

Zwangerschap, borstvoeding en behandeling met antipsychotica

Michel Floris, Damien Lecompte, André De Nayer, Laurent Mallet, Frans Vandendriessche,
Claudine Mertens, Chris Bervoets, Haitham Mourad, Johan Detraux

1. Inleiding

Tot het midden van de 20ste eeuw dachten de meeste geneesheren dat de uterus een beschermend milieu was voor de foetus en een verdediging vormde tegen de buitenwereld. Toen men ontdekte dat vrouwen die rubella opliepen tijdens het eerste zwangerschapstrimester, vaak kinderen met specifieke anatomische afwijkingen ter wereld brachten, besefte men dat het extern milieu de foetale ontwikkeling kan beïnvloeden. Maar, ondanks deze waarnemingen, duurde het tot de ramp met thalidomide vooraleer men inzag dat de inname van geneesmiddelen tijdens de zwangerschap ook een invloed heeft op de foetus (1).

Dankzij de nieuwe behandelingen is de fertiliteit bij vrouwen die aan schizofrenie lijden genormaliseerd in vergelijking met de voorbije decennia (2). Vrouwen die stoornissen van schizofrene aard vertonen, hebben een vergelijkbaar aantal zwangerschappen als vrouwen die geen ernstig mentaal lijden vertonen (3).

Vele studies toonden duidelijk aan dat alle psychotrope farmaca, met inbegrip van de antipsychotica, gemakkelijk diffunderen doorheen de placenta en hierdoor potentieel een invloed hebben op het kind (1, 2, 4). De twee geneesmiddelen die echter het meest teratogeen zijn in de psychofarmacopee, zijn lithium en de anticonvulsiva (4). Bovendien impliceren de potentiële risico's van het niet-behandelen van zwangere psychotische vrouwen het risico dat ze zichzelf kwetsen of dat ze hun foetus schade toebrengen tijdens de psychotische episodes, aangezien steeds meer studies aantoonde dat het recidiefpercentage verhoogd is als de antipsychotica stopgezet worden bij patiënten met schizofrenie. Bijgevolg baren de effecten van de zwangerschap, de risico's van het voorschrijven versus het stopzetten van de antipsychotica tijdens de zwangerschap en de risicofactoren voor de nakomelingen, steeds meer zorgen, des te meer aangezien de patiënte zelf, uit vrees voor de potentiële nevenwerkingen van de medicatie op haar foetus, geneigd zou kunnen zijn om de farmacotherapie tijdens

haar zwangerschap stop te zetten, hoewel ze vroeger haar medicamenteus schema nauwgezet opvolgde (2).

Niettemin bedraagt de incidentie van majeure congenitale afwijkingen in de Verenigde Staten 2 à 4% en de oorzaak is onbekend voor 65 à 70% van de malformaties. Slechts 3% is te wijten aan milieufactoren, inclusief de blootstelling aan geneesmiddelen. Bijgevolg zou het onverstandig zijn om een vrouw gerust te stellen dat haar kind normaal zal zijn, ongeacht het feit of ze blootgesteld is aan een farmacologisch agens (5).

In verband met de vraag of vrouwen die psychotrope farmaca innemen, al dan niet borstvoeding mogen geven, bevat de literatuur helaas weinig gegevens over de excretie van psychotrope farmaca in de moedermelk. De concentraties variëren in functie van de kenmerken van de individuele stof. Geneesmiddelen die een sterke eiwitbinding vertonen, hebben de neiging om in het plasma van de moeder te blijven. Geneesmiddelen met een laag moleculair gewicht en sterk vetoplosbare stoffen, gaan over in de moedermelk (6).

2. Incidentie van de risico's van de antipsychotische behandeling

Men heeft nog onvoldoende inzicht in de foetale risico's van de prenatale blootstelling aan antipsychotica. Dit is uiteraard ten dele te verklaren door de regels van de ethiek: de antipsychotica zijn niet getest bij zwangere vrouwen. Een ander probleem ligt in het feit dat, hoewel de geneesmiddelen systematisch getest werden bij laboratoriumdieren om een eventueel teratogeen effect op te sporen, deze gegevens niet steeds extrapolieerbaar zijn op de mens. Thalidomide b.v., was niet teratogeen bij de muis of de rat maar bleek een uitgesproken teratogeen effect te hebben bij de mens (1, 7, 8). Omgekeerd, vele geneesmiddelen die anomalieën induceren bij het dier, blijken onschadelijk te zijn voor het menselijk embryo. Bovendien beschikt men over een zeer beperkt aantal gegevens in verband met de

plasma-placentaverhouding van de antipsychotica (9 citaten voor haloperidol, het meest bestudeerde neurolepticum, in ongeveer 25.000 artikels). Volgens de zeer beperkte gegevens waarover men beschikt bij het dier (9), heeft de placenta blijkbaar de neiging om het neurolepticum in hogere concentraties te concentreren dan deze die waargenomen worden in het maternel plasma. Maar deze waarneming kan het gevolg zijn van de filtratiefunctie van de placenta, die hierdoor de foetus beschermt. Dit heeft als gevolg dat tot nu toe geen enkel psychotroop geneesmiddel goedgekeurd werd door de *Amerikaanse Food and Drug Administration* voor gebruik tijdens de zwangerschap (10-12).

Tot nu toe kan er om ethische en medicolegale redenen, geen enkel psychotroop geneesmiddel als veilig erkend worden voor gebruik tijdens de zwangerschap. In afwachting benadrukken sommige klinische rapporten dat er geen bewijzen bestaan van afwijkingen die veroorzaakt zijn door de antipsychotica.

Omwille van deze onvoldoende kennis en de mogelijkheid van nevenwerkingen op de foetus, kunnen vele geneesheren terughoudend zijn om antipsychotica voor te schrijven aan een zwangere schizofrene vrouw (13, 14). Maar vrouwen die lijden aan schizofrenie, kunnen een verhoogd risico lopen op een verergering van hun ziekte tijdens de zwangerschap indien de medicatie wordt stopgezet. Per maand stopzetting van de medicatie, vertoont ongeveer 10% van de schizofrene patiënten een recidief. Men schat dat 65% van de schizofrene vrouwen die geen medicatie krijgen en 26% van hen die onder psychotrope farmaca blijven, zullen hervallen tijdens de zwangerschap. Wat het probleem van de borstvoeding betreft, is de post-partumpsychose een andere factor van complicaties. Schizofrene patiënten lopen inderdaad een verhoogd risico op psychotische decompensatie in het post-partum. Tijdens het post-partum geven schizofrene moeders vaak blijk van een beperkt vermogen om voor hun zuigeling te zorgen en om zijn behoeften te herkennen (Voor een bespreking over de behandeling in het post-partum tijdens de lactatie, zie punt 4.3). Er moeten

maatregelen genomen worden vooraleer de moeder het ziekenhuis verlaat, vooral de organisatie van bezoeken door een verpleegster en de betrokkenheid van sociale instanties (6).

Er werden Risicofactoren (A, B, C, D et X) toegekend aan alle geneesmiddelen (inclusief de antipsychotica); ze zijn gebaseerd op de risicograad van het geneesmiddel voor de foetus. Ze zijn niet van toepassing op het risico van de borstvoeding. De definities van deze Factoren zijn deze die gebruikt worden door de *Food and Drug Administration (Federal Register 1980;44:37434-67)* en die hernomen worden in tabel 1.

De *American Academy of Pediatrics Committee on Drugs (1994)* stelde de volgende categorisatie van geneesmiddelen op, nadat ze bestudeerd werden op het vlak van de borstvoeding (15):

1. Tegen aangewezen
2. De tijdelijke stopzetting van de borstvoeding is vereist
3. Effecten onbekend maar te vrezen
4. Met voorzorg te gebruiken
5. Meestal compatibel

De gevoeligheid van de menselijke foetus voor externe teratogene stoffen wordt waarschijnlijk bepaald door vele factoren; erfelijke kenmerken, de leeftijd van de moeder, de voedingsstatus en de ziekte

kunnen allen belangrijk zijn (7). De potentiële risico's van de blootstelling aan de medicatie voor de foetus zijn (10):

- Malformatie van organen (teratogeniciteit). De teratogenese houdt verband met de blootstelling van de foetus aan de medicatie tijdens de eerste 12 weken van de zwangerschap, op het moment van de vorming van de organen. Een geneesmiddel wordt als teratogeen aanzien als de prenatale blootstelling gepaard gaat met een significant verhoogd risico op congenitale fysieke afwijkingen dat hoger ligt dan het basaal risico (het teratogeen risico wordt berekend door het aantal abnormale foetussen te vergelijken met de incidentie van congenitale afwijkingen in de algemene bevolking). De teratogene effecten van de antipsychotica zijn tijds- en dosisafhankelijk (14).

- Perinatale syndromen (neonatale toxiciteit). De perinatale syndromen verwijzen naar een grote reeks van fysieke en gedrags-symptomen die kort na de geboorte waargenomen worden. Ze houden vermoedelijk verband met het geneesmiddel dat gebruikt werd op het moment van of rond de geboorte en zijn typisch van beperkte duur.

- Postnatale sequelen op het gedrag (teratogeniciteit op het vlak van het gedrag). De teratogeniciteit op het vlak van het gedrag omvat neurologische gedragsstoornissen op lange termijn bij kinderen na de prenatale blootstelling aan geneesmiddelen. Men beschikt niet over gegevens in verband met de gevolgen op lange termijn op het gedrag bij de mens. Ondanks het feit dat de meting van het IQ op 5 jaar niet zonder methodologische problemen is, voerden Edlund & Craig (1984) een heranalyse uit van de studies die betrekking hadden op het potentieel teratogeen effect van de neuroleptica, door gebruik te maken van de benadering van Miettinen gebaseerd op testen; ze vonden niet-significante verschillen in het gedrag en het intellectueel functioneren bij

Tabel 1: Risicofactoren toegekend aan de geneesmiddelen op basis van de graad van risico van het geneesmiddel voor de foetus.

Categorie A

Gecontroleerde studies bij de vrouw slaagden er niet om een risico aan te tonen voor de foetus tijdens het eerste trimester van de zwangerschap (en men beschikt over geen gegevens die wijzen op een risico tijdens de volgende trimesters) en de mogelijkheid van foetale schade lijkt weinig waarschijnlijk te zijn.

Categorie B

Ofwel toonden reproductiestudies bij het dier geen foetaal risico, maar beschikt men over geen gecontroleerde studie bij de zwangere vrouw ofwel toonden de reproductiestudies bij het dier een nevenwerking (andere dan een daling van de fertiliteit) die niet bevestigd werd in gecontroleerde studies bij de vrouw tijdens het eerste trimester (en beschikt men over geen gegevens die wijzen op een risico tijdens de volgende trimesters).

Categorie C

Ofwel toonden de studies bij het dier nevenwerkingen voor de foetus (teratogeniciteit, embryotoxiciteit, of andere) en beschikt men over geen gecontroleerde studies bij de vrouw, ofwel er zijn geen studies bij de vrouw of bij het dier beschikbaar. Het geneesmiddel zou enkel mogen toegediend worden als het verwachte voordeel het potentieel risico voor de foetus verantwoordt.

Categorie D

Er bestaan gegevens die wijzen op een foetaal risico bij de mens maar de voordelen van het gebruik bij de zwangere vrouw kunnen aanvaardbaar zijn ondanks dit risico (dit is b.v. het geval voor geneesmiddelen die aangewezen zijn in situaties die levensbedreigend zijn voor de patiënte of in geval van een ernstige ziekte waarvoor er geen therapeutisch alternatief bestaat dat geen risico's biedt of dat doeltreffend is).

Categorie X

Ofwel toonden de studies bij het dier of bij de mens foetale afwijkingen ofwel er bestaan gegevens die wijzen op een foetaal risico, gebaseerd op de ervaring bij de mens of bij beide, en de risico's als gevolg van het gebruik van de medicatie bij de zwangere vrouw liggen beduidend hoger dan de verwachte voordelen. Het geneesmiddel is tegenaangewezen bij de vrouw die zwanger is of zwanger kan worden.

kinderen van moeders die voor het eerst blootgesteld waren aan de geneesmiddelen tussen de 6de en de 10de zwangerschapsweek, in vergelijking met kinderen die niet blootgesteld waren (16). Prospectieve follow-upstudies van langere duur zijn nodig om het eventueel verband te bepalen tussen deze geneesmiddelen en subtiele cognitieve stoornissen of gedragsstoornissen op lange termijn.

- Risico van het effect van het geneesmiddel op baby's die borstvoeding krijgen (dit punt zal verder besproken worden).

3. Fysiologische veranderingen die een invloed hebben op de antipsychotische behandeling

3.1. Fysiologie - zwangerschap

Maternele fysiologie en risico

Tijdens de zwangerschap stijgt het plasmavolume, terwijl de plasmaconcentratie van albumine daalt. De toename van het plasmavolume uit zich in een groter distributievolume en een lagere serumconcentratie van het geneesmiddel, ongeacht de toegediende dosis (18). Als het circulerend totaal albumine verlaagd is, zoals in geval van pre-eclampsie of een nefrotisch syndroom, kunnen de bindingsplaatsen van het geneesmiddel sneller verzadigd zijn (19).

Een vertraagde maaglediging en een verhoogde intestinale transit kunnen zich uiten in een tragere, maar meer volledige absorptie van het geneesmiddel. Zo ook, aangezien het totaal lichaamswater en het lichaamsvet stijgen, wordt het distributievolume groter en daalt de serumconcentratie, ongeacht de toegediende dosis van het geneesmiddel.

Bijgevolg ziet men een toename van het volume vocht dat de nieren soms moeten zuiveren om er het geneesmiddel uit te elimineren. Dit kan al dan niet gecompenseerd zijn door een constante toename van de renale doorbloeding en de glomerulaire filtratie-rate, die de klaring van het geneesmiddel onder vrije vorm neigt te versnellen.

Uteroplacentaire eenheid

Zoals de meeste andere geneesmiddelen, passeren alle klassen van psychotrope farmaca de placenta. De passage gebeurt vooral via eenvoudige diffusie en hangt af van de chemische kenmerken van het geneesmiddel (inclusief de moleculaire grootte, de affiniteit van eiwitbinding, de polariteit en de liposolubiliteit), van de concentratie van het geneesmiddel en van de blootstellingsduur (18).

Foetale fysiologie en risico

De aanwezigheid van een bijkomende, maar ook zeer complexe patiënt, met name de foetus, compliceert nog meer het gebruik van geneesmiddelen tijdens de zwangerschap. In vergelijking met de volwassene is het hartdebiet van de foetus hoger en wordt er een groter deel van de bloedcirculatie naar de hersenen getransporteerd. Dit alles leidt in associatie met een hogere per-

meabiliteit van de bloed-hersenbarrière tot een snellere en grotere blootstelling van de foetale hersenen. Aangezien de totale concentratie plasma-eiwitten en de bindingsaffiniteit aan de eiwitten lager zijn bij de foetus dan bij de moeder, is het geneesmiddel onder vrije vorm bijgevolg in grotere hoeveelheden beschikbaar om in de weefsels te penetreren en om in competitie te treden met andere geneesmiddelen of endogene stoffen voor de eiwitbinding. De geneesmiddelen worden vooral gemetaboliseerd in de foetale lever waar de activiteit en de concentratie van sommige microsomale enzymen lager zijn dan deze bij de volwassene, waardoor de effecten van het geneesmiddel langer kunnen duren en toenemen. De excretie van de meeste geneesmiddelen via de placenta en de foetale urine is vertraagd (18).

Tijdens de zwangerschap dalen de maternelen serumconcentraties van de psychotrope farmaca als gevolg van de fysiologische veranderingen. Maar een verminderde eiwitbindingscapaciteit verhoogt de serumspiegels van het geneesmiddel onder vrije vorm.

Tabel 2: Fysiologische veranderingen tijdens de zwangerschap die een invloed kunnen hebben op de maternelen serumconcentraties van de psychotrope farmaca (volgens 17).

- Vertraagde maaglediging, die zich uit een verhoogde blootstelling aan een zuur milieu en aan degradatie-enzymen.
- Verminderde gastro-intestinale motiliteit, die vermoedelijk verband houdt met een stijging van progesteron, wat de volledige absorptie van het geneesmiddel potentieel bevordert.
- Toename van het distributievolume (toename van het lichaamsvet, het plasmavolume, het totaal lichaamswater), wat zich uit in lagere serumconcentraties voor een bepaalde dosis.
- Verminderde capaciteit van proteïnebinding, wat zich uit in een stijging van de serumconcentraties van het geneesmiddel onder vrije vorm (19).
- Toename van het levermetabolisme, wat zich uit in een snellere afbraak van sommige geneesmiddelen.

3.2. Fysiologie - borstvoeding

Na de geboorte begint de pasgeborene unieke fysiologische kenmerken te vertonen, waaronder een verminderde activiteit van sommige metabole leverenzymen. De rijping van de lever bij de zuigeling is een proces waarvan de snelheid sterk kan variëren en dat trager blijkt te verlopen bij prematuren. De systemen van glucuronidatie en oxidatie zijn in het begin onrijp bij de geboorte (20% van de volwassen waarden). De maturatie van het oxidatiesysteem is typisch beëindigd rond de leeftijd van 3 maand. Bovendien zijn de glomerulaire filtratie-rate en de tubulaire secretie relatief lager bij pasgeborenen dan bij volwassenen (respectievelijk 30-40% en 20-30% lager). Daarom moet men er bij alle geneesmiddelen rekening mee houden dat de zuigeling kan blootgesteld zijn aan hogere spiegels van de moedermoleculen en haar metabolieten (17).

Farmacokinetiek van de excretie van het geneesmiddel in de moedermelk

De farmacokinetiek van de excretie van het geneesmiddel in de moedermelk en uiteindelijk de blootstelling van de zuigeling aan een geneesmiddel, kunnen onderverdeeld worden in drie componenten – de moeder, de moedermelk en de zuigeling – waarbij elk van deze componenten op onafhankelijke wijze veranderingen en maturatie ondergaat.

De kwantiteit van het geneesmiddel dat beschikbaar is voor passage in de moedermelk hangt af van verschillende maternale factoren, waaronder (1) de graad van metabolisme van het geneesmiddel bij de moeder, (2) het maternaal distributievolume, (3) het doseringsschema van het geneesmiddel, (4) het moment van de borstvoeding en (5) de biodisponibiliteit van het geneesmiddel in de maternale circulatie.

In vergelijking met de volwassene vertoont de foetus een hogere concentratie van het geneesmiddel onder vrije vorm, een geringer levermetabolisme en een tragere excretie.

De individuele fysicochemische kenmerken van een geneesmiddel lijken de beste predictoren te zijn van de concentraties van het geneesmiddel die beschikbaar zijn in de moedermelk. De liposolubiliteit van een geneesmiddel bepaalt typisch de diffusiesnelheid van de moleculen in de moedermelk; hoe lipofiel de geneesmiddelen zijn, des te gemakkelijker ze diffunderen in de moedermelk. Het moleculair gewicht van sommige geneesmiddelen kan hun passage in de melkkanalen beperken, hoewel, typisch, een dergelijke passieve diffusie geen belangrijke factor is voor de psychotrope farmaca (moleculair gewicht < 500).

De hoeveelheid van een geneesmiddel die beschikbaar is voor passage in de moedermelk wordt ook bepaald door de dosis en de toedieningsfrequentie van het geneesmiddel, de absorptiegraad van het geneesmiddel bij de moeder en de doorbloeding in de borst. De majeure determinant van de concentratie van een geneesmiddel in de moedermelk is de samenstelling van de melk, die varieert volgens de maturiteit en die een gradiënt in het lipidegehalte vertoont.

De moedermelk is een unieke vloeistof waarvan de samenstelling grote variaties ondergaat in de loop van de tijd. Aangezien de pH van de melk lager is dan de pH van het plasma, diffunderen zwakke zuren traag en zwakke basen gemakkelijker in de moedermelk. De melk-plasmaverhouding (M/P) biedt een relatieve evaluatie van de concentraties van een bepaald geneesmiddel in de moedermelk. Maar voor een precieze vergelijking tussen de geneesmiddelen, zou men om het nut van de concentratie in de moedermelk te bepalen, zowel de verhouding in het begin en op het einde van de lactatie als de tijd na de toediening van de maternale dosis moeten controleren. De M/P-verhouding varieert in de loop van de tijd omwille van de hoger vermelde

veranderingen en de blootstelling van de zuigeling is direct gecorreleerd met de concentratie van het geneesmiddel in de moedermelk en niet met zijn M/P-verhouding. In **tabel 3** stellen we de melk-plasmaverhouding voor van verschillende antipsychotica en antidepressiva. Niettemin leggen we opnieuw de nadruk op het feit dat het nut van de M/P-verhouding beperkt is, aangezien ze varieert in functie van het moment van inname van het geneesmiddel en ze afhangt van de lipofilie van het geneesmiddel (20).

De blootstelling van de zuigeling aan het geneesmiddel is direct gecorreleerd met zijn concentratie in de moedermelk maar niet met de melk-plasmaverhouding.

Tabel 3: Melk-plasmaverhouding voor verschillende antipsychotica en antidepressiva (21-24).

Antipsychotica	Melk-plasmaverhouding*
Chlorpromazine	Concentraties in de moedermelk gemeten in 5 gevallen, met M/P-verhoudingen hoger dan 1 bij 2 personen
Perfenazine	M/P-verhoudingen gelegen tussen 0,70 en 1,10 (1 studie)
Haloperidol	M/P-verhoudingen gelegen tussen 0,59 en 0,69 (2 studies)
Chlorprothixeen	M/P-verhoudingen gelegen tussen 0,38 en 2,58 (1 studie)
Clozapine	Eén enkele <i>case report</i> vond een M/P-verhouding gelegen tussen 2,79 en 4,32
Risperidon	Eén enkele <i>case report</i> vond een M/P-verhouding van 0,42
TCA	
Amitriptyline	0,50 tot 1,93 (4 studies)
Nortriptyline	0,50 tot 1,58 (3 studies)
Clomipramine	0,84 tot 1,22 (2 studies)
Desipramine	Eén enkele <i>case report</i> vermeldde een M/P-verhouding van 1,21
Imipramine	Geen enkele <i>case report</i>
SSRI	
Fluoxetine	M/P-verhoudingen gelegen tussen 0,29 en 1,51 (4 studies)
Norfluoxetine	M/P-verhoudingen gelegen tussen 0,09 en 1,15 (4 studies)
Paroxetine	M/P-verhouding van 0,09 (1 studie)
Fluvoxamine	0,29 (1 studie)
Sertraline	Gemiddelde van 2,3 (1 studie)
Desmethylertraline	Gemiddelde van 1,4 (1 studie)
Atypische antidepressiva	
Bupropion	van 2,51 tot 8,58 (1 studie)
Trazodon	0,14 (1 studie)

* Verhoudingen hoger dan 1 wijzen erop dat het geneesmiddel aanwezig is in hogere concentraties in de moedermelk dan in het maternale serum. Hoe hoger de M/P-verhouding is, des te groter is de blootstelling van de zuigeling aan het geneesmiddel.

De eerste *case report* over de distributie en de excretie van risperidon en 9-hydroxyrisperidon in de moedermelk werd gepubliceerd in de *Journal of Clinical Psychopharmacology* (24). In **figuur 1** tonen we de concentratie-tijdcurven in *steady state* voor risperidon in de moedermelk en in het plasma. De eerste *case report* gepubliceerd over olanzapine na gebruik gedurende de ganse zwangerschap, werd gepubliceerd in 2000 in de *American Journal of Psychiatry* (25). Maar er werd geen melk-plasmaverhouding gegeven. Er bestaan verschillende *case reports* en brieven aan de uitgever over het gebruik van clozapine tijdens de zwangerschap. Eén enkele *case report* vond een M/P-verhouding van 2,79 à 4,32 (26).

4. Klinische aspecten van de antipsychotica tijdens de zwangerschap en de borstvoeding

4.1. Kenmerken van de zwangerschap bij schizofrene rouwen

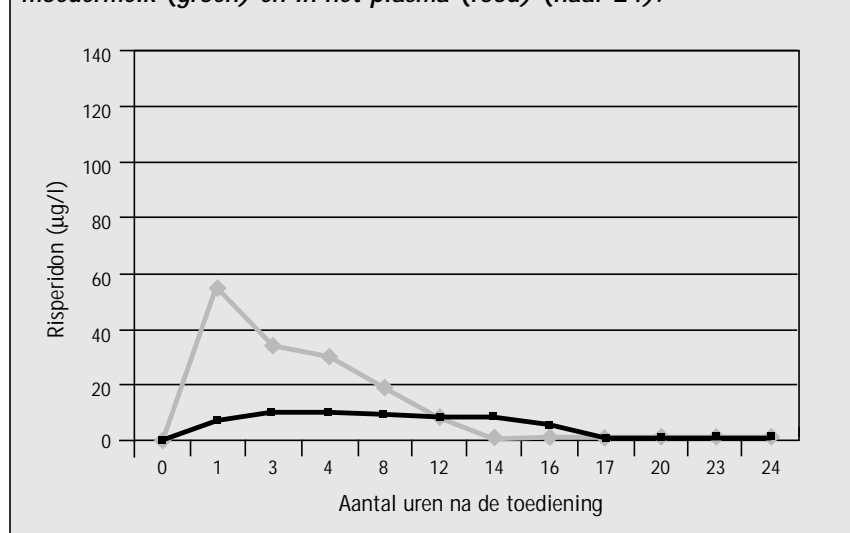
In vergelijking met de controlevrouwen die niet mentaal ziek zijn, hebben de schizofrene vrouwen gemiddeld hetzelfde aantal zwangerschappen, maar een groter percentage van deze zwangerschappen is niet gepland en hieronder zijn ongewenste zwangerschappen ook talrijker (3). Paradoxaal genoeg is de zwangerschap geen periode van bijzondere moeilijkheden bij

verzorging, de prenatale verzorging en de graad van stress; ze kan ook aanleiding geven tot andere majeure risico's zoals geweld, zelfmoord, pogingen tot premature zelfbevalling en overhaaste bevalling. Het is ook mogelijk dat de zwangerschap ontkend wordt (29).

Sommige factoren die bijdragen tot een verhoogd risico (om schizofrenie of een bepaalde type psychiatrische stoornis op latere leeftijd te ontwikkelen) voor de kinderen van schizofrene vrouwen, houden verband met de zwangerschap, onder andere met gebrekkige prenatale zorgen, met de prenatale blootstelling aan teratogene of toxische stoffen en met obstetrische complicaties. Daarom is het belangrijk de waarde te kennen van deze potentieel reversibele risicofactoren bij vrouwen die lijden aan schizofrenie (2).

Het is een feit dat het gebruik/misbruik van middelen hoog ligt bij patiënten met schizofrenie. Dit lijkt ook het geval te zijn bij zwangere schizofrene vrouwen. Bennedsen (1998) maakte een overzicht en besloot eruit dat de prevalentie van het verbruik van tabak, van alcoholmisbruik, misbruik van cannabinoïden en andere illegale drugs (LSD, amfetamines, cocaïne, opioïden) waarschijnlijk groter is bij zwangere schizofrene vrouwen dan bij zwangere vrouwen in het algemeen (30). Miller & Finnerty (1996) vonden dat 78,1% van de vrouwen uit hun steekproef toegaven dat ze middelen gebruikten tijdens de zwangerschap. In de groep gepaarde controlepersonen (vrouwen die geen majeure mentaal lijden vertonen) gaf 56,8% toe middelen gebruikt te hebben tijdens de zwangerschap. Dit verschil was niet significant (3).

Figuur 1: Concentratie-tijdcurven in *steady state* voor risperidon in de moedermelk (groen) en in het plasma (rood) (naar 24).



Bij de pasgeborene zijn de glomerulaire-filtratie-rate en de tubulaire secretie lager dan bij volwassenen, wat waarschijnlijk aanleiding geeft tot een hogere serumconcentratie in *steady state*, en zelfs tot een accumulatie van de geneesmiddelen in de loop van de tijd bij de zuigeling. De verminderde eiwitbinding bij het kind verhoogt de serumconcentratie van de vrije fractie bij het kind. Aangezien het distributievolume bij de zuigeling anders is en aangezien de permeabiliteit van weefsels en organen groter is, is het mogelijk dat de weefselconcentraties van de geneesmiddelen groter zijn. Het feit dat de zuigeling potentieel in staat is om andere metabolieten te produceren dan deze die waargenomen worden bij volwassenen, zoals in het geval van chloorpromazine, is verontrustend.

vrouwen die lijden aan psychose. De hospitalisaties tijdens de zwangerschap zijn relatief laag, gelijk of lager dan deze tijdens de periode die voorafging aan de zwangerschap (27). Het post-partum kan echter een risicoperiode zijn voor de verergering van de schizofrenie (2). In een prospectieve studie bij vrouwen die leden aan psychotische stoornissen, ontwikkelde 24% van de schizofrene vrouwen een acute psychose binnen de 6 maand na de geboorte. De ernst van hun ziekte was gecorreleerd met de kans op exacerbatie na de geboorte (28).

De acute psychose tijdens de zwangerschap is een medische en obstetrische urgentie. Ze kan ook een negatieve invloed hebben op de voeding, de persoonlijke

Schizofrene vrouwen hebben, in vergelijking met vrouwen die geen majeure mentaal lijden vertonen, een vergelijkbaar aantal zwangerschappen. Maar bij schizofrene vrouwen is de prenatale verzorging geringer en het aantal geplande zwangerschappen lager. Gebruik van middelen wordt waargenomen bij 75% van de zwangere schizofrene vrouwen tegenover bij 56,8% van de gepaarde controles.

4.2. Borstvoeding en antipsychotica

Door de toename van de borstvoeding worden er steeds meer vragen gesteld aan de geneesheer, de apotheker en andere professionele hulpverleners over de onschadelijkheid en de potentiële toxiciteit van geneesmiddelen en chemische producten die kunnen uitgescheiden worden in de moedermelk. Zoals in het geval van de zwangerschap, hebben we slechts weinig inzicht in de effecten op lange en korte termijn en in de onschadelijkheid van de geneesmiddelen die de moeder gebruikt voor het kind dat borstvoeding krijgt. Het is verkeerd te denken dat er veel onderzoek werd gevoerd naar de secretie en synthese van de melk bij het dier.

De mechanismen die de concentratie van het geneesmiddel in de moedermelk bepalen, zijn te vergelijken met deze die elders in het organisme bestaan. De geneesmiddelen passeren doorheen alle membranen in de borstklieren, vooral via passieve diffusie en de bekomen concentraties hangen niet alleen af van de concentratiegradiënt maar ook van de intrinsieke liposolubiliteit van het geneesmiddel, zijn ionisatiegraad en zijn binding aan eiwitten en andere celbestanddelen. Vele studies die tabellen geven met de concentratie van geneesmiddelen in de moedermelk, zijn onvolledig. Belangrijke gegevens zoals de maternale dosis, de toedieningsfrequentie, de tijd tussen de toediening en de afname, de frequentie van borstvoeding en de duur van de borstvoeding worden niet vermeld. Deze concentratietabellen tonen alleen aan dat het geneesmiddel aanwezig is in de melk maar ze zijn niet nuttig voor de geneesheer. Bovendien werd een groot deel van deze informatie vele decennia geleden bekomen, als de analytische methodologie nog niet zo gevoelig was als vandaag (1).

De gevolgen van het gebruik van antipsychotica tijdens de borstvoeding zijn complex en we hebben nog maar weinig inzicht in de farmacokinetiek van de antipsychotica bij moeders die borst-

voeding geven en bij hun kinderen, alsook in de potentiële nevenwerkingen bij zuigelingen (1, 22). De gepubliceerde informatie is eerder uitzonderlijk (vooral *case-studies*) en de farmaceutische industrie en de wettelijke registratie-instanties zijn voorzichtig en raden borstvoeding af, vooral omwille van medisch-legale overwegingen (24, 31). Daarom mogen vrouwen die antipsychotica innemen meestal geen borstvoeding geven, tenzij ze er sterk behoefte aan hebben en de risico's en voordelen van de borstvoeding moeten nauwgezet besproken worden (14). Het is aanbevolen om bij vrouwen onder antipsychotica die borstvoeding geven, de concentraties van het geneesmiddel op te volgen in de moedermelk of bij de zuigeling. Een strikte monitoring van de zuigeling is ook essentieel om eventuele effecten van het geneesmiddel op te sporen (32).

De monitoring van de klinische gegevens is realistischer dan deze van de serumspiegels aangezien deze laatste duurder is en niet echt nuttig is in de dagelijkse klinische praktijk.

4.3. Post-partumpsychose

De acute psychose die begint in het post-partum heeft een prevalentie van ongeveer één op de 500-1.000 geboorten; ze treedt vroegtijdig op in de eerste dagen tot 2 à 3 weken na de geboorte maar het risico blijft hoog gedurende verschillende maanden (33). De risicofactoren voor een post-partumpsychose zijn nog niet volledig opgehelderd (34). Ze omvatten antecedenten van een bipolaire stoornis of een schizoaffectieve stoornis (risico tot 50%), antecedenten van post-partumpsychose (risico tot 75%) (35, 36). De behandeling met bromocriptine in lage dosissen kan ook aanleiding geven tot een post-partumpsychose (37). In de meeste gevallen verstoort de post-partumpsychose in belangrijke mate de capaciteit van de vrouwen om te functioneren, en in extreme gevallen zijn de risico's op zelfmoord of moord van het kind hoog; ze vereisen dan een internering van deze moeders (soms tegen hun wil) in een psychiatrisch ziekenhuis.

Het onderzoek naar de psychobiologische factoren is nog steeds niet overtuigend. De introductie van biologische behandelingen na de geboorte van de baby wordt niet alleen sterk beïnvloed door de post-partumsymptomatologie maar ook door de wil van de patiënte om borstvoeding te geven (33).

Omwille van medicolegale overwegingen is het afgeraden dat vrouwen die antipsychotica innemen borstvoeding geven. Aangezien de behandeling van de moeder over het algemeen aangewezen is, moet de noodzaak van de borstvoeding nauwgezet overwogen worden en in geval van borstvoeding, is een strikte monitoring van het kind vereist.

5. Gebruik van de antipsychotica tijdens de zwangerschap en/of de borstvoeding

5.1. Klassieke neuroleptica

De fenothiazines en haloperidol zijn de antipsychotica die het grondigst bestudeerd werden tijdens de zwangerschap (1, 2, 14). Maar methodologische biases in vele studies, vooral de onmogelijkheid om de "confounding factors" precies te controleren, laten ons niet toe om duidelijke conclusies te trekken, maar bieden niettemin nuttige informatie (2, 12).

Fenothiazines

De gegevens afkomstig van verschillende studies zijn tegenstrijdig (12). Edlund & Craig (1984) noteerden in een heranalyse van een studie van Milkovich & Van den Berg (die geen verhoogd risico op teratogeniciteit hadden aangetoond bij de blootstelling aan fenothiazine tijdens de eerste 12 weken van de zwangerschap), dat het aantal afwijkingen bij de kinderen van moeders die blootgesteld waren aan fenothiazines tijdens weken 4-10 van de zwangerschap, groter leek te zijn, maar niet significant, in vergelijking met het aantal bij kinderen van moeders die niet blootgesteld waren aan de behandeling tijdens de zwangerschap (16). Altshuler et

al (1996) hergroepeerden de gegevens over de afloop na een blootstelling aan fenothiazine tijdens het eerste trimester om de gegevens te proberen evalueren die wijzen op een globaal verhoogd risico. Een meta-analyse werd uitgevoerd op een totaal van 74.337 geboorten van levende kinderen (10). De resultaten suggereren dat de blootstelling tijdens het eerste trimester aan weinig potente antipsychotica bij niet-psychotische vrouwen het relatief risico op congenitale afwijkingen licht, maar statistisch significant, verhoogt (2). Uit de beschikbare gegevens blijkt dat de psychose in se het risico op een gestoorde foetale ontwikkeling het meest kan verhogen. Aldus kan de prenatale blootstelling aan weinig potente fenothiazines aanleiding geven tot een bijkomende, maar lichte toename van de kans op een gestoorde ontwikkeling. Als de basale incidentie van congenitale afwijkingen geschat wordt op 2,0%, zou het gebruik van de fenothiazines de incidentie kunnen verhogen tot 2,4% en bijgevolg een bijkomend risico geven van 4 per 1.000 (0,4%). Maar er werd geen specifieke orgaanafwijking als gevolg van de blootstelling aan fenothiazines op regelmatige basis waargenomen (14).

Hoewel occasionele rapporten een verband probeerden te leggen tussen de diverse fenothiazines en congenitale afwijkingen, wijzen de meeste gegevens erop dat de algemene klasse van de fenothiazines veilig is, zowel voor de moeder als voor de foetus als deze stoffen occasioneel gebruikt worden in lage dosis (1). Wat de borstvoeding betreft, werd somnolentie gerapporteerd bij het gebruik van hoge dosissen chloorpromazine maar de dosissen die gebruikt worden in de meeste gevallen, zijn meestal te laag om schadelijk te zijn (38). Daarom wordt chloorpromazine geklasseerd in de categorie geneesmiddelen waarvan de effecten op kinderen die borstvoeding krijgen, onbekend zijn maar te vrezen zijn (15). Meer specifieke gegevens zijn beschikbaar voor perfenazine.

Perfenazine

In één enkele casus wordt er een mogelijk verband gesuggereerd tussen perfenazine

en congenitale afwijkingen, maar aangezien het niet bevestigd werd, is het onmogelijk om er conclusies uit te trekken (1). Wat de borstvoeding betreft, hoewel er geen nevenwerking werd waargenomen in één enkel geval, meent de *American Academy of Pediatrics* dat de effecten van het geneesmiddel op de zuigeling die borstvoeding krijgt, onbekend maar te vrezen zijn (Tabel 4) (15).

Haloperidol

Na 40 jaar klinisch gebruik van haloperidol werden er twee rapporten gepubliceerd in verband met malformaties die zich voordeden onder de vorm van een verkorting van de ledematen na het gebruik van haloperidol tijdens het 1ste trimester. In één van deze gevallen werden er hoge dosissen (15mg/dag) gebruikt. In andere studies werden deze malformaties niet waargenomen (1). Onlangs werd er echter een nieuw geval gerapporteerd van een pasgeborene met een malformatie aan de linkerhand, nadat de moeder haloperidol had ingenomen tijdens haar zwangerschap (39). Wat de borstvoeding betreft, wordt haloperidol geklasseerd in de categorie geneesmiddelen waarvan de effecten op kinderen die borstvoeding krijgen, onbekend maar te vrezen zijn (Tabel 4) (15).

Het risico op congenitale afwijkingen met de fenothiazines en haloperidol wordt als miniem beschouwd. Tot nu toe is de kennis over deze risico's met de nieuwe antipsychotica eerder beperkt.

5.2. De atypische antipsychotica

In vergelijking met de klassieke neuroleptica, is de kennis over de risico's die gepaard gaan met de prenatale blootstelling aan clozapine en andere nieuwe antipsychotica, eerder beperkt (10, 14, 25).

Clozapine

Waldman & Safferman (1993) gaven informatie over 15 gevallen van vrouwen die clozapine innamen tijdens de zwangerschap, blijkbaar zonder foetale nevenwerkingen (40). Een jaar later rapporteerden Barnes et al (1994) het geval van een

andere vrouw die clozapine had gebruikt tijdens haar zwangerschap. Voor en tijdens de 32 eerste zwangerschapsweken, kreeg ze een dosis van 100mg/dag. De dosis werd daarna verlaagd tot 50mg/dag tot de bevalling van een normaal meisje, in de 41^{ste} zwangerschapsweek. Er werd geen enkele psychomotorische afwijking waargenomen tot de leeftijd van 6 maand (26). Een rapport in 1996 beschreef de casus van een andere baby van het mannelijk geslacht die de ganse zwangerschap werd blootgesteld aan clozapine (200-300mg/dag) en lorazepam (7,5-12,5mg/dag) en die een licht en voorbijgaand "floppy infant syndrome" ontwikkelde na de geboorte in de 37^{ste} zwangerschapsweek, maar die voor de rest goed gezond was. De hypotonie, die toegeschreven werd aan lorazepam aangezien dergelijke stoornissen niet waargenomen werden in zwangerschappen die alleen aan clozapine blootgesteld waren, verdween 5 dagen na de geboorte (41).

Niettemin werden er 9 verschillende gevallen van een gestoorde foetale ontwikkeling na het gebruik van clozapine tijdens de zwangerschap gerapporteerd aan de FDA (*Food and Drug Administration*). Maar zolang als er een gemeenschappelijke cohort ontbreekt, kunnen deze gevallen geen foetale risico aantonen en aan het toeval te wijten zijn (1).

Hoewel de FDA clozapine klasseerde in categorie B voor wat betreft het gebruik tijdens de zwangerschap (geen aanwijzing van risico's bij de mens), roepen sommige farmacologische kenmerken vragen op in verband met het gebruik van clozapine tijdens de zwangerschap. Deze hebben betrekking op het verhoogd risico op epilepsieaanvallen en aanvallen van hypotensie, het gebrek aan kennis over de prenatale/neonatale risico's voor wat betreft de agranulocytose geïnduceerd door clozapine en het niet bepalen van het aantal foetale witte bloedcellen tijdens de zwangerschap (42).

Men stelde vast dat clozapine zich concentreert in de moedermelk bij de mens.

Eén geval betrof een schizofrene vrouw van 31 jaar die 100mg/dag innam (26). Dev & Krupp (1995) vermelden 4 gevallen van vrouwen die clozapine innamen tijdens de borstvoeding van hun kind. Eén kind ontwikkelde een agranulocytose, die spontaan verdween bij de stopzetting van de borstvoeding en 1 kind vertoonde sedatie (43). Volgens Trixler & Tényi (1997), lijkt clozapine in sommige gevallen in alle veiligheid gebruikt te kunnen worden voor de behandeling van psychotische moeders die borstvoeding willen geven (14). Maar, gezien het risico op de ontwikkeling van een agranulocytose of sedatie (*floppy infant syndrome*), zou clozapine moeten vermeden worden tijdens de borstvoeding (31).

Risperidon

De onschadelijkheid van risperidon tijdens de zwangerschap bij de mens werd niet bewezen. Er bestaat geen gepubliceerd rapport over zwangere vrouwen die behandeld werden met risperidon (25). Hoewel er geen teratogeen effect van risperidon werd genoteerd tijdens de dierstudies (14, 44), mag dit geneesmiddel niet gebruikt worden tijdens de zwangerschap, behalve in geval van absolute noodzaak (44), zoals alle andere antipsychotica.

Het eerste gerapporteerd geval, dat reeds vroeger vermeld werd, over de distributie en excretie van risperidon en 9-hydroxyrisperidon in de moedermelk, werd gepubliceerd in 2000 in de *Journal of Clinical Psychopharmacology*. De berekeningen toonden aan dat de distributie van risperidon en 9-hydroxyrisperidon in de moedermelk beperkt is. De totaal geschatte dosis van de blootstelling (in equivalenten risperidon) bedroeg zowat 4,3% van de maternelle dosis, aangepast volgens het gewicht. Deze dosis ligt ver onder de kritische waarde van 10% die bij vele geneesmiddelen aanbevolen wordt voor een veilige borstvoeding. Maar de kinderen moeten strikt opgevolgd worden om eventuele nevenwerkingen als gevolg van risperidon op te sporen (24).

Olanzapine

Het gebruik van olanzapine tijdens de zwangerschap werd 4 jaar geleden

gerapporteerd, maar de desbetreffende vrouw koos voor abortus (45). Bij het onderzoek van de transplacentaire passage van olanzapine bij de mens, stelden Schenker et al (1999) vast dat 5 à 14% van het gemerkt olanzapine overging van het maternel naar het foetale compartiment in 4 uur tijd. In een *case report* (ook de eerste gepubliceerde casus) werd de beslissing genomen om de behandeling met olanzapine voor te zetten tijdens de zwangerschap, omdat men meende dat het risico van de schizofrenie voor de moeder en de foetus groter was dan het risico van de medicamenteuze behandeling. Na één maand, werd de dosis olanzapine die de moeder toegediend kreeg, verlaagd tot 20 à 15mg/dag en deze dosis werd voortgezet gedurende de ganse zwangerschap (46). De potentiële invloed van de medicatie op de complicaties van de zwangerschap (op 30 weken werd een lage transversale keizersnede uitgevoerd) kan niet uitgesloten worden (25).

Quetiapine

Er werd geen rapport gepubliceerd over zwangere vrouwen die behandeld werden met quetiapine (25).

Amisulpride

Er werd geen gepubliceerd rapport gevonden.

Sertindol

Er werd geen gepubliceerd rapport gevonden.

Ziprasidon

Er werd geen gepubliceerd rapport gevonden.

6. Evaluaties risk-benefit-verhouding

6.1. Voordelen van de psychofarmacologische behandeling tijdens de zwangerschap

Controle van de psychologische gevolgen van de stress

In modellen op laboratoriumdieren kan stress – onafhankelijk van chemische stoffen – aanleiding geven tot een teratogeniciteit in het gedrag. In een literatuuroverzicht leverde Istvan (1986) het bewijs dat de

maternelle stress, in diermodellen, gepaard ging met foetale hypoxie, een laag geboortegewicht, een verminderde grootte van de dracht, een hoger percentage spontane miskramen en foetale hypotensie (47).

Preventie van ongunstige evoluties

Miller (1991) definieerde de potentiële risico's van het ontbreken van farmacotherapie tijdens de zwangerschap, met name 1) malnutritie, secundair aan het verlies van eetlust of een verstoord oordeelsvermogen; 2) pogingen tot premature zelfbevalling, eventueel als gevolg van waangedachten; 3) mishandeling van de foetus of moord op het pasgeboren kind, als gevolg van bevelen opgelegd door de hallucinaties of de waangedachten, of ontkenning van de zwangerschap; 4) weigering of onvermogen om zich te verbinden tot obstetrische verzorging; en 5) overhaaste bevalling, als de patiënte niet in staat is om de contracties te identificeren en verzorging te vragen (48).

Bevorderen van de positieve interacties moeder-kind

De analyse van de risk-benefit-verhouding moet rekening houden met het interactievermogen van de moeder met haar familie. De relatie tussen het kind en zijn belangrijkste verzorger is van cruciaal belang voor de emotionele ontwikkeling van het kind. Een groot aantal studies bevestigen de stelling dat een niet-gecontroleerde maternelle psychiatrische ziekte negatieve effecten heeft op de ontwikkeling van het kind.

Preventie van psychiatrische episoden in het post-partum bij risicopatienten

Ideaal gezien, moet een recidief van de psychose of de depressie in het post-partum voorkomen worden door een farmacologische interventie *vooraleer* de symptomen optreden bij vrouwen die pas bevienen. Onderzoekers suggereerden dat de post-partumpsychosen kunnen voorkomen of verzacht worden met een lithiumbehandeling na de geboorte (49), en dat een majeure depressie kan vermeden worden door een antidepressivum (50). In deze gevallen is borstvoeding niet aanbevolen.

6.2. Voordelen van de borstvoeding

Een groot aantal studies toonden de immunologische voordelen van de moedermelk voor de zuigeling. Sommigen studies toonden een gunstig effect van de moedermelk op de neurologische ontwikkeling (51, 52). De borstvoeding biedt ook psychologische,

fysiologische en potentieel profylactische voordelen voor de moeder (53).

In **bijlage 1** geven we een overzicht van de elementen in verband met de evaluatie van de risk-benefitverhouding van de zwangerschap en de borstvoeding.

7. Aanbevelingen

In verband met de zwangerschap en antipsychotica stellen we volgende aanbevelingen voor:

- plan elke eventuele zwangerschap met de psychotische patiënten;

Bijlage 1: Evaluatie risk-benefit-verhouding voor de zwangerschap en de lactatie (volgens 17).

Evaluatie risk-benefit-verhouding voor de zwangerschap: samenvatting van de feiten

Bekend

85% van alle zwangerschappen leidt tot levende geboorten.

7%-14% van de bevallingen heeft pre-term plaats.

Bij 2%-4% van de levende geboorten, vertonen de kinderen significante malformaties en tot 12% hebben mineure afwijkingen.

> 60% van alle vrouwen neemt minstens één geneesmiddel op voorschrift tijdens de zwangerschap.

Bij de ideale zwangerschap, zoals gedefinieerd door de *Centres Epidémiologiques et de Prévention*, stijgt het maternel gewicht met 15% ten opzichte van het ideaal lichaamsgewicht en neemt de moeder prenataal vitamines die foliumzuur bevatten gedurende 6 weken voor de conceptie. De meeste vrouwen vernemen dat ze zwanger zijn na 5-8 weken zwangerschap en kunnen bijgevolg de termijn voor risico op foetale afwijkingen als gevolg van psychotrope farmaca overschreden hebben.

Steeds meer gegevens

De zwangerschap biedt geen bescherming tegen psychiatrische ziekten, hoewel sommige patiënten zich beter voelen.

Majeure depressieve episoden komen tijdens de zwangerschap even frequent voor als tijdens niet zwangere perioden.

Een obsessief-compulsieve stoornis kan optreden of verergeren tijdens de zwangerschap.

De incidentie van psychotische stoornissen varieert tijdens de zwangerschap; de beperkte gegevens suggereren de noodzaak om de dosissen van de antipsychotica te verlagen.

Paniekstoornissen kunnen bij sommige vrouwen afnemen tijdens de zwangerschap.

Het teratogeen risico van de psychotrope farmaca, als er al een bestaat, werd vroeger overschat. Steeds meer gegevens over de obstetrische evolutie en de follow-up van kinderen van moeders die psychotrope farmaca innamen, zijn vergelijkbaar, voor de groottes van de steekproeven in de studies, met de gegevens over de meeste andere geneesmiddelen op voorschrift.

Een onbehandelde maternelle mentale ziekte kan negatieve effecten hebben op de obstetrische evolutie.

Onbekend

Het potentieel langetermijneffect van een onbehandelde maternelle psychiatrische ziekte tijdens de zwangerschap op de ontwikkeling van het kind is onbekend.

De neurologische gedragsstoornissen op lange termijn van de blootstelling *in utero* aan psychotrope farmaca zijn onbekend, hoewel de eerste studies geen nevenwerkingen rapporteerden voor verschillende geneesmiddelen.

Evaluatie risk-benefit-verhouding voor de borstvoeding: samenvatting van de feiten

Bekend: Post-partum

> 60% van de vrouwen wil borstvoeding geven na de bevalling.

5%-17% van alle vrouwen die borstvoeding geven, neemt een geneesmiddel op voorschrift tijdens de borstvoeding.

12%-20% van de vrouwen die borstvoeding geven, rookt.

De borstvoeding is gunstig voor het kind.

De borstvoeding wordt aanbevolen door alle professionele verenigingen als de ideale voedingsvorm voor het kind.

De postnatale periode is een periode met hoog risico op het optreden of recidiveren van psychiatrische ziekten.

Alle psychotrope farmaca die tot nu toe bestudeerd werden, worden geëxcreteerd in de moedermelk.

Steeds meer gegevens

Een onbehandelde mentale ziekte van de moeder heeft een negatief effect op de moeder-kindrelatie en later, op de ontwikkeling van het kind.

De nevenwerkingen van de psychotrope farmaca bij de zuigeling zijn geringer dan deze die voorkomen in de dagdosis bij de moeder.

De dagdosis van de psychotrope farmaca van kinderen die borstvoeding krijgen, is lager dan deze die men kan verwachten op basis van de maternelle dagdosis.

De psychotrope farmaca worden geëxcreteerd in de moedermelk in een specifiek individueel tijdsinterval, wat de blootstelling van het kind tijdens de borstvoeding beperkt.

Onbekend

De neurologische gedragsstoornissen op lange termijn van de blootstelling van het kind aan psychotrope farmaca tijdens de borstvoeding zijn onbekend.

Bijlage 2: Algemene aanbevelingen voor de behandeling volgens Stowe et al (1998) (17).

Stowe et al (1998) geven de volgende algemene therapeutische aanbevelingen. Ze gaan ervan uit dat de clinicus reeds de redelijke niet-farmacologische middelen heeft uitgeprobeerd (17):

1. geïnformeerde toestemming: het is onmogelijk om een volledige lijst te geven van alle risico's die gepaard gaan met alle toegediende psychotrope farmaca. Het is belangrijk met de patiënte de risico's te bespreken van het al dan niet gebruiken van psychotrope farmaca en aan te tonen dat er andere therapeutische opties uitgeprobeerd of overwogen werden. Het is ook belangrijk om het risico aan te tonen van de onbehandelde ziekte, zowel voor de moeder als voor het kind;
2. keuze van het geneesmiddel: de belangrijkste factor is de voorgeschiedenis van de behandeling. Een nieuw middel met antecedenten van een positieve repons mag niet gebruikt worden tijdens deze periodes. Een dergelijke beslissing zou alleen maar het risico op de blootstelling aan een tweede middel verhogen en het risico op de ziekte behouden. Als er geen voorgeschiedenis van behandeling bestaat, moeten de geneesmiddelen met de volgende kenmerken in acht genomen worden:
 - het grootste bewijsmateriaal van vroeger gebruik – geneesmiddelen met een aantal gepubliceerde gegevens over relatieve onschadelijkheid. Het is niet aanbevolen om als eerste een specifiek geneesmiddel te gebruiken tijdens de zwangerschap of de lactatie. De geneesmiddelen die reeds langer

beschikbaar zijn, hebben een grotere gegevensbank, hoewel deze gewoonlijk vooral bestaat uit *case reports*, tijdens de zwangerschap en de borstvoeding (Tabel 4);

- weinig of geen metabolieten – de gegevens in verband met de zwangerschap en de borstvoeding suggereren dat de metabolieten van geneesmiddelen, die typisch langere *steady state* kunnen bereiken, zowel in de foetale circulatie als in het serum van de zuigeling. Het effect van de actieve versus de inactieve metabolieten is niet bekend op het vlak van de teratogene effecten;
 - minder nevenwerkingen – men moet de voorkeur geven aan geneesmiddelen die minder hypotensieve en anticholinerge nevenwerkingen bezitten. Bovendien moeten het effect op de epileptogene drempel en de potentiële interactie met anesthetica en analgetica die courant gebruikt worden in de obstetrica, tot een minimum beperkt worden;
 - overeenstemmende gegevens – de geneesmiddelen waarvoor men over contradictoire gegevens beschikt, moeten vermeden worden; een klinisch vergelijkbaar alternatief moet gebruikt worden, indien beschikbaar. Deze aanbeveling zou ook de potentiële wettelijke verantwoordelijkheid moeten verminderen;
3. dosering: in tegenstelling tot de vroegere aanbevelingen, moet het doel van de behandeling tijdens de zwangerschap en borstvoeding zijn, een adequate behandeling te geven om het syndroom

te doen verdwijnen. Een partiële behandeling verhoogt alleen het risico op blootstelling van de moeder en het kind, zowel aan de ziekte als aan de geneesmiddelen. De minimaal efficiënte dosis moet gedurende de ganse behandeling voortgezet worden en de clinicus moet voor ogen houden dat er vaak een dosisverhoging vereist is tijdens de zwangerschap. Dergelijke verhogingen uiten zich niet in een hogere foetale blootstelling dan deze bij de behandeling die initieel gekozen werd, omdat de foetale circulatie blootgesteld is aan het matereel serum en niet aan de materele dosis. Dosisaanpassingen kunnen later in de zwangerschap aangewezen zijn omdat het distributievolume verandert. Om de potentiële risico's op een neonataal ontwenningssyndroom en materele toxiciteit na de bevalling te minimaliseren, kan een strikte monitoring van de nevenwerkingen en de serumconcentraties aangewezen zijn. De blootstelling van kinderen die borstvoeding krijgen, kan geminimaliseerd worden door de borstvoeding en het doseringsschema aan te passen en door de maximale concentraties in de moedermelk voor diverse middelen te vermijden;

4. communicatie met de pediater: het is ten zeerste aanbevolen dat de psychiater de medicatie en de potentiële interacties bespreekt met de pediater van het kind. De laattijdige levering kan een invloed hebben op het metabolisme van de psychotrope farmaca en kan de serumspiegels van andere geneesmiddelen die voorgeschreven worden aan de zuigeling, potentieel verstoren.

Tabel 4: Antipsychotica (volgens 17).

Generische naam	Merknaam	Dagdos (mg/dag)	Halfleven (uren)	Risico categorie	Beoordeling van de American Academy of Pediatrics
Chloorpromazine	Largactil	200-800	8-35	C	Onbekend maar te vrezen
Clozapine	Leponex	100-800	4-66	B _m	N/A
Flufenazine	Moditen	5-10	14-24	C	N/A
Haloperidol	Haldol	5-10	12-36	C _m	Onbekend maar te vrezen
Loxapine	Loxapac	20-80	4-12	C	N/A
Olanzapine	Zyprexa	5-20	21-54	C _m	N/A
Perfenazine	Trilafon	8-32	8-21	C	Onbekend maar te vrezen
Pimozide	Orap	1-10	50-70	C	N/A
Risperidon	Risperdal	1-16	3-20	C	N/A
Thioridazine	Melleril	200-600	9-30	C	N/A

Geneesmiddelen voor de nevenwerkingen van de antipsychotica

Amantadine	Amantan	100-400	15	C _m	N/A
Benztropine	Cogentin	0,5-6,0	10-12	C	N/A
Difenhydramine	-	25-150	5-11	C	N/A
Propranolol	Inderal	20-120	3,5-4,5	C _m	Compatibel
Trihexyfenidyl	Artane	2-15	10-12	C	N/A

Nota N/A = niet van toepassing

A, B, C, D, X (zie tabel 1, blz. 5)

"m" in index betekent dat de gegevens afkomstig zijn van de bijsluiters van de fabrikant

- contraceptie is aanbevolen bij psychotische patiënten die niet in remissie zijn;
- behandel de psychose conform de klassieke aanbevelingen voor de antipsychotische behandeling. Deze aanbevelingen, volgens Kissling et al (1991), zijn de volgende (54):
 - patiënten die een eerste episode doormaken, moeten een antipsychotische onderhoudsbehandeling krijgen gedurende minstens 1 à 2 jaar,
 - patiënten die multipale episoden vertonen, moeten een antipsychotische onderhoudsbehandeling krijgen gedurende minstens 5 jaar,
 - bij patiënten met antecedenten van zelfmoordpoging of een gewelddadig, agressief gedrag kan een onderhoudsbehandeling met antipsychotica aangewezen zijn gedurende meer dan 5 jaar en zelfs levenslang;
- in het kader van het gebruik van antipsychotica voor de preventie van recidieven, zijn de volgende punten belangrijk:
 - gebruik geneesmiddelen die weinig of geen metaboliëten hebben en minder nevenwerkingen vertonen,
 - bepaal de minimaal efficiënte dosis;
 - elke acute episode moet onmiddellijk behandeld worden;
 - voorzie een strikte klinische monitoring na de bevalling;
 - informeer de pediatr.

In bijlage 2, hernemen we een aantal algemene aanbevelingen voor de behandeling gesuggereerd door Stowe et al (1998) (17).

Referenties

1. Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ. *Drugs in pregnancy and lactation: a reference guide to fetal and neonatal risk.* Williams & Wilkins; 1998.
2. Miller LJ. *Sexuality, reproduction, and family planning in women with schizophrenia.* *Schizophrenia Bulletin* 1997;23(4):623-35.

3. Miller LJ, Finnerty M. *Sexuality, pregnancy, and childrearing among women with schizophrenia-spectrum disorders.* *Psychiatric Services* 1996;47:502-6.
4. Kaplan HI, Sadock BJ. *Pocket handbook of psychiatric drug treatment.* Williams & Wilkins, a Waverly Company; 1993.
5. Wisner KL, Perel JM. *Psychopharmacological treatment during pregnancy and lactation.* In: Jensvold MF, Halbreich U, Hamilton JA. *Psychopharmacology and women: sex, gender, and hormones.* Washington DC: American Psychiatric Press; 1996.
6. Jacobson JL, Jacobson AM. *Psychiatric secrets.* Philadelphia: Hanley & Belfus, Inc.; 1996.
7. Beeley L. *Adverse effects of drugs in the first trimester of pregnancy.* *Clin Obstet Gynaecol* 1986a;13(2):197-214.
8. Silberstein SD. *Headaches and women: treatment of the pregnant and lactating migraineur.* *Headache* 1993;33:533-40.
9. Miyazaki, Matsunaga Y, Nambu Y, Yoshida K, Mashimoto M. *Disposition and metabolism of [¹⁴C]-haloperidol in rats.* *Arzneim.-Forsch Drug Res* 1986;36(1), no 3.
10. Altshuler LL, Cohen L, Szuba MP, et al. *Pharmacologic management of psychiatric illness during pregnancy: dilemmas and guidelines.* *Am J Psychiatry* 1996;153:592-606.
11. Cohen LS, Rosenbaum JF. *Psychotropic drug use during pregnancy: weighing the risks.* *J Clin Psychiatry* 1998;59(Suppl.2):18-28.
12. Demyttenaere K, De Troyer W. *Psychofarmaca en zwangerschap.* In: dierick M, Anseau M, D'Haenen H, Peuskens J, De Buck R (Red.). *Handboek psychofarmacotherapie.* Academia Press; 1999.
13. Guze BH, Guze PA. *Psychotropic medication use during pregnancy.* *West J Med* 1989;151:296-8.
14. Trixler M, Tényi T. *Antipsychotic use in pregnancy: what are the best treatment options?* *Drug Safety* 1997;6(6):403-10.
15. Committee on Drugs, American Academy of Pediatrics. *The transfer of drugs and other chemicals into human milk.* *Pediatrics* 1994;93:137-50.
16. Edlund MJ, Craig TJ. *Antipsychotic drug use and birth defects: an epidemiologic reassessment.* *Compr Psychiatry* 1984;25:32-8.
17. Stowe ZN, Strader JR, Nemeroff CB. *Psychopharmacology during pregnancy and lactation.* In: Schatzberg AF, Nemeroff CB, editors. *Textbook of psychopharmacology.* Washington DC, London: American Psychiatric Press; 1998.
18. Kerns LL. *Treatment of mental disorders in pregnancy: a review of psychotropic drug risks and benefits.* *The Journal of Nervous and Mental Disease* 1986;174(11):652-9.
19. Wood SM, Hytten FE. *The fate of drugs in pregnancy.* *Clin Obstet Gynecol* 1981;8:255-9.
20. Levy N, Kay Smith M. *Lactation and psychotropic medications: treatment considerations.* *Psychiatric Times* 2000;17(5) (Medscape version).
21. Suri RA, Altshuler LL, Burt VK, Hendrick VC. *Managing psychiatric medications in the breast-feeding woman.* *Medscape Women's Health* 1998;3(1):1-10.
22. Yoshida K, Smith B, Craggs M, Kumar R. *Neuroleptic drugs in breast-milk: a study of pharmacokinetics and of possible adverse effects in breast-fed infants.* *Psychological Medicine* 1998;28:81-91.
23. Yoshida K, Smith B, Kumar R. *Psychotropic drugs in mothers' milk: a comprehensive review of assay methods, pharmacokinetics and of safety of breast-feeding.* *J Psychopharmacol* 1999;13(1):64-80.
24. Hill RC, McIvor RJ, Wojnar-Horton RE, Dip G, Hackett LP, Ilett KF. *Risperidone distribution and excretion into human milk: case report and estimated infant exposure during breast-feeding.* *J Clin Psychopharmacol* 2000;20(2):285-6.
25. Littrell KH, Johnson CG, Peabody CD, Hilligoss N. *Antipsychotics during pregnancy.* *Am J Psychiatry* 2000;157(8):1342.
26. Barnas C, Bergant A, Hummer M, Saria A, Fleischhacker WM. *Clozapine concentrations in maternal and fetal plasma, amniotic fluid, and breast milk.* *Am J Psychiatry* 1994;151:945.
27. Seeman MV. *Women and schizophrenia.* *Medscape Women's Health* 2000;5(2):1-8.
28. McNeil TF. *A prospective study of post-partum psychoses in a high-risk group: 2. Relationships to demographic and psychiatric history characteristics.* *Acta Psych Scand* 1987;75:35-43.
29. Miller LJ. *Psychotic denial of pregnancy: phenomenology and clinical management.* *Hosp Community Psychiatry* 1990;41:1233-7.
30. Bennedsen BE. *Adverse pregnancy outcome in schizophrenic women: occurrence and risk factors.* *Schizophr Research* 1998;33:1-26.
31. Demyttenaere K, De Troyer W. *Psychofarmaca en lactatie.* In: Dierick M, Anseau M, D'Haenen H, Peuskens J, De Buck R (Red.). *Handboek psychofarmacotherapie.* Academia Press; 1999.
32. Goldberg HL, Nissim R. *Psychotropic drugs in pregnancy and lactation.* *Int J Psychiatr Med* 1994;24:129-49.
33. Steiner M. *Treatment of psychiatric disorders during pregnancy and post-partum.* *Baillière's Clinical Psychiatry* 1996;2(4):687-97.
34. Terp IM, Engholm G, Moller H, Mortensen PB. *A follow-up study of post-partum psychoses: prognosis and risk factors for readmission.* *Acta Psychiatr Scand* 1999;100:40-6.
35. Susman JL, Nebraska O. *Post-partum depressive disorders.* *J Fam Practice* 1996;43(6) (Suppl.):S17-S24.
36. Pedersen CA. *Post-partum mood and anxiety disorders: a guide for the nonpsychiatric clinician with an aside on thyroid associations with post-partum mood.* *Thyroid* 1999;9(7):691-7.
37. Canterbury RJ, Haskins B, Kahn N, Saathoff G, Yazel JJ. *Post-partum psychosis induced by bromocriptine.* *Southern Medical Journal* 1987;80(11):1463-4.
38. Beeley L. *Drugs and breast feeding.* *Clin Obstet Gynaecol* 1986b;13(2):247-51.
39. Portwich Ph, Caliebe A, Leeker M, Preusse A. *Malformation of the left hand after maternal use of haloperidol.* Poster presented at the Congress of Biological Psychiatry, Berlin, 2001.
40. Waldman DM, Safferman AZ. *Pregnancy and clozapine.* *Am J Psychiatry* 1993;150:168-9.
41. Di Michele V, Ramenghi LA, Sabatino G. *Clozapine and lorazepam administration in pregnancy.* *Eur Psychiatry* 1996;11:214.
42. Pinkofsky HB, Fitz-Gerald MJ, Reeves RR. *Psychotropic treatment during pregnancy.* *Am J Psychiatry* 1997;154(5):718-9.
43. Dev V, Krupp P. *The side-effects and safety of clozapine.* *Rev Contemp Pharmacother* 1995;6:197-208.
44. RN. *FDA approved new drug bulletin: risperidone (risperdal).* *RN* 1994;57(6):45-6.
45. Dickson RA, Dawson DT. *Olanzapine and pregnancy.* *Can J Psychiatry* 1998;43:196-7.
46. Schenker S, Yang Y, Mattiuz E, Tatum D, Lee M. *Olanzapine transfer by human placenta.* *Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology* 1999;26:691-7.
47. Istvan J. *Stress, anxiety, and birth outcome: a critical review of the evidence.* *Psychol Bull* 1986;100:331-48.
48. Miller LJ. *Clinical strategies for the use of psychotropics during pregnancy.* *Psychiatr Med* 1991;2:275-98.
49. Stewart DE, Klompenhouwer JL, Kendall RE, et al. *Prophylactic lithium in puerperal psychosis: the experience of three centers.* *Br J Psychiatry* 1991;158:393-7.
50. Wisner KL, Wheeler SB. *Prevention of recurrent post-partum major depression.* *Hosp Community Psychiatry* 1994;45:1191-6.
51. Lucas A, Morley R, Cole TJ, Lister G, Leeson-Payne C. *Breast milk and subsequent intelligence quotient in children born preterm.* *Lancet* 1992;339:261-4.
52. Niemelä A, Järvenpää A-L. *Is breastfeeding beneficial and maternal smoking harmful to the cognitive development of children?* *Acta Paediatr* 1996;85:1202-6.
53. Llewellyn A, Stowe ZN. *Psychotropic medications in lactation.* *J Clin Psychiatry* 1998;59(Suppl.2):41-52.
54. Kissling W, Kane JM, Barnes TRE, et al. *Guidelines for neuroleptic relapse prevention in schizophrenia: towards a consensus view.* In: Kissling W, editor. *Guidelines for neuroleptic relapse prevention in schizophrenia.* Berlin Heidelberg: Springer-Verlag; 1991. p.155-63.