

1 **Appendix Hoofdstuk 11 Wetenschappelijke onderbouwing**

2 **Kinderwens en zwangerschap**

3 De wetenschappelijke onderbouwing van het hoofdstuk kinderwens en
 4 zwangerschap viel buiten het kader van de samenwerking met NICE, en is
 5 uitgevoerd door leden van de Nederlandse richtlijnwerkgroep

6 **Zoekstrategie**

Topic	Interventions
Review question(s)	<p>1. In women with bipolar disorder, how does a pregnancy affect bipolar specific outcomes? During pregnancy and in the postpartum period</p> <p>2. What are safe and effective treatments for women with bipolar disorder who intend to get pregnant, are pregnant, or are breastfeeding? And what negative effects could these treatments have for the (unborn) child?</p> <p>3. What is the (direct or indirect) evidence that untreated episodes of bipolar disorder during pregnancy may be harmful for the unborn child?</p>
Objectives	<p>description of influences of pregnancy (and postpartum period) on bipolar specific outcomes</p> <p>description of beneficial as well as side effects of medication on mother and child, when the mother is intending to get pregnant, is pregnant, or is breastfeeding</p> <p>description of other treatments and their beneficial as well as side effects on mother and child, when the mother is trying to get pregnant, pregnant or breastfeeding</p> <p>description of the effects of untreated mood episodes during pregnancy on the unborn child</p>
Criteria for considering studies for the review	
Intervention	<ul style="list-style-type: none"> - medication for treatment of bipolar disorder - psychological intervention for treatment of bipolar disorder - other types of intervention for treatment of bipolar disorder
Comparator	<ul style="list-style-type: none"> - placebo - active intervention
Types of participants	Women with any type of bipolar disorder , either euthymic or during a mood episode, who are intending to get pregnant, are pregnant, or are breastfeeding.
Outcomes	<p>Change in mania or depression symptoms</p> <p>Relapse, Response or Switching</p>

Bijlagen Appendix hoofdstuk 11

	Discontinuation (due to side effect, other) Side effects (for woman or child)
Time	The time span from moment of child wish, to pregnancy and breastfeeding. Also long-term effects on the child.
Study design	All the following designs will be considered, only the designs of best methodological quality will be included. <ul style="list-style-type: none"> - Systematic reviews / meta-analysis - Randomised controlled trials (RCTs) and quasi-RCTs, such as trials in which allocation is determined by alternation or date of birth, and single-blind studies - Cohort studies (with and without comparison) - Case series studies, with a minimum of 10 participants
Dosage	No limit
Study country	Primary, secondary, tertiary, health and social care
Search strategy	General outline: Generic search Databases searched: , CINAHL, , Medline, PreMedline, PsycINFO Date restrictions:
Study design filter/limit used	No
Question specific search strategy	No
Amendments to search strategy/study design filter	None
The review strategy	A narrative review will be undertaken. We will search for systematic reviews that compare all eligible trials using an appropriate statistical method. If reviews are found, the reviewer will assess their quality, completeness, and applicability to the Dutch situation. If the reviewer identifies a systematic review appropriate to the review question, we will search for studies (with the best available design) conducted or published since the review was conducted, and the reviewer will assess if any additional studies could affect the conclusions of the previous review. If new studies could change the conclusions, we will update the review and conduct a new analysis. If new studies could not change the conclusions of an existing review, the GDG will use the existing review to inform their recommendations.

Note.

1 Effect van zwangerschap op bipolaire stoornissen (vraag 1)

2 Er is een zoekstrategie uitgevoerd in de databases PsycInfo, PubMed en CINAHL
3 naar studies over het effect van zwangerschap op bipolaire stoornissen.

4 De searches zijn in november 2013 uitgevoerd. (18, 19 & 25 november) Er zijn
5 geen limiteringen toegepast. De search bevat dus referenties uit alle jaren en in
6 alle talen.

7 **Resultaat:**

8 In PsycInfo werden 207 artikelen, in PubMed 650 en in CINAHL 129 artikelen
9 gevonden, waarvan 174 dubbele referenties werden verwijderd waarna 812
10 artikelen overbleven.

11 Er werden geen RCT's gevonden. Casereports, beschrijvende artikelen en
12 artikelen, die de researchvraag niet beantwoordden werden verwijderd. Er
13 bleven uiteindelijk 14 artikelen over. Review artikelen werden verwijderd als de
14 methode van de search niet duidelijk was of als de review geciteerd werd in de
15 systematische review. Acht artikelen werden verwijderd, omdat deze geciteerd
16 werden in de systematische review (Sharma, 2012). Een artikel verschenen na
17 deze systematische review werd opgenomen.

18 In de systematische review (Sharma 2012) zijn 2 prospectieve studies (Viguera
19 2007; Newport, 2008) en 6 retrospectieve studies (Viguera 2011; Freeman
20 2002, Viguera 2000; Akdeniz 2003, Grof 2000, Blehar 1998) opgenomen.

21 Uit de prospectieve studie van Viguera e.a. (2007) bleek dat zwangere vrouwen
22 met een bipolaire stoornis die stopten met medicatie (N=62) vaker een terugval
23 hadden dan vrouwen die de medicatie continueerden (N=27) (respectievelijk
24 85,5% versus 37%). Vrouwen die stopten met de medicatie vielen sneller terug
25 en hadden langer durende depressieve episoden dan vrouwen die de medicatie
26 continueerden. Als de medicatie snel werd gestopt was het risico op een terugval
27 groter dan wanneer de medicatie langzaam werd afgebouwd.

28 Uit de prospectieve studie van Newport (2008) bleek dat het risico op terugval
29 bij zwangeren die lamotrigine stopten (N-16) groter was dan bij zwangeren die
30 lamotrigine continueerden (n-10) (respectievelijk 100% versus 30%).

31 In een retrospectieve studie onderzochten Viguera e.a. (2010) het risico op
32 terugval bij zwangeren (N=42) en niet-zwangeren (N=59) met een bipolaire
33 stoornis na stoppen met lithium. De mate van terugval gedurende de eerste 40
34 weken na stoppen van lithium was gelijk voor zwangeren (52%) en niet-
35 zwangeren (48%), maar was in de post partumperiode veel hoger voor de
36 zwangeren (70%) dan voor de niet-zwangeren (24%). Risico op terugval was
37 hoger dan in de periode vóór het stoppen van lithium en ook hoger bij abrupt
38 stoppen met de medicatie.

Bijlagen Appendix hoofdstuk 11

- 1 In een andere retrospectieve studie vergeleken Viguera e.a. (2011) het risico op
2 een stemmingsepisode bij 2252 zwangerschappen van 1161 vrouwen met een
3 stemmingsstoornis: bipolaire I stoornis (479 zwangerschappen/283 vrouwen),
4 bipolaire II stoornis (641/338) en recidiverende depressieve stoornis
5 (1132/541). Het risico op terugval tijdens zwangerschap was bij de vrouwen met
6 een bipolaire stoornis 22,7% en bij de vrouwen met recidiverende depressies
7 4,6%, terwijl dit in de postpartumperiode 51,5% respectievelijk 29,8% was.
- 8 Een retrospectieve studie van Akdeniz e.a. (2003) vond dat bij 252
9 zwangerschappen (van 72 vrouwen) 11 stemmingsepisodes optraden (4,4%).
- 10 Freeman e.a. (2002) vonden in een retrospectieve studie onder 50 vrouwen dat
11 50% van hen geen verschil of minder stemmingklachten ervoer tijdens hun
12 eerdere zwangerschap, terwijl de andere 50% aangaf dat zij meer last van
13 stemmingklachten hadden tijdens de zwangerschap. Het merendeel van de
14 vrouwen (90%) gebruikte geen medicatie tijdens de zwangerschap; 67% van de
15 vrouwen maakte postpartum een stemmingsepisode door. De vrouwen die een
16 postpartum episode doormaakten na de geboorte van hun eerste kind hadden
17 allen ook na een volgende zwangerschap een postpartumepisode (bijna allemaal
18 een depressieve episode).
- 19 Grof e.a. (2000) vergeleken retrospectief het beloop van de bipolaire I stoornis
20 bij 28 moeders met een bipolaire stoornis (lithiumresponsief; tijdens
21 zwangerschap geen medicatie). Intraindividuele data lieten zien dat vrouwen
22 met een bipolaire I stoornis, significant minder en kortere stemmingsepisodes
23 hadden tijdens de zwangerschap dan ervoor of erna. De terugvallen vonden alle
24 in de laatste 5 weken van de zwangerschap plaats.
- 25 In een andere retrospectieve studie (Blehar e.a. 1998) werden 139 vrouwen met
26 een bipolaire stoornis gevraagd naar psychiatrische problemen in relatie tot het
27 krijgen van een kind. Bijna de helft (N=63) gaf aan ernstige emotionele
28 problemen te hebben gehad tijdens zwangerschap en postpartum periode. Meer
29 dan eenderde (19/51) gaf aan een episode tijdens de zwangerschap te hebben
30 gehad en 14% (7/51) gaf aan een episode te hebben gehad tijdens
31 zwangerschap én postpartum periode. Vijf vrouwen werden opgenomen tijdens
32 de perinatale periode, waarvan 3 tijdens de zwangerschap. Niet duidelijk is of en
33 welke medicatie de vrouwen gebruikten.
- 34 Bergink e.a. (2012) onderzochten de timing van profylactisch lithiumgebruik bij
35 vrouwen met een hoog risico op een postpartum psychose (bipolaire stoornis of
36 alleen postpartum psychose in de voorgeschiedenis). Vrouwen die geen
37 medicatie gebruikten, werd geadviseerd deze meteen postpartum te starten, en
38 vrouwen die reeds lithium gebruikten tijdens de zwangerschap werd geadviseerd
39 deze te continueren. Vrouwen met alleen een postpartum psychose in de
40 voorgeschiedenis (N=29) bleven allen stabiel gedurende de zwangerschap,
41 hoewel zij geen medicatie gebruikten tijdens de zwangerschap. Van de vrouwen
42 met een bipolaire stoornis (N=41) kreeg 24,4% een recidief tijdens de

1 zwangerschap, hoewel het merendeel van hen profylactische medicatie
2 gebruikte. Terugval in de postpartum periode was het hoogst bij vrouwen met
3 een bipolaire stoornis, die tijdens de zwangerschap een recidief doormaakten
4 (60%), terwijl geen van de vrouwen met alleen een postpartum psychose in de
5 voorgeschiedenis, die alleen in de postpartum periode profylaxe gebruikten
6 (N=20) een recidief kreeg. Van de 9 vrouwen met een postpartum psychose in
7 de voorgeschiedenis, die geen profylaxe gebruikten in de postpartum periode
8 kreeg 44,4% een recidief postpartum. Aanbevolen wordt vrouwen met alleen
9 een postpartum psychose in de voorgeschiedenis alleen in de postpartum
10 periode profylaxe te geven, bij vrouwen met een bipolaire stoornis is profylaxe
11 ook tijdens de zwangerschap zinvol ter voorkoming van stemmingsepisoden.

12 Boden e.a. (2012) deden een populatiegebaseerde cohortstudie, waarbij data uit
13 nationale registers werden gebruikt om het risico van negatieve zwangerschaps-
14 en geboorteuitskomsten te onderzoeken voor zwangeren met een al dan niet
15 behandelde bipolaire stoornis. Bipolaire stoornis bij zwangere vrouwen, al dan
16 niet behandeld, bleek geassocieerd met een verhoogd risico op negatieve
17 zwangerschapsuitkomsten. Met name vroeggeboorten bleek in beide groepen
18 50% vaker voor te komen.

19 Harlow e.a. (2007) onderzochten de voorspellende factor van eerdere
20 psychiatrische opnames op de incidentie van postpartum psychose. In een
21 populatiegebaseerde studie onderzochten zij de invloed van psychiatrische
22 morbiditeit voor de zwangerschap en/of voor de bevalling op het ontstaan van
23 een postpartum psychose. De incidentie van een psychiatrische opname voor
24 postpartum psychose of een bipolaire episode bij vrouwen zonder eerdere
25 psychiatrische opname was 0,04% and 0,01% na een eerste bevalling. Bij
26 vrouwen met een eerdere psychiatrische opname voor de bevalling was de
27 incidentie 9,24% resp. 4,48%. Het risico nam significant toe met aantal
28 eerdere opnames, de duur van de meest recente opname. Meer dan 40% van de
29 vrouwen die in de prenatale periode werden opgenomen werden heropgenomen
30 in de postpartum periode.

31 Munk-Olsen e.a. (2009) onderzochten of een bevalling het risico op een
32 psychiatrische opname vergrootte en of er risicofactoren voor een opname in de
33 postpartum periode te identificeren zijn. Zij deden een populatiegebaseerde
34 cohortstudie. Zij bekeken het aantal psychiatrische opname gedurende de 12
35 maanden na geboorte van het oudste kind van 28124 vrouwen, waarvan 10218
36 moeders. De periode van hoogste risico op een psychiatrische opname bleek 10-
37 19 dagen postpartum en de periode van minst laagst risico was tijdens de
38 zwangerschap. De diagnose bipolaire stoornis bleek de sterkte voorspeller van
39 een heropname 10-19 dagen postpartum. Van de vrouwen met een bipolaire
40 stoornis werd 26,9% in het eerste jaar postpartum opgenomen.

41 Viguera e.a. (2000) deden een retrospectieve studie naar terugval bij zwangere
42 en matched niet-zwangere vrouwen met een bipolaire stoornis (N=101; bipolaire

1 I, N=68, bipolaire II, N=33) na stoppen met lithiumgebruik (snel, 1-14 dagen;
2 of gradueel, 41-64 dagen) tijdens zwangerschap en postpartum periode. De
3 mate van terugval gedurende de eerste 40 weken na lithiumafbouw bleek niet te
4 verschillen tussen zwangeren en niet-zwangeren (respectievelijk 52% versus
5 58%). De mate van terugval in de postpartum periode was in de groep
6 zwangeren 2,9 x zo hoog dan in de groep niet-zwangeren (70% vs 24%). De
7 mate van terugval was na snel stoppen met lithium groter dan na gradueel
8 stoppen.

9 Behandeling bipolaire stoornis bij zwangere vrouwen (vraag 2)

10 Uit de search in Pubmed en PsychInfo komen 592 artikelen.

11 Casereports, beschrijvende artikelen en artikelen, die de researchvraag niet
12 beantwoordden werden verwijderd. Drie systematische reviews (Sharma 2012,
13 Galbally 2010 en Gentile 2008) werden gevonden. Er zijn geen RCT's gevonden.

14 **Resultaten**

15 Het effect van onbehandelde bipolaire stoornis op ongebooren kind (vraag 3)

16 Uit de search naar effect van onbehandelde bipolaire stoornis op het ongebooren
17 kind komen 62 artikelen.

18 Studies, die geen onderscheid maakten tussen al dan niet behandelde bipolaire
19 stoornis werden verwijderd. Na exclusie van case-reports, beschrijvende
20 artikelen, artikelen die de researchvraag niet beantwoordden bleef één artikel
21 over (Boden 2012). In een population-based cohort studie werd gekeken naar
22 negatieve zwangerschapsuitkomsten bij vrouwen met een bipolaire stoornis, al
23 of niet behandeld met medicatie. Vrouwen met een bipolaire stoornis, die
24 behandeld werden met lithium, valproaat, carbamazepine en antipsychotica
25 werden vergeleken met vrouwen met een bipolaire stoornis, die geen medicatie
26 gebruikten en met de algehele populatie zwangeren in de periode juli 2005 tot
27 en met december 2009. Vrouwen met een bipolaire stoornis, al dan niet
28 behandeld met medicatie, bleken vaker overgewicht te hebben, rookten meer,
29 gebruikten vaker alcohol en/of drugs tijdens de zwangerschap, kregen vaker een
30 keizersnede of een vacuümextractie en er was vaker sprake van prematuriteit.
31 De onbehandelde groep vrouwen met een bipolaire stoornis kregen vaker
32 kinderen met een lager geboortegewicht, kinderen met microcephalie en
33 neonatale hypoglycaemie (Boden, 2012). Er zijn dus aanwijzingen dat een
34 bipolaire stoornis, al dan niet behandeld, is geassocieerd met een verhoogd
35 risico op negatieve zwangerschapsuitkomsten.