

XXI Congresso Nazionale
Società Italiana di NeuroPsicoFarmacologia



ELEMENTI INNOVATIVI IN
**NEUROPSICO
FARMACOLOGIA**
e nuove frontiere terapeutiche

29 - 30 - 31
GENNAIO 2020

MILANO
Fondazione Stelline
Corso Magenta, 61 - Milano

Utilizzo degli stabilizzatori dell'umore in gravidanza e nel postpartum

Alfonso Tortorella
Università di Perugia



Impatto clinico del DB

- Il DB è associato ad un leggero, ma statisticamente significativo, aumento del rischio di complicazioni in gravidanza e al momento del parto.
- Le madri affette da DB presentano un rischio significativamente più elevato di anomalie placentari, emorragie antepartum, basso peso alla nascita, parto pretermine.
- Dati combinati di tre registri svedesi (332.137 donne) hanno mostrato che le persone affette da DB, trattate o non trattate, presentano un rischio maggiore di parto cesareo e parto pretermine, associato ad una minore circonferenza cranica e ipoglicemia neonatale rispetto ai controlli.
- Fumo, sovrappeso e abuso di sostanze sono risultati significativamente più alti rispetto ai controlli.

Impatto clinico del DB

- Le donne affette da DB presentano un aumento dei ricoveri nelle prime settimane che seguono il parto e una su quattro presenta una recidiva grave dopo il parto.
- Molto spesso la diagnosi di DB viene effettuata nel postpartum perché questo periodo è associato ad un alto rischio di insorgenza di episodi depressivi e maniacali, stati misti e fasi psicotiche di prima insorgenza.
- I figli delle persone affette da DB presentano un aumento dei tassi di compromissione neurocognitiva e psichiatrica.
- Il DB non trattato espone le madri affette a rischi comportamentali ben documentati che accompagnano ricadute acute maniacali o depressive:
 - comportamenti impulsivi e rischiosi,
 - gravidanze non pianificate,
 - uso di sostanze,
 - scarsa aderenza alle cure prenatali,
 - suicidio materno: una delle principali cause di mortalità perinatale.

Treatment for epilepsy in pregnancy: neurodevelopmental outcomes in the child (Review)

Bromley R, Weston J, Adab N, Greenhalgh J, Sanniti A, McKay AJ, Tudur Smith C, Marson AG

Bromley R, Weston J, Adab N, Greenhalgh J, Sanniti A, McKay AJ, Tudur Smith C, Marson AG.
Treatment for epilepsy in pregnancy: neurodevelopmental outcomes in the child.
Cochrane Database of Systematic Reviews 2014, Issue 10. Art. No.: CD010236.
DOI: 10.1002/14651858.CD010236.pub2.

www.cochranelibrary.com

Treatment of bipolar disorders during pregnancy: maternal and fetal safety and challenges

This article was published in the following Dove Press journal:

Drug, Healthcare and Patient Safety

24 December 2014

[Number of times this article has been viewed](#)

Richard A Epstein¹
Katherine M Moore²
William V Bobo²

Abstract: Treating pregnant women with bipolar disorder is among the most challenging clinical endeavors. Patients and clinicians are faced with difficult choices at every turn, and no approach is without risk. Stopping effective pharmacotherapy during pregnancy exposes the

- malformazioni congenite
- eventi avversi perinatali
- neurosviluppo

litio

malformazioni congenite

- I primi studi hanno suggerito che l'esposizione fetale al litio risulta associata ad un aumento fino a 400 volte del rischio di difetti cardiaci congeniti (anomalia di Ebstein).
- Una revisione sistematica (1969–2005) sul rischio di gravi malformazioni congenite secondarie all'esposizione in utero al litio ha concluso che il litio non deve essere considerato un teratogeno umano e che può essere somministrato alle donne in gravidanza, se indicato.

litio

eventi avversi perinatali

- L'esposizione al litio negli ultimi giorni di gravidanza è stata associata allo sviluppo di una sindrome di adattamento neonatale caratterizzata da ipotonia, contrazioni muscolari, difficoltà respiratorie e di alimentazione, aritmie cardiache, cianosi.
- La sindrome si risolve in 1-2 settimane e di solito senza ulteriori complicazioni; potrebbe essere necessario un monitoraggio neonatale intensivo e degenze ospedaliere più lunghe.
- Si suggerisce la sospensione del trattamento 24-48 ore prima di un parto cesareo programmato o all'inizio del travaglio, con ripristino del litio dopo il parto se stabile dal punto di vista medico.
- Altri effetti neonatali sono stati associati all'uso di litio durante il secondo e il terzo trimestre che possono riflettere complicanze dell'uso di litio nel neonato, piuttosto che tossicità. Questi includono ipotiroidismo reversibile, gozzo non tossico, diabete insipido nefrogenico e ipoglicemia.

litio

neurosviluppo

- Il litio non è stato associato con esiti avversi cognitivi o comportamentali nei bambini esposti a tale trattamento durante la gravidanza.
- Al momento non è noto se i bambini che sviluppano la sindrome da adattamento neonatale al litio siano maggiormente a rischio di problemi a lungo termine di tipo psichiatrico, neurocognitivo o del neurosviluppo.

valproato

malformazioni congenite

- I tassi di malformazioni congenite con acido valproico sono stimati tra il 5% e l'11% superiore a quelle di carbamazepina e lamotrigina.
- Ulteriori aumenti del tasso di malformazioni congenite (20 volte) sono state riportate con dosi giornaliere superiori a 800–1000 mg.
- L'uso nel primo trimestre di valproato in monoterapia è stato associato a rischi significativamente aumentati di spina bifida, craniosinostosi, palatoschisi, ipospadia, difetto del setto atriale e polidattilia.

valproato

eventi avversi perinatali

- L'uso materno di valproato in gravidanza è stato associato al verificarsi di una sindrome da tossicità neonatale, le cui caratteristiche cliniche includono irritabilità, problemi di alimentazione, anomalie del tono muscolare, tossicità epatica, coagulopatie e ipoglicemia.
- I tassi di complicanze nei neonati esposti a valproato sono significativamente più alti rispetto a lamotrigina o fenitoina.
- I tassi di microcefalia alla nascita e a 12 mesi (12% -13%) sono significativamente più alti nei neonati esposti a valproato rispetto a lamotrigina o fenitoina.

valproato

neurosviluppo

- Il QI medio di bambini esposti a valproato, carbamazepina, lamotrigina o fenitoina è risultato significativamente più basso tra i bambini esposti a valproato rispetto a quelli esposti agli altri anticonvulsivanti.
- I punteggi del QI medio erano significativamente più bassi con dosi più elevate di valproato rispetto a gruppi con dosi più basse.
- La maggior parte degli studi ha mostrato che il valproato peggiora le capacità verbali del bambino con prestazioni peggiori nei test della comprensione e delle capacità linguistiche espressive.
- I bambini esposti a valproato presentano comportamenti atipici e disattenzione significativamente più elevati rispetto a quelli esposti a lamotrigina o fenitoina.
- Alcuni autori ipotizzano un'associazione tra valproato e ritardo dello sviluppo, ritardo mentale e diagnosi di disturbi dello spettro autistico nella prole di donne con epilessia (Bescoby-Chambers 2001; Williams 2001).

carbamazepina

malformazioni congenite

- Il rischio complessivo di qualsiasi malformazione congenita con carbamazepina in monoterapia è stimato tra il 3% e il 6%, sulla base di una revisione di sei studi effettuati su donne affette da epilessia.
- I tassi complessivi di difetti del tubo neurale, come la spina bifida, nei bambini esposti alla carbamazepina nel primo trimestre sono molto più bassi rispetto al valproato.
- L'uso di folati può ridurre il rischio di difetti del tubo neurale nei figli di donne che assumono carbamazepina durante la gravidanza.
- Report descrivono anche una costellazione di difetti craniofacciali associati all'esposizione in utero carbamazepina che include naso corto, pieghe epicantiche, ipertelorismo e ipoplasia delle unghie.

carbamazepina

eventi avversi perinatali

- L'uso di carbamazepina nella tarda gravidanza è stato associato a segnalazioni di:
 - epatotossicità transitoria,
 - microcefalia,
 - ritardo della crescita,
 - carenza di vitamina K,
 - coagulopatia,
 - punteggi bassi di Apgar,
 - basso peso alla nascita.

carbamazepina

neurosviluppo

- Il rischio complessivo di alterazioni associate all'esposizione in utero a carbamazepina è incerto.
- Alcuni studi mostrano gradi variabili di ritardo dello sviluppo nei figli di donne con epilessia che assumevano carbamazepina, molti altri studi hanno prodotto risultati negativi.
- Uno studio prospettico mostra che le prestazioni verbali a 3 anni sono peggiori con l'aumento delle dosi di carbamazepina durante la gravidanza.

lamotrigina

malformazioni congenite

- I tassi di malformazione associati a lamotrigina sono inferiori al valproato e alla carbamazepina.
- Il rischio complessivo di malformazioni congenite in monoterapia con lamotrigina è stimato tra il 2% e il 3%,.
- Non è chiaro se la monoterapia con lamotrigina aumenti il rischio di malformazioni congenite al di sopra dei tassi di base riscontrati nella popolazione generale.
- Uno studio danese di coorte su una popolazione di quasi 838.000 nascite, non ha riscontrato un aumento del rischio teratogeno associato alla lamotrigina (1.019 madri esposte).

lamotrigina

eventi avversi perinatali

Non è ancora chiaro se la lamotrigina sia associata ad un aumento tassi di eventi neonatali avversi.

lamotrigina

neurosviluppo

- I dati relativi al rischio di esiti avversi sul neurosviluppo e comportamentali sono stati finora rassicuranti.
- Non sono state evidenziati problemi del funzionamento adattivo, emotivo e comportamentale, né di aumenti dose-dipendenti del rischio di diagnosi di disturbo del neurosviluppo fino all'età di 6 anni.

ECT

- L'ECT perinatale non è associato ad effetti avversi sulla gravidanza o nei neonati.
- Sebbene i dati siano limitati, i farmaci che sono comunemente usati per l'anestesia (propofol), il blocco neuromuscolare (succinilcolina) e la prevenzione di bradicardia clinicamente significativa durante la fase di stimolazione di ECT (glicopirrolato) non sono considerati teratogeni umani.
- Bassi tassi di bradicardia fetale sono stati riportati in una revisione sistematica di 339 casi che sintetizzavano gli esiti di ECT effettuati durante la gravidanza.

folati

- Non è ancora chiaro se l'integrazione di folati o l'uso di basse dosi di anticonvulsivanti riducano il rischio di difetti del tubo neurale o altre malformazioni congenite.
- L'acido folico 0,4 mg al giorno è raccomandato per le donne in età riproduttiva per prevenire la spina bifida anche se alcuni hanno raccomandato dosi più elevate, fino a 4 mg al giorno.
- L'evidenza iniziale di un effetto protettivo dell'uso di folati sul QI verbale nelle donne con epilessia che hanno assunto anticonvulsivanti durante la gravidanza è interessante, ma attende ulteriori conferme.



Expert Opinion on Pharmacotherapy

ISSN: 1465-6566 (Print) 1744-7666 (Online) Journal homepage: <https://www.tandfonline.com/loi/ieop20>

Pharmacotherapy for the peripartum management of bipolar disorder

Raoul Belzeaux, Catherine Sanguinetti, Andrea Murru, Norma Verdolini, Isabella Pacchiarotti, Diego Hidalgo-Mazzei, Lola Cohen, Gerard Anmella, Margherita Barbuti, Eduard Vieta, Pierre-Michel Llorca & Ludovic Samalin

Guidelines for the management of BD during peripartum period included.

Years of publication (authors)	Organization	Title	Methodology
2018 (Yatham et al.)	Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT); International Society for Bipolar Disorders (ISBD)	Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) and International Society for Bipolar Disorders (ISBD) 2018 guidelines for the management of patients with bipolar disorder	EBG
2017 (Fountoulakis et al.)	The International College of Neuro-Psychopharmacology (CINP)	The International College of Neuro-Psychopharmacology (CINP) Treatment Guidelines for Bipolar Disorder in Adults (CINP-BD-2017), Part 2: Review, Grading of the Evidence, and a Precise Algorithm; Part 3: The Clinical Guidelines	EBG
2016 (Goodwin et al.)	British Association for Psychopharmacology (BAP)	Evidence-based guidelines for treating bipolar disorder: Revised third edition recommendations from the British Association for Psychopharmacology	EBG/CBG*
2015 (Malhi et al.)	Royal Australian and New Zealand College of Psychiatrists (RANZCP)	Royal Australian and New Zealand College of Psychiatrists clinical practice guidelines for mood disorders	EBG/CBG
2013 (Grunze et al.)	World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP)	The World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) Guidelines for the Biological Treatment of Bipolar Disorders: Update 2012 on the long-term treatment of bipolar disorder	EBG
2010 (Grunze et al.)	World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP)	The World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) Guidelines for the Biological Treatment of Bipolar Disorders: Update 2010 on the treatment of acute bipolar depression	EBG
2009 (Grunze et al.)	World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP)	The World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) Guidelines for the Biological Treatment of Bipolar Disorders: Update 2009 on the Treatment of Acute Mania	EBG

Recommendations from international guidelines for women with BD during pregnancy.

	BAP 2016	CANMAT/ISBD 2018	CINP-BD 2017	RANZCP 2016	WFSBP 2009–2013
Practical considerations	<p>Discontinuation of medications risks destabilizing mood. Risks of medicines to the fetus need to be balanced with the risk of mental illness in the mother and its effects on the health of the baby.</p>	<p>Consider specific risks associated with the use of each medication using up-to-date FDA information. Wherever possible, psychosocial strategies should be preferred over medications in the 1st trimester. Make decisions in collaboration with patient and family members. Promote liaison between the mental health and gynaecological-obstetric teams.</p>	<p>Discuss risks (teratogenesis) and benefits of medication with the patient and her spouse. Maintenance treatment should be paused, especially during the 1st trimester, except in women with a high risk of recurrence.</p>	<p>A risk/benefit analysis needs to be performed (consideration to the risks with/without treatment to the mother and fetus). If medication is prescribed, informed consent should be obtained.</p>	<p>Consider specific risks associated with the use of each medication using up-to-date FDA information</p>
Risk of medications harms	<p>Low/no risk of teratogenesis: dopamine antagonists/partial agonists, ADs, LMT, lithium, ECT. High risk of teratogenesis: VPA (11%), CBZ (6%). Consider baseline risk for congenital malformations in general population. Folate supplementation is advised.</p>	<p>Risks of teratogenesis may have been overestimated for lithium. High risk of teratogenesis: VPA, CBZ. Folate supplementation is advised. Folate may reduce the effectiveness of lamotrigine.</p>	<p>Low/no risk of teratogenesis: SGA, LMT (<200 mg/d), ECT. Risk of teratogenesis: lithium, VPA, CBZ, LMT (>200 mg/d). Risk of heart malformations has been overestimated for lithium.</p>	<p>Lithium appears to be the safest option. High risk of teratogenesis: VPA (5–17%), CBZ (3%). SGA insufficient evidence and possible risk of excess weight gain and gestational diabetes. Folate supplementation is advised.</p>	<p>High risk of teratogenesis: VPA, CBZ, LMT (>200 mg/d)</p>

Recommendations from international guidelines for women with BD during postpartum period.

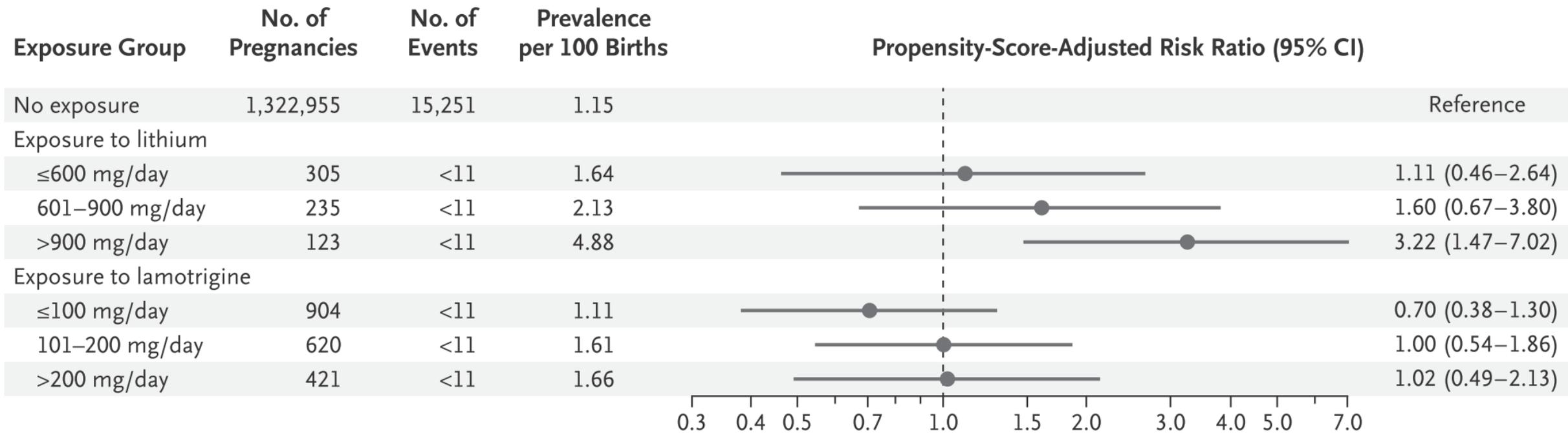
	BAP 2016	CANMAT/ISBD 2018	CINP-BD 2017	RANZCP 2016
Practical considerations	<p>Risk of recurrence is high, especially if history of previous postpartum episode. Close monitoring is essential. Effective prophylactic treatment should always be considered. Risks of taking medications need to be balanced against the benefits of breastfeeding. Choose between breast and bottle-feeding should be done after a full explanation of the relevant benefits and harms.</p>	<p>Risk of recurrence is high. Close monitoring is essential for early detection and management of symptoms. Initiate or optimize maintenance treatment should be encouraged, with preference to previously effective medications. Risks of taking medications need to be balanced against the benefits of breastfeeding.</p>	<p>Risk of recurrence is high. Effective prophylactic treatment should always be considered. Avoid breastfeeding because most pharmacotherapeutic agents are excreted in the milk. Risks of taking medications need to be balanced against the benefits of breastfeeding.</p>	<p>Risk of recurrence is high. Close monitoring is essential for early detection of any symptoms. Reintroduce mood stabilizer at the pre-pregnancy therapeutic dose. Obtain informed consent to breastfeeding women with medications. Risks of taking medications need to be balanced against the benefits of breastfeeding. Ensure adequate contraception and contraceptive advice.</p>
Treatment options and breastfeeding	<p>Lithium is a relative contra-indication. Bottle-feeding could avoid concerns about drugs in breast milk and allow sharing the night feeds (reducing the risk of sleep disruption). Women should feel confident to make an informed decision that suits them.</p>	<p>QTP and OLZ as preferred choices, considering their relatively lower infant dosages. Breastfeeding is not indicated in women with postpartum psychosis or mania. Bottle-feeding could allow sharing the night feeds (reducing the risk of sleep disruption).</p>	<p>Use medication with short half-lives and take them after breastfeeding to minimize the exposure of the infant. VPA and CBZ are considered more compatible compared with lithium.</p>	<p>Lithium is contraindicated. Anticonvulsant mood stabilizers and SGA can be considered. If the woman is too unwell to breastfeed, requires sedation to ensure sleep, or if lithium is indicated breastfeeding need to be discontinued.</p>

ORIGINAL ARTICLE

Lithium Use in Pregnancy and the Risk of Cardiac Malformations

Elisabetta Patorno, M.D., Dr.P.H., Krista F. Huybrechts, Ph.D.,
Brian T. Bateman, M.D., Jacqueline M. Cohen, Ph.D., Rishi J. Desai, Ph.D.,
Helen Mogun, M.S., Lee S. Cohen, M.D.,
and Sonia Hernandez-Diaz, M.D., Dr.P.H.

ABSTRACT



CONCLUSIONI

malformazioni congenite

- Il valproato è associato a tassi significativamente più alti di malformazioni congenite, rispetto agli altri anticonvulsivanti.
- I tassi di malformazione congenita della carbamazepina sono sostanzialmente inferiori a quelli del valproato
- Il litio sembra essere associato raramente a difetti cardiaci, inclusa l'anomalia di Ebstein.
- La lamotrigina presenta tassi di malformazioni congenite simili a quelli della popolazione generale.

CONCLUSIONI

eventi avversi perinatali

- Valproato e carbamazepina presentano eventi avversi che ne sconsigliano l'uso.
- Il litio va sospeso negli ultimi giorni di gravidanza, si suggerisce la sospensione del trattamento 24-48 ore prima di un parto programmato. E' sconsigliato l'allattamento al seno.
- Non è ancora chiaro se la lamotrigina sia associata ad un aumento tassi di eventi neonatali avversi.

CONCLUSIONI

neurosviluppo

- Poche o nessuna evidenza di un aumento del rischio di effetti avversi sullo sviluppo neurologico associati all'esposizione in utero a carbamazepina, lamotrigina o litio.
- L'esposizione al valproato è associata ad alterazioni:
 - del funzionamento neuromotorio
 - del test delle capacità motorie,
 - della comprensione,
 - delle capacità linguistiche espressive.

