

Lithiumgebruik bij vrouwen met een bipolaire stoornis tijdens het peripartum

K. Van Hoe, J. De Fruyt, M. Ceulemans, A. Smits, L. Lannoo, T. Hompes

- Achtergrond** Lithiumgebruik tijdens het peripartum vergt een zorgvuldige afweging wegens het risico op teratogene effecten, het ongunstige bijwerkingenprofiel en het risico op neonatale complicaties. Gezien de effectiviteit van lithium kan het gebruik tijdens het peripartum evenwel geïndiceerd zijn.
- Doel** Overzicht bieden van de huidige evidentie betreffende het klinisch gebruik van lithium tijdens het peripartum, inclusief terugvalrisico in geval van (dis)continuatie en over het verloop van lithiumspiegels.
- Methode** Een literatuuronderzoek in de Medline- en ScienceDirect-database.
- Resultaten** Tien studies werden geïnccludeerd. Zes studies betroffen het terugvalrisico in geval van (dis)continuatie van lithium tijdens het peripartum. Vier studies betroffen het verloop van lithiumspiegels gedurende het peripartum. Stoppen met lithium tijdens de zwangerschap leidt tot een verhoogd terugvalrisico tijdens zwangerschap en post partum. Bij eenzelfde dosis zijn de lithiumspiegels in alle trimesters lager dan preconceptioneel.
- Conclusie** Voor- en nadelen van lithiumgebruik tijdens het peripartum dient men nauwgezet te overwegen, indien mogelijk preconceptioneel. Nauwgezette controle van maternale lithiumspiegels en nierfunctie is noodzakelijk wegens belangrijke fluctuaties tijdens het peripartum.

Wereldwijd wordt de prevalentie van bipolaire stoornissen geschat op 2,4%, waarbij de eerste symptomen vaak optreden tijdens de late adolescentie. Het is dan ook een stoornis die vrouwen frequent treft in de reproductieve fase (Merikangas e.a. 2011; Galbally e.a. 2014). In dit artikel beschouwen we het peripartum als de periode vanaf conceptie tot 12 maanden na de bevalling. Deze periode brengt voor de behandeling van vrouwen met een bipolaire stoornis belangrijke risico's met zich mee. Enerzijds door het risico gebonden aan de aandoening op zich, anderzijds door het risico gepaard gaande met de behandeling.

Belangrijke overwegingen dienen gemaakt te worden in een zoektocht naar het evenwicht tussen het psychisch welzijn van de aanstaande moeder en de impact van medicatiegebruik op de ontwikkeling van het ongeboren kind (Tca e.a. 2017; Fornaro e.a. 2020). Behandelingen met valproïnezuur en carbamazepine dienen vermeden te worden tijdens de zwangerschap wegens teratogeniciteit. Lamotrigine geeft geen verhoogd risico op aangeboren afwijkingen, maar is niet effectief in de behandeling en preventie van manische episodes (Paterno e.a. 2017; Ceulemans e.a. 2020).

Lithium is een gouden standaard in de behandeling van een bipolaire stoornis, wegens bewezen werkzaamheid in de acute alsook onderhoudsbehandeling van depressieve en manische episodes. Lithium wordt uitsluitend renaal geklaard (Bauer & Gitlin 2016). Tijdens de zwangerschap ontstaat, ten gevolge van een groter circulerend bloedvolume, een toegenomen glomerulaire filtratiesnelheid (GFR) en een verhoogde lithiumexcretie. Hierdoor kunnen subtherapeutische spiegels ontstaan bij het aanhouden van eenzelfde dosis (Tca e.a. 2017). Aangezien lithium een transplacentaire passage heeft tot 100% en potentiële teratogene effecten werden geassocieerd met gebruik tijdens het eerste trimester, was het gebruik van lithium tijdens de zwangerschap in het verleden omstreden (Newport e.a. 2005). Meerdere studies bevestigden intussen een associatie tussen lithiumgebruik tijdens de zwangerschap en aangeboren (hart)afwijkingen, maar kleiner dan initieel omschreven (Diav-Citrin e.a. 2014; Paterno e.a. 2017; Munk-Olsen e.a. 2018; Fornaro e.a. 2020). Er werd één extra geval per 100 geboortes aangetoond van congenitale cardiale malformaties bij lithiumblootstelling tijdens het eerste trimester, maar geen associatie met non-cardiale malformaties (Paterno e.a. 2017).

AUTEURS

Karlijn Van Hoe, tijdens het schrijven van dit artikel: arts in opleiding tot psychiater; thans: psychiater.

Jürgen De Fruyt, psychiater, dienst Psychiatrie-psychosomatiek, AZ Sint-Jan Brugge-Oostende AV.

Michael Ceulemans, apotheker, Klinische Farmacologie en Farmacotherapie, Departement Farmaceutische en Farmacologische Wetenschappen, KU Leuven, Leuven, en Teratologie Informatie Service, Bijwerkingencentrum Lareb, 's Hertogenbosch.

Anne Smits, neonatoloog, dienst Neonatologie UZ Leuven, Departement Ontwikkeling en Regeneratie, KU Leuven.

Lore Lannoo, gynaecoloog, dienst Gynaecologie, UZ Leuven.

Titia Hompes, psychiater, dienst Volwassenenpsychiatrie, UPC, en Departement Neurowetenschappen, Mind Body Research Unit, KU Leuven.

Correspondentieadres

Karlijn Van Hoe.

E-mail: karlijnvanhoe@hotmail.com

Geen strijdige belangen meegedeeld.

Het artikel werd voor publicatie geaccepteerd op 26-2-2021.

Citeren

Tijdschr Psychiatr. 2021;63(7/8):557-564

Munk-Olsen e.a. (2018) toonden geen hoger risico op cardiale malformaties aan, maar wel een hoger risico op niet-cardiale afwijkingen bij lithiumblootstelling tijdens het eerste trimester (gecorrigeerde oddsratio (aOR): 1,71; 95%-BI: 1,07-2,72). Bovendien werd een dosisafhankelijk effect van lithium aangetoond, waarbij geen verhoogd risico op cardiale anomalieën bij een dagdosis < 600 mg of serumspiegels < 0,64 mmol/l werd vastgesteld (Fornaro e.a. 2020).

Men dient de risico's van lithiumtherapie steeds af te wegen ten opzichte van het risico op een ongunstiger verloop tijdens de zwangerschap en rondom de bevalling als gevolg van het niet behandelen van de bipolaire stoornis (Bauer & Gitlin 2016). Lithium kan men in de klinische praktijk overwegen als onderhoudsbehandeling bij zwangere patiënten met een bipolaire stoornis. Wij verrichtten een literatuurstudie om een overzicht te bieden aan clinici over het gebruik van lithium tijdens het peripartum. In het eerste deel van het artikel gaan we in op het belang van het al dan niet voortzetten van lithium tijdens het peripartum, gevolgd door wat er tot op heden bekend is over het verloop van lithiumspiegels gedurende het peripartum.

METHODE

Identificatie en selectie van de studies

We verrichtten een literatuuronderzoek in de Medline- en ScienceDirect-databank, met gebruik van de volgende zoektermen en combinaties van zoektermen: '(pregnancy OR pregnant OR prenatal OR perinatal OR postnatal OR delivery OR prepartum OR peripartum OR postpartum)', in combinatie met 'lithium' (MeSH Terms OR 'lithium' OR 'lithium's' OR 'lithiums') en 'bipolar disorder' (MeSH Terms OR 'bipolar' AND 'disorder' OR 'bipolar disorder').

We includeerden alle klinische studies van 1980 tot augustus 2020. Voor deze periode vonden we geen relevante klinische studies. De resultaten van deze zoekopdracht werden verder aangevuld door manueel te zoeken naar relevante referenties in de referentielijst van doorgenomen artikelen. Na het verwijderen van duplicaten evalueerden we de titels en abstracts op relevantie. We excludeerden studies die niet in aanmerking kwamen op basis van titel en/of abstract. De overblijvende studies beoordeelden we op basis van het volledige artikel.

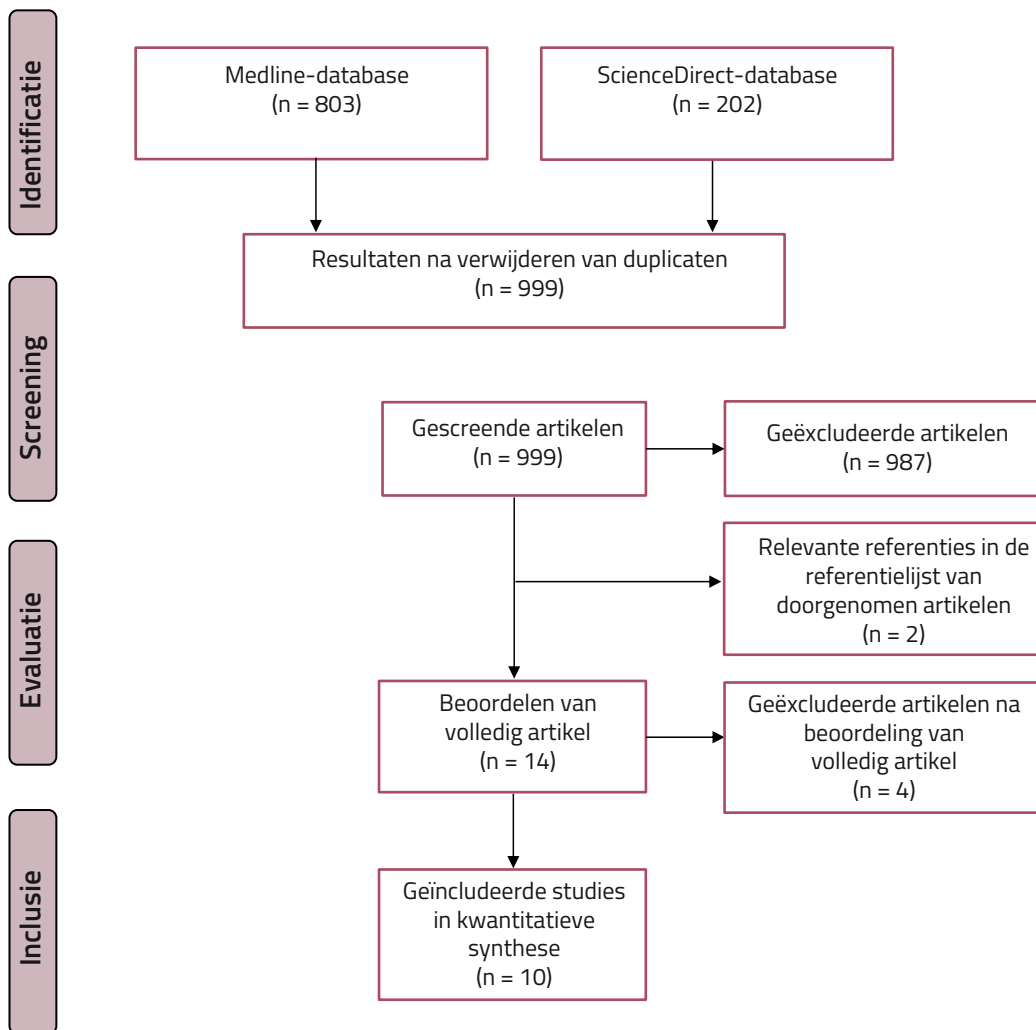
In- en exclusiecriteria

We selecteerden studies die voldeden aan 4 criteria: 1. inclusie van vrouwen met een bipolaire stoornis tijdens het peripartum, 2. die lithium gebruikten 3. gedurende het volledige peripartum of gedeeltelijk, in 4. originele studies waarin men kwantitatieve data rapporteerde. Studies naar uitsluitend andere medicamenteuze interventies dan lithium excludeerden we, evenals overzichtsartikelen, casusbeschrijvingen of casuïstiekseries (n < 10 deelnemers), meningen van experts en dierstudies. Enkel studies in het Engels werden geïncludeerd.

RESULTATEN

Deze zoekopdracht leverde 803 zoekresultaten op in de Medline-database en 202 zoekresultaten in die van ScienceDirect. We includeerden in totaal 10 studies, 7 retrospectieve en 3 prospectieve studies (figuur 1). In 6 studies bestudeerde men het terugvalrisico in geval van (dis)continuatie van lithium tijdens het peripartum (tabel 1) en in 4 studies het verloop van lithiumspiegels gedurende het peripartum (tabel 2).

Figuur 1. Flowchart zoekstrategie



Stoppen of doorgaan met lithium in het peripartum

Zwangerschap

Wanneer de vrouw lithium stopte binnen de zes weken na conceptie zag men een verhoogd terugvalrisico (22/42; 52%) op bipolaire episodes tijdens de zwangerschap in vergelijking met het jaar voordat de behandeling met lithium werd gestopt (21/101; 21%) ($p < 0,001$). Onderbreking van lithium rondom de conceptie gaf echter niet vaker terugval tijdens de zwangerschap ten opzichte van het stoppen van lithium bij patiënten die niet zwanger waren (34/59; 58%) (Viguera e.a. 2000). In een studiepopulatie waarbij 62% (55/89) van de geïnccludeerde patiënten lithium als primaire stemmingsstabilisator kreeg, al dan niet in combinatie met een antidepressivum en/of antipsychoticum, bleek het stoppen van lithium rondom de conceptie geassocieerd met een hoger terugvalrisico tijdens de zwangerschap (53/62; 86%) ten opzichte van het voortzetten ervan (10/27; 37%)

($p < 0,001$). Het hoogste terugvalrisico bij het stoppen van lithium viel in het eerste trimester (36/62; 58%), gevolgd door het tweede (12/26; 46%) en derde (5/14; 36%) trimester. In geval van gecontinueerd gebruik deed het hoogste terugvalrisico zich eveneens voor in het eerste trimester (6/27; 22%), gevolgd door het tweede (3/21; 14%) en derde trimester (1/18; 6%) (Viguera e.a. 2007). In een andere studiepopulatie bestaande uit 41 zwangere vrouwen besliste 76% (31/41) tot het voortzetten van medicamenteuze profylaxe tijdens de zwangerschap. 87% (27/31) kreeg lithium als monotherapie. Het stoppen van medicamenteuze profylaxe rond de conceptie of in het eerste trimester (10/41) was geassocieerd met een terugvalrisico van 40% (4/10) ten opzichte van 19% (6/31) in geval van voortzetten gedurende de zwangerschap (Bergink e.a. 2012). In een andere studie werd voortzetten van lithium tijdens de zwangerschap geassocieerd met een terugval van 11% (2/18) (Rosso e.a. 2016). Retrospectief onderzoek van Deiana e.a. (2014) kon geen terugval bij zeven vrou-

Tabel 1. Doorgaan versus stoppen met lithium gedurende het peripartum

Eerste auteur (jaar)	Studieopzet	Studiepopulatie	Interventie	Studieresultaat
Zwangerschap				
Viguera (2000)	Retrospectief	n = 101 BS n1 = 42 ZWS n2 = 59 niet ZWS	Stoppen lithium week 1-40	n1 = 52% (22/42) vs. n2 = 58% (34/59) terugval tijdens week 1-40, geen significant verschil
Viguera (2007)	Prospectief	n = 89 BS	Stoppen stemmingsstabilisatie ZWS (n1 = 62), vs. doorgaan tijdens de ZWS (n2 = 27)	Terugval n1 = 86% (53/62) vs. n2 = 37% (10/27); p < 0,001
Bergink (2012)	Retrospectief	n = 41 BS	Stoppen stemmingsstabilisatie (n1 = 10) vs. doorgaan (n2 = 31) tijdens ZWS	n1 = 40% terugval (4/10) vs. n2 = 19% terugval (6/31)
Deiana (2014)	Retrospectief	n = 12 BS	Stoppen lithium ZWS (n1 = 5) vs. doorgaan ZWS (n2 = 7)	n1 = 1/5 terugval vs. n2 = 0/7 terugval
Rosso (2016)	Prospectief	n = 18 BS	Doorgaan met lithium tijdens ZWS	Terugval in 11% (2/18)
Post partum				
Cohen (1995)	Retrospectief	n = 27 BS	Lithiumprofylaxe 48 u PP (n1 = 14) vs. geen profylaxe (n2 = 13)	n1 = 1/14; 7% terugval vs. n2 = 8/13; 57%
Viguera (2000)	Retrospectief	n = 45/101 BS, geen terugval tijdens week 1-40	Stoppen met lithium (n1 = 20) ZWS vs. niet ZWS (n2 = 25) gedurende week 1-40.	n1 = 70% (14/20) terugval vs. n2 = 24% (6/25) gedurende week 41-64 (p = 0,0002)
Bergink (2012)	Retrospectief	n = 41 BS n1 = stabiele ZWS (31/41), n2 = onstabiele ZWS(10/41)	Medicamenteuze profylaxe PP (n1a = 26/31, n2a = 10/10) vs. geen medicamenteuze profylaxe PP (n1b = 5/31)	n1a = 8% (2/26) vs. n1b = 20% (1/5) terugval. n2 = 60% (6/10) terugval
Deiana (2014)	Retrospectief	n = 12 BS	n1 = doorgaan met lithium ZWS, stoppen 24-48 u voor bevalling (7/12) n2 = stoppen lithium ZWS (5/12)	n1 = 2/7 PP terugval n2 = 4/5 PP terugval
Rosso (2016)	Prospectief	n = 18 BS	Doorgaan met lithium tijdens ZWS, stoppen 24-48 u voor bevalling	29% (5/17) PP terugval

BS: bipolaire stoornis; PP: post partum; ZWS: zwangerschap; RR: relatief risico

wen aantonen in geval van doorgaan met lithium tijdens de zwangerschap. Bij het stoppen van lithium gedurende de zwangerschap werd echter terugval gezien bij één van de vijf patiënten (Deiana e.a. 2014).

In geval van een snelle lithiumafbouw, over 1 tot 14 dagen, werd een terugval geobserveerd bij 63% (38/60) van een studiepopulatie die uit zowel zwangere vrouwen als niet-zwangere vrouwen bestond. Hierbij bleek een vierde een terugval te hebben na 8 weken. Bij een meer graduele afbouw, over 15 dagen of meer, deed zich een lager terugvalrisico van 37% (13/35) voor, waarbij een vierde slechts een terugval had na 20 weken (p = 0,006) (Viguera e.a. 2000). In een andere studie had de helft van de zwangere vrouwen die voor een snelle afbouw kozen na twee weken een terugval ten opzichte van 22 weken bij een graduele afbouw (p < 0,001) (Viguera e.a. 2007).

Post partum

In de eerste 24 weken post partum werd vaker een terugval (14/20; 70%) vastgesteld indien lithium gedurende de zwangerschap werd onderbroken, in vergelijking met het stoppen van lithium bij niet-zwangere patiënten (6/25; 24%) (p = 0,0002) (Viguera e.a. 2000).

Wanneer lithium 24-48 uur voor de bevalling werd onderbroken, werd een post-partumterugval gezien bij 2 van de 7 patiënten (29%) (Deiana e.a. 2014) en bij 5 van de 17 patiënten in een andere studie (29%) (Rosso e.a. 2016).

Bij 31 individuen met een bipolaire stoornis die, onafhankelijk van medicatietoediening, stabiel bleven tijdens de zwangerschap, kregen 26 van hen post partum medicamenteuze profylaxe. Post-partumterugval werd vastgesteld bij 2 van deze patiënten (8%). Daarentegen vertoonde 1 van de 5 patiënten die geen post-partumprofylaxe kregen, een terugval (20%). Van 10 patiënten die een terugval hadden tijdens de zwangerschap en hiervoor behandeld werden, werd een post-partumterugval geobserveerd bij 6 patiënten (60%) (Bergink e.a. 2012).

Bij het stoppen van lithium gedurende de gehele zwangerschap werd een post-partumterugval gezien bij 4 van de 5 patiënten (Deiana e.a. 2014).

Bij vrouwen met een bipolaire stoornis die geen lithium kregen tijdens de zwangerschap, bleek het risico op terugval lager indien lithium binnen 48 uur post partum werd opgestart (1/14; 7%) in vergelijking met geen behandeling post partum (8/13; 57%) (Cohen e.a. 1995).

Tabel 2. Lithiumspiegels gedurende het peripartum

Eerste auteur (jaar)	Studieopzet	Studiepopulatie	Lithiumspiegel
Newport (2005)	Prospectief	n = 27 BS n1 = 9 stoppen lithium 24-48 u voor bevalling, n2 = 19 doorgaan met lithium	n1 = reductie lithiumspiegel met gem. 0,28 mmol/l n1 = 5/9 subtherapeutische maternale lithiumspiegel
Wesseloo (2017)	Retrospectief	n = 1101 lithiumspiegels tijdens ZWS bij 113 vrouwen	daling met 24% in T1 (95%-BI -15% tot -35%; p < 0,001), 36% in T2 (95%-BI -27% tot -47%; p < 0,001) en 21% in T3 (95%-BI -13% tot -30%; p < 0,001). Stijging met 9% PP (95%-BI +2% tot +15%; p < 0,001) t.o.v. voor conceptie.
Westin (2017)	Retrospectief	n = 25 lithiumspiegels tijdens ZWS	Daling met 7% in T1 (95%-BI -10% tot -4%; p < 0,001), 22% in T2 (95%-BI -29% tot -14%; p < 0,001) en 34% T3 (95%-BI -44% tot -23%; p < 0,001) t.o.v. voor conceptie
Molenaar (2020)	Retrospectief	n = 233 lithiumspiegels in laatste week ZWS (55/233; 24%) en eerste week PP (178/233; 77%)	Gem. lithiumspiegel laatste week ZWS 0,73 vs. 0,70 mmol/l eerste week PP.

T1: 1ste trimester, T2: 2de trimester, T3: 3de trimester, PP: post partum, BI: betrouwbaarheidsinterval

Lithiumspiegels gedurende het peripartum

Zwangerschap

In een eerste studie werden lithiumspiegels (n = 1101) bepaald bij 113 vrouwen tijdens de zwangerschap en post partum. Bij een gestandaardiseerde dagdosis van 1000 mg bleken lithiumspiegels lager in alle trimesters in vergelijking met voor de zwangerschap. Lithiumspiegels daalden respectievelijk 24, 36 en 21% in het eerste, tweede en derde trimester in vergelijking met preconceptioneel (p < 0,001). De laagste lithiumspiegels werden vastgesteld in het tweede trimester, meer specifiek in week 17. De serumspiegel creatinine daalde respectievelijk 17, 20 en 14% in het eerste, tweede en derde trimester (Wesseloo e.a. 2017).

Westin e.a. (2017) toonden eveneens aan dat lithiumconcentraties lager waren tijdens de zwangerschap, met een daling van respectievelijk 7, 22 en 34% in het eerste, tweede en derde trimester ten opzichte van voor de zwangerschap (p < 0,001) (Westin e.a. 2017).

Bevalling

De gemiddelde lithiumconcentratie op het moment van de bevalling bij 18 vrouwen met een bipolaire stoornis waarbij lithium voortgezet werd tot de bevalling, bedroeg 0,72 mmol/l bij de pasgeborene en 0,71 mmol/l bij de moeder. Dit kwam overeen met een gemiddelde moeder-kindlithiumratio van 1,05 (Newport e.a. 2005). Daarnaast werd in een recente cohortstudie onder 78 vrouwen die tijdens de zwangerschap met lithium werden behandeld een gemiddelde maternale lithiumconcentratie van 0,73 mmol/l vastgesteld voor de bevalling (Molenaar e.a. 2020). Van 29 neonaten uit deze cohort vertoonden 14 een lichte complicatie, voornamelijk van respiratoire, neurologische en metabole aard. Er werd

geen associatie gevonden tussen neonatale lithiumspiegels en de toestand van de neonaat bij de geboorte (Molenaar e.a. 2020), dit in tegenstelling tot de bevindingen van Newport e.a. (2005). Indien lithium 24-48 uur voor de bevalling werd gestopt, kon de maternale lithiumconcentratie op het moment van de bevalling bij 9 vrouwen gereduceerd worden met gemiddeld 0,28 mmol/l, waarbij de maternale lithiumspiegel bij 5 van de 9 patiënten subtherapeutisch bleek (< 0,5 mmol/l) (Newport e.a. 2005).

Post partum

In geval van een gestandaardiseerde dagdosis van 1000 mg lithium gedurende het peripartum, zonder onderbreking tijdens de bevalling, werd gedurende de eerste 25 weken post partum (n = 356) een gemiddelde stijging van de lithiumspiegel van 9% en van de creatinine-waarde van 7% geobserveerd ten opzichte van preconceptioneel (p < 0,001). Er kon echter geen significante stijging vastgesteld worden betreffende lithiumspiegels en creatininewaarde tussen de laatste week van de zwangerschap en de eerste week post partum (Wesseloo e.a. 2017). De gemiddelde lithiumspiegel in de eerste week post partum bedroeg 0,70 mmol/l in geval van gecontinueerd gebruik van lithium bij de bevalling (n = 78) (Molenaar e.a. 2020).

DISCUSSIE

In dit artikel bieden wij een up-to-date overzicht over het gebruik van lithium tijdens het peripartum, zowel wat betreft de voor- en nadelen van het al dan niet voortzetten van lithium, als het verloop van de lithiumspiegels gedurende het peripartum en de klinische implicaties ervan. Uit de beperkte literatuur blijkt dat een

onderbreking van lithium tijdens de zwangerschap leidt tot een verhoogd terugvalrisico tijdens zwangerschap en post partum.

Daarnaast is er weinig evidentie over het al dan niet voortzetten van lithium rondom de partus. Het onderbreken van lithium 24-48 uur voor de bevalling kan de lithiumspiegel bij de moeder en pasgeborene doen dalen, maar leidt vaak tot subtherapeutische spiegels bij de moeder. Vervolgens bleken lithiumspiegels in alle trimesters lager dan preconceptioneel. In de eerste week post partum werden geen hogere plasmaspiegels ten opzichte van het derde trimester gemeten.

Doorgaan of stoppen met lithium tijdens het peripartum

De meeste studies tonen significant minder terugval tijdens zowel zwangerschap als post partum in geval van doorgaan met lithium (Viguera e.a. 2000, 2007; Bergink e.a. 2012; Deiana e.a. 2014; Rosso e.a. 2016). Het voortzetten van lithium tijdens het peripartum bij een bestaande bipolaire stoornis kan men daarom op individuele basis overwegen. Een eventuele switch naar alternatieven, zoals lamotrigine of atypische antipsychotica, dient men samen met de aanstaande ouders nauwgezet af te wegen, indien mogelijk preconceptioneel. Daarbij dient men rekening te houden met het hoge risico op een terugval (Wesseloo e.a. 2016; Ceulemans e.a. 2020). De inname van lithium kan men het beste spreiden over de dag of men kan het middel eenmalig toedienen via een preparaat met vertraagde afgifte, om piekconcentraties te vermijden (Goodwin e.a. 2016; Ceulemans e.a. 2020). Wanneer men kiest voor onderbreking van lithium kan men tijdens de zwangerschap het beste geleidelijk afbouwen (> 15 dagen) om het terugvalrisico te beperken, en lijkt het zinvol om post partum lithium opnieuw te starten (Cohen e.a. 1995; Viguera e.a. 2000, 2007).

Lithiumspiegels gedurende het peripartum

Tijdens de zwangerschap

Het verloop van lithiumspiegels tijdens de zwangerschap werd tot op heden slechts in twee studies bestudeerd. Hierbij blijken zowel de lithiumspiegels als de creatinewaarden in alle trimesters significant lager te liggen dan voorafgaand aan de zwangerschap (Wesseloo e.a. 2017; Westin e.a. 2017). De sterkste daling werd in het tweede trimester opgemerkt. Tijdens het derde trimester en in de post-partumperiode keerden de spiegels geleidelijk terug naar het preconceptioneel niveau. Bij patiënten bij wie een sterke daling in lithiumspiegel in de eerste helft van de zwangerschap optreedt, kan men een sterk reboundeffect verwachten in het derde trimester.

Sommige auteurs stellen een driewekelijkse of maandelijkse controle van de lithiumspiegel voor tot week 34 van de zwangerschap, met opschaling naar wekelijkse controles vanaf week 34 (Wesseloo e.a. 2017; Molenaar

e.a. 2020). In geval van hyperemesis gravidarum kan men overwegen om frequenter lithiumspiegels te bepalen (Poels e.a. 2018). Voorts is het aangewezen de serumconcentratie calcium bij aanvang van de zwangerschap te bepalen en minstens elk trimester ook de schildklier- en nierfunctie (Galbally e.a. 2014).

Aangezien er een hoger risico op congenitale malformaties bij blootstelling aan lithium tijdens het eerste trimester werd aangetoond en dit effect bovendien dosisgebonden bleek (Diav-Citrin e.a. 2014; Patorno e.a. 2017; Munk-Olsen e.a. 2018; Fornaro e.a. 2020), kan men overwegen om de lithiumdosering te verminderen (< 600 mg) of de lithium te stoppen tijdens het eerste trimester (Tondo e.a. 2019; Fornaro e.a. 2020). Hoewel het gebruik van een minimaal effectieve dosis na te streven is, kan afbouwen van de dosis echter leiden tot subtherapeutische spiegels waardoor zowel moeder als kind wordt blootgesteld aan niet-effectieve medicatie en een onbehandelde maternale aandoening (Galbally e.a. 2014).

Men kan beter een zo laag mogelijke, maar effectieve spiegel aanhouden tijdens de zwangerschap (0,5-0,7 mmol/l) (Tca e.a. 2017). Wanneer men lithium continueert gedurende het eerste trimester, is het aangewezen om een gedetailleerde foetale echo(cardio)grafie te laten maken op 16-20 weken om eventuele cardiale malformaties op te sporen (Galbally e.a. 2014; Rybakowski e.a. 2019).

Rond de bevalling

Het advies tot het tijdelijk onderbreken van lithium of een dosisverlaging 24 tot 48 uur voor de bevalling (Galbally e.a. 2014; Bauer & Gitlin, 2016) is hoofdzakelijk gebaseerd op reviews en gevalbeschrijvingen, waarbij men ervan uitgaat dat een daling van het circulerend bloedvolume na de bevalling een normalisatie van de nierfunctie veroorzaakt. Een verminderde lithiumklaring zou daarom kunnen leiden tot lithiumtoxiciteit in het postpartum (Molenaar e.a. 2020).

De huidige, weliswaar beperkte, literatuur toont een graduele normalisatie van de nierfunctie en geen duidelijke shift naar verhoogde lithiumspiegels onmiddellijk na de bevalling. Zorgvuldige controle van de lithiumspiegels op het moment van de partus, bij voorkeur 24 uur voor en na de bevalling, lijkt een waardig alternatief voor het tijdelijk onderbreken van lithiumtherapie rondom de bevalling (Wesseloo e.a. 2017; Poels e.a. 2018). Indien lithium 24-48 uur voor de bevalling werd onderbroken, kon de maternale en neonatale lithiumconcentratie significant gereduceerd worden, maar bleek de maternale lithiumconcentratie op het moment van de bevalling vaak subtherapeutisch (Newport e.a. 2005).

Subtherapeutische maternale spiegels rondom de bevalling kan men het beste vermijden, aangezien post-partumterugval doorgaans onmiddellijk optreedt (Bergink e.a. 2011). Mogelijk ligt het post-partumterugvalrisico in studies waarbij lithium 24-48 uur voor de bevalling werd onderbroken hierdoor hoger (Deiana e.a. 2014; Rosso

e.a. 2016). Beperkte spiegels bij de pasgeborene zouden mogelijk tot verminderde neonatale risico's leiden (Newport e.a. 2005). Molenaar e.a. (2020) konden echter geen associatie tussen neonatale lithiumspiegels en de toestand van de neonaat bij de geboorte terugvinden in hun recente studie.

Bij vrouwen met een bipolaire stoornis wordt een hoog risico op post-partumterugval genoteerd, met een globaal terugvalrisico van 37%, onafhankelijk van medicamenteuze profylaxe tijdens de zwangerschap (Wesseloo e.a. 2016). Verschillende auteurs raden daarom aan een hogere lithiumspiegel na te streven gedurende de eerste maand post partum (0,8-1,0 mmol/l) (Tca e.a. 2017; Poels e.a. 2018). Aangezien de gemiddelde lithiumspiegels hoger waren postpartaal versus preconceptioneel, is het aangewezen om de eerste twee weken post partum tweemaal per week een lithiumspiegel te bepalen (Wesseloo e.a. 2017).

Sterkte kanten en beperkingen

Met dit overzichtsartikel willen wij duidelijkheid verschaffen aan klinici over hoe zij lithium tijdens het peripartum het beste kunnen voorschrijven. We vonden slechts een beperkt aantal relevante studies, met doorgaans kleine cohorten, waarbij vaak sprake was van polyfarmacie en een heterogene studiepopulatie. Er is meer onderzoek nodig om duidelijkheid te scheppen rond dit onderwerp.

CONCLUSIE

Op grond van dit literatuuroverzicht kunnen we de volgende adviezen formuleren:

Zwangerschap

- Voortzetten van lithium bij patiënten met een bipolaire stoornis gaat gepaard met minder terugval tijdens zwangerschap én post partum. Men kan voortzetting overwegen, rekening houdend met het bijwerkingenprofiel van lithium en het risico op aangeboren (hart)afwijkingen bij blootstelling tijdens het eerste trimester.
- Bij voortzetten adviseren wij een minimaal effectieve dosis: streef daarbij een spiegel van 0,5-0,7 mmol/l na. Spreid inname van lithium over de dag of kies voor eenmalige toediening via een preparaat met vertraagde afgifte.
- Bepaal de lithiumspiegel driewekelijks of maandelijks tot 34 weken, nadien wekelijks tot aan de bevalling.
- Laat een gespecialiseerde foetale echo(cardio)grafie verrichten op 16-20 weken in geval van lithiumblootstelling tijdens het eerste trimester.

Bevalling

- Onderbreking van lithium op moment van de bevalling lijkt risicovol gezien het hoge terugvalrisico onmiddellijk na de partus.

- Bepaling van de lithiumspiegel 24 uur voor en na de bevalling kan hierin een alternatief zijn.

Postpartaal

- Post partum wordt een hogere lithiumspiegel nagestreefd (0,8-1,0 mmol/l) met lithiumcontrole tweemaal per week gedurende de eerste twee weken post partum.

LITERATUUR

- Bauer M, Gitlin M. The essential guide to lithium treatment. Springer International Publishing; 2016.
- Bergink V, Bouvy PF, Vervoort JS, Koorengel KM, Steegers EA, Kushner SA. Prevention of postpartum psychosis and mania in women at high risk. *Am J Psychiatry* 2012; 169: 609-15.
- Bergink V, Lambregtse-van Den Berg MP, Koorengel KM, Kupka R, Kushner SA. First-onset psychosis occurring in the postpartum period: A prospective cohort study. *J Clin Psychiatry* 2011; 72: 1531-7.
- Ceulemans M, Smits A, Van der Mijle A, Passier A, Van Calsteren K, Hompes T. Geneesmiddelen bij bipolaire stoornis : overzicht van de huidige veiligheidsgegevens tijdens de zwangerschap. *Tijdschr voor Geneesk* 2020; 76: 999-1005.
- Cohen LS, Sichel DA, Robertson LM, Heckscher E, Rosenbaum JF. Postpartum prophylaxis for women with bipolar disorder. *Am J Psychiatry* 1995; 152: 1641-5.
- Deiana V, Chillotti C, Manchia M, Carta P, Bocchetta A, Ardu R, e.a. Continuation versus discontinuation of lithium during pregnancy: A retrospective case series. *J Clin Psychopharmacol* 2014; 34: 407-10.
- Diav-Citrin O, Sakran R, Shechtman S. Pregnancy outcome following in utero exposure to lithium: A prospective, comparative, observational cohort study. *Am J Psychiatry* 2014; 171: 785-94.
- Fornaro M, Maritan E, Ferranti R, Zaninotto L, Miola A, Anastasia A, e.a. Lithium exposure during pregnancy and the postpartum period: A systematic review and meta-analysis of safety and efficacy outcomes. *Am J Psychiatry* 2020; 177: 76-92.
- Galbally M, Snellen M, Lewis A. Psychopharmacology and pregnancy treatment efficacy, risks, and guidelines. Berlin Heidelberg: Springer-Verlag; 2014.
- Goodwin GM, Haddad PM, Ferrier IN, Aronson JK, Barnes TRH, Cipriani A, e.a. Evidence-based guidelines for treating bipolar disorder: Revised third edition recommendations from the British Association for Psychopharmacology. *J Psychopharmacol* 2016; 30: 495-553.
- Merikangas KR, Jin R, He JP, Kessler RC, Lee S, Sampson NA, e.a. Prevalence and correlates of bipolar spectrum disorder in the World Mental Health Survey Initiative. *Arch Gen Psychiatry* 2011; 68: 241-51.
- Molenaar NM, Poels EMP, Robakis T, Wesseloo R, Bergink V. Management of lithium dosing around delivery: An observational study. *Bipolar Disord* 2020; doi: 10.1111/bdi.12955.
- Munk-Olsen T, Liu X, Viktorin A, Brown HK, Di Florio A, D'Onofrio BM, e.a. Maternal and infant outcomes associated with lithium use in pregnancy: an international collaborative meta-analysis of six cohort studies. *Lancet Psychiatry* 2018; 5: 644-52.
- Newport J, Viguera A, Beach A, Ritchie J, Cohen L, Stowe Z. Lithium placental passage and obstetrical outcome: Implications for clinical management during late pregnancy. *Am J Psychiatry* 2005; 162: 2162-70.
- Patrono E, Huybrechts KF, Bateman BT, Cohen JM, Desai RJ, Mogun H, e.a. Lithium use in pregnancy and the risk of cardiac malformations. *N Engl J Med* 2017; 376: 2245-54.
- Poels EMP, Bijma HH, Galbally M, Bergink V. Lithium during pregnancy and after delivery: a review. *Int J Bipolar Disord* 2018; 6: 26-37.

- Rosso G, Albert U, Salvo G Di, Scatà M, Todros T, Maina G. Lithium prophylaxis during pregnancy and the postpartum period in women with lithium-responsive bipolar I disorder. *Arch Womens Ment Health* 2016; 19: 429-32.
- Rybakowski J, Cubała WJ, Gałecki P, Rymaszewska J, Samochowiec J, Szulc A, e.a. Recommendations of the Polish Psychiatric Association regarding the treatment of affective disorders in women of childbearing age. Part II: Bipolar disorder. *Psychiatr Pol* 2019; 53: 263-76.
- Tca S, Duvekot J, Sibbles J, Bergink V, Koorengel M, Knijff M, e.a. Protocol psychofarmaca rondom zwangerschap-landelijk kenniscentrum psychiatrie en zwangerschap. https://lkpz.nl/docs/lkpz_pdf_1526547933.pdf. 2017.
- Tondo L, Alda M, Bauer M, Bergink V, Grof P, Hajek T, e.a. Clinical use of lithium salts: guide for users and prescribers. *Int J Bipolar Disord* 2019; 7: 1-16.
- Viguera AC, Nonacs R, Cohen LS, Tondo L, Murray A, Baldessarini RJ. Regular articles risk of recurrence of bipolar disorder in pregnant and nonpregnant women after discontinuing lithium maintenance. *Am J Psychiatry* 2000; 157: 179-84.
- Viguera AC, Whitfield T, Ross Baldessarini SJ, Jeffrey Newport D, Stowe Z, Reminick A, e.a. Risk of recurrence in women with bipolar disorder during pregnancy: prospective study of mood stabilizer discontinuation. *Am J Psychiatry* 2007; 164: 1817-24.
- Wesseloo R, Kamperman AM, Munk-Olsen T, Pop VJM, Kushner SA, Bergink V. Risk of postpartum relapse in bipolar disorder and postpartum psychosis: a systematic review and meta-analysis. *Am J Psychiatry* 2016; 173: 117-27.
- Wesseloo R, Wierdsma AI, Van Kamp IL, Munk-Olsen T, Hoogendijk WJG, Kushner SA, e.a. Lithium dosing strategies during pregnancy and the postpartum period. *Br J Psychiatry* 2017; 211: 31-6.
- Westin AA, Brekke M, Molden E, Skogvoll E, Aadal M, Spigset O. Changes in drug disposition of lithium during pregnancy: A retrospective observational study of patient data from two routine therapeutic drug monitoring services in Norway. *BMJ Open* 2017; 7: e015738.

SUMMARY

Lithium use in women with bipolar disorder during peripartum

K. Van Hoe, J. De Fruyt, M. Ceulemans, A. Smits, L. Lannoo, T. Hompes

- Background** Lithium use during peripartum requires careful consideration due to a risk of teratogenic effects, adverse side effects and risk of neonatal complications. However, given the effectiveness of lithium, use during the peripartum period may be indicated.
- Aim** To provide an overview of the current evidence regarding the clinical use of lithium during peripartum, including risk of relapse in case of (dis)continuation and evolution of lithium levels.
- Method** A review was performed in the Medline and ScienceDirect database.
- Results** Ten studies were included. Six studies concerned the risk of relapse in case of (dis)continuation of lithium during the peripartum. Four studies concerned the evolution of lithium levels throughout the peripartum. Lithium discontinuation during pregnancy leads to an increased risk of relapse during pregnancy and postpartum. At the same dose, lithium levels are lower than preconceptual in all trimesters.
- Conclusion** Risk and benefits of lithium use during the peripartum should be carefully considered, if possible prior to conception. Close monitoring of maternal lithium levels and renal function is necessary due to significant fluctuations during peripartum.