



Nord-Norge Tlf. 77 64 58 90 Sør-Øst Tlf. 23 07 55 00

Midt-Norge Tlf. 72 82 91 00 Vest Tlf. 55 97 53 60

www.relis.no

# Bruk av litium under gr

**Graviditet og postpartumperiode er en tid med økt sårbarhet for kvinner med bipolar lidelse, hvor risiko for tilbakefall er høy (1). Seponering av profylaktisk behandling under svangerskapet, særlig ved brå seponering, er den viktigste risikofaktoren for en ny sykdomsepisode (2).**

Behandling av bipolar lidelse hos gravide kan være utfordrende. Fordelene ved medikamentell behandling må alltid vurderes opp mot risiko for eventuelle uheldige effekter på fosteret. Når profylaktisk legemiddelbehandling er indisert under svangerskapet er ifølge norske retningslinjer litium eller lamotrigin førstevalg. Ved valg av legemiddel bør det legges vekt på tidligere erfaring hos den aktuelle pasienten både i forhold til effekt og bivirkninger (3). Selv om sikkerheten ved bruk av lamotrigin under svangerskapet stort sett er betryggende, foretrekkes litium hos enkelte pasientgrupper på grunn av bedre effekt (4, 5).

## Bruk av litium i første trimester

De fleste studier har ikke kunne påvise en total økning i risiko for medfødte misdannelser etter maternal bruk av litium. En liten økning i kardiovaskulære misdannelser er rapportert, men nyere epidemiologiske data tyder på at risikoen er lavere enn tidligere antatt. Metodologiske svakheter i studiene har også ført til at mange har stilt spørsmål ved om litium virkelig er teratogent. En generell overrapportering av unormale tilfeller, bruk av flere legemidler i kombinasjon, samt usikkerhet rundt betydningen av mors underliggende sykdom gjør det vanskelig å trekke noen sikre konklusjoner (6–8).

Et fåtall tilfeller med nevralførdefekter, samt sporadiske tilfeller med blant annet anencefali, oromandibulær hypoplasi og medfødt anomali i tyroidea har også vært rapportert etter litiumeksponering tidlig i svangerskapet (1, 4). Årsakssammenheng er imidlertid uklart. Man har ingen hol-

depunkter for at bruk av litium øker sjansen for spontanabort, men begrenset datagrunnlag gjør likevel at en liten økning i risiko ikke kan utelukkes (8).

## Epsteins anomali

Studier fra mange år tilbake viste en assosiasjon mellom bruk av litium i første trimester og hjertemisdannelser, spesielt Epsteins anomali (en form for trikuspidalinsuffisiens). En del nyere studier har imidlertid ikke kunne bekrefte dette. Man har derfor senere konkludert med at risikoen for Epsteins anomali har vært overestimert. Tilstanden oppstår spontant hos om lag et av 20 000 barn, og selv ved en mulig risikoøkning ved bruk av litium vil den absolute risikoen fortsatt være lav, om lag 1 av 1000–1500 barn (2, 7, 8).

Epsteins anomali har også vært assosiert med bruk av andre legemidler som benzodiazepiner, antihypertensiva, valproat, og selektive serotoninreopptakshemmere (SSRI). En nylig publisert kasus-kontrollstudie viste at risikoen for Epsteins anomali er tre ganger forhøyet ved psykisk sykdom og/eller bruk av psykofarmaka hos mor. Forfatterne antyder derfor at det ikke er litium eller andre psykotrope legemidler som i seg selv øker risikoen for Epsteins anomali, men derimot mors underliggende sykdom (9). Å bekrefte en sikker årsakssammenheng mellom Epsteins anomali og bruk av litium under svangerskapet er med andre ord utfordrende.

Selv om det fortsatt er uavklart om bruk av litium øker risikoen for hjertemisdannelser bør det gis tilbud om utvidet prenatal diagnostikk med ultralydundersøkelse og ekkokardiografi i uke 16–20 i de tilfellene der litium er brukt i første trimester (1, 3, 4).

## Bruk av litium senere i svangerskapet

Flere kasusrapporter har beskrevet neonatale komplikasjoner etter fødselen ved maternal bruk av litium i siste del av svangerskapet, og vanligst er sedasjon (1, 4). De fleste slike reaksjoner går over i løpet av en til to uker (3). «Floppy infant syndrome» karakterisert av hypotoni og cyanose, samt tilfeller med blant annet hyperbilirubine-mi, hjerterytmeforstyrrelser, hypothyroidisme og diabetes insipidus er også beskrevet. I flere av tilfellene har serumkonsentrasjon hos den gravide vært høy, og det har ofte vært brukt andre psykotrope legemidler i tillegg (1, 4). Den gravide kan også rammes av litiumbivirkninger som hypotyreose, samt hjerte- eller nyrepåvirkning, som videre kan påvirke fosteret og det nyfødte barnet (10).

En signifikant assosiasjon mellom litiumeksponering i svangerskapet og økt risiko for prematur fødsel er observert, men betydningen av litiumeksponeringen versus mors underliggende sykdom er usikker (8).

## Langtidseffekter

Langtidseffekter ved litiumeksponering i svangerskapet er i liten grad systematisk undersøkt. En søskenstudie med 60 litiumeksponerte barn indikerte ikke økt risiko for motoriske- eller mentale utviklingsforstyrrelser (11). En retrospektiv kohortstudie med 15 barn i alderen 3–15 år eksponert for litium in utero viste normal vekst, adferd, kognitiv funksjon og generell utvikling. Ett av barna hadde en mindre nevrologisk dysfunksjon, og flere av barna skåret lavere på enkelte intelligensstester, uten at dette var statistisk signifikant (12).

## Dosering og monitorering

Litium bør brukes i lavest mulig effektiv dose, men man bør tilstrebe serumnivåer innenfor terapeutisk område (4). Litium

Regionale legemiddelinformasjonsentre (RELIS) er et gratis tilbud til helsepersonell om produsent-uavhengig legemiddelinformasjon. Vi er et team av farmasøyter og kliniske farmakologer og besvarer spørsmål fra helsepersonell om legemiddelbruk. Det er her gjengitt en sak utredet av RELIS som kan være av interesse for Utpostens lesere.

# Graviditet



ILLUSTRASJONSFOTO. COLOURBOX

har smalt terapeutisk vindu, og en farmakokinetikk som tilsier behov for ekstra hyppig monitorering av serumkonsentrasjonen under et svangerskap. Litium blir nesten utelukkende renalt eliminert, og clearance varierer med glomerulær filtrasjonshastighet (GFR). Utover i graviditeten synker vanligvis litiumnivåene som følge av økt renal blodgjennomstrømning og GFR, spesielt i svangerskapets siste måneder. Etter fødselen synker vaskulært volum raskt, og litiumclearance returnerer til samme nivå som før graviditeten (13). De farmakokinetiske endringene gjennom graviditeten gjør at doseøkninger i svangerskapet ofte er nødvendig for å opprettholde adekvate serumkonsentrasjoner og dermed sikre god behandling av mor (2, 8).

Man bør også være oppmerksom på at væskemangel kan gi rask økning i litiumkonsentrasjonen, og hyppigere målinger er derfor indisert ved blant annet hyperemesis gravidarum (4, 7, 8). Komplikasjoner som preeklampsi kan også øke faren for litiumtoksisitet (1, 8). I siste del av graviditeten kan som nevnt forandringer i GFR redusere serumnivåene (1). Litiumnivåer bør som et minimum kontrolleres månedlig i løpet av graviditeten, og ukentlig fra svangerskapets uke 36 (14).

Før og under fødselen er det viktig med tilstrekkelig hydrering av den gravide for å unngå intoksikasjon (2). Som følge av nedsett renal clearance i forbindelse med fødselen og dermed risiko for maternal- og neonatal toksisitet anbefaler flere forfattere seponering eller dosereduksjon av litium sent i svangerskapet. Noen kilder foreslår seponering av litium 24–48 timer før planlagt keisersnitt eller induksjon, eller umiddelbart ved fødselens start (4, 7). Det finnes imidlertid ikke studier der man har sammenliknet utfallet ved seponering/dosereduksjon med uendret behandling før fødsel. En individuell avgjørelse om eventuell seponering/dosereduksjon før fødsel

len bør derfor gjøres basert på risiko for tilbakefall hos den enkelte pasienten (8). I følge NICE guidelines bør litium stoppes under fødselen, og serumnivåer måles 12 timer etter siste dose (14). Enkelte andre kilder angir at seponering av litium før fødselen ikke er nødvendig hos pasienter med serumkonsentrasjoner innenfor terapeutisk område (1, 5), men at litiumdosen bør reduseres med 30–50 prosent umiddelbart etter fødselen. Litiumnivåer bør videre kontrolleres 24 timer etter fødselen og etter hver dosejustering (1). Etter fødselen kan man dosere litium som før graviditeten, men det er samtidig rasjonale for en relativt høyere målkonsentrasjon postpartum som følge av høy risiko for tilbakefall i denne perioden (5).

Fødselen bør finne sted på sykehus med muligheter for innleggelse på nyfødtafdeling. Hos alle eksponerte nyfødte bør serumkonsentrasjon av litium måles kort tid etter fødselen (8), og barna bør monitoreres for potensielle komplikasjoner, spesielt de første 48 timene (1, 5).

## Konklusjon

Risiko for tilbakefall av bipolar lidelse under svangerskap og etter fødsel er høy. I mange tilfeller vil derfor fordelene med litiumbehandling under svangerskapet oppveie for en potensiell økt risiko for misdannelser og eventuell påvirkning av det nyfødte barnet. Det er observert en mulig økning i risiko for hjertemisdannelser hos fosteret ved eksponering i tidlig svangerskap, men det er usikkert om sammenhengen er kausal og i så fall hvor stor risikoøkningen er. Det er så langt ikke påvist negative langtidseffekter hos barn som er eksponert for litium in utero, men dette er i liten grad undersøkt.

Når litium er brukt i første trimester bør det gis tilbud om utvidet prenatal diagnostikk. Farmakokinetiske endringer gjennom graviditeten gjør at bruk av litium forutsetter tett kontroll av serumnivåer.

## REFERANSER

1. Khan SJ, Fersh ME et al. Bipolar disorder in pregnancy and postpartum: principles of management. *Curr Psychiatry Rep* 2016; 18 (2): 13.
2. Berle JØ, Solberg DK et al. Behandling av bipolar lidelse under svangerskap og etter fødsel. *Tidsskr Nor Legeforen* 2011; 131 (2): 126–9.
3. Helsedirektoratet. Nasjonal fagleg retningslinje for utgreiing og behandling av bipolare lidinger. Nasjonal fagleg retningslinje for utgreiing og behandling av bipolare lidinger. <https://helse.direktoratet.no/retningslinjer/> (Utgitt: November 2012)
4. Gentile S. Lithium in pregnancy: the need to treat, the duty to ensure safety. *Expert Opin Drug Saf* 2012; 11 (3): 425–37.
5. Bergnik V, Kushner SA. Lithium during pregnancy. *Am J Psychiatry* 2014; 171 (7): 712–5.
6. Micromedex® 2.0 (online). Lithium Citrate (Drugdex System). <http://www.helsebiblioteket.no/> (Sist oppdatert: 6. september 2016).
7. Schaefer C, Peters P et al., editors. *Drugs during pregnancy and lactation* 2015; 3rd ed.: 322–4.
8. The United Kingdom Teratology Information Service (UKTIS). Lithium in Pregnancy. Version 2. <http://www.toxbase.org/> (Sist oppdatert: Mai 2015).
9. Boyle B, Garne E et al. The changing epidemiology of Ebstein's anomaly and its relationship with maternal mental health conditions: a European registry-based study. *Cardiol Young* 2016; 1–9.
10. Avdelningen för klinisk farmakologi, Karolinska universitetssjukhuset. Läkemedel och fosterpåverkan. Litium. <http://www.janusinfo.se/Beslutstod/Lakemedel-amning/> (Sist oppdatert: 21. august 2014).
11. Yacobi S, Ormoy A. Is lithium a real teratogen? What can we conclude from the prospective versus retrospective studies? A review. *Isr J Psychiatry Relat Sci* 2008; 45 (2): 95–106.
12. Van der Lugt NM, van de Maat JS et al. Fetal, neonatal and developmental outcomes of lithium-exposed pregnancies. *Early Hum Dev* 2012; 88 (6): 375–8.
13. Deligiannidis KM, Byatt N et al. Pharmacotherapy for mood disorders in pregnancy: a review of pharmacokinetic changes and clinical recommendations for therapeutic drug monitoring. *J Clin Psychopharmacol* 2014; 34(2): 244–55.
14. NICE (National institute for health and care excellence). Antenatal and postnatal mental health: clinical management and service guidance. <http://www.helsebiblioteket.no/> (Sist oppdatert: juni 2015).

SIRI FORSDAHL • cand. pharm, PhD  
ELISABET NORDMO • seniorrådgiver, cand. pharm