

# Behandling av bipolar lidelse under svangerskap og etter fødsel

## Sammendrag

**Bakgrunn.** Medikamentell behandling og profylakse ved bipolar lidelse under svangerskap og etter fødsel innebærer vanskelige kliniske vurderinger.

**Materiale og metode.** Artikkelen bygger på et ikke-systematisk litteratursøk i PubMed og forfatternes egen erfaring på området.

**Resultater.** Hvis kvinnen allerede bruker et legemiddel profylaktisk mot bipolar lidelse idet hun blir gravid, kan hun, med unntak for valproat, fortsette med dette også under svangerskapet. Hvis sykdommen debuterer under svangerskapet, kan lithium, lamotrigin eller antipsykotika være aktuelle alternativer. Legemidler som brukes under svangerskapet, kan i utgangspunktet kontinueres i post partum-perioden, men visse midler krever spesielle forholdsregler hvis kvinnen ønsker å amme. Ved oppstart av behandling etter fødselen vil hennes eventuelle ønske om å amme være en faktor ved valg av legemiddel.

**Fortolkning.** Det finnes i dag tilstrekkelig kunnskap til å kunne gi kvalifiserte råd om valg av legemiddel ved bipolar lidelse under svangerskap og etter fødsel, selv om eksisterende studier har svakheter.

**Jan Øystein Berle**  
jaob@helse-bergen.no  
Forskningsenheten  
Psykiatrisk divisjon  
Helse Bergen HF  
Postboks 23 Sandviken  
5812 Bergen  
og  
Kronstad distriktspsykiatriske senter

**Dag Kristen Solberg**  
Senter for psykofarmakologi  
Diakonhjemmet Sykehus

**Olav Spigset**  
Avdeling for klinisk farmakologi  
St. Olavs hospital  
og  
Institutt for laboratoriemedisin,  
barne- og kvinnesykmønner  
Norges teknisk-naturvitenskapelige universitet

av bipolar lidelse i svangerskapet og post partum-perioden.

## Materiale og metode

Artikkelen bygger på et ikke-systematisk søk i PubMed og på forfatternes egne kliniske erfaringer når det gjelder medikamentell behandling av denne pasientgruppen.

## Behandling i svangerskapet

For kvinner med bipolar sykdom innebærer det å vente barn et risikosvangerskap. Det krever ekstra nøye oppfølging, fortrinnsvis i et samarbeid der helsestasjon, fastlege og psykiater er de mest sentrale aktørene. Også fødeavdelingen bør involveres tidlig.

Legemiddelbehandling og -profylakse står sentralt i denne tiden. Den klart viktigste risikofaktoren for en ny sykdomsepisode er seponering av profylaktisk behandling, spesielt brå seponering (4, 5). Andre faktorer som gir økt risiko er lang sykehistorie, tidlig sykdomsdebut, kort tid siden siste sykdomsepisode, tidligere selvmordsforsøk og polyfarmasi (4). Det er derfor viktig å kjenne kvinnens sykehistorie når man vurderer terapiform, spesielt gjelder det farmakologisk behandling.

Tidlige har usikkerheten rundt eventuelle fosterskader forårsaket av legemidlene ført til anbefalinger om at kvinner med bipolar lidelse bør unngå graviditet. En mer pragmatisk tilnærming er at kvinnene bør unngå å bli gravid de første månedene etter debut av bipolar lidelse, slik at hun er i en stabil periode når hun blir gravid og er kjent med sykdommens symptomer og forløp samt at man har funnet en behandling med god effekt.

### Lithium

Lithium anbefales gjerne som førstevælg for profylakse også under svangerskapet (13).

## Hovedbudskap

- Risikoen for bipolar lidelse er økt under svangerskapet og er spesielt høy post partum
- Tett oppfølging, behandling og nettverksstøtte reduserer risikoen for sykdomsepisoder
- Seponering av profylaktisk behandling under svangerskapet øker risikoen for tilbakefall i betydelig grad
- Valproat bør ikke brukes under svangerskapet

Dette til tross for at eksponering i første trimester har vært assosiert med økt risiko for kardiovaskulære misdannelser hos fosteret, spesielt en form for trikuspidalinsuffisiens, Ebsteins anomalji (14). Noen studier har vist at risikoen er økt anslagsvis 10–20 ganger, fra en bakgrunnsrisiko på 1:20 000 til maksimalt 1:1 000 (14). Tallene er imidlertid stadig blitt nedjustert, og det er nå tvil om det i det hele tatt er en målbar økt risiko for tilstanden ved bruk av litium.

Ved bruk av litium under svangerskapet siste del er det rapportert enkelte tilfeller av påvirket thyreoideafunksjon og nefrogen diabetes insipidus hos den nyfødte (10). Også forbigående nevromuskulær påvirkning kan forekomme, blant annet i form av nedsatt muskeltonus, dårlig sugeevne, nedsatt griperefleks og overfladisk respirasjon (15). Det er ingen holdepunkter for å anta at barn som er blitt eksponert for litium i mors liv, får forsinket motorisk eller kognitiv utvikling på lengre sikt (16).

Siden risikoen for nevromuskulær påvirkning hos den nyfødte trolig er knyttet til høy serumkonsentrasjon hos moren, er det av noen gitt anbefalinger om å seponere litium kortvarig like før fødselen (15). Dette må imidlertid veies opp mot behovet for profylakse nettopp i den sårbarer tidlige post partum-perioden. Vi anbefaler derfor fortsatt litiumprofylakse i tiden rundt fødselen. Når fødselen er i gang, er adekvat væsketilførsel (peroralt eller ev. intravenøst) spesielt viktig for å unngå intoksikasjon hos kvinnen. Siden det som oftest er nødvendig å øke dosen under svangerskapet for å opprettholde adekvate plasmanivåer av litium, kan en tilsvarende dosereduksjon rett før termin være et alternativ. Hvis dosen ikke reduseres før fødselen, bør det gjøres umiddelbart etterpå (15). Det er svært viktig med hyppig oppfølging av lithiumnivåene (inntil 2–3 ganger per uke) i denne fasen.

### *Valproat*

Bruk av valproat i første trimester gir en risiko for nevralrørsdefekter som spina bifida, hydrocephalus og myelomeningocele på 1–2 %, dvs. 10–20 ganger høyere enn hos ueksponerte (9, 17). Inntak av folsyre reduserer risikoen for nevralrørsdefekter, men disse misdannelsene oppstår så tidlig i svangerskapet at skaden allerede kan ha skjedd når kvinnen oppdager at hun er gravid. Derfor bør kvinner i fertil alder som behandles med valproat også få høydose folsyre (4–5 mg/d).

Eksponering for valproat under graviditeten kan også gi føltalt valproatsyndrom med ansiktsforandringer, ekstremitets- og hjertemisdannelser og vekststretardasjon. Risikoen for større misdannelser totalt sett har vært angitt til 6–16 % (18). I tillegg er det vist at barn som har vært eksponert for valproat under svangerskapet har signifikant lavere IQ enn barn som har vært eksponert for karbamazepin eller lamotrigin (19). Ut fra

dette anser vi at bruk av valproat under svangerskapet bør unngås.

### *Lamotrigin*

Lamotrigin fremstår som et tryggere alternativ. Det er ikke rapportert noen generelt økt forekomst av misdannelser (10, 17), selv om det er en viss usikkerhet knyttet til en eventuelt lett økt risiko for leppe-kjeve-gane-spalte (20). Økt forekomst av fødselskomplikasjoner eller forsinket mental eller nevromotorisk utvikling hos barnet er ikke rapportert (19, 21). Lamotrigin har av noen vært anbefalt som førstevaleg ved nyoppstått bipolar sykdom i svangerskapet, selv om det finnes langt mer data om litium (17). Også ved lamotriginbruk har det vært anbefalt folsyre 4–5 mg/d under graviditeten, selv om det, i motsetning til for valproat, finnes lite data som tilsier at dette er nyttig.

Lamotriginkonsentrasjonen i plasma synker kraftig under svangerskapet (22). For å opprettholde terapieeffekten bør derfor dosen økes. Etter fødselen må dosen igjen reduseres. Serumkonsentrasjonsmålinger kan være et nyttig hjelpemiddel i disse situasjonene.

### *Antipsykotika*

Til tross for stadig økende bruk av annengenerasjons antipsykotika hos gravide, er det begrensete systematiske data (i størrelsesorden noen hundre graviditeter for hvert av legemidlene olanzapin, risperidon og quetiapin) når det gjelder eventuelle effekter på fosteret. Det finnes ingen holdepunkter for å anta at midlene er teratogene, men fordi det er såpass sparsomt med data, kan en liten risikoøkning ikke helt utelukkes (23).

Ved bruk av olanzapin har vektøkning og metabolske bivirkninger vært rapportert også hos gravide. Det er dessuten påvist økt fødselsvekt hos barna (24). Disse forholdene kan tenkes å disponere for fødselskomplikasjoner. Det er derfor viktig at kvinner som bruker olanzapin, følges ekstra nøy med vektkontroll gjennom svangerskapet, i tillegg til måling av blodsukkernivå og lipider.

Det finnes svært lite informasjon om eventuelle langtidseffekter hos barna ved bruk av annengenerasjons antipsykotika under svangerskapet. Ut fra det som finnes av data anbefaler vi at en kvinne som blir gravid mens hun bruker et antipsykotisk legemiddel, fortsetter med det samme midlet. Ved oppstart under svangerskapet er det ikke er noe i veien for å velge et annengenerasjons antipsykotikum. Metabolismen av antipsykotika kan påvirkes under svangerskapet på grunn av endret aktivitet i legemiddelmetaboliserende enzymer. Behandlingen bør derfor følges opp med serumkonsentrasjonsmålinger, slik at dosen eventuelt kan justeres ved behov. Hvis dosen endres under graviditeten, må den justeres tilbake etter fødselen.

En kombinasjon av flere legemidler kan øke farens for misdannelser, for eksempel er det vist at samtidig bruk av flere antiepileptika øker risikoen for leppe-kjeve-gane-

spalte (18). Det bør derfor være et mål å tilstrebe monoterapi så langt råd er. En oversikt av mulige effekter på fosteret er gitt i tabell 1.

### **Behandling etter fødselen**

Debut av og symptomforverring ved bipolar lidelse er vanlig post partum (6). Noen ganger er symptomene til stede allerede under innleggelse i fødeavdelingen. Tidlige kliniske tegn kan være rastløshet, agitasjon, irritabilitet og søvnloshet. Ofte ses rask symptomforverring og hurtige skiftninger i det kliniske bildet. Spesielt må man være oppmerksom på mulig suicidalrisiko og – i ytterste konsekvens – risiko for infanticid (25).

De fleste kvinner som utvikler psykose under svangerskapet eller i post partum-perioden, blir innlagt i psykiatrisk sykehushavdeling. Skjerming og medisinering med antipsykotika og stemningsstabilisering med midler er de mest aktuelle behandlingsformene. Elektrokonvulsiv behandling (ECT) er meget effektiv ved episoder av alvorlig depresjon eller psykose post partum. Dette bør overveies som førstehåndsterapi og også i tilfeller der legemiddelbehandling ikke fører til rask og vesentlig bedring (26).

I akuttfasen av en psykose vil kvinnen ikke ha den nødvendige evne til å ha omsorg for barnet, men når tilstanden bedres, bør man legge forholdene til rette for å fremme god tilknytning mellom mor og barn. Hos 10–25 % av kvinner med psykisk sykdom henvist til psykiater post partum er det angitt at mor-barn-kontakten er affisert (27). Normalisering av den psykiske tilstanden hos kvinnen vil i slike tilfeller bidra til gjenopprettelse av god kontakt mellom mor og barn. Noen ganger kan felles sykehussinnleggelse for de to være aktuelt. Amming kan av enkelte kvinner oppfattes som stressende og slitsomt og derfor være en tilleggsbelastning. Da vil man ofte velge å stoppe ammingen med et prolaktinhemmende middel, for eksempel kabergolin.

En psykotisk sykdomsepisode hos mor representerer en sterkt belastning på far og resten av familien. I tillegg til det selvsagte i å forsikre seg om at barnet får den nødvendige omsorg når moren er alvorlig syk, vil ivaretakelse av pårørende og særlig av barnets far være viktig. Det er essensielt å formidle informasjon om at sykdomstilstanden lar seg behandle og har god prognose.

Kvinnen bør følges tett hele det første året etter fødselen. I flere studier angis suicid som hyppigst dødsårsak hos kvinner i denne perioden (25). Det finnes ikke gode kontrollerte studier på valg av profylakse post partum, men litium har hatt en klart gunstig effekt i åpne studier.

### **Legemiddelbruk og amming**

En studie der ti kvinner som ammet ble behandlet med litium, viste gjennomsnittlige serumkonsentrasjoner på 0,76 mmol/l hos mødrene og 0,16 mmol/l hos barna. Ingen bivirkninger hos barna ble rapportert (28). I

**Tabell 1** Mulige effekter på foster/barn som ammes av legemidler brukt ved bipolar lidelse

Legemiddel	Risiko for misdannelser	Andre effekter på fosteret/barnet	Bruk i ammeperioden
Litium	Trolig lett økt risiko for kardiovaskulære misdannelser	Nevromuskulære bivirkninger hos det nyfødte barnet. Går vanligvis over i løpet av 1–2 uker	Kan gi plasmakonsentrerasjoner hos barnet i terapeutisk nivå, særlig hvis det er dehydrert. Bivirkninger er rapportert hos noen barn. Amming bør i utgangspunktet frarådes. Hvis amming tillates, bør barnet følges opp klinisk og laboratoriemessig
Valproat	Neuralrørsdefekter hos 1–2 %. Andre større misdannelser hos 6–16 %. Risiko for føltal valproatsyndrom. Bør ikke brukes i svangerskapet	Risiko for forsiktig mental utvikling (lavere IQ enn i kontrollgruppene påvist i flere studier)	Liten overgang i morsmelk. Ingen ugunstige effekter påvist hos barnet. Trygt å bruke ved amming
Lamotrigin	Trolig ikke signifikant økt risiko for misdannelser, men en mulig lett økt risiko for leppe-kjeve-gane-spalte kan ikke helt utelukkes	Ingen holdepunkter for fødselskomplikasjoner eller påvirket utvikling hos barnet, men dette er foreløpig noe mangelfullt undersøkt	Plasmakonsentrasiønen hos barnet er i gjennomsnitt 20–30 % av konsentrasiønen hos moren. Ved amming bør barnet følges opp med tanke på eventuelle bivirkninger
Olanzapin, quetiapin, risperidon	Ingen holdepunkter for økt risiko for misdannelser, men foreløpig er få kvinner eksponert	Økt fødselsvekt når mor har brukt olanzapin under svangerskapet. Ingen studier på eventuelle langtidseffekter hos barnet	Liten overgang i morsmelk. Mangelfull informasjon om eventuelle effekter hos barnet. Amming må vurderes på individuelt grunnlag

kasuistikker er det imidlertid vist at serumkonsentrasiønen av litium hos barnet kan bli så høy som halvparten av konsentrasiønen hos moren. Slike nivåer vil kunne gi ugunstige nevromotoriske, renale og endokrine effekter. Det har også vært rapportert tilfeller der barna har fått bivirkninger og tokiske symptomer av litium i forbindelse med tilstanden som har ført til dehydrering (oppkast, diaré, feberepisoder). I utgangspunktet bør derfor amming frarådes. Hvis kvinnen har et sterkt ønske om å amme, barnet er friskt og hun og hennes støtteapparat er i stand til å ivareta den kliniske og laboratorimessige oppfølgingen, inklusive måling av serumkonsentrasiønen av litium, kreatinin og thyreoidehormoner hos barnet ved behov, kan man imidlertid unntaksvist tillate amming.

Valproat utskilles i relativt liten grad i morsmelk og har kun vært påvist i svært lave konsentrasiøner hos barna. Ingen negative effekter er rapportert (22), og midlet anses derfor å være trygt å bruke for ammende.

Når kvinner som behandles med lamotrigin fullammer sine barn, vil serumkonsentrasiønen hos barnet i gjennomsnitt være 20–30 % av morens, men det er store individuelle variasjoner (17, 29). Dette er nivåer der kan man vente farmakologiske effekter hos noen barn, men bare helt unntaksvist er det rapportert om bivirkninger. Hvis behandling med lamotrigin er aktuelt og kvinnen ønsker å amme, bør barnet følges opp med tanke på mulige bivirkninger, inklusive sedasjon, dårlig sugeevne og utslekt.

For olanzapin, risperidon og quetiapin er overgangen til morsmelk beskjeden. I en studie med olanzapin kunne man verken påvise midlet i serum eller observere noen ugunstige effekter hos sju barn som ble ammet (30). For risperidon og quetiapin er det i noen tilfeller påvist lave serumkonsentrasiøner hos barna. Med unntak av en usikker rapport vedrørende quetiapin (31) er det ikke beskrevet bivirkninger eller unormal utvikling hos barna.

Alt i alt er informasjonen om overgang av aktuelle antipsykotika i morsmelk og eventuelle effekter på barnet så mangelfull at det er vanskelig å gi spesifikke anbefalinger. Hvis man velger å tillate amming, bør barnet følges opp med tanke på mulige bivirkninger, som for eksempel sedasjon, irritabilitet og tremor. En oversikt av mulige effekter hos barn som blir ammet er gitt i tabell 1.

## Oppsummering

Ved bipolare lidelser står legemiddelbehandling sentralt – også under svangerskap og post partum. Ingen valg er uten risiko, heller ikke det å avstå fra legemidler, som må veies opp mot faren for oppblomstring av alvorlig psykisk sykdom. Ubehandlet bipolar lidelse medfører risiko for uehdig helseatferd som dårlig ernæring, uregelmessig livsførsel og dårlig egenomsorg, røyking og rusbruk. I tillegg er det risiko for selvkjeding. Dette vil være spesielt problematisk under svangerskapet og etter fødselen med tanke på at også barnet kan rammes.

Hvis kvinnen bruker et legemiddel profylaktisk før fødselen, er det et rimelig utgangspunkt å la henne fortsette med dette også under graviditeten, eventuelt med unntak av valproat.

Hvis tilstanden debuterer under svangerskapet kan litium, lamotrigin eller antipsykotika være aktuelle alternativer. Bruken kan i utgangspunktet forsettes i post partum-perioden, men noen av midlene krever oppfølging av barnet hvis kvinnen ønsker å amme. Ved bruk av litium bør amming som hovedregel frarådes. Elektrokonvulsiv behandling er et nyttig alternativ ved alvorlig affektiv sykdom post partum.

**Oppgitte interessekonflikter:** Jan Berle har motatt reisetilskudd og foredragshonorar fra Lundbeck, Eli Lilly, BMS og Sanofi Synthelabo og er medlem av «advisory board» for Zyprexa (Eli Lilly). De andre forfatterne har ingen oppgitte interessekonflikter.

## Litteratur

1. Kendell RE, Chalmers JC, Platz C. Epidemiology of puerperal psychoses. *Br J Psychiatry* 1987; 150: 662–73.
2. Bratfos O, Haug JO. Puerperal mental disorders in manic-depressive females. *Acta Psychiatr Scand* 1966; 42: 285–94.
3. Burt VK, Rasgon N. Special considerations in treating bipolar disorder in women. *Bipolar Disord* 2004; 6: 2–13.
4. Viguera AC, Nonacs R, Cohen LS et al. Risk of recurrence of bipolar disorder in pregnant and nonpregnant women after discontinuing lithium maintenance. *Am J Psychiatry* 2000; 157: 179–84.
5. Viguera AC, Tonda L, Baldessarini RJ. Sex differences in response to lithium treatment. *Am J Psychiatry* 2000; 157: 1509–11.
6. Hunt N, Silverstone T. Does puerperal illness distinguish a subgroup of bipolar patients? *J Affect Disord* 1995; 34: 101–7.
7. Nager A, Sundquist K, Ramírez-León V et al. Obstetric complications and postpartum psychosis: a follow-up study of 1.1 million first-time mothers between 1975 and 2003 in Sweden. *Acta Psychiatr Scand* 2008; 117: 12–9.
8. Yatham LN, Kennedy SH, Schaffer A et al. Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) and International Society for Bipolar Disorders (ISBD) collaborative update of CANMAT guidelines for the management of patients with bipolar disorder: update 2009. *Bipolar Disord* 2009; 11: 225–55.
9. Yonkers KA, Wisner KL, Stowe ZN et al. Management of bipolar disorder during pregnancy and the postpartum period. *Am J Psychiatry* 2004; 161: 608–20.
10. Dodd S, Berk M. The safety of medications for the treatment of bipolar disorder during pregnancy and the puerperium. *Curr Drug Saf* 2006; 1: 25–33.
11. Ward S, Wisner KL. Collaborative management of women with bipolar disorder during pregnancy and postpartum: pharmacologic considerations. *J Midwifery Womens Health* 2007; 52: 3–13.
12. Cohen LS, Nonacs RM, red. *Mood and anxiety disorders during pregnancy and postpartum*. I: Oldham JM, Riba MB, red. *Review of Psychiatry Series*. Bd. 24, nr. 4. Washington D.C.: American Psychiatric Publishing, 2005.
13. Freeman MP, Gelenberg AJ. Bipolar disorder in women: reproductive events and treatment considerations. *Acta Psychiatr Scand* 2005; 112: 88–96.
14. Cohen LS, Friedman JM, Jefferson JW et al. A reevaluation of risk of in utero exposure to lithium. *JAMA* 1994; 271: 146–50.
15. Newport DJ, Viguera AC, Beach AJ et al. Lithium placental passage and obstetrical outcome: implications for clinical management during late pregnancy. *Am J Psychiatry* 2005; 162: 2162–70.
16. Schou M. Forty years of lithium treatment. *Arch Gen Psychiatry* 1997; 54: 9–15.

&gt;&gt;&gt;

17. Gentile S. Prophylactic treatment of bipolar disorder in pregnancy and breastfeeding: focus on emerging mood stabilizers. *Bipolar Disord* 2006; 8: 207–20.
18. Nguyen HT, Sharma V, McIntyre RS. Teratogenesis associated with antidepressants. *Adv Ther* 2009; 26: 281–94.
19. Meador KJ, Baker GA, Browning N et al; NEAD Study Group. Cognitive function at 3 years of age after fetal exposure to antiepileptic drugs. *N Engl J Med* 2009; 360: 1597–605.
20. Holmes LB, Baldwin EJ, Smith CR et al. Increased frequency of isolated cleft palate in infants exposed to lamotrigine during pregnancy. *Neurology* 2008; 70: 2152–8.
21. Salgado MD, Morales A, Gomez RS et al. Gestational lamotrigine monotherapy: congenital malformations and psychomotor development. *Epilepsia* 2004; 45: 229–30.
22. Tomson T, Battino D. Pregnancy and epilepsy: what should we tell our patients? *J Neurol* 2009; 256: 856–62.
23. McKenna K, Koren G, Tetelbaum M et al. Pregnancy outcome of women using atypical antipsychotic drugs: a prospective comparative study. *J Clin Psychiatry* 2005; 66: 444–9.
24. Newham JJ, Thomas SH, MacRitchie K et al. Birth weight of infants after maternal exposure to typical and atypical antipsychotics: prospective comparison study. *Br J Psychiatry* 2008; 192: 333–7.
25. Lindahl V, Pearson JL, Colpe L. Prevalence of suicidality during pregnancy and the postpartum. *Arch Women Ment Health* 2005; 8: 77–87.
26. Berle JØ. Alvorlig depresjon og psykose post partum – når bør elektrokonvulsiv behandling brukes? *Tidsskr Nor Lægeforen* 1999; 119: 3000–3.
27. Brockington IF. Diagnosis and management of post-partum disorders: a review. *World Psychiatry* 2004; 3: 89–95.
28. Viguera AC, Newport DJ, Ritchie J et al. Lithium in breast milk and nursing infants: clinical implications. *Am J Psychiatry* 2007; 164: 342–5.
29. Newport DJ, Pennell PB, Calamaras MR et al. Lamotrigine in breast milk and nursing infants: determination of exposure. *Pediatrics* 2008; 122: e223–31.
30. Gardiner SJ, Kristensen JH, Begg EJ et al. Transfer of olanzapine into breast milk, calculation of infant drug dose, and effect on breast-fed infants. *Am J Psychiatry* 2003; 160: 1428–31.
31. Misri S, Corral M, Wardrop AA et al. Quetiapine augmentation in lactation: a series of case reports. *J Clin Psychopharmacol* 2006; 26: 508–11.

Mottatt 19.11. 2009, første revisjon innsendt 19.5. 2010, godkjent 16.9. 2010. Medisinsk redaktør Petter Gjersvik.