

LITHIUM USE DURING PREGNANCY

Consequences for development:
from conception to childhood



Eline Poels

Nederlandse samenvatting

De bipolaire stoornis is een psychiatrische stoornis die gekenmerkt wordt door depressieve en (hypo)manische episoden. De eerste episode ontstaat vaak in de adolescentie of jongvolwassenheid en de stoornis is dus bij veel patiënten reeds aanwezig in de vruchtbare levensfase. Zwangerschap en het krijgen van een kind zijn voor iedere vrouw ingrijpende gebeurtenissen, maar voor vrouwen met een bipolaire stoornis is de peripartum periode extra uitdagend. Na de geboorte van een kind hebben vrouwen met een bipolaire stoornis een hoog risico (37%) op een recidief manie of depressie. Daarnaast kan het nodig zijn om stemmingsstabiliserende medicatie te gebruiken tijdens de zwangerschap, en dit heeft potentiële gevolgen voor het ongeboren kind. Lithium is de meest effectieve stemmingsstabilisator en vermindert het risico op depressieve en manische episoden. Een aantal onderzoeken hebben aangetoond dat lithium tevens effectief is in het voorkomen van een postpartum episode. Daarom is het belangrijk om te weten welke potentiële negatieve effecten lithium gebruik tijdens de zwangerschap kan hebben voor het ongeboren kind.

Hoofdstuk 2 is een review van de literatuur en in dit hoofdstuk worden alle voor- en nadelen van lithiumgebruik tijdens de zwangerschap besproken. De meeste studies rapporteren over onderzoek naar het risico op aangeboren afwijkingen en zij tonen aan dat lithium gebruik tijdens het eerste trimester van de zwangerschap geassocieerd is met een verhoogd risico op aangeboren afwijkingen. Minder is bekend over het risico op miskramen, de foetale groei en het geboortegewicht, neonatale complicaties en de lange termijn ontwikkeling van blootgestelde kinderen. Dit proefschrift had als doel om de kennis hierover te vergroten.

De gevolgen voor de foetus en pasgeborene

Het risico op een miskraam na lithium gebruik tijdens de zwangerschap is onderzocht in **hoofdstuk 3**. We presenteren de resultaten van een retrospectieve cohort studie. Dit onderzoek was onderdeel van de Bipolar Genetics studie (BIG), een cohort studie naar de genetische en fenotypische eigenschappen van de bipolaire stoornis. Er werd een subgroep geselecteerd van vrouwen die één of meer zwangerschappen hadden doorgemaakt, de diagnose bipolaire stoornis al voor de zwangerschap hadden gekregen en van wie informatie beschikbaar was over zwangerschapsuitkomst en lithium gebruik tijdens de zwangerschap. Deze vrouwen werden middels een vragenlijst gevraagd op welke datum zij een miskraam, abortus of levende geboorte van een kind hadden doorgemaakt. In een andere vragenlijst werd gevraagd naar het gebruik van medicatie gedurende het hele leven en meer specifiek werden vragen over lithium gebruik gesteld. De kans (odds) op een miskraam werd berekend voor zwangerschappen met of zonder lithium gebruik. Een logistisch regressiemodel werd gebruikt om de ongecorrigeerde odds ratio te berekenen. 20,8% (16/77) van de aan lithium blootgestelde zwangerschappen eindigden in een miskraam versus 10,9% (40/366) van de niet blootgestelde zwangerschappen (Odds ratio = 2,14, 95% CI: 1,13–4,06). Na correctie voor leeftijd gedurende conceptie, meerdere zwangerschappen per vrouw, en het gebruik van valproïnezuur of carbamazepine op enig moment in het leven, was de odds ratio voor het krijgen van een miskraam na lithium gebruik tijdens de zwangerschap 2,94 (95% CI: 1,39–6,22). Aangezien zowel het krijgen van een miskraam als het gebruik van lithium retrospectief was vastgesteld, moet rekening gehouden worden met de mogelijke invloed van herinneringsbias op onze resultaten. Dit is het tweede onderzoek

dat een verhoogd risico op een miskraam vindt. Deze informatie verdient aandacht van behandelaren van vrouwen met een bipolaire I stoornis in de vruchtbare leeftijd.

In **hoofdstuk 4** onderzoeken we het effect van lithium gebruik tijdens de zwangerschap op de foetale groei en het geboortegewicht. In deze studie werden twee groepen vergeleken: 1) een groep lithium-blootgestelde zwangerschappen van vrouwen die voor een geavanceerde echo werden verwezen naar het Erasmus Medisch Centrum of het Leids Universitair Medisch Centrum (N = 199), 2) een groep controle zwangerschappen uit de normale populatie van de Generation R Study (N = 8148). Hoofdomtrek, buikomtrek, femur lengte en trans-cerebellaire diameter van de foetus werden gemeten door middel van echo bij 18-22 weken zwangerschap. Multiële lineaire regressiemodellen werden gebruikt om de associatie tussen lithium gebruik tijdens de zwangerschap en foetale groei en geboortegewicht te onderzoeken. Hierbij werd gecorrigeerd voor BMI van de moeder, zwangerschapsduur bij meting, geslacht van het kind, pariteit, roken tijdens de zwangerschap en ander psychofarmaca gebruik tijdens de zwangerschap. Lithium gebruik tijdens de zwangerschap was geassocieerd met een gemiddelde toename in hoofdomtrek van 1,77 mm (95% betrouwbaarheidsinterval: 0,53-3,01), buikomtrek van 5,54 mm (95% betrouwbaarheidsinterval: 3,95-7,12) en femur lengte van 0,59 mm (95% betrouwbaarheidsinterval: 0,22-0,96) bij 18-22 weken zwangerschapsduur. Daarnaast was er een associatie met een verhoogd geboortegewicht van 142,43 gram (95% betrouwbaarheidsinterval: 58,01-226,89) en een kortere zwangerschapsduur van 1,41 weken (95% betrouwbaarheidsinterval: -1,78 - -1,05). Binnen de Generation R groep werd een sensitiviteitsanalyse gedaan waarbij zwangerschappen van vrouwen met een bipolaire spectrum stoornis werden vergeleken met zwangerschappen van vrouwen uit de normale populatie. Er werd geen associatie gevonden tussen maternale bipolaire stoornis en foetale groei of geboortegewicht, wat suggereert dat we te maken hebben met een specifiek effect van lithium. Het is echter belangrijk om op te merken dat deze groep vrouwen waarschijnlijk een minder ernstige vorm van de bipolaire stoornis had. Kleine veranderingen in foetale groei kunnen de latere ontwikkeling van het kind beïnvloeden. Zo hebben bijvoorbeeld te grote foetussen op de kinderleeftijd een hoger risico op afwijkingen die passen binnen het metabool syndroom. Aanvullend onderzoek is nodig om de groei van lithium-blootgestelde kinderen op latere leeftijd in kaart te brengen.

Verschillende richtlijnen en overzichtsartikelen raden aan om lithium te stoppen of te verlagen wanneer de bevalling start. De rationale hierachter is om te voorkomen dat de lithiumspiegel stijgt na de bevalling met negatieve consequenties voor de pasgeborene. In **hoofdstuk 5** onderzoeken we de evidentie achter deze aanbeveling door te testen of: 1) er sprake is van een verandering in lithium bloedspiegels rondom de bevalling, en 2) er een associatie is tussen neonatale lithiumspiegel en neonatale complicaties. Hiervoor is gebruik gemaakt van data van de NP3 study, een prospectief multicenter onderzoek naar zwangerschapsuitkomsten van vrouwen met een bipolaire stoornis of postpartum psychose in de voorgeschiedenis. Lithiumspiegels in de week voor en na de bevalling waren beschikbaar voor 100 zwangerschappen. We zagen geen verandering in de lithium bloedspiegel/dosering ratio over de tijd. Neonatale lithiumspiegels werden gemeten in de eerste 24 uur na geboorte bij 29 pasgeborenen. Er werd geen associatie gevonden tussen neonatale lithium bloedspiegel en neonatale complicaties. Op basis van deze bevindingen raden wij het af om lithium te stoppen of te verlagen voor de bevalling.

Gevolgen voor de neuropsychologische ontwikkeling van het kind

In **hoofdstuk 6** presenteren we de resultaten van een meta-analyse en systematisch literatuur onderzoek. Het doel was een overzicht te geven van alle tot dan toe gepubliceerde onderzoeken naar de lange termijn gevolgen van intra-uteriene blootstelling aan lithium en antipsychotica. Zowel klinische als preklinische onderzoeken werden geïnccludeerd. Bevindingen uit preklinische onderzoeken laten een nadelig effect zien van blootstelling aan lithium op locomotorische activiteit en vertraagde ontwikkeling van het ogen openen en de oprichtreflex. Ook werd er een lager gewicht van het brein gevonden van lithium blootgestelde nakomelingen. Het risico op bias in deze studies was vaak onduidelijk door beperkte methodologische verslaglegging. Er werden slechts drie klinische onderzoeken naar de effecten van lithium gevonden en twee hiervan baseerden hun resultaten volledig op rapportage door de moeder. Deze studies rapporteerden een normale ontwikkeling van lithium-blootgestelde kinderen. Preklinische studies toonden ook nadelige effecten van intra-uteriene blootstelling aan antipsychotica. Er was sprake van een toegenomen locomotorische activiteit en angst, en de cognitieve ontwikkeling was gestoord. Daarnaast werd er een lager gewicht van het brein gevonden. De klinische studies naar antipsychotica blootstelling toonden grote variatie in methode en de uitkomsten waren inconsistent, waardoor het moeilijk was om deze resultaten te interpreteren. Meerdere studies toonden een vertraging in de neuropsychologische ontwikkeling, die van voorbijgaande aard leek te zijn. In onze meta-analyse vonden we een relatief risico van 1,36 voor motorische afwijkingen na blootstelling aan antipsychotica op de leeftijd van zes maanden. Deze schatting was gebaseerd op slechts twee studies en meer onderzoek is nodig om de motorische ontwikkeling goed in kaart te brengen.

De eerste resultaten van de Image_AL study worden beschreven in **hoofdstuk 7**. Deze studie was ontworpen met het doel om de neuropsychologische effecten van intra-uteriene blootstelling aan lithium te bestuderen bij kinderen van 6 tot 14 jaar. Er deden 99 kinderen mee aan deze studie, 56 waren blootgesteld aan lithium en 43 waren niet blootgesteld. Alle kinderen hadden een moeder met een diagnose van een bipolaire spectrum stoornis (bipolaire I stoornis, bipolaire II stoornis of een manie of affectieve psychose in de postpartum periode). Uit het medisch dossier van de moeder werd informatie gehaald over lithium gebruik tijdens de zwangerschap. Verschillende neuropsychologische domeinen werden onderzocht door middel van een intelligentieonderzoek (SON-R 6-40) en de NEPSY-II NL test. Multipele lineaire en negatief-binomiale regressiemodellen werden gebruikt om de associatie tussen prenatale lithium blootstelling en neuropsychologisch functioneren van het kind te onderzoeken. Hierbij werd gecorrigeerd voor potentiële confounders (leeftijd, geslacht, IQ of opleidingsniveau van de ouder, aantal bipolaire episoden in de voorgeschiedenis van moeder, zwangerschapsduur bij geboorte, inkomsten per huishouden en foliumzuurgebruik, roken, alcoholgebruik en ander psychofarmaca gebruik tijdens de zwangerschap). De aan lithium blootgestelde kinderen toonden geen significante verschillen ten opzichte van niet blootgestelde kinderen, na correctie voor potentiële confounders. Er werd ook geen relatie gevonden tussen de lithiumspiegel tijdens de zwangerschap en het neuropsychologisch functioneren. Toch moeten we rekening houden met de mogelijkheid van kleine effecten van lithium die wij niet konden aantonen in onze studie vanwege een

gebrek aan statistische power. Voor zowel de Auditieve Aandacht en de Visuomotorische Coördinatie subtaken werden associaties gevonden tussen lithium blootstelling en het totaal aantal fouten in deze subtaken in de simpele of minder conservatieve regressiemodellen. Deze kleine verschillen verdienen aandacht in vervolgonderzoek.

In **hoofdstuk 8** presenteren we de discussie over alle bevindingen en de conclusie van dit proefschrift. We benadrukken de klinische relevantie van onze onderzoeksresultaten en vergelijken lithium met andere stemmingsstabiliserende medicatie. Daarnaast presenteren we ook enkele hypothesen voor de onderliggende pathofysiologische mechanismen van onze bevindingen. Klinische aanbevelingen worden gedaan en ideeën voor vervolg onderzoek worden besproken. We concluderen dat lithium gebruik tijdens de zwangerschap niet alleen geassocieerd is met een licht verhoogd risico op aangeboren afwijkingen, maar ook met een verhoogd risico op een miskraam en toegenomen foetale groei en geboortegewicht. De resultaten van het onderzoek naar de neuropsychologische ontwikkeling van aan lithium blootgestelde kinderen op latere leeftijd zijn geruststellend. Vrouwen in de vruchtbare leeftijd, die een indicatie hebben voor stemmingsstabiliserende medicatie, moeten de kans krijgen om de voor- en nadelen van lithium gebruik tijdens de zwangerschap en de postpartum periode af te wegen.