

Bipolar Spectrum Disorder During Pregnancy and the Postpartum Period

Richard Wesseloo

Nederlandse samenvatting

Deel I : stemmingsstoornissen tijdens de postpartum periode

Bipolaire stoornis en postpartumpsychose

Vrouwen met een bipolaire stoornis en/of postpartumpsychose in de voorgeschiedenis hebben een sterk verhoogd risico op psychiatrische ziekte-episoden in de postpartum periode. Echter, in de literatuur worden grote verschillen in het risico op een recidief beschreven. Het doel van **hoofdstuk 2** was om met behulp van een meta-analyse een meer precieze benadering te geven van dit risico zodat patiënten samen met hun psychiater een betere afweging kunnen maken tussen de voor- en nadelen van medicatiegebruik tijdens de zwangerschap en postpartum periode. Een systematische zoekopdracht in de meest gebruikte medische databanken resulteerde uiteindelijk in de inclusie van 37 studies, waarin de uitkomst van 5.700 bevallingen werd beschreven. In de gecombineerde analyse werd een postpartum recidiefkans van 1 op 3 gevonden. Vrouwen met alleen een postpartumpsychose in de voorgeschiedenis hadden een hoger risico op een ernstige ziekte-episode dan vrouwen met een bipolaire stoornis. Het is daarom van klinisch belang om onderscheid te maken tussen deze twee groepen.

Buiten de peripartum periode is lithium het best onderzochte en meest effectieve middel ter preventie van stemmingsepisoden bij de bipolaire stoornis. Andere (in meerdere of mindere mate) effectief gebleken psychofarmaca zijn valproïnezuur, carbamazepine, lamotrigine en tweede generatie antipsychotica (olanzapine, quetiapine, risperidon). De effectiviteit van onderhoudsbehandeling tijdens de peripartum periode is echter zeer beperkt onderzocht. Desondanks konden we een meta-analyse uitvoeren met de uitkomsten van een klein aantal studies. De resultaten lieten zien dat vrouwen die tijdens de zwangerschap medicatie (veelal met lithium) gebruikten een lager risico hadden op een recidief dan vrouwen die geen medicatie gebruikten. Echter, medicatiegebruik tijdens de zwangerschap brengt ook potentiële risico's met zich mee. Deze risico's moeten zorgvuldig worden afgewogen tegen de voordelen van medicatiegebruik. Lithiumgebruik tijdens de zwangerschap is mogelijk geassocieerd met een licht verhoogd risico op aangeboren hartafwijkingen. Valproïnezuur en carbamazepine dienen niet te worden gebruikt tijdens de zwangerschap in verband met een verhoogd risico op onder andere neuralebuisdefecten. Tweede generatie antipsychotica en lamotrigine lijken vooralsnog de meest veilige opties, maar zijn minder effectief gebleken dan lithium. Tot slot geldt dat voor al deze middelen de eventuele schadelijke effecten op de lange termijn beperkt of nauwelijks zijn onderzocht. In algemene zin kan worden gesteld dat indien er sprake is van recente/ernstige stemmingsepisoden, de voordelen van onderhoudsbehandeling tijdens de zwangerschap meestal opwegen tegen de potentiële risico's voor moeder en (het ongeboren) kind. Hierbij dient polyfarmacie echter altijd te worden vermeden. Daarnaast moet worden gezocht naar de laagst effectieve dosering.

Het doel van **hoofdstuk 3** was om een overzicht te geven van de beschikbare literatuur op het gebied van de diagnostiek, behandeling en preventie van postpartumpsychose, gevolgd door klinische aanbevelingen voor de dagelijkse praktijk. Postpartumpsychose is een zeldzaam maar ernstig ziektebeeld dat snel na de bevalling ontstaat en potentieel gevaarlijk is voor moeder en kind. Het ziektebeeld wordt beschouwd als een stemmingsstoornis omdat het naast psychotische symptomen wordt gekenmerkt door de aanwezigheid van depressieve

en/of manische symptomen. Bovendien is een postpartumpsychose in een deel van de gevallen een eerste uiting van een bipolaire stoornis (manische depressiviteit). Postpartumpsychose wordt dan ook niet als aparte diagnose vermeld in het handboek met diagnostische criteria voor psychiatrische ziekten (DSM-5). Het is echter van groot belang om het diagnostische concept postpartumpsychose te handhaven omdat een substantieel deel van de vrouwen met een postpartumpsychose niet gevoelig is voor stemmingsepisoden buiten het kraambed. Bij deze vrouwen is de prognose gunstig en om deze reden geen onderhoudsbehandeling nodig. Bij het vermoeden van een postpartumpsychose is er sprake van een indicatie voor een psychiatrische (moeder-kind)opname en is het van belang om tijdens de diagnostische fase eventuele bekende lichamelijke oorzaken zoals schildklierziekte of een hersenontsteking (encefalitis) uit te sluiten. Een gecombineerde behandeling met lithium en antipsychotica is zeer effectief en leidt binnen korte tijd tot volledig herstel. Kortdurende profylaxe met lithium na een volgende zwangerschap is effectief ter preventie van een postpartumpsychose.

In **hoofdstuk 4**, beschrijven we de uitkomsten van een studie naar de fenotypische karakteristieken van postpartumpsychose. Zoals eerder gezegd is er naast psychotische symptomen namelijk meestal ook sprake van een breed scala aan andere symptomen die tegelijk of afwisselend kunnen optreden. Het doel van de studie was om op basis van deze symptomen meer homogene patiëntengroepen te onderscheiden. De studiepopulatie bestond uit patiënten met een postpartumpsychose die tussen 2005 en 2015 werden opgenomen op de moeder-kindafdeling van het Erasmus MC en werden geïncludeerd in de OPPER-studie. Deze studie vormt het grootste cohort ter wereld van vrouwen met een postpartumpsychose. Met behulp van vragenlijsten, een gestructureerd interview en dossieronderzoek werd herhaaldelijk en nauwkeurig navraag gedaan naar een groot aantal symptomen. Er werden 130 patiënten geïncludeerd en de meest voorkomende symptomen waren prikkelbaarheid (73%), abnormale gedachte inhoud (72%) en angst (71%). Met behulp van statistische technieken konden drie profielen worden onderscheiden: in het eerste profiel stonden depressieve symptomen op de voorgrond (41%), in het tweede profiel manische symptomen (34%) en in het derde profiel atypische symptomen (25%) (stoornis in het bewustzijn, desoriëntatie, depersonalisatie en derealisatie). Op basis van deze bevindingen concluderen we dat atypische kenmerken minder vaak voorkomen dan eerder werd verondersteld. Het depressieve profiel komt vaak voor maar kan gemakkelijker onontdekt blijven doordat het onderscheid met een postpartum depressie minder duidelijk is dan bij het manische of atypische profiel. Dit kan leiden tot vertraging in behandeling en een hoger risico op suïcide en infanticide.

Schildklier auto-immuniteit en postpartum depressie

De postpartum periode is geassocieerd met een verhoogd risico op het ontstaan auto-immun schildklierziekten. Gedurende de zwangerschap is het immuunsysteem minder actief om te voorkomen dat het ongeboren kind (dat voor de helft uit lichaamsvreemd materiaal bestaat) wordt afgestoten. Na de bevalling kan er echter sprake zijn van een te sterke activatie van het immuunsysteem. Dit is waarschijnlijk de reden dat auto-immunziekten vaak optreden of verergeren gedurende de postpartum periode. Bij een auto-immunziekte treedt er een afweerreactie op tegen lichaamseigen cellen. De aanwezigheid van auto-antistoffen tegen de schildklier (TPO-ab) in de vroege zwangerschap is een belangrijke voorspeller voor het ontstaan van postpartum auto-immun schildklierziekten, waarbij ook vaak stemmingsklachten optreden. Daarnaast speelt een verstoring van het immuunsysteem

waarschijnlijk ook een rol bij het ontstaan van psychiatrische ziekten, zeker wanneer die vaker of specifiek in de postpartum periode optreden, zoals bij postpartumpsychose en postpartum depressie het geval is. Eerdere studies vonden een verband tussen een verhoogde TPO-ab titer en postpartum depressie. Echter, het gevonden verband in deze studies is mogelijk niet oorzakelijk omdat niet of onvoldoende werd gecorrigeerd voor de aanwezigheid van depressie eerder in het leven en/of de zwangerschap en andere mogelijk verstorende factoren. Dit is problematisch omdat een over-activatie van het immuunsysteem waarschijnlijk vooral is betrokken bij het ontstaan van depressie gedurende de postpartum periode.

Het doel van de studie die we beschrijven in **hoofdstuk 5** was daarom om te onderzoeken of er een relatie bestaat tussen een verhoogde TPO-ab titer in het eerste trimester van de zwangerschap en het ontstaan van een eerste depressie in de postpartum periode. De studiepopulatie was onderdeel van de HAPPY-studie en bestond uit een groot cohort van 1.075 zwangere vrouwen zonder een psychiatrische voorgeschiedenis die intensief werden gevolgd tot een jaar na de bevalling. Vrouwen die reeds bekend waren met schildklierziekte en/of depressieve klachten tijdens de zwangerschap kwamen niet in aanmerking voor deelname aan deze studie. Postpartum depressie werd gedefinieerd met een gevalideerde afkapwaarde (≥ 13) op een veelgebruikte zelfinvulvragenlijst voor depressieve klachten (Edinburgh Postnatal Depression Scale), die herhaaldelijk werd ingevuld tot een jaar na de bevalling. In de hele groep werd een risico gevonden van 6.3% op het ontstaan van een eerste postpartum depressie. De aanwezigheid van een verhoogde TPO-ab titer was gerelateerd aan een hoger risico op het ontstaan van postpartum depressie op vier maanden postpartum. Uit eerder onderzoek is gebleken dat bij vrouwen met een verhoogde TPO-ab titer tijdens de zwangerschap vaak in diezelfde periode (3-4 maanden postpartum) een ontregeling optreedt van het immuunsysteem. De bevindingen uit deze studie suggereren dat er mogelijk overlap bestaat tussen de ontstaanswijze van een eerste postpartum depressie en auto-immun schildklierziekten. Wij adviseren om bij iedere vrouw waarbij depressieve klachten ontstaan in de postpartum periode de schildklierfunctie te controleren.

Deel II: Lithiumgebruik tijdens de zwangerschap en postpartum periode bij de bipolaire stoornis

In **hoofdstuk 6** beschrijven we kort de geschiedenis en potentiële werkingsmechanismen van lithium. Daarna bespreken we een aantal klinische aspecten die in het algemeen van belang zijn bij lithiumgebruik.

In **hoofdstuk 7** beschrijven we een studie die zich specifiek richt op het monitoren van lithiumgebruik tijdens de zwangerschap en postpartum periode. Tijdens de zwangerschap is er sprake van een natuurlijke aanpassing van de nierfunctie, waardoor veranderingen in de lithiumbloedspiegel optreden. Aangezien lithium een smal therapeutisch venster heeft, brengt dit risico's met zich mee voor zowel moeder als het ongeboren kind. Tot op heden is er echter nooit gedegen onderzoek gedaan naar dit klinisch relevante onderwerp. Het doel van deze studie was daarom om te kwantificeren hoe groot de veranderingen zijn en te onderzoeken op welk moment ze optreden. Voor deze studie verzamelden we data middels statusonderzoek in het Erasmus MC en het LUMC (NP3-studie). We gebruikten 1.101 lithiumbloedspiegels die afkomstig waren van 113 zwangerschappen. De resultaten laten zien dat lithiumbloedspiegels geleidelijk tot gemiddeld 36% dalen in het tweede trimester: in deze fase moet de lithiumdosis meestal worden verhoogd. In het derde trimester begint de lithiumbloedspiegel zich te normaliseren en moet de lithiumdosis vaak weer worden

verlaagd. De bevalling was niet geassocieerd met een acute verandering in de lithiumbloedspiegel. In het hoofdstuk worden aan aantal praktische klinische aanbevelingen gedaan waarmee het risico op te lage en hoge lithiumbloedspiegels tijdens de peripartumperiode kan worden verkleind. Zoals eerder gezegd bestaat er bij vrouwen met een bipolaire stoornis gedurende de peripartum periode de meeste evidentie voor de effectiviteit van een onderhoudsbehandeling met lithium. Lamotrigine wordt toenemend als alternatief gebruikt tijdens de zwangerschap omdat het een veiligere optie is wat betreft het risico op neonatale complicaties. De effectiviteit van lamotrigine tijdens de peripartum periode is echter nauwelijks onderzocht.

Het doel van de studie die wordt gepresenteerd in **hoofdstuk 8** was daarom het vergelijken van de effectiviteit van lithium- en lamotriginegebruik tijdens de zwangerschap bij vrouwen met een bipolaire stoornis. De uitkomstmaat van de studie was het risico op een ernstige stemmingsepisode postpartum die resulteerde in een ziekenhuisopname. De data voor dit cohortonderzoek (periode 1996-2012), werd verkregen uit verschillende Deense registers waarin (medische) informatie van de gehele Deense bevolking wordt vastgelegd. Uiteindelijk werd de uitkomst van 114 zwangerschappen geanalyseerd. Het risico op een ernstige recidief ziekte-episode postpartum was 11.4%. Een vergelijking tussen patiënten die lithium of lamotrigine gebruikten tijdens de zwangerschap liet geen significant verschil zien op een ernstige recidief episode postpartum, ook niet na correctie voor verschillen in klinische karakteristieken tussen de twee patiëntengroepen. De uitkomsten van dit onderzoek zijn van klinisch belang omdat lamotrigine veiliger kan worden gebruikt dan lithium gedurende de zwangerschap. Echter, de resultaten moeten voorzichtig worden geïnterpreteerd gezien de kleine studiepopulatie en andere methodologische tekortkomingen van het onderzoek. We concluderen dat een onderhoudsbehandeling met lamotrigine tijdens de zwangerschap kan worden overwogen, in het bijzonder bij patiënten die kwetsbaar zijn voor depressieve episodes.

In **hoofdstuk 9** vermelden we de belangrijkste conclusies van de studies uit dit proefschrift. Daarna bespreken we de beschikbare evidentie wat betreft de effectiviteit en risico's van medicatiegebruik tijdens de zwangerschap bij vrouwen met een bipolaire stoornis. Tenslotte bespreken we de onderzoeksopzet en doelen van de Nationale postpartum psychose preventie studie (NP3-studie). De NP3-studie is opgezet om de effectiviteit en risico's te onderzoeken van medicamenteuze onderhoudsbehandeling tijdens de peripartum periode bij vrouwen met in de voorgeschiedenis een bipolaire stoornis en/of postpartum psychose.