

## **BEHANDLING AV FERTILA KVINNOR SAMT VID GRAVIDITET**

(Anna Edelvik)

Epilepsi hos fertila kvinnor samt vid graviditet bör handläggas av neurolog. Om neurolog inte finns tillgänglig bör handläggningen alltid ske i samarbete med epilepsispecialist via telefonrådgivning.

Många epilepsiläkemedel interagerar med hormonella preventivmedel och dessutom finns risk för fosterskador. Information om detta bör ges till fertila kvinnor vid upprepade tillfällen. Det är önskvärt om graviditet kan planeras hos kvinnor med epilepsi. Det är viktigt att behandlande neurolog har goda kunskaper inom dessa områden.

### **Sammanfattning antikonception**

- Enzyminducerande epilepsiläkemedel kan minska effekten av hormonell antikonception.
- Östrogeninnehållande preventivmedel kan leda till sänkta nivåer av lamotrigin och sannolikt även av valproat och oxkarbazepin.

### **Sammanfattning graviditet**

- Behandla med syfte att undvika generaliserade tonisk-kloniska anfall. Överväg utsättning/dosminskning av epilepsiläkemedel inför planerad graviditet.
- Håll doserna så låga som möjligt åtminstone under första trimestern.
- Undvik om möjligt polyterapi.
- Undvik om möjligt valproat.
- Folacin 5 mg dagligen rekommenderas och bör övervägas till alla kvinnor som planerar graviditet.
- Etablera samarbete med mödrahälsovården.
- Monitorera läkemedelskoncentrationerna av lamotrigin, levetiracetam och oxkarbazepin.

## Interaktioner med preventivmedel

Två olika typer av interaktionsproblem föreligger:

1. Enzyminducerande epilepsiläkemedel minskar ofta effekten av hormonella preventivmedel genom att öka deras metabolism (tabell 1). Kvinnor som **inte** står på enzyminducerare kan ur denna interaktionssynpunkt välja vilket preventivmedel som helst.
2. Det omvända förhållandet kan inträffa för östrogeninnehållande preventivmedel, d v s vissa epilepsiläkemedel kan få lägre serumkoncentrationer vilket kan leda till försämrade anfallskontroll.

**Tabell 1**

| Enzyminducerare       | Icke-enzyminducerare |
|-----------------------|----------------------|
| karbamazepin          | valproat             |
| fenytoin              | lamotrigin           |
| oxkarbazepin          | levetiracetam        |
| eslikarbazepin        | gabapentin           |
| topiramet >200mg/dygn | pregabalin           |
| primidon              | lacosamid            |
| fenobarbital          | rufinamid            |
|                       | etosuximid           |
|                       | zonisamid            |
|                       | vigabatriner         |
|                       | bensodiazepiner      |

## **1. Följande preventivmetoder är inte tillförlitliga vid samtidig användning av enzyminducerande epilepsiläkemedel**

- Kombinerade p-piller som innehåller både östrogen och gestagen minskar i effekt.
- P-ring (vaginalt inlägg som i regel används i tre veckor följt av en veckas uppehåll) minskar i effekt.
- P-plåster innehåller högre doser östrogen och gestagen än konventionella p-piller och kan användas, men det finns ändå risk för bristande antikonceptionell effekt.
- Lågdoserade gestagener (s k mini-piller) och mellandoserade gestagener (tabl desogestrel 75mg och p-stav) minskar i effekt.
- Evidens saknas för hur akut-p-piller bör användas till kvinnor som står på enzyminducerande epilepsiläkemedel, men upprepad dos efter 12 timmar är ofarlig och kan rekommenderas, dvs levonorgesterel 1,5 mg x2 eller ulipristal 30 mg x2.

## **Följande preventivmetoder påverkas ej av enzyminducerande epilepsiläkemedel**

- Kopparspiral
- Hormonspiral (har lokal gestagen effekt på livmoderslemhinnan)
- Kondom
- Andra barriärmetoder
- Högdoserat i.m. metyl-progesteron, då dosen vid injektion är förhållandevis hög.

Förskrivning och information om lämpliga preventivmetoder bör ske av gynekolog.

Den enzymhämmande effekten av vissa epilepsiläkemedel (valproat och felbamat) har ingen betydelse i detta sammanhang.

## **2. Minskad effekt av vissa epilepsiläkemedel**

Östrogeninnehållande preventivmedel, dvs. kombinerade p-piller, p-ring och p-plåster, kan minska serumkoncentrationen av vissa epilepsiläkemedel, framför allt lamotrigin, men sannolikt även i viss mån oxkarbazepin och valproat. Insättning av dessa preventivmedel hos

en kvinna med välbehandlad epilepsi kan medföra anfallsrecidiv. Mätning av serumkoncentrationer före och efter insättning av östrogenpreparat är då av värde för justering av dosen. Den omvända situationen kan inträffa under tablettuppehållet med p-piller, då man bör tänka på att nivåerna av lamotrigin kan stiga och ibland leda till överdoseringssymtom.

Preventivmedel som enbart innehåller gestagen påverkar ej läkemedelskoncentrationerna och kan användas.

### **Epilepsi, graviditet och amning**

Det är viktigt inför och under graviditet att betona för kvinnan att de flesta som behandlas med epilepsiläkemedel genomgår en normal graviditet och föder friska barn. Målsättningen med antiepileptisk behandling under graviditet är framför allt att undvika upprepade generaliserade tonisk-kloniska anfall, som anses vara mer skadliga för moder och barn än antiepileptisk behandling.

### **Risken för fostermisbildningar**

Behandling med epilepsiläkemedel innebär en ökad risk för strukturella fostermisbildningar från ca 2 % i normalpopulationen till ca 6 %, men stora skillnader finns mellan olika läkemedel, kombinationer och doser. Risken är störst vid polyterapi, vilket om möjligt bör undvikas [3,4].

Det läkemedel med störst enskild risk för fosterskador är valproat i dygnsdoser över 800-1000 mg, där risken för strukturella missbildningar är ca 10 %, medan den för karbamazepin och lamotrigin i dygnsdoser under 400 resp 300 mg är knappast innebär någon större riskökning. För nyare epilepsiläkemedel saknas tillräcklig kunskap om risken för missbildningar.

Aktuell forskning indikerar att barn som under fosterlivet exponerats för valproat löper risk för försämrad inlärningsförmåga. Detta gäller möjligen också för fenytoin och fenobarbital. Detta innebär ytterligare en anledning att helst undvika valproat, och att om möjligt inte heller höja dosen efter första trimestern då organanläggningen är färdig, men organutveckling pågår.

Folat-tillskott 0,4 mg dagligen inför och i början av graviditet har länge rekommenderats alla kvinnor för att minska risken för neuralrördefekter, men det är oklart om folat reducerar den risken vid användning av epilepsiläkemedel. Enligt Läkemedelsverkets nuvarande rekommendationer bör man dock överväga förskrivning av Folacin 5 mg till kvinnor som använder epilepsiläkemedel.

K-vitamin-tillägg inför förlossning rekommenderas inte längre[5].

För att öka kunskaperna inom detta område finns ett flertal etablerade graviditetsregister i världen, och Sverige deltar i det största, EURAP. Alla gravida kvinnor som behandlas med epilepsiläkemedel bör tillfrågas om att ingå i registret. Inkludering bör göras så tidigt som möjligt, men senast före graviditetsvecka 16, v g se [www.eurapinternational.org](http://www.eurapinternational.org).

### **Läkemedelskoncentrationer under graviditet**

Under en graviditet påverkas clearance med minskade serumkoncentrationer som följd för vissa läkemedel. Detta är mest uttalat för lamotrigin där serumkoncentrationen i slutet av graviditeten i vissa fall kan sjunka till mindre än  $\frac{1}{4}$  av den prekonceptionella nivån. Minskade serumkoncentrationer ökar risken för anfall. Lamotriginkoncentrationen bör om möjligt mätas före graviditet och sedan med jämna intervall under graviditet, t ex månadsvis. Dosen kan redan tidigt under graviditeten behöva justeras utifrån lamotriginkoncentrationen före graviditet. Även nivåerna av levetiracetam och oxkarbazepin sjunker vanligen under graviditet, men inte lika uttalat som för lamotrigin. Beträffande övriga epilepsiläkemedel är det oftast inte kliniskt relevant att följa koncentrationer om inte anfallssituationen försämras [6]. Efter förlossningen återställs ”normal” metabolism inom ca två veckor, med snabba förändringar redan under de första dyggen. Dosen av lamotrigin, levetiracetam och oxkarbazepin kan då minskas på förlossningsdagen med halva höjningen som gjorts under graviditeten, och resterande del efter 4-5 dagar, eller med successiv nedtrappning första veckan efter partus.

## **Förlossning**

Kvinnor med aktiv epilepsi bör förlösas på specialenhet. Risken för anfall under förlossning är sannolikt ca 1-2 %, högst för dem som haft anfall under graviditeten. Epilepsi är i regel ingen indikation för sectio och vaginal förlossning kan oftast rekommenderas.

## **Amning**

Vissa epilepsiläkemedel passerar över i bröstmjölken i förhållandevis hög grad, bl a lamotrigin, levetiracetam, gabapentin, pregabalin. Det är dock sällsynt med påverkan på barnet av läkemedel via bröstmjölken, och amning kan därför ändå rekommenderas för de flesta läkemedel. Dock tillråds försiktighet om mamman medicinerar med fenobarbital eller bensodiazepiner. Lamotrigin har fördröjd metabolism hos nyfödda, och ackumulering kan därför ske, med överdoseringssymtom som följd (framför allt sedering). Det är viktigt att den eventuella höjning av dosen som skett under graviditeten minskas tillbaka till ursprunglig dos enligt ovan. Om barnet förefaller påverkat kan s-koncentrationer mätas [6].

## **Referenser antikonception:**

1. O'Brien MD, Guillebaud J. Contraception for women with epilepsy. *Epilepsia* 2006;47(9);1419-1422.
2. Sabers A. Pharmacokinetic interactions between contraceptives and antiepileptic drugs. *Seizure* 2008;17;141-144.

## **Referenser graviditet:**

3. Tomson T, Battina D, Bonizzoni E et al. Dose-dependent risk of malformations with antiepileptic drugs: an analysis from the EURAP epilepsy and pregnancy registry. *Lancet Neurol* 2011;10(7);609-617.
4. Harden CL, Meador KJ, Pennell PB et al. Management issues for women with epilepsy – Focus on pregnancy (an evidence based review): II. Teratogenesis and perinatal outcomes. *Epilepsia* 2009;50(5);1237-1246.

5. Harden CL, Pennell PB, Koppel BS et al. Management issues for women with epilepsy – Focus on pregnancy (an evidence based review): III. Vitamin K, folic acid, blood levels, and breast-feeding. *Epilepsia* 2009;50(5);1247-1255.

6. Sabers A, Tomson T. Managing antiepileptic drugs during pregnancy and lactation. *Curr Opin Neurol* 2009;22;157-161.

7. Tomson T. Läkemedelsbehandling av epilepsi – bakgrundsdocumentation: Behandling av epilepsi i samband med graviditet. Information från Läkemedelsverket 1:2011, s 39-42.

[http://www.lakemedelsverket.se/upload/halso-och-sjukvard/behandlingsrekommendationer/bakg\\_dok/2011\\_02\\_02\\_Bakgrund%20Eilepsi-webb.pdf](http://www.lakemedelsverket.se/upload/halso-och-sjukvard/behandlingsrekommendationer/bakg_dok/2011_02_02_Bakgrund%20Eilepsi-webb.pdf)