

## Samenvatting van het document

Dit medisch protocol is bestemd voor artsen/ medisch specialisten betrokken in de zorg van zwangere vrouwen met psychiatrische problematiek (eventueel in voorgeschiedenis) en de pasgeborene en beschrijft de stand van zaken in beleid rondom zwangerschap, lactatie en psychofarmaca.

## Zoektermen

Psychofarmaca zwangerschap lactatie neonaat pasgeborene SSRI TCA  
antidepressiva antipsychotica lithium stemmingsstabilisatoren  
benzodiazepinen toxicologie/farmacologie

## Beoordelaars

dr. J.J. Duvekot (gynaecoloog-perinatoloog), drs. B.J. Sibbles (kinderarts-  
EAA), dr. V. Bergink (psychiater), dr. M Lambregtse- van den Berg  
(psychiater). Dr. K.M. Koorengel (psychiater)

## Doel

Dit protocol is een praktische leidraad voor psychiaters, gynaecologen en kinderartsen bij het adviseren en begeleiden van vrouwen met een psychiatrische stoornis en psychofarmacagebruik, zowel bij kinderwens als tijdens de zwangerschap en lactatie.

## Opgesteld door

Dr. E.M. Knijff (psychiater), Dr. H.H. Bijma (gynaecoloog-perinatoloog), Dr.  
B.C.P. Koch (ziekenhuisapotheker-klinisch farmacoloog), Dr. S.H.P.  
Simons (kinderarts – neonatoloog)

## Bestemd voor

Afdeling psychiatrie, gynaecologie, kindergeneeskunde (neonatalogie), ziekenhuisapotheek

## Inhoud

### Afkortingen

GUO: Geavanceerd ultrageluid onderzoek

MAO: mono amine oxidase

MC: Medium Care (afdeling Kindergeneeskunde)

NICU: Neonatale Intensive Care Unit

IBT/ IHT: intensieve behandeling thuis

PIT: Psychiatrische intensieve thuiszorg

PPHN: Persisterende pulmonale hypertensie van de neonaat

SEO: Structureel Echoscopisch Onderzoek

SNRI: Selectieve noradrenaline heropname remmer

SPV: sociaal psychiatrisch verpleegkundige

SSRI: Selectieve serotonine heropname remmer ('reuptake inhibitor)

TCA: Tricyclisch antidepressivum

# Algemene aanbevelingen

## 1. Inleiding en achtergrond

- Deze hier beschreven richtlijnen zijn opgesteld op basis van wetenschappelijke publicaties en actuele informatiebronnen, zoals het Landelijk Kenniscentrum Psychiatrie en Zwangerschap ([www.lkpz.nl](http://www.lkpz.nl)). Kennis over de implicaties van gebruik van psychofarmaca tijdens de zwangerschap neemt nog steeds toe, wat betekent dat informatie snel kan verouderen. Opvallend is dat studies elkaar met regelmaat tegenspreken, waardoor er nationaal en internationaal verschillende adviezen gegeven worden (1). Verder is psychiatrie en zwangerschap bij uitstek een domein waarbij met verschillende belangen rekening dient te worden gehouden, zoals de gezondheid van het ongeboren kind, die van moeder, polyfarmacie en de (medicatie) voorgeschiedenis. Hierdoor is het mogelijk dat individueel advies uiteindelijk afwijkt van de hier beschreven richtlijnen. Afwijkingen dienen weloverwogen te zijn en liefst na multidisciplinair overleg.
- Bij gebruik van middelen waarvan teratogene effecten niet bekend zijn, kan overlegd worden met het Teratologie Informatie Service (TIS) van het LAREB (073-6469702)(2). Indien er ernstige klinische aangeboren afwijkingen worden gevonden bij een neonat, waarbij er een potentieel verband is met de psychofarmaca, dan moet dit door de kinderarts gemeld worden bij het LAREB ([www.lareb.nl](http://www.lareb.nl))(2).
- Psychiatrische ontregeling gedurende de zwangerschap (mn onbehandeld) is een voorspeller voor postpartum problematiek (3). Het hele spectrum van psychiatrische stoornissen en noodzakelijke behandeling is ook aan de orde in deze periode
  - De prevalentie van depressieve stoornissen (milde en ernstige) bij vrouwen gedurende de zwangerschap en het eerste jaar postpartum wordt vanuit verschillende meta-analyses geschat tussen de 6% en 13%. De prevalentie in dezelfde periode voor een ernstige depressieve stoornis ligt tussen de 1,0 en 5,6%(4).
  - De prevalentie van angststoornissen tijdens de zwangerschap verschillen per soort maar ligt gemiddeld tussen de 5-10%. Hieronder vallen; gegeneraliseerde angststoornis, paniekstoornis, obsessief compulsieve stoornis, specifieke fobie, sociale fobie en posttraumatische stress stoornis(5). Overigens is er veel overlap met depressie.
  - De kans op een eerste manie of psychose tijdens het kraambed is 0,5-1 per 1000 geboorten. Een postpartumpsychose is soms een eerste uiting van een bipolaire stoornis en heeft een hoog herhalingsrisico in het volgende kraambed(6,7).
  - Er is een verhoogde kwetsbaarheid voor recidief psychiatrisch toestandsbeeld in de zwangerschap en kraambed. Factoren die meespelen zijn hormonale veranderingen, slaapgebrek, overgang naar moederrol en zorg voor kind.
- Het onvoldoende behandelen van (ernstige) psychiatrische klachten gedurende de zwangerschap of de postpartum periode brengt risico's met zich mee voor zowel moeder als kind(8-13).
  - Terugval of verergering van de psychiatrische symptomen kan resulteren uitputting, stress, slechte zelfzorg, onttrekken aan medische en obstetrische zorg, zelfbeschadiging/ moedersterfte of potentieel gevaar voor het kind
  - 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
- Gezien de mogelijke risico's voor het ongeboren kind dient advies ten aanzien van gebruik van psychofarmaca tijdens de zwangerschap weloverwogen en na goed overleg tussen ouders en arts genomen te worden.

## 2. Algemene adviezen

- Bij iedere zwangere vrouw in zorg op de afdeling obstetrie in het Erasmus MC die psychofarmaca gebruikt wordt geadviseerd om deze patiënte minstens eenmaal op de polikliniek zwangerschapspsychiatrie te zien ter evaluatie. Conform de NZa richtlijnen ten aanzien van verwijzing naar de GGZ kunnen gynaecologen evenals huisartsen verwijzen (verloskundigen en psychologen kunnen dat niet). Graag in de verwijzing de zwangerschapsduur vermelden, zodat ingeschat kan worden of er met voorrang gepland moet worden. De verwijzing dient ondertekend te worden door de gynaecoloog en niet door een A(N)IOS. Tevens dient de meest waarschijnlijke psychiatrische aandoening en verwijsvraag in de verwijzing te worden vermeld.

- Betrek de patiënt en waar mogelijk haar partner en betrokken zorgverleners bij de besluitvorming rond medicatie in de zwangerschap. Geef actuele informatie over:
  - De risico's van het gebruik van medicatie in de zwangerschap en post partum periode, inclusief risico's van een overdosis
  - De risico's van niet of onder behandelen van (ernstige) psychiatrische klachten in de zwangerschap of post partum periode
  - De achtergrondrisico's op malformaties/zwangerschapscomplicaties. In de gehele bevolking eindigt tussen 1 op de 5 en 1 op de 10 zwangerschappen in een spontane abortus. Bij ongeveer 1 op de 40 zwangerschappen wordt een kind geboren met spontane malformaties. Het hebben van een psychiatrische aandoening tijdens de zwangerschap is geassocieerd met congenitale afwijkingen en perinatale sterfte (14,15).
  - De (voor)tekenen van een terugval/recidief en het belang van een terugvalpreventieplan
- Stem informatie en genomen besluiten af met overige betrokken zorgverleners om zo miscommunicatie te voorkomen, overweeg rond de bevalling gezamenlijk een bevallingsplan op te stellen
  - Nodig waar mogelijk de verschillende partijen uit bij het MDO-POPP (zie verder)
- Minimaliseer het aantal verschillende psychofarmaca waaraan het ongeboren kind wordt blootgesteld:
  - Monotherapie heeft de voorkeur boven polyfarmacie
  - Bij switchen van medicatie tijdens de zwangerschap moet blootstelling aan meerdere psychofarmaca en het risico op terugval/recidief afgewogen worden tegen de voordelen van switchen
  - Gebruik waar mogelijk tabletten met gereguleerde afgifte
  - Zoek de laagste dosering/ serumspiegel
  - Vermijd waar mogelijk off label gebruik van psychofarmaca
- De distributie en het metabolisme van psychofarmaca veranderen gedurende de zwangerschap. Zo is tijdens het derde trimester het verdelingsvolume  $\pm 30\%$  hoger, neemt de nierklaring toe, is de CYP2D6 activiteit  $\pm 50\%$  hoger en de CYP1A2 activiteit 70% lager. Van de meeste psychofarmaca kunnen bloedspiegels gemeten worden als hulpmiddel om effect, therapietrouw of bijwerkingen te monitoren (Therapeutic Drug Monitoring). Vanwege de veranderde fysiologie (o.a. verhoogd distributievolume, meer water en verhoogde excretie (16, 17) kan dosisaanpassing (bijvoorbeeld bij lithium, anti-epileptica en TCA's) noodzakelijk zijn. Aanpassing van de dosering gebeurt in eerste instantie op geleide van klinisch beeld, maar bloedspiegels kunnen daarbij helpen (18).
- Indien er sprake is van persisterend harddrugs of alcohol gebruik tijdens de zwangerschap, worden zwangere vrouwen uit de regio Rotterdam verwezen naar meldpunt "Zwanger en Verslaafd" (zie voor verder beleid KIS protocol: "Zwangerschap en Verslaving voor harddrugsgebruik en het KIS protocol "Diagnostiek foetale alcohol spectrumstoornissen" voor alcoholblootstelling in zwangerschap).
- De veiligheid van de medicatie bij borstvoeding moet worden besproken.
- Evalueer ook de sociale situatie en eventuele zorg rondom toekomstige opvoedersrol
- Overweeg bij verhoogde kans op promiscue gedrag (bv bij manische of psychotische ontsporing) SOA-screening
- Bespreek pro-actief anticonceptie
- Eventuele interacties met comedicatie dienen door voorschrijver beoordeeld te worden
- Bij het starten van medicatie in het kraambed dient rekening gehouden met een eventuele nieuwe zwangerschap.
- Bij een auto-intoxicatie in de zwangerschap is het advies te overleggen met de gynaecoloog, apotheker en psychiater, ook ten aanzien van GUO1 en veilig thuis melding.
- Er is momenteel een discussie gaande of hoge foliumzuur inname het risico op hartafwijkingen kan voorkomen. Deze aanname wordt bevestigd in pathofysiologisch en dierexperimenteel onderzoek. Echter, er is naar onze mening nog onvoldoende evidentie om dit binnen onze populatie te adviseren (19-22).

### 3. Preconceptie-advies

- Bij psychiatrische stoornissen en kinderwens is een preconceptie-advies aan te bevelen. Binnen het Erasmus MC wordt een dergelijk adviesgesprek gevoerd door de psychiater en/ of gynaecoloog. Soms is overleg met de ziekenhuisapotheker of neonatoloog zinvol of wordt besloten tot verwijzing naar een klinisch geneticus of een andere specialist.
- Een algemeen advies is om minimaal 3 maanden psychiatrisch stabiel te zijn, voordat de anticonceptie gestaakt wordt (18). Eventuele medicatieveranderingen dienen voor deze tijd afgerond te zijn. De halfwaarde

tijd van het middel en de teratogene effecten dienen in het advies meegenomen te worden ten aanzien van advies tot minimale anticonceptie duur.

- 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:
  - Liefst kiezen voor een medicament waarvan de effecten en de veiligheid tijdens de zwangerschap bekend zijn. Vanzelfsprekend dient de effectiviteit van het middel bij de vrouw en haar medicatie voorgeschiedenis (doseringen, effectiviteit, bijwerkingen) te worden meegenomen.
  - Streven naar een zo laag als mogelijke effectieve dosis
  - Monotherapie heeft de voorkeur boven polyfarmacie (zie algemene adviezen)
    - Beter één medicament hoger te doseren dan combinaties van geneesmiddelen voor te schrijven
- Bovengenoemde algemene adviezen worden meegenomen
- De veiligheid van de medicatie bij borstvoeding moet tevens worden besproken
- Naast medicatie dient er ook aandacht te zijn voor andere (niet medicamenteuze) behandelingsopties.
- Foliumzuur supplementie volgens normale routine (0,4 - 0,5 mg per dag): van minimaal 4 weken preconceptioneel tot en met de 10e zwangerschapsweek.
- Breng ook andere (potentiele) negatieve levensstijlen in beeld, zoals middelen gebruik, sociaal functioneren, somatische comorbiditeit, en geef advies.
- Bespreek naast farmacologische effecten ook de invloed van middelengebruik (drugs, roken, alcohol) op de zwangerschap en voer hierin ontmoedigingsbeleid
- Aanvullende actuele informatie betreffende bijwerkingen en teratogeniciteit van psychofarmaca kan worden ingezien bij de Teratologie Informatie Service van het LAREB (2)(Site [www.lareb.com](http://www.lareb.com) of eventueel tel. 073-6469702). Voor meer uitgebreide achtergrond informatie ten aanzien van teratogeniciteit en bijwerkingen wordt geadviseerd Briggs, drugs in pregnancy and lactation en psychotropic drug directory(23) te raadplegen. Intern kan ook de ziekenhuisapotheek Erasmus MC gebeld worden voor gericht advies (Link: [http://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&CSC=Y&NEWS=N&PAGE=booktext&D=books1&AN=01337158/8th\\_Edition/1&XPATH=/OVIDBOOK%5b1%5d/METADATA%5b1%5d/TBY%5b1%5d/AUTHORS%5b1%5d](http://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&CSC=Y&NEWS=N&PAGE=booktext&D=books1&AN=01337158/8th_Edition/1&XPATH=/OVIDBOOK%5b1%5d/METADATA%5b1%5d/TBY%5b1%5d/AUTHORS%5b1%5d)).

#### 4. Zwangerschap

- Indien mogelijk adviseren wij om geen grote wijzigingen in medicatie beleid door te voeren tijdens de zwangerschap, zeker bij een psychiatrisch stabiele situatie
  - Acuut staken van psychofarmaca tijdens de zwangerschap of de postpartum periode is niet aan te raden aangezien het een verhoogd risico geeft op een recidief. Een uitzondering wordt gemaakt als het een middel betreft met een bewezen verhoogd risico op teratogene effecten, zoals valproïnezuur. In mindere mate geldt dit voor carbamazepine en MAO-remmers, waarbij geadviseerd wordt om veranderingen zo vroeg mogelijk in de zwangerschap te laten plaatsvinden en na uitgebreide afweging van voor en nadelen. Patiënten dienen bij gebruik van potentieel teratogene middelen met spoed verwezen te worden naar de polikliniek zwangerschapspsychiatrie om eventuele omzetting te bespreken.
  - In het derde trimester dient overwogen om potentieel sederende middelen voor de neonat af te bouwen.
- Geadviseerd wordt om vroeg in de zwangerschap de keuze te maken waar de obstetrische en psychiatrische zorg plaats moet vinden:
  - Obstetrische zorg:
    - Keuze voor de 1<sup>e</sup>, 2<sup>e</sup> of 3<sup>e</sup> lijn is mede afhankelijk van de algemene somatische en psychische conditie. De beslissing hierover wordt gemaakt door de gynaecoloog in overleg met de 1<sup>e</sup>-lijns verloskundige en/of huisarts. Hierbij wordt de aard en de stabiliteit van de psychiatrische stoornis en het gebruik van psychofarmaca meegewogen
    - In het algemeen geldt in het Erasmus MC dat bij polyfarmacie, lithium gebruik, een bipolaire stoornis of een aanzienlijk risico op psychotische ontregeling (ook postpartum) de obstetrische controles overgedragen zullen worden naar de 2e of 3<sup>e</sup> lijn
    - In het algemeen geldt het advies om bij de prenatale zorg zoveel mogelijk te streven naar continuïteit van zorg.

- Indien de zorg overgedragen wordt naar de afdeling obstetrie van het Erasmus MC, dient dit in overleg te gebeuren en met zoveel mogelijk gegevens, waaronder de zwangerschapskaart
  - Psychiatrische zorg:
    - Afhankelijk van de problematiek (o.a. polyfarmacie, kwetsbare zwangerschap of dreigende decompensatie) en de wensen van patiënt kunnen de volgende strategieën worden toegepast:
      - Eenmalige consultatie bij de zorglijn “Zwangerschapspsychiatrie” in het Erasmus MC, polikliniek psychiatrie met advies. Psychiatrische behandeling en begeleiding wordt hierna door de eigen psychiater (al of niet mede door psychiatrisch verpleegkundige of psycholoog) opgevolgd en mogelijk tijdens de zwangerschap geïntensiveerd.
      - Overname van hoofdbehandelaarschap door de zorglijn “Zwangerschapspsychiatrie” in het Erasmus MC (polikliniek psychiatrie) tijdens de zwangerschap tot 3 maanden na de bevalling waarbij de psychiatrische behandeling (medicamenteus en niet-medicamenteus) wordt overgenomen. Patiënten worden hierna in overleg weer terugverwezen naar hun huisarts, hun oorspronkelijke behandelaar of verwezen naar een beter passend behandeltraject.
      - Zogenaamde “parallele DBC” waarbij er in nauw overleg met de verwijzende GGZ instelling een verdeling van de psychiatrische zorg gemaakt wordt. Hiertoe wordt besloten als het de zorgkwaliteit duidelijk vergroot, bijvoorbeeld indien patiënte buiten de regio woont, er een grote crisisgevoeligheid is met noodzaak tot 24/7 (acute dienst) beoordelingen of als zij huisbezoeken (outreachinge zorg) nodig heeft. Medebehandelaars worden uitgenodigd op het MDO-POPP, zie verder.
      - Indien er sprake is van polyfarmacie of een kwetsbare zwangerschap vanuit een psychiatrische stoornis (bijvoorbeeld een dreigende decompensatie) waardoor intensivering van het traject wordt overwogen, kan een intake en advies aangevraagd worden.
- Het instellen van de psychofarmaca en de verantwoordelijkheid voor controle van medicatie bloedspiegels (en schildklierfunctie) berusten bij de psychiater, tenzij anders is afgesproken. Goede samenspraak tussen alle behandelaars is belangrijk, vooral bij (dreigende) decompensatie.
- Wekelijks is er een multidisciplinair overleg “MDO-POPP” in het Erasmus MC om de ketenzorg van patiënten te waarborgen. Standaard zijn vertegenwoordigers van de afdelingen obstetrie, neonatologie, psychiatrie, Bouman GGZ en “Moeders van Rotterdam” aanwezig en op indicatie 1<sup>o</sup> lijns verloskundigen, LVG-zorg, huisartsen, ambulante behandelaren vanuit 2<sup>o</sup> lijns GGZ, Veilig Thuis of Raad voor de Kinderbescherming, maatschappelijke organisaties (met in achtname van de Wet Bescherming Persoonsgegevens/ Beroepsgeheim).
  - Aanmeldingen kunnen schriftelijk worden ingediend bij het secretariaat obstetrie ([POPP-MDO@erasmusmc.nl](mailto:POPP-MDO@erasmusmc.nl)). Indien nodig kan eerst overlegd worden met Dr. H.H. Bijma, gynaecoloog of Dr. E.M. Knijff, psychiater, of één van hun vervangers.
- Maandelijks is er psychofarmaca overleg (MDO-POP FAR) 12.00 – 12.30 waaraan een vaste expertise groep deelneemt (afkomstig vanuit de neonatologie/ obstetrie/ ziekenhuisapotheek/ psychiatrie). Vanuit het POPP MDO zal de indicatie besproken worden (bv. polyfarmacie). Opleiding en delen van kennis, alsmede bespreking van de nieuwste studies zullen hier plaatsvinden, waardoor het ook van belang is voor de opleiding. In dit kader zullen er ook klinisch farmacologen (in opleiding) worden uitgenodigd. Coördinatie gebeurt vanuit de afdeling psychiatrie, aanmeldingen via mailadres ([popfar@erasmusmc.nl](mailto:popfar@erasmusmc.nl)).
- Patiënte moet worden geadviseerd tijdig haar psychische kwetsbaarheid aan te geven bij de kraamzorginstelling. Algemene adviezen zijn om zo min mogelijk wisselingen in personeel na te streven en ervaren krachten in te zetten. Ook kan tevoren worden nagedacht over het inzetten van verlengde en/of gespecialiseerde kraamzorg en psychiatrisch intensieve thuiszorg (PIT). Indien patiënte toestemming geeft zal overleg plaatsvinden met de behandelaar.

## 5. Peripartum/ preventieplan

- Het is noodzakelijk dat er tijdens de zwangerschap een peripartum (preventie)plan wordt gemaakt door de psychiatrisch behandelaar (arts, psychiater, verpleegkundig specialist of sociaal psychiatrisch verpleegkundige) samen met patiënte (en partner of nauw betrokkenen). Het peripartum (preventie)plan bevat informatie over de psychiatrische (medicamenteuze) voorgeschiedenis, de relevante somatische comorbide problemen en de afspraken ten aanzien van psychische ondersteuning tijdens de zwangerschap, bevalling en het kraambed (eventueel klinisch). Verder noteren we alarmsignalen (signaleringsplan) en adviezen over wat te doen, vooral voor rond de kraambedperiode. Naast rust en regelmaat gaat het hierbij om psychofarmaca (bv. slaapmedicatie), die op indicatie moet worden gestart om de psychiatrische stabiliteit zo veel mogelijk te waarborgen.
- Het peripartum (preventie)plan is ook altijd in het bezit van patiënte en wordt als brief bewaard in het elektronisch patiëntendossier. Indien van toepassing en in overleg met patiënte zal het verstuurd worden naar de externe behandelaar en de betrokken verloskundigen/ gynaecologen uit de 1<sup>e</sup> of 2<sup>e</sup> lijn. Contactgegevens van behandelaren of externe maatschappelijke hulpverleners staan binnen het elektronisch patiënten dossier onder multidisciplinair overleg zwangerschap en psychiatrie.

## 6. Partus

- Bij psychofarmaca gebruik dient een patiënte in een klinische setting te bevallen. De keuze voor een 1<sup>e</sup> (B/D indicatie), 2<sup>e</sup> of 3<sup>e</sup> lijns bevalling wordt gemaakt afhankelijk van de ernst van de psychiatrische problematiek, de eventuele gynaecologische en obstetrische complicaties en het medicatiegebruik (dosering/ type medicatie). Zo mogelijk wordt daar zo vroeg mogelijk in de zwangerschap een beslissing over genomen zodat een vroegtijdige overdracht plaats kan vinden.
- 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 gynaecologie.

## 7. 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 (inclusief de locatie van observatie). Hierbij wordt gehandeld volgens de specifieke adviezen uit dit protocol, waarbij soms aanvullend overleg met de neonatoloog noodzakelijk is.
- Er wordt gestreefd moeder en kind zo veel mogelijk bij elkaar te houden.
- Overleg met kindergeneeskunde vindt plaats via dienstdoende afdeling neonatologie (24/7: arts-assistent \*\*6901, dienstdoende neonatoloog \*\*5535). Indien er opname van de neonaat op de medium care nodig is, moet deze bij een verwachte bevallingsdatum/ in partu aangemeld worden bij de opname coördinator Sector Kinderen (42463).
- Bij psychofarmaca gebruik tijdens zwangerschap en bij borstvoeding bij psychofarmaca, wordt door de kinderarts (met toestemming van ouder(s)/ verzorger(s)) een brief naar de kinderarts, huisarts en mogelijk het consultatie bureau gestuurd. Folder ten aanzien van ontweningsverschijnselen bij de neonaat wordt door kinderarts verstrekt aan ouders.

## 8. Kraambed

- Liefst wordt ruim voor de partus in overleg met patiënte, partner/ systeem en de betrokken behandelars een advies gegeven over het klinisch kraambed op psychiatrische grond:
  - Soms kan de psychiatrische stoornis/ kwetsbaarheid aanleiding zijn tot het aanvragen van een klinisch kraambed, met name als decompensatie te verwachten is of als het moeilijk te voorspellen is hoe de kwetsbaarheid/ stoornis zich verder ontwikkeld. Toegenomen risico op psychotische decompensatie of ernstige angstklachten kunnen bijvoorbeeld redenen zijn voor een klinisch kraambed. Ook de noodzaak voor het postpartum instellen op lithium kan een reden zijn voor klinische observatie met frequente bloedcontroles. De duur wordt vooraf ingeschat en in het peripartum (preventie)plan opgenomen. In het geval van een klinisch kraambed op psychiatrische grond komt, zodra mogelijk, een behandelaar (of dienstdoend arts) van de afdeling psychiatrie in consult. Details met betrekking tot het gedrag van moeder/ symptomen passend bij de stoornis worden vermeld in het psychiatrisch dossier. Ook extra aandachtspunten worden vermeld indien er risico is op gevaarlijk gedrag (bv. suïcidaliteit).

- Omdat rust en regelmaat thuis vaak beter kunnen worden gewaarborgd is een klinisch kraambed in een stabiele situatie slechts zelden geïndiceerd. “Careful monitoring” kan ook op andere manieren worden georganiseerd (instrueren van steunsysteem, kraamhulp, huisarts of PIT team (psychiatrische thuiszorg).
  - Soms kan de sociale situatie aanleiding zijn tot het aanvragen van een klinisch kraambed. De meerwaarde hiervan wordt eerst binnen het MDO-POPP besproken.
- Als neonatale observatie nodig is, blijft de moeder zo mogelijk opgenomen (of verblijft in het geboortecentrum) tot het ontslag van de baby, conform de afspraken op de afdeling verloskunde en afhankelijk van de bedbezetting.
  - Beleid en beslissingen betreffende de pasgeborene staan onder verantwoordelijkheid van de kinderarts/ neonatoloog. Bij ontslag naar huis kan de observatie van het kind door de neonatoloog worden overgedragen aan de verloskundige (en kraamhulp), de huisarts, de arts Centrum Jeugd en Gezin (voorheen CB-arts) of een algemeen kinderarts.
- Bij ontslag altijd mondelinge (en eventueel schriftelijke) informatie verstrekken aan ouders en (na toestemming patiënte) kraamhulp en consultatie bureau over mogelijke symptomen van ontwenning na gebruik van een antidepressivum in het 3e trimester. De symptomen zijn over het algemeen mild en verdwijnen spontaan (Bijlage Onttrekkingsverschijnselen).
- Zodra het ontslagtraject bekend is, dient de kraamzorginstelling en de verloskundige op de hoogte gebracht te worden van de datum van inzet zorg, eventueel met verlenging. Indien noodzakelijk, met toestemming van patiënte, het huidig toestandbeeld bespreken. Over het algemeen is de kwetsbaarheid al tijdens het intake traject besproken (zie zwangerschap). Indien nodig psychiatrisch intensieve thuiszorg (PIT) of intensieve behandeling thuis inzetten (zgn. IBT of IHT). Het is zinvol de huisarts te betrekken bij de kraambedcontroles, vooral als deze op de hoogte is van de problematiek.
- Indien er een lopend psychiatrisch behandeltraject buiten de afdeling psychiatrie betrokken is, dient de extern behandelaar van het beloop op de hoogte gebracht te worden.
- In geval van psychiatrische decompensatie kan in overleg met de behandelende psychiater van de afdeling zwangerschapspsychiatrie (en in diens afwezigheid met de dienstdoende psychiatrie), gekeken worden naar mogelijkheden voor opname van moeder. Indien geïndiceerd kan overwogen worden moeder met kind op een moeder-baby unit (MBU) te plaatsen, binnen het Erasmus MC zijn er mogelijkheden op afdeling P3. Het primaire doel van de opname op deze afdeling is de behandeling van het acuut ontstane psychiatrisch toestandbeeld van moeder. Dit betreffen psychiatrische ziektebeelden die in het kraambed optreden/ decompenseren en waar een goede prognose is voor moeder en kind. De moeder-kind interactie wordt in deze behandeling op de moeder-baby unit meegenomen. Er zijn binnen deze afdeling geen mogelijkheden voor observatie mogelijkheden moeder-kind, bijvoorbeeld in het kader van een veilig thuis melding of psychosociale problematiek. Hiernaast zijn er binnen het Erasmus MC behandel mogelijkheden op de polikliniek zwangerschapspsychiatrie of de combi-poli.

## 9. Borstvoeding

- Primair wordt gekeken naar de mogelijkheden om borstvoeding op een veilige manier te kunnen starten conform de WHO aanbevelingen (24).
- Binnen het Erasmus MC is op dit moment de keuze gemaakt om ten aanzien van borstvoedingsadviezen de meest actuele adviezen vanuit LactMed (<https://toxnet.nlm.nih.gov/newtoxnet/lactmed.htm>) (25) te gebruiken. Ten aanzien van SSRI of benzodiazepine gebruik wordt de richtlijn SSRI en zwangerschap gebruikt (NVOG).
- Indien er sprake is van polyfarmacie wordt het advies altijd in het MDO besproken en de adviezen worden in het MDO POPP verslag meegenomen.
- 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, hersenontwikkeling) kunnen ook voordelen voor flesvoeding genoemd worden (minder fysieke belasting, betere nachtrust). We houden borstvoeding aan als eerste keus, maar er kan in overleg met patiënte en behandelaar voor alternatief gekozen worden.
- Alle psychofarmaca zijn vetoplosbaar en komen in meer of mindere mate in de borstvoeding terecht. Over het algemeen is de hoeveelheid van het geneesmiddel die in de moedermelk terechtkomt veel lager dan de hoeveelheid die het ongeboren kind via de placenta krijgt. De (relatief lage) blootstelling via de borstvoeding kan in veel gevallen de symptomen van neonatale onttrekking verminderen. Voorzichtigheid is geboden bij



middelen met een lange (neonatale) halfwaarde tijd vanwege mogelijke stapeling. De relatieve kinddosis kan in Lactmed (25) worden opgezocht.

- Bij patiënten met een ernstige psychiatrische stoornis of een verhoogde kwetsbaarheid voor psychosen wordt afgeraden om lactatieremmers voor te schrijven gezien het verhoogde risico op psychotische ontregeling.

## 10. Psychofarmaca

In onderstaande pagina's worden de verschillende psychofarmaca per groep besproken

NOTE onderstaande adviezen betreffen adviezen bij monotherapie. Bij polyfarmacie kan het advies meer gecompliceerd zijn en is multidisciplinair overleg nodig, omdat in sommige gevallen het risico op apnoe en bradycardieën kan toenemen met een indicatie tot medium care opname tot gevolg.

- Antidepressiva
  - SSRI's
  - SNRI's
  - TCA's
- Stemmingsstabilisatoren (lithium, anti-epileptica)
- Antipsychotica
- Benzodiazepines
- Psychostimulantia

## Selectieve serotonine heropname remmers (SSRI's)

### Preparaten

Generieke naam	Handelsnaam	Gangbare doseringsrange	T1/2
citalopram	Cipramil®	20-60 mg	36h, via cyp2C19/3A4/Cyp2D6
escitalopram	Lexapro®	10-30 mg	30h via cyp2C19/3A4/Cyp2D6
fluvoxamine	Fevarin®	100-300 mg	15-22h, Cp2D6 gemetaboliseerd, geen actieve metabolieten
fluoxetine	Prozac®	20-60 mg	4-6 dgn, Cyp2d6, actieve metaboliet
paroxetine	Seroxat®	20-60 mg	24h, Cyp2d6, geen actieve metabolieten, niet lineair metabolisme
sertraline	Zoloft®	50-200 mg	24h (metaboliet 62-104 uur), zwak werkzame metaboliet, Cyp2C19 (2B6/3A4)

### Algemene informatie (incl. farmacologie)

- SSRI's worden gebruikt bij de behandeling van depressieve en angststoornissen.
- 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 (en diens metaboliet norfluoxetine) van enkele weken. Acut stoppen kan leiden tot ontweningsverschijnselen
- De genoemde halfwaardetijden zijn gebaseerd op halfwaardetijden bij (mannelijke) volwassenen. In de zwangerschap zal dit dus waarschijnlijk anders zijn.
- SSRI's zijn als groep vermoedelijk niet geassocieerd met ernstige aangeboren structurele of functionele afwijkingen werd recent in een groot literatuuronderzoek aangetoond (26). Echter, individuele studies spreken elkaar hierin met regelmaat tegen(1).
- Er is een mogelijk verhoogd risico (OR 2-3,5 met een absoluut risico van 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 (27).
- SSRI-gebruik na de 20e week van de zwangerschap is geassocieerd met een gering verhoogd risico op persisterende pulmonale hypertensie van de neonat (PPHN). De incidentie van PPHN bij SSRI's blijft echter zeer laag (0,06-0,2%) (28).
- Maternaal SSRI-gebruik in het 3e trimester is frequent (25-30%) geassocieerd met symptomen van gestoorde neonatale adaptatie (overstimulatie van het serotonerge systeem of neonatale onttrekking) (29). 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 Onttrekkingsverschijnselen). Het optreden van symptomen is mogelijk dosis- en soortafhankelijk (minder optredend bij fluoxetine vanwege de lange halfwaardetijd).
- Er zijn tot op heden geen ernstige negatieve effecten bij de neonat aangetoond bij gebruik van een SSRI tijdens de lactatieperiode, maar genoemd moet worden dat er zeer weinig onderzoek is verricht naar directe effecten op de pasgeborene. Effecten op lange termijn zijn onvoldoende onderzocht. Onderzoek naar een verband van SSRI gebruik en psychiatrische stoornissen bij het kind toont geen eenduidige conclusies (30-32).

### Overwegingen

- Bij een nieuw te starten SSRI gaat de voorkeur niet uit naar paroxetine. Verder bestaat er geen duidelijke voorkeur voor een bepaalde SSRI. Sertraline is van de verschillende SSRI's frequent onderzocht, zowel tijdens de zwangerschap als tijdens het geven van borstvoeding(1).
- SSRI's zo laag mogelijk maar wel effectief doseren. Indien een patiënte al goed en effectief is ingesteld op een bepaalde SSRI, dan deze continueren. Indien paroxetine na evaluatie aangewezen blijkt, zo mogelijk niet hoger doseren dan 20 mg per dag.

### **Beleid ten aanzien van zwangerschap**

- Bij stabiel psychiatrisch beeld en monotherapie: Minimaal 1<sup>e</sup> lijns obstetrische begeleiding met B/D indicatie voor partus.
- 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.
- Na mondeling advies van patiënte (en partner) wordt geadviseerd de patiëntenfolder "Gebruik van SSRI-medicatie voor en tijdens de zwangerschap en in het kraambed" van de NVOG te verstrekken.
- Foliumzuursuppletie volgens normale routine (0,4-0,5 mg per dag): van minimaal 4 weken preconceptioneel tot en met de 10e zwangerschapsweek
- Opstellen van een psychiatrisch peripartum behandelplan en inbrengen op POPP-MDO
- Routine prenatale screening, inclusief een structureel echoscopisch onderzoek (SEO) aanbieden. Bij paroxetine gebruik bestaat er een indicatie voor GUO1.

### **Beleid ten aanzien van bevalling**

- Partus moet minimaal plaatsvinden in de eerste lijn met B/D indicatie (i.e. partus in het ziekenhuis onder leiding van 1<sup>e</sup> lijns verloskundige), gezien het gering toegenomen risico op ontwikkelen van PPHN (persisterende pulmonale hypertensie van de neonaat).
- In overleg met patiënte laagdrempelig epidurale analgesie (EDA) overwegen gezien psychiatrische kwetsbaarheid
- Ten aanzien van pijnstilling: relatieve contra-indicatie voor pethidine vanwege een toegenomen kans op het ontstaan van serotonerg syndroom.

### **Beleid ten aanzien van kraambed (maternaal)**

- In principe geen maternale indicatie voor een klinisch kraambed, tenzij vanwege psychiatrische of somatische redenen anders wordt besloten.
- Bij verandering van psychiatrisch beeld moet overwogen worden een consult psychiatrie aan te vragen
- Het is verstandig het gebruik van SSRI's in het kraambed te continueren.

### **Beleid ten aanzien van neonaat**

- Na de partus: consult kinderarts aanvragen
- De pasgeborene wordt minimaal 12 uur klinisch geobserveerd (onder verantwoordelijkheid van de kinderarts), in verband met het kleine risico op PPHN en om te zien of de transitie goed verlopen is (ademhaling, pols, temperatuur, alertheid, opstart voeding). Neonatale observatie in principe (zonder continue monitoring) op de kraamafdeling bij de moeder, tenzij de kinderarts anders oordeelt.
- 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 Onttrekkingsverschijnselen). Deze observatie kan, door geïnstrueerde en geïnformeerde zorgverleners of ouders, ook thuis plaatsvinden.

- Tijdens de opname periode van de neonat wordt vanuit de afdeling kindergeneeskunde de aangepaste brief “neonatale onttrekkingsverschijnselen” (versie Erasmus MC) van de NVOG verstrekt.
- Op indicatie observatieperiode verlengen (bv prematuriteit, polyfarmacie, ernstige psychosociale kwetsbaarheid)

### **Beleid ten aanzien van borstvoeding**

- SSRI gebruik vormt over het algemeen geen contra-indicatie voor het geven van borstvoeding. Bij fluoxetine (zie verder) en citalopram gebruik werden de hoogste relatieve kinddoses gevonden (resp 2,2-12% en 3-10%), waardoor het niet als eerste keus tijdens lactatie wordt ingezet. Ten aanzien van escitalopram en fluvoxamine zijn beperkte gegevens beschikbaar, er is geen absolute contra-indicatie.
- Er zijn geen argumenten om over te gaan op een andere SSRI tijdens de lactatie.
- Borstvoeding kan helpen de neonatale onttrekkingsverschijnselen te verminderen.
- 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 (>20 mg/dag) strenger worden afgewogen. Bij hogere doseringen (>20 mg/dag) dient de zuigeling de eerste maand wekelijks gezien te worden door CJG-arts, huisarts of kinderarts met evaluatie van bewustzijn, drinkgedrag en controle van het gewicht. Als ouders hiertoe niet in bereid of in staat zijn dient borstvoeding te worden ontraden.
- 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 voorkeur voor sertraline of paroxetine (gezien de relatieve korte halfwaardetijd en lage kinddosis), waarbij gezien de fertiele levensfase meestal voorkeur uitgaat naar sertraline.

## SNRI's en overige antidepressiva

### Preparaten

Generieke naam	Handelsnaam	Gangbare doseringsrange	T1/2
bupropion	Zyban®	150-300 mg	20 uur, via Cyp2B6. Actieve Metabolieten tot 37 uur
duloxetine	Cymbalta®	60-120 mg	8-17 uur, via cyp2d6 en 1a2
fenelzine	Nardil®		
mirtazapine	Remeron®	30-45 mg	20-40 uur, cyp2d6, 3a4 en 1a2, actieve metabolieten
moclobemide (selectieve MAO-A-remmer)	Aurorix®	300-600 mg	2-4 uur, via cyp2c19 en 2d6, actieve metaboliet
tranylcypromine	Parnate®		
trazodon	Trazolan®	150-400 mg	5-9 uur, actieve metaboliet
venlafaxine	Efexor®	75-375 mg	5 uur, via cyp2d6/3a4, actieve metabolieten tot 11 uur

### Algemene informatie (incl. farmacologie)

- SNRI's worden gebruikt bij de behandeling van depressieve en angststoornissen, vaak na onvoldoende effectieve behandeling met een SSRI.
- Voor al deze middelen geldt dat er nog onvoldoende gegevens bij de mens bekend zijn om de veiligheid van gebruik tijdens de zwangerschap vast te stellen. De gegevens die gerapporteerd zijn betreffen bijna uitsluitend venlafaxine en duloxetine. Over moclobemide en trazodon zijn nauwelijks data beschikbaar met betrekking tot het gebruik tijdens de zwangerschap of lactatie. Ten aanzien van het gebruik van de laatste twee middelen geldt uiterste terughoudendheid (33, 34).
- Er wordt een iets verhoogde kans op pre-eclampsie (OR 1,27 -2,19) bij SNRI's beschreven (35, 36).
- Er is voorsnog onvoldoende consistent bewijs voor een verhoogde kans op ernstige aangeboren structurele afwijkingen bij SNRI gebruik (26, 35, 37).
- Er is een sterke farmacologische gelijkheid tussen SNRI en SSRI, waardoor het licht verhoogde risico op PPHN ook waarschijnlijk is bij SNRI gebruik (38). Dit geldt waarschijnlijk ook voor neonatale adaptatie (overstimulatie van het serotonerge systeem of neonatale onttrekking; zie SSRI's).
- Er is een zeer hoge placentaire passage gerapporteerd met een mogelijke foetale accumulatie(39, 40). Spiegel van venlafaxine en duloxetine in navelstrengbloed zijn hoger dan de maternale spiegels, maar er is een grote inter-individuele variabiliteit. Venlafaxine heeft bij doseringen tot 150 mg een serotonerg profiel met potentieel dezelfde neonatale onttrekkingsverschijnselen als de SSRI's (KNMP informatorium).
- Er zijn tot op heden geen ernstige negatieve effecten bij de neonat aangetoond bij gebruik van een SNRI tijdens de lactatieperiode. De meeste onderzoeken betreffen venlafaxine. Genoemd moet worden dat er zeer weinig onderzoek is verricht naar directe effecten op de pasgeborene. Effecten op lange termijn zijn onvoldoende onderzocht(41).
- Over de effecten van MAO-remmers tijdens zwangerschap en lactatie is vrijwel niets bekend. Op theoretische gronden bestaat er de mogelijkheid van een hypertensive crisis en verminderde uteriene bloedvoorziening bij gebruik, maar dit is niet voldoende onderzocht.

### Overwegingen

- Bij een nieuw te starten antidepressivum gaat de voorkeur uit naar een SSRI of een tricyclisch antidepressivum (TCA), aangezien daar meer gegevens over bekend zijn. Indien er indicatie is voor een SNRI gaat de voorkeur uit naar venlafaxine, waarbij de dosering zo laag mogelijk moet zijn doch wel effectief (streefdosering 150mg per dag).

- Indien een patiënte al goed en effectief is ingesteld op een bepaald SNRI, dan counseling, liefst zo vroeg mogelijk in zwangerschap. Telefonisch overleg met de psychiater wordt geadviseerd ten aanzien van eventuele spoedbeoordeling.
- Gebruik van MAO remmers tijdens de zwangerschap wordt ontraden

### **Beleid ten aanzien van zwangerschap**

- Minimaal 2<sup>o</sup> lijns obstetrische begeleiding
- Het medicatiebeleid moet na multidisciplinair overleg gemaakt worden. Bij venlafaxine of mirtazapine wordt meestal besloten om de behandeling te continueren met een zo laag mogelijke dosering. Voor de andere SNRI's is de afweging meer complex gezien de beperkt aanwezige gegevens.
- Foliumzuursuppletie volgens normale routine (0,4-0,5 mg per dag): van minimaal 4 weken preconceptioneel tot en met de 10e zwangerschapsweek
- Opstellen van een psychiatrisch peripartum behandelplan en inbrengen op POPP-MDO
- Routine prenatale screening, inclusief een structureel echoscopisch onderzoek (SEO) aanbieden. Er bestaat op basis van de huidige literatuur voor de meeste SNRI's vooralsnog geen indicatie voor GUO1, behalve bij gebruik van MAO remmers in het eerste trimester.

### **Beleid ten aanzien van bevalling**

- Partus moet minimaal plaatsvinden in de 2<sup>o</sup> lijn.
- In overleg met patiënte laagdrempelig epidurale analgesie (EDA) overwegen gezien psychiatrische kwetsbaarheid
- Ten aanzien van pijnstilling: relatieve contra-indicatie voor pethidine vanwege een toegenomen kans op het ontstaan van serotonerg syndroom.

### **Beleid ten aanzien van kraambed (maternaal)**

- In principe geen maternale indicatie voor een klinisch kraambed, tenzij vanwege psychiatrische of somatische redenen anders wordt besloten.
- Bij verandering van psychiatrisch beeld moet overwogen worden een consult psychiatrie aan te vragen
- Het is verstandig het gebruik van SNRI in het kraambed te continueren.

### **Beleid ten aanzien van neonaat**

- Minimaal 24 uur observatie op de kraamafdeling (ademhaling, pols, temperatuur, alertheid, opstart voeding) met consult kinderarts, vanwege de relatieve onbekendheid met mogelijke toxiciteit en overige neonatale symptomen. Naast het mogelijke risico op PPHN geldt dat hier een langere observatie nodig is vanwege onbekendheid van de neonatale effecten (onttrekking, slaperigheid, slecht drinken, gewichtsverlies).
- Note: Mirtazapine heeft meer dan de andere SNRI's een potentieel sederende effect (histaminerge component).
- Het is verstandig het gebruik van SNRI's in het kraambed te continueren.
- Na de eerste neonatale observatie van 24 uur in het ziekenhuis dient de pasgeborene gedurende minimaal 3 dagen geobserveerd te worden op symptomen van gestoorde neonatale adaptatie en/of serotonerge onttrekkingsverschijnselen (voor mogelijke symptomen zie Bijlage Onttrekkingsverschijnselen). Deze observatie kan, door geïnstrueerde en geïnformeerde zorgverleners of ouders, ook thuis plaatsvinden.
- Tijdens de opname periode van de neonaat wordt vanuit de afdeling kindergeneeskunde de aangepaste brief "neonatale onttrekkingsverschijnselen" (versie Erasmus MC) van de NVOG verstrekt.
- Op indicatie observatieperiode verlengen (bv prematuriteit, polyfarmacie, ernstige psychosociale kwetsbaarheid)

## Beleid ten aanzien van 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 neonat is borstvoeding toegestaan tot een maximale dosis van 75 mg/dag mits er geen psychiatrische co-medicatie wordt gebruikt. . Overleg met de kinderarts bij premature of zieke kinderen is zinvol.
- 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. Ten aanzien van bij bupropion is terughoudendheid geboden, de neonat moet goed gecontroleerd worden op sedatie en toename gewicht (Biggs et al). Borstvoeding wordt afgeraden bij moclobemide en bij de MAO remmers (42).
- Borstvoeding kan mogelijk helpen de neonatale ontrekkingsverschijnselen te verminderen (TR)
- Bij observatie moet gekeken worden naar sedatie en adequate gewichtstoename. Wanneer er zorgen zijn over mogelijke intoxicatie, kan een serum spiegel worden bepaald (O-desmethylvenlafaxine) (43).
- Bij het starten met een SNRI in het kraambed bestaat er voorkeur voor venlafaxine (zie zwangerschap). Indien er alternatieven mogelijk zijn, blijft de voorkeur uit gaan naar een SSRI of TCA met relatief meer wetenschappelijk kennis.

## Tricyclische Antidepressiva (TCA's)

### Preparaten:

Generieke naam	Handelsnaam	Gangbare doseringsrange	T1/2 /PK
amitriptyline	Tryptizol®	100-150 mg (-300 mg)	10-25 uur, cyp2c19/2d6, actieve metaboliet nortriptyline 15-93 uur
clomipramine	Anafranil®	100-150 mg (-300 mg)	12-36 uur, 2c19/1a2 en 3a4, actieve metaboliet, 36 uur
nortriptyline	Nortrilen®	100-150 mg	15-93 uur, 2 d6 en 2c19
imipramine	Tofranil®	100-150 mg	8-20 uur, 2c19 en 2d6, actieve metaboliet 12-76 uur

### Algemene informatie (incl. farmacologie)

- TCA's worden gebruikt bij de behandeling van depressieve en angststoornissen, vaak na onvoldoende effectieve behandeling met een SSRI/SNRI. In lage doseringen wordt het ook voorgeschreven voor (neurogene/ chronische) pijn.
- De adequate dosering van de TCA's wordt vaak op basis van de bloedspiegel bepaald (referentie waarden zijn na te kijken in de labgids (app) of bepalingen wijzer op intranet).
- Er is in vergelijking met SNRI's meer ervaring met TCA's in de zwangerschap.
- Er wordt een iets verhoogde kans op pre-eclampsie (OR 3.23; 95% BI 1.87-5.59) bij TCA's beschreven (36).
- Bij **Clomipramine** wordt een verhoogde kans op VSD's en mogelijk een verhoogde kans op transposities van de grote vaten beschreven(35). Er is vooralsnog voor de overige TCA's geen consistent bewijs voor een verhoogde kans op ernstige structurele afwijkingen (26).
- Bij een nieuw te kiezen TCA gaat de voorkeur dan ook niet uit naar **clomipramine**, gezien het beschreven verhoogd risico op teratogene effecten. Daarnaast is er bij clomipramine een toegenomen kans op voedingsproblemen en myoclonus bij de neonaat (44).
- 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 (44). Bij de neonaat wordt incidenteel een verlengde QTc tijd beschreven (45). Tricyclische antidepressiva (TCA's) gaan in kleine hoeveelheden over in de moedermelk. De relatieve kinddosis is laag en de serumconcentraties bij de zuigeling zijn laag of niet aantoonbaar (46-48). Effecten op lange termijn zijn niet helder beschreven in de literatuur.

### Overwegingen

- Bij een nieuw te starten TCA gaat de voorkeur uit naar Nortriptyline gezien het relatieve milde bijwerkingenprofiel en de meeste ervaring, de tweede keus is amitriptyline.
- Clomipramine in principe vermijden tijdens de zwangerschap.
- Geadviseerd wordt om zo vroeg mogelijk in de zwangerschap een serumspiegel te bepalen (ijkspiegel) en ook de spiegelbepalingen van voor de zwangerschap op te vragen.
- Indien een patiënte al goed en effectief is ingesteld op Nortriptyline of amitriptyline, dan kan deze gecontinueerd worden.
- Indien een patiënte goed en effectief is ingesteld op een ander TCA, dan counseling, liefst zo vroeg mogelijk in zwangerschap, in overleg met psychiater met spoed.
- Indien er sprake is van een ernstige depressie met psychotische kenmerken tijdens de zwangerschap, overweeg ECT wanneer het effect van antidepressiva niet afgewacht kan worden (bijvoorbeeld wanneer de gezondheid van moeder en/of kind in het geding komt) (49, 50). Pas op bij risico op vaginale bloeding of vroeggeboorte (51).

### Beleid ten aanzien van zwangerschap



- Minimaal 2<sup>e</sup> lijns obstetrische begeleiding
- Serumspiegel controles:
  - Bloedspiegelcontroles vinden plaats onder verantwoordelijkheid van de psychiater.
  - Bij eerste controle een serumspiegel laten bepalen (12-uur na inname van de laatste dosering) indien dit niet door de psychiatrisch behandelaar of huisarts is gedaan (indien laatste spiegel >1 jaar geleden).
  - Hierna spiegel bepaling bij 20 en 30 weken zwangerschapsduur (liefst obstetrische bloedcontrole en spiegelbepaling combineren). Hiernaast bepaling op geleide van klinische symptomen (toename ernst).
- Het medicatiebeleid moet na multidisciplinair overleg gemaakt worden.
- Foliumzuursuppletie volgens normale routine (0,4-0,5 mg per dag): van minimaal 4 weken preconceptioneel tot en met de 10e zwangerschapsweek
- Opstellen van een psychiatrisch peripartum behandelplan en inbrengen op POPP-MDO
- Bij TCA's voldoet een SEO, bij Clomipramine bestaat een indicatie voor een GUO1 onderzoek

### Beleid ten aanzien van bevalling

- Partus moet minimaal plaatsvinden in de 2<sup>e</sup> lijn.
- In overleg met patiënte laagdrempelig epidurale analgesie (EDA) overwogen gezien psychiatrische kwetsbaarheid
- Bij **Clomipramine gebruik**: Navelstrengbloed afnemen op clomipramine and chlordesipramine (kinderarts beoordeelt uitslag) als verhoogd dan spiegel herhalen)

### Beleid ten aanzien van kraambed (maternaal)

- In principe geen maternale indicatie voor een klinisch kraambed, tenzij vanwege psychiatrische of somatische redenen anders wordt besloten.
- Bij verandering van psychiatrisch beeld moet overwogen worden een consult psychiatrie aan te vragen
- Het is verstandig het gebruik van TCA in het kraambed te continueren.

### Beleid ten aanzien van neonaat

- **Clomipramine**: Hierbij geldt een observatie van 48 h op de medium care (gezien de T<sub>1/2</sub> van 48 h), waarbij er controles per 4 uur dienen plaats te vinden van pols/temperatuur/ademhaling. Eenmalig ECG gezien mogelijke QTc verlenging. Bij ontslag naar huis dienen extra instructies gegeven te worden (immers "jitteryness" wordt in de eerste 15 dagen beschreven) (44).
- **Overige TCA's**: Minimaal 24 uur observatie op de kraamafdeling (ademhaling, pols, temperatuur, alertheid, opstart voeding) met consult kinderarts, vanwege mogelijke toxiciteit en neonatale symptomen (onttrekking, slaperigheid, slecht drinken, gewichtsverlies).
- Na de eerste neonatale observatie van 24 uur in het ziekenhuis dient de pasgeborene gedurende minimaal 3 dagen geobserveerd te worden op symptomen van gestoorde neonatale adaptatie en/of onttrekkingsverschijnselen (voor mogelijke symptomen zie Bijlage Onttrekkingsverschijnselen). Deze observatie kan, door geïnstrueerde en geïnformeerde zorgverleners of ouders, ook thuis plaatsvinden.
- Tijdens de opname periode van de neonaat wordt vanuit de afdeling kindergeneeskunde de aangepaste brief "neonatale onttrekkingsverschijnselen" (versie Erasmus MC) van de NVOG verstrekt.
- Op indicatie observatieperiode verlengen (bv prematuriteit, polyfarmacie, ernstige psychosociale kwetsbaarheid)

### Beleid ten aanzien van borstvoeding

- Er bestaat geen harde contra-indicatie voor borstvoeding bij gebruik van amitriptyline, clomipramine, dosulepine, imipramine of nortriptyline (46-48). Voor de overige TCA's beleid individualiseren.
- Borstvoeding kan mogelijk helpen de neonatale onttrekkingsverschijnselen te verminderen.
- Bij observatie moet gekeken worden naar sedatie en adequate gewichtstoename. Wanneer er zorgen zijn over mogelijke intoxicatie, kan een serum spiegel worden bepaald.
- Bij het starten met een TCA in het kraambed bestaat er voorkeur voor nortriptyline, omdat daarmee de meeste ervaring is.

## Lithiumzouten

### Preparaten:

Generieke naam	Handelsnaam	T1/2
lithiumcarbonaat	Camcolit®	12-50 uur
lithiumcarbonaat	Priadel®	12-50 uur

### Algemene informatie (incl. farmacologie)

- Lithium is de meest effectieve stemmingsstabilisator met antimanische en antidepressieve werking met invloeden op zowel serotonerge als adrenerge systemen.
- Soms wordt lithium als additie naast een TCA voorgeschreven binnen de behandeling van ernstige depressieve stoornissen, maar meestal wordt het voorgeschreven bij patiënten met een bipolaire stoornis. Bipolaire stoornis is een psychiatrisch ziektebeeld, waarbij de ernst kan variëren. Tijdens stabiele fasen kunnen mensen goed functioneren, vaak op pre-morbide niveau. Echter, ten tijde van decompensatie (manie, depressie of gemengd beeld) is vaak intensieve behandeling nodig, soms ook met een BOPZ maatregel bij risico's (bv. suicidaliteit of maatschappelijke teloorgang) en afwezig ziektebesef. Op obstetrisch gebied is het van belang te noemen dat een manie gepaard kan gaan met seksuele ontremming, waarbij het risico op een SOA kan zijn toegenomen. Verder is het van belang te noemen dat er bij patiënten met een bipolaire stoornis een verhoogd risico is op postpartum decompensatie (37% CI 29%-45%). Gebruik van lithium direct postpartum (streefdosering 0,8-1,0mmol/l) verlaagt dit risico aanzienlijk (7).
- 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 0,4-0,8.
- Bij plasmaconcentraties >1,2 mmol/l is er een risico op lithiumintoxicatie, met soms ernstige neurologische en gastro-intestinale symptomen. Let wel, intoxicatieverschijnselen kunnen in sommige gevallen ook optreden bij lagere spiegels. Het risico op intoxicatie is verhoogd bij relatieve dehydratie (vochtverlies, warm weer, weinig vochtintake, ook bij preeclampsie).
- Zowel fysiologische als pathologische veranderingen in de maternale hemodynamiek kunnen, vanwege de voornamelijk renale klaring, leiden tot onverwachte spiegelwisselingen. Oorzaken voor veranderde maternale hemodynamiek zijn bijvoorbeeld dehydratie, hyperemesis, pre-eclampsie, fluxus, gemelli-zwangerschap). Spiegel dient gedurende de zwangerschap goed gemonitord te blijven (zie schema) om zo onderdosering (met risico ontsporing) danwel toxiciteit te voorkomen (52). Bij veranderingen in maternale hemodynamiek, danwel atypische klachten dient laagdrempelig een extra 12-uurs lithiumspiegel bepaald te worden.
- Lithium heeft bijwerkingen zoals: tremor, gewichtstoename, dorst en polyurie (diabetes insipidus), struma en schildklierfunctiestoornissen. Na langdurig gebruik kunnen ook nierfunctiestoornissen ontstaan. Gedurende de zwangerschap moet er extra aandacht zijn voor de volgende bijwerkingen; Hypothyreoïdie (5), nefrogene diabetes insipidus (6,7), (chronische) nierinsufficiëntie (6,7) en polyhydramnion (53).
- Lithium is over het algemeen de stemmingsstabilisator van eerste keus. Echter, gezien de potentiële maternale en foetale risico's van lithiumgebruik, dient het gebruik en met name ook de hoogte van de spiegel goed overwogen te worden. In veel gevallen zullen de risico's bij gecontroleerd gebruik op wegen tegen het risico van een recidief depressie of manie na staken van de medicatie. Dit geldt zowel voor de moeder als het kind.
- Lithium is mogelijk geassocieerd met een gering verhoogd risico op foetale hartafwijkingen, vooral op een Ebstein anomalie (54). Het absolute risico op een Ebstein anomalie bij lithiumgebruik in de zwangerschap is laag (55-58).
- Obstetrische complicaties: Eerder werd met kleine studies een verhoogde kans op diabetes vroeggeboorte, large for gestational age en miskramen gerapporteerd (56, 59, 60). Echter, dit kon niet worden bevestigd.
- Bij lithiumgebruik in de zwangerschap kan neonataal sprake zijn van verschijnselen gerelateerd aan lithiumblootstelling. Meer specifiek wordt matige adaptatie genoemd met onrust, tremoren, hypo- of hyperthermie en diarree of een 'floppy infant syndroom' (hypotonie, lethargie, hypothermie en cyanose). Andere complicaties zijn: neonatale hypothyreoïdie, struma, nefrogene diabetes insipidus, hartritmestoornissen en stoornissen in de glucosehuishouding (53).
- Er zijn slechts zeer beperkt gegevens over de lange termijn effecten van lithiumgebruik (61).

### Overwegingen

- Indien lithium het middel van keus tijdens de zwangerschap, dient de patiënte zo vroeg mogelijk in zwangerschap verwezen te worden naar het Erasmus MC (obstetrisch en psychiatrisch). Telefonisch overleg met de psychiater wordt geadviseerd ten aanzien van eventuele spoedbeoordeling.
- Note: Lithiumcitraat ((Litarex ©); destijds voorkeursmiddel) is uit de handel genomen, daarom wordt alleen nog lithiumcarbonaat gebruikt.

### Beleid ten aanzien van zwangerschap

- Wij adviseren 3<sup>e</sup> lijns obstetrische en psychiatrische begeleiding
- Het medicatiebeleid moet na multidisciplinair overleg gemaakt worden.
- Opstellen van een psychiatrisch peripartum behandelplan en inbrengen op POPP-MDO
- Bij lithium gebruik bestaat een indicatie voor een GUO1 onderzoek
- Foliumzuursuppletie volgens normale routine (0,4-0,5 mg per dag): van minimaal 4 weken preconceptioneel tot en met de 10e zwangerschapsweek
- Bij intake:
  - Het is van belang om vanuit de voorgeschiedenis informatie te verkrijgen over eerdere doseringen met de bijbehorende spiegels en creatinine waarden met GFR. Deze informatie kan als referentie worden gebruikt bij het interpreteren van veranderingen in creatinine en lithium spiegels tijdens de zwangerschap en postpartum periode.
  - Bepaal minimaal lithiumspiegel (12-uurs), creat, Na, K, TSH
  - TPO dient bij iedere vrouw met een bipolaire stoornis, een postpartumpsychose in de voorgeschiedenis of Lithiumgebruik minimaal eenmaal bepaald te zijn:
    - Bepaling voor start lithium helpt om het risico op lithium-geïndiceerde hypothyreoïdie te bepalen
    - Bepaling dient ook plaats te vinden bij de novo hypothyreoïdie
    - Herhaalde bepalingen hebben geen meerwaarde
    - TSH-receptor Ab dienen alleen bepaald te worden op indicatie (bij hyperthyreoïdie)
- Ten aanzien van dosering en controles:
  - Preconceptioneel of in de jonge zwangerschap wordt de medicatie liefst gespreid over de dag in 2 doseringen (waarbij de avonddosering doorgaans om 20.00h is; ook pragmatisch gezien de 12-uurs spiegel bepaling).
    - Bij 2 (tot 3) giften per dag is de bloedspiegel mogelijk meer constant. Echter, het risico op medicatie ontrouw is bij meerdere giften groter. De afweging moet in overleg met patiënte worden gemaakt.
  - Er moet worden gestreefd naar een min of meer constante bloedspiegel waarbij de streefwaarde vooraf bepaald moet zijn afhankelijk van de voorgeschiedenis, het risico op ontregelen en huidig beeld (0,4 – 1,0mM). Bij voorkeur zo laag mogelijk (0,5– 0,7mM). Het bloed dient te zijn afgenomen twaalf uur na de avondinname en direct voor de ochtendinname of na overslaan van de ochtendinname. Het maakt voor de interpretatie van de spiegel niet uit of de gift eenmaal per dag wordt genomen of verdeeld over de dag.
  - Reguliere controles van lithiumspiegel en schildklierfunctie vallen onder de verantwoordelijkheid van de psychiater, in goed overleg met de gynaecoloog. Recent onderzoek binnen onze groep heeft tot iets strengere klinische adviezen geleid tav lithium bepalingen.
  - Lithiumspiegels (minimaal), inclusief nierfunctie (GFR) en elektrolyten :
    - Tussen 6 en 11 weken AD: wekelijkse spiegel (tussen 6 en 11 weken neemt de renale klaring immers sterk toe)
    - Tot 34 weken AD: iedere 3 weken
    - Van 34 weken tot partus: 1x/ week
      - Zie bijgevoegd schema, waarbij de laatste bloedbepalingen gekoppeld zijn aan de obstetrische controles (logistiek)
  - De schildklierfunctie (TSH) en nierfunctie worden bepaald in de 3e, 6e en 9e maand
    - De Glomerulaire filtratie snelheid (GFR) neemt vanaf het eerste trimester fors toe en begint in het derde trimester weer geleidelijk af te nemen totdat uiteindelijk maximaal 6-8 weken postpartum de nierklaring weer genormaliseerd is (62). Gezien de vermindering van de lithiumklaring in het laatste trimester, is er dus risico op intoxicatie, vooral bij patiënten waarbij de lithium dosering eerder in de zwangerschap is verhoogd.

- Bij aangetoonde lithium intoxicatie tijdens de zwangerschap dient ook evaluatie ter uitsluiting van pre-eclampsie door de gynaecoloog plaats te vinden. Het advies is om in samenwerking tussen psychiater en gynaecoloog de bloeddruk te meten en bloed af te nemen (minimaal lithiumspiegel, leverenzymen, urinezuur, trombocyten, Hb en nierfunctie) om goed te kunnen differentiëren.
  - Extra aandacht voor de lithiumspiegel (en nierfunctie) bij:
    - hyperemesis of diarree
    - co-gebruik van o.a. indometacine, carbamazepine, methyldopa, Na-diuretica, NSAID's, zoutbeperkt dieet
    - signalen van pre eclampsie, dehydratie of andere zorgelijke ziektebeelden die van invloed kunnen zien op de nierfunctie
  - Lithiumdosering dient te worden aangepast op geleide van spiegel en klinisch beeld
- Ten aanzien van veel gebruikte medicatie bij obstetrische complicaties:
  - Er is een relatieve contra-indicatie voor NSAID's (nephrotoxiciteit, waarbij ook kans verhoogde lithiumspiegels)
- Bij hypertensie na eerste trimester is adalat 1e keus. Er is een relatieve contra-indicatie voor aldomet (risico lithiumtoxiciteit)
- Vanwege het grote risico op psychiatrische decompensatie in het kraambed is het opstellen van een peripartum (preventie)plan zeer belangrijk. Het is van belang om de psychosociale situatie in kaart te brengen evenals de beschikbaarheid van partner en netwerk tijdens kraambed
  - Indien er in de voorgeschiedenis sprake is geweest van een postpartum psychose kan het risico op een recidief significant worden gereduceerd met adequaat beleid direct postpartum. Lithium is hierbij het meest effectief gebleken (6, 7).

### Beleid ten aanzien van bevalling

- Partus moet plaatsvinden in de 3<sup>e</sup> lijn.
- Begeleiding bij voorkeur op gespecialiseerde obstetrische poli.
- Er bestaat onvoldoende bewijs voor een gunstig effect van het staken van lithium voorafgaand aan de partus (spontaan of gepland).
- In overleg met patiënte laagdrempelig epidurale analgesie (EDA) overwegen gezien psychiatrische kwetsbaarheid
- Indien mogelijk, bepaal een lithiumspiegel en nierfunctie op de dag van bevallen (bij opname of als in partu, echter ook dan 12 h na de laatste gift)
- Navelstrengbloed: lithiumspiegel (in EDTA, niet in Lithium-heparine buis) als uitgangswaarde (heeft lineair verband met symptomen van toxiciteit postpartum), tevens FT4 en TSH.
- Zodra in partu, pro-actief de Medium Care (MC) informeren ivm plaatsing neonaat

### Beleid ten aanzien van kraambed (maternaal)

- Lithium bij moeder na de geboorte hervatten in de dosering conform afspraken in het preventieplan. De doseringsfrequentie gaat meestal weer terug naar 1 maal per dag, **om 20.00h**. Let op, lithiumklaring daalt verder na de partus. Over het algemeen wordt in het kraambed een spiegel van 0,8 – 1,0mmol/l nagestreefd, om de preventie maximaal in te zetten. De dosering waarmee de patiënte deze spiegel behaalde voor de zwangerschap wordt meestal als uitgangsdosering gebruikt (ter indicatie; gemiddeld bereik je een spiegel van 0,8mmol/l met 1200mg lithium).
- Indien patiënte niet eerder lithium heeft gebruikt en wel een indicatie heeft voor lithiumpreventie, wordt geadviseerd om met 1000mg te starten mits de nierfunctie ongestoord is en patiënte klinisch ingesteld wordt.
- Wij adviseren meestal een klinisch kraambed (duur is meestal 5-10 dagen, zo mogelijk op 1-persoonskamer) op maternale indicatie om zorgvuldig de spiegel te controleren, aan te passen waar nodig om zo patiënte zo snel mogelijk op spiegel te krijgen en gedegen klinisch psychiatrische observaties te doen zodat eventuele psychotische/ manische ontsporing vroeg onderkend kan worden. Het belang van

voldoende nachtrust in de eerste week speelt ook mee in dit advies, evenals de beperking van prikkels. Om deze reden wordt een 1-persoonskamer en beperking van bezoek geadviseerd.

- Controle van de lithiumspiegels bij moeder in het kraambed op dag 2, 5 en 12. Op dag 12 tevens schildklierfunctie (TSH en fT4; vanwege het risico op postpartum hypothyreoïdie) en de nierfunctie. TPO alleen bij verdenking op thyreoïditis.
- In de eerste 2 weken postpartum, is het advies om 2x/ week de spiegel te bepalen. Hierna overgaan op maandelijks bepalingen tot de spiegel stabiel is. Na 3 tot 6 maanden opnieuw TSH screening.
- Extra aandacht voor de lithiumspiegel (en nierfunctie) bij:
  - co-gebruik van o.a. methyl dopa, Na-diuretica, NSAID's
- Indien er sprake is van een postpartum psychose preventieplan is het advies om minimaal 3 maanden lithium te continueren, hierna is het advies om bij een aanhoudende stabiele stemming stapsgewijs af te bouwen in enkele weken (200mg per 2 weken). Indien er sprake is van het herstel na een postpartum psychose is het advies om tot 9 maanden postpartum lithium te continueren.
- Patiënten opgenomen met een postpartum preventie plan worden dagelijks beoordeeld door de psychiatrie (behandelaar, consultant of dienstdoende arts). Bij verandering van psychiatrisch beeld moet laagdrempelig overwogen worden een extra consult psychiatrie aan te vragen. Ontslag kan na pas na akkoord psychiater/ behandelaar.

### **Beleid ten aanzien van neonaat**

- Navelstrengbloed: lithiumspiegel (in EDTA, niet in Lithium-heparine buis) als uitgangswaarde, heeft lineair verband met symptomen van toxiciteit postpartum. Tevens fT4 en TSH bepalen.
- De locatie van de 48 uren observatie wordt bepaald na overleg met de dienstdoend supervisor neonatologie. De locatie (MC kindergeneeskunde of kraamafdeling) is afhankelijk van de klinische indruk van de neonaat. Indien monitorbewaking essentieel is zal de neonaat naar de MC kindergeneeskunde worden overgeplaatst, voor observatie van eventuele symptomen van toxiciteit of gestoorde adaptatie. Dit geeft symptomen van onrust, tremoren, hypo- of hyperthermie, diarree of een 'floppy infant syndroom' (hypotonie, lethargie, hypothermie en cyanose). Andere potentiële complicaties zijn: neonatale hypothyreoïdie, struma, nefrogene diabetes insipidus (cave polyhydramnion), hartritmestoornissen en stoornissen in de glucosehuishouding
- Bepalingen bij neonaat:
  - Postpartum glucosecontroles, nierfunctie, elektrolyten na 36 uur met een controle Lithiumspiegel, waarbij de lithiumspiegel moet dalen ten opzichte van het navelstrengbloed. Lithium wordt zeer slecht geklaard door pasgeborenen. Bij relatief lage intake bestaat het risico op een stijgende spiegel na de geboorte. Indien de spiegel daalt en er geen afwijkingen op de monitor worden gezien kan de monitoring worden gestopt. Bij een stijgende spiegel dient monitoring te worden gecontinueerd en zo nodig de lithiumspiegel bij de neonaat te worden herhaald.
- Nefrogene diabetes insipidus en hypothyreoïdie zijn over het algemeen self limiting, maar dienen wel gemonitord te worden. Kindercardiologisch onderzoek alleen op indicatie.

### **Beleid ten aanzien van borstvoeding**

- Wij adviseren om bij lithiumgebruik af te zien van borstvoeding vanwege de wisselende en vaak hoge lithiumspiegels in de moedermelk (tot 72%) en serum van de neonaat (tot 200%). De neonaat is gevoeliger voor lithium en scheidt dit trager uit, met een verhoogde kans op sufheid, electrolytstoornissen en neuropathie bij de neonaat. Ouders moeten hier goed in voorgelicht worden.
- Medicamenteuze lactatieremming (dopamine-agonisten) wordt afgeraden in verband met verhoogd risico op luxatie van een manie of psychose.

	lithiumspiegel	nierfunctie	TSH+FT4	Hb	TPO
intake	x	x	x		
8 weken	x	x			
11 weken	x	x			
13 weken	x	x			
16 weken	x	x			
19 weken	x	x	x		
22 weken	x	x			
25 weken	x	x			
28 weken	x	x	x	x	op indicatie
31 weken	x	x			
34 weken	x	x			
36 weken	x	x			
37 weken	x	x			
38 weken	x	x			
39 weken	x	x			
40 weken	x	x			
41 weken	x	x			
in partu	x	x			
navelstreng	x		x		
OHSS (1)	x	x			
hyperemesis	x	x			
pre-eclampsie	x	x			
fluxus	x	x			
opname 4Z	x	x			
veranderde hemodynamiek	x	x			
gestoorde nierfunctie	x	x			
klachten	x	x			
dag 2 postpartum	x	x			
dag 5 postpartum	x	x			
dag 12 postpartum	x	x	x		
5 wkn postpartum	x	x	x		
12 wkn postpartum	x	x	x		

Bij meerling zwangerschap de spiegelbepalingen zo nodig intensiveren  
 Bij ovarieel hyperstimulatiesyndroom en lithiumgebruik lithium extra bepalen  
 TPO eenmaal bepalen in perinatale periode als TPO status nog niet bekend is  
 Bepaling TSH-receptor antistoffen op indicatie (klachten, afwijken TSH/FT4)

## Anti-epileptica als stemmingsstabilisator

### Preparaten:

Generieke naam	Handelsnaam	T1/2
carbamazepine	Tegretol CR®	Auto-inductie, 16-36 uur, 3a4, actieve metaboliet, 6 uur
lamotrigine	Lamictal®	33 uur, geen enzymindicerende/remmende eigenschappen
valproïnezuur	Depakine Chrono®	10-15 uur, 2C9, 2c19, 2A6

### Algemene informatie (incl. farmacologie)

- De middelen van deze groep worden meestal als anticonvulsiva gebruikt bij epilepsie, doch zijn ook effectief als stemmingsstabilisator. Deze middelen zijn vooral geïndiceerd bij bipolaire stoornissen, wanneer lithium niet wordt verdragen of onvoldoende effectief is (informatie over bipolaire stoornis: zie algemene informatie bij lithium).
- 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 60-80 mmol/l (in de acute fase 80-100).
- Valproïnezuur : 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, hersenafwijkingen en hartafwijkingen (63, 64).
- Valproïnezuurgebruik 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 (65).
- Lamotrigine monotherapie tot een dagdosis van 300 mg is niet geassocieerd met een verhoogd risico op aangeboren afwijkingen. Bij een hogere dosis lijkt het risico wel verhoogd, met name op hartafwijkingen, lipspleten en hypospadie. Tot op heden heeft lamotrigine de minst teratogene bijwerkingen (66, 67).
- Lamotrigine is substraat voor UGT. Het heeft geen enzyminducerende of enzymremmende eigenschappen.
  - Afname lamotrigine: de plasmaconcentratie daalt door oestrogeenbevattende anticonceptiva (pil, pleister, vaginale ring), carbamazepine, fenobarbital, fenytoïne, oxcarbazepine en rifampicine; waarschijnlijk berust dit op inductie van UGT.
  - Ritonavir en lopinavir kunnen het metabolisme versnellen.
  - Toename lamotrigine: valproïnezuur remt het metabolisme. Bij toevoeging van lamotrigine aan valproïnezuur moet de beginindosering van lamotrigine volgens insluipschema worden verlaagd
- Onttrekkingsverschijnselen zijn incidenteel gemeld bij carbamazepinegebruik.
- Wat betreft langetermijneffecten, 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.
- Deze middelen verminderen de betrouwbaarheid van orale anticonceptie.

### Overwegingen

- Lamotrigine krijgt een steeds grotere rol als stemmingsstabilisator op basis van relatieve veiligheid vastgesteld in wetenschappelijk onderzoek.
- Indien alternatieve behandeling niet effectief is of gecontra-indiceerd en in overleg met patiënte is besloten om carbamazepine te continueren, dan voorkeur voor middelen met vertraagde afgifte: Tegretol CR®. Voor valproïnezuur (Depakine Chrono®) geldt gezien de foetale/risico's een contra-indicatie, zeker in het begin van de zwangerschap.
- Gezien de potentiële teratogene effecten van valproïnezuur wordt geadviseerd dit middel pre-conceptioneel om te zetten (68). Indien patiënte al zwanger is, dient zij zo snel mogelijk te staken en/of het medicatiebeleid om te zetten. Dit dient in overleg met haar behandelend psychiater te gebeuren. Indien er geen enkel alternatief is, dient over gegaan te worden op een 'slow-release' preparaat om piekspiegels te vermijden.



### **Beleid ten aanzien van zwangerschap**

- Minimaal 2<sup>e</sup> lijns obstetrische begeleiding
- Foliumzuursuppletie volgens 5 mg per dag: van minimaal 4 weken preconceptioneel tot en met de 10e zwangerschapsweek (19).
- GUO1 onderzoek geïndiceerd
- Gebruik van alle anti-epileptica kan leiden tot vitamine K deficiëntie met het risico op neonatale bloedingen, reden voor maternale vitamine K suppletie: vanaf de 36e zwangerschapsweek aan de moeder (2 dd 10 mg) en na de geboorte aan de neonat (vitamine K druppels 1 mg per os, gevolgd door standaard suppletie vit K voor neonat). Indien dit niet mogelijk is, kan tijdens partus 10mg vit K i.v. gegeven worden
- Controles van de bloedspiegels in week 12, 28, 32 en 36 door de psychiatrische behandelaar. Wees in de weken voor de partus alert op signalen van plotse spiegelverhogingen. Indien verdenking, dan zo spoedig mogelijk een 12-uurs spiegel laten bepalen.
- Opstellen van een psychiatrisch peripartum behandelplan en inbrengen op POPP-MDO

### **Beleid ten aanzien van bevalling**

- Er is een indicatie voor een 2<sup>e</sup>/ 3<sup>e</sup> lijns klinische bevalling
- In overleg met patiënte laagdrempelig epidurale analgesie (EDA) overwogen gezien psychiatrische kwetsbaarheid

### **Beleid ten aanzien van kraambed (maternaal)**

- Er is een maternale indicatie voor een klinisch kraambed in verband met de kans op het optreden van een recidief in het kader van een bipolaire stoornis.
- Continueren van medicatie, conform peripartum plan. Bloedspiegelcontroles door de psychiatrisch behandelaar: 2, 4 en 6 weken postpartum.
- Bij verandering van psychiatrisch beeld moet overwogen worden een consult psychiatrie aan te vragen

### **Beleid ten aanzien van neonat**

- Tenminste 24 uur observatie op de kraamafdeling (onttrekking, slaperigheid, slecht drinken, gewichtsverlies) met consult kinderarts
- Bij valproïnezuur consult kinderarts en glucose controles en laagdrempelig bilirubine controle afspreken (vanwege congenitale afwijkingen of valproaat syndroom, neonatale adaptatieproblemen of onttrekkingsverschijnselen, zoals hypotonie, slecht drinken en onttrekkingsinsulten en vergrote kans op hypoglycemie of hyperbilirubinemie).
- Bij valproïnezuur: Controleer de stollingsstatus (APTT, PT) bij de pasgeborene .
- Op indicatie observatieperiode verlengen (bv prematuriteit, polyfarmacie, ernstige psychosociale kwetsbaarheid)

### **Beleid ten aanzien van borstvoeding**

- Ruime ervaring laat zien dat lamotrigine in relatief grote hoeveelheden overgaat in de moedermelk. Nadelige effecten bij de neonat zijn echter niet vaak gemeld. Borstvoeding is dan ook toegestaan. Cave eventuele sufheid met verminderd drinken en huiduitslag, waarvoor eventueel controle afspraken bij verloskundige, huisarts, CJG-arts of kinderarts afgesproken kunnen worden.
- Borstvoeding bij carbamazepine en valproïnezuur is toegestaan. Streven naar monotherapie.

- Medicamenteuze lactatieremming (dopamine-agonisten) wordt afgeraden in verband met verhoogd risico op luxatie van een manie of psychose

## Antipsychotica

### Preparaten

#### Klassieke of typische antipsychotica

Generieke naam	Handelsnaam	Gangbare doseringsrange	T1/2
broomperidol	Impromen®	1-15 mg	36 uur, 3a4
chloorpromazine	Chloorpromazine®	200-600 mg	16-37 uur, cyp2d6, 3a4, actieve metabolieten
chloorprotixeen	Truxal®	15-300mg	16 uur
flufenazine	Anatensol®	25-100 mg depot per 3-4 weken	Decanoaat 7-10 dagen, diHCl 15 uur, cyp2d6/cyp1a2,
flupentixol	Fluanoxol®	20-40 mg depot per 3-4 weken	35 uur
haloperidol	Haldol®	4-10 mg	12-38 uur, weinig voor 3a4/2d6, actieve metaboliet
penfluridol	Acemap	10-60mg per week (oraal depot)	4-7 dagen
pimozide	Orap®	2-6 mg	55 uur, cyp3a4, 2d6 en 1a2
pipamperon	Dipiperon®	80-200 mg	17-22 uur
zuclopentixol	Cisordinol®	20-40 mg	20 uur, cyp2d6

#### Algemene informatie (incl. farmacologie)

- Antipsychotica worden gebruikt bij de behandeling van psychotische stoornissen, maar hebben ook een rol in bij de behandeling van bipolaire stoornissen.
- Psychotische verschijnselen kunnen in de zwangerschap ernstige gevolgen hebben voor moeder en kind, wat het belang van goede en weloverwogen medicamenteuze behandeling onderstreept.
- Haloperidol is in de zwangerschap niet geassocieerd met congenitale afwijkingen bij de foetus en wordt daarom beschouwd als voldoende veilig.
- Haloperidol is het enige antipsychoticum, waarmee wereldwijd al ruim 50 jaar ervaring is opgedaan (69). Met de overige antipsychotica bestaat veel minder ervaring. Een recente grote studie toonde geen duidelijk verhoogd risico aan voor congenitale malformaties, waarbij er specifieke aandacht was voor de cardiale aangeboren afwijkingen (70).
- Antipsychotica kunnen de fertiliteit verminderen (door dopaminerge effect; prolactine verhoging).
- Alle antipsychotica zijn geassocieerd met neonatale onttrekkingsverschijnselen bij frequent gebruik in de laatste 2-4 weken voor de bevalling (71, 72).

#### Overwegingen

- Van de klassieke (typische) antipsychotica is haloperidol het middel van eerste keus, zowel in de zwangerschap als bij lactatie.

#### Beleid ten aanzien van zwangerschap

- Minimaal 2<sup>o</sup> lijns obstetrische begeleiding
- Bij alle antipsychotica is er indicatie voor een SEO onderzoek.
- Dosering en klinische symptomen goed monitoren, zodat dosis effectief blijft en zo laag mogelijk. Met name ook in het 3e trimester, ter beperking van neonatale symptomen van onttrekking en extrapiramidale stoornissen.

- Foliumzuursuppletie volgens normale routine (0,4-0,5 mg per dag): van minimaal 4 weken preconceptioneel tot en met de 10e zwangerschapsweek
- Opstellen van een psychiatrisch peripartum behandelplan en inbrengen op POPP-MDO

### **Beleid ten aanzien van bevalling**

- Er is een indicatie voor een 2<sup>e</sup>/ 3<sup>e</sup> lijns klinische bevalling
- In overleg met patiënte laagdrempelig epidurale analgesie (EDA) overwogen gezien psychiatrische kwetsbaarheid

### **Beleid ten aanzien van kraambed (maternaal)**

- Bij een psychiatrisch stabiele situatie is een klinisch kraambed op maternale indicatie alleen geïndiceerd als er een risico op decompensatie is. Deze risicotaxatie dient aan de hand van de voorgeschiedenis in overleg met patiënte, systeem en eventueel eigen behandelaar te gebeuren.
- Indien er sprake is van actuele psychose, zal er reeds voor de partus besloten moeten worden op welke wijze en met welke begeleiding de partus plaats zal vinden. Hierbij zal ook besloten worden wat het beleid wordt ten aanzien van de eventuele overplaatsing van moeder (en kind).
- Bij verandering van psychiatrisch beeld moet overwogen worden een consult psychiatrie aan te vragen
- Het is verstandig het gebruik van antipsychotica in het kraambed te continueren. Soms wordt gekozen voor het ophogen van de dosering.

### **Beleid ten aanzien van neonaat**

- Na de partus: consult kinderarts aanvragen
- Bij dagelijks antipsychotica gebruik, na het eerste trimester, minimaal 24 uur observatie op de kraamafdeling. Belangrijkste symptomen zijn: extrapiramidale verschijnselen, zoals tremoren en dyskinesie, verder sufheid, slecht drinken, huilen, hypotonie en convulsies.
- Extra alertheid tijdens observatie bij maternaal gebruik van de opgesomde middelen waar nog nauwelijks ervaring mee is
- Bij incidenteel gebruik van antipsychotica blijft opname een overweging, ook afhankelijk van eventuele comedicaatie en de maternale psychiatrische conditie.
- Tijdens de opname periode van de neonaat wordt vanuit de afdeling kindergeneeskunde de aangepaste brief "neonatale onttrekkingsverschijnselen" (versie Erasmus MC) van de NVOG verstrekt.
- Op indicatie observatieperiode verlengen (bv prematuriteit, polyfarmacie, ernstige psychosociale kwetsbaarheid)

### **Beleid ten aanzien van borstvoeding**

- De meeste antipsychotica verhogen de prolactinespiegel, met een toename van de melkproductie.
- Bij een dosering tot 10 mg haloperidol is borstvoeding toegestaan. Bij de andere middelen of hogere doseringen dient multidisciplinair overleg plaats te vinden vooraf, waarbij mede dient te worden ingeschat of extra controles van de neonaat in de eerste lijn (huisarts, CJBarts) mogelijk zijn.
- Medicamenteuze lactatieremming (dopamine-agonisten) wordt afgeraden in verband met verhoogd risico op luxatie van een manie of psychose

## Moderne of atypische antipsychotica

### Preparaten:

Generieke naam	Handelsnaam	Gangbare doseringsrange (dag)	T1/2
aripiprazol	Abilify®	15-30 mg	75 uur, 3a4,2d6, actieve metaboliet
clozapine	Leponex®	300-600 mg	8-14 uur, 1a2, 3a4, actieve metaboliet
olanzapine	Zyprexa®	10-20 mg	32-37 uur, depot 30 dagen
paliperidon	Invega®, Xeplion® (depot)	3-12 mg	23 uur, im 25-49 dagen
quetiapine	Seroquel®	300-450 mg	7-12 uur, actieve metaboliet, cyp2d6, 3a4
risperidon	Risperdal®	4-8 mg	3 uur, actieve metaboliet 24 uur, cyp2d6
sulpiride	Dogmatil®	100-400 mg	7 uur

### Algemene informatie (incl. farmacologie)

- Antipsychotica worden gebruikt bij de behandeling van psychotische stoornissen, maar hebben ook een rol in bij de behandeling van bipolaire stoornissen.
- Psychotische verschijnselen kunnen in de zwangerschap ernstige gevolgen hebben voor moeder en kind, wat het belang van goede en weloverwogen medicamenteuze behandeling onderstreept.
- Haloperidol is het enige antipsychoticum, waarmee wereldwijd al ruim 50 jaar ervaring is opgedaan. Met atypische antipsychotica bestaat veel minder ervaring in vergelijking tot haloperidol.
- Antipsychotica kunnen de fertiliteit verminderen (door dopaminerge effect; prolactine verhoging).
- Van de moderne atypische antipsychotica is steeds meer bekend over de veiligheid in zwangerschappen, waarbij de relatieve risico's voorsnog laag lijken, maar diabetes gravidarum wel een punt van aandacht blijft (70, 71, 73-76).
- Alle antipsychotica zijn geassocieerd met neonatale onttrekkingsverschijnselen bij frequent gebruik in de laatste 2-4 weken voor de bevalling (71, 72).
- **Clozapine** vormt ook een speciale groep gezien de bijwerkingen bij moeder (potentieel agranulocytose), de veranderde farmacokinetiek van o.a. CYP2D6, CYP1A2 en CYP3A4 tijdens de zwangerschap en de effecten van rookgedrag op de plasmaspiegel van clozapine.

### Overwegingen

- Van alle 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. Er is onvoldoende bekend om definitieve uitspraken te doen (77).

### Beleid ten aanzien van zwangerschap

- Minimaal 2<sup>e</sup> lijns obstetrische begeleiding
- GUO1 onderzoek geïndiceerd
- Bij alle patienten is een OGTT geïndiceerd in het 2e trimester vanwege mogelijke verhoogde risico's op zwangerschapsdiabetes en foetale macrosomie (73).
- Dosering en klinische symptomen goed monitoren, zodat dosis effectief blijft en zo laag mogelijk. Met name ook in het 3e trimester, ter beperking van neonatale symptomen van onttrekking en extrapiramidale stoornissen.
- Foliumzuursuppletie volgens normale routine (0,4-0,5 mg per dag): van minimaal 4 weken preconceptioneel tot en met de 10e zwangerschapsweek
- Opstellen van een psychiatrisch peripartum behandelplan en inbrengen op POPP-MDO
- In geval van Clozapine gebruik: spiegelbepaling en leukocyten differentiatie iedere 3 weken en in derde trimester 2-wekelijks. Dosering aanpassen op geleide van spiegel, ervaren bijwerkingen en klinisch beeld.

### **Beleid ten aanzien van bevalling**

- Er is een indicatie voor een 2<sup>e</sup>/ 3<sup>e</sup> lijns klinische bevalling
- In overleg met patiënte laagdrempelig epidurale analgesie (EDA) overwegen gezien psychiatrische kwetsbaarheid

### **Beleid ten aanzien van kraambed (maternaal)**

- Bij een psychiatrisch stabiele situatie is een klinisch kraambed op maternale indicatie alleen geïndiceerd als er een risico op decompensatie is. Deze risicotaxatie dient aan de hand van de voorgeschiedenis in overleg met patiënte, systeem en eventueel eigen behandelaar te gebeuren.
- Indien er sprake is van actuele psychose, zal er reeds voor de partus besloten moeten worden op welke wijze en met welke begeleiding de partus plaats zal vinden. Hierbij zal ook besloten worden wat het beleid wordt ten aanzien van de eventuele overplaatsing van moeder (en kind).
- Bij verandering van psychiatrisch beeld moet overwogen worden een consult psychiatrie aan te vragen
- Het is verstandig het gebruik van antipsychotica in het kraambed te continueren. Soms wordt gekozen voor het ophogen van de dosering.

### **Beleid ten aanzien van neonaat**

- Na de partus: consult kinderarts aanvragen
- 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.
- Extra alertheid tijdens observatie bij maternaal gebruik van de opgesomde middelen waar nog nauwelijks ervaring mee is
- Bij incidenteel gebruik van antipsychotica blijft opname een overweging, ook afhankelijk van eventuele comedicaatie en de maternale psychiatrische conditie.
- Indien de moeder clozapine heeft gebruikt: overweeg een clozapine spiegel in navelstreng bloed, gezien de beperkte kennis op dit punt.
- Tijdens de opname periode van de neonaat wordt vanuit de afdeling kindergeneeskunde de aangepaste brief "neonatale onttrekkingsverschijnselen" (versie Erasmus MC) van de NVOG verstrekt.
- Op indicatie observatieperiode verlengen (bv prematuriteit, polyfarmacie, ernstige psychosociale kwetsbaarheid)

### **Beleid ten aanzien van borstvoeding**

- De meeste antipsychotica verhogen de prolactinespiegel, met een toename van de melkproductie.
- Borstvoeding is bij haloperidol, olanzapine en quetiapine mogelijk, bij andere antipsychotica wordt borstvoeding in veel gevallen afgeraden. Deze contra-indicatie speelt specifiek voor clozapine gezien het risico op agranulocytose en een mogelijk toegenomen risico op insulden (78, 79). Bij deze keuze dient de ernst van het onderliggend ziektebeeld en de mogelijk daarbij benodigde nachtrust goed afgewogen te worden tegen de voordelen van borstvoeding.
- Medicamenteuze lactatieremming (dopamine-agonisten) wordt afgeraden in verband met verhoogd risico op luxatie van een manie of psychose

## Benzodiazepinen

### Preparaten:

Generieke naam	Handelsnaam	Toepassing <i>A: angstreductie</i> <i>S: slaapmedicatie</i>	Gangbare doseringsrange	T1/2 <i>L: lang</i> <i>K: kort</i> <i>M; actieve metabolieten</i>
alprazolam	Xanax®	A	0,25-1 mg	12-15h L, actieve metaboliet
diazepam	Valium®	A, S	1-10 mg	20-48h L, actieve metaboliet (M)
lorazepam	Temesta®	A, S	1-5 mg	12-16h K
lormetazepam	Noctamid®	S	1-2 mg	7-11h L
oxazepam	Seresta®	A, S	10-50 mg	4-15h K
temazepam	Normison®	S	10-20 mg	7-11h K
zolpidem	Stilnoct®	S	10-20 mg	2-4h cyp3a4
zopiclon	Imovane®	S	7,5-15 mg	5-7h cyp3a4, cyp2c8, actieve metaboliet

### Algemene informatie (incl. farmacologie)

- Benzodiazepinen worden gebruikt voor angst- en spanningsklachten (A) en/of 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.
- Er is vanuit de NVOG een uitgebreid protocol zwangerschap en benzodiazepine gebruik, die wij als leidraad nemen.
- Vermijd abrupt staken i.v.m. onthoudingsverschijnselen bij moeder. Afbouwen dient gereguleerd te gebeuren.
- 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 gehemelsespleten, werd in recente onderzoeken niet bevestigd (80).
- Bij chronisch gebruik in het 3e trimester bestaat een risico op neonatale onthoudingsverschijnselen (prikkelbaarheid, hypertonie, slecht drinken, veel huilen hypotonie, sufheid, ademhalingsproblemen en temperatuurproblemen), met name bij hogere doseringen, comedicatie of prematuriteit (81, 82).
- Gebruik tot kort voor de geboorte verhoogt de kans op "floppy infant syndrome" (post partum: ademhalingsdepressie, hypotonie, hypothermie bij de pasgeborene door intoxicatie)
- Bij gebruik van co-medicatie is er mogelijk sprake van potentierende effecten op de werking van benzodiazepine waar rekening mee moet worden gehouden.
- Er zijn op de lange termijn mogelijk aanwijzingen voor stoornissen in de emotionele ontwikkeling van het kind bij chronisch matернаal gebruik tijdens de zwangerschap (83, 84). Echter, deze gegevens zijn beperkt.

### Overwegingen



- Benzodiazepinen worden tijdens de zwangerschap alleen kortdurend en in de laagst mogelijke dosering gebruikt, met de voorkeur voor een middel met een korte halfwaardetijd (zoals oxazepam, temazepam, of lorazepam).

### **Beleid ten aanzien van zwangerschap**

- De vorm van obstetrische controles is afhankelijk van de dosering, mate van (chronisch) gebruik, co-medicatie, prematuriteit en psychiatrische problematiek van de moeder. Het advies kan vanuit het POPP-MDO opgesteld worden en varieert tussen 1e lijn (eventueel met plaatsindicatie) of 2e lijn.
- Het medicatiebeleid moet na multidisciplinair overleg gemaakt worden.
- Foliumzuursuppletie volgens normale routine (0,4-0,5 mg): van minimaal 4 weken preconceptioneel tot en met de 10e zwangerschapsweek
- Opstellen van een psychiatrisch peripartum behandelplan en inbrengen op POPP-MDO
- Gebruik van benzodiazepinen > 2x per week moet tijdens de zwangerschap worden afgeraden, vanwege mogelijke foetale gewenning en neonatale abstinentie.
- In de zwangerschap voorkeur voor middelen met een korte halfwaardetijd en weinig actieve metabolieten (zoals oxazepam, temazepam, of lorazepam).
- Geleidelijke afbouw van medicatie in het laatste zwangerschapstrimester is vaak wenselijk om neonatale onttrekking te voorkomen/ beperken.
- SEO bij intermitterend gebruik ( $\leq 2x$  per week) van benzodiazepinen. Indien auto-intoxicatie met benzodiazepinen in het eerste trimester plaatsvindt, is het aan te raden een geavanceerd echoscopisch onderzoek rond 20 weken te verrichten. SEO volstaat ook bij chronisch benzodiazepinegebruik in de zwangerschap, omdat de in literatuur genoemde, mogelijk geassocieerde afwijkingen ook met dit onderzoek geïdentificeerd kunnen worden. (richtlijn NVOG).

### **Beleid ten aanzien van bevalling**

- Indien moeder in het derde trimester met regelmaat (>2x per week) benzodiazepine heeft gebruikt, is er een indicatie voor klinische partus, minimaal in de 2<sup>e</sup> lijn. Bij incidenteel gebruik zonder comedatie is er geen plaatsindicatie.
- In overleg met patiënte laagdrempelig epidurale analgesie (EDA) overwogen gezien psychiatrische kwetsbaarheid
- Bij onduidelijkheid over de frequentie en dosering van gebruik: overweeg opvang urine voor benzodiazepine bepaling
- Indien er eenmalig, rondom de partus, sedatie gegeven wordt als angstbestrijding dan opvang door kinderarts en verder beleid op geleide van klinisch beeld neonaat. Immers, de mate van sedatie moet worden beoordeeld en kan variëren. Er is in dit geval geen risico op onttrekking.

### **Beleid ten aanzien van kraambed (maternaal)**

- In principe geen maternale indicatie voor een klinisch kraambed, tenzij vanwege psychiatrische of somatische redenen anders wordt besloten.
- Bij verandering van psychiatrisch beeld moet overwogen worden een consult psychiatrie aan te vragen
- Het is verstandig het gebruik van benzodiazepinen in het kraambed te continueren om geen plotse ontwenning te induceren. Het geven van borstvoeding dient in het beleid meegenomen te worden (zie verder).

### **Beleid ten aanzien van neonaat**

- Er zijn aanwijzingen dat aan hoge dosering/ chronisch gebruik van benzodiazepinen blootgestelde pasgeborenen een toegenomen risico op een lagere Apgarscore en respiratoire problemen hebben (85).

- Minimaal 24 uur observatie op de kraamafdeling bij gebruik > 2x per week in het 3e trimester.
- Indien benzodiazepines tot kort voor de geboorte meer frequent zijn gebruikt (dagelijks gebruik / hoge dosis) dient de kinderarts aanwezig te zijn bij de opvang van de neonat en geldt een observatie van de neonat van minimaal 24 uur op de medium care kindergeneeskunde met monitor bewaking. De neonat wordt geobserveerd vanwege de kans op ademhalingsproblemen ten gevolge van de sedatieve werking van benzodiazepines.
- Extra alertheid is geboden tijdens observatie bij maternaal gebruik van de opgesomde middelen waar nog nauwelijks ervaring mee is.
- Tijdens de opname periode van de neonat wordt vanuit de afdeling kindergeneeskunde de aangepaste brief "neonatale onttrekkingsverschijnselen" (versie Erasmus MC) van de NVOG verstrekt.
- Op indicatie observatieperiode verlengen (bv prematuriteit, polyfarmacie, ernstige psychosociale kwetsbaarheid)

### **Beleid ten aanzien van borstvoeding**

- Bij incidenteel gebruik van benzodiazepines (tot 2x per week) en bij middelen met een korte halfwaarde tijd (zoals temazepam of oxazepam) kan borstvoeding gegeven worden. Middelen met een korte halfwaardetijd hebben de voorkeur, vanwege de geringe uitscheiding in de moedermelk en minder kans op stapeling bij het kind. Indien het drinkgedrag en de groei van het kind vervolgd kan worden is het gebruik van lage dosering benzodiazepines geen contra-indicatie voor het geven van borstvoeding (86).
- Bij hoge doseringen en regelmatig gebruik van de moeder (>2 x per week) kan sedatie bij het kind optreden, wat kan leiden tot voedingsproblemen. Bij hoge doseringen en bij co-medicatie dient de zuigeling de eerste dagen door de verloskundige en/of huisarts gecontroleerd te worden en gedurende de eerste maand wekelijks gezien te worden door CJG-arts, huisarts of kinderarts ter evaluatie van bewustzijn, drinkgedrag en controle van het gewicht. Als ouders hiertoe niet in bereid of staat zijn dient borstvoeding te worden ontraden.
- Bij observatie moet gekeken worden naar sedatie en adequate gewichtstoename.
- Wanneer effecten op het kind worden waargenomen, kan overwogen worden om na inname de eerstvolgende melkgift af te kolven en weg te gooien en te vervangen door 1 kunstmelkvoeding. Bij gebruik van benzodiazepinen als slaapmedicatie is het verstandig de nachtvoeding over te slaan. Bij een hoger dan bovenvermelde minimale dosering en een lange halfwaarde tijd is het verstandig om 6-24 uur na inname niet te voeden.
- Bij ophogen van doseringen of veranderen van preparaat dient opnieuw overwogen te worden hoe eventuele effecten op het kind gemonitord gaan worden.
- Borstvoeding kan mogelijk helpen de neonatale onttrekkingsverschijnselen te verminderen.
- Bij psychiatrische comedatie dient de keuze voor borstvoeding individueel overwogen te worden in multidisciplinair overleg.

## Psychostimulantia en atomoxetine

### Preparaten:

Generieke naam	Handelsnaam	Minimale en maximale dagelijkse dosis	T1/2
atomoxetine	Strattera®	40-100 mg	3,5 uur, 2d6,c219, actieve metaboliet
dexamfetamine	Off label	5mg	4-24 uur
methylfenidaat	Ritalin®	15-45 mg	2 uur
	Concerta®	18-54 mg	3,5 uur
modafinil	Modiodal®	200 mg	15 uur, cyp3a4

### Algemene informatie (incl. farmacologie)

- Psychostimulantia worden gebruikt bij de symptoom reductie van klachten passend bij aandachtsdeficiëntie/hyperactiviteitstoornis (ADD/ ADHD). ADHD is een complex ziektebeeld vanwege de hogere prevalentie van bijkomende andere psychiatrische stoornissen (stemmingsstoornis, angststoornis, middelen gebruik). Een Deense register studie liet vanaf 2003 een duidelijke toename in gebruik zien (87).
- Methylfenidaat en dexamfetamine zijn synthetische psychostimulantia en vallen onder de Opiumwet.
- Psychostimulantia zijn officieel niet geregistreerd voor ADHD bij volwassenen, maar worden wel vaak voorgeschreven.
- Atomoxetine is een non-stimulantium en valt niet onder de Opiumwet. Bij sommige patiënten is het effectief en het gebruik is geregistreerd.
- Atomoxetine komt overeen met de groep SNRI's, deze expertise kan toegepast worden maar desondanks moet gebruik goed afgewogen worden aangezien gericht onderzoek onvoldoende heeft plaatsgevonden. Bij de mens zijn er onvoldoende gegevens ten aanzien van de teratogenese. Bij dieren zijn er geen aanwijzingen voor schadelijkheid.
- Er is onvoldoende ervaring met deze middelen in de zwangerschap of bij borstvoeding. In relatieve zin is binnen deze groep methylfenidaat nog het meest onderzocht (87). Een recente trial rapporteerde geen verhoogde kans op aangeboren afwijkingen, maar wel een associatie met het toegenomen risico op een miskraam (88). Een andere studie rapporteerde ook bij de niet behandelde moeders met ADHD een verhoogde risico op spontane abortus (89).
- Het beperkte onderzoek geeft geen aanwijzingen voor een associatie met aangeboren afwijkingen (90).
- Er zijn aanwijzingen dat de neonat na blootstelling aan methylfenidaat of atomoxetine gemiddeld een lagere Apgar score hebben na 10 minuten (89).

### Overwegingen

- Vanwege de onbekendheid van de nadelige effecten wordt gebruik in principe afgeraden tijdens de zwangerschap. Medicatie wordt, liefst pre-conceptioneel, onder begeleiding van psychiater gestaakt.
- Er moet bij vrouwen met AD(H)D een goede individuele afweging gemaakt worden over het gebruik van medicatie. Eventuele alternatieve behandelopties (SSRI) of psychotherapeutische opties moeten hierbij zeker worden meegenomen.
- Aangezien psychostimulantie vrij snel inwerken is intermitterend (incidenteel) gebruik te overwegen in situaties waarin medicatie een cruciale meerwaarde heeft in het functioneren (bijvoorbeeld als er een sterk beroep wordt gedaan op aandacht/ concentratie)

### Beleid ten aanzien van zwangerschap

- Bij aanhoudend gebruik is er minimaal indicatie voor een 2<sup>o</sup> lijns obstetrische begeleiding
- Het medicatiebeleid moet na multidisciplinair overleg gemaakt worden.

- Foliumzuursuppletie volgens normale routine (0,4-0,5 mg): van minimaal 4 weken preconceptioneel tot en met de 10e zwangerschapsweek
- Opstellen van een psychiatrisch peripartum behandelplan en inbrengen op POPP-MDO
- Bij methylfenidaat en dexamfetamine (beide uit de groep amfetaminen) bestaat er een indicatie voor een GUO1 onderzoek. Echter, op basis van de huidige gegevens voor atoxometine volstaat een SEO (geen indicatie voor GUO1).
- Als de medicatie toch al werd gebruikt tijdens het 1e trimester, is continueren alleen een optie, als in de individuele situatie wordt ingeschat dat het staken meer risico's van ontregeling met zich meebrengt.

### **Beleid ten aanzien van bevalling**

- Er is een indicatie voor een 2<sup>e</sup>/ 3<sup>e</sup> lijns klinische bevalling
- In overleg met patiënte laagdrempelig epidurale analgesie (EDA) overwegen gezien psychiatrische kwetsbaarheid

### **Beleid ten aanzien van kraambed (maternaal)**

- In principe geen maternale indicatie voor een klinisch kraambed, tenzij vanwege psychiatrische of somatische redenen anders wordt besloten.
- Bij verandering van psychiatrisch beeld moet overwogen worden een consult psychiatrie aan te vragen
- Reeds voor de bevalling moet een helder medicatie advies postpartum worden opgesteld..

### **Beleid ten aanzien van neonaat**

- Minimaal 24 uur observatie op de kraamafdeling in verband met een onbekendheid met neonatale symptomen.
- Extra alertheid is geboden tijdens observatie bij maternaal gebruik van de middelen waar nog nauwelijks ervaring mee is.
- Tijdens de opname periode van de neonaat wordt vanuit de afdeling kindergeneeskunde de aangepaste brief "neonatale onttrekkingsverschijnselen" (versie Erasmus MC) van de NVOG verstrekt.
- Op indicatie observatieperiode verlengen (bv prematuriteit, polyfarmacie, ernstige psychosociale kwetsbaarheid)

### **Beleid ten aanzien van borstvoeding**

- Er is nog onvoldoende kennis beschikbaar over de lange termijn gevolgen van borstvoeding bij maternaal methylfenidaat. Indien borstvoeding wordt gegeven dient er follow-up van het kind plaats te vinden waarbij aandacht moet zijn voor irritatie/prikkelbaarheid en slaapproblemen en daarnaast gekeken wordt naar groei en ontwikkeling (91).

## Bijlagen

### Bronvermelding

*Aan dit document hebben de volgende mensen mede hun bijdrage geleverd: dr. I. van Vliet (psychiater), mw. Dr. I.L. van Kamp (gynaecoloog – perinatoloog, LUMC), dr. E. Rijntjes- Jacobs (neonatoloog), dr. N.G.M. Hunfeld (ziekenhuisapotheker), dhr R. van Wesseloo (AIOS psychiatrie), mw. E. Poels (AIOS psychiatrie), drs. W. Heijnen (psychiater), mw. M. Roon (verpleegkundig specialist neonatologie)*

*Van alle psychofarmaca worden kort 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.*

Hiernaast hebben we ervoor gekozen om naast informatie over de psychofarmaca ook algemene adviezen te includeren over psychiatrie en zwangerschap.

Termijn voor herziening 3 jaar, tenzij er artikelen zijn die eerdere herziening vergen.

### Literatuurlijst

1. McAllister-Williams RH, Baldwin DS, Cantwell R, Easter A, Gilvarry E, Glover V, et al. British Association for Psychopharmacology consensus guidance on the use of psychotropic medication preconception, in pregnancy and postpartum 2017. *J Psychopharmacol.* 2017; 31(5): 519-52.
2. Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb
3. Robertson E, Grace S, Wallington T, Stewart DE. Antenatal risk factors for postpartum depression: a synthesis of recent literature. *Gen Hosp Psychiatry.* 2004; 26(4): 289-95.
4. Gavin NI, Gaynes BN, Lohr KN, Meltzer-Brody S, Gartlehner G, Swinson T. Perinatal depression: a systematic review of prevalence and incidence. *Obstet Gynecol.* 2005; 106(5 Pt 1): 1071-83.
5. Goodman JH, Chenausky KL, Freeman MP. Anxiety disorders during pregnancy: a systematic review. *J Clin Psychiatry.* 2014; 75(10): e1153-84.
6. Bergink V, Burgerhout KM, Koorengevel KM, Kamperman AM, Hoogendijk WJ, Lambregtse-van den Berg MP, et al. Treatment of psychosis and mania in the postpartum period. *Am J Psychiatry.* 2015; 172(2): 115-23.
7. Wesseloo R, Kamperman AM, Munk-Olsen T, Pop VJ, Kushner SA, Bergink V. Risk of Postpartum Relapse in Bipolar Disorder and Postpartum Psychosis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Am J Psychiatry.* 2016; 173(2): 117-27.
8. Bonari L, Pinto N, Ahn E, Einarson A, Steiner M, Koren G. Perinatal risks of untreated depression during pregnancy. *Can J Psychiatry.* 2004; 49(11): 726-35.
9. Davalos DB, Yadon CA, Tregellas HC. Untreated prenatal maternal depression and the potential risks to offspring: a review. *Arch Womens Ment Health.* 2012; 15(1): 1-14.
10. Diego MA, Field T, Hernandez-Reif M, Schanberg S, Kuhn C, Gonzalez-Quintero VH. Prenatal depression restricts fetal growth. *Early Hum Dev.* 2009; 85(1): 65-70.
11. Hansen D, Lou HC, Olsen J. Serious life events and congenital malformations: a national study with complete follow-up. *Lancet.* 2000; 356(9233): 875-80.

12. Kim JJ, Silver RK. Perinatal suicide associated with depression diagnosis and absence of active treatment in 15-year UK national inquiry. *Evid Based Ment Health*. 2016; 19(4): 122.
13. Talge NM, Neal C, Glover V, Early Stress TR, Prevention Science Network F, Neonatal Experience on C, et al. Antenatal maternal stress and long-term effects on child neurodevelopment: how and why? *J Child Psychol Psychiatry*. 2007; 48(3-4): 245-61.
14. Howard LM. Fertility and pregnancy in women with psychotic disorders. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2005; 119(1): 3-10.
15. Jablensky AV, Morgan V, Zubrick SR, Bower C, Yellachich LA. Pregnancy, delivery, and neonatal complications in a population cohort of women with schizophrenia and major affective disorders. *Am J Psychiatry*. 2005; 162(1): 79-91.
16. Pariente G, Leibson T, Carls A, Adams-Webber T, Ito S, Koren G. Pregnancy-Associated Changes in Pharmacokinetics: A Systematic Review. *PLoS Med*. 2016; 13(11): e1002160.
17. Tasnif Y, Morado J, Hebert MF. Pregnancy-related pharmacokinetic changes. *Clin Pharmacol Ther*. 2016; 100(1): 53-62.
18. Chisolm MS, Payne JL. Management of psychotropic drugs during pregnancy. *Bmj*. 2016; 532: h5918.
19. Amitai Y, Koren G. The Folic Acid Rescue Strategy: High-Dose Folic Acid Supplementation in Early Pregnancy. *JAMA Pediatr*. 2015; 169(12): 1083-4.
20. Huhta JC, Linask K. When should we prescribe high-dose folic acid to prevent congenital heart defects? *Curr Opin Cardiol*. 2015; 30(1): 125-31.
21. Sayyah-Melli M, Ghorbanihaghjo A, Alizadeh M, Kazemi-Shishvan M, Ghojzadeh M, Bidadi S. The Effect of High Dose Folic Acid throughout Pregnancy on Homocysteine (Hcy) Concentration and Pre-Eclampsia: A Randomized Clinical Trial. *PLoS One*. 2016; 11(5): e0154400.
22. Wlodarczyk BJ, Palacios AM, George TM, Finnell RH. Antiepileptic drugs and pregnancy outcomes. *Am J Med Genet A*. 2012; 158A(8): 2071-90.
23. Briggs GGF, Roger K.; Towers, Craig V.; Forinash, Alicia B. *Drugs in Pregnancy and Lactation: A Reference Guide to Fetal and Neonatal Risk*.
24. World health organisation. *Global strategy for infant and young child feeding*. 2003.
25. Lactmed: <https://toxnet.nlm.nih.gov/newtoxnet/lactmed.htm>.
26. Huybrechts KF, Palmsten K, Avorn J, Cohen LS, Holmes LB, Franklin JM, et al. Antidepressant use in pregnancy and the risk of cardiac defects. *N Engl J Med*. 2014; 370(25): 2397-407.
27. Kallen BA, Otterblad Olausson P. Maternal use of selective serotonin re-uptake inhibitors in early pregnancy and infant congenital malformations. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol*. 2007; 79(4): 301-8.
28. Huybrechts KF, Bateman BT, Palmsten K, Desai RJ, Patorno E, Gopalakrishnan C, et al. Antidepressant use late in pregnancy and risk of persistent pulmonary hypertension of the newborn. *JAMA*. 2015; 313(21): 2142-51.
29. Moses-Kolko EL, Bogen D, Perel J, Bregar A, Uhl K, Levin B, et al. Neonatal signs after late in utero exposure to serotonin reuptake inhibitors: literature review and implications for clinical applications. *JAMA*. 2005; 293(19): 2372-83.
30. Hviid A, Melbye M, Pasternak B. Use of selective serotonin reuptake inhibitors during pregnancy and risk of autism. *N Engl J Med*. 2013; 369(25): 2406-15.
31. Laugesen K, Telen Andersen AB, Norgaard M, Nielsen RB, Thomsen RW, Larsen FB, et al. Use of selective serotonin reuptake inhibitors and lifestyle among women of childbearing age: a Danish cross-sectional survey. *BMJ Open*. 2013; 3(7).
32. Pedersen LH, Henriksen TB, Olsen J. Fetal exposure to antidepressants and normal milestone development at 6 and 19 months of age. *Pediatrics*. 2010; 125(3): e600-8.

33. Bellantuono C, Vargas M, Mandarelli G, Nardi B, Martini MG. The safety of serotonin-noradrenaline reuptake inhibitors (SNRIs) in pregnancy and breastfeeding: a comprehensive review. *Hum Psychopharmacol*. 2015; 30(3): 143-51.
34. Carvalho AF, Sharma MS, Brunoni AR, Vieta E, Fava GA. The Safety, Tolerability and Risks Associated with the Use of Newer Generation Antidepressant Drugs: A Critical Review of the Literature. *Psychother Psychosom*. 2016; 85(5): 270-88.
35. Kallen B, Borg N, Reis M. The use of central nervous system active drugs during pregnancy. *Pharmaceuticals (Basel)*. 2013; 6(10): 1221-86.
36. Palmsten K, Huybrechts KF, Michels KB, Williams PL, Mogun H, Setoguchi S, et al. Antidepressant use and risk for preeclampsia. *Epidemiology*. 2013; 24(5): 682-91.
37. Furu K, Kieler H, Haglund B, Engeland A, Selmer R, Stephansson O, et al. Selective serotonin reuptake inhibitors and venlafaxine in early pregnancy and risk of birth defects: population based cohort study and sibling design. *BMJ*. 2015; 350: h1798.
38. Hendrick V, Altshuler L, Wertheimer A, Dunn WA. Venlafaxine and breast-feeding. *Am J Psychiatry*. 2001; 158(12): 2089-90.
39. Ewing G, Tatarchuk Y, Appleby D, Schwartz N, Kim D. Placental transfer of antidepressant medications: implications for postnatal adaptation syndrome. *Clin Pharmacokinet*. 2015; 54(4): 359-70.
40. Rampono J, Simmer K, Ilett KF, Hackett LP, Doherty DA, Elliot R, et al. Placental transfer of SSRI and SNRI antidepressants and effects on the neonate. *Pharmacopsychiatry*. 2009; 42(3): 95-100.
41. Berle JO, Spigset O. Antidepressant Use During Breastfeeding. *Curr Womens Health Rev*. 2011; 7(1): 28-34.
42. Pons G, Schoerlin MP, Tam YK, Moran C, Pfenning JP, Francoeur C, et al. Moclobemide excretion in human breast milk. *Br J Clin Pharmacol*. 1990; 29(1): 27-31.
43. Boucher N, Koren G, Beaulac-Baillargeon L. Maternal use of venlafaxine near term: correlation between neonatal effects and plasma concentrations. *Ther Drug Monit*. 2009; 31(3): 404-9.
44. ter Horst PG, van der Linde S, Smit JP, den Boon J, van Lingen RA, Jansman FG, et al. Clomipramine concentration and withdrawal symptoms in 10 neonates. *Br J Clin Pharmacol*. 2012; 73(2): 295-302.
45. Fukushima N, Nanao K, Fukushima H, Namera A, Miura M. A neonatal prolonged QT syndrome due to maternal use of oral tricyclic antidepressants. *Eur J Pediatr*. 2016; 175(8): 1129-32.
46. Fortinguerra F, Clavenna A, Bonati M. Psychotropic drug use during breastfeeding: a review of the evidence. *Pediatrics*. 2009; 124(4): e547-56.
47. Gentile S. Tricyclic antidepressants in pregnancy and puerperium. *Expert Opin Drug Saf*. 2014; 13(2): 207-25.
48. Wisner KL, Parry BL, Piontek CM. Clinical practice. Postpartum depression. *N Engl J Med*. 2002; 347(3): 194-9.
49. Anderson EL, Reti IM. ECT in pregnancy: a review of the literature from 1941 to 2007. *Psychosom Med*. 2009; 71(2): 235-42.
50. Leiknes KA, Cooke MJ, Jarosch-von Schweder L, Harboe I, Hoie B. Electroconvulsive therapy during pregnancy: a systematic review of case studies. *Arch Womens Ment Health*. 2015; 18(1): 1-39.
51. Kim DR, Snell JL, Ewing GC, O'Reardon J. Neuromodulation and antenatal depression: a review. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2015; 11: 975-82.
52. Wesseloo R, Liu X, Clark CT, Kushner SA, Munk-Olsen T, Bergink V. Risk of postpartum episodes in women with bipolar disorder after lamotrigine or lithium use during pregnancy: A population-based cohort study. *J Affect Disord*. 2017; 218: 394-7.

53. Pinelli JM, Symington AJ, Cunningham KA, Paes BA. Case report and review of the perinatal implications of maternal lithium use. *Am J Obstet Gynecol.* 2002; 187(1): 245-9.
54. Weinstein. Lithium treatment during pregnancy and the post-delivery period. . In: *Handbook of lithium therapy*: 1980.
55. Boyle B, Garne E, Loane M, Addor MC, Arriola L, Cervero-Carbonell C, et al. The changing epidemiology of Ebstein's anomaly and its relationship with maternal mental health conditions: a European registry-based study. *Cardiol Young.* 2017; 27(4): 677-85.
56. Diav-Citrin O, Shechtman S, Tahover E, Finkel-Pekarsky V, Arnon J, Kennedy D, et al. Pregnancy outcome following in utero exposure to lithium: a prospective, comparative, observational study. *Am J Psychiatry.* 2014; 171(7): 785-94.
57. McKnight RF, Adida M, Budge K, Stockton S, Goodwin GM, Geddes JR. Lithium toxicity profile: a systematic review and meta-analysis. *Lancet.* 2012; 379(9817): 721-8.
58. Patorno E, Huybrechts KF, Bateman BT, Cohen JM, Desai RJ, Mogun H, et al. Lithium Use in Pregnancy and the Risk of Cardiac Malformations. *N Engl J Med.* 2017; 376(23): 2245-54.
59. Jacobson SJ, Jones K, Johnson K, Ceolin L, Kaur P, Sahn D, et al. Prospective multicentre study of pregnancy outcome after lithium exposure during first trimester. *Lancet.* 1992; 339(8792): 530-3.
60. Troyer WA, Pereira GR, Lannon RA, Belik J, Yoder MC. Association of maternal lithium exposure and premature delivery. *J Perinatol.* 1993; 13(2): 123-7.
61. van der Lugt NM, van de Maat JS, van Kamp IL, Knoppert-van der Klein EA, Hovens JG, Walther FJ. Fetal, neonatal and developmental outcomes of lithium-exposed pregnancies. *Early Hum Dev.* 2012; 88(6): 375-8.
62. Deligiannidis KM, Byatt N, Freeman MP. Pharmacotherapy for mood disorders in pregnancy: a review of pharmacokinetic changes and clinical recommendations for therapeutic drug monitoring. *J Clin Psychopharmacol.* 2014; 34(2): 244-55.
63. Kozma C. Valproic acid embryopathy: report of two siblings with further expansion of the phenotypic abnormalities and a review of the literature. *Am J Med Genet.* 2001; 98(2): 168-75.
64. Walker SP, Permezel M, Berkovic SF. The management of epilepsy in pregnancy. *BJOG.* 2009; 116(6): 758-67.
65. Jentink J, Loane MA, Dolk H, Barisic I, Garne E, Morris JK, et al. Valproic acid monotherapy in pregnancy and major congenital malformations. *N Engl J Med.* 2010; 362(23): 2185-93.
66. Ban L, Fleming KM, Doyle P, Smeeth L, Hubbard RB, Fiaschi L, et al. Congenital Anomalies in Children of Mothers Taking Antiepileptic Drugs with and without Periconceptional High Dose Folic Acid Use: A Population-Based Cohort Study. *PLoS One.* 2015; 10(7): e0131130.
67. Vajda FJ, O'Brien TJ, Graham J, Lander CM, Eadie MJ. Is carbamazepine a human teratogen? *J Clin Neurosci.* 2016; 23: 34-7.
68. Wide K, Winbladh B, Kallen B. Major malformations in infants exposed to antiepileptic drugs in utero, with emphasis on carbamazepine and valproic acid: a nation-wide, population-based register study. *Acta Paediatr.* 2004; 93(2): 174-6.
69. Diav-Citrin O, Shechtman S, Ornoy S, Arnon J, Schaefer C, Garbis H, et al. Safety of haloperidol and penfluridol in pregnancy: a multicenter, prospective, controlled study. *J Clin Psychiatry.* 2005; 66(3): 317-22.
70. Huybrechts KF, Hernandez-Diaz S, Patorno E, Desai RJ, Mogun H, Dejene SZ, et al. Antipsychotic Use in Pregnancy and the Risk for Congenital Malformations. *JAMA Psychiatry.* 2016; 73(9): 938-46.
71. Gentile S. Antipsychotic therapy during early and late pregnancy. A systematic review. *Schizophr Bull.* 2010; 36(3): 518-44.



72. Sadowski A, Todorow M, Yazdani Brojeni P, Koren G, Nulman I. Pregnancy outcomes following maternal exposure to second-generation antipsychotics given with other psychotropic drugs: a cohort study. *BMJ Open*. 2013; 3(7).
73. Kulkarni J, Storch A, Baraniuk A, Gilbert H, Gavriliadis E, Worsley R. Antipsychotic use in pregnancy. *Expert Opin Pharmacother*. 2015; 16(9): 1335-45.
74. Petersen I, Sammon CJ, McCrear RL, Osborn DP, Evans SJ, Cowen PJ, et al. Risks associated with antipsychotic treatment in pregnancy: Comparative cohort studies based on electronic health records. *Schizophr Res*. 2016; 176(2-3): 349-56.
75. Terrana N, Koren G, Pivovarov J, Etwel F, Nulman I. Pregnancy Outcomes Following In Utero Exposure to Second-Generation Antipsychotics: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Clin Psychopharmacol*. 2015; 35(5): 559-65.
76. Vigod SN, Gomes T, Wilton AS, Taylor VH, Ray JG. Antipsychotic drug use in pregnancy: high dimensional, propensity matched, population based cohort study. *BMJ*. 2015; 350: h2298.
77. Mehta TM, Van Lieshout RJ. A review of the safety of clozapine during pregnancy and lactation. *Arch Womens Ment Health*. 2017; 20(1): 1-9.
78. Parikh T, Goyal D, Scarff JR, Lippmann S. Antipsychotic drugs and safety concerns for breastfeeding infants. *South Med J*. 2014; 107(11): 686-8.
79. Uguz F. Second-Generation Antipsychotics During the Lactation Period: A Comparative Systematic Review on Infant Safety. *J Clin Psychopharmacol*. 2016; 36(3): 244-52.
80. Bellantuono C, Tofani S, Di Sciascio G, Santone G. Benzodiazepine exposure in pregnancy and risk of major malformations: a critical overview. *Gen Hosp Psychiatry*. 2013; 35(1): 3-8.
81. Kallen B, Reis M. Neonatal complications after maternal concomitant use of SSRI and other central nervous system active drugs during the second or third trimester of pregnancy. *J Clin Psychopharmacol*. 2012; 32(5): 608-14.
82. Wikner BN, Stiller CO, Bergman U, Asker C, Kallen B. Use of benzodiazepines and benzodiazepine receptor agonists during pregnancy: neonatal outcome and congenital malformations. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2007; 16(11): 1203-10.
83. Mortensen JT, Olsen J, Larsen H, Bendsen J, Obel C, Sorensen HT. Psychomotor development in children exposed in utero to benzodiazepines, antidepressants, neuroleptics, and anti-epileptics. *Eur J Epidemiol*. 2003; 18(8): 769-71.
84. Viggedal G, Hagberg BS, Laegreid L, Aronsson M. Mental development in late infancy after prenatal exposure to benzodiazepines--a prospective study. *J Child Psychol Psychiatry*. 1993; 34(3): 295-305.
85. 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 e1-8.
86. Nordeng H, Havnen GC, Spigset O. Drug use and breastfeeding. *Tidsskr Nor Laegeforen*. 2012; 132(9): 1089-93.
87. Haervig KB, Mortensen LH, Hansen AV, Strandberg-Larsen K. Use of ADHD medication during pregnancy from 1999 to 2010: a Danish register-based study. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2014; 23(5): 526-33.
88. Diav-Citrin O, Shechtman S, Arnon J, Wajnberg R, Borisch C, Beck E, et al. Methylphenidate in Pregnancy: A Multicenter, Prospective, Comparative, Observational Study. *J Clin Psychiatry*. 2016; 77(9): 1176-81.
89. Bro SP, Kjaersgaard MI, Parner ET, Sorensen MJ, Olsen J, Bech BH, et al. Adverse pregnancy outcomes after exposure to methylphenidate or atomoxetine during pregnancy. *Clin Epidemiol*. 2015; 7: 139-47.
90. Freeman MP. ADHD and pregnancy. *Am J Psychiatry*. 2014; 171(7): 723-8.

91. Marchese M, Koren G, Bozzo P. Is it safe to breastfeed while taking methylphenidate? Can Fam Physician. 2015; 61(9): 765-6.

#### Overige bronnen

- van Kamp IL, Knoppert-van der Klein EAM, Walther FJ. Antidepressiva en antipsychotica: van conceptie tot neonat. Verloskunde in de 1e 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.
- Handboek Psychiatrie en Zwangerschap. Redactie: M. Lambregtse-van den Berg, I. van kamp, H. Wennink. De Tijdstroom, 2015.
- [www.ggzrichtlijnen.nl](http://www.ggzrichtlijnen.nl)
- <http://www.kenniscentrumbipolairestoornissen.nl/medicatie/lithium-en-zwangerschap/>
- Multidisciplinaire Richtlijn "Benzodiazepinegebruik in de zwangerschap en tijdens de lactatie", NVOG, NVK & NVvP, 2013.
- Multidisciplinaire Richtlijn "SSRI gebruik in de zwangerschap en tijdens de lactatie"; NVOG, NVK & NVvP, 2012.
- Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb, Teratologie Informatie Service (TIS)
  - <http://www.lareb.nl//Teratologie/Naslagwerk-GZB/>
  - [www.lareb.nl](http://www.lareb.nl)
- LactMed:
  - <http://toxnet.nlm.nih.gov/newtoxnet/lactmed.htm>
- Briggs, drugs in pregnancy and lactation
  - [http://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&CSC=Y&NEWS=N&PAGE=booktext&D=books1&AN=01337158/8th\\_Edition/1&XPATH=/OVIDBOOK%5b1%5d/METADATA%5b1%5d/TBY%5b1%5d/AUTHORS%5b1%5d](http://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&CSC=Y&NEWS=N&PAGE=booktext&D=books1&AN=01337158/8th_Edition/1&XPATH=/OVIDBOOK%5b1%5d/METADATA%5b1%5d/TBY%5b1%5d/AUTHORS%5b1%5d)
- [Informatie site KU Leuven: Cybele](http://www.cybele.be)
  - [www.cybele.be](http://www.cybele.be)
- [UKTIS](http://www.medicinesinpregnancy.org)
  - [www.medicinesinpregnancy.org](http://www.medicinesinpregnancy.org)

## Documentbeheerders

C.Sjoerdsma-Kastelein