

Effect van lithium en antipsychotica tijdens de zwangerschap op de neuropsychologische ontwikkeling van het kind

Feinier van Rijkel

Lisanne Schrijver
11 maart 2022



Bipolaire stoornis en zwangerschap

- Bipolaire stoornis bij vrouwen in vruchtbare leeftijd
- De zwangerschap en post partum periode vormen een kwetsbare periode
- Lithium belangrijkste stemmingsstabilisator bij bipolaire stoornis. Preventie van depressieve en manische episodes.

- Lithium en antipsychotica gebruiken tijdens de zwangerschap?
 - Afweging van voor- en nadelen

- Belangrijkste voordeel: kans op recidief verkleinen!

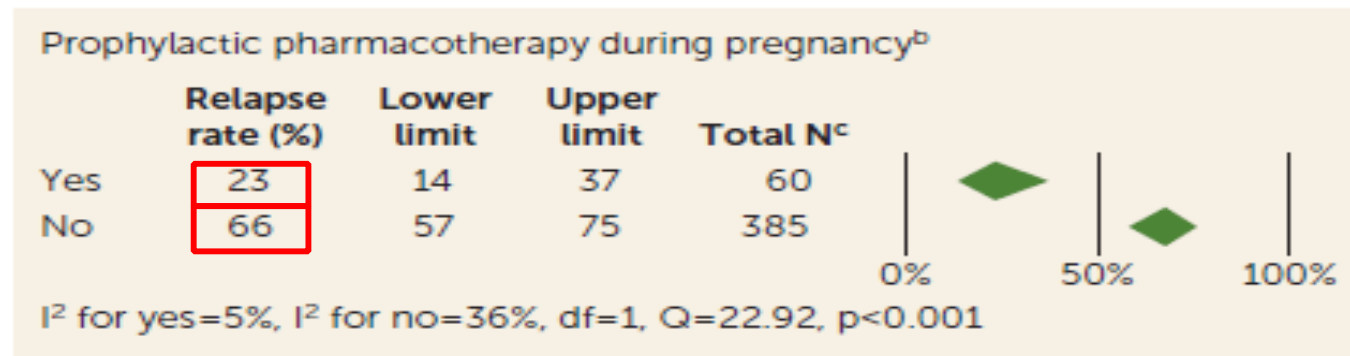
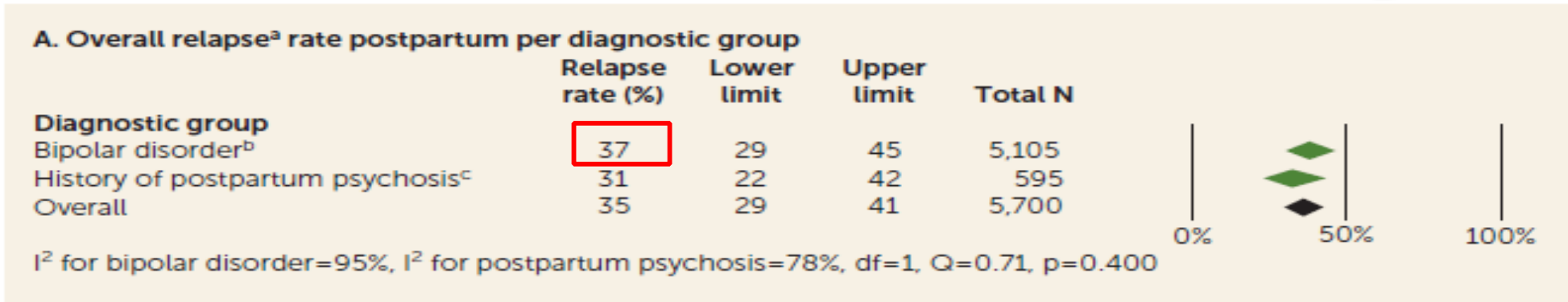
Recidiefrisico tijdens zwangerschap

- Risico op episode tijdens zwangerschap niet duidelijk¹
 - In studies varieert risico van 5 tot 70%

- Stemmingsepisode tijdens zwangerschap geassocieerd met groter risico op obstetrische en neonatale complicaties

	Medication continuation (n)	Recurrence (n)	Medication discontinuation (n)	Recurrence (n)
Bergink et al. (2012)	31	6	10	4
Deiana et al. (2014)	7	0	5	4
van Gent and Verhoeven (1992)	8	1	8	3
Newport et al. (2008)	10	3	16	16
Viguera et al. (2000)			42	22
Viguera et al. (2007)	27	10	62	53
total	83	20	143	102
Recurrence rate		24%		71%
Relative risk	0.34 (95% CI 0.23–0.50)			
Relative risk reduction	66% ($\chi^2(1) = 47.16, p < 0.1$)			

Recidiefrisico na de bevalling



Risico's van lithium en antipsychotica

- Teratogene en obstetrische complicaties
 - Lithium: verhoogd risico op miskraam, vroeggeboorte, hoger geboortegewicht en aangeboren hartfawijkingen¹
 - Antipsychotica: verhoogd risico op vroeggeboorte, zwangerschapsdiabetes, laag geboortegewicht, neonatale opname²
- Ook stemmingsepisode geassocieerd met deze risico's
- Wat is het effect op ontwikkeling na de neonatale periode?



¹Patorno 2017, Munk-Olsen 2018; ²Coughlin 2015

Meta-analyse

73 studies kwalitatieve analyse

Lithium

- 5 casereports
- 7 pre-klinisch
- 3 klinisch

Antipsychotica

- 26 casereports
- 22 pre-klinisch
- 9 klinisch

3 studies kwantitatieve analyse

Poels EMP, Schrijver L, Kamperman AM, et al. Long-term neurodevelopmental consequences of intrauterine exposure to lithium and antipsychotics: a systematic review and meta-analysis. *Eur Child Adolesc Psychiatry*. 2018; **27**(9): 1209- 1230.

Resultaten lithium klinisch

Auteur (jaar)	N	Follow-up	Metingen	Resultaten	NOS
Schou (1976)	Li + = 60 Li - = 57	Gem 7 jaar	Vragenlijst ontwikkeling	Geen verschil	7
Jacobson (1992)	Li + = 22 Li - = n.r.	Gem 61 weken	Ontwikkelingsmijlpalen per telefonisch interview	Geen verschil	3
vd Lugt (2012)	Li + = 15 Geen controles	3–15 jaar	<ul style="list-style-type: none"> - Vragenlijst ontwikkeling - IQ - Neurologisch onderzoek - Child Behavior Checklist 	<ul style="list-style-type: none"> - MND (n = 1). - laag V-IQ + T-IQ normal P-IQ (n = 1) - Subklinische sympt. CBCL (n = 3) 	6

Resultaten lithium klinisch

Auteur (jaar)	N	Follow-up	Metingen	Resultaten	NOS
Schou (1976)	Li + = 60 Li - = 57	Gem 7 jaar	Vragenlijst ontwikkeling	Geen verschil	7
Jacobson (1992)	Li + = 22 Li - = n.r.	Gem 61 weken	Ontwikkelingsmijlpalen per telefonisch interview	Geen verschil	3
vd Lugt (2012)	Li + = 15 Geen controles	3–15 jaar	<ul style="list-style-type: none"> - Vragenlijst ontwikkeling - IQ - Neurologisch onderzoek - Child Behavior Checklist 	<ul style="list-style-type: none"> - MND (n = 1). - laag V-IQ + T-IQ normal P-IQ (n = 1) - Subklinische sympt. CBCL (n = 3) 	6
Forsberg (2018)	MMD+ Li+ = 20 MMD+ Li- = 8 MMD- Li- = 11	4-5 jaar	- IQ	Geen verschil	

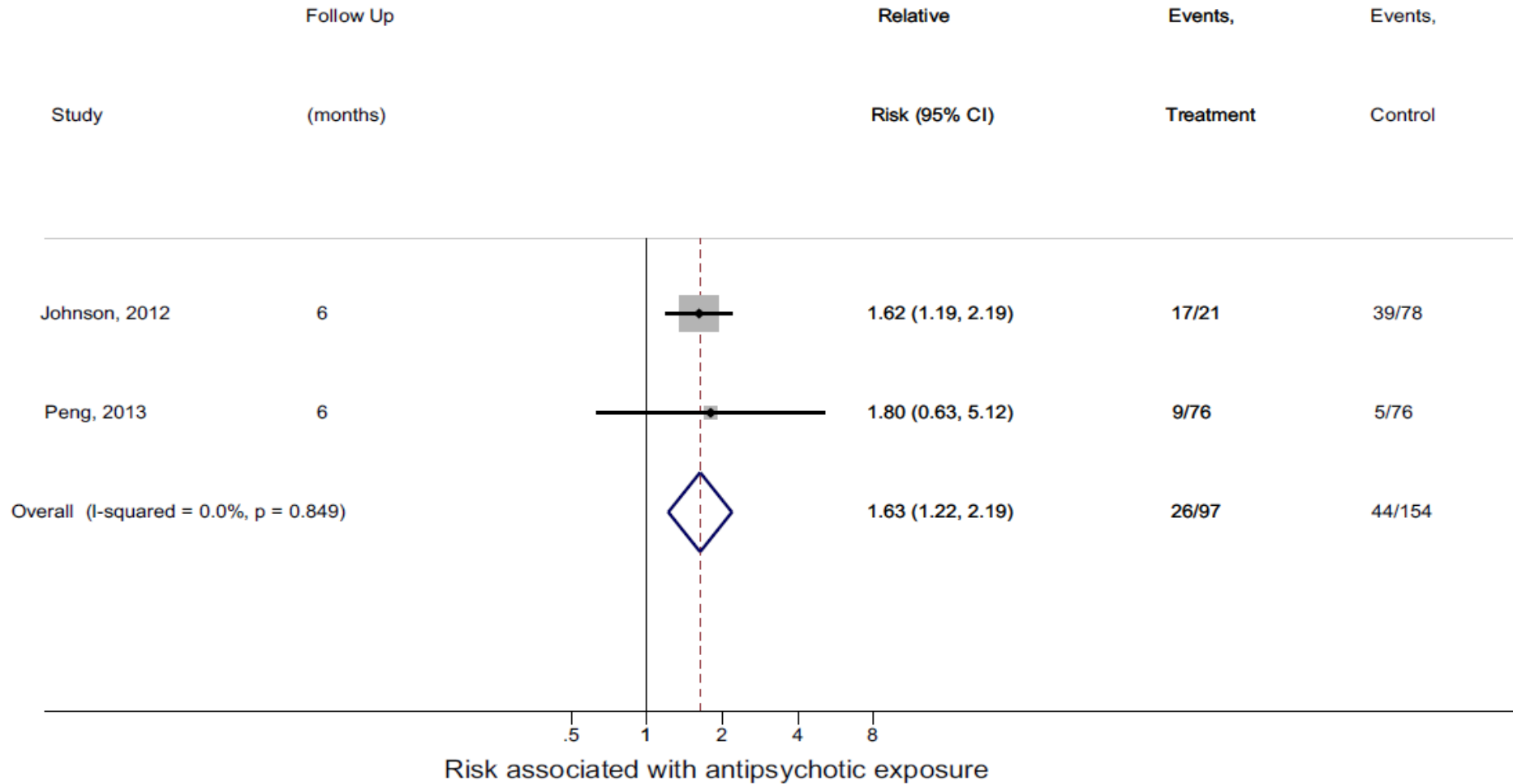
Resultaten antipsychotica klinisch

Author (year)	Sample size	Follow-up	Measurements	Results	NOS
Slone (1977)	Exposed = 2141 Controls = 26.217	4 years	IQ	No difference	5
Platt (1989)	Exposed = 192 D+ Med- = 116	7 years	Motor development	<u>Abnormal motor activity</u> in newborn period	6
Stika (1990)	Exposed = 66 Controls = 66	10 years	Teacher questionnaire	No difference	5
Auerbach (1992)	Exposed = 14 Controls D+= 26 Controls D-= 18	14 days	NBAS	<u>Reduced autonomic stability</u>	<u>8</u>
Mortensen (2003)	Exposed = 63 Controls = 755	7-10 months	Boel test	<u>OR abnormal Boel test = 4.1</u>	<u>7</u>
Johnson (2012)	Exposed = 21 Controls = 78 ADD exposed = 183	6 months	INFANIB	<u>Lower INFANIB scores</u>	<u>7</u>
Peng (2013)	Exposed = 76 Controls = 76	12 months	BSID	<u>2-6 months</u> : lower on social-emotional and adaptive behavior scale 12 months: no difference	7
Hurault-Delarue (2016)	Exposed = 70 Controls = 32.303	24 months	Pediatric examination	<u>9 months</u> : higher prevalence of motor deficits, normal mental development, 24 months: no difference	7
Petersen (2016)	Exposed = 290 Controls = 210.966 D+ Med- = 492	9 months to 5 years	Neurodevelopmental and behavioral disorders	No difference	8

Resultaten antipsychotica klinisch

Author (year)	Sample size	Follow-up	Measurements	Results	NOS
Slone (1977)	Exposed = 2141 Controls = 26.217	4 years	IQ	No difference	5
Platt (1989)	Exposed = 192 D+ Med- = 116	7 years	Motor development	Abnormal motor activity in newborn period	6
Stika (1990)	Exposed = 66 Controls = 66	10 years	Teacher questionnaire	No difference	5
Auerbach (1992)	Exposed = 14 Controls D+= 26 Controls D-= 18	14 days	NBAS	Reduced autonomic stability	8
Mortensen (2003)	Exposed = 63 Controls = 755	7-10 months	Boel test	OR abnormal Boel test = 4.1	7
Johnson (2012)	Exposed = 21 Controls = 78 ADD exposed = 183	6 months	INFANIB	Lower INFANIB scores	7
Peng (2013)	Exposed = 76 Controls = 76	12 months	BSID	2-6 months: lower on social-emotional and adaptive behavior scale 12 months: no difference	7
Hurault-Delarue (2016)	Exposed = 70 Controls = 32.303	24 months	Pediatric examination	9 months: higher prevalence of motor deficits, normal mental development, 24 months: no difference	7
Petersen (2016)	Exposed = 290 Controls = 210.966 D+ Med- = 492	9 months to 5 years	Neurodevelopmental and behavioral disorders	No difference	8

Meta-analyse

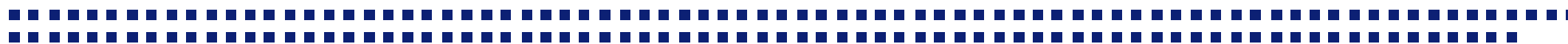


Samenvattend:

Geen aanwijzingen voor effect van lithium op de ontwikkeling van het kind

Prenatale blootstelling aan antipsychotica veroorzaakt mogelijk een (voorbijgaande) achterstand in motorische ontwikkeling.

Het effect van prenatale blootstelling aan lithium en antipsychotica op de ontwikkeling van het kind is onvoldoende onderzocht; er zijn onvoldoende studies van hoge kwaliteit



Image_AL studie



- Kinderen van moeders met een bipolaire spectrum stoornis
- 6 tot 14 jaar
- MRI
- Neuropsychologische ontwikkeling
 - SON-R
 - NEPSY-II-NL
- Vergelijking lithium exposure vs non-exposure



Neuropsychologische ontwikkeling

- Intelligentie: SON-R (ouder en kind)
- NEPSY 6 cognitieve domeinen: (9 van 34 subtests)
 - Aandacht en executief functioneren
 - Taal
 - Geheugen en leren
 - Sensomotorische integratie
 - Sociale cognitie
 - Visuospatiele informatieverwerking



Karakteristieken

	Lithium blootgesteld	Niet-lithium blootgesteld
N	56	43
Kind		
Leeftijd, gemiddeld	9.0	10.6
Geboortegewicht in gram, gemiddeld	3290	3541
Prematuur	26.4%	7.9%

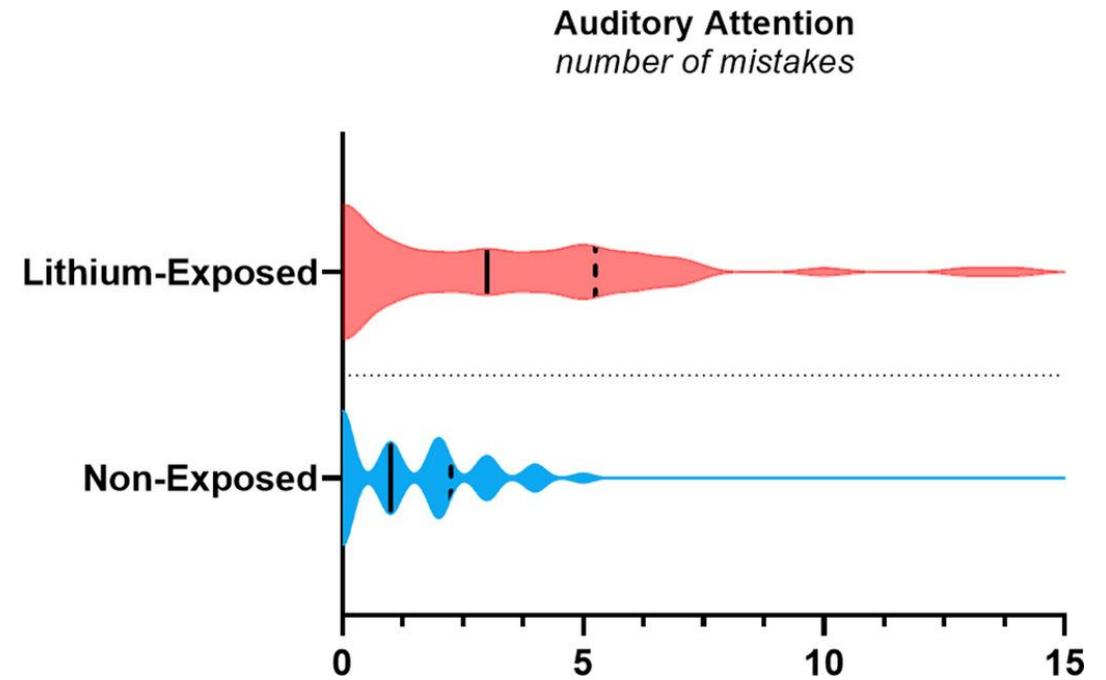
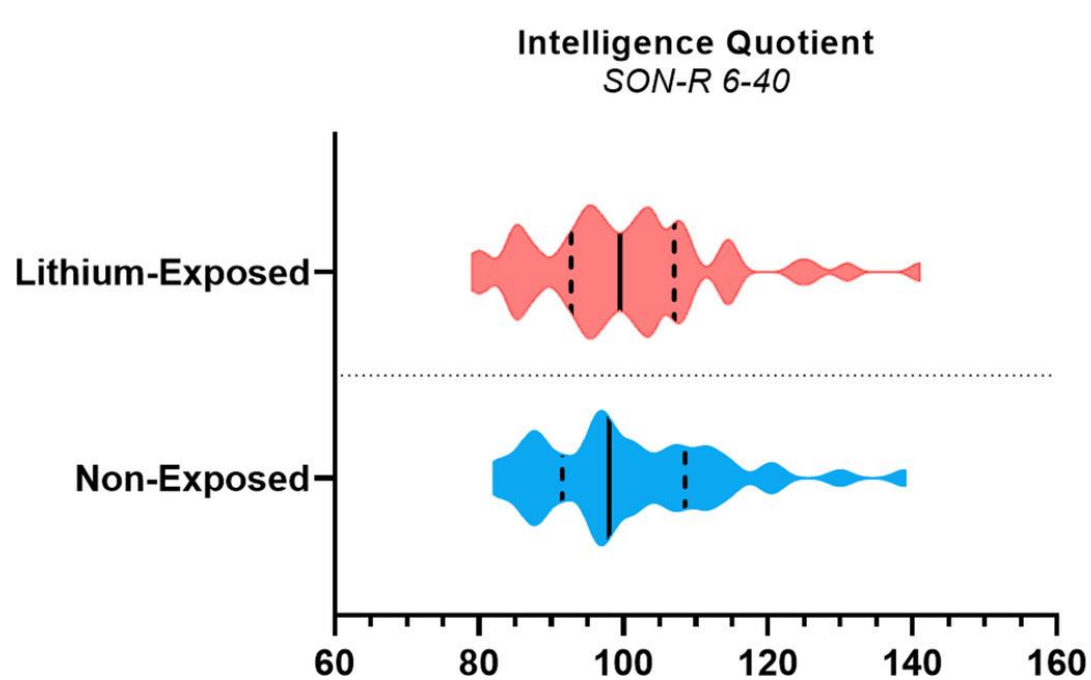
Karakteristieken

	Lithium blootgesteld	Niet-lithium blootgesteld
N	56	43
Kind		
Leeftijd, gemiddeld	9.0	10.6
Geboortegewicht in gram, gemiddeld	3290	3541
Prematuur	26.4%	7.9%
Zwangerschap		
Gemiddelde lithium dosis (mg)	926	
Gewogen lithium spiegel (mmol/l)	0,53	
Ander psychofarmaca gebruik	30,4%	11,6%

Karakteristieken

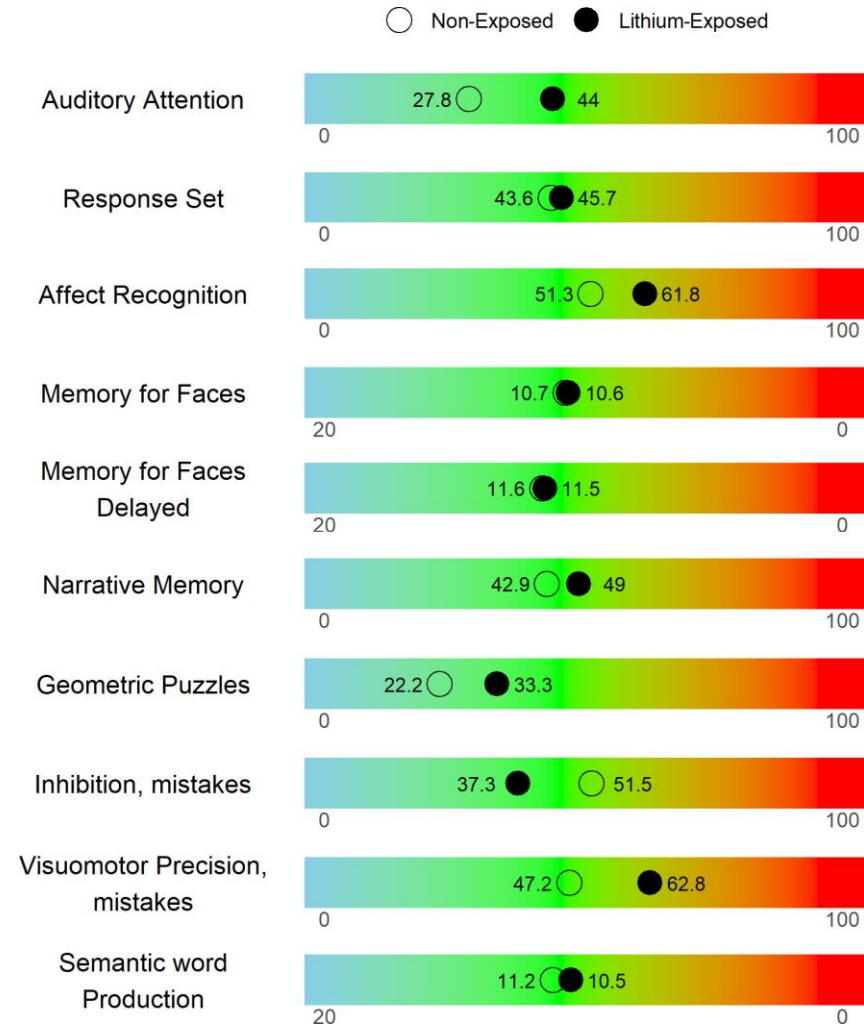
	Lithium blootgesteld	Niet-lithium blootgesteld
N	56	43
Kind		
Leeftijd, gemiddeld	9.0	10.6
Geboortegewicht in gram, gemiddeld	3290	3541
Prematuur	26.4%	7.9%
Zwangerschap		
Gemiddelde lithium dosis (mg)	926	
Gewogen lithium spiegel (mmol/l)	0,53	
Ander psychofarmaca gebruik	30,4%	11,6%
Maternaal		
Bipolaire I stoornis	80,4%	53,5%
Bipolaire II stoornis	14,3%	2,3%
Postpartum psychose	0,0%	41,9%
Aantal episodes lifetime (mdn)	5,5	2
Hoger opgeleid	58,9%	60,5%

Resultaten



- Geen associatie lithium-exposure en verschillende subtesten
- Geen associatie met lithiumspiegel (dosis-responsrelatie)

Norm- en percentielscores



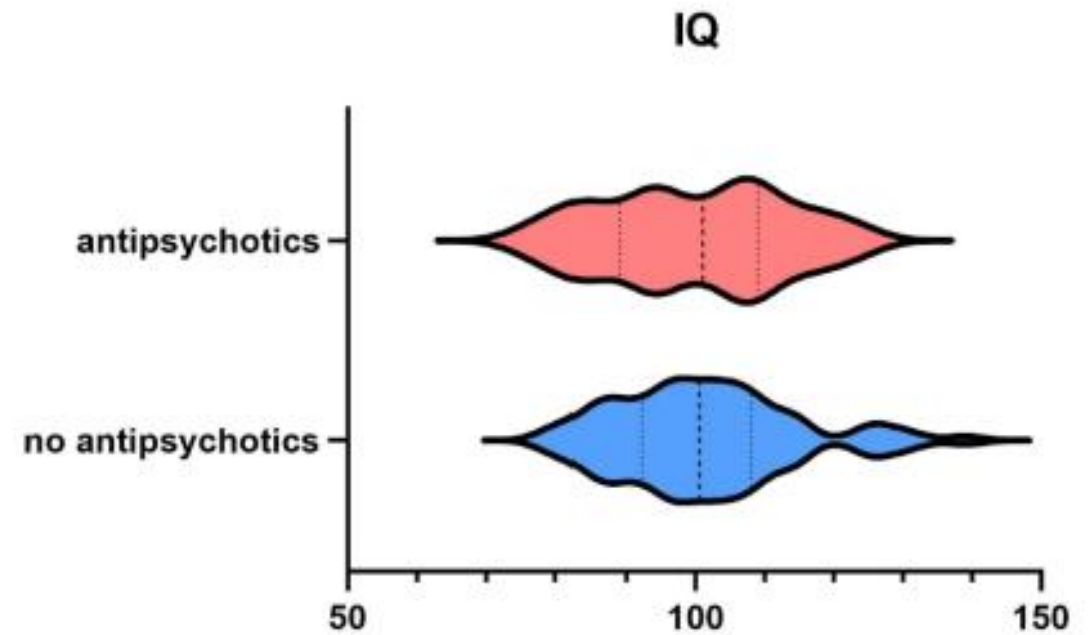
Conclusie

Geen aanwijzingen voor effect van lithium op het neuropsychologisch functioneren van kinderen in de leeftijd van 6 tot 14 jaar



Vervolg: antipsychotica

- Binnen Image_AL 17 kinderen blootgesteld aan antipsychotica
- Klein aantal en heterogene groepen
- Geen verschillen in SON en NEPSY scores



Take-home message

- Geen aanwijzingen dat lithiumgebruik tijdens de zwangerschap van invloed is op het neuropsychologisch functioneren van kinderen op leeftijd 6-14 jaar
- Keuze rondom lithiumgebruik tijdens de zwangerschap is een individuele keuze voor de vrouw en haar partner; goede informatievoorziening over voor- en nadelen is hierbij van belang.

Vragen?



Discussie

- Grootste cohort tot dusver
 - Gedetailleerde informatie beschikbaar
 - Gevalideerde testen
 - Controlegroep ook bipolaire offspring
-
- Verschil in diagnose en ziekte-ernst
 - Niet bij iedereen lithiumspiegels beschikbaar