
Protocol

Psychofarmaca tijdens graviditeit en lactatie

Inhoud

Verantwoording	1
ALGEMENE AANBEVELINGEN	2
ANTIDEPRESSIVA	5
Selectieve serotonine heropname remmers (SSRI's)	5
SNRI's en overige moderne antidepressiva	8
Tricyclische Antidepressiva (TCA's)	10
STEMMINGSTABILISATOREN	11
Lithiumzouten	11
Anti-epileptica als stemmingstablisator	13
ANTIPSYCHOTICA	15
BENZODIAZEPINEN	17
PSYCHOSTIMULANTIA EN ATOMEXETINE	19
BRONNEN	20

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.

Versie juli 2018:

Mw.dr. I.L. van Kamp, gynaecoloog

Drs. E.G.J. Rijntjes-Jacobs, kinderarts/neonatoloog

Mw.dr. I.M. van Vliet, psychiater

September 2018 aangenomen door protocollencommissie VSV Leiden/Leiderdorp.

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 kunnen post partum debuteren.
- 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%).
- De kraambedperiode is voor alle psychiatrische aandoeningen een risicovolle fase. Factoren die hierbij van belang zijn: hormonale veranderingen, slaapgebrek, verstoringen in het dag-nachtritme, sociale veranderingen (moederrol, verantwoordelijkheid voor de baby, van dyade naar triade).
- 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.
- Bij een voorgeschiedenis van psychose, schizofrenie, bipolaire stoornis, obsessieve compulsieve stoornis (OCS) en ADHD dient dit preconceptieadvies altijd (ook) de psychiater betrokken te worden.
- 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.
- Bespreek ook het algemene achtergrondrisico op aangeboren afwijkingen (3-5%).
- 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 LAREB (tel. 073-6469702).

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.
- Foliumzuursuppletie volgens normale routine (0,4-0,5 mg).
- 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 (voorgeschiedenis van) bipolaire stoornis, schizofrenie, psychose, obsessieve compulsieve stoornis of ADHD controles

altijd in de 2^e lijn // specialistische GGZ. 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.
- Wees alert op veranderingen in distributie en metabolisme van psychofarmaca gedurende de zwangerschap, waardoor eventueel dosisaanpassing noodzakelijk.
- Idem attentie op mogelijke interacties bij co-medicatie en veranderingen daarin.
- Een consult ziekenhuispsychiatrie is alleen nodig als er bij een psychiatrische stoornis geen eigen behandelaar is, voor consultatie/advies of als er tijdens klinische opname sprake is van een (dreigende) decompensatie.
- Maandelijks is er een multidisciplinair overleg 'zwangerschap en Psychiatrie' in het LUMC en Leiderdorp, om de ketenzorg van patiënten te waarborgen. Ook behandelaren van buiten het LUMC worden zo nodig uitgenodigd.
- Bij een auto-intoxicatie tijdens de zwangerschap dient er altijd een consult psychiatrie en een GUO plaats te vinden.

4. Preventieplan

- Het is noodzakelijk dat er tijdens de zwangerschap een preventieplan wordt gemaakt door de behandelende psychiater, samen met patiënte (en partner). Het preventieplan bevat alarmsignalen en adviezen wat te doen, zowel tijdens de zwangerschap alsook in de kraambedperiode. Naast specifieke interventies, 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 preventieplan wordt gescand in het patiëntendossier in HiX van de afdeling Verloskunde (en evt. psychiatrie) en is altijd in het bezit van patiënte, en wordt ook doorgestuurd naar huisarts, verloskundige en eventueel andere adviezen. Op het voorblad in HiX wordt onder Aandachtspunten vermeld dat er een preventieplan is.
- Eventueel noodzakelijke medicatie neemt patiënte zelf mee naar het ziekenhuis ten tijde van opname en bevalling. De psychiater zorgt voor de receptuur van de psychofarmaca.

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 stafflid.
- 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 kraamverzorgster 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. Zie in de bijlagen de folders Onttrekingsverschijnselen bij pasgeborenen (bij SSRI, Lithium en andere psychofarmaca). 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 (IHT). 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/ psychiater POP-poli gezocht worden naar mogelijkheden voor opname van moeder met kind in een gespecialiseerd centrum of op de kliniek Psychiatrie LUMC (PUK).

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). Zieke en/of premature zuigelingen zijn kwetsbaarder voor eventuele nadelige effecten van medicatie van de zogende moeder.
- Bij polyfarmacie is het advies: geen borstvoeding geven (vanwege mogelijke stapeling en potentiërende effecten).

ANTIDEPRESSIVA

Selectieve serotonine heropname remmers (SSRI's)

Preparaten:

Generieke naam	Handelsnaam	Minimale en maximale dagelijkse dosis	Halfwaardetijd
Citolapram	Cipramil®	20-60 mg	36 hr
Escitalopram	Lexapro®	10-30 mg	30 hr
Fluvoxamine	Fevarin®	100-300 mg	15-22 hr
Fluoxetine	Prozac®	20-60 mg	4-6 dgn of langer
Paroxetine	Seroxat®	20-60 mg	24 hr
Sertraline	Zoloft®	100-200mg	24 hr.

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 1e 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 kinderwens 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 20e 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 3e trimester is frequent (25-30%) geassocieerd met symptomen van gestoorde neonatale adaptatie (overstimulatie van het serotogene systeem of neonatale onttrekking). Symptomen ontstaan binnen 1-5 dagen na geboorte en verdwijnen spontaan binnen circa twee weken. Klinische verschijnselen zijn: respiratoire- en voedingsproblemen, hypothermie, prikkelbaarheid, veel huilen, hypertonie, slaapproblemen en convulsies (Zie folder observatie bij maternaal SSRI/SNRI gebruik). 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 de 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 andere behandelingsopties (zie LUMC Zorgpad 'zwangere psychiatrische patiënt').

Zwangerschap

- Afhankelijk van de aard van de psychiatrische aandoening en/of andere medische redenen vinden de zwangerschapscontroles plaats in de 1e, 2e of 3e 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.
- Psychiatrische controles zoveel mogelijk bij de eigen behandelende huisarts (bij stabiele situatie) of psychiater.
- Denk bij toename van psychiatrische klachten tijdens de zwangerschap ook aan veranderingen in het metabolisme van de zwangere.
- Routine prenatale screening, inclusief een structureel echoscopisch onderzoek (SEO) aanbieden. Er zijn vooralsnog 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).

Bevalling

- Gezien het gering toegenomen risico op ontwikkelen van PPHN (persisterende pulmonale hypertensie van de neonat), wordt aangeraden om met een plaatsindicatie (B-D indicatie: bevalling onder verantwoordelijkheid van de eerstelijns verloskundige of verloskundig actieve huisarts) te bevallen.
- Wat betreft pijnmedicatie: relatieve contra-indicatie voor pethidine (en andere opiaten) in verband met mogelijk risico op serotonerge overstimulatie, in de praktijk blijkt dit risico klein te zijn.

Beleid 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.

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.

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 folder observatie bij SSRI/SNRI gebruik). 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.

SNRI's en overige moderne antidepressiva

Preparaten

Generieke naam	Handelsnaam	Minimale en maximale dagelijkse dosis	Halfwaardetijd
Bupropion	Zyban®	150-300 mg	20 hr
Duloxetine	Cymbalta®	60-120 mg	8-17 hr
Mirtazapine	Remeron®	30-45 mg	20-40 hr
Tranlycypromine = MAO-remmer	Parnate®	60-100mg	
Trazodon	Trazolan®	150-400 mg	5-9 hr
Venlafaxine	Efexor®	75-225 mg	5 hr

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.

Nadelige effecten

- Er zijn onvoldoende gegevens bekend, ook wat betreft de langetermijn-effecten.
- In sommige beperkte onderzoeken is er een associatie van venlafaxine en bupropion met linkerventrikeluitstroomobstructie beschreven en van venlafaxine alleen met hartseptumdefecten, anencephalie en gastroschizis. Er zijn echter meer onderzoeken beschikbaar, waarin SNRI's als groep en de afzonderlijke preparaten niet geassocieerd waren met aangeboren afwijkingen.
- Venlafaxine heeft bij doseringen van 150mg een serotonerg profiel met potentieel dezelfde neonatale onttrekkingsverschijnselen als de SSRI's.
- Over de effecten van gebruik van MAO-remmers tijdens de zwangerschap is vrijwel niets bekend. Er is een verhoogd risico op hypertensieve crises en verstoring van de intra-uteriene bloedvoorziening. MAOI's zijn last-resort middelen die alleen door een psychiater mogen worden voorgeschreven.

Zwangerschap

- Venlafaxine prenatale zorg 1^e lijn (+plaatsindicatie) óf 2^e lijn. Overige antidepressiva: controles 2^e lijn voor het maken van goede afwegingen en neonataal beleid. Bij MAOI begeleiding in de 3^e lijn.
- Alle middelen: GUO1 na 1^e trimestergebruik.

Bevalling

- Plaatsindicatie
- Wat betreft pijnmedicatie: relatieve contra-indicatie voor pethidine (en andere opiaten) ivm mogelijk risico op serotonerge overstimulatie maar in de praktijk blijkt dit risico klein te zijn.

Beleid pasgeborene

- Minimaal 24 uur observatie op de kraamafdeling met consult kinderarts, vanwege de relatieve onbekendheid met mogelijke toxiciteit en overige neonatale symptomen. Mirtazapine heeft ook sederende effecten (histaminerge component).

Borstvoeding

- Venlafaxine: hoge relatieve kinddosis, echter in beperkt onderzoek geen nadelige effecten bij zuigelingen beschreven. Bij de à terme neonat is borstvoeding toegestaan tot een maximale dosis van 300 mg/dag mits er geen psychiatrische co-medicatie wordt gebruikt. Bij de

premature neonaat is borstvoeding toegestaan tot een maximale dosis van 75 mg/dag mits er geen psychiatrische co-medicatie wordt gebruikt.

- Overige SNRI's en moderne antidepressiva: MP-ratio's en RKD's van mirtazapine, duloxetine en trazodon zijn laag. Borstvoeding is toegestaan bij duloxetine, mirtazapine en trazodon. Borstvoeding wordt afgeraden bij bupropion en MAOI's.

Kraambed

- Geen maternale indicatie voor een klinisch kraambed. Ontslag van de moeder samen met pasgeborene (na 24uurs observatie).
- Informatie geven over mogelijke symptomen in de eerste levensweek zie folder observatie bij matернаal SSRI/SNRI gebruik.

Het maken van een keuze

- Voorkeur voor SSRI's. i.v.m. meer ervaring, maar niet veranderen van medicatie indien patiënte goed is ingesteld op een SNRI. MAOI's overwegen, echter zijn last-resort middelen waarbij meestal weinig alternatieven zijn.

Tricyclische Antidepressiva (TCA's)

Preparaten:

Generieke naam	Handelsnaam	Minimale en maximale dagelijkse dosis	Halfwaardetijd
Amitriptyline	Tryptizol®	100-150 mg (-300 mg)	10-25hr
Clomipramine	Anafranil®	100-150 mg (-300 mg)	12-36 hr
Nortriptyline	Nortrilen®	100-150 mg	15-93 hr
Imipramine	Tofranil®	100-150 mg	8-20 hr

Algemeen

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

Nadelige effecten

- Geringe toegenomen risico bij klassieke TCA's op spontane abortus.
- Clomipramine is mogelijk geassocieerd met hartafwijkingen (VSD's en transpositie grote vaten). Van de andere TCA's is nog onvoldoende bekend over een mogelijke associatie met hartafwijkingen.
- Neonatale (anti-cholinerge) ontrekkingsymptomen 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 (zie folder ontrekkingsverschijnselen overige psychofarmaca).
- Beperkt onderzoek toont geen nadelige langetermijn-effecten.

Zwangerschap

- Controles in de 2^e lijn
- Bij amitriptyline en nortriptyline voldoet een SEO, bij clomipramine en imipramine een GUO1 (vanwege onbekendheid effecten).
- Bloedspiegelcontroles door de psychiater.

Bevalling

- 2^e lijn.

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.

Kraambed

- Geen maternale indicatie voor een klinisch kraambed. Ontslag van de moeder samen met pasgeborene.
- Informatie over mogelijke verschijnselen van onttrekking zie folder overige psychofarmaca.

Het maken van een keuze

- Voorkeur binnen deze groep voor klassieke TCA's.
- Clomipramine in principe vermijden tijdens de zwangerschap.
- Amitriptyline en nortriptyline hebben een geringe voorkeur.
- TCA's worden niet als eerste keuze antidepressivum voorgeschreven. Daarom voorzichtig zijn met veranderen van medicatie.

STEMMINGSTABILISATOREN

Lithiumzouten

Preparaten:

Generieke naam	Handelsnaam	Halfwaardetijd
Lithiumcarbonaat	Camcolit®	12-50 hr
Lithiumcarbonaat	Priadel®	12-50 hr

Algemeen

- De adequate dosering van lithium wordt individueel bepaald op basis van de bloedspiegel. Deze wordt standaard bepaald bij 12 uur na avondinname. Voor de acute fase is de adequate plasmaspiegel 0,8-1.0 mmol/l, in de onderhoudsfase 0,6-0,8.
- Lithium is een zeer effectief antimanic en antidepressief middel met invloeden op zowel serotonerge als adrenerge systemen.
- Zie ook Folder observatie bij maternaal Lithium gebruik.

Nadelige effecten

- Lithium is mogelijk geassocieerd met een gering verhoogd risico op neuraalbuusdefecten en 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 (achtergrondrisico 1:20.000).
- Lithium heeft bijwerkingen zoals: tremor, gewichtstoename, dorst en polyurie (diabetes insipidus), struma en schildklierfunctiestoornissen. 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 lithiumintoxicatie of matige adaptatie met orust, tremoren, hypo- of hyperthermie en diarree of een 'floppy infant syndroom' met hypotonie, ademhalingsdepressies en verminderde zuigkracht. Andere complicaties zijn: neonatale hypothyreoidie, struma, nefrogene diabetes insipidus, hartritmestoornissen en stoornissen in de glucosehuishouding.

Beleid zwangerschap

- Zwangerschapscontroles in de 2^e lijn.
- Preconceptieel 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.
- Bij 1^e trimester gebruik: GUO1 onderzoek afspreken.
- Vanwege het grote risico op psychiatrische decompensatie in het kraambed is het opstellen van een preventieplan zeer belangrijk.
- Controles van lithiumspiegel, nierfunctie (ook GFR), elektrolyten en schildklierfunctie door de psychiater (ivm veranderingen in distributie en klaring gedurende de zwangerschap) en zo nodig aanpassen dosering (zie <http://www.kenniscentrumbipolairestoornissen.nl/medicatie/lithium-en-zwangerschap/>).
- 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.
- Relatieve contra-indicatie voor NSAID's (nefrotoxiciteit) en Aldomet (lithiumtox).

- 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 (als uitgangswaarde, heeft lineair verband met symptomen van toxiciteit postpartum), TSH en T4.
- Tenminste 24 uur observatie op Geboortehuis/ Verloskunde als MC baby (monitorbewaking), voor eventuele symptomen van toxiciteit of gestoorde adaptatie. Alleen op indicatie: controles schildklierfunctie, nierfunctie, elektrolyten en glucose. Kindercardiologisch onderzoek: alleen op indicatie.

Borstvoeding

- Bij lithiumgebruik wordt borstvoeding afgeraden vanwege de wisselende en vaak hoge lithiumspiegels in de moedermelk (tot 72%) en serum van de neonaat (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 preventieplan). I.h.a. sterk verhoogd risico op decompensatie in het kraambed.
- Er is à priori geen absolute maternale indicatie voor een klinisch kraambed. Klinische opname, zolang als nodig is voor moeder en/of kind.
- Controle van de lithiumspiegels in het kraambed door de psychiater op dag 2, 5 en 12. Op dag 12 tevens schildklierfunctie vanwege het risico op postpartum thyreoïditis.
- Aandacht voor dag-nachtritme en voldoende slaap extra belangrijk.
- Geen medicamenteuze lactatieremming ivm risico luxeren manie of psychose.
- Informatie over mogelijke verschijnselen van onttrekking: zie folder observatie bij matернаal lithium gebruik.

Het maken van een keuze

- Lithiumcarbonaat is voorkeurspreparaat bij acute en onderhoudsbehandeling van bipolaire stoornis.

Anti-epileptica als stemmingsstabilisator

Preparaten

Generieke naam	Handelsnaam	Halfwaardetijd
Carbamazepine	Tegretol CR®	16-36 hr
Lamotrigine	Lamictal®	33 hr
Valproïnezuur	Depakine Chrono®	10-15 hr

Algemeen

- De middelen van deze groep worden meestal als anticonvulsivum gebruikt bij epilepsie en zijn ook effectief als stemmingsstabilisator.
- De dosering van anticonvulsiva wordt vaak op basis van de bloedspiegel individueel bepaald. De spiegel wordt standaard 12 uur na avondinname bepaald. In de onderhoudsfase is het streefniveau voor carbamazepine 6-8 mol/L (in de acute fase 8-10) en voor valproïnezuur 60-80 mmol/L (in de acute fase 80-100 mmol/L).
- 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 congenitale afwijkingen bij gebruik van valproïnezuur en carbamazepine in het eerste trimester (respectievelijk 6-11% en 2-5%), met name neuraalbuisdefecten, lipspleten, craniofaciale afwijkingen en hartafwijkingen.
- Valproïnezuur-gebruik kan leiden tot een 'valproaat syndroom' (faciale dysmorphieën, microcefalie spier- en skelet afwijkingen, huidafwijkingen, hartafwijkingen met name septumdefecten, hypospadie 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 tot een dagdosis van 300 mg niet geassocieerd te zijn met een verhoogd risico op aangeboren afwijkingen. Bij een hogere dosis lijkt het risico wel verhoogd, met name op hartafwijkingen, lipspleten en hypospadie.
- Onttrekkingsverschijnselen zijn incidenteel gemeld bij carbamazepine-gebruik.
- Alle anticonvulsiva: vaker perinatale distress.
- Wat betreft langetermijn-effecten, zijn incidenteel cognitieve en gedragsproblemen gerapporteerd, maar de interpretatie hiervan is lastig, omdat anticonvulsiva het meest zijn onderzocht bij epilepsie, dat ook zonder medicatie kan leiden tot effecten op de lange termijn.

Beleid zwangerschap

- Prenatale zorg in de 2^e lijn.
- GUO1
- Gebruik van enzym-inducerend middel (= carbamazepine) risico op vitamine K deficiëntie waarvoor maternale vitamine K suppletie vanaf de 36^e zwangerschapsweek 2dd 10 mg.
- Controles van de bloedspiegels in week 12, 28, 32 en 36 door de psychiater.

Bevalling

- In de tweede lijn.

Beleid pasgeborene

- Bij carbamazepine eenmalig vitamine K toediening direct postpartum 1mg i.m.

- 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

- Ruime ervaring laat zien dat lamotrigine in relatief grote hoeveelheden overgaat in de moedermelk. Nadelige effecten bij de neonaat zijn echter niet vaak gemeld. Borstvoeding is dan ook toegestaan. Cave eventuele sufheid met verminderd drinken en huiduitslag.
- Borstvoeding bij carbamazepine en valproïnezuur is toegestaan. Streven naar monotherapie.
- Geen medicamenteuze lactatieremming i.v.m. risico op luxeren manie of psychose.

Kraambed

- Klinisch kraambed alleen voor zolang als nodig is voor moeder en/of kind.
- Continueren van medicatie. Bloedspiegelcontroles door de psychiater: 2, 4 en 6 weken postpartum.
- Extra aandacht voor dag-nachtritme en voldoende slaap.

Het maken van een keuze

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

ANTIPSYCHOTICA

Preparaten

Klassieke of typische antipsychotica

Generieke naam	Handelsnaam	Minimale en maximale dagelijkse dosis	Halfwaardetijd
Broomperidol	Impromen®	1-15 mg	36 hr
Chloorpromazine	Chloorpromazine®	200-600 mg	16-37 hr
Flufenazine	Anatensol®	25-100 mg depot per 3-4 weken	7-10 dgn
Flupentixol	Fluanoxol®	20-40 mg depot per 3-4 weken	35hr
Haloperidol	Haldol®	4-10 mg	12-38 hr
Pimozide	Orap®	2-6 mg	55 hr
Pipamperon	Dipiperon®	80-200 mg	17-22hr
Zuclopentixol	Cisordinol®	20-40 mg	20 hr

Moderne of atypische antipsychotica

Generieke naam	Handelsnaam	Minimale en maximale dagelijkse dosis	Halfwaardetijd
Aripiprazol	Abilify®	15-30 mg	75 hr
Clozapine	Leponex®	300-600 mg	8-14 hr
Olanzapine	Zyprexa®	10-20 mg	32-37 hr
Quetiapine	Seroquel®	300-450 mg	7-12 hr
Risperidon	Risperdal®	4-8 mg	3 hr
Sulpiride	Dogmatil®	100-400 mg	7 hr

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 zijn geen duidelijke aanwijzingen voor congenitale afwijkingen.
- 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 GUO1.
- Laagdrempelig een OGTT overwegen in het 2^e trimester vanwege mogelijke verhoogde risico's op zwangerschapsdiabetes en foetale macrosomie.

- Dosis in het 3^e trimester zo laag mogelijk houden, ter voorkoming van neonatale symptomen van onttrekking en extrapiramidale stoornissen.

Bevalling

- In de 2^e lijn.

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 en indicatie.

Borstvoeding

- De meeste antipsychotica verhogen de prolactinespiegel, met een toename van de melkproductie.
- Borstvoeding is bij haloperidol, olanzapine en quetiapine toegestaan, bij andere antipsychotica wordt borstvoeding afgeraden. Bij quetiapine wel attent zijn op sedatie.
- 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 absoluut geïndiceerd. Wel indien er een verhoogd risico is op decompensatie. Ontslag moeder en kind na observatie van de neonat.
- Informatie over mogelijke verschijnselen van onttrekking: zie Folder observatie overige psychofarmaca.

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, er zijn geen belangrijke argumenten om bij goed ingestelde patiënten deze medicatie te staken of te veranderen. Er is iets meer risico op metabool syndroom (gestoorde glucosehuishouding en verhoogd gewicht).
- De ervaring met clozapine tijdens de zwangerschap en lactatie is zeer beperkt. Let op veranderde farmacokinetiek, effect van (stoppen met) roken en potentiële bijwerkingen.

BENZODIAZEPINEN

Preparaten:

Generieke naam	Handelsnaam	Toepassing (A = spanningsklachten, S= slaapmedicatie).	Minimale en maximale dagelijkse dosis	Halfwaardetijd
<i>Alprazolam</i>	Xanax®	A	0,25-1 mg	12-15 hr
<i>Diazepam</i>	Valium®	A,S	1-10 mg	20-48 hr
<i>Lorazepam</i>	Temesta®	A,S	1-5 mg	12-16 hr
<i>Lormetazepam</i>	Noctamid®	S	1-2 mg	7-11 hr
<i>Oxazepam</i>	Seresta®	A,S	10-50 mg	4-15 hr
<i>Temazepam</i>	Normison®	S	10-20 mg	7-11 hr
<i>Zolpidem</i>	Stilnoct®	S	10-20 mg	2-4 hr
<i>Zopiclon</i>	Imovane®	S	7,5-15 mg	5-7 hr

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 zijn geen aanwijzingen voor een associatie van benzodiazepinen met ernstige aangeboren afwijkingen. Een mogelijke associatie tussen chronisch gebruik van benzodiazepinen in het eerste trimester met foetale lip- en gehemertespleten, werd in recente onderzoeken niet bevestigd.
- Bij chronisch gebruik in het 3^e trimester bestaat een risico op neonatale onthoudingsverschijnselen (prikkelbaarheid, hypertonie, slecht drinken, veel huilen, hypotonie, sufheid, ademhalingsproblemen en temperatuurproblemen), met name bij hogere doseringen, comedatie of prematuriteit. Zie folder observatie bij overige psychofarmaca.
- Er zijn mogelijk aanwijzingen voor stoornissen in de psychologische ontwikkeling 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 vaker dan 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: GUO1.
- 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.
- Bij twijfel of onduidelijkheid over gebruik: overweeg onverwachte en gecontroleerde urinecontroles.

Bevalling

- In de 2^e lijn of 1^e lijn met plaatsindicatie

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 psychiatrische comedatie wordt borstvoeding ontraden.
- Bij incidenteel gebruik (maximaal 2x per week) is borstvoeding toegestaan, maar moet worden gekozen voor middelen met een korte halfwaardetijd zoals temazepam of oxazepam.
- Bij gebruik van benzodiazepinen als slaapmedicatie is het verstandig de nachtvoeding over te slaan.

Kraambed

- Bij een stabiele psychiatrische conditie van de moeder opname alleen voor de duur van de observatie van de pasgeborene.
- Informatie over mogelijke verschijnselen van onttrekking. Zie folder overige psychofarmaca.

Het maken van een keuze

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

PSYCHOSTIMULANTIA EN ATOMEXETINE

Preparaten:

Generieke naam	Handelsnaam	Minimale en maximale dagelijkse dosis	Halfwaardetijd
Atomoxetine	Strattera®	40-100 mg	3-hr
Methylfenidaat	Ritalin®	15-45 mg	2 hr
	Concerta®	18-54 mg	3-5 hr
Modafinil	Modiodal®	200 mg	15 hr

Algemeen

- Middelen voor AD(H)D en narcolepsie.
- Methylfenidaat en dexamfetimine vallen onder de Opiumwet.
- Methylyfenidaat en dexamfetamine zijn stimulantia met ook stimulerende effecten op de foetus.

Nadelige effecten

- Onvoldoende ervaring met deze middelen in de zwangerschap of bij borstvoeding. In relatieve zin is binnen deze groep methylfenidaat nog het meest onderzocht. Het beperkte onderzoek geeft geen aanwijzingen voor een associatie met aangeboren afwijkingen, wel is er een toegenomen risico op een miskraam. NB: ook bij niet-behandelde moeders met ADHD is er een verhoogd risico op een spontane abortus en een lagere APGAR-score na 10 min.

Preconceptioneel advies

- Algemeen advies: gebruik tijdens de zwangerschap wordt afgeraden. Preconceptioneel afbouwen onder begeleiding van de psychiater en andere behandelopties overwegen (SSRI, bupropion, psychologische behandeling).

Beleid zwangerschap

- GUO 1.
- Als de medicatie toch al werd gebruikt tijdens het 1^e trimester, is continueren alleen een optie als in de individuele situatie wordt ingeschat dat het staken meer risico's van ontregeling met zich meebrengt.
- Bij continueren medicatie prenatale zorg 2^e lijn.

Bevalling

- 2^e lijn

Beleid pasgeborene

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

Borstvoeding

- Borstvoeding wordt ontraden i.v.m. onbekendheid over de effecten van de stimulantia op de baby.

Kraambed

- Opname alleen voor de duur van de observatie van de pasgeborene.
- Informatie over neonatale onttrekking in de eerste week. Zie folder observatie overige psychofarmaca.

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.
- Van Kamp IL, Knoppert-van der Klein EAM, Walther FJ. Antidepressiva en antipsychotica: van preconceptie tot neonat. *Verloskunde in de 1^e lijn*. Leiden: Boerhaave Commissie voor Postacademisch Onderwijs in de Geneeskunde 2008.
- Handboek Psychiatrie en Zwangerschap. Redactie: M. Lambregtse-van den Berg, I Van Kamp, H. Wennink. *De tijdstroom*, 2015.
- Protocol Psychofarmaca en zwangerschap & lactatie; Document Erasmus MC 2018.
- www.ggzrichtlijnen.nl en www.ggzstandaarden.nl
- <https://www.kenniscentrumbipolairestoornissen.nl/lithiumenzwangerschap>
- Multidisciplinaire Richtlijn "SSRI gebruik in de zwangerschap en tijdens de lactatie"; NVOG, NVK & NVvP, 2012. Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb, Teratologie Informatie Service <http://www.lareb.nl//Teratologie/Naslagwerk-GZB/>
- LactMed: <http://toxnet.nlm.nih.gov/newtoxnet/lactmed.htm>
- Protocol 'Psychofarmaca en Zwangerschap en lactatie' 2017, Erasmus MC, Rotterdam.