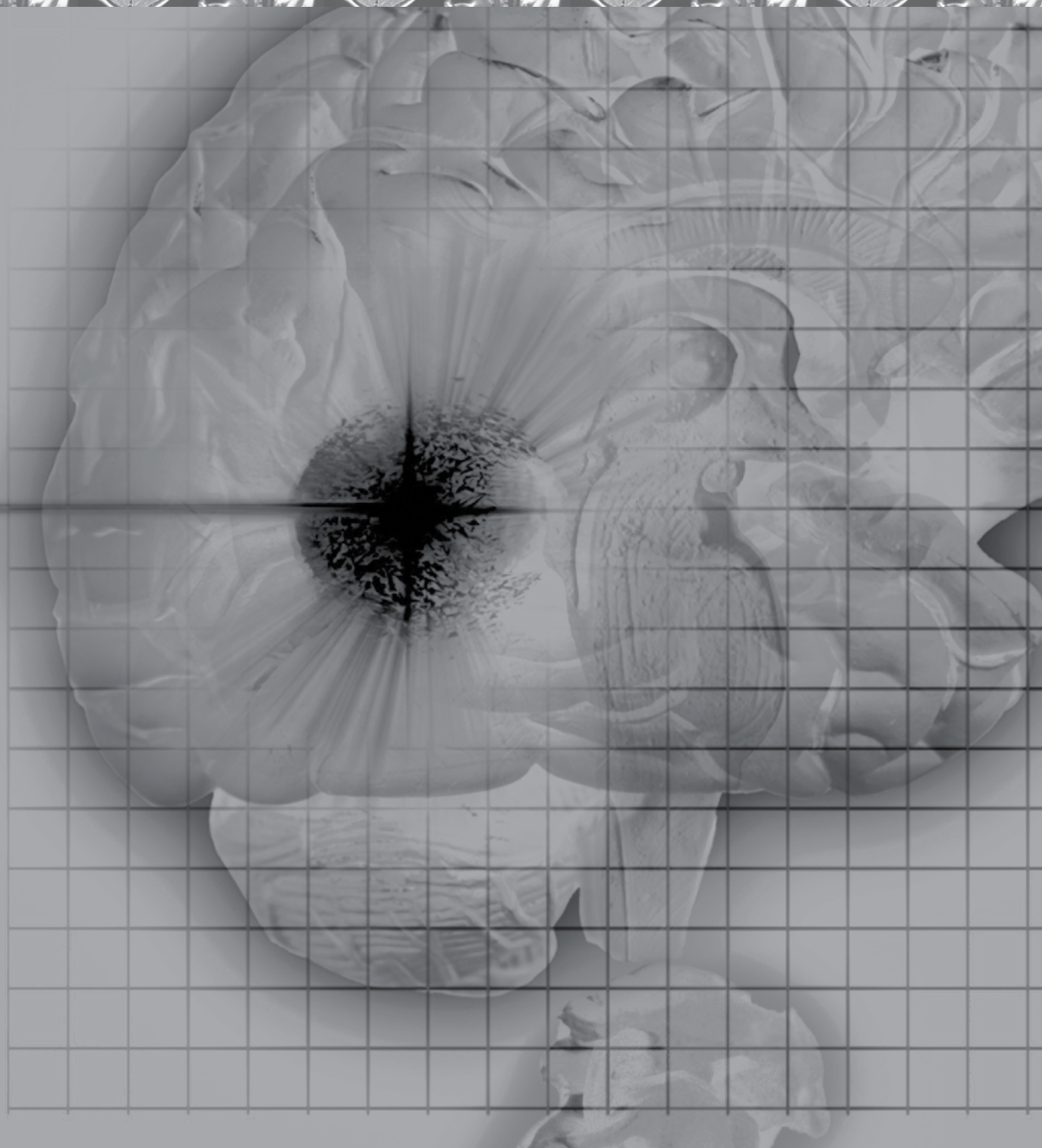
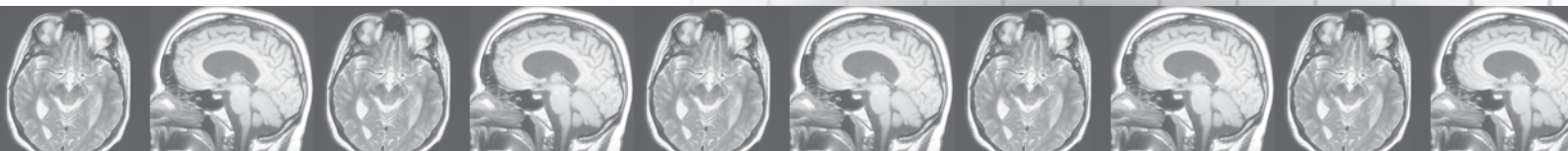


Zwangerschap en (schizofrene) psychose

C. Mertens, T. Dreesen, F. Janssen, B. Sabbe, F. Vandendriessche, K. Catthoor,
G. Steegen, F. Matthys, C. Matton, M. Wampers



Inhoudstafel

1.	Inleiding	4
2.	Risico's verbonden aan een zwangerschap bij patiënten met schizofrene psychose	4
3.	Zorg voorafgaand aan de conceptie	5
4.	Antipsychotica tijdens de zwangerschap	6
4.1.	Congenitale afwijkingen	6
4.1.1.	Antipsychotica van de eerste generatie	6
4.1.2.	Antipsychotica van de tweede generatie	6
4.1.3.	<i>Registry data</i> (typische en atypische antipsychotica samen)	6
4.1.4.	Samenvattend	6
4.2.	Obstetrische complicaties	6
4.3.	Richtlijnen voor het gebruik van antipsychotica tijdens de zwangerschap	8
5.	Antidepressiva tijdens de zwangerschap	9
5.1.	Aangeboren afwijkingen	9
5.2.	Obstetrische complicaties	12
5.3.	Samenvattend	12
6.	Lithium	12
7.	Anti-epileptica	12
8.	Benzodiazepines	13
9.	Electroconvulsietherapie (ECT)	13
10.	Zorg tijdens de zwangerschap	13
11.	Conclusie	14

1. Inleiding

Systematisch onderzoek naar zwangerschap in de context van schizofrene psychose is relatief schaars. De meeste gegevens over zwangerschap binnen de context van schizofrene psychose zijn gebaseerd op gevalstudies of heel kleinschalig, vaak retrospectief onderzoek. Sterke conclusies en goed onderbouwde aanbevelingen kunnen dan ook moeilijk worden geformuleerd op basis van de gegevens die momenteel voorhanden zijn. Niettemin vindt men in de literatuur rond zwangerschap en psychose heel wat adviezen, maar doorgaans zonder vermelding van de wetenschappelijke evidentie waarop ze eventueel gestoeld zijn. Dit doet vragen rijzen naar de wetenschappelijke waarde van deze aanbevelingen en naar de mate waarin ze het niveau van 'gezond verstand' overstijgen.

Nochtans is er nood aan goed gefundeerde kennis over zwangerschap bij vrouwen met schizofrene psychose, want zwangerschap komt bij deze patiënten steeds vaker voor al ligt het vruchtbaarheidscijfer¹ van patiënten met schizofrene psychose 2 tot 2,5 keer lager dan in de algemene bevolking (1, 2). Zo bleek uit het onderzoek van Vigod et al. (3) dat het vruchtbaarheidscijfer van vrouwen met schizofrene psychose in de periode 1996-2009 gemiddeld 14,2 bedroeg (95% betrouwbaarheidsinterval: 13,9 – 14,4) in vergelijking met 39,0 (95% betrouwbaarheidsinterval: 38,5 – 39,0) in de algemene populatie (ratio: 0,36 (95% betrouwbaarheidsinterval: 0,35 – 0,38)).

Recent onderzoek (3, 4) suggereert echter dat het vruchtbaarheidscijfer van vrouwen met schizofrene psychose geleidelijk aan toeneemt. Zo bleek uit het onderzoek van Vigod et al. (3) dat het vruchtbaarheidscijfer van vrouwen met schizofrene psychose in de periode 2007-2009 1,16 keer hoger lag dan in de periode 1996-1998. Het vruchtbaarheidscijfer blijkt dus effectief te zijn toegenomen bij vrouwen met schizofrene psychose. Deze stijging is vermoedelijk onder meer het gevolg van het gebruik van antipsychotica die minder aanleiding geven tot aanhoudende hyperprolactinemie, het gebruik van antipsychotica in lagere dosering zodat seksuele functiestoornissen minder voorkomen en de vermaatschappelijking van de zorg die maakt dat patiënten steeds meer buiten een zorginstelling kunnen leven en (seksuele) relaties zullen aangaan (3, 5). Deze evolutie maakt dat zorgverleners met alle

vrouwen met een schizofrene psychose in de vruchtbare leeftijd een gesprek moeten durven aangaan over intimiteit, seksualiteit, seksueel overdraagbare aandoeningen, zwangerschap en anticonceptie.

Wil men patiënten met een ernstige psychiatrische aandoening zoals schizofrene psychose voorbereiden op een gezonde zwangerschap en op het moederschap, dan is er meer nodig dan een standaard psychiatrische behandeling. Een zwangerschap bij een patiënte die lijdt aan schizofrene psychose geeft, in vergelijking met de zwangerschap van vrouwen zonder psychiatrische aandoening, immers meer aanleiding tot bezorgdheid bij de patiënte en haar omgeving. Patiënten zijn vaak bang voor de bevalling en twijfelen aan hun capaciteiten als ouder (6). Deze kwetsbare groep vereist dan ook speciale aandacht en zorg. In de nu volgende tekst trachten we een overzicht te geven van de actuele kennis en aandachtspunten die van belang zijn bij zwangerschap binnen de context van een schizofrene psychose.

2. Risico's verbonden aan een zwangerschap bij patiënten met schizofrene psychose

Bij zwangere vrouwen met schizofrene psychose blijkt de kans op obstetrische complicaties verhoogd. Pre-eclampsie, vertraagde groei van de foetus, vroeggeboorte, laag geboortegewicht, lage apgar-score, aangeboren afwijkingen, doodgeboorte, neonataal overlijden en wiegendood komen allemaal meer voor bij de zwangerschappen van patiënten die lijden aan schizofrene psychose. Nochtans zijn deze zwangerschapscomplicaties geen rechtstreeks gevolg van schizofrene psychose, maar zijn ze gerelateerd aan de levensstijl van de patiënten en hun gebrekkige toegang tot medische voorzieningen.

Veel van de risicofactoren voor het optreden van deze problemen komen namelijk relatief vaker voor in de schizofrene populatie, zoals roken, alcoholgebruik, huiselijk geweld, financiële problemen, obesitas, diabetes, slechte eetgewoonten en minder toegang tot prenatale zorg.

Roken tijdens de zwangerschap is een van de belangrijkste, nochtans te voorkomen, oorzaken van morbiditeit en mortaliteit (7). Het roken van een sigaret produceert zo'n 4.000 chemische stoffen waarvan van een deel geweten is dat ze kankerverwekkend zijn. Nicotine heeft een *half-life* van 1 à 2 uur, en komt via de placenta gemakkelijk in de bloedsomloop van de foetus terecht,

waarbij de concentratie bij de foetus gemiddeld 15% hoger ligt dan bij de moeder (8). Roken houdt zowel voor de moeder als voor het kind risico's in. De risico's voor de moeder omvatten o.a. onvruchtbaarheid, buitenbaarmoederlijke zwangerschap, voortijdig breken van de vliezen, placenta previa, doodgeboorte en spontane abortus (9, 10). De risico's voor de foetus bestaan o.a. uit pre-eclampsie, vroeggeboorte, laag geboortegewicht, geboortedefecten zoals een gespleten palatum en wiegendood. Vroeggeboorte is bovendien een risicofactor voor bijkomende ontwikkelingsproblemen zoals leerstoornissen en hersenverlamming. Hoewel de rookprevalentie de laatste twee decennia in het algemeen afneemt bij vrouwen, nam roken bij jonge zwangere vrouwen significant toe (11, 12). Mensen met een psychiatrische aandoening hebben in het algemeen een verhoogde kans om te roken (13). Uit een recente studie van Taylor et al. (14) bleek dat 51% van de onderzochte patiënten met schizofrene psychose rookte tijdens de zwangerschap. Volgens cijfers van het Agentschap Zorg en Gezondheid rookte in 2013 10% van de vrouwen tijdens de zwangerschap. Niet alleen roken patiënten met schizofrene psychose vaker, ze gebruiken ook meer drugs en alcohol dan hun tegenhangers in de algemene populatie.

Net zoals roken brengt ook alcoholgebruik tijdens de zwangerschap verschillende risico's voor de foetus met zich mee. Alcoholgebruik tijdens de zwangerschap is een risicofactor voor het foetaal alcoholyndroom en andere negatieve zwangerschapsuitkomsten zoals vroeggeboorte, een laag geboortegewicht, hersenbeschadiging, gehoorproblemen, visuele problemen, enz. (15). Uit de resultaten van het onderzoek van Nykjaer et al. (16) blijkt dat de negatieve effecten van prenataal alcoholgebruik al optreden bij een beperkte alcoholinname. In het Verenigd Koninkrijk raadt het departement volksgezondheid zwangere vrouwen en vrouwen die zwanger wensen te worden aan om alcohol volledig te vermijden en zeker niet meer dan 1 à 2 keer per week 1-2 eenheden alcohol te drinken. Nykjaer et al. (16) stelden vast dat het alcoholgebruik van bijna 2/3 van de vrouwen die zwanger wensten te worden en bijna de helft van de vrouwen die zich in het eerste trimester van de zwangerschap bevonden, hoger lag dan aangeraden in de richtlijnen. In vergelijking met vrouwen die niet dronken tijdens het eerste trimester van de zwangerschap was de *odds ratio* voor vroeggeboorte 4,6 (95% betrouwbaarheidsinterval (BI): 1,4 – 14,7)

voor vrouwen die minder dan 2 eenheden alcohol per week gebruikten en 3,5 (95%CI: 1,1 – 11,2) voor vrouwen die meer dan 2 eenheden alcohol per week gebruikten. Daarnaast werd er een sterke samenhang geobserveerd tussen alcoholgebruik voor de zwangerschap en geboortepercentage. In vergelijking met kinderen van moeders die niet dronken tijdens de zwangerschap hadden de kinderen van vrouwen die meer dan 2 eenheden per week dronken een significant lager geboortepercentage. In vergelijking met de baby's van vrouwen die niet dronken tijdens het eerste trimester van de zwangerschap hadden vrouwen die wel dronken tijdens deze periode baby's met een significant lager geboortepercentage. Nykjaer et al. concluderen dan ook dat het eerste trimester van de zwangerschap de periode is waarin alcoholgebruik de meest negatieve gevolgen kan hebben, zelfs wanneer dit alcoholgebruik erg beperkt is. Vrouwen worden dus best aangeraden zich van alcohol te onthouden, zowel gedurende de zwangerschap als wanneer ze plannen zwanger te worden. Dit sluit aan bij de aanbeveling van het *National Institute for health and Care excellence* (NICE) om alcoholgebruik te vermijden tijdens het eerste trimester van de zwangerschap (NICE, 2010, <https://www.nice.org.uk/guidance/cg100>). Voor de ontwikkeling van de hersenen is de periode tussen de 8^e en 10^e week van de zwangerschap kritisch. Alcoholinname wordt in die periode dan ook best vermeden, zeker door vrouwen die lijden aan schizofrene psychose, bij wie de risico's verbonden aan alcoholgebruik bij de genetische kwetsbaarheid komen.

Cannabis is de meest gebruikte illegale drug, maar in de literatuur bestaat er weinig consensus over de gevolgen van prenataal cannabisgebruik voor de foetus. In een aantal studies wordt cannabisgebruik tijdens de zwangerschap geassocieerd met een verhoogde kans op groeistoornissen bij de foetus, ontwikkelingsproblemen in de kindertijd en een verhoogde gevoeligheid voor later middelenmisbruik, terwijl in ander onderzoek geen evidentie gevonden wordt voor een dergelijke samenhang (17–19).

Het aantal ongeplande zwangerschappen ligt bij patiënten met schizofrene psychose niet hoger dan bij gezonde vrouwen. In beide groepen zijn ongeveer de helft van de zwangerschappen ongepland (20, 21). Een ongeplande zwangerschap verhoogt in het algemeen de kans dat de foetus tijdens het eerste trimester van de zwangerschap ongewild wordt blootgesteld aan hoge dosissen nicotine, alcohol, drugs en/of medicatie.

Hoewel het aantal ongeplande zwangerschappen bij patiënten met schizofrene psychose niet hoger ligt dan bij gezonde vrouwen, is het wel zo dat de ongeplande zwangerschap bij patiënten met schizofrene psychose wel minder snel wordt vastgesteld of dat de patiënte later beseft dat ze zwanger is, zodat de kans dat de foetus wordt blootgesteld aan schadelijke stoffen toeneemt. In dit verband werd door sommige auteurs aanbevolen een zwangerschapstest af te nemen van alle vrouwen in de vruchtbare leeftijd die worden opgenomen in een psychiatrisch ziekenhuis (22). Dat een ongeplande zwangerschap bij patiënten met schizofrenie mogelijk later ontdekt wordt is analoog aan het gegeven dat somatische aandoeningen bij patiënten met schizofrene psychose eveneens later gediagnosticeerd worden (23, 24).

3. Zorg voorafgaand aan de conceptie

De risico's en problemen die tot nu toe beschreven werden impliceren dat vrouwen met schizofrene psychose die zwanger wensen te worden ondersteuning en training nodig hebben in verschillende domeinen die vaak geen deel uitmaken van rehabilitatieprogramma's, zelfs niet wanneer die erg uitgebreid zijn.

Zorg voorafgaand aan de conceptie moet o.a. onderwerpen als financiële middelen, veilige huisvesting, stoppen met roken, middelenmisbruik, partnergeweld en toegang tot primaire gezondheidszorg aankaarten. Het sociale netwerk van de vrouw dient ook te worden geëvalueerd omdat dit in sterke mate bepaalt in welke mate zij in staat is voor een kind te zorgen (25).

Het bevorderen van de gezondheid omvat o.a. het aanleren van gezonde voedings- en bewegingspatronen naast rookstopbegeleiding en begeleiding bij het stoppen met andere vormen van middelenmisbruik. Het aanleren van gezonde voedingsgewoonten is een belangrijk aandachtspunt. Obesitas is immers een groot probleem in de schizofrene populatie, niet enkel door de medicatie maar ook ten gevolge van een relatief sedentaire levensstijl en een gebrek aan energie. Het probleem wordt nog versterkt door het frequent consumeren van fastfood uit armoede en door een gebrek aan motivatie en vaardigheden om gezonde voeding te bereiden. Het risico op eclampsie en zwangerschapsdiabetes stijgt hierdoor.

De periode voorafgaand aan de conceptie is ook het aangewezen moment om al aandacht te besteden aan elementen die van belang zullen zijn in de postnatale periode.

Onderwerpen zoals de slaappleaats van de baby, de organisatie/planning van het huishouden, het aanpassen van het slaappatroon, pedagogische vaardigheden, en de stress en impact van elke zwangerschap en bevalling dienen nu al aan bod te komen. Ook het feit dat borstvoeding niet aangewezen is bij gebruik van antipsychotica dient nu reeds te worden besproken.

Als het behandelende team van oordeel is dat de patiënte in die mate ziek is dat het moederschap niet aan te raden is, hetzij voor haarzelf, hetzij voor het toekomstige kind, dan moet dit gecommuniceerd worden zowel aan de patiënte zelf als aan haar partner en familie.

Genetische en socio-economische implicaties van het krijgen van kinderen zijn belangrijke onderwerpen en genetische counseling kan mogelijk aangewezen zijn. Patiënten moeten ook hulp krijgen bij het begrijpen van de literatuur over de ontwikkeling en de gezondheid van kinderen van moeders met schizofrene psychose (25, 26). Ook meer algemene educatie over de ontwikkeling van kinderen is noodzakelijk. Daarnaast dient ook de mogelijke impact van zwangerschap en moederschap op psychische problemen besproken te worden waarbij ook het risico op terugval aan bod moet komen. De invloed van een psychische aandoening en de behandeling ervan op de zwangere vrouw, de foetus, de baby en het ouderschap moet eveneens aandacht krijgen.

Alle aanbevelingen die tot nu toe geformuleerd werden zijn niet uitsluitend relevant voor patiënten met schizofrene psychose, maar gelden voor elke vrouw met een ernstige psychiatrische aandoening die overweegt zwanger te worden.

Indien ervoor gekozen wordt te proberen zwanger te worden, dan moet men starten met de inname van foliumzuur. Het doel is dat een vrouw zwanger wordt bij een foliumzuurconcentratie van 906nmol/l (27). NICE stelt voor om vrouwen met schizofrene psychose die zwanger wensen te worden dagelijks 4mg foliumzuur te laten innemen vanaf het moment dat ze eraan denken om zwanger te worden totdat ze drie maanden zwanger zijn. Daarna kan de inname van foliumzuur worden voortgezet maar noodzakelijk is dit niet.

Zwanger worden kan bij vrouwen met schizofrene psychose, moeilijk zijn door de hyperprolactinemie die kan optreden door het gebruik van antipsychotica (28). Er is literatuur die aangeeft dat het vervangen van het gebruikte antipsychoticum door

aripiprazol of het toevoegen van aripiprazol aan de bestaande behandeling hyperprolactinemie kan doen afnemen (29–32). In de meest recente NICE-richtlijnen wordt aanbevolen bij vrouwen behandeld met prolactineverhogende antipsychotica, het prolactineniveau regelmatig te meten en bij verhoging van de prolactinewaarden te overwegen om te schakelen op een prolactinesparend antipsychoticum (NICE, 2014, <https://www.nice.org.uk/guidance/cg192/chapter/1-recommendations>).

4. Antipsychotica tijdens de zwangerschap

De mogelijke risico's verbonden aan het gebruik van antipsychotica tijdens de zwangerschap belangen niet enkel vrouwen met schizofrene psychose aan. Antipsychotica, en dan vooral antipsychotica van de tweede generatie, worden immers niet meer uitsluitend gebruikt voor de behandeling van psychotische aandoeningen zoals schizofrene psychose, maar worden in toenemende mate *off-label* voorgeschreven voor de behandeling van o.a. stemmings- en angststoornissen, slapeloosheid en traumagerelateerde aandoeningen (33). Dit heeft sinds het begin van deze eeuw gezorgd voor een sterke toename in het gebruik van (atypische) antipsychotica (34, 35). Het meer wijdverbreide gebruik van antipsychotica maakt het voor klinici die werken met vrouwen in de reproductieve leeftijd essentieel voldoende kennis te hebben over het risico dat aan deze producten verbonden is tijdens de zwangerschap. Dit is des te meer relevant gezien het hoge aantal ongeplande zwangerschappen dat optreedt, niet alleen bij patiënten met schizofrene psychose maar ook in de algemene populatie (20, 21, 36).

Het evalueren van de effecten van antipsychotica tijdens de zwangerschap is echter allerminst eenvoudig. Ethische overwegingen maken het onmogelijk dit onderwerp te bestuderen aan de hand van gerandomiseerde placebogecontroleerde trials (37). De gegevens die momenteel beschikbaar zijn komen dan ook voornamelijk uit gevalsstudies en grotere niet-gecontroleerde rapporten op basis van prospectieve en retrospectieve data (38, 39). Studies die beschikbaar zijn controleren doorgaans niet voor leeftijd van de patiënt, dosis, *polypharmacy*, middelenmisbruik enz. (56).

4.1. Congenitale afwijkingen

Om verschillen tussen antipsychotica m.b.t. het risico op aangeboren afwijkingen te kunnen detecteren, zijn per product minstens 500 zwangerschappen nodig en

dit aantal ligt nog hoger indien men wil controleren voor andere variabelen (40). Op dit moment zijn noch de typische, noch de atypische antipsychotica op dat vlak adequaat onderzocht.

Alle antipsychotica gaan doorheen de placenta (109) en kunnen bijgevolg, in ieder geval theoretisch, aanleiding geven tot structurele en functionele dysgenese van foetale organen en skelet wanneer de medicatie wordt toegediend tijdens het eerste trimester van de zwangerschap. In het algemeen wordt aangenomen dat de basisfrequentie waarmee aangeboren afwijkingen voorkomen in de algemene populatie zo'n 1% à 3% bedraagt. Om te kunnen concluderen dat het gebruik van een bepaald antipsychoticum tijdens de zwangerschap aanleiding geeft tot aangeboren afwijkingen, dient het percentage geobserveerde afwijkingen significant hoger te liggen dan dit basisniveau (33).

4.1.1. Antipsychotica van de eerste generatie

De meeste antipsychotica van de eerste generatie zijn ondertussen ongeveer 40 jaar op de markt, en op basis van een uitgebreide literatuurstudie concluderen Einarson en Boskovic (41) dat er geen teratogene risico's verbonden lijken te zijn aan het gebruik van typische antipsychotica tijdens de zwangerschap. De auteurs waarschuwen echter voor de methodologische beperkingen van het beschikbare onderzoek en het tekort aan grootschalige goed opgezette prospectieve studies, waardoor het niet mogelijk is definitieve conclusies te trekken.

In **tabel 1** wordt een overzicht gegeven van de informatie die momenteel beschikbaar is over het voorkomen van aangeboren afwijkingen bij de foetus na blootstelling aan antipsychotica tijdens de zwangerschap. De gegevens zijn afkomstig uit een artikel van Källén et al. (42) die zich op hun beurt baseeren op een review van Gentile (39), waarbij ze enkel rekening houden met studies waarin minstens 5 kinderen zijn opgenomen en waarbij de antipsychotica minstens werden ingenomen gedurende het eerste trimester van de zwangerschap.

4.1.2. Antipsychotica van de tweede generatie

Einarson en Boskovic (41) bestudeerden eveneens de teratogene effecten van antipsychotica van de tweede generatie (clozapine, risperidon, olanzapine, quetiapine en ziprasidone) en vonden evenmin evidentie voor een verband tussen het optreden van bepaalde congenitale afwijkingen

en het gebruik van atypische antipsychotica tijdens de zwangerschap.

De samenvatting die Källén et al. (42) maakten op basis van de review van Gentile (39) voor de gegevens die beschikbaar zijn m.b.t. atypische antipsychotica, wordt weergegeven in tabel 2. In **tabel 2** komen geen gegevens voor over aripiprazol, sertindole en ziprasidone omdat voor deze producten geen studies beschikbaar zijn waarin minstens 5 zwangerschappen betrokken zijn.

In een nog recentere systematische review van Ennis en Damkier (43), die op grotere aantallen gebaseerd is, wordt de frequentie van aangeboren afwijkingen voor olanzapine, quetiapine, risperidon en aripiprazol vermeld (**tabel 3**). Voor geen van de vier bestudeerde antipsychotica bleek de incidentie van congenitale afwijkingen verhoogd ten opzichte van de incidentie in de algemene populatie.

4.1.3. Registry data (typische en atypische antipsychotica samen)

Reis en Källén (44) stellen op basis van gegevens uit het *Zweedse Medical Birth Register* vast dat het gebruik van antipsychotica tijdens de zwangerschap de kans op ernstige afwijkingen licht maar significant doet toenemen (OR = 1,52, 95% betrouwbaarheidsinterval (BI): 1,05 – 2,19). Deze effecten waren niet specifiek voor bepaalde antipsychotica. Een vergelijkbare studie van Källén et al. (2013) (42) leverde vergelijkbare resultaten op: gebruik van antipsychotica tijdens de zwangerschap bleek geassocieerd met een beperkte maar significante toename in het optreden van vrij ernstige afwijkingen (OR = 1,48, 95% BI: 1,13 – 1,92). Ook in deze studies is het aantal observaties per antipsychoticum eerder beperkt en wordt zeker het criterium van 500 observaties per product niet gehaald.

4.1.4. Samenvattend

Auteurs van overzichtsartikelen concluderen dat er momenteel onvoldoende kwaliteitsvolle gegevens beschikbaar zijn om een duidelijke conclusie te formuleren betreffende de mogelijke samenhang tussen antipsychotica-gebruik tijdens de zwangerschap en het optreden van congenitale afwijkingen bij het kind (33, 39).

4.2. Obstetrische complicaties

Er zijn gegevens die suggereren dat vrouwen met een psychiatrische aandoening een verhoogde kans op obstetrische

Tabel 1: Aantal congenitale afwijkingen bij gebruik van antipsychotica van de eerste generatie tijdens de zwangerschap (naar Kallen et al. 2013).

Antipsychoticum	Aantal blootgesteld	Congenitale afwijkingen	%
Chloorpromazine	260	4	1,5%
Chlorprothixen	5	0	0%
Flupenthixol	98	3	3,1%
Fluphenazine	261	6	2,3%
Haloperidol	403	10	2,5%
Levopromazine	50	2	4%
Penfluridol	27	1	3,7%
Perphenazine	90	2	2,2%
Pimozide	5	0	0%
Prochlorpromazine	300	14	4,7%
Promethazine	163	7	4,2%
Thioethylperazine	33	1	3%
Thiorodazine	56	1	1,8%
Trifluoperazine	539	8	1,5%
Zuclopenthixol	75	9	12%

Tabel 2: Frequentie van aangeboren afwijkingen voor atypische antipsychotica op basis van Källen et al. (42).

Antipsychoticum	Aantal blootgesteld	Congenitale afwijkingen	%
Clozapine	202	20	9,9%
Olanzapine	463	26	5,6%
Quetiapine	214	8	3,7%
Risperidon	313	14	4,5%

Tabel 3: Frequentie van aangeboren afwijkingen bij gebruik van atypische antipsychotica (op basis van Ennis en Damkier) (43).

Antipsychoticum	Aantal blootgesteld	Congenitale afwijkingen	%	Relatief risico (95% betrouwbaarheidsinterval)
Aripiprazol	100	5	5	1,4 (0,5 – 3,11)
Olanzapine	1090	38	3,5	1,0 (0,7 – 1,4)
Quetiapine	443	16	3,6	1,0 (0,6 – 1,7)
Risperidon	432	22	5,1	1,5 (0,9 – 2,2)

complicaties hebben onafhankelijk van eventuele inname van antipsychotica tijdens de zwangerschap. Zo observeerden Bennedsen et al. (45) dat vrouwen met schizofrene psychose (N = 1.537) een verhoogde kans hadden op vroeggeboorte (RR = 1,46, 95% BI: 1,19 – 1,79), op kinderen met een laag geboortegewicht (RR = 1,57, 95% BI: 1,36 – 1,82) en op een foetus die klein is voor de zwangerschapsduur (RR = 1,34, 95% BI: 1,17 – 1,53). Daarnaast blijken ook antepartumbloedingen (OR = 1,65, 95% BI: 1,02 – 2,69) en het scheuren van de placenta (OR = 2,75, 95% BI: 1,32 – 5,74) vaker voor te komen bij zwangere vrouwen met schizofrene psychose (46).

In een grootschalige studie van Reis en Källen (44), gebaseerd op Zweedse registerdata uit de periode 1995-2005, wordt inname van antipsychotica tijdens de zwangerschap geassocieerd met een verhoogde kans op vroeggeboorte (OR = 1,73 (95% BI: 1,31 – 2,29), laag geboortegewicht (OR = 1,67, 95% BI: 1,21 – 2,29), zwangerschapsdiabetes (OR = 1,78, 95% BI: 1,04 – 3,01) en keizersnede (OR = 1,43, 95% BI: 1,17 – 1,74). In een latere, vergelijkbare studie van Kallen et al. (42), gebaseerd op data uit het *Zweedse Medical Birth Register* uit de periode 1995-2011, wordt de verhoogde kans op vroeggeboorte, zwangerschapsdiabetes en laag geboortegewicht bij gebruik van

antipsychotica tijdens de zwangerschap niet teruggevonden. Antipsychoticagebruik vertoonde in deze studie wel een samenhang met een hogere kans op een foetus die te klein is voor de zwangerschapsduur (OR = 1,72, 95% BI: 1,13 – 2,95), een foetus die groot is voor de zwangerschapsduur (OR = 2,03, 95% BI: 1,39 – 2,95) en het inleiden van de bevalling (OR = 1,72, 95% BI: 1,39 – 2,14). De resultaten van deze studie zijn gebaseerd op de gegevens van de geboorten bij 570 vrouwen die antipsychotica gebruikten tijdens de zwangerschap, in vergelijking met het totale aantal geboorten (N = 958.729). In deze studies werd geen onderscheid gemaakt tussen antipsychotica van de eerste en de tweede generatie.

Bodén et al. (47) maakten een dergelijk onderscheid wel. Deze auteurs bestudeerden het effect van antipsychotica tijdens de zwangerschap, enerzijds in een groep vrouwen behandeld met olanzapine of clozapine (N = 169), de antipsychotica die het sterkst gelinkt worden aan diabetes en obesitas, en anderzijds in een groep vrouwen behandeld met andere antipsychotica (N = 338). De kans op zwangerschapsdiabetes was in beide behandelgroepen in gelijke mate gestegen in vergelijking met vrouwen die geen antipsychotica genomen hadden tijdens de zwangerschap (N = 357.696). Na controle voor storende variabelen (o.a. leeftijd van de moeder, al dan niet roken, geboortevolgorde), bleek deze toename echter niet langer significant in de groep behandeld met olanzapine of clozapine. Bij vrouwen behandeld met andere antipsychotica bleef de toename van het risico op zwangerschapsdiabetes wel significant (OR = 1,77, 95% BI: 1,04 – 3,03). In geen van beide behandelgroepen werd na controle voor storende variabelen nog evidentie gevonden voor de mogelijkheid dat antipsychotica leiden tot een verhoogd risico op een foetus die klein is voor de zwangerschapsduur. Een behandeling met olanzapine of clozapine bleek niet geassocieerd met een verhoogde kans op een foetus die groot is voor de zwangerschapsduur, maar wel een toegenomen kans op een hoofdomtrek die groot is voor de zwangerschapsduur (OR = 3,02, 95% BI: 1,6 – 5,71).

Zowel een laag geboortegewicht als een foetus die groot is voor de zwangerschapsduur werden geassocieerd met het gebruik van antipsychotica tijdens de zwangerschap, waarbij een foetus die groot is voor de zwangerschapsduur vooral geassocieerd werd met blootstelling aan atypische antipsychotica (48, 49).

Zoals onder 3.1. al werd aangehaald is het aantal gegevens dat beschikbaar is voor elk antipsychoticum apart vrij beperkt.

Op dit moment zijn er echter geen studies beschikbaar die op adequate wijze therapietrouw, concomitante medicatie, somatische comorbiditeit, middelenmisbruik, alcoholgebruik, en rookgedrag controleren, zodat het niet mogelijk is de gevolgen van antipsychotica tijdens de zwangerschap te isoleren en zuiver te meten (33).

In **tabel 5** wordt getracht de informatie die beschikbaar is over het effect van de meest gebruikte antipsychotica tijdens de zwangerschap samen te vatten.

Bij het gebruik van antipsychotica tijdens de zwangerschap dienen de voor- en nadelen van de behandeling te worden afgewogen en worden doorgaans de risico's van het niet behandelen van de aandoening mee in rekening gebracht. Bij *off-label* gebruik van antipsychotica waar de evidentie voor de effectiviteit van een behandeling meer beperkt is, kan dit moeilijk zijn. Wanneer men kijkt naar aandoeningen waarvoor antipsychotica geïndiceerd zijn, zoals schizofrene psychose en bipolaire aandoeningen, dan zijn de risico's van het niet behandelen van de aandoening aanzienlijk. Zowel schizofrene psychose als bipolaire stoornis werden geassocieerd met een grotere kans op zwangerschapscomplicaties zoals vroeggeboorte, pre-eclampsie, groeiachterstand, neonatale hypoglykemie, antepartumbloeding, vroeggeboorte, doodgeboorte, lage apgar-score, enz. en dit onafhankelijk van risico's verbonden aan de inname van antipsychotica (46, 47).

Het is tot nog toe niet duidelijk wat het natuurlijke verloop van een psychotische aandoening tijdens een zwangerschap is. Enerzijds werd geopperd dat de veranderde fysiologische en psychologische toestand een gunstige effect zou kunnen hebben op het verloop van de aandoening (50), anderzijds werd er gesuggereerd dat zwangerschap de kans op een heropflakking van de ziekte zou doen toenemen (51).

Zowel het verergeren van de psychotische symptomatologie als het optreden van een psychotische terugval moeten worden gezien als risicosituaties voor zowel moeder als kind. Acute en onbehandelde psychotische symptomen zorgen voor stress en gedragingen die moeder en kind kunnen schaden. Fysiologische veranderingen geassocieerd met een acute ziektefase kunnen bovendien de ontwikkeling van de foetus beïnvloeden, bv. door veranderingen in het centrale zenuwstelsel van de foetus (52).

Omdat moeder worden voor vrouwen met schizofrene psychose erg belangrijk is, net

als voor andere vrouwen, bestaat het gevaar dat ze abrupt stoppen met de inname van antipsychotica zodra ze ontdekken dat ze zwanger zijn. Dit omdat ze willen verhinderen dat de foetus schade wordt toegebracht. Dit gegeven, in combinatie met het feit dat patiënten die lijden aan schizofrene psychose vaak ongepland zwanger worden, verklaard mogelijk waarom het aantal voorschriften voor antipsychotica in vergelijking met het eerste trimester van de zwangerschap, lager kan liggen in het tweede en derde trimester. Gegevens over de mate waarin terugval optreedt bij zwangere vrouwen die wel hun behandeling voortzetten in vergelijking met vrouwen die dat niet doen ontbreken echter. In de algemene populatie van mensen met schizofrene psychose is wel duidelijk aangetoond dat het stopzetten van een onderhoudsbehandeling de kans op heropname en terugval significant doet stijgen. Deze stijging zou het meest uitgesproken zijn in het eerste jaar na het uitbreken van de ziekte (53, 54).

Wanneer een onderhoudsbehandeling wordt stopgezet en er vervolgens na verloop van tijd opnieuw een behandeling wordt opgestart, is doorgaans een hogere dosis medicatie nodig in vergelijking met de dosis van de onderhoudsbehandeling, waardoor de foetus aan hogere medicatiedosissen wordt blootgesteld.

4.3. Richtlijnen voor het gebruik van antipsychotica tijdens de zwangerschap²

Het gebruik van antipsychotica vroeg tijdens de zwangerschap is een onderwerp dat controversieel blijft. Voor geen enkel antipsychoticum werd aangetoond dat het tijdens de zwangerschap volledig veilig is, want alle antipsychotica bereiken via de placenta de foetus, al kan de mate waarin dit gebeurt verschillen van product tot product (109). Standaard wordt aanbevolen tijdens een zwangerschap alle medicatie stop te zetten, zeker in de periode tussen 4 en 10 weken, maar dit is bij vrouwen met schizofrene psychose niet zo eenvoudig. Het gebruik van antipsychotica werd in verband gebracht met een verhoogde kans op aangeboren afwijkingen (44; 110) al blijft er onduidelijkheid bestaan over de causale samenhang (55). Verschillende antipsychotica werden ook in verband gebracht met obstetrische complicaties zoals zwangerschapsdiabetes, hoog geboortegewicht, enz. (49).

Idealiter wordt het antipsychoticagebruik tijdens de zwangerschap met de betrokken vrouw en haar partner besproken

wanneer een zwangerschap gepland wordt. Onderwerpen die daarbij aan bod moeten komen zijn o.a. de risico's verbonden aan het stopzetten van de behandeling, de beschikbare gegevens over de veiligheid van antipsychotica tijdens de zwangerschap en de beperkingen van het huidige onderzoek. Het is dan aangegeven de psychiatrische voorgeschiedenis van de vrouw en haar respons op de behandeling te bekijken om te bepalen of men kan overwegen de behandeling met antipsychotica te onderbreken. Indien een vrouw beslist de behandeling met antipsychotica stop te zetten, dan moet een afbouwschema worden opgesteld en moet de vrouw tijdens de zwangerschap nauwgezet gevolgd worden, waarbij mensen uit de nabije omgeving van de vrouw waakzaam moeten zijn voor eventuele vroege tekens van terugval (56).

Doorgaans zal het stopzetten van de medicatie echter meer risico's met zich mee brengen dan het voortzetten van de medicamenteuze behandeling (57). Een onbehandelde psychose houdt immers ernstige risico's in (41, 46).

Indien een vrouw beslist de medicamenteuze behandeling voort te zetten en het antipsychoticum dat ze neemt aanleiding kan geven tot verhoogde prolactinesecretie, dan dienen de plasmaprolactinewaarden bepaald te worden. Indien er een sterke stijging in prolactinewaarden optreedt, kan dit de vruchtbaarheid immers negatief beïnvloeden zodat het aangewezen kan zijn van antipsychoticum te veranderen.

Wat de dosering betreft, moet men streven naar een zo laag mogelijke effectieve dosis om directe toxische effecten bij de foetus te vermijden. Hierbij ligt de nadruk op effectief eerder dan dan op zo laag mogelijk. Partiële behandeling dient zeker vermeden te worden, vermits de foetus dan zowel aan de risico's van antipsychotica als aan de risico's verbonden aan onbehandelde psychose wordt blootgesteld (33).

Polyfarmacie moet in de mate van het mogelijke worden vermeden.

Indien een vrouw risico op diabetes type 2 vertoont, worden atypische antipsychotica waarschijnlijk het best vermeden. Kan de patiënte echter enkel met atypische antipsychotica gestabiliseerd worden, dan wordt de behandeling met atypische antipsychotica best voortgezet en wordt er tijdens de zwangerschap bijzondere aandacht besteed aan mogelijke nevenwerkingen. Ook bij een behandeling met

clozapine geldt doorgaans dat de kans op terugval bij het stopzetten van de behandeling niet opweegt tegen de kans op dysglykemie (56). Het opstarten van depotmedicatie tijdens de zwangerschap wordt afgeraden omdat dit minder mogelijkheden biedt om de dosis flexibel aan te passen, al stellen Barnes et al. (55) dat een vrouw die succesvol behandeld wordt met depotmedicatie die behandeling best voortzet, zeker als de kans op terugval groot is.

De normale fysiologische veranderingen die tijdens een zwangerschap optreden lokken een aantal metabole veranderingen uit die in combinatie met de medicamenteuze behandeling de kans op zwangerschapsdiabetes kunnen verhogen.

De effectiviteit en nevenwerkingen van de medicatie moeten doorheen de zwangerschap zorgvuldig worden opgevolgd. Er treden in die periode immers substantiële veranderingen in de farmacokinetische eigenschappen van de medicatie op, waardoor de dosis mogelijk in elk trimester van de zwangerschap moet worden aangepast. De activiteit van de leverenzymen, de CYP-enzymen, veranderen bijvoorbeeld tijdens de zwangerschap. Zo neemt de activiteit van CYP3A4, CYP2D6 en CYP2C9 toe tijdens de zwangerschap. Daardoor kan het nodig zijn de dosis van middelen die door die enzymen gemetaboliseerd worden te verhogen. De activiteit van andere CYP-enzymen neemt daarentegen af tijdens de zwangerschap. Dit is het geval voor CYP1A2 en CYP2C19. Middelen die door deze enzymen gemetaboliseerd worden moeten tijdens de zwangerschap lager gedoseerd worden om ongewenste nevenwerkingen te voorkomen. In **tabel 4** wordt een overzicht gegeven van de CYP-enzymen die betrokken

zijn bij de metabolisatie van verschillende antipsychotica.

Doorgaans zal de dosis olanzapine en clozapine moeten worden verlaagd omdat deze antipsychotica worden gemetaboliseerd via CYP1A2 en dit enzym minder actief wordt naarmate de zwangerschap vordert. De dosis van andere antipsychotica, zoals risperdal, moet mogelijk worden verhoogd omdat de enzymen waardoor ze gemetaboliseerd worden tijdens de zwangerschap meer actief worden. Bovendien zullen er individuele variaties zijn naargelang een patiënt een snelle dan wel een trage metaboliseerder is. Het kan dan ook nuttig zijn regelmatig de bloedspiegel te bepalen. Dit dient bij gebruik van clozapine sowieso regelmatig te gebeuren maar kan tijdens de zwangerschap ook bij gebruik van andere antipsychotica aangegeven zijn. Niet alleen tijdens een zwangerschap, maar ook meer algemeen is er groeiende evidentie dat *Therapeutic Drug Monitoring*, het meten van de concentratie van medicatie in het bloed, nuttig kan zijn bij het gebruik van antipsychotica om bijvoorbeeld *ultra-rapid of very slow metabolizers* te identificeren (59–61). Tegenwoordig is het voor de meeste CYP-enzymen mogelijk om via genetische screening genetische afwijkingen in het metabolisatieproces vast te stellen.

Als tijdens een zwangerschap blijkt dat de bloedspiegel sterk is verlaagd en onder het therapeutisch niveau ligt, dan wordt een dosisaanpassing aanbevolen. Om dit te kunnen evalueren wordt idealiter de bloedspiegel voorafgaand aan de zwangerschap bepaald om op die manier een vergelijkingspunt te hebben. Vanzelfsprekend moeten mogelijke interacties van antipsychotica met eventuele andere medicatie

ook steeds worden nagegaan. Een overzicht van de bloedspiegels waarbij verschillende psychofarmaca therapeutisch werkzaam zijn, vindt men in het artikel van Hiemke et al. (108).

Zeker in de maanden die voorafgaan aan de bevalling wordt aangeraden de dosis antipsychotica zo laag mogelijk te houden om de kans op nevenwerkingen en ontweningsverschijnselen bij het pasgeboren kind te minimaliseren. Toxische effecten van antipsychotica die bij pasgeborenen geobserveerd werden zijn o.a. tremor, dystonie, motorische rusteloosheid, en hypertonie (38, 39).

5. Antidepressiva tijdens de zwangerschap

5.1. Aangeboren afwijkingen

Omdat de bevindingen uit verschillende studies inconsistent zijn, bestaat er heel wat onduidelijkheid over een eventuele samenhang tussen het gebruik van SSRI tijdens de zwangerschap en het voorkomen van bepaalde congenitale afwijkingen. Een aantal recente meta-analyses hebben die onduidelijkheid niet kunnen opheffen want ook deze meta-analyses leverden inconsistente resultaten op. In vier van deze meta-analyses werd er geen verband gevonden tussen gebruik van antidepressiva tijdens de zwangerschap en de incidentie van congenitale afwijkingen bij het kind (66–69). Twee meta-analyses rapporteerden een verband tussen het gebruik van paroxetine en hartafwijkingen (70, 71). In de twee meest recente meta-analyses (72, 73) werd een samenhang geobserveerd tussen het gebruik van antidepressiva en het *poor neonatal adaptation syndrome* (PNAS). Het PNAS omvat o.a. verstoorde spierspanning, eet- en slaapproblemen, nervositeit, ademhalingsproblemen, lage apgar-score enz. en zou dus significant meer voorkomen bij de pasgeborenen van moeders die tijdens de zwangerschap antidepressiva gebruikten (OR = 5,07, 95% betrouwbaarheidsinterval: 3,25-7,90, (72). Noch de tricyclische antidepressiva, noch de SNRI's werden in verband gebracht met aangeboren afwijkingen, maar hierover is veel minder literatuur beschikbaar (74, 75).

De studies geïncludeerd in de meta-analyses zijn methodologisch vaak erg verschillend. De grootste studies zijn doorgaans retrospectief en gebaseerd op databanken, wat betekent dat er gegevens worden gebruikt die initieel niet verzameld werden om de onderzoeksvraag van een studie te beantwoorden. Heel wat data over blootstelling

Tabel 4: Belangrijkste CYP-enzymen bij de metabolisatie van antipsychotica [naar: (58)].

CYP-enzym	Gemetaboliseerde antipsychotica	Verandering activiteit CYP-enzym tijdens de zwangerschap
CYP1A2	Clozapine Haloperidol Olanzapine	Activiteit neemt toe
CYP2D6	Aripiprazol Haloperidol Risperidon Sertindol	Activiteit neemt af
CYP3A4	Aripiprazol Haloperidol Olanzapine Quetiapine Sertindol Ziprasidon	Activiteit neemt toe

Tabel 5: Samenvattende informatie over de meest gebruikte antipsychotica tijdens de zwangerschap.

Antipsychoticum	FDA code	Teratogene effecten	Andere effecten
Amisulpride	Niet op de markt in de VS	Dieronderzoek duidde niet op teratogeniciteit.	Uit dieronderzoek bleek dat systematische blootstelling aan dosissen vergelijkbaar met de maximale dosis bij mensen geassocieerd was met toegenomen implantatieverlies, slechtere botvorming en verminderde gewichtstoename bij de jongen.
Aripiprazol	C	Dieronderzoek leverde evidentie voor teratogeniciteit, en ook bij de mens werd aripiprazol geassocieerd met teratogeniciteit. Een oorzakelijk verband kon echter niet worden aangetoond.	In dieronderzoek gaf aripiprazole in dosissen die veel hoger lagen dan de aanbevolen maximumdosis aanleiding tot ' <i>developmental toxicity</i> ' en een lager gewicht van de foetus.
Clozapine	B	In onderzoek bij dieren behandeld met hoge dosissen clozapine werd geen evidentie voor teratogeniciteit vastgesteld.	
Olanzapine	C	In dieronderzoek met olanzapine in dosissen die veel hoger waren dan de toegelaten maximale dosis bij de mens werd geen evidentie gevonden voor teratogeniciteit.	Orale toediening van olanzapine bij dieren werd bij bepaalde dosissen geassocieerd met lager gewicht van de foetus, tragere ontwikkeling van de foetus, langere zwangerschap en een toename van het aantal doodgeboorten.
Quetiapine	C	Dierstudies leveren geen evidentie voor teratogeniciteit.	
Risperidon	C	In dieronderzoek werd geen evidentie voor teratogeniciteit gevonden wanneer risperidon werd toegediend tijdens de periode van organogenese in dosissen die tot 9 maal hoger lagen dan de maximale dosis bij mensen.	In dieronderzoek werd een toename van doodgeboorten en sterfte van de jongen tijdens de eerste 4 levensdagen vastgesteld.
Sertindol	C	Dierstudies leverden geen evidentie voor teratogeniciteit bij dosissen die 2 tot 5 maal hoger lagen dan de maximale aanbevolen dosis bij mensen.	
Ziprasidon	C	In dieronderzoek bleek ziprasidon toxische ontwikkelingseffecten te hebben, inclusief mogelijke teratogene effecten, en dit bij dosissen vergelijkbaar met therapeutische dosissen bij mensen.	
Haloperidol	C	In dierstudies induceerde haloperidol zelden congenitale afwijkingen.	
Paliperidon	C	In dieronderzoek gaf paliperidone toegediend tijdens de organogenese in dosissen die veel hoger waren dan de maximaal toegelaten dosis bij de mens geen aanleiding tot teratogeniciteit.	Maternotoxische dosissen gaven bij konijnen aanleiding tot toegenomen foetaal overlijden.

Opmerking 1: de bevindingen van dieronderzoek kunnen niet zonder meer gegeneraliseerd worden naar de mens.

Opmerking 2: van nagenoeg alle antipsychotica werd aangetoond dat ze in de moedermelk terechtkomen en via borstvoeding de zuigeling bereiken. Borstvoeding wordt dan ook afgeraden voor moeders die behandeld worden met antipsychotica.

Opmerking 3: de gegevens in deze tabel zijn gebaseerd op informatie van de volgende websites: <https://www.tga.gov.au/> en <http://www.drugs.com/pregnancy-categories.html>.

Effect op de neonatus	Borstvoeding	Gegevens bij mens
<p>Pasgeborenen die tijdens het derde trimester van de zwangerschap werden blootgesteld aan antipsychotica, kunnen extrapiramidale neurologische problemen en/of ontweningsverschijnselen vertonen. In postmarketingrapporten werden o.a. agitatie hypertonie, tremor, slaperigheid, ademnood en problemen bij het voeden vermeld. De ernst van deze symptomen varieerde. Soms verdwenen deze symptomen spontaan, in andere gevallen hadden de pasgeborenen bijkomende medische zorg of controle nodig.</p> <p>Alle pasgeborenen moeten dan ook nauwkeurig opgevolgd worden om de ernst van deze nevenwerkingen te evalueren.</p>	<p>Het is niet bekend of amisulpride of zijn metabolieten bij mens of dier worden afgescheiden in de moedermelk. Borstvoeding wordt dan ook afgeraden tijdens een behandeling met amisulpride.</p>	<p>Geen gepubliceerde informatie over menselijke zwangerschappen beschikbaar.</p>
	<p>Aripiprazol werd teruggevonden in de moedermelk bij ratten. Aripiprazol wordt afgescheiden in de moedermelk en bijgevolg worden vrouwen die aripiprazol innemen afgeraden borstvoeding te geven</p>	<p>In drie gevalsstudies werd de veiligheid van aripiprazol tijdens zwangerschappen bij de mens onderzocht (62–64): in 2 van de drie gevallen waren de kinderen volledig gezond, in het derde geval traden voorbijgaande symptomen van slechte neonatale aanpassing op maar was het kind ook volledig gezond.</p>
	<p>Een gevalsstudie suggereerde dat clozapine in moedermelk terechtkomt en een concentratie kan bereiken die 2 à 3 keer hoger is dan de plasmaconcentratie bij de moeder. Vrouwen die behandeld worden met clozapine worden afgeraden om borstvoeding te geven.</p>	<p>In een aantal gevalsstudies werden majeure congenitale afwijkingen, metabole zwangerschapscomplicaties, een negatieve zwangerschapsuitkomst en perinatale nevenwerkingen geassocieerd met het gebruik van clozapine in verschillende zwangerschapsfasen.</p>
	<p>Olanzapine wordt afgescheiden in de moedermelk met naar schatting een concentratie van 1,8% van de dosis van de moeder. Vrouwen behandeld met olanzapine worden afgeraden borstvoeding te geven.</p>	<p>Postmarketing surveillancegegevens registreerden een aantal majeure structurele afwijkingen, maar de frequentie zou niet hoger liggen dan in de algemene populatie.</p>
	<p>Quetiapine wordt afgescheiden in de moedermelk, al is niet duidelijk in welke concentratie. Uit onderzoek bij ratten bleek dat de concentratie quetiapine in moedermelk hoger was dan de plasmaconcentratie.</p>	<p>Bij spontane rapportering bij de fabrikant van zwangerschap bij patiënten behandeld met quetiapine was de uitkomst vaak niet bekend, of werd tijdens de zwangerschap nog andere medicatie ingenomen. Hoewel er een aantal gevallen waren waarin congenitale afwijkingen geobserveerd werden, was er geen sprake van een terugkerend patroon van afwijkingen. Verschillende gevalsstudies beschrijven de geboorte van perfect gezonde baby's na inname van quetiapine tijdens de zwangerschap. In een kleine prospectieve studie van McKenna et al. (48) werd geen evidentie gevonden voor teratogeniciteit van quetiapine en ook de gezondheid van moeder en kind leken niet beïnvloed te worden door quetiapinegebruik tijdens de zwangerschap.</p>
	<p>Risperidon komt in de moedermelk terecht en borstvoeding wordt bijgevolg afgeraden.</p>	<p>De resultaten van prospectief onderzoek (McKenna et al. 2005), gevalsstudies en postmarketing surveillance zijn eerder geruststellend. Er werd slechts sporadisch melding gemaakt van congenitale afwijkingen en gecompliceerde zwangerschapsuitkomsten. In een review over 201 zwangerschappen (38) worden een aantal geboortedefecten en peri- en postnatale complicaties gerapporteerd, maar doorgaans was er sprake van <i>confounding</i> door concomitante medicatie.</p>
	<p>Er zijn geen gegevens beschikbaar over de excretie van sertindole in moedermelk.</p>	<p>Niet beschikbaar.</p>
	<p>Ziprasidon komt in de moedermelk terecht.</p>	<p>Niet beschikbaar.</p>
	<p>Uit dieronderzoek blijkt dat paliperidone in de moedermelk terechtkomt. Bij de mens werd dit ook voor risperidon aangetoond.</p>	<p>Bij mensen is er sinds 1966 informatie beschikbaar over het optreden van congenitale afwijkingen (vooral misvorming van de ledematen) bij kinderen die tijdens de zwangerschap waren blootgesteld aan haloperidol. Een kleine prospectieve studie (65) vond hiervoor geen evidentie maar de kleine steekproef van deze studie maakt conclusies moeilijk.</p> <p>Er zijn geen gegevens beschikbaar over de veiligheid van paliperidone tijdens zwangerschap bij de mens.</p>

Opmerking 4: betekenis FDA code: B = Dieronderzoek wees niet op risico's voor de foetus maar er zijn geen goed gecontroleerde studies uitgevoerd bij zwangere vrouwen, C = Dieronderzoek wees op nadelige effecten voor de foetus en er is geen goed gecontroleerd onderzoek gebeurd bij zwangere vrouwen. Mogelijke voordelen van de behandeling kunnen echter het gebruik rechtvaardigen ondanks de risico's.

aan antidepressiva zijn dan ook niet geverifieerd. Men baseert zich uitsluitend op het verstrekken van voorschriften, daadwerkelijke inname kan niet worden gecontroleerd. Controle over een aantal belangrijke storende variabelen is evenmin mogelijk. Nochtans zijn die storende variabelen belangrijk vermits – zoals eerder al werd aangehaald – heel wat elementen die geassocieerd zijn met neonatale afwijkingen veel frequenter voorkomen bij vrouwen met een psychiatrische aandoening. Voorbeelden van dergelijke factoren zijn excessief roken, overmatig alcoholgebruik, vitaminetekort, obesitas, enz.

Om van teratogeniciteit te kunnen spreken moet er een verband worden aangetoond tussen de blootstelling aan een bepaald product en een bepaalde afwijking. Het risico op een afwijking moet hoger liggen dan het basisrisico dat zo'n 2% à 3% bedraagt. Hoewel er gegevens zijn die wijzen op een mogelijke kleine toename in het risico op congenitale afwijkingen bij blootstelling aan antidepressiva tijdens de zwangerschap, en dan in het bijzonder bepaalde SSRI's, zijn er onvoldoende kwalitatieve data beschikbaar om hieromtrent een duidelijke conclusie te formuleren.

5.2. Obstetrische complicaties

Vroeggeboorte en laag geboortegewicht zouden 2 tot 3 keer meer voorkomen bij gebruik van antidepressiva tijdens de zwangerschap (76–79). Davidson et al. (77) stelden vast dat kinderen die tijdens de zwangerschap waren blootgesteld aan antidepressiva bovendien kleiner waren en een kleinere hoofdomtrek hadden.

Wisner et al. (80) daarentegen vonden een vergelijkbaar aantal vroeggeboortes bij vrouwen die behandeld werden met SSRI (21%) en vrouwen met een depressie die niet behandeld werden met SSRI (23%). Bij gezonde vrouwen bedroeg het percentage vroeggeboortes 6%. Er werd wel geen verschil gevonden tussen de kinderen uit deze drie groepen met betrekking tot geboortegewicht, lengte en hoofdomtrek.

Ook hier stelt zich uiteraard het probleem van de verstorende variabelen waarvoor vaak niet gecontroleerd wordt.

5.3. Samenvattend

Het is moeilijk algemene richtlijnen te formuleren over het gebruik van anti-depressiva tijdens de zwangerschap (58). De richtlijnen van de Nederlandse Vereniging voor Obstetrie en Gynaecologie (NVOG)

over SSRI-gebruik tijdens zwangerschap en lactatie (<http://www.nvk.nl/Portals/0/richtlijnen/SSRI/SSRI.pdf>) kan als houvast gebruikt worden.

Als groep worden SSRI's niet geassocieerd met congenitale afwijkingen of zwangerschapscomplicaties (81, 82). Dit geldt ook indien SSRI's gecombineerd worden met benzodiazepines (83). Indien er toch een effect gevonden wordt, dan is dit effect slechts klein (84).

6. Lithium

Ouder retrospectief onderzoek over het gebruik van lithium tijdens de zwangerschap leek te wijzen op een verhoogde kans op hartafwijkingen, in het bijzonder de ziekte van Ebstein, een congenitale hartafwijking waarbij de tricuspidalklep zich op een andere plaats bevindt dan normaal en deels vergroeid is met het tussenschot van de kamers. Hierdoor is de rechterkamer kleiner en wordt het bloed minder efficiënt naar de longen gepompt (85). Meer recent onderzoek heeft de bezorgdheid wat afgezwakt en schat de incidentie van hartafwijkingen op zo'n 0,05% à 0,1%, wat 20 tot 40 keer hoger is dan het risico in de algemene populatie (86).

Er zijn ook gegevens die suggereren dat lithium geassocieerd zou zijn met een beperkte verhoging van het risico op afwijkingen in de neurale buis (87), maar dit werd in een recente meta-analyse niet aangetoond (88).

Lithium gaat volledig door de placenta heen en verdeelt zich evenredig over de bloedsomloop van het kind en de moeder. Ongewenste perinatale uitkomsten bij het kind zijn meer frequent als de bloedspiegel bij de bevalling hoog is (89). Blootstelling aan lithium werd in verband gebracht met o.a. hartritmestoornissen, diabetes insipidus, slecht functionerende schildklier, *floppy baby syndrome*, enz. (87, 90). De meeste van deze gegevens komen echter uit gevalsstudies.

Er zijn bijzonder weinig gegevens beschikbaar over de mogelijke neurologische problemen van kinderen die in de baarmoeder werden blootgesteld aan lithium. De beschikbare gegevens zijn echter eerder geruststellend. Er bleken geen verschillen tussen kinderen die tijdens de zwangerschap werden blootgesteld aan lithium en kinderen die tijdens de zwangerschap niet aan lithium werden blootgesteld, zelfs wanneer deze kinderen gevolgd werden tot in de adolescentie (91, 92).

Hoewel het gebruik van lithium tijdens de zwangerschap bepaalde risico's met zich meebrengt, is het standpunt dat lithium tijdens de zwangerschap niet mag worden gebruikt inmiddels verlaten. De risico's verbonden aan het gebruik van lithium dienen te worden afgewogen tegen de risico's verbonden aan een plots herval na het (abrupt) stopzetten van lithium (58). Welke beslissing er ook genomen wordt omtrent het gebruik van lithium tijdens de zwangerschap, gespecialiseerde begeleiding is ten zeerste aangewezen. Men moet o.a. bedacht zijn op het risico op polyhydramnion en eraan denken tijdens de bevalling een drip te gebruiken om de aders open te houden indien tijdens de zwangerschap lithium werd gebruikt.

7. Anti-epileptica (valproaat, carbamazepine, lamotrigine)

Ondertussen is al een aantal decennia geweten dat prenatale blootstelling aan anti-epileptica geassocieerd is met een toename van mineure en majeure congenitale afwijkingen.

Congenitale afwijkingen lijken 2 à 3 keer meer voor te komen bij de kinderen van vrouwen die anti-epileptica innamen tijdens de zwangerschap dan in de algemene populatie (93, 94). Een behandeling met een combinatie van anti-epileptica geeft aanleiding tot een grotere kans op congenitale afwijkingen dan monotherapie (95). Voor bepaalde anti-epileptica werd m.b.t. het optreden van congenitale afwijkingen een dosis-responseeffect gesuggereerd (95, 96).

Nagenoeg alle anti-epileptica van de eerste generatie (waaronder valproaat en carbamazepine) bleken geassocieerd met een verhoogde kans op congenitale afwijkingen en dit was in het bijzonder het geval voor valproaat. Vooral valproaat blijkt een sterk teratogeen effect te hebben. Het gebruik van valproaat tijdens de zwangerschap blijkt sterk geassocieerd te zijn met een verhoogd risico op defecten van de neurale buis, een gespleten verhemelte, klompvoet, hypospadië en hartafwijkingen (97). Ook carbamazepine blijkt teratogene effecten te hebben. Zo blijkt de kans op spina bifida en een gespleten verhemelte verhoogd bij het gebruik van carbamazepine tijdens de zwangerschap. Over lamotrigine zijn er relatief weinig gegevens beschikbaar, maar de beschikbare gegevens lijken erop te wijzen dat lamotrigine weinig teratogeen zou zijn (58, 98).

Concrete cijfers komen bv. uit de studie van Källén et al. (42), waarin wordt

vastgesteld dat gebruik van anti-epileptica tijdens de zwangerschap de kans op relatief ernstige congenitale afwijkingen significant doet toenemen (OR = 1,55, 95% BI: 1,36 – 1,76). De kans op relatief ernstige congenitale afwijkingen was significant hoger na polytherapie (OR = 3,17, 95% BI: 2,4 – 4,19) dan na monotherapie (OR = 1,3, 95% BI: 1,19 – 1,58). Dit verschil trad ook op wanneer valproaatgebruik niet in de analyse betrokken werd. Werd er enkel gekeken naar mono- of polytherapie waarbij valproaat gebruikt werd, dan was er een OR van 2,3 (95% BI: 1,82 – 2,91) bij valproaatmonotherapie en een OR van 4,98 (95% BI: 3,40 – 7,30) bij valproaat in polyfarmacie.

Gebruik van anti-epileptica tijdens het tweede en derde zwangerschapstrimester leidde tot een significante toename van het risico van vroeggeboorte (OR = 1,39, 95% BI: 1,09 – 1,71) en dit effect was meer uitgesproken in geval van polyfarmacie (OR = 1,80, 95% BI: 1,03 – 3,13). Als de 3 meest gebruikte anti-epileptica (natriumvalproaat, carbamazepine en lamotrigine) elk apart werden bestudeerd, dan bleek enkel natriumvalproaat geassocieerd met een significant verhoogd risico op vroeggeboorte (OR = 1,61, 95% BI: 1,16 – 2,98). Ook de kans op neonatale morbiditeit bleek enkel bij gebruik van natriumvalproaat significant toe te nemen.

Gebruik van anti-epileptica tijdens het eerste trimester de zwangerschap blijkt dus geassocieerd met een toegenomen kans op congenitale afwijkingen. Dit effect blijkt het meest uitgesproken voor natriumvalproaat, waarvan het gebruik sterk geassocieerd bleek met defecten van de neurale buis, een gespleten verhemelte, klompvoet, hypospadië en hartafwijkingen. De risico's verbonden aan het gebruik van anti-epileptica tijdens het tweede en derde trimester van de zwangerschap lijken meer beperkt.

8. Benzodiazepines

In recente richtlijnen over het gebruik van benzodiazepines tijdens zwangerschap en lactatie (<http://www.nvog-documenten.nl/uploaded/docs/richtlijn%20benzodiazepinegebruik%20in%20de%20zwangerschap%20en%20tijdens%20de%20lactatie.pdf>) wordt gesteld dat er geen aanwijzingen zijn dat het gebruik van benzodiazepines tijdens de zwangerschap het risico op congenitale afwijkingen verhoogt. Tijdens de zwangerschap dienen benzodiazepines in de laagst mogelijke effectieve dosis te worden gebruikt. Bij chronisch gebruik of

hoge dosering gebeurt de bevalling het best onder medische controle in een ziekenhuis met een afdeling neonatologie. De neonatus die tijdens de zwangerschap werd blootgesteld aan benzodiazepines kan ontweningsverschijnselen of het *floppy infant syndrome* vertonen. Hierover moet voldoende informatie worden gegeven aan de ouders.

Men staat eerder terughoudend tegenover borstvoeding in combinatie met benzodiazepinegebruik. Bij intermitterend of chronisch gebruik van benzodiazepines wordt borstvoeding zelfs afgeraden (58).

9. Electroconvulsietherapie (ECT)

Voor de klassieke indicaties kan ECT ook tijdens de zwangerschap veilig gebruikt worden. ECT roept in de samenleving echter heel wat vooroordelen en stigma op, waardoor het gebruik in het algemeen en bij zwangerschap eerder beperkt blijft.

Nochtans suggereren de resultaten van een aantal meta-analyses dat ECT een effectieve en relatief veilige methode is voor de behandeling van psychiatrische problemen tijdens de zwangerschap (99–101). Deze conclusie moet echter met de nodige voorzichtigheid worden benaderd, vermits de beschikbare gegevens hoofdzakelijk gebaseerd zijn op gevalsstudies omdat prospectief onderzoek over zwangerschap en ECT nagenoeg onbestaande is. Zo is de meta-analyse van Anderson en Reti (100) gebaseerd op 339 gepubliceerde gevalsstudies van vrouwen die behandeld werden met ECT tijdens hun zwangerschap. In totaal rapporteerden deze auteurs 11 foetale complicaties die het gevolg konden zijn van ECT, waaronder 1 overlijden van de foetus ten gevolge van status epilepticus, 1 miskraam binnen de 24u na ECT, 8 gevallen van voorbijgaande aritmie en 1 geval van meervoudige corticale en wittestofinfarcten na meerdere ECT-sessies tijdens de zwangerschap.

In het algemeen stelt men dat ECT tijdens de zwangerschap bij ongeveer 10% van de gevallen tot ongewenste effecten leidt zonder dat een causale samenhang bewezen kan worden. Bijgevolg adviseert men steeds voorzichtig te zijn bij het gebruik van ECT tijdens de zwangerschap, en dit in elk trimester van de zwangerschap (102). De anesthetica die tijdens ECT gebruikt worden (propofol, methohexital) zijn algemene anesthetica die via de placenta de foetus bereiken (103, 104), maar ze worden niet geassocieerd met aangeboren afwijkingen. Als propofol of methohexital

echter vlak voor de bevalling worden toegediend, kan dit aanleiding geven tot een vertraging van het hartritme van de foetus en tot tijdelijke sedatie bij de pasgeborene. Omdat algemene anesthetica tot sedatie van de foetus kunnen leiden is het van belang de foetus tijdens ECT op te volgen. Tijdens ECT wordt de motorische activiteit van de patiënt beperkt door toediening van succinylcholine. De hoeveelheid succinylcholine die doorheen de placenta gaat is verwaarloosbaar en het product geeft voor zover bekend geen aanleiding tot aangeboren afwijkingen. In België worden propofol en methohexital niet gebruikt als anesthetica bij ECT, maar wel ketamine of etomidaat. Recent dieronderzoek toonde aan dat ketamine de normale ontwikkeling van de hersenen kan verstoren, waardoor er vragen rijzen over het gebruik van dit product bij pasgeborenen, kinderen en zwangere vrouwen (105). Etomidaat zou geen teratogene effecten hebben, maar werd in dieronderzoek wel geassocieerd met embryocide (<http://www.drugs.com/pro/etomidate.html>). Wil men etomidaat gebruiken tijdens de zwangerschap dan dienen de mogelijke voordelen van het gebruik van het product te worden afgewogen tegenover de mogelijke risico's.

Over het gebruik van rTMS (*repetitive Transcranial Magnetic Stimulation*) is nog weinig bekend. Uit een recent studie van Hizli et al. (106) bleek dat rTMS goed verdragen werd en klinisch effectief was in een groep van 30 zwangere vrouwen die behandeld werden voor een depressie. Preliminaire bevindingen suggereren bovendien dat de motorische en cognitieve ontwikkeling van kinderen van moeders die tijdens de zwangerschap behandeld werden met rTMS, niet verstoord was wanneer ze tussen de 18 en 62 maanden oud waren (107).

10. Zorg tijdens de zwangerschap

Het is van groot belang ervoor te zorgen dat de prenatale zorg voor vrouwen met een psychiatrische aandoening minstens even goed is als die voor andere vrouwen. Zwangere vrouwen met een psychiatrische stoornis hebben soms echter de neiging om van de zorgradar te verdwijnen, vaak uit angst om hun kind kwijt te raken. Nochtans is het belangrijk dat net deze vrouwen een goede prenatale zorg krijgen. Het risico op somatische zwangerschapscomplicaties is bij hen weliswaar slechts licht toegenomen, maar vooral de kans op psychische problemen neemt tijdens de zwangerschap sterk toe. Dit kan ernstige risico's inhouden voor zowel

moeder als kind. Die prenatale zorg wordt het best opgenomen door een multidisciplinair team, waarbij er een nauwe samenwerking bestaat tussen de verschillende betrokken disciplines (psychiater, psycholoog, gynaecoloog, huisarts, vroedvrouw, maatschappelijk werker, pediatr...). Op die manier kan de psychische toestand van de vrouw van nabij worden gevolgd en kunnen eventuele veranderingen in de toestand van de aanstaande moeder zo snel en accuraat mogelijk worden opgemerkt. Zo kan er – indien nodig – tijdig worden ingegrepen. Men moet trachten vroege tekenen van terugval te herkennen en een zorgplan te ontwikkelen dat in werking kan treden bij terugval. Ook het fysieke welbevinden van de vrouw moet vanzelfsprekend nauwkeurig worden opgevolgd.

De behandelende psychiater dient zeker nauw contact te houden met de gynaecoloog, enerzijds om te vermijden dat deze de patiënte aanraadt haar medamenteuze behandeling stop te zetten, en anderzijds om erop toe te zien dat de patiënte adequaat wordt opgevolgd tijdens de zwangerschap. Praktisch kan een 'heen-en-weerschriftje' hierbij een nuttig hulpmiddel zijn.

De groei van de foetus moet goed worden opgevolgd wegens de verhoogde kans op verstoorde groei bij een behandeling met antipsychotica, waarbij zowel het risico op een hoog als op een laag geboortegewicht kan toenemen. Laat in de zwangerschap kan bij vrouwen behandeld met atypische antipsychotica via echografie de grootte van de foetus bepaald worden om na te gaan of een keizersnede eventueel noodzakelijk is.

Indien een patiënte tijdens de zwangerschap met lithium behandeld werd, dient men de dosis naar het einde van de zwangerschap toe te verminderen en de behandeling vlak voor de bevalling stop te zetten. Tijdens de bevalling wordt dan via een baxter vocht toegediend om de aders open te houden.

De vrouwen dienen goed te worden voorbereid op de bevalling en de postnatale periode. Het is dan ook van belang om tijdig te starten met prenatale lessen en hen zo goed mogelijk voor te bereiden op de kraamperiode. Dit kan bijvoorbeeld door een bezoek aan het bevallingskwartier, aan neonatologie, enz. Daarnaast moet er ook een ondersteunend netwerk worden opgezet om de vrouw na de geboorte bij te staan bij de zorg voor de baby. Indien er kort voor de bevalling sprake is van een crisissituatie, kan er vanaf 10 dagen voor de

bevalling gedacht worden aan een opname van de moeder op een moeder-kindunit.

11. Conclusie

Zoals veel vrouwen hebben ook vrouwen met schizofrene psychose vaak een sterke kinderwens. De vervulling van die wens is door hun pathologie niet vanzelfsprekend en er bestaat heel wat onduidelijkheid en onzekerheid over de risico's verbonden aan een zwangerschap bij vrouwen met een psychotische aandoening.

Wegens ethische redenen is het begrijpelijk dat er weinig systematisch, gestructureerd onderzoek bestaat rond de effectiviteit en de risico's verbonden aan de medamenteuze behandeling van psychose tijdens een zwangerschap. De beschikbare gegevens zijn dan ook fragmentarisch en bieden weinig houvast of richting. Wel is het zo dat deze gegevens niet wijzen op een significante toename van aangeboren afwijkingen en andere zwangerschaps- en geboortecomplicaties bij vrouwen die tijdens de zwangerschap behandeld werden met antipsychotica. Voorzichtigheid blijft uiteraard geboden, al is men het er wel over eens dat niet behandelen van een psychotische aandoening tijdens de zwangerschap meer risico's met zich meebrengt – zowel voor moeder als kind – dan wel behandelen. Door de complexe omstandigheden waarin de aanstaande moeder met psychose zich bevindt, is een optimale begeleiding van de zwangerschap cruciaal. Die begeleiding begint bij voorkeur al voor de zwangerschap en loopt ook na de bevalling verder. Idealiter gebeurt de begeleiding door een multidisciplinair team, maar ook voor de onmiddellijke omgeving van de vrouw is een cruciale rol weggelegd. Het sociale netwerk van de vrouw bepaalt namelijk in welke mate zij in staat is om voor een kind te zorgen.

Nota's

1. Vruchtbaarheidscijfer: het aantal levendgeborenen per jaar per 1.000 vrouwen tussen de leeftijd van 15-45 jaar.
2. Gebaseerd op NICE, 2014, <https://www.nice.org.uk/guidance/cg192/chapter/1-recommendations>.

Referenties

1. Haukka J, Suvisaari J, Lonnqvist J. Fertility of patients with schizophrenia, their siblings, and the general population: a cohort study from 1950 to 1959 in Finland. *Am J Psychiatry* [Internet]. 2003 [geciteerd 23 maart 2016]; Geraadpleegd van: <http://ajp.psychiatryonline.org/doi/abs/10.1176/appi.ajp.160.3.460>.

2. Bundy H, Stahl D, MacCabe JH. A systematic review and meta-analysis of the fertility of patients with schizophrenia and their unaffected relatives: Fertility in schizophrenia. *Acta Psychiatr Scand* 2011;123(2):98-106.
3. Vigod SN, Seeman MV, Ray JG, et al. Temporal trends in general and age-specific fertility rates among women with schizophrenia (1996-2009): A population-based study in Ontario, Canada. *Schizophr Res* 2012;139(1-3):169-75.
4. Jones I, Chandra PS, Dazzan P, Howard LM. Bipolar disorder, affective psychosis, and schizophrenia in pregnancy and the post-partum period. *Lancet Lond Engl* 2014;384(9956):1789-99.
5. Howard LM. Fertility and pregnancy in women with psychotic disorders. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2005;119(1):3-10.
6. McNeil TF, Kaij L, Malmquist-Larsson A. Pregnant women with nonorganic psychosis: life situation and experience of pregnancy. *Acta Psychiatr Scand* 1983;68(6):445-57.
7. Floyd RL, Decoufle P, Hungerford DW. Alcohol use prior to pregnancy recognition. *Am J Prev Med* 1999;17(2):101-7.
8. Lambers DS, Clark KE. The maternal and fetal physiologic effects of nicotine. *Semin Perinatol* 1996;20(2):115-26.
9. Kelly-Weeder S, Cox CL. The impact of lifestyle risk factors on female infertility. *Women Health* 2006;44(4):1-23.
10. Wendell AD. Overview and Epidemiology of Substance Abuse in Pregnancy. *Clin Obstet Gynecol* 2013;56(1):91-6.
11. Mohsin M, Bauman AE. Socio-demographic factors associated with smoking and smoking cessation among 426,344 pregnant women in New South Wales, Australia. *BMC Public Health* 2005;5:138.
12. Jaakkola N, Jaakkola MS, Gissler M, Jaakkola JJ. Smoking during pregnancy in Finland: determinants and trends, 1987-1997. *Am J Public Health* 2001;91(2):284-6.
13. Armstrong EM, Abel EL. Fetal alcohol syndrome: the origins of a moral panic. *Alcohol Alcohol Oxf Oxf* 2000;35(3):276-82.
14. Taylor CL, Stewart R, Ogden J, et al. The characteristics and health needs of pregnant women with schizophrenia compared with bipolar disorder and affective psychoses. *BMC Psychiatry* [Internet]. 2015 [geciteerd 23 maart 2016];15(1). Geraadpleegd van: <http://www.biomedcentral.com/1471-244X/15/88>.
15. O'Connor MJ, Kasari C. Prenatal alcohol exposure and depressive features in children. *Alcohol Clin Exp Res* 2000;24(7):1084-92.
16. Nykjaer C, Alwan NA, Greenwood DC, Simpson NAB, Hay AWM, White KLM, et al. Maternal alcohol intake prior to and during pregnancy and risk of adverse birth outcomes: evidence from a British cohort. *J Epidemiol Community Health* 2014;68(6):542-9.
17. Jones KL, Smith DW. Recognition of the fetal alcohol syndrome in early infancy. *Lancet Lond Engl* 1973;302(7836):999-1001.
18. Mattson SN, Riley EP. Implicit and explicit memory functioning in children with heavy prenatal alcohol exposure. *J Int Neuropsychol Soc JINS* 1999;5(5):462-71.
19. Hug TE, Fitzgerald KM, Cibis GW. Clinical and electroretinographic findings in fetal alcohol syndrome. *J AAPOS Off Publ Am Assoc Pediatr Ophthalmol Strabismus Am Assoc Pediatr Ophthalmol Strabismus* 2000;4(4):200-4.
20. Singh S, Sedgh G, Hussain R. Unintended pregnancy: worldwide levels, trends, and outcomes. *Stud Fam Plann* 2010;41(4):241-50.
21. Finer LB, Zolna MR. Unintended pregnancy in the United States: incidence and disparities, 2006. *Contraception* 2011;84(5):478-85.
22. Spielvogel A, Wile J. Treatment and outcomes of psychotic patients during pregnancy and childbirth. *Birth Berkeley Calif* 1992;19(3):131-7.
23. Goldman LS. Medical illness in patients with schizophrenia. *J Clin Psychiatry* 1999;60(Suppl 21):10-5.
24. Meyer JM, Nasrallah HA. Medical illness and schizophrenia [Internet]. Washington, DC: American Psychiatric Pub.; 2009 [geciteerd 24 maart 2016]. Geraadpleegd van: <http://appi.org>.
25. Seeman MV. Clinical interventions for women with schizophrenia: pregnancy. *Pregnancy in women with schizophrenia. Acta Psychiatr Scand* 2013;127(1):12-22.
26. Seeman MV. Prevention inherent in services for women with schizophrenia. *Can J Psychiatry Rev Can Psychiatr* 2008;53(5):332-41.
27. Mastroiaco P, Leoncini E. More folic acid, the five questions: why, who, when, how much, and how. *BioFactors Oxf Engl* 2011;37(4):272-9.
28. Shibli-Rahhal A, Schlechte J. Hyperprolactinemia and infertility. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2011;40(4):837-46.
29. Lee B-H, Kim Y-K, Park S-H. Using aripiprazole to resolve antipsychotic-induced symptomatic hyperprolactinemia: a pilot study. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2006;30(4):714-7.
30. Lu M-L, Shen WW, Chen C-H. Time course of the changes in antipsychotic-induced hyperprolactinemia following the switch to aripiprazole. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2008;32(8):1978-81.

31. Byerly MJ, Marcus RN, Tran Q-V, et al. Effects of aripiprazole on prolactin levels in subjects with schizophrenia during cross-titration with risperidone or olanzapine: analysis of a randomized, open-label study. *Schizophr Res* 2009;107(2-3):218-22.
32. Cookson J, Hodgson R, Wildgust HJ. Prolactin, hyperprolactinaemia and antipsychotic treatment: a review and lessons for treatment of early psychosis. *J Psychopharmacol Oxf Engl* 2012;26(5 Suppl):42-51.
33. Galbally M, redacteur. *Psychopharmacology and pregnancy: treatment efficacy, risks, and guidelines*. Heidelberg: Springer; 2014. 232 p.
34. Alexander GC, Gallagher SA, Mascola A, Moloney RM, Stafford RS. Increasing off-label use of antipsychotic medications in the United States, 1995-2008. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2011;20(2):177-84.
35. Stephenson CP, Karages E, McGregor IS. Trends in the utilisation of psychotropic medications in Australia from 2000 to 2011. *Aust N Z J Psychiatry* 2013;47(1):74-87.
36. Finer LB, Henshaw SK. Disparities in rates of unintended pregnancy in the United States, 1994 and 2001. *Perspect Sex Reprod Health* 2006;38(2):90-6.
37. Webb RT, Howard L, Abel KM. Antipsychotic drugs for non-affective psychosis during pregnancy and postpartum. *Cochrane Database Syst Rev* 2004;(2):CD004411.
38. Coppola D, Russo LJ, Kwarta RF, Varughese R, Schmider J. Evaluating the postmarketing experience of risperidone use during pregnancy: pregnancy and neonatal outcomes. *Drug Saf* 2007;30(3):247-64.
39. Gentile S. Antipsychotic therapy during early and late pregnancy. A systematic review. *Schizophr Bull* 2010;36(3):518-44.
40. Meador K, Reynolds MW, Crean S, Fahrbach K, Probst C. Pregnancy outcomes in women with epilepsy: a systematic review and meta-analysis of published pregnancy registries and cohorts. *Epilepsy Res* 2008;81(1):1-13.
41. Einarson A, Boskovic R. Use and safety of antipsychotic drugs during pregnancy. *J Psychiatr Pract* 2009;15(3):183-92.
42. Källén B, Borg N, Reis M. The use of central nervous system active drugs during pregnancy. *Pharm Basel Switz* 2013;6(10):1221-86.
43. Ennis ZN, Damkier P. Pregnancy Exposure to Olanzapine, Quetiapine, Risperidone, Aripiprazole and Risk of Congenital Malformations. A Systematic Review. *Basic Clin Pharmacol Toxicol* 2015;116(4):315-20.
44. Reis M, Källén B. Maternal use of antipsychotics in early pregnancy and delivery outcome. *J Clin Psychopharmacol* 2008;28(3):279-88.
45. Bennedsen BE, Mortensen PB, Olesen AV, Henriksen TB. Preterm birth and intra-uterine growth retardation among children of women with schizophrenia. *Br J Psychiatry* 1999;175:239-45.
46. Jablensky AV, Morgan V, Zubrick SR, Bower C, Yellachich L-A. Pregnancy, delivery, and neonatal complications in a population cohort of women with schizophrenia and major affective disorders. *Am J Psychiatry* 2005;162(11):79-91.
47. Bodén R, Lundgren M, Brandt L, Reutfors J, Kieler H. Antipsychotics during pregnancy: relation to fetal and maternal metabolic effects. *Arch Gen Psychiatry* 2012;69(7):715-21.
48. McKenna K, Koren G, Tetelbaum M, et al. Pregnancy outcome of women using atypical antipsychotic drugs: a prospective comparative study. *J Clin Psychiatry* 2005;66(4):444-9; quiz 546.
49. Newham JJ, Thomas SH, MacRitchie K, McElhatton PR, McAllister-Williams RH. Birth weight of infants after maternal exposure to typical and atypical antipsychotics: prospective comparison study. *Br J Psychiatry* 2008;192(5):333-7.
50. Grof P, Robbins W, Alda M, Berghoefer A, et al. Protective effect of pregnancy in women with lithium-responsive bipolar disorder. *J Affect Disord* 2000;61(1-2):31-9.
51. Viguera AC, Tondo L, Koukopoulos AE, et al. Episodes of mood disorders in 2,252 pregnancies and postpartum periods. *Am J Psychiatry* 2011;168(11):1179-85.
52. Cohen LS, Rosenbaum JF. Psychotropic drug use during pregnancy: weighing the risks. *J Clin Psychiatry* 1998;59 Suppl 2:18-28.
53. Robinson D, Woerner MG, Alvir JM, et al. Predictors of relapse following response from a first episode of schizophrenia or schizoaffective disorder. *Arch Gen Psychiatry* 1999;56(3):241-7.
54. Morken N-H, Magnus P, Jacobsson B. Subgroups of preterm delivery in the Norwegian Mother and Child Cohort Study. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2008;87(12):1374-7.
55. Barnes TRE, Schizophrenia Consensus Group of British Association for Psychopharmacology. Evidence-based guidelines for the pharmacological treatment of schizophrenia: recommendations from the British Association for Psychopharmacology. *J Psychopharmacol Oxf Engl* 2011;25(5):567-620.
56. Robinson GE. Treatment of schizophrenia in pregnancy and postpartum. *J Popul Ther Clin Pharmacol J Thérapeutique Popul Pharmacologie Clin* 2012;19(3):e380-6.
57. McCauley-Elsom K, Gurvich C, Elsom SJ, Kulkarni J. Antipsychotics in pregnancy. *J Psychiatr Ment Health Nurs* 2010;17(2):97-104.
58. Naarding P, Beers E, Moleman P. *Molemans praktische psychofarmacologie*. Houten: Prelum; 2015.
59. Lopez LV, Kane JM. Recommendations for the monitoring of serum concentrations of antipsychotic drugs in the treatment of schizophrenia. *J Clin Psychiatry* 2015;76(9):1249-50.
60. Patteet L, Maudens KE, Stove CP, et al. The use of dried blood spots for quantification of 15 antipsychotics and 7 metabolites with ultra-high performance liquid chromatography - tandem mass spectrometry. *Drug Test Anal* 2015;7(6):502-11.
61. Patteet L, Maudens KE, Vermeulen Z, et al. Retrospective evaluation of therapeutic drug monitoring of clozapine and norclozapine in Belgium using a multidrug UHPLC-MS/MS method. *Clin Biochem* 2014;47(18):336-9.
62. Mendhekar DN, Sharma JB, Srilakshmi P. Use of aripiprazole during late pregnancy in a woman with psychotic illness. *Ann Pharmacother* 2006;40(3):575.
63. Mendhekar DN, Sunder KR, Andrade C. Aripiprazole use in a pregnant schizoaffective woman. *Bipolar Disord* 2006;8(3):299-300.
64. Mervak B, Collins J, Valenstein M. Case report of aripiprazole usage during pregnancy. *Arch Womens Ment Health* 2008;11(3):249-50.
65. Diav-Citrin O, Shechtman S, Ornoy S, et al. Safety of haloperidol and penfluridol in pregnancy: a multicenter, prospective, controlled study. *J Clin Psychiatry* 2005;66(3):317-22.
66. Addis A, Koren G. Safety of fluoxetine during the first trimester of pregnancy: a meta-analytical review of epidemiological studies. *Psychol Med* 2000;30(1):89-94.
67. Einarson TR, Einarson A. Newer antidepressants in pregnancy and rates of major malformations: a meta-analysis of prospective comparative studies. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2005;14(12):823-7.
68. Rahimi R, Nikfar S, Abdollahi M. Pregnancy outcomes following exposure to serotonin reuptake inhibitors: a meta-analysis of clinical trials. *Reprod Toxicol Elmsford N* 2006;22(4):571-5.
69. O'Brien L, Einarson TR, Sarkar M, Einarson A, Koren G. Does paroxetine cause cardiac malformations? *J Obstet Gynaecol Can JOGC J Obstétrique Gynécologie Can JOGC* 2008;30(8):696-701.
70. Wurst KE, Poole C, Ephross SA, Olshan AF. First trimester paroxetine use and the prevalence of congenital, specifically cardiac, defects: a meta-analysis of epidemiological studies. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol* 2010;88(3):159-70.
71. Bar-Oz B, Einarson T, Einarson A, et al. Paroxetine and congenital malformations: meta-Analysis and consideration of potential confounding factors. *Clin Ther* 2007;29(5):918-26.
72. Grigoriadis S, VonderPorten EH, Mamisashvili L, et al. The effect of prenatal antidepressant exposure on neonatal adaptation: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Psychiatry* 2013;74(4):e309-20.
73. Myles N, Newall H, Ward H, Large M. Systematic meta-analysis of individual selective serotonin reuptake inhibitor medications and congenital malformations. *Aust N Z J Psychiatry* 2013;47(11):1002-12.
74. Simon GE, Cunningham ML, Davis RL. Outcomes of prenatal antidepressant exposure. *Am J Psychiatry* 2002;159(12):2055-61.
75. Lennestål R, Källén B. Delivery outcome in relation to maternal use of some recently introduced antidepressants. *J Clin Psychopharmacol* 2007;27(6):607-13.
76. Källén B. Neonatal characteristics after maternal use of antidepressants in late pregnancy. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2004;158(4):312-6.
77. Davidson S, Prokonov D, Taler M, et al. Effect of exposure to selective serotonin reuptake inhibitors in utero on fetal growth: potential role for the IGF-I and HPA axes. *Pediatr Res* 2009;65(2):236-41.
78. Galbally M, Lewis AJ, Lum J, Buist A. Serotonin discontinuation syndrome following in utero exposure to antidepressant medication: prospective controlled study. *Aust N Z J Psychiatry* 2009;43(9):846-54.
79. Lewis AJ, Galbally M, Opie G, Buist A. Neonatal growth outcomes at birth and one month postpartum following in utero exposure to antidepressant medication. *Aust N Z J Psychiatry* 2010;44(5):482-7.
80. Wisner KL, Appelbaum PS, Uhl K, Goldkind SF. Pharmacotherapy for depressed pregnant women: overcoming obstacles to gathering essential data. *Clin Pharmacol Ther* 2009;86(4):362-5.
81. Palmsten K, Setoguchi S, Margulis AV, Patrick AR, Hernández-Díaz S. Elevated risk of preeclampsia in pregnant women with depression: depression or antidepressants? *Am J Epidemiol*. 15 mei 2012;175(10):988-97.
82. Huybrechts KF, Palmsten K, Avorn J, et al. Antidepressant use in pregnancy and the risk of cardiac defects. *N Engl J Med* 2014;370(25):2397-407.
83. Reis M, Källén B. Combined use of selective serotonin reuptake inhibitors and sedatives/hypnotics during pregnancy: risk of relatively severe congenital malformations or cardiac defects. A register study. *BMI Open* 2013;3(2).
84. Alwan S, Reefhuis J, Rasmussen SA, Olney RS, Friedman JM, National Birth Defects Prevention Study. Use of selective serotonin-reuptake inhibitors in pregnancy and the risk of birth defects. *N Engl J Med* 2007;356(26):2684-92.
85. Schou M. Practical problems of lithium maintenance treatment. *Psychiatr Neurol Neurochir*. december 1973;76(6):511-22.
86. Cohen LS, Friedman JM, Jefferson JW, Johnson EM, Weiner ML. A reevaluation of risk of in utero exposure to lithium. *JAMA* 1994;271(2):146-50.
87. Gentile S. Lithium in pregnancy: the need to treat, the duty to ensure safety. *Expert Opin Drug Saf* 2012;11(3):425-37.
88. McKnight RF, Adida M, Budge K, et al. Lithium toxicity profile: a systematic review and meta-analysis. *The Lancet* 2012;379(9817):721-8.
89. Newport DJ, Viguera AC, Beach AJ, et al. Lithium placental passage and obstetrical outcome: implications for clinical management during late pregnancy. *Am J Psychiatry* 2005;162(11):2162-70.
90. Llewellyn A, Stowe ZN, Strader JR. The use of lithium and management of women with bipolar disorder during pregnancy and lactation. *J Clin Psychiatry* 1998;59(Suppl 6):57-64; discussion 65.
91. Jacobson SJ, Jones K, Johnson K, et al. Prospective multicentre study of pregnancy outcome after lithium exposure during first trimester. *Lancet Lond Engl* 1992;339(8792):530-3.
92. van der Lugt NM, van de Maat JS, van Kamp IL, et al. Fetal, neonatal and developmental outcomes of lithium-exposed pregnancies. *Early Hum Dev* 2012;88(6):375-8.
93. El-Sayed YY. Obstetric and gynecologic care of women with epilepsy. *Epilepsia* 1998;39(Suppl 8):S17-25.
94. Tomson T, Battino D. Teratogenic effects of antiepileptic medications. *Neurol Clin* 2009;27(4):993-1002.
95. Kaneko S, Battino D, Andermann E, et al. Congenital malformations due to antiepileptic drugs. *Epilepsy Res* 1999;33(2-3):145-58.
96. Samrén EB, van Duijn CM, Koch S, et al. Maternal use of antiepileptic drugs and the risk of major congenital malformations: a joint European prospective study of human teratogenesis associated with maternal epilepsy. *Epilepsia* 1997;38(9):981-90.
97. Robert E, Guibaud P. Maternal valproic acid and congenital neural tube defects. *Lancet Lond Engl* 1982;2(8304):937.
98. Newport DJ, Pennell PB, Calamaras MR, et al. Lamotrigine in breast milk and nursing infants: determination of exposure. *Pediatrics* 2008;122(1):e223-31.
99. Miller LJ. Use of electroconvulsive therapy during pregnancy. *Hosp Community Psychiatry* 1994;45(5):444-50.
100. Anderson EL, Reti IM. ECT in pregnancy: a review of the literature from 1941 to 2007. *Psychosom Med* 2009;71(2):235-42.
101. Saaticioglu O, Tomruk NB. The use of electroconvulsive therapy in pregnancy: a review. *Isr J Psychiatry Relat Sci* 2011;48(1):6-11.
102. Richards DS. Is electroconvulsive therapy in pregnancy safe? *Obstet Gynecol*. augustus 2007;110(2 Pt 2):451-2.
103. Herman NL, Li AT, Van Decar TK, et al. Transfer of methohexital across the perfused human placenta. *J Clin Anesth* 2000;12(1):25-30.
104. Jauniaux E, Gulbis B, Shannon C, et al. Placental propofol transfer and fetal sedation during maternal general anaesthesia in early pregnancy. *Lancet Lond Engl* 1998;352(9124):290-1.
105. Dong C, Anand KJS. Developmental neurotoxicity of ketamine in pediatric clinical use. *Toxicol Lett*. 20 juni 2013;220(1):53-60.
106. Hizli Sayar G, Ozten E, Tufan E, et al. Transcranial magnetic stimulation during pregnancy. *Arch Womens Ment Health* 2014;17(4):311-5.
107. Eryilmaz G, Sayar GH, Özten E, et al. Follow-up study of children whose mothers were treated with transcranial magnetic stimulation during pregnancy: preliminary results. *Neuromodulation J Int Neuromodulation Soc* 2015;18(4):255-60.
108. Hiemke C, Bauman P, Bergeman N, et al. AGNP consensus guidelines for the therapeutic drug monitoring in psychiatry: update 2011. *Pharmacopsychiatry* 2011; 44(6):195-235.
109. Newport D, Calamaras M, De Vane C, et al. Atypical antipsychotic administration during late pregnancy: placental passage and obstetrical outcomes. *Am J Psychiatry* 2007;164(8):1214-20.
110. Lin H, Chen J, Lee H, et al. Maternal schizophrenia and pregnancy outcome: does the use of antipsychotics make a difference? *Schizophr Res* 2010;116(1):55-60.