve serotonine heropname remmers (SSRI's)

NB: sinds 2013 is het post partum beleid niet meer afhankelijk van de dagelijkse dosis. Op het moment dat er een SSRI gebruikt wordt, wordt elke neonaat 12 uur geobserveerd onafhankelijk van de dagelijkse dosis.

Preparaten: generieke en handelsnaam en minimale en maximale dagelijkse dosis

citalopram	Cipramil®	20-60 mg
escitalopram	Lexapro®	10-30 mg
fluvoxamine	Fevarin®	100-300 mg
fluoxetine	Prozac®	20-60 mg
paroxetine	Seroxat®	20-60 mg
sertraline	Zoloft®	100-200 mg

Algemeen

- Preparaten verschillen in halfwaardetijd van het werkzame middel en de aanwezigheid van actieve metabolieten. De meeste middelen hebben een halfwaardetijd van circa een dag, fluoxetine van enkele weken.

Achtergrond informatie potentiële nadelige effecten

- SSRI's zijn als groep vermoedelijk niet geassocieerd met ernstige aangeboren structurele of functionele afwijkingen.
- Er is een mogelijk verhoogd risico (maximaal 1,5%) op foetale cardiale afwijkingen (ASD en VSD) bij gebruik van een SSRI in het 1^e trimester. Bij paroxetine is dit effect mogelijk dosisafhankelijk (dagdosis >25 mg). Bij paroxetine is er bovendien een mogelijk verhoogd risico op RVOTO (rechter ventrikel uitstroom obstructie) gevonden. In een aantal onderzoeken zijn deze associaties niet teruggevonden. Het is vooralsnog niet nodig om een vrouw die goed is ingesteld op een SSRI, van medicatie te laten veranderen bij kindervens of zwangerschap vanwege de geringe risico's op aangeboren afwijkingen. Wel wordt geadviseerd om paroxetine zo mogelijk in het 1e trimester niet hoger dan 20 mg te doseren.
- Het risico op een spontane abortus bij gebruik van een SSRI lijkt niet verhoogd te zijn, behalve bij paroxetine in hogere dosering (>20 mg).
- Maternaal SSRI gebruik lijkt niet geassocieerd te zijn met een verhoogd risico op zwangerschaps- of baringscomplicaties.
- SSRI-gebruik na de 20^e week van de zwangerschap is geassocieerd met een gering verhoogd risico (RR 2,1-6,1) op persisterende pulmonale hypertensie van de neonaat (PPHN). De incidentie van PPHN bij SSRI's blijft echter laag (0,06-0,2%). Maternaal SSRI-gebruik in het 3^e trimester is frequent (25-30%) geassocieerd met symptomen van gestoorde neonatale adaptatie (overstimulatie van het serotonerge systeem of neonatale onttrekking). Symptomen ontstaan binnen 1-5 dagen na de geboorte en verdwijnen spontaan binnen circa twee weken. Klinische

verschijnselen zijn: respiratoire en voedingsproblemen, hypothermie, prikkelbaarheid, veel huilen, hypertonie, slaapproblemen en convulsies (zie [Bijlage 2](#)). Het optreden van symptomen is mogelijk dosis- en soortafhankelijk (minder optredend bij fluoxetine vanwege de lange halfwaardetijd).

- Er zijn tot op heden geen negatieve effecten bij de baby aangetoond bij gebruik van een SSRI tijdens de lactatieperiode.
- Effecten op lange termijn van SSRI-gebruik tijdens zwangerschap en lactatie op het kind zijn onvoldoende onderzocht. Het beperkt beschikbare onderzoek toont geen nadelige langetermijneffecten.

Preconceptionele periode

- Er bestaat geen duidelijke voorkeur voor een bepaalde SSRI.
- Indien een patiënte al goed is ingesteld op een bepaalde SSRI, dan deze continueren.
- SSRI's zo laag mogelijk maar wel effectief doseren.
- Indien voor paroxetine wordt gekozen, zo mogelijk niet hoger doseren dan 20 mg per dag.
- Preconceptioneel advies wordt bij voorkeur verricht door een arts met specifieke kennis over het psychiatrische ziektebeeld, de noodzaak en de risico's van het gebruik van de SSRI's in de zwangerschap (voor moeder en kind) en alternatieve behandelingsopties (zie LUMC Zorgpad 'zwangere psychiatrische patiënt').

Beleid tijdens zwangerschap

- Afhankelijk van de aard van de psychiatrische aandoening en/of andere medische redenen vinden de zwangerschapscontroles plaats in de 1e, 2^e of 3^e lijn.
- Opstellen van een behandelplan binnen een multidisciplinair overleg (eerstelijns verloskundige / verloskundig huisarts, gynaecoloog, psychiater en kinderarts).
- Voeren van eenduidig beleid aan de hand van het behandelplan.
- Aanstellen van een obstetrisch casemanager.
- Psychiatrische controles zoveel mogelijk bij de eigen behandelende huisarts of psychiater.
- Routine prenatale screening, inclusief een structureel echoscopisch onderzoek (SEO) aanbieden. Er zijn voornamelijk geen argumenten om bij SSRI-gebruik de SEO te vervangen door een GUO.
- Bespreken van adviezen betreffende: locatie bevalling, observatie van de neonat postpartum, kraambedperiode en het wel of niet geven van borstvoeding (zie verder in dit protocol).

Beleid tijdens bevalling

- Gezien het gering toegenomen risico op ontwikkelen van PPHN (persisterende pulmonale hypertensie van de neonaat), wordt aangeraden om met een plaatsindicatie (B-D indicatie: bevalling onder verantwoordelijkheid van de eerstelijns verloskundige of verloskundig actieve huisarts) te bevallen.

Observatie pasgeborene

- Consult kinderarts
- De pasgeborene wordt minimaal 12 uur klinisch geobserveerd (onder verantwoordelijkheid van de kinderarts), in verband met het kleine risico op PPHN.
- Neonatale observatie in principe op de kraamafdeling bij de moeder, tenzij de kinderarts anders oordeelt.

Kraambed

- In principe geen maternale indicatie voor een klinisch kraambed, tenzij vanwege psychiatrische of somatische redenen anders is of wordt besloten.
- Na de eerste neonatale observatie van 12 uur in het ziekenhuis dient de pasgeborene gedurende 3 dagen geobserveerd te worden op symptomen van gestoorde neonatale adaptatie en/of serotonerge onttrekkingsverschijnselen (voor mogelijke symptomen zie [Bijlage 2](#)). Deze observatie kan, door geïnstrueerde en geïnformeerde zorgverleners of ouders, ook thuis plaatsvinden.
- Het is verstandig het gebruik van SSRI's in het kraambed te continueren.

Borstvoeding

- Borstvoeding is bij gebruik van een SSRI toegestaan.
- Er zijn geen argumenten om over te gaan op een andere SSRI tijdens de lactatie.
- Middelen met een korte halfwaardetijd hebben de voorkeur, vanwege de geringe uitscheiding in de moedermelk.
- Gezien de lange halfwaardetijd van fluoxetine en de forse uitscheiding in de moedermelk bestaat er een risico op stapeling bij de pasgeborene. Het geven van borstvoeding moet daarom bij hogere doseringen worden afgewogen.
- Bij prematuren bestaat er vanwege een onrijpe lever en daardoor een vertraagde metabolisatie een verhoogd risico op stapeling. Overleg met de kinderarts bij premature of zieke kinderen is zinvol.
- Bij het starten met een SSRI in het kraambed bestaat er enige voorkeur voor sertraline of paroxetine.

2. SNRI's en overige moderne antidepressiva

Preparaten: generieke en handelsnaam en minimale en maximale dagelijkse dosis

bupropion	Zyban®	150-300 mg
duloxetine	Cymbalta®	60-120 mg
mirtazapine	Remeron®	30-45 mg
moclobemide	Aurorix®	300-600 mg
trazodon	Trazolan®	150-400 mg
venlafaxine	Efexor®	75-225 mg

Algemeen

- Voor al deze middelen geldt dat er *onvoldoende gegevens* bij de mens bekend zijn om de veiligheid van gebruik tijdens de zwangerschap vast te stellen.
- Meeste ervaring met *venlafaxine*.

Nadelige effecten

- Er zijn onvoldoende gegevens bekend, ook wat betreft de langetermijneffecten.
- De beperkte ervaring met *trazodon* en *venlafaxine* lijkt *niet* te wijzen op een verhoogd risico op aangeboren afwijkingen. Dubieuze associatie *venlafaxine* met *necrotiserende enterocolitis*.
- *Venlafaxine* heeft een serotonerg profiel met potentieel dezelfde neonatale onttrekkingsverschijnselen als de SSRI's.

Beleid zwangerschap

- *Venlafaxine* prenatale zorg 1^e lijn (+ plaatsindicatie) of 2^e lijn. Overige antidepressiva: controles 2^e lijn voor het maken van goede afwegingen en neonataal beleid.
- Alle middelen: GUG1 echo na 1^e trimestergebruik.

Beleid pasgeborene

- Minimaal 24 uur observatie op de kraamafdeling met consult kinderarts, vanwege de relatieve onbekendheid met mogelijke toxiciteit en overige neonatale symptomen.

Borstvoeding

- *Venlafaxine*: hoge relatieve kinddosis, borstvoeding in principe afraden.
- Overige SNRI's en moderne antidepressiva: geen informatie over de uitscheiding in de borstvoeding en over eventuele neonatale symptomen: borstvoeding afraden.

Kraambed

- Geen maternale indicatie voor een klinisch kraambed. Ontslag van de moeder samen met pasgeborene (na korte observatie).
- Informatie geven over mogelijke symptomen in de eerste levensweek (Bijlage 2).

Het maken van een keuze

- Voorkeur voor SSRI's.
- Groeiende ervaring met *venlafaxine*: Navraag actuele informatie bij RIVM zinvol.

3. Tricyclische Antidepressiva (TCA's)

Preparaten: generieke en handelsnaam en minimale en maximale dagelijkse dosis

amitriptyline	Tryptizol®	100-150 mg (-300 mg)	(klassiek TCA)
clomipramine	Anafranil®	100-150 mg (-300 mg)	(klassiek TCA)
nortriptyline	Nortrilen®	100-150 mg	(klassiek TCA)
imipramine	Tofranil®	100-150 mg	(klassiek TCA)
dosulepine	Prothiaden®		
doxepine	Sinequan®		
maprotiline	Maprotiline®		

Algemeen

- De adequate dosering van de TCA's wordt vaak op basis van de bloedspiegel bepaald.
- Er is ruime ervaring met alle klassieke TCA's in de zwangerschap. Er is weinig tot geen ervaring met de moderne TCA's.

Nadelige effecten

- Geen bekende associatie van klassieke TCA's met congenitale afwijkingen.
- Er is onvoldoende informatie over de veiligheid van de moderne TCA's.
- Gering toegenomen risico bij klassieke TCA's op spontane abortus.
- Clomipramine is mogelijk geassocieerd met hartafwijkingen. Van imipramine is nog onvoldoende bekend over een mogelijke associatie met hartafwijkingen.
- Neonatale (anti-cholinerge) onttrekkingssymptomen zijn beschreven bij alle TCA's, maar vooral bij clomipramine. Eventuele symptomen: prikkelbaarheid, hypertonie, hypothermie, zuigproblemen, onregelmatige ademhaling, slecht drinken, myoclonus, convulsies, urineretentie en obstipatie.
- Beperkt onderzoek toont geen nadelige langetermijneffecten.

Beleid zwangerschap

- Controles in de 1^e lijn met plaatsindicatie of 2^e lijn.
- Bij klassieke TCA's voldoet een SEO, bij overige TCA's GUG1 onderzoek afspreken.
- Eventuele bloedspiegelcontroles door de psychiater.

Beleid pasgeborene

- Klinische observatie van minimaal 24 uur op de kraamafdeling, met consult kinderarts vanwege mogelijke toxiciteit en neonatale symptomen.

Borstvoeding

- Borstvoeding is bij klassieke TCA's toegestaan; spiegels zijn laag of niet aantoonbaar.
- Borstvoeding bij moderne TCA's afraden, vanwege onbekendheid wat betreft de bijwerkingen.

Kraambed

- Geen maternale indicatie voor een klinisch kraambed. Ontslag van de moeder samen met pasgeborene (na korte observatie).

Het maken van een keuze

- Voorkeur binnen deze groep voor klassieke TCA's.

Protocol: Psychofarmaca tijdens graviditeit en lactatie – november 2013

- Clomipramine in principe vermijden tijdens de zwangerschap.
- Amitriptyline en nortriptyline hebben een geringe voorkeur.

STEMMINGSTABILISATOREN

1. Lithiumzouten

Preparaten: generieke en handelsnaam

lithiumcarbonaat	Camcolit®
lithiumcarbonaat	Priadel®

Algemeen

- De adequate dosering van lithium wordt individueel bepaald op basis van de bloedspiegel. Voor de acute fase is de adequate plasmaspiegel 0,8-1.0 mmol/l, in de onderhoudsfase 0,6-0,8.
- Lithium is een effectief antimanic en antidepressief middel met invloeden op zowel serotonerge als adrenerge systemen.

Nadelige effecten

- *Lithium* is geassocieerd met een verhoogd risico op *foetale hartafwijkingen*, vooral op een Ebstein anomalie. Hoewel verhoogd met een factor 10-20, blijft het absolute risico op een Ebstein anomalie bij lithiumgebruik in de zwangerschap met 0,1-0,2% zeer laag (achtergrond risico 1:20.000).
- *Lithium* heeft bijwerkingen zoals: tremor, gewichtstoename, dorst en polyurie (diabetes insipidus), struma en *schilddklierfunctiestoornissen*. Na langdurig gebruik kunnen ook nierfunctiestoornissen ontstaan.
- Bij plasmaconcentraties >1,3 mmol/l is er een risico op *lithium-intoxicatie*, met soms ernstige neurologische en gastro-intestinale symptomen. Het risico op intoxicatie is verhoogd bij vochtverlies, warm weer en weinig vochtintake.
- Bij lithiumgebruik in de zwangerschap kan neonataal sprake zijn van een 'floppy infant syndroom', dat wordt gekenmerkt door hypotonie, lethargie en verminderde zuigkracht. Andere complicaties zijn: neonatale hypothyreoïdie, struma, nefrogene diabetes insipidus, hartritmestoornissen en stoornissen in de glucosehuishouding.

Beleid zwangerschap

- Zwangerschapscontroles in de 2^e lijn.
- Preconceptioneel of in de jonge zwangerschap wordt de medicatie gespreid over de dag in 2 of 3 doseringen. Er moet worden gestreefd naar een min of meer constante bloedspiegel van 0,4-0,7 mmol/l.
- Recent werd lithiumcitraat (destijds voorkeursmiddel) uit de handel genomen, daarom wordt alleen nog lithiumcarbonaat gebruikt.
- Bij 1^e trimester gebruik: GUG1 onderzoek afspreken.
- Vanwege het grote risico op psychiatrische decompensatie in het kraambed is het opstellen van een noodplan zeer belangrijk.
- Controles van lithiumspiegel en schildklierfunctie door de psychiater, volgens het schema van de LithiumPlusWerkgroep: www.antenna.nl/lithium.

Protocol: Psychofarmaca tijdens graviditeit en lactatie – november 2013

- Extra aandacht voor de lithiumspiegel bij hyperemesis.
- Vooral in het laatste trimester bestaat er een grotere kans op intoxicatie vanwege een verminderde lithiumklaring. Dit beeld lijkt op dat van pre-eclampsie.
- Mede vanwege de verminderde klaring en de op handen zijnde bevalling kan de psychiater besluiten de medicatie in de laatste maand iets te verminderen.
- Bij geplande inleiding de lithium staken op de dag van de inleiding. (NB de halfwaardetijd van lithium is gemiddeld 24 uur).
- Lithium in alle gevallen direct staken bij het op gang komen van de baring zodat de neonatale toxiciteit beperkt wordt.

Beleid pasgeborene

- Navelstrengbloed: lithiumspiegel, TSH, T4 en Trab.
- Tenminste 24 uur observatie op de MC van de Neonatologie (monitorbewaking), voor eventuele symptomen, zoals: hypotonie, slecht drinken en respiratoire problemen. Controles van schildklierfunctie, nierfunctie en elektrolyten. Kindercardiologisch onderzoek alleen op indicatie.

Borstvoeding

- Bij lithiumgebruik wordt borstvoeding afgeraden vanwege de wisselende en vaak hoge lithiumspiegels in de moedermelk (tot 200%).
- Medicamenteuze lactatieremming wordt afgeraden in verband met verhoogd risico op luxatie van een manie of psychose.

Kraambed

- Lithium na de geboorte direct hervatten in dezelfde of hogere dosering als voor de zwangerschap (conform afspraken in het noodplan).
- Er is à priori geen maternale indicatie voor een klinisch kraambed. Klinische opname, zolang als nodig is voor moeder en/of kind.
- Controle van de lithiumspiegels in het kraambed op dag 2, 5 en 12. Op dag 12 tevens schildklierfunctie vanwege het risico op postpartum thyreoïditis.

Het maken van een keuze

- Lithiumcarbonaat is momenteel het enige beschikbare lithiumpreparaat.

2. Anti-epileptica als stemmingsstabilisator

Preparaten: generieke en handelsnaam

carbamazepine	Tegretol CR®
lamotrigine	Lamictal®
valproïnezuur	Depakine Chrono®

Algemeen

- De middelen van deze groep worden meestal als anticonvulsiva gebruikt bij epilepsie, doch zijn ook effectief als stemmingsstabilisator.
- De dosering van anticonvulsiva wordt vaak op basis van de bloedspiegel individueel bepaald. In de onderhoudsfase is het streefniveau voor carbamazepine 6-8 mmol/l (in de acute fase 8-10) en voor valproïnezuur 60-80mmol/l (in de acute fase 80-100).
- Deze middelen zijn vooral geïndiceerd bij bipolaire stemmingsstoornissen wanneer lithium niet wordt verdragen of onvoldoende effectief is.
- Deze middelen verminderen de betrouwbaarheid van orale anticonceptie.
- Geadviseerd wordt om bij zwangerschapswens over te gaan op een 'slow-release' preparaat om piekspiegels te vermijden.

Nadelige effecten

- Verhoogd risico op neuraalbuisdefecten bij gebruik van valproïnezuur en carbamazepine in het eerste trimester (respectievelijk 0,5-1% en 1-2%), lipspleten en craniofaciale afwijkingen.
- Valproïnezuurgebruik kan leiden tot een 'valproaat syndroom' (faciale dysmorfieën, microcefalie spier- en skelet afwijkingen, huidafwijkingen, hartafwijkingen, genitale afwijkingen en spina bifida).
- De kans op congenitale afwijkingen is dosisafhankelijk en neemt toe bij piekspiegels en combinaties van geneesmiddelen
- Hoewel er nog te weinig ervaring is met lamotrigine in de zwangerschap om de veiligheid te garanderen, lijkt monotherapie niet geassocieerd te zijn met een verhoogd risico op aangeboren afwijkingen.
- Onttrekkingsverschijnselen zijn incidenteel gemeld bij carbamazepinegebruik.
- Alle anticonvulsiva: vaker perinatale distress en lagere Apgar scores.
- Wat betreft langetermijneffecten, zijn incidenteel cognitieve en gedragsproblemen gerapporteerd, maar de interpretatie hiervan is lastig, omdat anticonvulsiva het meest worden toegepast bij epilepsie, dat ook zonder medicatie kan leiden tot effecten op de lange termijn.

Beleid zwangerschap

- Prenatale zorg in de 2^e lijn.
- Foliumzuursuppletie volgens normale routine (0,4-0,5 mg): van minimaal 4 weken preconceptioneel tot en met de 10^e zwangerschapsweek.
- GUG1 onderzoek geïndiceerd
- Gebruik van alle anti-epileptica kan leiden tot vitamine K deficiëntie, reden voor vitamine K toediening: vanaf de 36^e zwangerschapsweek aan de moeder (2 dd 10 mg) en na de geboorte aan de neonat (vitamine K druppels 1 mg per os).
- Controles van de bloedspiegels in week 12, 28, 32 en 36 door de psychiatrische behandelaar.

Protocol: Psychofarmaca tijdens graviditeit en lactatie – november 2013

Beleid pasgeborene

- Vitamine K toediening na de geboorte
- Tenminste 24 uur observatie op de kraamafdeling met consult kinderarts (vanwege congenitale afwijkingen of valproaat syndroom, neonatale adaptatieproblemen of onttrekkingsverschijnselen zoals hypotonie, slecht drinken en onttrekkinginsulten en vergrote kans op hyperbilirubinemie).

Borstvoeding

- Borstvoeding ontraden bij lamotrigine vanwege de hoge kinddosis en onvoldoende ervaring met dit middel.
- Borstvoeding bij carbamazepine en valproïnezuur is toegestaan. Streven naar monotherapie.

Kraambed

- Klinisch kraambed alleen voor zolang als nodig is voor moeder en/of kind.
- Continueren van medicatie. Bloedspiegelcontroles door de psychiatisch behandelaar 2, 4 en 6 weken postpartum.

Het maken van een keuze

- Voorkeur voor middelen met vertraagde afgifte: Tegretol CR® en Depakine Chrono®.
- Gebruik van lamotrigine moet worden afgewogen.

ANTIPSYCHOTICA

Preparaten: generieke en handelsnaam en minimale en maximale dagelijkse dosis

Klassieke of typische antipsychotica

broomperidol	Impromen®	1-15 mg
chloorpromazine	Chloorpromazine®	200-600 mg
flufenazine	Anatensol®	25-100 mg depot per 3-4 weken
flupentixol	Fluanoxol®	20-40 mg depot per 3-4 weken
haloperidol	Haldol®	4-10 mg
pimozide	Orap®	2-6 mg
pipamperon	Dipiperon®	80-200 mg
zuclopentixol	Cisordinol®	20-40 mg

Moderne of atypische antipsychotica

aripiprazol	Abilify®	15-30 mg
clozapine	Leponex®	300-600 mg
olanzapine	Zyprexa®	10-20 mg
quetiapine	Seroquel®	300-450 mg
risperidon	Risperdal®	4-8 mg
sulpiride	Dogmatil®	100-400 mg

Algemeen

- Psychotische verschijnselen kunnen in de zwangerschap ernstige gevolgen hebben voor moeder en kind.
- Antipsychotica verminderen de fertiliteit (dopaminerge effect).
- Haloperidol is het enige antipsychoticum, waarmee wereldwijd al ruim 50 jaar ervaring is opgedaan.

Nadelige effecten

- *Haloperidol* is in de zwangerschap *niet* geassocieerd met congenitale afwijkingen bij de foetus en wordt daarom beschouwd als veilig.
- Met de overige atypische antipsychotica bestaat veel minder ervaring.
- Van de moderne *atypische antipsychotica* is onvoldoende bekend over de veiligheid in zwangerschappen, hoewel de relatieve risico's vooralsnog laag lijken.
- Alle antipsychotica zijn geassocieerd met *neonatale onttrekkingsverschijnselen* bij frequent gebruik in de laatste 2-4 weken voor de bevalling. Beleid zwangerschap
- Controles in de 2^e lijn.
- Bij haloperidol alleen SEO, bij alle overige antipsychotica een GUG1 onderzoek.
- Dosis in het 3^e trimester zo laag mogelijk houden, ter voorkoming van neonatale symptomen van onttrekking en extrapiramidale stoornissen.

Beleid pasgeborene

- Bij dagelijks gebruik minimaal 24 uur observatie op de kraamafdeling. Belangrijkste symptomen zijn: extrapiramidale verschijnselen zoals tremoren en dyskinesie, verder sufheid, slecht drinken, huilen, hypotonie en convulsies.
- Bij incidenteel gebruik van antipsychotica blijft opname een overweging, ook afhankelijk van eventuele co-medicatie en de maternale psychiatrische conditie.

Borstvoeding

- De meeste antipsychotica verhogen de prolactinespiegel, met een toename van de melkproductie.
- Borstvoeding is bij haloperidol en olanzapine toegestaan, bij andere antipsychotica wordt borstvoeding afgeraden.
- Medicamenteuze lactatieremming moet worden vermeden, vanwege de mogelijke psychische bijwerkingen (induceren psychose).

Kraambed

- Bij een psychiatrisch stabiele situatie is een klinisch kraambed op maternale indicatie niet geïndiceerd. Ontslag moeder en kind na observatie van de neonaat.
- Indien sprake is van psychose is een klinisch kraambed nodig, vooral om het beleid en een eventuele overplaatsing van moeder (en kind) te regelen.

Het maken van een keuze

- Van de klassieke typische antipsychotica is haloperidol het middel van eerste keus, zowel in de zwangerschap als bij lactatie.
- Met olanzapine en quetiapine is de ervaring groeiende. Navraag bij RIVM is altijd zinvol.

BENZODIAZEPINEN

Preparaten: generieke en handelsnaam en minimale en maximale dagelijkse dosis

<i>alprazolam</i>	Xanax®	(A)	0,25-1 mg
<i>diazepam</i>	Valium®	(A,S)	1-10 mg
<i>lorazepam</i>	Temesta®	(A,S)	1-5 mg
<i>lormetazepam</i>	Noctamid®	(S)	1-2 mg
<i>oxazepam</i>	Seresta®	(A,S)	10-50 mg
<i>temazepam</i>	Normison®	(S)	10-20 mg
<i>zolpidem</i>	Stilnoct®	(S)	10-20 mg
<i>zopiclon</i>	Imovane®	(S)	7,5-15 mg

Algemeen

- Benzodiazepinen worden gebruikt enerzijds voor angst- en spanningsklachten (A) en anderzijds als slaapmedicatie (S).
- Het betreft een heterogene groep van vele middelen die verschillen in halfwaardetijd en de aanwezigheid van actieve metabolieten.
- In het kader van dit protocol zullen niet alle medicamenten worden besproken, maar zal de nadruk liggen op de meest frequent toegepaste medicatie.

Nadelige effecten

- Er is een mogelijke associatie tussen chronisch gebruik van benzodiazepinen in het eerste trimester met foetale lip- en gehemeltespelten.
- Bij chronisch gebruik in het 3^e trimester bestaat een risico op het 'floppy infant syndroom' (ademhalingsdepressie, hypotonie en hypothermie) en op neonatale onthoudingsverschijnselen (prikkelbaarheid, hypertonie, slecht drinken, veel huilen).

- Er zijn aanwijzingen voor groeivertraging, ontwikkelings- en motorische achterstand als langetermijneffecten bij chronisch gebruik.

Beleid zwangerschap

- Controles 1^e (eventueel met plaatsindicatie) of 2^e lijn, mede afhankelijk van co-medicatie en psychiatrische problematiek van de moeder.
- Gebruik van benzodiazepinen > 2x per week moet tijdens de zwangerschap worden afgeraden, vanwege mogelijke foetale gewenning en neonatale abstinentie.
- SEO bij intermitterend gebruik (\leq 2x per week) van benzodiazepinen. Bij frequenter gebruik tijdens het 1^e trimester: GUG1 onderzoek.
- In de zwangerschap voorkeur voor middelen met een korte halfwaardetijd en weinig actieve metabolieten.
- Geleidelijke afbouw van medicatie in de laatste zwangerschapsmaand om neonatale onttrekking te voorkomen.

Beleid pasgeborene

- Minimaal 24 uur observatie op de kraamafdeling bij gebruik > 2x per week in het 3^e trimester.

Borstvoeding

- Bij regelmatig gebruik (> 2x per week) wordt borstvoeding ontraden, sedatie van het kind kan leiden tot voedingsproblemen en een gestoorde temperatuurregulatie.
- Bij incidenteel gebruik (tot 2x per week) is borstvoeding toegestaan, maar moet worden gekozen voor middelen met een korte halfwaardetijd.
- Bij gebruik van benzodiazepinen als slaapmedicatie is het verstandig de nachstvoeding over te slaan. Bij een hoger dan bovenvermelde minimale dosering is het verstandig om 24 uur na inname niet te voeden.

Kraambed

- Bij een stabiele psychiatrische conditie van de moeder opname alleen voor de duur van de observatie van de pasgeborene.

Het maken van een keuze

- Voor angststoornissen en als slaapmedicatie: oxazepam en lorazepam.
- Slaapmedicatie naast eerdergenoemde preparaten ook temazepam, doch letten op de dosis bij borstvoeding.

PSYCHOSTIMULANTIA

Preparaten: generieke en handelsnaam en minimale en maximale dagelijkse dosis

atomoxetine	Strattera®	40-100 mg
methylfenidaat	Ritalin®, Concerta®	15-45 mg 18-54 mg
modafinil	Modiodal®	200 mg

Algemeen

- Middelen voor ADHD en narcolepsie.

Nadelige effecten

- Onvoldoende ervaring met deze middelen in de zwangerschap of bij borstvoeding.

Beleid zwangerschap

- GUG 1 onderzoek.
- In principe niet gebruiken, medicatie zo snel mogelijk staken.
- Bij continueren medicatie prenatale zorg 2^e lijn.

Beleid pasgeborene

- Minimaal 24 uur observatie op de kraamafdeling in verband met een onbekendheid met neonatale symptomen.

Borstvoeding

- Borstvoeding wordt ontraden, maar goede informatie ontbreekt.

Kraambed

- Opname alleen voor de duur van de observatie van de pasgeborene.

Het maken van een keuze

- Middelen in principe niet gebruiken tijdens zwangerschap en bij borstvoeding.

BRONNEN

- Verduijn MM, Bijl D. Antidepressiva tijdens zwangerschap en borstvoeding. Gebu 2007; 41:59-67.
- ACOG PRACTICE BULLETIN Use of Psychiatric Medications During Pregnancy and Lactation.. Obstet Gynecol 2008; 111:1001-20.
- Geneesmiddelen, zwangerschap, borstvoeding 4^e editie, Stichting Health Base and Teratologie Informatie Centrum RIVM 2007.
- Van Kamp IL, Knoppert-van der Klein EAM, Walther FJ. Antidepressiva en antipsychotica: van preconceptie tot neonaat. Verloskunde in de 1^e lijn. Leiden: Boerhaave Commissie voor Postacademisch Onderwijs in de Geneeskunde 2008.
- IM van Vliet, MPM Vorstenbosch, JGFM Hovens, MSS Sjak Shie. Psychofarmaca tijdens zwangerschap en lactatie. Aanvulling op de zorgprogramma's van het LUMC en Rivierduinen, 2008. (www.lumc.nl/rep/cod/redirect/3010;))
- www.antenna.nl/lithium : Folder Lithium & Zwangerschap
- www.ggzrichtlijnen.nl

GEBRUIKTE AFKORTINGEN

GUG	Geavanceerd ultrageluid onderzoek
MC	Medium Care (afdeling Neonatologie)
PIT	Psychiatrische intensieve thuiszorg
PPHN	Persisterende pulmonale hypertensie van de neonaat
RIVM	Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu
SEO	Structureel Echoscopisch Onderzoek
SSRI	Selectieve serotonine heropname remmer (reuptake inhibitor)
SNRI	Selectieve noradrenaline heropname remmer
TCA	Tricyclisch antidepressivum
TIS	Teratologie Informatie Service (van het RIVM)

Bijlage 1: Voorbeeld van een noodplan

Noodplan Mw. Z.

Geboortedatum:

Adres:

Telefoonnummers:

Kopie bij: patiënte/partner, psychiater/status, gynaecoloog/status of verloskundige en huisarts

Bij problemen zo mogelijk overleg met behandelend arts/psychiater

Naam:

Instelling/locatie:

Tel.:

Buiten kantooruren:

Gedurende de zwangerschap:

- Bij slaapproblemen: zo nodig middel x , y mg
- Bij toename (symptomen) : middel x verhogen
- Bij angst/spanning: middel x, y mg
- Bij verandering van medicatie of vragen: contact opnemen met de behandelende psychiater

Na de bevalling:

- Medicatie in oude dosering hervatten als deze was gestopt of dosering aanpassen als het geminderd was, of
- Bij slaapproblemen middel x, y mg, indien nodig herhalen
- Bij toename (symptomen): middel x verhogen
- Voor onrustbestrijding: middel x tot z mg/24 uur

Belangrijk:

Gedurende de zwangerschap en na de bevalling zijn van het grootste belang: voldoende slaap, rust, regelmaat en niet te veel stress, dus: op tijd naar bed, eventueel minder werken in de zwangerschap als er gewerkt wordt en extra hulp inschakelen indien nodig als (schoon)moeder, vriend(in) of andere personen zoals intensieve psychiatrische thuiszorg of (gespecialiseerde) kraamzorg. Geen alcohol of drugs gebruiken.

Bijlage 2

Informatie over Antidepressiva onttrekkingsverschijnselen bij pasgeborenen (LUMC/Rivierduinen)

Achtergrond

Van uw behandelende arts of psychiater heeft u een zogenaamde SSRI of een ander antidepressivum voorgeschreven gekregen. Deze groep medicijnen wordt gebruikt bij de behandeling van depressie, paniekaanvallen, sociale angststoornis, diverse soorten fobieën, dwangstoornis, posttraumatische stressstoornis en eetstoornissen. Antidepressiva werken onder andere via de boodschapperstof serotonine. Bij deze aandoeningen lijkt de stemmings- of angst'thermostaat' ontregeld te zijn en de SSRI of het andere antidepressivum helpt om die thermostaat weer goed in te stellen en goed ingesteld te houden.

Wanneer de aanstaande moeder tijdens de zwangerschap een SSRI of ander antidepressivum gebruikt, komt er via de navelstreng ook wat van het medicijn bij de baby terecht. Na de geboorte wordt de toevoer van het antidepressivum aan de baby via de navelstreng plotseling gestopt. Hierdoor kan de pasgeborene wat ontregeld raken. De verschijnselen die hierbij passen worden wel neonatale onttrekkingsverschijnselen genoemd. Het gaat hierbij niet om verslavingsverschijnselen, maar het heeft te maken met een bijstelling van de 'thermostaat'.

Neonatale onttrekkingsverschijnselen

De verschijnselen die op kunnen treden zijn:

- voedingsproblemen, minder goed drinken
- prikkelbaarheid en meer huilen
- trillerig zijn
- verhoogde spierspanning
- slaapproblemen
- ondertemperatuur
- kreunende ademhaling
- minder urineproductie

Wanneer treedt het op

Neonatale onttrekkingsverschijnselen treden meestal binnen 2 tot 4 dagen na de bevalling op en duren maximaal 2 tot 4 weken. In principe kunnen ze optreden bij gebruik van alle antidepressiva (behalve bij fluoxetine = Prozac®). Bij gebruik van hogere doseringen is de kans op deze onttrekkingsverschijnselen ook groter. Ook als de baby te vroeg geboren is, is de kans wat groter. Meestal verdwijnen de verschijnselen spontaan, zonder verdere behandeling. De baby houdt er geen nadelige gevolgen aan over.

Wat te doen

Het is belangrijk tevoren al geïnformeerd te zijn dat neonatale onttrekkingsverschijnselen kunnen optreden en wat u kunt verwachten en kunt doen. Deze folder helpt daarbij. Dit geldt ook voor andere betrokkenen, verzorgenden en behandelaars.

Wanneer bovengenoemde verschijnselen optreden is het belangrijk te overleggen met de verloskundige of huisarts.