

HELI MALM

dosentti, naistentautien ja synnytysten erikoislääkäri
Helsingin yliopisto, teratologinen tietopalvelu ja HYKS Akuutti

Kaksisuuntaisen mielialahäiriön lääkehoito ja raskaus

Valproaattia ei saa käyttää kaksisuuntaisen mielialahäiriön hoitoon raskauden aikana. Litiumin käyttöä voi jatkaa, jos hoitovaste on ollut hyvä. Epilepsialääkkeistä lamotrigiini ja mielialaa tasaavat toisen polven antipsykootit vaikuttavat suhteellisen turvallisilta.

KIRJALLISUUTTA

- 1 Rusner M, Berg M, Begley C. Bipolar disorder in pregnancy and childbirth: a systematic review of outcomes. *BMC Pregnancy Childbirth* 2016;16:331.
- 2 Tosato S, Albert U, Tomassi S ym. A systematized review of atypical antipsychotics in pregnant women: balancing between risks of untreated illness and risks of drug-related adverse effects. *J Clin Psychiatry* 2017;78:e477-e489.
- 3 Paterno E, Huybrechts KF, Bateman BT ym. Lithium use in pregnancy and the risk of cardiac malformations. *N Engl J Med* 2017;376:2245-54.
- 4 Wesseloo R, Wierdsma AI, van Kamp IL ym. Lithium dosing strategies during pregnancy and the postpartum period. *Br J Psychiatry* 2017;211:31-6.
- 5 Deligiannidis KM, Byatt N, Freeman MP. Pharmacotherapy for mood disorders in pregnancy: a review of pharmacokinetic changes and clinical recommendations for therapeutic drug monitoring. *J Clin Psychopharmacol* 2014;34:244-55.
- 6 Viguera AC, Cohen LS. Risk of recurrence in women with bipolar disorder during pregnancy: prospective study of mood stabilizer discontinuation. *Am J Psychiatry* 2007;164:1817-24.
- 7 Bromley RL, Baker GA. Fetal antiepileptic drug exposure and cognitive outcomes. *Seizure* 2017;44:225-31.

Kaksisuuntaisen mielialahäiriön elinikäinen esiintyvyyks on 1–2 %, ja sen ilmaantuvuus on suurimmillaan 18–30-vuotiailla (1). Raskaus ei vaikuta selvästi taudin kulkuun, mutta kaksisuuntaista mielialahäiriötä sairastavilla naisilla esiintyy enemmän raskauskomplikaatioita kuin taustaväestöllä (1,2).

Äidin hoitamaton mielenterveyshäiriö sinänsä altistaa päihteiden käytölle ja muulle vaarakäyttäytymiselle. Äidin psyykinen hyvinvointi on tärkeä raskauden suotuisan kulun kannalta, mutta myös äidin ja lapsen vuorovaikutuksen syntymiselle ja lapsen normaalille kehitykselle.

Ensimmäiset 10 raskausviikkoa ovat altistaa aikaa erityisesti epämuodostumien synnylle. Lääkitys tulee valita jo raskautta suunniteltaessa siten, että se tehoaa äidin oireisiin ja on mahdollisimman turvallinen sikiölle ja imeväiselle.

Tässä artikkelissa käsitellään varsinaisia mielialantasaajia (litium, epilepsialääkkeet) ja mielialaa tasaavia toisen polven psykoosilääkkeitä.

Litium

Litiumia käytetään bipolaarihäiriön estohoidossa ja akuutin manian hoidossa. Litiumin käyttö raskauden aikana on mahdollista, jos hoitovaste on hyvä ja käytön jatkaminen on selkeästi perusteltua.

Litiumin käyttöön on liitetty erityisesti vakava ja harvinainen Ebsteinin anomalia (kolmipurjäläpän tavallista alempi sijainti, oikean kammion vajaa kehitys). Sen esiintyvyyks väestössä on 0,5–1:10 000 ja litiumin käyttöön liittyen n. 5–10:10 000.

Sikiön sydämen rakenteiden kaikututkimus on aiheellinen raskausviikoilla 20–22, jos äiti on käyttänyt litiumia alkuraskauden aikana. Käyttö raskausaikana voi aiheuttaa kilpirauhasen liikakasvua (struuma) jo sikiökaudella ja kilpirauhasen toimintahäiriön vastasyntyneelle.

Litiumin erittyminen munuaisten kautta lisääntyy raskauden aikana. Tuoreessa, yli sata raskautta ja yli 1 000 seeruminäytettä käsittäväsä seurantatutkimuksessa litiumin pitoisuus raskauskolmanneksen ja 36 % toisen raskauskolmanneksen aikana (4). Kolmannella raskauskolmanneksella pitoisuuden pieneneminen tasaantui (4).

On suositeltu, että lääkepitoisuus ja herkästi myös seerumin kreatiniinipitoisuus tutkitaan raskausaikana 3–4 viikon välein ja vähintään viikoittain 34. raskausviikolta lähtien sekä aina tarvittaessa (esim. huono hoitovaste, raskaudesta johtuva raju oksentelu ja muut nestetasapainohäiriötä aiheuttavat tilat) (4).

Litiumin optimaalinen pitoisuus seerumissa on yksilöllinen eikä välttämättä korreloi suoraan hoitovasteeseen. Raskauden aikana tulisiikin pyrkiä pienimpään tehokkaaseen pitoisuuteen (4,5). Hyviä vertailuarvoja ovat pitoisuus ja annos ennen raskautta.

Synnytyksen jälkeen lääkeannos palautetaan raskautta edeltäneelle tasolle. Litiumpitoisuutta suositellaan tutkittavaksi kahdesti viikossa kahden viikon ajan synnytyksen jälkeen (4).

Eritys munuaisten kautta palautuu normaalisti pian synnytyksen jälkeen. On välttämätöntä

Valproaatin käyttö lisää epämuodostumariskiä huomattavasti.

Käyttö alkuraskaudessa lisää lapsen sydänvian riskiä, mutta absoluuttinen riski on pieni (n. 2 %, eli 1 ylimääräinen tapaus sataa elävänä syntynyttä lasta kohden) (3). Kun vuorokausiannos suurenee yli 900 mg:n, myös sydänvian riski kasvaa.

- 8 Tomson T, Landmark CJ, Battino D. Antiepileptic drug treatment in pregnancy: changes in drug disposition and their clinical implications. *Epilepsia* 2013;54:405–14.
- 9 <http://www.ema.europa.eu/> (23.3.2018).
- 10 Tomson T, Battino D, Bonizzoni E ym. EURAP Study Group. Dose-dependent teratogenicity of valproate in mono- and polytherapy: an observational study. *Neurology* 2015;85:866–72.
- 11 Keni RR, Jose M, Sarma PS, Thomas SV; Kerala Registry of Epilepsy and Pregnancy Study Group. Teratogenicity of antiepileptic dual therapy: dose-dependent, drug-specific, or both? *Neurology* 2018 Feb 27;90(9):e790–e796.
- 12 Bromley R. The treatment of epilepsy in pregnancy: the neurodevelopmental risks associated with exposure to antiepileptic drugs. *Reprod Toxicol* 2016;64:203–10.
- 13 Vajda FJ, O'Brien TJ, Lander CM, Graham J, Roten A, Eadie MJ. Teratogenesis in repeated pregnancies in antiepileptic drug-treated women. *Epilepsia* 2013;54:181–6.
- 14 Tomson T, Xue H, Battino D. Major congenital malformations in children of women with epilepsy. *Seizure* 2015;28:46–50.
- 15 Kaaja E, Kaaja R, Mattila R, Hillesmaa V. Enzyme-inducing antiepileptic drugs in pregnancy and the risk of bleeding in the neonate. *Neurology* 2002;58:549–53.
- 16 Patel N, Viguera AC, Baldessarini RJ. Mood-stabilizing anticonvulsants, spina bifida, and folate supplementation. *J Clin Psychopharmacol* 2018;38:7–10.
- 17 Suomalaisen Lääkäriseuran Duodecim ja Suomen Neurologi- n Yhdistys ry:n asettama työryhmä. Epilepsiat (aikuiset). Käypä hoito -suositus (3.2.2014). www.kaypahoito.fi
- 18 Seshadri S, Oakeshott P, Nelson-Piercy C, Chappell LC. Prepregnancy care. *BMJ* 2012;344:e3467.
- 19 Diav-Citrin O, Shechtman S, Tahover E ym. Pregnancy outcome following in utero exposure to lithium: a prospective, comparative, observational study. *Am J Psychiatry* 2014;171:785–94.
- 20 Huybrechts KF, Hernández-Díaz S, Paterno E ym. Antipsychotic use in pregnancy and the risk for congenital malformations. *JAMA Psychiatry* 2016;73:938–46.
- 21 Westin AA, Brekke M, Molden E, Skogvoll E, Castberg I, Spigset O. Treatment with antipsychotics in pregnancy: changes in drug disposition. *Clin Pharmacol Ther* 2017 Jun 23. doi: 10.1002/cpt.770.

sulkea pois toksinen pitoisuus mutta toisaalta varmistaa riittävä pitoisuus relapsin estämiseksi (4). Suurien hetkellisten pitoisuuksien välttämiseksi vuorokausiannos tulisi jakaa kahteen annokseen, jos mahdollista (4).

Litiumhoidon aikana alkaneissa suunnitelmattomissa raskauksissa sikiö on altistunut lääkkeelle jo organogeneesivaiheessa, eikä lääkityksen äkilliselle purkamiselle ole perustetta. Jos purkamista harkitaan, se tulisi aina tehdä asteittain ja tarkassa valvonnassa. Äkilliseen purkamiseen liittyy taudin oireiden merkittävä uusiutumisriski, eikä lääkitystä pidä lopettaa äkillisesti muutoin kuin pakottavista lääketieteellisistä syistä (6). Litiumlääkityksen lopettamista voi myös seurata aiempaa hoitoresistentimpi taudinkuva.

Lamotrigiini

Lamotrigiiniä pidetään raskausaikana turvallisen vaihtoehdona mielialantasaajaksi kaksisuuntaisen mielialahäiriön masennusvaiheessa tai pyrittäessä estämään masennuspainotteisen oirekuvan uusiutumista.

Sen ei ole osoitettu vaikuttavan epämuodostumien esiintyvyyteen eikä lisäävän kehitysviivettä. Tietoa sikiökaudella altistuneiden lasten neurokognitiivisesta kehityksestä on kuitenkin vähän (7).

Lamotrigiini metaboloituu maksassa glukuronidaatioprosessin kautta. Sen metabolia kiihtyy huomattavasti raskauden edetessä. Ainakin epilepsian hoidossa annosta voidaan joutua kaksin–kolminkertaistamaan terapeuttisen lääkepitoisuuden säilyttämiseksi (8).

Kun lamotrigiinia käytetään mielialantasaajana, kliininen vaste usein mittaa hoidon tehoa riittävästi ja annosta voidaan muuttaa potilaan voinnin mukaan (5). Jos raskautta edeltävä lääkepitoisuus tiedetään, sitä voi pitää vertailuarvona, jos annosta suurennetaan raskauden edetessä ennaltaehkäisevästi (5).

Lamotrigiinin metabolia hidastuu synnytyksen jälkeen ja palaa lähtötasolle n. 3 viikon kuluessa synnytyksestä. Annoksen suurentaminen raskauden aikana voi johtaa toksisiin lääkepitoisuuksiin synnytyksen jälkeen, ellei annosta palauteta synnytyksen jälkeen asteittain tasolle, jolla se oli ennen raskautta. Annosta voi myös joutua suurentamaan, jos potilas käyttää yhdistelmäehkäisytabletteja. Lamotrigiinin annos on siten tärkeää tarkistaa raskauden suunnitteluvaiheessa, kun ehkäisytablettien käyttö on loppunut.

Valproaatti

Euroopan lääkeviraston EMA:n lääketurvallisuuden riskinarviointikomitea (PRAC) päivitti hiljattain ohjeistuksen valproaatin käytöstä raskausaikana (9): jos naisen on mahdollista tulla raskaaksi, hän ei saa käyttää valproaattia, ellei hän noudata erityistä uutta raskaudenehkäisyohjelmaa. Valproaattia ei saa käyttää kaksisuuntaisen mielialahäiriön hoitoon raskauden aikana. Käyttö on rajoitettava epilepsian hoitoon ja tilanteisiin, joissa ei ole muuta tehokasta lääkevaihtoehtoa.

Valproaatin käyttö alkuraskaudessa suurentaa synnynnäisten epämuodostumien riskin n. 3–4-kertaiseksi verrattuna yleiseen 3 %:n ”taustariskiin”.

Annoksen kasvaessa riski kasvaa selvästi. Jos vuorokausiannos on 1 500 mg tai suurempi, epämuodostumariski kasvaa jopa 8-kertaiseksi (10).

Annoksen suuruus näyttää sikiövaurion kannalta merkittävämmältä kuin yhteiskäyttö muiden epilepsialääkkeiden kanssa. On kuitenkin huomattava, että jos potilaan valproaattiannos on yli 1 500 mg/vrk ja hän käyttää myös lamotrigiinia, merkittävän epämuodostuman riski on jopa 30 % (10). Myös yhteiskäyttö topiramatin kanssa näyttää suurentavan riskiä (11).

Valproaatin käyttö alkuraskaudessa lisää erityisesti sikiön hermostoputken sulkeutumishäiriön riskiä (absoluuttinen riski 1–2 %) sekä huuli-suulakihalkion, sydämen, raajojen ja urogenitaalialueen epämuodostumien riskiä.

Valproaatti on myös neurotoksinen. Kognitiivisen ja motorisen kehityksen ongelmat ovat yleisempiä valproaatille sikiökaudella altistuneilla lapsilla kuin muille epilepsialääkkeille altistuneilla. Valproaatille altistuneista ja varhaiseen kouluikään asti seurannassa olleista lapsista 30–40 %:lla on todettu kehitysviivettä, ja lapsuusiän autismin ja autisimirjon häiriön riski on 2–4-kertainen altistumattomiin verrattuna (12). Jos aiemmassa raskaudessa on todettu valproaatin aiheuttama sikiövaurio, uusiutumiskin on arvioitu olevan jopa 60 % (13).

Karbamatsepiini

Karbamatsepiinin käyttö alkuraskaudessa lisää epämuodostumariskiä jonkin verran. Monoterapiassa riski on n. kaksinkertainen verrattuna terveisiin äiteihin ja n. 1,5-kertainen verrattuna epilepsiaa sairastaviin äiteihin, joilla ei ole epilepsialääkitystä (14). Riski näyttää kasvavan,

SIDONNAISUDET

Heli Malm: (Artikkelin ulkopuolinen, aiheen kannalta olennainen taloudellinen toiminta) konsultointi (Gravbase- ja Lactbase-tietokantojen satunnainen tarkistus).

kun annos suurenee 1 000 mg:aan/vrk tai sen yli. Erityisesti hermostoputken sulkeutumishäiriön riski on suurentunut (absoluuttinen riski n. 0,4 %).

Karbamatsepiinin farmakokinetiikka ei muutu raskausaikana merkittävästi. Käyttö mielialantasaajana on nykyään vähäistä lääkkeeseen liittyvän interaktiopotentiaalin vuoksi. Äidin karbamatsepiinilääkitys voi lisätä vastasyntyneen verenvuotoriskiä. Verenvuoto-ongelmia ei kuitenkaan esiintynyt, kun vastasyntyneelle annettiin K-vitamiinia (1 mg) vakiintuneen hoitokäytännön mukaisesti (15).

Foolihappolisän merkitys

Kaikille raskautta suunnitteleville naisille suositellaan 0,4 mg:n päivittäistä foolihappolisää. Sen käyttö aloitetaan viimeistään 2 kk ennen raskauden alkua ja käyttö jatkuu 12. raskausviikon loppuun. Lisän on kiistatta osoitettu vähentävän erityisesti hermostoputken sulkeutumishäiriön riskiä.

Foolihappolisän ei kuitenkaan ole osoitettu suojaavan epilepsialääkkeiden aiheuttamalta teratogeneesiltä (16). Annossuosituksot epilepsialääkkeitä käyttäville raskautta suunnitteleville naisille vaihtelevat välillä 0,4–5 mg (16–18).

Eläinkokeissa on todettu, että foolihappolisä suojaa litiumin aiheuttamilta epigeneettisiltä muutoksilta, jotka altistavat sydämen epämuodostumille. Tavanomaista suositusta suuremman annoksen (1–5 mg/vrk) käyttö raskauden suunnitteluvaiheesta 12. raskausviikon loppuun voi olla perusteltua, jos äidillä on litiumlääkitys (19). Raskausviikon 12 jälkeen ei pidä käyttää 0,4 mg:aa suurempia foolihappoannoksia.

Psykoosilääkkeet

Monet psykoosilääkkeet tasaavat mielialaa. Vanhemmista psykoosilääkkeistä haloperidolia on käytetty akuutin manian hoidossa. Kokemusten käytöstä raskausaikana ei viittaa sikiön merkittävään riskiin.

Toisen polven antipsykooteista aripipratsolin, ketiapiinin ja olantsapiinin käytöstä raskausaikana on kertynyt kokemusta ilman viitettä epämuodostumariskistä (2,20). Toisen polven antipsykooteista erityisesti olantsapiini voi nostaa verensokeriarvoa. Tämän lääkeryhmän käyttäjiltä tulisi tarkistaa verensokeriarvo jo raskautta suunniteltaessa. Selvää vaikutusta raskausajan diabetekseen, verenpaineen nousuun ja ennen-

aikaisuuteen ei ole osoitettu, mutta vaikutus sikiön kasvuun (makrosomia) on mahdollinen.

Toisen polven antipsykoottien farmakokinetiikkaa raskausaikana tunnetaan huonosti. Viitettä on kuitenkin siitä, että ainakin ketiapiinin ja aripipratsolin pitoisuus pienenee raskauden edetessä ja voi edellyttää annoksen suurentamista (21).

Risperidoni suurentaa prolaktiinipitoisuuksia ja voi siten vaikuttaa haitallisesti hedelmällisyyteen perinteisten neuroleptien tavoin. Sikiökaudella altistuminen risperidonille on yhdessä tutkimuksessa yhdistetty kaksinkertaiseen synnynnäisen sydänvian riskiin, mutta yhteyttä ei ole varmistettu (20).

Antipsykoottien depot-valmisteiden käyttö tulee kyseeseen vain, jos sille on painava aihe eikä tavanomaisen lääkemuodon käyttöön ole liittynyt haittavaikutuksia. Asenapiinin ja tsiprasidonin käytöstä raskauden aikana on hyvin vähän kokemusta.

Antipsykoottien käyttö loppuraskaudessa voi aiheuttaa vastasyntyneelle ohimeneviä vieroitusoireita, mutta myös ekstrapyramidaalioreita, jotka voivat kestää viikkoja tai kuukausia. Antipsykoottien raskaudenaikaisen käytön pitkäaikaisvaikutuksista jälkeläisten keskushermoston kehitykseen ei ole luotettavaa tutkimustietoa.

Lopuksi

Kaksisuuntaisen mielialahäiriön hyvä hoito on tärkeää raskauden aikana. Valproaattia ei saa käyttää mielialan tasaajana raskauden aikana. Sen käyttö lisää huomattavasti epämuodostumariskiä ja sikiökaudella altistuneiden lasten kehitysviiveen riskiä.

Mielialaa tasaavista lääkkeistä käyttökelpoisia ovat oirekuvasta riippuen lamotrigiini ja monet toisen polven antipsykooteista sekä litium silloin, kun sen aloitus tai jatkaminen on äidin hyvinvoinnin kannalta tärkeää. Litiumin käyttöä ei pidä lopettaa äkillisesti, ja hoito vaatii lääkepitoisuuden tarkkaa seuranta raskausaikana ja synnytyksen jälkeen. Vaikka lamotrigiinin metabolia kiihtyy raskausaikana ja edellyttää usein lääkeannoksen suurentamista, kaksisuuntaisen mielialahäiriön hoidossa riittää usein kliinisen vasteen seuranta. ●

English summary

www.laakarilehti.fi

in english

Use of bipolar disorder medication during pregnancy

HELI MALM

M.D., Ph.D., Docent, Specialist in
Obstetrics and Gynaecology
University of Helsinki, Teratology
Information Service, and Helsinki
University Central Hospital,
HUCH Acute
heli.malm@hus.fi

Use of bipolar disorder medication during pregnancy

Treating pregnant women with bipolar disorder is a challenge: maternal well-being is important to ensure successful pregnancy outcome but some of the medicines used in treatment of the disorder are known to be harmful to the developing fetus. Because organogenesis takes place in early pregnancy, it is essential that maternal pharmacotherapy is tailored before pregnancy planning already. Of the mood stabilizers, lamotrigine, used in depressive episodes and as maintenance therapy, and the new generation antipsychotics aripiprazole, quetiapine and olanzapine appear relatively safe. Lamotrigine has not proven teratogenic but due to increased hepatic metabolism during pregnancy may need dosing adjustment as pregnancy advances. Relatively abundant data on the second generation antipsychotics suggest no particular fetal risk but use of risperidone has in one study been associated with congenital heart defects. Despite the potential for drug-induced hyperglycaemia, no consistent evidence exists for increased risk of pregnancy complications with use of second generation antipsychotics. Lithium is used in acute mania and in maintenance therapy. Use of lithium in early pregnancy is associated with a small increased risk of cardiac anomalies but the absolute risk is low. Lithium can be continued in patients already showing a good response before pregnancy. Due to increased renal excretion during pregnancy, treatment requires regular monitoring of lithium levels. Use of valproic acid as a mood stabilizer is contraindicated during pregnancy. Women of childbearing potential using valproic acid must use reliable contraception.