

**SKRIFTSERIE FOR LEGER**

Utdanning og kvalitetsutvikling

# **RETNINGSLINJER FOR BEHANDLING AV KVINNER MED EPILEPSI**

**Konsensusrapport**

3. utgave 2018



**DEN NORSKE  
LEGEFORENING**



# **Retningslinjer for behandling av kvinner med epilepsi**

**Konsensusrapport  
3. utgave 2018**

## **Innholdsfortegnelse**

	<b>side</b>
<b>Innledning</b>	<b>3</b>
<b>Kapittel 1</b> Pubertet, menstruasjonsforstyrrelser, menstruasjonsrelatert epilepsi, hormonelle effekter av antiepileptika	<b>5</b>
<b>Kapittel 2</b> Prevensjon	<b>13</b>
<b>Kapittel 3</b> Psykiatrisk komorbiditet	<b>25</b>
<b>Kapittel 4</b> Prekonsepsjonell rådgivning, fosterskader, svangerskap og fødsel,	<b>32</b>
<b>Kapittel 5</b> Amming ved bruk av antiepileptika	<b>48</b>
<b>Kapittel 6</b> Seksualitet og epilepsi	<b>57</b>
<b>Kapittel 7</b> Menopause, hormonsubstitusjon, osteoporose	<b>60</b>

## Innledning

Epilepsi har en insidens på 50/100000 og prevalens på 0,6-0,7 %. Det vil si at drøyt 30 000 mennesker i Norge har epilepsi og det antas at 30-60 personer får diagnosen epilepsi per 100.000 pasientår. Dette er derfor en av de vanligste nevrologiske sykdommene. Begrepet epilepsi refererer ikke til én spesifikk sykdom, men til en heterogen gruppe kroniske sykdommer som er karakterisert ved en tendens til å få gjentatte anfall.

Et epileptisk anfall er et uttrykk for en forbigående funksjonsforstyrrelse i hjernen karakterisert ved unormale elektriske utladninger i grupper av hjerneceller. For svært mange med denne diagnosen er den ofte usynlig for andre men krever likevel behandling. Dette har spesielt stor betydning for kvinner gjennom alle livsfaser. Klassifisering av anfall har behandlingsmessig konsekvens. En grov inndeling av epileptiske anfall er i to hovedgrupper, avhengig av hvor i hjernen anfallet starter. Et anfall som starter i ett bestemt område (fokus) kalles et fokalt anfall som igjen deles inn i fokale anfall med bevart bevissthet og fokale anfall med redusert bevissthet. Anfall som ser ut til å starte i hele hjernen samtidig kalles generaliserte anfall.

Det har vist seg at kvinner med epilepsi har en overhyppighet av fertilitetsproblemer, menstruasjonsforstyrrelser og hormonelle forstyrrelser. Kvinner med epilepsi har problemstillinger knyttet til prevensjon, svangerskap, amming, seksualitet og menopause. I tillegg er ofte psykiske problemstillinger aktuelle. Dette var bakgrunnen for et prosjekt mellom gynekologer og nevrologer i Norge der vi i 2006 og så i 2011 ga ut *Retningslinjer for behandling av kvinner med epilepsi* i samarbeid med Den norske legeforening. Vi får stadig positive tilbakemeldinger på at dette er et nyttig verktøy i den kliniske hverdag. Ny viten på området har kommet til særlig innenfor svangerskap og amming, men også innenfor de andre gruppene er det nødvendig med en ny utgave. Faggruppen rundt den aktuelle rapporten inkluderer nevrologer med spesialkompetanse innen epilepsi, gynekologer, epilepsisykepleiere samt representant for pasientforeningen og psykiater.

I tillegg til gynekologer, nevrologer, allmennleger og pediatere, har epilepsisykepleiere praktisk nytte av rapporten i veiledning av kvinner med epilepsi. Pasientene søker også etter nyere kunnskap på norsk.

Materialet er gjennomgått i henhold til GRADE klassifiseringen der styrken på anbefalingene reflekterer i hvilken grad man kan være trygg på at ønskede effekter oppveier uønskede effekter. Sterke anbefalinger betyr at de fleste informerte pasienter vil følge anbefalingene og at de fleste klinikere vil anbefale å følge dem. Svake anbefalinger betyr at pasientens valg vil variere etter verdier og ønsker og at klinikerne må sørge for at behandlingen er i overensstemmelse med pasientens syn. Kvaliteten på dokumentasjonen er vurdert i henhold til i hvilken grad man kan stole på at et effektestimert eller en sammenheng er riktig. Vi har fulgt kunnskapssenterets fire foreslåtte styrkegrader for anbefaling: sterk, middels, lav, svært lav. I noen situasjoner kan en anbefaling være sterk på tross av lavt evidensnivå hvis nytten av å følge rådet er klart større enn ulemper og mulige bivirkninger. Det er da en samlet vurdering på bakgrunn av klinisk betydning.

Vi ønsker at dette i fortsettelsen skal kunne oppdateres. Innen flere av de områder som her omtales mangler fortsatt god dokumentasjon samtidig som det stadig kommer til ny kunnskap. Dette gjør det nødvendig å revidere og oppdatere dette med jevne mellomrom. Vi tar derfor gjerne imot kommentarer, endringsforslag etc. slik at dokumentet kan bli så godt som mulig til beste for våre pasienter.

**Kommentarer sendes til redaktør overlege dr.med. Line Sveberg,**  
e-post: [line.sveberg@ous-hf.no](mailto:line.sveberg@ous-hf.no)

## Kapittel 1

### Pubertet, menstruasjonsforstyrrelser, menstruasjonsrelatert epilepsi, hormonelle effekter av antiepileptika.

Erik Taubøll, overlege, professor dr.med. Spesialist i nevrologi. Nevrologisk avdeling, Oslo universitetssykehus.

Sigrd Svalheim, seksjonsoverlege, dr.med. Spesialist i nevrologi. Nevrologisk avdeling, Oslo universitetssykehus.

Jan Mellembakken, overlege, dr.med. Spesialist i fødselshjelp og kvinnesykdommer. Avdeling for reproduktiv medisin, Oslo universitetssykehus.

Janne Marit Ertresvåg, overlege, spesialist i nevrologi. Nevrologisk avdeling, Ålesund.

De to viktigste temaene å ha oversikt over her er: 1) kjønnsespesifikke bivirkninger av antiepileptika, og 2) behandling av katamenial (menstruasjonsyklus relatert) epilepsi.

Hovedpunktene er summert i ramme 1 og 2. Se eventuelt utfyllende tekst og referanser.

#### Ramme 1: Kjønnsspesifikke bivirkninger av antiepileptika

##### **Grade høy – anbefaling sterk**

**Valproat** kan gi hormonelle bivirkninger, inkludert utvikling av polycystiske ovarier hos enkelte. Man bør derfor være forsiktig med å gi valproat til yngre kvinner i fertil alder, spesielt ved samtidig overvekt og menstruasjonsforstyrrelser. (Råd om forsiktighet ved bruk av valproat til fertile kvinner styrkes av kunnskapen om fosterskadelige effekter av valproat, se kapittel 4).

##### **Grade lav – anbefaling middels**

**Valproat.** Hvis man ut fra en totalvurdering velger å gi kvinnene valproat, anbefales å spørre om eventuelle fertilitetsproblemer og menstruasjonsforstyrrelser samt måle høyde og vekt før oppstart av behandling. Oppstår det under slik behandling en vektøkning (>3-4 kg), menstruasjonsforstyrrelser eller et fertilitetsproblem, anbefaler vi en endokrinologisk screening (måling av testosteron, østrogen, FSH, LH, insulin og SHBG på dag 4-7 i menstruasjonssyklus) og evt. henvisning til gynekolog inkludert vaginal ultralyd av ovariene.

##### **Grade lav – anbefaling lav**

Vær oppmerksom på at mange antiepileptika kan ha en lang rekke langtidsbivirkninger som kan være sjenerende for kvinner. *Vektøkning* sees ved flere preparater, spesielt valproat, men også karbamazepin, gabapentin, pregabalin og tidvis ved flere andre preparater. Topiramamat kan gi *betydelig vekttap*. Enkelte preparater kan gi *hårtap* med samtidig *endret kroppsbehåring* eller utslett. *Redusert beintetthet* kan utvikle seg over tid spesielt ved enzyminduserende medikamenter som fenytoin og fenobarbital, men også karbamazepin-preparater og trolig valproat. Kunnskapen om slike langtidsbivirkninger er begrenset.

## Ramme 2: Katamenial epilepsi (menstruasjonsyklus relatert)

### Grade lav – anbefaling svak

Dels på vitenskapelig grunnlag, dels ut fra klinisk erfaring, foreslås et behandlingsopplegg ved katamenial epilepsi som gjengitt under. Rekkefølgen av tiltak kan varieres ut fra en helhetsvurdering. Behandling med acetazolamid, tilleggsbehandling med clobazam og intermitterende doseøkning av basisedikasjonen kan gjøres av nevrolog, ev. i samråd med gynekolog. Behandling med hormoner bør skje i samarbeid med gynekolog.

### Prinsipper for behandling av katamenial epilepsi.

- Registrer anfall over minst 3 måneder for å se at anfallene virkelig følger menstruasjonssyklus med minst dobling av anfallsfrekvensen i relasjon til menstruasjon.
- Ved menstruasjonsforstyrrelser/overvekt, sjekk eventuelt om pasienten har polycystisk ovarialsyndrom (økt antall cyster i eggstokkene + hormonforstyrrelse).

### Noen mulige behandlingstiltak.

- Optimaliser først pågående epilepsimedikasjon, øk evt fast dosering.
- Vurder ulike former for gestagen-behandling som Cerazette, P-stav, hormonspiral, naturlig progesteron (evt gitt cyklisk) eller annet.
- Depot-provera (P-sprøyte) kan være verd et forsøk om gestagen-behandling ellers tolereres godt. Dette er også et alternativ der menstruasjonen allerede er uregelmessig, noe som vanskeliggjør syklisk behandling (Anbefales ikke ut over 2 år grunnet mulig osteoporoseutvikling).
- Påvirkning av væske/elektrolyttbalansen samt pH balansen med acetazolamid (Diamox) i maks. 10 dager rundt menstruasjonstidspunktet. Minste døgndose 500 mg, vanligst 1000 mg fordelt på 2 til 3 doseringer. Ev. oppstart med acetazolamid gjøres oftest 5-7 dager før forventet menstruasjon.
- Gi tilleggsmedikasjon (for eksempel clobazam (Frisium), uregistrert) i maksimalt 10 dager. Start ca. en uke før forventet menstruasjon. Ved tvil om effekt, stopp behandlingen etter f.eks. 6 mnd. for å registrere effekt. Vanlig dosering av clobazam er 5-20 mg til kvelden.
- Øk dosen av fast medikasjon forslagsvis inntil 30 % i en uke før forventet menstruasjon med reduksjon etter menstruasjon. (Obs: avhengig av preparat og krever spesialistvurdering fra nevrolog).
- Det er foreslått flere andre alternative behandlingsregimer med hormoner inkludert antiøstrogen eller såkalte GnRH-agonister. Også kontinuerlig bruk av P-piller (eks Microgynon) over 3 måneder etterfulgt av en ukes opphold for å få menstruasjon har vært foreslått. Alt dette må sies å være eksperimentelle behandlingsopplegg.

**OBS: All behandling må individualiseres og avtales med nevrolog/gynekolog!**

**Intermitterende og syklisk behandling er krevende og bare aktuelt for pasienter med vedvarende menstruasjonsrelaterte anfall tross optimalisert behandling. Fordelene med behandlingen må veies opp mot mulige bivirkninger både for gestagener, acetazolamid og clobazam (benzodiazepin).**



## Utfyllende tekst og litteraturanbefalinger

### Pubertet

Epilepsi påvirkes på forskjellige måter av hormonelle forandringer i puberteten. Rundt menarke kan enkelte epilepsiformer debutere, mens andre kan gå i remisjon. Juvenil myoklon epilepsi kan eksempelvis dukke opp rundt menarken, mens benign barneepilepsi med centrotemporale spikes (BECTS) og klassisk absens-epilepsi kan forsvinne (1,2).

Pubertale hormonelle forandringer kan gi endringer i anfallshyppigheten hos jenter med etablert epilepsi. Anfallshyppigheten endrer seg hos mange jenter med epilepsi når de kommer i pubertet, med enten økt eller redusert anfallsfrekvens, eller opptreden av nye anfallsformer. Hos enkelte jenter med epilepsi kan man på dette tidspunktet ane en begynnende sammenheng mellom tidspunkt for anfall og menstruasjonssyklus.

Hvorvidt det virkelig er en kausal sammenheng mellom epilepsidebut og menarke er ikke avklart. Mens enkelte har hevdet dette (2), har en større norsk studie av en uselektert kvinnelig epilepsipopulasjon ikke kunnet bekrefte en slik sammenheng (3). Derimot er det en noe høyere forekomst av epilepsidebut i ungdomsårene enn i de sene barneårene (3). I den nevnte norske studien er det ikke funnet holdepunkter for at epilepsi påvirker tidspunktet for menarken. Dette er i tråd med flere andre mindre studier.

### Menstruasjon

Kvinner med epilepsi har oftere menstruasjonstørrelser enn andre, vanligvis i form av uregelmessig menstruasjon, anovulatoriske sykler eller økt forekomst av polycystiske ovarier. Det er flere årsaker til dette (1, 4-14).

For det første vil epilepsien kunne påvirke hormonbalansen (4). Pågående epileptisk aktivitet, spesielt i temporallappene, vil kunne påvirke den sykliske hormonproduksjonen i hypothalamus, og dermed også hypofysefunksjonen. Den rytmiske frisettingen av luteiniserende hormon (LH) kan da forstyrres, noe som vil kunne gi anovulatoriske sykler og uregelmessig menstruasjon. I tillegg øker prolaktinnivåene raskt og betydelig etter epileptisk aktivitet i forbindelse med de fleste anfallstyper, noe som kanskje også kan bidra til menstruasjonstørrelser. Det er dessuten sett forskjellige typer av endokrine forstyrrelser, avhengig av om det epileptiske fokus er lokalisert til venstre eller høyre temporallapp. Det er hevdet at epileptisk aktivitet i venstre temporallapp oftere leder til polycystiske ovarier mens aktivitet i høyre temporallapp gir hypothalamisk amenorrhea (4,6).

For det andre kan antiepileptika påvirke hormonbalansen. Valproat, som er et ikke-enzyminduserende antiepileptikum, er vist å kunne gi økt forekomst av menstruasjonstørrelser, polycystiske ovarier, hyperandrogenisme og overvekt (6, 7, 11, 15). De enzyminduserende antiepileptika, spesielt fenytoin, fenobarbital og karbamazepin kan redusere frie fraksjoner av steroidhormonene, først og fremst gjennom å øke det kjønnsormonbindende proteinet (SHBG), men dette ser ut til å være av liten betydning for utvikling av menstruasjonstørrelser (6).

For det tredje vil psykososiale problemer knyttet til det å leve med epilepsi indirekte kunne gi menstruasjonstørrelser.

## Kjønnsespesifikke bivirkninger av antiepileptika

### Hormonelle bivirkninger

De enzyminduserende preparatene kan som nevnt over ha endokrine effekter ved at de reduserer de frie fraksjonene av steroidhormonene. For kvinner har dette trolig liten praktisk betydning ut over interaksjonsproblematikk med andre legemidler og da i første rekke hormonholdige antikonsepsjonsmidler, spesielt P-piller (se senere kapitler).

Valproat kan gi økt forekomst av menstruasjonsforstyrrelser, hyperandrogenisme og polycystiske ovarier (5-7, 10, 12-17). Dette er nå vist i en serie nasjonale og internasjonale studier og er godt dokumentert. Også i et større norsk materiale er det funnet økt forekomst av menstruasjonsforstyrrelser og endokrine forstyrrelser etter lang tids bruk av valproat (7). Effekten ser ut til å være mest uttalt om man starter med preparatet i ung alder som i denne sammenheng er anslått å være opp mot 25 års alder. At slike forstyrrelser er en legemiddeffekt, uavhengig av epileptiske forstyrrelser, sannsynliggjøres av det faktum at tilsvarende forstyrrelser også opptrer hos kvinner uten epilepsi, men som har fått valproat på annen indikasjon enn epilepsi (18). Økte androgennivåer er også beskrevet hos prepubertale jenter som bruker valproat (se oversiktsartikler som 6 og 17). Flere dyrestudier har vist tilsvarende forstyrrelser blant dyr som ikke har epilepsi, inkludert endringer i relevante gener og intracellulære regulatorer. Dette gir ytterligere støtte til hypotesen om at forstyrrelsene er legemiddelbetingede (se oversiktsartikler som 6, 11-13). Vektøkning, endret kroppsmassefordeling, endret behåring og eventuelt hudforandringer som av og til sees ved VPA har vært antatt å skyldes hormonelle endringer med vedvarende høye androgennivåer. Disse ulike valproat-induserte endokrine forstyrrelsene synes å være reversible når man seponerer legemiddelet for de fleste, men ikke alle pasienter. Det er derfor viktig å kjenne til dette og eventuelt vurdere endring i medikasjon på et tidlig stadium om slike bivirkninger skulle opptre. Hva man da skal endre til må avgjøres individuelt. Oftest er valproat til yngre kvinner brukt grunnet en generalisert, genetisk epilepsi av type juvenil myoklonus epilepsi. Ved generaliserte epilepsier kan overgang til levetiracetam være et godt alternativ. Preparatet kan brukes i graviditet, men man skal være oppmerksom på mulighet for noe psykiske bivirkninger. Lamotrigin kan også vurderes som alternativ, har minimalt med bivirkninger hos flertallet av pasientene, kan brukes i graviditet, men er noe mindre potent. Andre alternativer vil være topiramat (obs vektreduksjon, psykiske bivirkninger og mulige fosterskader) eller perampanel. Sistnevnte preparat er svært nytt og vi har per dags dato lite kunnskap om bivirkninger og eventuelle fosterskader. Hvis pasienten har en i utgangspunktet fokal epilepsi finnes en rekke alternativer som må vurderes etter retningslinjer for behandling av fokale epilepsier.

Nyere antiepileptikas effekter på hormonbalansen anses å være beskjedne, men det understrekes at gode studier på dette stort sett ikke er utført. Bedømt ut fra både dyrestudier og humane studier ser det i det minste ut til at lamotrigin som er et av de få legemidlene som er grundig undersøkt, ikke gir sikre endokrine forstyrrelser.

Hvorvidt antiepileptika påvirker fertilitet er ikke endelig fastslått, men kvinner med epilepsi får færre barn enn kvinner uten epilepsi. Dette skyldes nok i hovedsak sammensatte årsaker. Likevel ser man hos kvinner med epilepsi som nevnt økt forekomst av blant annet polycystiske ovarier og menstruasjonsforstyrrelser både generelt og spesielt ved bruk av VPA. Dette er faktorer som i seg selv kan bidra til redusert fertilitet.

### **Andre langtidseffekter av særlig betydning for kvinner**

Ved siden av endokrine forstyrrelser kan antiepileptika ha en lang rekke andre langtidsbivirkninger som kan være sjenerende for kvinner, ikke minst kosmetiske bivirkninger (19). Valproat, karbamazepin, gabapentin og pregabalin kan alle gi vektøkning mens særlig topiramamat kan gi betydelig vekttap.

Valproat kan gi hårtap med samtidig endret kroppsbehåring, mens fenytoin også kan gi økt kroppsbehåring. Hudbivirkninger med utslett eller «uren hud» kan sees som bivirkning ved mange antiepileptika inkludert karbamazepin, fenytoin og lamotrigin. Gjennomgående virker det som kvinner i fertil alder lettere får utslett og hudbivirkninger av antiepileptika enn menn (20). Fortykkelse av tannkjøttet og grove ansiktstrekk særlig opptrer ved lang tids bruk av fenytoin.

Redusert beintetthet kan sees ved bruk av en rekke antiepileptika, spesielt de enzyminduserende som fenytoin, fenobarbital og karbamazepin, men trolig også ved bruk av valproat. Andre preparater er dårligere studert. Norske kvinner er i verdenstoppen for utvikling av osteoporose slik at dette får en ekstra betydning her. Se også kapittel 7 om beinhelse (21). Man skal også være oppmerksom på eventuelle bivirkninger av nyere antiepileptika selv om de ikke per dags dato er registrert i Felleskatalogtekst eller lignende. Det er viktig å være klar over at slike kosmetiske bivirkninger kan bidra til at enkelte kvinner ikke tar medisinene som foreskrevet. Selv om slike bivirkninger som oftest er reversible over tid kan de for enkelte bli varige. Det er derfor viktig å kjenne til dette og reagere i tide. Skulle slike bivirkninger opptre, er det i dag som oftest mulig å finne et alternativt preparat.

### **Katamenial epilepsi**

Mange kvinner opplever at deres anfallstendens varierer med menstruasjonssyklus (22-24). Oftest er tendensen til anfall sterkest like før og under de første dagene av menstruasjonen. Prevalensen av menstruasjonsrelatert (katamenial) epilepsi er ikke kjent og avhenger blant annet av hvordan man velger å definere tilstanden. Mest vanlig er å kreve en dobling av daglig anfallsfrekvens nær menstruasjonen (menstruasjonsdag  $\div 3$  til  $+3$ ) for at man kan bruke betegnelsen katamenial epilepsi (22, 25). Benyttes en slik definisjon har snaut 1/3 av kvinner i fertil alder katamenial epilepsi. Dette er noe hyppigere ved partielle enn ved generaliserte anfallsformer. Hos andre kvinner kan anfallstendensen være knyttet til andre deler av menstruasjonssyklus. Enkelte har anfallsopphopping ved egglosning, mens andre, fortrinnsvis pasienter med anovulatoriske sykler, kan ha en jevnt økt anfallsforekomst gjennom hele lutealfasen.

Det er sannsynligvis flere årsaker til katamenial epilepsi (22-24). Av størst betydning er sannsynligvis de sykliske svingningene i østrogen og progesteron gjennom menstruasjonssyklus. Det er godt dokumentert at østrogen øker den nevronale eksitabiliteten og derved økes

sannsynligheten for anfall, mens progesteron og dets metabolitter tvert om virker antiepileptiske. Hos kvinner med katamenial epilepsi mener man det er en samvariasjon mellom østrogen/progesteron ratio og svingningene i anfallsfrekvensen.

I tillegg til hormonelle svingninger kan endringer i væske- og elektrolyttbalansen med premenstruell tensjon, emosjonelt stress, og svingninger i serumkonsentrasjonen av antiepileptika tenkes å være medvirkende faktorer.

**Mot katamenial epilepsi har man forsøkt flere behandlingsregimer, alle med noe vekslende hell og uten at det, men unntak for progesteron, er gjort større kontrollerte studier (22-24, 26-28);**

- *Intermitterende bruk eller doseøkning av et antiepileptikum i den aktuelle perioden*
- *Hormonell intervensjon, f.eks. gestagen tilskudd, antiøstrogen (klomifen), ordinære p-piller, minipiller, andre gestagenpiller som Cerazette, hormonspiral, P-stav.*
- *Påvirkning av væske- og elektrolyttbalansen ved hjelp av diuretika eller acetazolamid i den aktuelle tidsperioden*

Effekten av disse behandlingsforslagene er dårlig dokumentert, men man kan ikke se bort fra at de kan hjelpe enkeltpasienter.

Fokus har de senere år særlig vært rettet mot å finne hormonell behandling mot katamenial epilepsi. Etter flere åpne studier som viste mulig effekt av behandling med progesteron ble resultatene fra en stor NIH støttet, randomisert, dobbeltblind og placebokontrollert studie publisert i 2012 (26). Resultatene var ikke så gode som man håpet på. Men for kvinner med en markert anfallsøkning rundt menstruasjonstidspunktet ( $\geq 3$  ganger økning) var det en signifikant reduksjon av anfallsfrekvens for kvinner som tok naturlig progesteron siste 2 uker før menstruasjon.

For syntetiske gestagener som medroxyprogesteronacetat finnes ikke større studier selv om mindre undersøkelser har indikert positiv effekt (24, 27). De kan derfor tenkes å ha en rolle i behandling av katamenial epilepsi. Bruk av GnRH analoger har også vært prøvet med lovende resultater, men igjen kun i små, åpne og ikke randomiserte undersøkelser. P-piller brukt kontinuerlig med 1 ukes opphold hver 3-12 måned har vært foreslått av enkelte, men ingen studier på effekten av det foreligger. Et mulig konkret alternativ er å forsøke en kombinasjonspille (eks Microgynon) i 3 måneder, evt. kun 2 dersom de får gjennombruddsblødninger. Så en ukes opphold for å få menstruasjon. Øvrige tiltak som bruk av gestagenpiller Cerazette, hormonspiral, P-stav etc. er ikke studert.

## Anbefalt litteratur

*I stor grad er det anbefalt oversiktsartikler som igjen vil ha et betydelig antall referanser til originalarbeider.*

1. Betts T, Crawford P. Women and epilepsy. London: Martin Dunitz Ltd, 1998, pp 1-84 (ISBN 1-85317-680-X).
2. Klein P, van Passel-Clark L, Pezzullo JC. Onset of epilepsy at the time of menarche. *Neurology* 2003; 60: 495-7.
3. Svalheim S, Taubøll E, Bjørnenak T et al. Onset of epilepsy and menarche – is there any relationship? *Seizure* 2006; 15: 571-5.
4. Herzog AG. Disorders of reproduction in patients with epilepsy: primary neurological mechanisms. *Seizure* 2008; 17: 101-10.
5. Isojärvi JIT, Laatikainen TJ, Pakarinen AJ et al. Polycystic ovaries and hyperandrogenism in women taking valproate for epilepsy. *N Engl J Med* 1993; 329: 1383-8.
6. Isojärvi JIT, Taubøll E, Herzog AG. Effect of antiepileptic drugs on reproductive endocrine function in individuals with epilepsy – a review. *CNS Drugs* 2005; 19: 207-23.
7. Isojärvi JIT, Taubøll E, Pakarinen AJ et al. Altered ovarian function and cardiovascular risks in valproate treated women. *Am J Med* 2001; 111:290-6.
8. Lossius MI, Taubøll E, Mowinckel P et al. Reversible effects of antiepileptic drugs on reproductive endocrine function in men and women with epilepsy - A prospective randomized double-blind withdrawal study. *Epilepsia* 2007; 48: 1875-82.
9. Morrell MJ, Flynn K. Women with epilepsy. A handbook of health and treatment issues. Cambridge: Cambridge University Press 2003; pp 1-297 (ISBN 0-521-65541-2).
10. Svalheim S, Taubøll E, Bjørnenak T et al. Do women with epilepsy have increased frequency of menstrual disturbances? *Seizure* 2003; 12: 529-33.
11. Taubøll E, Heuser K, Sveberg L et al. Experimental models for the study of hormonal changes in epilepsy. *Zeitschrift für Epileptologie* 2015; 28: 246-53. DOI 10.1007/s10309-015-0001-x. Open access: <http://link.springer.com/article/10.1007/s10309-015-0001-x>
12. Taubøll E, Isojärvi JIT, Gjerstad L. Gender-specific side-effects of antiepileptic drugs. I: Schwartzkroin PA, red. *Encyclopedia of basic epilepsy research*. Oxford, Academic Press, 2009; 1485-90.
13. Taubøll E, Sveberg L, Svalheim S. Interactions between hormones and epilepsy. *Seizure* 2015; 28: 3-11.
14. Verrotti A, D'Egidio C, Mohn A et al. Antiepileptic drugs, sex hormones, and PCOS. *Epilepsia* 2011;52(2):199-211.
15. Svalheim S, Sveberg L, Mochol M et al. Interactions between antiepileptic drugs and hormones. *Seizure* 2015; 28: 12-7.
16. Gustavsen MW, von Krogh K, Taubøll E et al. Differential effects of antiepileptic drugs on steroidogenesis in a human in vitro cell model. *Acta Neurol Scand Suppl* 2009; 189: 14-21.
17. Isojärvi JIT. Disorders of reproduction in patients with epilepsy: antiepileptic drug related mechanisms. *Seizure* 2008; 17: 111-9.

18. Zhang L, Li H, Li S et al. Reproductive and metabolic abnormalities in women taking valproate for bipolar disorder: a meta-analysis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2016;202:26-31. doi: 10.1016/j.ejogrb.2016.04.038.
19. Svendsen T, Alfstad KÅ, Lossius MI et al. Langtidsbivirkninger av antiepileptika. *Tidsskr Nor Laegeforen* 2016;136: 324-7.
20. Alvestad S, Lydersen S, Brodtkorb E. Rash from antiepileptic drugs: influence by gender, age, and learning disability. *Epilepsia* 2007; 48: 1360-5.
21. Nakken KO, Taubøll E. Bone loss associated with use of antiepileptic drugs. *Expert Opin Drug Saf* 2010; 9: 561-71.
22. Herzog AG. Catamenial epilepsy: definition, prevalence, pathophysiology and treatment. *Seizure* 2008; 17: 151-9.
23. Herzog AG. Catamenial epilepsy: Update on prevalence, pathophysiology and treatment from the findings of the NIH Progesterone Treatment Trial. *Seizure* 2015; 28: 18-25.
24. Taubøll E, Røste LS, Svalheim S. Catamenial epilepsy. I: Harden CL, Thomas SV, Tomson T, red. *Epilepsy in Women*. Oxford: Wiley-Blackwell, 2013: 41-52.
25. Herzog AG, Klein P, Ransil BJ. Three patterns of catamenial epilepsy. *Epilepsia* 1997; 38: 1082-8.
26. Herzog AG, Fowler KM, Smithson SD et al. Progesterone Trial Study Group. Progesterone vs placebo therapy for women with epilepsy: A randomized clinical trial. *Neurology* 2012; 78: 1959-66.
27. Navis A, Harden C. A treatment approach to catamenial epilepsy. *Curr Treat Options Neurol* 2016; 18: 30-9.
28. Reddy DS. The role of neurosteroids in the pathophysiology and treatment of catamenial epilepsy. *Epilepsy Res* 2009; 85: 1-30.

## Kapittel 2

### Prevensjon

Eylert Brodtkorb, overlege, professor dr.med. Avdeling for nevrologi og klinisk neurofysiologi, St. lavs Hospital, Institutt for nevromedisin og bevegelse, NTNU

Seema Mathew, overlege, spesialist i fødselshjelp og kvinnesykdommer/Phdstipendiat, Kvinneklinikken, St Olavs Hospital, Institutt for klinisk og molekylær medisin, NTNU

Morten I Lossius, overlege, professor PhD, spesialist i nevrologi. Spesialsykehuset for epilepsi, OUS. Forskningssjef, Institutt for klinisk medisin, UiO

Alma Sikiric, overlege, spesialist i nevrologi, Avdeling for nevrohabilitering, OUS

Grethe Helde, avdelingssykepleier, Institutt for nevromedisin og bevegelse, NTNU

#### Sterke anbefalinger:

##### ***Epilepsimedisiner som gir nedsatt effekt av prevensjonsmidler***

*Enzyminduserende antiepileptika* (fenobarbital, fenytoin, karbamazepin, okskarbazepin, felbammat og topirammat >200 mg/døgn) anbefales ikke sammen med *systemiske prevensjonsmidler* (p-piller, implantater, plaster, prevensjonsring eller hormonell postkoital prevensjon) pga nedsatt antikonsepsjonseffekt.

##### **Prevensjonsmidler som gir nedsatt effekt av epilepsimedisin**

Dersom *lamotrigin* brukes sammen med midler som inneholder *etinylostradiol*, må det tas hensyn til at serumkonsentrasjonen av lamotrigin kan synke til det halve.

Rene gestagenpreparater kan brukes.

#### **Innledning**

Flere av de mest brukte legemidlene mot epilepsi som omsettes i leveren er enzyminduserende og kan redusere serumkonsentrasjonen av andre legemidler. Det har lenge vært kjent at slike antiepileptika kan føre til en raskere nedbrytning av virkestoffene i p-piller (1-3). Rundt en fjerdedel av våre epilepsipasienter er kvinner i fertil alder. Sikker prevensjon er viktig for deres livskvalitet og er av avgjørende betydning for å kunne planlegge graviditet. Ved valg av antiepileptika bør det i størst mulig grad tas hensyn til dette. Siden mange antiepileptika er forbundet med risiko for medfødte misdannelser, er det desto viktigere å velge sikker prevensjon. Unge kvinner med epilepsi har krav på å få grundig veiledning og informasjon om hvordan epilepsibehandling og prevensjon kan påvirke hverandre.

## Dokumentasjon

Tabell 1 gir en oversikt over interaksjoner mellom antiepileptika og ulike former for hormonell prevensjon. Rekkefølgen er kronologisk etter tidspunktet for markedsføring av de aktuelle antiepileptika i Norge.

### *Fenobarbital*

Det er beskrevet kasuistikker der det er dokumentert at konsentrasjonen av etinyløstradiol og noretisteron sank med mer enn 50 % hos to kvinner som brukte kombinasjonspillen etter at de startet med fenobarbital (4).

### *Fenytoin*

Seks pasienter med kombinasjonspille (50 µg etinyløstradiol/250 µg levonorgestrel) ble undersøkt før og etter behandling med fenytoin. Konsentrasjonen av hormonene sank med 50 % i gjennomsnitt (5).

*Etosuksimid.* Det foreligger ikke formelle studier, men da etosuksimid ikke har enzym-induserende egenskaper, forventes ikke interaksjoner med hormonelle prevensjonsmidler (6).

### *Karbamazepin*

Fire pasienter med samme kombinasjonspreparat (50 µg etinyløstradiol /250 µg levonorgestrel) fikk karbamazepin. Hormonnivåene sank også med gjennomsnittlig ca. 50 %, men med svært stor variasjon (6-66 %) (5). I en blindet studie fikk 10 kvinner 600 mg karbamazepin som tillegg til p-pille (35 µg etinyløstradiol og 1mg noretindron). Area under the curve (AUC) for etinyløstradiol sank med 42 % og for norethindron med 58 % (7). For kvinner på 20 µg etinyløstradiol/100 µg levonorgestrel er det i tillegg påvist manglende ovulasjonshemming ved bruk av karbamazepin 600 mg (8).

### *Valproat*

Med kombinasjonspille (50 µg etinyløstradiol/250 µg levonorgestrel) var det ingen signifikante forskjeller i hormonnivåene hos seks pasienter som fikk tilleggsbehandling med valproat (9). Det er vist at valproatkonsentrasjonen kan synke noe i forbindelse med inntak av kombinasjonspreparater (10).

### *Klonazepam/ Klobazam*

Benzodiazepiner har ikke enzyminduserende egenskaper og økt nedbrytning av kjønnshormoner er usannsynlig (6).

### *Vigabatrin*

En dobbelt blind undersøkelse med 13 friske kvinner viste ingen interaksjon mellom vigabatrin og p-pille (30 µg etinyløstradiol/150 µg levonorgestrel) (11).

### *Lamotrigin*

Kvinner som brukte kombinasjonspille fikk lamotrigin 300 mg daglig uten at dette påvirket konsentrasjonen av etinyløstradiol, men det var en lett reduksjon av levonorgestrel uten at det var holdepunkter for tap av den ovulasjonshemmende effekten (12). Det er vist at serumkonsentrasjonen av lamotrigin kan synke med minst 50 % i forbindelse med bruk av p-pille. Årsaken synes å være at etinyløstradiol induserer uridindifosfatglukuronyltransferase (UGT) (13,14). Det er holdepunkter for at gestagener ikke påvirker metabolismen til lamotrigin på



samme måte (15). Valproat hemmer metabolismen til lamotrigin, noe som motvirker etinyløstradiols effekt på lamotriginkonsentrasjonen (16).

#### *Felbamat*

31 friske kvinner som brukte p-pille (30 µg etinyløstradiol/75 µg gestoden) ble randomisert til enten felbamat 2400 mg daglig eller placebo i 29 dager. Det ble funnet en betydelig reduksjon av gestagenkomponentens AUC (42 %), i mindre grad av etinyløstradiol (13 %), hos dem som brukte felbamat (17).

#### *Gabapentin*

13 frivillige kvinner med kombinasjonspille (50 µg etinyløstradiol/2.5 mg noretisteron) fikk gabapentin 1200 mg i siste uke av syklus i en kontrollert, men ikke randomisert undersøkelse. Det var ikke signifikante forandringer i ethinyløstradiolnivåene (18).

#### *Topiramamat*

En åpen studie utført på 12 kvinner med p-pille (35 µg etinyløstradiol/1mg noretindron) og valproat som grunnmedikasjon viste ingen vesentlig endring av noretindron-nivået (AUC) og en doseavhengig og forholdsvis beskjeden reduksjon av etinyløstradiol etter tillegg av topiramamat på opp mot 30 %. Dosene var delvis høye, 200-800 mg daglig (19). En senere randomisert, åpen studie med ulike doser hos til sammen 35 kvinner viste ingen signifikante forandringer i hormonnivåene med topiramamat-doser under 200 mg. AUC sank med mindre enn 12 % (7).

#### *Okskarbazepin*

I en åpen studie fikk 13 kvinner som brukte et kombinasjonspreparat med ethinyløstradiol og levonorgestrel tilleggsbehandling med okskarbazepin. Hormonenes AUC sank signifikant og ga mistanke til at okskarbazepin kunne medføre p-pillesvikt (20). 16 kvinner med p-pille (50 µg ethinyløstradiol/250 µg levonorgestrel) deltok i en blindet cross-over-studie med 1200mg okskarbazepin og placebo. AUC sank gjennomsnittlig med 47 % for begge virkestoffene under behandling med okskarbazepin (21).

#### *Levetiracetam*

Med levetiracetam er det også utført en blindet cross-over studie. 18 kvinner med p-pille (30 µg ethinyløstradiol/150 µg levonorgestrel) fikk 1000 mg levetiracetam og placebo. Det var ingen forskjell i hormonnivåene (22).

#### *Pregabalin*

Farmakokinetiske interaksjoner er lite sannsynlig da pregabalin ikke metaboliseres. Oversiktsartikler referer til posterpublikasjoner der det hevdes at pregabalin ikke påvirker effekten av p-piller og at p-piller ikke påvirker serumkonsentrasjonen av Pregabalin (23).

#### *Zonisamid*

I en åpen cross-overstudie fikk 37 kvinner et kombinasjonspreparat med 35 µg ethinyløstradiol/1 mg norethindron. Hormonnivåene ble ikke påvirket av zonisamid 400 mg daglig (24).

#### *Stiripentol*

Det er foreløpig ukjent om stiripentol kan ha en klinisk signifikant interaksjon med p-piller, men teoretisk sett kan en viss økning av hormonnivåene forventes pga enzymhemmende effekt på en rekke CYP-undergrupper (25).

#### *Rufinamid*

En cross-overstudie ble utført hos 23 kvinner som tok et kombinasjonspreparat (35 µg etinyløstradiol/noretindron 1 mg). AUC for etinyløstradiol sank med 22 %, for noretindron med 14 % (26).

#### *Lakosamid*

Det var ingen interaksjon mellom kombinasjonspillen (30 µg ethinyløstradiol/150 µg levonorgestrel) og lakosamid 400 mg (n=36) (27).

#### *Eslikarbazepin*

Omtrent slik som okskarbazepin, reduserer eslikarbazepin eksponeringen av både etinyløstradiol og levonorgestrel (42 %) forenlig med p-pillesvikt. Effekten er doseavhengig (28).

#### *Perampanel*

En selektiv doseavhengig induksjon av gestagen-metabolismen er påvist for perampanel. Den antas å være klinisk signifikant for doser på 12 mg og over (23). I en studie var p-pillen (30 µg ethinyløstradiol/150 µg levonorgestrel) uten effekt på konsentrasjonen av perampanel (n=36) (29).

#### *Brivaracetam*

En studie viste ingen interaksjon mellom brivaracetam 100 mg og p-pille (30 µg ethinyløstradiol/150 µg levonorgestrel) (30).

### **Vurderinger**

Farmakokinetiske undersøkelser har vist reduserte konsentrasjoner av virkestoffene i p-piller når disse har vært kombinert med enzyminduserende medikamenter som fenobarbital, fenytoin og karbamazepin. Effekten er doseavhengig. Selv om okskarbazepin og eslikarbazepin generelt gir mindre enzyminduksjon enn karbamazepin, har effekten på p-piller nesten samme omfang som karbamazepin. Topiramat, felbamat, rufinamid kan også øke nedbrytningen av p-piller. For topiramat er denne effekten vist først ved døgndoser på 200 mg eller mer. Den gjelder spesielt for etinyløstradiol og i liten grad for noretindron/noretisteron. For perampanel er det påvist en selektiv induksjon av gestagenmetabolismen ved dose 12 mg. Vigabatrin, gabapentin, levetiracetam eller pregabalin metaboliseres ikke i leveren og påvirker ikke omsetningen av kjønnshormoner. Valproat, lamotrigin, lakosamid, zonisamid og brivaracetam metaboliseres i lever, men er ikke eller i svært liten grad enzyminduserende.

Omvendt kan imidlertid etinyløstradiol indusere metabolismen av lamotrigin, og også til en viss grad av valproat. Serumkonsentrasjonen av lamotrigin kan bli mer enn halvert ved samtidig bruk av prevensjonsmidler som inneholder etinyløstradiol (Tabell 2). Det er ikke holdepunkter for at prevensjonsmidler som bare inneholder gestagener (minipille, gestagen-pille, p-stav, p-sprøyte, gestagenspiral) (Tabell 3) reduserer serumkonsentrasjonen av lamotrigin. Vitenskapelig er disse interaksjonene for det meste bedre dokumentert for mange av de nye antiepileptika (markedsført etter 1990) enn for de eldre, men den kliniske erfaringen med p-pillesvikt ved bruk av de eldre preparatene er omfattende. Tabell 4 gir en oversikt over effekten av antiepileptika på hormonelle prevensjonsmidler.

## Generelle anbefalinger

### *Perorale hormonpreparater (kombinasjons- og gestagenpreparater)*

Kvinner som bruker antikonsepsjon i form av systemiske hormonpreparater (p-piller, prevensjonsring eller prevensjonsplaster) bør helst unngå kombinasjon med enzyminduserende antiepileptika (fenobarbital, fenytoin, karbamazepin, okskarbazepin, felbammat og døgndoser av topirammat over 200 mg) (**Sterk anbefaling**).

Tidligere anbefalte man p-pille med høyere hormoninnhold (Eugynon®; ethinyløstradiol 50 µg og norgestrel 0,5 mg), men i dag markedsføres ikke p-piller med 50 µg ethinyløstradiol i Norge. Man kan søke om registreringsfritak for Neogynon® "Schering" som inneholder ethinyløstradiol 50 µg og levonorgestrel 250 µg, men dette er kostbart, tungvint og kan likevel ikke anses som sikker prevensjon (2). Kombinasjonen av Microgynon® (som inneholder ethinyløstradiol 30 µg og levonorgestrel 150 µg) og Loette® (som inneholder etinyløstradiol 20 µg/levonorgestrel 100 µg) har hormoninnhold som tilsvarer Neogynon®. Kontinuerlig bruk av p-piller (uten pille-frie intervaller) som inneholder gestagendoser som hemmer ovulasjonen (Tabell 3) kan være en sikrere metode (**Svak anbefaling**).

Kvinner som bruker lamotrigin og som velger å bruke preparater som inneholder ethinyløstradiol, bør følges med serumkonsentrasjonsmålinger av lamotrigin og vurdering med henblikk på doseøkning. P-piller som bare inneholder gestagen, som Cerazette®, har ikke samme effekt og bør foretrekkes (**Sterk anbefaling**). Konsentrasjonen av valproat kan også bli lavere ved bruk av kombinasjonspreparater (10).

### *Prevensjon-sprøyte*

I kombinasjon med enzyminduserende legemidler har det vært anbefalt at intervallet mellom medroxyprogesteron-injeksjoner forkortes fra 12 til 10 uker pga. antatt raskere hormonomsättning. Dette rådet er ikke vitenskapelig fundert (2,31), og det har blitt satt spørsmål ved nødvendigheten av det (32). (**Svak anbefaling**). Det er ikke holdepunkter for at metabolismen til lamotrigin blir påvirket. Lamotrigindosen kan være uforandret (**Sterk anbefaling**). P-sprøyte har ingen absolutte kontraindikasjoner, men det advares mot å gi denne formen for prevensjon til de helt unge da det kan hemme skjelettutviklingen med øket risiko for senere osteoporose.

### *Prevensjonsstav med gestagen*

Virkningen av levonorgestrel implantater påvirkes av enzyminduserende antiepileptika og slike kombinasjoner bør ikke brukes (33,34) (**Sterk anbefaling**). Etonogestrel påvirkes sannsynligvis på samme måte. Serumkonsentrasjonen av lamotrigin påvirkes ikke (**Sterk anbefaling**).

### *Hormonspiralen*

Hormoneffekten av gestagenet levonorgestrel skjer lokalt i uterus og man kan regne med at den ikke påvirkes av farmakokinetiske interaksjoner i leveren. Metoden kan anbefales i kombinasjon med enzyminduserende antiepileptika (**Svak anbefaling**) og påvirker heller ikke metabolismen av lamotrigin (**Sterk anbefaling**). Spiral gis til både nullipara og multipara.

### *Vaginal prevensjonsring og prevensjonsplaster*

Prevensjonsringen (som inneholder etinyløstradiol og etonogestrel) har både en lokal og en systemisk effekt. Interaksjonsstudier med enzyminduserende legemidler er ikke publisert, men ut fra teorien vil den systemiske effekten bli redusert av slike medikamenter. En kasuistikk viser at den systemiske østrogenkomponenten kan redusere lamotriginkonsentrasjonen (15). Metoden kan ikke anbefales i kombinasjon med enzyminduserende antiepileptika og forsiktighet bør utvises i kombinasjon med lamotrigin (**Svak anbefaling**).

I prinsipp fungerer prevensjonsringen som p-pille og har samme kontraindikasjoner. Det finnes ikke dokumentasjon angående virkning av prevensjonsplaster, men man antar at det kan sidestilles med prevensjonsringen.

### **Postcoital prevensjon ("nødprevensjon")**

Innsetting av kobberspiral som nødprevensjon innen 7 dager etter ubeskyttet samleie hindrer graviditet uavhengig av medikasjon. Gestagen spiral skal ikke brukes som nødprevensjon. (**Sterk anbefaling**)

Det finnes ikke undersøkelser som har vurdert den svangerskapsforebyggende effekten av 1,5mg levonorgestrel (Norlevo®) tatt etter ubeskyttet samleie i kombinasjon med enzyminduserende antiepileptika. Dobbel dose er foreslått (32) (**Svak anbefaling**).

Den selektive progesteronreseptormodulatoren ulipristalacetat (Ellaone®) metaboliseres via CYP 3A4 og anbefales ikke brukt sammen med enzyminduserende legemidler eller i de første 2-3 ukene etter seponering av dem (35) (**Sterk anbefaling**).

**Tabell 1. Interaksjoner mellom antiepileptika (på det norske markedet mai 2017) og hormonelle prevensjonsmidler**

Antiepileptika(referanser)		Innvirkning på serumkonsentrasjonen av antiepileptika	Innvirkning på hormonnivå (AUC <sup>1</sup> )
Fenobarbital (4)	EE <sup>2</sup> 50µg / LNG <sup>3</sup> 250µg		EE > 50 % ↓
Fenytoin (5)	EE 50µg / LNG 500µg		50 % ↓
Karbamazepin (5)	EE 50µg / LNG 250µg		50 % ↓
----- (7)	EE 35µg / norethindron 1 mg		EE 42 % ↓ norethindron 58% ↓
Valproat (9)	EE 50µg / LNG 500µg		Ingen effekt
----- (10)	Kombinasjonspille	↓	
Klonazepam (6)	Kombinasjonspille		Ingen effekt sannsynlig
Vigabatrin (11)	EE 30µg / LNG 150 µg		Ingen effekt
Lamotrigin (12)	Kombinasjonspille		EE uendret; lett reduksjon av LNG uten tegn til ovulasjon
----- (13,14)	EE /LNG eller desogestrel	Ofte >50% ↓	
Lamotrigin (15)	Kun gestagen	Ingen effekt	
Felbamat (17)	EE 30µg / gestoden 150 µg		EE 13% ↓ gestoden 42% ↓
Gabapentin (18)	EE 50 µg / norethindron 2.5µg		Ingen effekt
Topiramamat (19) 200-800 mg	EE 35µg/ norethindron 1 mg		EE opp til 30 % ↓ norethindron 15 % ↓
----- (7) < 200 mg	EE 35µg/ norethindron 1 mg		EE og norethindron <12 % ↓
Oksarbazepin (20)	EE 30-40µg/ LNG 75-125µg		EE 48 % ↓ LNG 32 % ↓
----- (21)	EE 50µg / LNG 500µg		EE and LNG 47 % ↓
Levetiracetam (22)	EE 30µg/ LNG 150 µg		Ingen effekt
Pregabalin (23)	Kombinasjonspille	Ingen effekt	Ingen effekt
Zonisamid (24)	EE 35 µg / norethindron 1 mg		Ingen effekt
Stiripentol (25)			Ukjent (økning?)

AUC, Areal under serumkonsentrasjonskurven; EE, etinylostradiol; LNG, Levonorgestrel

Rufinamid (26)	EE 35 µg / norethindron 1 mg		EE 22 % ↓ norethindron 14 % ↓
Lakosamid (27)	EE 30 µg/ LNG 150 µg	Ingen effekt	Ingen effekt
Eslicarbazepin (28)	EE 35 µg / LNG150 µg		EE 42 % ↓ LNG 42 % ↓
Peramapanel (30)	EE 30 µg/ LNG 150 µg	Ingen effekt	LNG 40 % ↓ (12 mg)
Brivaracetam (31)	EE 30 µg/ LNG 150 µg	Ingen effekt	Ingen effekt

**Tabell 2. Oversikt over hormonelle prevensjonsmidler som inneholder kombinasjon av østrogen og gestagen (på det norske markedet mai 2017)**

<b>Virkning:</b> Ovulasjonshemning.			
<b>Dosering:</b> Vanlig behandling er 21 dager med 7 dagers pause hvor det kommer blødning. Monofasiske produkter kan brukes uten pause for å unngå menstruasjon.			
<b>Kontraindikasjoner:</b> De viktigste er trombose-tendens, ca mammae og røyking hos kvinner over 35 år.			
<b>Bivirkninger:</b> Få med de nyere lavdoserte piller.			
<b>Sikkerhet:</b> Ca 99 % sikkerhet, brukerfeil mulig.			
Preparat	Østrogen	Gestagen	Merknader
<b>Monofasisk</b>			
Loette® Almina®	Etinyløstradiol 20µg	Levonorgestrel 100 µg	
Microgynon® Oralcon®	Etinyløstradiol 30µg	Levonorgestrel 150 µg	
Mercilon®	Etinyløstradiol 20µg	Desogestrel 150 µg	
Marvelon®	Etinyløstradiol 30µg	Desogestrel 150 µg	
Yasminelle®	Etinyløstradiol 20µg	Drospirenon 3mg	
Yaz®	Etinyløstradiol 20µg	Drospirenon 3mg	24 dagers behandling/4 dager uten behandling
Yasmin®	Etinyløstradiol 30µg	Drospirenon 3mg	
Evra®	Etinyløstradiol 34 µg	Norelgestromin 200 µg	Plaster. Byttes hver uke i tre uker, så en ukes pause
Zoely®	Østradiol 1,5 mg	Nomegestrolacetat 2,5 mg	
Nuvaring®	Etinyløstradiol 15 µg	Etonogestrel 120 µg	Vaginalring. Kan ligge i 3 uker, så en ukes pause
<b>Fler-fasisk</b>			
Synfase®	Etinyløstradiol 35 µg	Noretisteron 0,5-1,0 mg	
Qlaira®	Østradiol 1-3 mg	Dienogest 2-3 mg	

**Tabell 3. Oversikt over hormonelle prevensjonsmidler som kun inneholder gestagen (på det norske markedet mai 2017)**

<p><b>Virkning:</b> Ovulasjonshemming og forhindring av spermiepenetrasjon gjennom cervix (minipille hindrer kun spermiepenetrasjonen)</p> <p><b>Dosering:</b> All gestagen prevensjon er kontinuerlig uten pause</p> <p><b>Kontraindikasjoner:</b> Kan stort sett brukes av alle (konferer likevel felleskatalogtekst for spesifikke hensyn), også under amming</p> <p><b>Bivirkninger:</b> Blødningsproblemer, spesielt i starten med tendens til svakere blødninger etter hvert, og ev. amenore. Innvirkning på humør, ev. vektøkning.</p> <p><b>Sikkerhet:</b> Nesten 100 % sikkerhet, minipillen ca. 97 %</p>		
Preparat	Gestagen	Merknader
Minipille Concludag®	Noretisteron 350 µg	Daglig uten pause Må tas regelmessig (±3 timer)
Gestagen-pille Cerazette® Desogestrel®	Desogestrel 75 µg	Daglig uten pause
P-sprøyte Depo-Provera®	Medroxyprogesteronacetat 150 mg	Intramuskulær injeksjon hver 3. måned Kan hemme skjelettutvikling hos unge etter 2 års bruk. Langvarig effekt, opp til ett år.
P-stav Nexplanon®	Etonogestrel 25-75 µg (per dag)	Implantat med varighet i 3 år Innsetting og fjerning krever opplæring
Gestagen-spiral Mirena® Levosert®	Levonorgestrel 20 µg (per dag)	Hjelper også mot blødningsforstyrrelser Spiral med 5 års varighet Spiral med 3 års varighet
Mini-gestagenspiral Kyleena Jaydess®	Levonorgestrel 9 µg (per dag) Levonorgestrel 6 µg (per dag)	Lettere innsetting spesielt hos unge/nullipara. Spiral med 5 års varighet Spiral med 3 års varighet

**Tabell 4. Oversikt over effekten av antiepileptika på hormonelle prevensjonsmidler**

<b>Gir redusert effekt</b>	<b>Doseavhengig redusert effekt</b>	<b>Påvirker ikke effekten</b>
Fenobarbital Fenytoin Karbamazepin Okskarbazepin Eslikarbazepin Felbamat	Topiramamat (> 200 mg) Perampanel (12 mg)	Etosuksimid Klonazepam Valproat Vigabatrin Lamotrigin Gabapentin Levetiracetam Pregabalin Zonisamid Lacosamid Brivaracetam Klobazam
<b>Kan brukes:</b> Gestagenspiral (Mirena, Jaydess, Levosert)		



## Anbefalt litteratur, kapittel 2

1. Brodie MJ, Mintzer S, Pack AM, Gidal BE, Vecht CJ, Schmidt D. Enzyme induction with antiepileptic drugs: cause for concern? *Epilepsia* 2013; 54:11-27.
2. Reimers A, Brodtkorb E, Sabers A. Interactions between hormonal contraception and antiepileptic drugs: Clinical and mechanistic considerations. *Seizure* 2015; 28:66-70.
3. Reiter L, Nakken KO. Prevensjon for kvinner om bruker antiepileptika. *Tidsskr Nor Laegeforen* 2016; 12:136:32-4.
4. Back DJ, Bates M, Bowden A et al. The interaction of phenobarbital and other convulsants with oral contraceptive steroid therapy. *Contraception* 1980;22:495-503.
5. Crawford P, Chadwick DJ, Martin C et al. The interaction of phenytoin and carbamazepine with combined contraceptive steroids. *Br J Clin Pharmacol* 1990;30:892-6.
6. Crawford P. Interactions between antiepileptic drugs and hormonal contraception. *CNS Drugs* 2002;16:263-72.
7. Doose DR, Wang S-S, Padmanabhan M et al. Effect of topiramate or carbamazepine on the pharmacokinetics of an oral contraceptive containing norethindrone and ethinyl estradiol in healthy obese and non-obese female subjects. *Epilepsia* 2003;44:540-9.
8. Davis AR, Westhoff CL, Stanczyk FZ. Carbamazepine coadministration with an oral contraceptive: effects on steroid pharmacokinetics, ovulation, and bleeding. *Epilepsia* 2011;52:243-7.
9. Crawford P, Chadwick DJ, Cleland P et al. The lack of effect of sodium valproate on the pharmacokinetics of oral contraceptive steroids. *Contraception* 1986;33:23.
10. Herzog AG, Blum AS, Farina E et al. Valproate and lamotrigine level variation with menstrual cycle phase and oral contraceptive use. *Neurology* 2009;72:911-4.
11. Bartoli, A, Gatti G, Cipolla G et al. A double blind, placebo-controlled study on the effect of vigabatrin on in vivo parameters of hepatic microsomal enzyme induction and on the kinetics of steroid oral contraceptives in healthy female volunteers. *Epilepsia* 1997;38:702-7.
12. Sidhu J, Job S, Singh S, Philipson R. The pharmacokinetic and pharmacodynamic consequences of the co-administration of lamotrigine and a combined oral contraceptive in healthy female subjects. *Br J Clin Pharmacol*. 2006;61:191-9.
13. Sabers A, Öhmann I, Christensen J, Tomson T. Oral contraceptives reduce lamotrigine plasma levels. *Neurology* 2003;61:570-1.
14. Christensen J, Petrenaitė V, Atterman J et al Oral contraceptives induce lamotrigine metabolism: evidence from a double-blind, placebo-controlled trial. *Epilepsia* 2007;48(3):484-9.
15. Reimers A, Helde G, Brodtkorb E. Ethinylestradiol, but not gestagens reduces lamotrigine serum concentrations. *Epilepsia* 2005; 46; 1414-17.
16. Wegner I, Wilhelm AJ, Lambrechts DA, Sander JW, Lindhout D. Effect of oral contraceptives on lamotrigine levels depends on comedication. *Acta Neurol Scand* 2014;129:393-8.
17. Saano V, Glue P, Banfeld CR et al. Effects of felbamate on the pharmacokinetics of a low-dose combination oral contraceptive. *Clin Pharmacol Ther* 1995;58:523-31.
18. Eldon MA, Underwood BA, Randinitis EJ, Sedman AJ. Gabapentin does not interact with a contraceptive regimen of norethindrone acetate and ethinyl estradiol. *Neurology* 1998;50:1146-8.
19. Rosenfeld WE, Doose DR, Walker SA, Nayak RK. Effect of topiramate on the pharmacokinetics of an oral contraceptive containing norethindrone and ethinyl estradiol in patients with epilepsy. *Epilepsia* 1997;38:317-23.
20. Klosterskov Jensen P, Saano V, Haring P et al. Possible interaction between oxcarbazepine and an oral contraceptive. *Epilepsia* 1992;33:1149-52.

21. Fattore C, Cipolla G, Gatti G et al. Induction of ethinyl estradiol and levonorgestrel metabolism by oxcarbazepine in healthy women. *Epilepsia* 1999;40:783-7.
22. Ragueneau-Majlessi I, Levy RH, Janik F. Levetiracetam does not alter the pharmacokinetics of an oral contraceptive in healthy women. *Epilepsia* 2002;43:697-702.
23. Johnston CA, Crawford PM. Anti-epileptic drugs and hormonal treatments. *Curr Treat Options Neurol*. 2014;16:288. doi: 10.1007/s11940-014-0288-3.
24. Griffith SG, Dai Y. Effect of zonisamide on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of a combination ethinyl estradiol-norethindrone oral contraceptive in healthy women. *Clin Ther* 2004;26:2056-65.
25. Johannessen Landmark C, Patsalos PN. Drug interactions involving the new second- and third-generation antiepileptic drugs. *Expert Rev Neurother* 2010;10:119-40.
26. Perucca E, Cloyd J, Critchley D et al. Rufinamide: clinical pharmacokinetics and concentration-response relationships in patients with epilepsy. *Epilepsia* 2008;49:1123-41.
27. Cawello W, Rosenkranz B, Schmid B, Wierich W. Pharmacodynamic and pharmacokinetic evaluation of coadministration of lacosamide and an oral contraceptive (levonorgestrel plus ethinylestradiol) in healthy female volunteers. *Epilepsia* 2013;54:530-6.
28. Falcão A, Vaz-da-Silva M, Gama H, Nunes T, Almeida L, Soares-da-Silva P. Effect of eslicarbazepine acetate on the pharmacokinetics of a combined ethinylestradiol/levonorgestrel oral contraceptive in healthy women. *Epilepsy Res* 2013;105:368-76.
29. Patsalos PN. The clinical pharmacology profile of the new antiepileptic drug perampanel: A novel noncompetitive AMPA receptor antagonist. *Epilepsia* 2015;56:12-27.
30. Stockis A, Watanabe S, Fauchoux N. Interaction between brivaracetam (100 mg/day) and a combination oral contraceptive: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Epilepsia* 2014;55:e27-31.
31. Schwenkhaugen AM, Stodieck SR Which contraception for women with epilepsy? *Seizure*. 2008;17:145-50.
32. Guillebaude J. Contraception today, 7<sup>th</sup> edition. Informa Healthcare, London UK, 2012.
33. Haukkamaa M. Contraception by Norplant subdermal capsules is not reliable in epileptic patients on anticonvulsant treatment. *Contraception* 1986;33:559-65.
34. Shane-McWhorter L, Cervený JD, MacFarlane LL, Osborn C. Enhanced metabolism of levonorgestrel during phenobarbital treatment and resultant pregnancy. *Pharmacotherapy* 1998;18:1360-4.
35. Anonym forfatter. Ulipristal - a new emergency contraceptive pill. *Drug Ther Bull* 2010; 48:86-8.

## Kapittel 3

### Psykiatrisk komorbiditet

Oliver Henning, overlege, spesialist i nevrologi og psykiatri. Avdeling for kompleks epilepsi SSE, Oslo Universitetssykehus.

Kristin Alfstad, overlege, PhD, spesialist i nevrologi. Avdeling for kompleks epilepsi, SSE, Oslo Universitetssykehus.

Ellen Katrine Ruud, overlege, spesialist i nevrologi. Avdeling for voksen habilitering, Akershus Universitetssykehus.

Eva H Johnsen, seniorrådgiver, Norsk epilepsiforbund.

#### Sterke anbefalinger

- Ved opptreden av psykiatiske symptomer må det vurderes om disse skyldes en psykiatrisk komorbiditet, om det er en del av det epileptiske anfaller eller er forårsaket av bivirkninger av antiepileptika (AEDs).
- Ved behandlingstrengende depresjon og/eller angst hos personer med epilepsi er antidepressiva av typen SSRI (selektive serotoninreopptakshemmere) og SNRI (serotonin-noradrenalinreopptakshemmere) førstevalget.
- Både antidepressiva og antipsykotika metaboliseres i stort grad i leveren via P-450 systemet. I kombinasjon med enzyminduserende antiepileptika (fenobarbital, fenytoin, karbamazepin, oxkarbazepin, felbamat og topiramamat >200 mg/døgn) kan effekten reduseres.

Psykiatrisk komorbiditet og psykososiale vansker forekommer oftere hos personer med epilepsi enn hos friske (1-4). Depresjon og angst forekommer også hyppigere blant personer med epilepsi enn blant personer med andre kroniske sykdommer (5). Forekomsten av psykiske vansker i epilepsipopulasjonen varierer i forskjellige studier fra 11 til 62 %, avhengig av populasjonen som er studert og valg av metode (3, 6). Depresjon og angst er vanligst, fulgt av ADHD, psykose og personlighetsforstyrrelser. I en stor populasjonsbasert studie fant man hos personer med epilepsi en livstidsprevalens for affektive lidelser på 24,4 % vs. 13,2 % hos personer uten epilepsi. For angst og psykiatrisk lidelse generelt var prosenttallene henholdsvis 22,8 vs. 11,2 og 35,5 vs. 20,7 (3).

Både nevrobiologiske og psykososiale forhold bidrar til den økte forekomsten (7). Det er størst risiko for psykiatrisk komorbiditet hos personer med vanskelig kontrollerbar epilepsi. For noen personer med velbehandlet epilepsi er livet lite påvirket av sykdommen.

Psykiatrisk sykdom kan ha stor betydning for livskvaliteten. Hos personer med aktiv epilepsi og depresjon påvirkes livskvaliteten mer av de depressive symptomene enn av anfallsfrekvensen (8). I tillegg opplever personer med depresjon sine anfall som kraftigere og mer plagsomme enn personer med epilepsi uten depresjon. Flere i den førstnevnte gruppen opplever medikamentbivirkninger. Personer med epilepsi og psykososiale belastninger har et generelt høyere forbruk av helsetjenester (9).

Til tross for at psykiatrisk komorbiditet blant personer med epilepsi har fått adskillig oppmerksomhet de senere år, er det fortsatt en betydelig grad av underbehandling (10). Psykiatrisk komorbiditet er vist å være en risikofaktor for tidlig død blant pasienter med epilepsi (11), og det er også forbundet med en dårligere effekt av behandling med antiepileptika og epilepsikirurgi (12).

En norsk populasjonsbasert studie fant en lett overvekt av kvinner blant personer behandlet for både epilepsi og depresjon (13). I noen få internasjonale studier er det også funnet høyere forekomst av depresjon hos kvinner med epilepsi sammenliknet med menn (14, 15), mens den samlede forekomsten for alle psykiatriske sykdommer var nokså lik hos begge kjønn (16).

### **Diagnostikk**

Det kan være vanskelig å diagnostisere affektive lidelser i epilepsipopulasjonen. Symptomer på depresjon eller angst kan oppfattes som en naturlig reaksjon på et liv med uforutsigbare anfall, det kan representere anfallsmanifestasjoner, eller bivirkninger av antiepileptika. Pasienter kan være tilbakeholdne med å nevne slike symptomer spontant. Hvis legen ikke spør direkte kan dette bidra til underrapportering og underbehandling (14). Det er også en økende erkjennelse av at symptomene på affektiv lidelse hos personer med epilepsi kan være atypiske sammenliknet med dem man finner i den generelle psykiatriske populasjonen (17).

Et målrettet psykiatrisk intervju vil kunne gi en psykiatrisk diagnose, men det er også tilgjengelig spørreskjemaer som er enkle og mindre tidkrevende å bruke (18). Disse kan gi en indikasjon på om det foreligger depresjon og/eller angst uten å kunne stille en sikker klinisk diagnose. Et eget spørreskjema for depresjon i epilepsipopulasjonen er utviklet; Neurological disorders depression inventory for epilepsy (NDDI-E) (17, 19, 20). Ellers kan skjemaer som Becks depresjonsinventar (BDI) (20, 21), Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS) (20, 22), Generalized Anxiety Disorder-7 (GAD-7) (23, 24) eller Montgomery and Aasberg depression rating scale (MADRS) (25) også brukes.

### **Behandling**

Hvis det oppstår psykiatriske symptomer bør man først vurdere om disse kan skyldes bivirkninger av antiepileptika (AEDs). Noen antiepileptika kan ha negative psykotrope effekter (særlig topiramid, zonisamid, levetiracetam, barbiturater, felbamid og vigabatrin) (26). Bytte av AED kan da bedre symptomene, og et antiepileptikum med positive psykotrope effekter (som lamotrigin eller valproat) kan være et godt valg.

Både antidepressiva og antipsykotika metaboliseres i stor grad i leveren via P-450 systemet. Dette kan gi farmakokinetiske interaksjoner med antiepileptika. Dette må man ta hensyn til ved oppstart av behandling (26, 27) (jf. enzyminduserende AEDs som fenobarbital, fenytoin, karbamazepin, i noe mindre grad okskarbazepin, og valproat som er enzymhemmer).

Det foreligger lite dokumentasjon på effekten av behandling av depresjon hos pasienter med epilepsi (29). Behandlingen følger de samme anbefalinger som for pasienter uten epilepsi (18). Antidepressiva av typen SSRI (selektive serotoninreopptakshemmere) og SNRI (serotonin-noradrenalinreopptakshemmere) er førstevalg (14, 30). Disse er effektive, de tolereres

vanligvis godt, og de påvirker sjelden anfallsterskelen (28). Amoksapin, bupropion, klomipramin og maprotilin bør forsøkes unngått på grunn av en økt anfallsrisiko (31).

Dokumentasjonen på effekten av behandling av angstlidelser hos personer med epilepsi er enda dårligere enn på behandling av depresjon. Som i den generelle populasjonen forekommer depresjon og angst relativt hyppig samtidig (14). Selv om det ikke foreligger kontrollerte studier, vil vi ved panikklidelse anbefale SSRI i kombinasjon med kognitiv atferdsterapi eller kognitiv atferdsterapi alene. For generalisert angstlidelse anbefaler vi pregabalin og som andrevalg paroxetin, venlafaxin eller imipramin. For sosial angst anbefaler vi SSRI, for eksempel sertralin, escitalopram eller paroxetin. Ved post-traumatisk stress anbefaler vi SSRI, for eksempel sertralin eller paroxetin. Ved tvangslidelse anbefaler vi kognitiv atferdsterapi enten alene eller i kombinasjon med sertralin. Hvis behandling med SSRI ikke gir bedring, anbefaler vi behandlingsforsøk med SNRI (18, 28, 32)

Psykologisk oppfølging og behandling i form av kognitiv atferdsorientert tilnærming (CBT) har vist god effekt på atferd, kognisjon og emosjoner i den generelle psykiatriske populasjonen (33). CBT er en anvendbar behandlingsmodell for ulike psykiatriske lidelser (depresjon og angst). Den har også vist god effekt hos personer med epilepsi og depressive symptomer, til dels også på anfallsfrekvensen (34, 35).

Psykososer hos pasienter med epilepsi klassifiseres etter tidsmessig relasjon til anfall. Iktale psykososer oppstår under et anfall, postiktale psykososer oppstår kort tid, maks. en uke etter anfall, og interiktale psykososer oppstår uavhengig av anfall. Iktale og postiktale psykososer er vanligvis selvbegrensende, og en optimalisering av den antiepileptiske behandlingen vil være første tiltak. Noen postiktale og interiktale psykososer behandles med antipsykotika. Det foreligger ingen kontrollerte studier av effekten av antipsykotika hos denne pasientgruppen. Basert på klinisk erfaring vil vi fraråde bruk av klozapin, i noen grad også olanzapin som kan senke anfallsterskelen. Risperidon, men også andre atypiske antipsykotika, kan brukes under tett klinisk oppfølging (18, 28, 36).

Personer med alvorlig psykiatrisk lidelse (for eksempel bipolar lidelse, psykose eller dyp depresjon) og epilepsi bør utredes og behandles i lokalt psykiatrisk hjelpeapparat (DPS), helst i tett samarbeid med behandlende nevrolog.

### **Barseldepresjon**

Barseldepresjon er en depressiv episode med start enten under graviditeten eller innen 12 måneder etter fødsel. I en prospektiv studie fra Norge fant man en økt forekomst av peripartum depresjon og angst blant kvinner med epilepsi sammenlignet med kvinner uten epilepsi. Til tross for at symptomene var sterkere, fikk færre av kvinnene med epilepsi og depresjon eller angst behandling med antidepressiva, og den psykiatriske prognosen var dårligere enn blant dem uten epilepsi (37). Tidligere psykiatriske lidelser og fysiske og eller seksuelt misbruk er blant risikofaktorene. Det anbefales både en vurdering av risikofaktorer og en screening for depresjon under barsel-oppfølging. Behandling følger samme anbefalinger som ellers, men både en bipolar lidelse eller en postpartum psykose burde utelukkes før start av behandlingen. Disse krever en annen behandling og bør håndteres av en psykiater.

### **Suicid, epilepsi og antiepileptika**

I flere studier er det funnet en 3-5 ganger økt risiko for suicid blant personer med epilepsi sammenliknet med den generelle befolkningen (11, 38-40). I en stor dansk populasjonsbasert studie fant man en 3,2 ganger økt risiko i epilepsipopulasjonen (41). Hos personer med epilepsi og samtidig forekommende psykiatrisk sykdom var suicidrisikoen økt 13,7 ganger, justert for demografiske forhold og sosioøkonomisk status. Det var samlet sett høyere forekomst av suicid blant menn, men å ha epilepsi var en sterkere risikofaktor for suicid hos kvinner. Det var spesielt høy risiko for suicid i de første 6 måneder etter at epilepsidiagnosen ble stilt (41). Dette kan bety at noen får en alvorlig depressiv reaksjon i første tiden etter fastsatt diagnose, og at risikoen for suicid avtar med økende sykdomslengde.

Alle pasienter med epilepsi og samtidig forekommende psykiatrisk sykdom bør vurderes i forhold til risiko for suicid. Spørsmålet som omhandler suicidal tanker i NDDI-E, har vist seg å være en god screening for suicidalitet (42). Antiepileptika (AEDs) kan som nevnt ha både positive og negative psykotrope effekter. FDA (U.S. Food and Drug Administration) kom i 2008 ut med en advarsel om at bruk av AED kunne gi en økt risiko for suicid. Meta-analysen som anbefalingen var basert på, ble senere kritisert for forskjellige metodiske svakheter (43). Siden er det gjennomført forskjellige studier med varierende resultater. I fagmiljøer i USA og Europa anbefales det at man tolker resultatene fra meta-analysen med varsomhet. Potensielle ulemper ved å seponere AED ved behandlingstrengende epilepsi i form av økt anfallsfrekvens, anfallsrelaterte ulykker eller SUDEP (sudden unexpected death in epilepsy) vurderes å være større enn en mulig økt suicidrisiko ved behandling med AED.

Selv om bruk av noen AED kan være forbundet med økt risiko for psykiatiske symptomer og selvmordstanker og -atferd, synes den faktiske selvmordsrisiko å være svært lav. Risikoen forbundet med å seponere, ev. ikke starte opp antiepileptisk behandling, vurderes som større og kan føre til alvorlig skade. Suicidalitet ved epilepsi er multifaktorielt betinget. Risikofaktorer inkluderer postiktale selvmordstanker, tidligere og/eller nåværende psykiatrisk lidelse og en familiehistorie med stemningslidelse med suicidforsøk. Lege må vurdere om slike risikofaktorer foreligger, og ved behov henvise pasient til psykiatrisk oppfølging. Personer som trenger AED bør gis slike selv om det kan foreligge selvmordsrisiko. Ved nyoppstartet behandling, eller bytte fra et AED til et annet, bør pasientene informeres om mulige psykiske bivirkninger og rådes til å rapportere eventuelle endringer i stemningsleie og selvmordstanker til behandlende lege (43).

### **Psykososiale aspekter**

Også når det gjelder psykososiale forhold ved epilepsi er det lite litteratur som spesielt omhandler kvinner, men man finner generelt hos personer med epilepsi et lavere utdanningsnivå, oftere problemer med sosial fungering, og problemer i familieliv og arbeidsliv (2, 44-47). I en kanadisk studie undersøkte man psykososiale forhold hos personer med epilepsi 25 år etter anfallsdebut (48). I denne epilepsipopulasjonen fant man at 1/3 sto utenfor arbeidslivet, nesten halvparten hadde hatt atferdsproblemer på skolen, og 80 % av graviditetene hos kvinnene med epilepsi ikke planlagt og var utenfor et stabilt forhold.

Psykososiale problemer har stor betydning for livskvaliteten, og sosial støtte kan oppveie noe av den negative effekten (49, 50). Når kvinner med epilepsi får barn er det viktig å vurdere behovet for tilrettelegging og praktisk støtte som kvinnen/familien kan ha, helst i god tid før fødselen. Både biopsykososiale forhold og legemiddelbruk i svangerskapet er av betydning for den kognitive utviklingen hos barn født av kvinner med epilepsi. Når pre- og perinatale biologiske risikofaktorer kommer i tillegg til sosiale faktorer, synes risikoen for kognitive vansker hos barnet å være særlig stor (51). Det anbefales kontakt med helsesøster/helsestasjon og ev. ergoterapeut ved behov for hjelpemidler (det finnes bl.a. påløpsbrems for barnevogn, epilepsi-/fallalarm, generell tilrettelegging i hjemmet, m.m.).

Rent generelt er det gjerne en nær sammenheng mellom psykososiale og psykiatriske belastninger, og en epilepsi kan forsterke slike belastninger ytterligere. På denne bakgrunn anbefales forebyggende tiltak for pasienter med økt risiko for psykiske/psykososiale vansker. Det kan for eksempel være aktuelt å etablere ansvarsgruppe som involverer ulike lokale instanser over tid (fastlege, barnehage/skole, barnevern, DPS, NAV o.a.), og der noen kjerneinstanser bør være faste medlemmer. Hovedoppgaven for en slik gruppe bør være tilrettelegging og oppfølging av tiltak (ev. etablereindividuell plan), i tillegg til å involvere andre instanser/ samarbeidspartnere ved behov.

#### **Generelle anbefalinger oppsummering:**

##### **GRADE klassifisering: sterk anbefaling, moderat evidens-nivå**

- Hvis det forekommer psykiatriske symptomer, bør man vurdere om disse kan skyldes bivirkninger av antiepileptika (AED). Bytte av legemiddel kan da bedre symptomene, og et AED med positiv psykotrop effekt (som lamotrigin eller valproat) kan for noen være et godt valg.
- Ved behandlingstrengende depresjoner er antidepressiva av typen SSRI og SNRI førstevalg. Disse er effektive, de tolereres vanligvis godt og de påvirker kun unntaksvis anfallsterskelen. Ved behandling med atypiske antipsykotika bør man spesielt unngå klozapin og olanzapin som kan senke anfallsterskelen. Risperidon kan brukes.
- Både antidepressiva, antipsykotika og antiepileptika metaboliseres i stor grad i leveren via P-450 systemet. Det kan gi farmakokinetiske interaksjoner, og dette må man ta hensyn til ved behandlingen.
- Ved alvorlig psykiatrisk lidelse bør pasienten henvises til lokalt psykiatrisk hjelpeapparat.
- En mye omdiskutert meta-analyse fant økt risiko for suicid ved bruk av AEDs. Ved nyoppstartet behandling med AEDs eller ved bytte til annet AED, bør pasientene informeres om mulige psykiske bivirkninger og rådes til å rapportere eventuelle endringer i stemningsleie og selvmordstanker til behandlende lege.
- Det er økt risiko for suicid i epilepsipopulasjonen generelt, og denne risikoen øker ved samtidig forekommende psykiske lidelser. Personer med epilepsi bør følges opp med tanke på dette.

##### **GRADE klassifisering: moderat anbefaling, lavt evidens-nivå**

- Både ved depresjon og angst kan psykoterapi som kognitiv adferdsorientert tilnærming (CBT) være et godt alternativ, evt. tillegg, for noen personer.

---

**Referanser**

1. Sillanpää M, Schmidt D. Long-term employment of adults with childhood-onset epilepsy: A prospective population-based study. *Epilepsia* 2010; 51:1053-60.
2. Sillanpää M, Jalava M, Kaleva O, Shinnar S. Long-term prognosis of seizures with onset in childhood. *N Engl J Med* 1998; 338:1715-22.
3. Tellez-Zenteno JF, Patten SB, Jetté N, Williams J, Wiebe S. Psychiatric comorbidity in epilepsy: A population-based analysis. *Epilepsia* 2007; 48:2336-44.
4. LaFrance WC Jr, Kanner AM, Hermann B. Psychiatric comorbidities in epilepsy. *Int Rev Neurobiol.* 2008; 83:347-83.
5. Ettinger A, Reed M, Cramer J. Epilepsy impact project group: depression and comorbidity in community-based patients with epilepsy or asthma. *Neurology* 2004; 63:1008-14.
6. Altshuler L. Depression and epilepsy. I: Devinsky O, Theodore WH, red. *Epilepsy and behavior.* New York: Wiley-Liss 1991:47-65.
7. Kanner AM, Schachter SC, Barry JJ, Hesdorffer DC, Mula M, Trimble M, Hermann B, Ettinger AE, Dunn D, Caplan R, Ryvlin P, Gilliam F, LaFrance WC Jr. Depression and epilepsy: epidemiologic and neurobiologic perspectives that may explain their high comorbid occurrence. *Epilepsy Behav.* 2012;24:156-68.
8. Gilliam F. Optimizing health outcomes in active epilepsy. *Neurology* 2002; 58 (Suppl 5):9-19.
9. Cramer JA, Blum D, Reed M, Fanning K. The influence of comorbid depression on seizure severity. *Epilepsia* 2003; 44:1578-84.
10. Fiest KM, Patten SB, Altura KC, Bulloch AG, Maxwell CJ, Wiebe S, Macrodimitris S, Jetté N. Patterns and frequency of the treatment of depression in persons with epilepsy. *Epilepsy Behav.* 2014; 39:59-64.
11. Fazel S, Wolf A, Långström N, Newton CR, Lichtenstein P. Premature mortality in epilepsy and the role of psychiatric comorbidity: a total population study. *Lancet* 2013; 382(9905):1646-54.
12. Kanner AM. Do psychiatric comorbidities have a negative impact on the course and treatment of seizure disorders? *Curr Opin Neurol.* 2013 Apr; 26(2):208-13.
13. Karouni M, Arulthas S, Larsson PG, Rytter E, Johannessen SI, Landmark CJ. Psychiatric comorbidity in patients with epilepsy: a population-based study. *Eur J Clin Pharmacol.* 2010;66:1151-60.
14. Barry JJ, Ettinger AB, Friel P, Gilliam FG, Harden CL, Hermann B, Kanner AM, Caplan R, Plioplys S, Salpekar J, Dunn D, Austin J, Jones J. Consensus statement: The evaluation and treatment of people with epilepsy and affective disorders. *Epilepsy Behav* 2008;13:S1-S29.
15. Gaus V, Kiep H, Holtkamp M, Burkert S, Kendel F. Gender differences in depression, but not in anxiety in people with epilepsy. *Seizure* 2015; 32:37-42.
16. Wilner AN, Sharma BK, Soucy A, Thompson A, Krueger A. Common comorbidities in women and men with epilepsy and the relationship between number of comorbidities and health plan paid costs in 2010. *Epilepsy Behav* 2014; 32:15-20.
17. Gilliam FG, Barry JJ, Hermann BP, Meador KJ, Vahle V, Kanner AM. Rapid detection of major depression in epilepsy; a multicenter study. *Lancet Neurol* 2006; 5:399-405.
18. Kerr MP, Mensah S, Besag F, de Toffol B, Ettinger A, Kanemoto K, Kanner A, Kemp S, Krishnamoorthy E, LaFrance WC Jr, Mula M, Schmitz B, van Elst LT, Trollor J, Wilson SJ; International League of Epilepsy (ILAE) Commission on the Neuropsychiatric Aspects of Epilepsy. International consensus clinical practice statements for the treatment of neuropsychiatric conditions associated with epilepsy. *Epilepsia* 2011;52(11):2133-8.
19. Henning O, Nakken KO. Epilepsi og Depresjon. *Tidsskr Nor Laegeforen.* 2011;131:1298-301.
20. de Oliveira GN, Lessa JM, Gonçalves AP, Portela EJ, Sander JW, Teixeira AL. Screening for depression in people with epilepsy: comparative study among neurological disorders depression inventory for epilepsy (NDDI-E), hospital anxiety and depression scale depression subscale



- (HADS-D), and Beck depression inventory (BDI) *Epilepsy Behav.* 2014 May; 34:50-4. doi: 10.1016/j.yebeh.2014.03.003. Epub 2014 Mar 28.
21. <http://nevro.legehandboka.no/handboken/skjema/skarings skjema/beck-depression-inventory-bdi>
  22. <http://nevro.legehandboka.no/handboken/skjema/skarings skjema/hospital-anxiety-and-depression-scale-had/>
  23. Micoulaud-Franchi JA, Lagarde S, Barkate G, Dufournet B, Besancon C, Trébuchon-Da Fonseca A, Gavaret M, Bartolomei F, Bonini F, McGonigal A. Rapid detection of generalized anxiety disorder and major depression in epilepsy: Validation of the GAD-7 as a complementary tool to the NDDI-E in a French sample. *Epilepsy Behav.* 2016 Apr; 57(Pt A):211-6. doi: 10.1016/j.yebeh.2016.02.015. Epub 2016 Mar 16.
  24. [https://www.kognitiv.no/tool\\_pdf/gad-7/](https://www.kognitiv.no/tool_pdf/gad-7/)
  25. <https://nhi.no/skjema-og-kalkulatorer/kalkulatorer/psykiatri/montgomery-and-aasberg-depression-rating-scale-madrs/>
  26. Mula M, Monaco F. Antiepileptic drugs and psychopathology of epilepsy: an update. *Epileptic Disord* 2009; 11:1-9.
  27. Kanner AM, Gidal BE. Pharmacodynamic and pharmacokinetic interactions of psychotropic drugs with antiepileptic drugs. *International review of neurobiology* 2008;88:397-416.
  28. Mula M. The pharmacological management of psychiatric comorbidities in patients with epilepsy. *Pharmacological Research* 2016; 107:147-53
  29. Maguire MJ, Weston J, Singh J, Marson AG. Antidepressants for people with epilepsy and depression. *Cochrane review* 2014
  30. Kanner AM. The treatment of depressive disorders in epilepsy: what all neurologists should know. *Epilepsia.* 2013;54 Suppl 1:3-12.
  31. Johannessen Landmark C, Henning O, Johannessen SI. Proconvulsant effects of antidepressants - What is the current evidence? *Epilepsy Behav.* 2016;61:287-91.
  32. Mula M. Treatment of anxiety disorders in epilepsy: An evidence-based approach. *Epilepsia* 2013; 54(Suppl.1):13-8.
  33. Agras WS. Behavioral therapy. I: Sadock BJ, editor. *Comprehensive textbook of psychiatry*/VI. Baltimore: Williams&Wilkins, 1995:1788-807.
  34. Gilliam FG, Black KJ, Carter J, Vahle V, Randall A, Sheline Y, Tsai W-Y, Lustman P. Depression and health outcomes in epilepsy: a randomized trial. Presented at the 61<sup>st</sup> annual meeting of the American Academy of Neurology: 25 April-02 May 2009, Seattle, Washington, USA.
  35. McLaughlin DP1, McFarland K. A randomized trial of a group based cognitive behavior therapy program for older adults with epilepsy: the impact on seizure frequency, depression and psychosocial well-being. *J Behav Med.* 2011; 34(3):201-7.
  36. Roy K, Balon R, Penumetcha V, Harrison Levine B. Psychosis and Seizure Disorder: Challenges in Diagnosis and Treatment. *Curr Psychiatry Rep* 2014; 16:509.
  37. Bjørk MH, Veiby G, Reiter SC, Berle JØ, Daltveit AK, Spigset O, Engelsen BA, Gilhus NE. Depression and anxiety in women with epilepsy during pregnancy and after delivery: a prospective population-based cohort study on frequency, risk factors, medication, and prognosis. *Epilepsia* 2015;56(1):28-39.
  38. Bell GS, Mula M, Sander JW. Suicidality in people taking antiepileptic drugs: What is the evidence? *CNS Drugs* 2009;23:281-292.
  39. Tian N, Cui W, Zack M, Kobau R, Fowler KA, Hesdorffer DC. Suicide among people with epilepsy: A population-based analysis of data from the U.S. National Violent Death Reporting System, 17 states, 2003-2011. *Epilepsy Behav.* 2016;61:210-7.
  40. Hesdorffer DC, Ishihara L, Webb DJ, Mynepalli L, Galwey NW, Hauser WA. Occurrence and Recurrence of Attempted Suicide Among People With Epilepsy. *JAMA Psychiatry.* 2016;73(1):80-6.

41. Christensen J, Vestergaard M, Mortensen PB, Agerbo E. Epilepsy and risk of suicide: a population-based case-control study. *Lancet Neurol* 2007; 6:693-98.
42. Mula M, McGonigal A, Micoulaud-Franchi JA, May TW, Labudda K, Brandt C. Validation of rapid suicidality screening in epilepsy using the NDDIE. *Epilepsia* 2016; 57(6):949-55.
43. Mula M., Kanner A.M., Schmitz B., Schachter S. Antiepileptic drugs and suicidality: an expert consensus statement from the Task Force on Therapeutic Strategies of the ILAE Commission on Neuropsychobiology. *Epilepsia* 2013; 54:199–203
44. Baker GA, Spector S, McGrath Y, Soteriou H. Impact of epilepsy in adolescence: a UK controlled study. *Epilepsy & Behavior* 2005; 6:556-62.
45. Koponen A, Seppälä U, Eriksson K, Nieminen P, Uutela A, Sillanpää M, Hyvärinen L, Kälviäinen R. Social Functioning and Psychological Well-Being of 347 Young Adults with Epilepsy Only- Population-Based, Controlled Study from Finland. *Epilepsia* 2007; 48:907-12.
46. Mula M, Sander JW. Psychosocial aspects of epilepsy: a wider approach. *BJPsych Open* 2016;2:270-274.
47. Beghi E. Addressing the burden of epilepsy: Many unmet needs. *Pharmacol Res.* 2016; 107:79-84.
48. Camfield CS, Camfield PR. Juvenile myoclonic epilepsy 25 years after seizure onset. A population-based study. *Neurology* 2009; 73:1041-45.
49. Suurmeijer TP, Reuvekamp MF, Aldenkamp BP. Social functioning, psychological functioning and quality of life in epilepsy. *Epilepsia* 2001;42:1160-8.
50. Charyton C, Elliott JO, Lu B, Moore JL. The impact of social support on health related quality of life in persons with epilepsy. *Epilepsy & Behavior* 2009;16:640-45.
51. Titze K, Koch S, Helge H, Lehmkuhl U, Rauh H, Steinhausen H-C. Prenatal and family risks of children born to mothers with epilepsy: effects on cognitive development. *Dev Med Child Neurol* 2008;50:117-22.

## Kapittel 4

### Prekonseptjonell rådgivning, fosterskader, svangerskap og fødsel

Marte Helene Bjørk, PhD, førsteamanuensis/konstituert overlege, spesialist i neurologi, Klinisk Institutt 1, Universitetet i Bergen og Nevrologisk avdeling, Haukeland Universitetssykehus

Hedvig Nordeng, Dr.Philos.Cand.Pharm. Professor, Farmasøytisk institutt, Universitetet i Oslo

Silje Alvestad, PhD. Overlege, spesialist i neurologi, Spesialsykehuset for Epilepsi, Oslo Universitetssykehus

Gyri Veiby. PhD. Overlege, spesialist i neurologi, Nevrologisk avdeling, Haukeland Universitetssykehus

Camilla Margrethe Friis, Phd, Overlege, spesialist i gynekologi og obstetikk, Kvinneklinikken,obstetrisk seksjon, Oslo universitetssykehus.

Espen Benjaminsen, Overlege, spesialist i nevrologi, Nordlandssykehuset Bodø

Kim Danielsson, Lege i spesialisering i gynekologi og obstetikk/PhD kandidat, Klinisk Institutt 1, Universitetet i Bergen og Kvinneklinikken, Haukeland Universitetssykehus

Arne Reimers, dr. philos., førsteamanuensis II, Spesialist i klinisk farmakologi, Avd. for klinisk farmakologi, St. Olavs hospital

Olav Spigset, Overlege/professor, Avdeling for klinisk farmakologi, St Olavs hospital og Institutt for klinisk og molekylær medisin, NTNU

## Anbefalinger (moderate - sterke)

### Prekonseptjonell veiledning

- \* Helst 6 - 12 mnd før svangerskap
- \* Oppstart av ev. behandlingssendringer.

### Kontrollhyppighet

- \* Nevrolog: Raskt etter påvist graviditet, deretter ca. månedlig.
- \* Fødselsmedisin: Henvisning til fostermedisinsk undersøkelse. Ultralyd uke 11 - 14. og uke 17 - 19, og kontroll ved ca. uke 24, 32 og 36.
- \* Fastlege/jordmor: vanlig hyppighet

### Antiepileptika

- \* Monoterapi. Unngå polyterapi med valproat eller topiramet
- \* Lavest mulig dose
- \* Valproat bør ikke brukes med mindre andre legemidler ikke gir anfallskontroll. Unngå doser >700 mg.
- \* Serumkonsentrasjonsmålinger før graviditet, etter graviditetspåvisning og så minimum månedlig.
- \* Oppjuster dosen ved konsentrasjonsfall >30 % av utgangsverdi eller ved anfall.
- \* Ved oppjustering av dosen nedjustering raskt etter fødsel.

### Vitamintilskudd

- \* Folsyre (4 - 5 mg) fra prevensjon avsluttes til utgangen av første trimester. Deretter 0,4 mg resten av svangerskap.
- \* 1 mg K vitamin (K1) subcutant til barnet rett etter fødsel

### Fødsel

- \* Tilgjengelig nevrologisk kompetanse
- \* Stesolid/Buccolam i beredskap
- \* Antiepileptika tas til vanlige tider. Unngå stress, hypoglykemi, søvndeprivasjon og lang trykktid.
- \*CTG overvåkning av fosteret.

### Psykososiale aspekter

- \* Sjekk for depresjon og risikofaktorer psykisk sykdom før og etter svangerskap
- \* Informasjon om sikkerhet for barnet etter fødsel

## Introduksjon

I Norge føder 400 kvinner med epilepsi barn hvert år. En fødeavdeling med 2000 fødsler vil ha 10 - 14 fødende med epilepsi årlig. De fleste kvinner med epilepsi har en ukomplisert graviditet og fødsel, og føder friske barn. Med god oppfølging før, under og etter svangerskapet kan over 90 % gjennomføre et svangerskap uten vesentlige problemer. Likeledes kan opptil 80 % regne med uendret anfallsfrekvens under svangerskapet, og rundt 60 % er anfallsfrie.

Antiepileptika kan være fosterskadelig. De fleste gravide med epilepsi behandles med legemidler i svangerskapet, fordi sykdommen i seg selv kan være en større risiko for mor og barn enn medisiner. Opptil 8 av 10 svangerskap hos kvinner med epilepsi er ikke planlagt. Ved etablert graviditet kan behandlingen i liten grad endres for å forebygge fosterskade. Behandling ut fra et svangerskapsperspektiv er derfor viktig hos alle kvinner i fertil alder med epilepsi. Rådgivning og oppfølging under svangerskapet bør foregå i nært samarbeid mellom fastlege, nevrolog og obstetrikere.

## Litteratursøk [1-4]

Pyramidesøk, UpToDate, PubMed, National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE), Cochrane Database, Royal College of Obstetricians & Gynecologists, danske og svenske retningslinjer.

## Prekonsepsjonell veiledning

Risiko for fosterskade hos barn av kvinner med epilepsi kan reduseres ved tidlig veiledning og svangerskapsplanlegging (GRADE lav). Slik informasjon bør gis tidlig, før svangerskapsplanlegging. Nevrologer har et særlig ansvar, men både obstetrikere, fastleger, sykepleiere, jordmor, helsesøstre og annet helsepersonell i kontakt med pasienten bør informere etter beste evne. Informasjonen bør gjentas ved rutinekontroller.

Pårørende/omsorgspersoner bør også informeres.

Kvinnen bør informeres om at hun må ta kontakt med nevrolog minimum 6 til 12 måneder før hun ønsker å bli gravid. Hun skal da få tilbud om prekonsepsjonell veiledning. Det bør legges en plan for optimalisering av behandling og anfallskontroll før graviditet. Preparatvalg, dosering og doseringshyppighet bør vurderes opp mot anfalls- og epilepsitype. Forsvarlighet ved eventuell seponering av antiepileptika bør drøftes (se avsnittet «Farmakoterapi»). Risiko for svangerskapsrelatert psykisk sykdom bør vurderes (kapittel 3). Kvinnen bør informeres om folsyre-, vitamin D- og vitamin K-tilskudd. Kvinnens sosiale og arbeidsmessige situasjon bør drøftes og aktuelle tiltak iverksettes. Risiko for psykisk sykdom under og etter svangerskapet bør kartlegges (se kapittel 3).

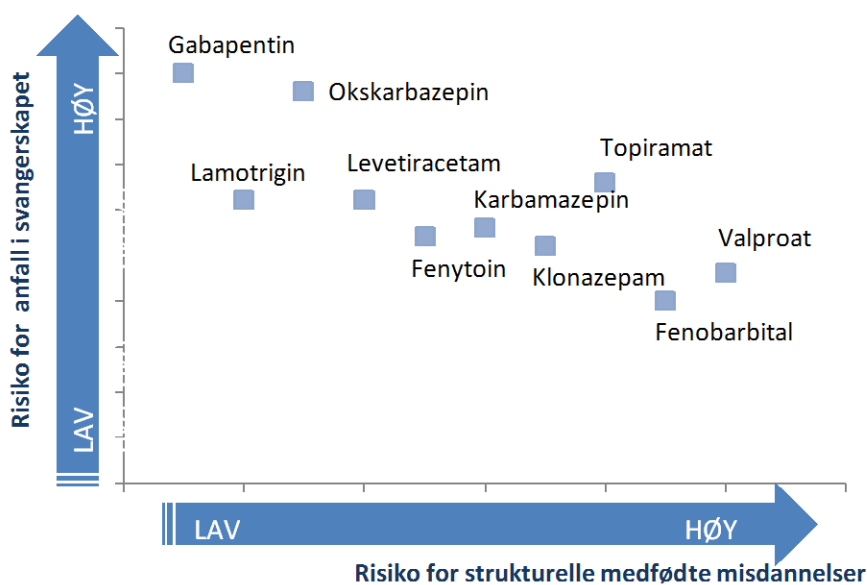
Kvinner med epilepsi kan ha noe redusert fertilitet (kapittel 1). Vanlige retningslinjer for utredning følges.

Risiko for at barnet skal arve foreldrenes epilepsi er avhengig av type epilepsi. Ved symptomatiske fokale epilepsier er risikoen liten (under 5 %). Ved idiopatiske generaliserte epilepsiformer er risikoen høyere (5 – 10 %). Dersom det er flere tilfeller av epilepsi i slekten kan genetisk veiledning være aktuelt.

## Svangerskapets innvirkning på mors epilepsi

**Anfallsfrekvens [5-13]:** Flere faktorer kan påvirke anfallsfrekvens under svangerskapet: hormonelle og andre fysiologiske endringer, endret farmakokinetikk, legemiddellevelse, søvndeprivasjon og psykososiale forhold. De fleste kvinner med epilepsi (54 – 80 %) opplever en uendret anfallsfrekvens, mens et mindretall opplever økt (15 – 32 %) eller redusert (3 – 24 %) anfallsfrekvens i svangerskapet. I en større studie [13] var rundt 60 % av kvinner med epilepsi anfallsfrie i svangerskapet. Det å være anfallsfri i opp mot ett år *før* svangerskapet, gir høy sannsynlighet (84 % - 92 %) for å forbli anfallsfri under svangerskapet (GRADE moderat) Det er sett høyere andel anfallsfrihet ved generalisert epilepsi og katamenial epilepsi, mens polyterapi er assosiert med dårligere anfallskontroll.

Type antiepileptikum har betydning for anfallsfrekvens under svangerskap (Figur 1). I flere studier, ser valproat ut til å gi lavest risiko for anfall (23 – 27 %), sammen med fenobarbital (20 – 29 %), karbamazepin (28 – 38 %) og levetiracetam (32 %), mens lamotrigin (31 – 51 %) og kanskje okskarbazepin har høyere anfallsfrekvens. Seponering av valproat i første trimester, er assosiert med dårligere anfallskontroll, også dersom en starter opp med annet antiepileptikum (GRADE lav).



**Figur 1: Sammenheng mellom anfallsrisiko og risiko for forsterskade med de vanligste antiepileptika [14]. Se også Tabell 1.**

**Anfall under fødsel:** Risiko for anfall er sannsynligvis økt under fødsel og påfølgende døgn sammenlignet med svangerskapet i sin helhet (GRADE lav). Risikoen er like fullt lav (3,5 – 5 % får anfall, men bare 1 – 2 % får generaliserte tonisk-kloniske anfall). De som har vært anfallsfrie gjennom svangerskapet har lavest risiko for anfall under fødsel.

**Status epileptikus:** Forekomsten av status epileptikus ser ikke ut til å øke signifikant under svangerskap (GRADE lav). Status epileptikus forekommer i 0 - 1,8 % av svangerskap hos kvinner med epilepsi, og konvulsiv status i underkant av 1 %.

**Maternell dødelighet [4, 15, 16]:** Kvinner med epilepsi har ti ganger så høy dødelighet under og etter svangerskap og fødsel som andre kvinner. Den absolutte risikoen for maternell død i

pasientgruppen er likevel lav: 80-100 per 100 000 fødsler. De fleste dødsfallene før fødsel er knyttet til «plutselig uventet død ved epilepsi» (SUDEP). Lamotrigin brukere har vært overrepresentert (GRADE lav). Dårlig (forverret) anfallskontroll diskuteres som mulig årsak [17].

**Svangerskapskomplikasjoner**[4]: Generelt har kvinner med epilepsi en liten, men signifikant økt risiko for komplikasjoner i svangerskap og fødsel (GRADE moderat). Dette gjelder hypertensive komplikasjoner, blødning i svangerskapet, induksjon, keisersnitt, for tidlig fødsel (<37 uker), lav fødselsvekt og postpartum-blødning sammenlignet med kvinner uten epilepsi. I forhold til kvinner med epilepsi som ikke brukte antiepileptika, har kvinner som bruker antiepileptika særlig økt risiko for komplikasjoner. Lav fødselsvekt (small for gestational age) har vært rapportert særlig for barn eksponert for topiramat og zonisamid, og da særlig i 3. trimester[18].

Overvekt øker særligrisikoen for svangerskapskomplikasjoner hos kvinner med epilepsi [19]. Overvektige kvinner med epilepsi bør derfor følges spesielt nøye opp.

## Fosterskade

**Epilepsianfall** [3, 20-22] Generaliserte tonisk kloniske anfall (GTK) kan gi oksygenmangel hos fosteret, og fysisk skade av morkake eller hinner. De fleste studier finner ingen klar sammenheng mellom enkeltstående anfall og fosterskade eller -død, men mange GTK under graviditeten kan antageligvis påvirke fosterutvikling negativt (GRADE lav). GTK anfall er også relatert til økt forekomst av svangerskaps- og fødselskomplikasjoner. Fosterdød etter status epileptikus er rapportert.

**Fosterdød**: Lett men signifikant økt risiko for fosterdød hos barn eksponert for antiepileptika i fosterlivet sammenlignet med ueksponerte barn er funnet i amerikanske (OR 1,3, 95 % KI: 1.2 - 1.4)[16], men ikke i danske data [23]. Risikoen ser ut til å være høyest ved polyterapi [22].

**Medfødte misdannelser** [24-26]: I den generelle befolkningen er risikoen for fosterskader 2-4 %, mens den hos kvinner med epilepsi og bruker antiepileptika er 3-10 %. I noen tilfeller er det snakk om mindre misdannelser, men også større skader forekommer, f.eks. hjerte/kar-misdannelser, spina bifida, leppe-kjeve-ganespalte, hypospadi og skjelett-misdannelser. Hjertemisdannelser er hyppigst. Valproat og karbamazepin er særlig assosiert med nevrallrørsdefekter.

Risikoen for medfødte misdannelser hos barn utsatt for antiepileptika i svangerskapet er firedoblet hvis det forekommer misdannelser i familien. Forekomsten av misdannelser er også relatert til kombinasjonsterapi med valproat eller topiramat [25, 26], og til dose. I det Internasjonale antiepileptika-registeret er det funnet lavest forekomst av misdannelser ved bruk av mindre enn 300 mg lamotrigin daglig og mindre enn 400 mg karbamazepin daglig, henholdsvis 2 % og 3 % [6, 27]. Den høyeste forekomsten av misdannelser er funnet blant kvinner som har brukt mer enn 1500 mg valproat daglig, 23 %. Risiko for misdannelser er ikke signifikant forskjellig hos barn født av kvinner som har brukt under 700 mg valproat daglig – sammenliknet med kvinner som har brukt over 400 mg karbamazepin eller over 300 mg lamotrigin daglig. En Cochrane-litteraturoversikt fra 2016 konkluderte med at det ikke var registrert økt risiko for større strukturelle misdannelser etter bruk av gabapentin, levetiracetam, okskarbazepin, primidon eller zonisamid, men at data grunnlaget for disse antiepileptika var betydelig mer sparsommelig enn for andre antiepileptika. De fant en signifikant økt risiko for hjertemisdannelser etter bruk av fenobarbital og økt risiko for neuralrørsdefekter, hjertemisdannelser, kraniofaciale- og skjelett-misdannelser og misdannelser i armer/ben etter eksponering for valproat sammenlignet med bruk av andre antiepileptika [24].

**Tabell 1. Fosterskadelighet av antiepileptika [14, 24, 28-31]**

	Risiko for større misdannelser	Hyppigst forekommende misdannelser
Gabapentin	< 1 %	-
Lamotrigin	2–4 %	Leppe-kjeve-ganespalte. Doseavhengig, liten risiko < 300 mg/døgn
Levetiracetam	~1-2 %	-
Klonazepam	~3 %	-
Karbamazepin	1–6 %	Nevralrørsdefekter, hjertemisdannelser, kraniofaciale misdannelser, hypospadi
Okskarbazepin	2 -4 %	Nevralrørsdefekter
Fenytoin	3–10 %	Føtalt hydantion syndrom (misdannelser i ansikt, fingre, vekst, nevroutvikling) hjertemisdannelser, leppe-kjeve-ganespalte, urogenitale
Fenobarbital	6–10 %	Hjertemisdannelser, leppe-kjeve-ganespalte. Doseavhengig; økt risiko ≥ 150 mg/døgn
Topiramamat	4 -8 %	Redusert fostervekst, leppe-kjeve-ganespalte
Valproat	~10 %	Nevralrørsdefekter, hypospadi, hjertemisdannelser, leppe-kjeve-ganespalte, nevroutviklingsforstyrrelser. Doseavhengig; økt risiko ≥ 700 mg/døgn

**Nevroutvikling** [32-36]: Barn av kvinner som har brukt valproat under svangerskapet har gjennomsnittlig ca. 10 færre IQ poeng enn barn av kvinner uten epilepsi og barn av kvinner som bruker karbamazepin, fenytoin og lamotrigin (GRADE høy). Dette er tilstrekkelig til å kunne påvirke utdanning og arbeidsliv i signifikant grad. IQ reduksjon er særlig sett ved doser > 700 - 800 mg/døgn, men ingen «sikker dose» er funnet (GRADE høy). Polyterapi øker risikoen for dårligere kognisjon hos barnet, spesielt dersom valproat inngår i kombinasjonsbehandlingen (GRADE moderat). Karbamazepineksponering i svangerskapet gir sannsynlig ingen eller liten reduksjon av global IQ sammenlignet med barn som ikke er eksponert for antiepileptika (GRADE moderat). Spesifikke kognitive egenskaper, som språkfunksjon, kan imidlertid være dårligere hos barna (GRADE lav). Eksponering for lamotrigin eller fenytoin gir sannsynligvis ikke signifikant reduksjon i IQ hos barnet (GRADE lav). Kognisjon etter svangerskapseksponering for andre antiepileptika er i liten grad undersøkt. I en mindre pasientserie [35, 36] hadde barn eksponert for levetiracetam i fosterlivet normal utvikling sammenlignet med barn eksponert for valproat samt friske kontroller (GRADE lav). To små studier av barn eksponert for topiramamat har vist motstridende resultater [37, 38].

Økt forekomst av autisme-spekter-tilstander, ca. 5 - 15 %, er rapportert hos barn eksponert for valproat (GRADE høy). Det er ikke sett signifikant økt forekomst av autisme etter eksponering for karbamazepin, lamotrigin, okskarbazepin eller klonazepam når analysene er justert for konfundere (GRADE moderat).

**Ubehandlede kvinner med epilepsi:** Det er ikke vist flere misdannelser eller uheldig nevroutvikling hos barn av kvinner med epilepsi sammenlignet med andre barn dersom mor ikke bruker antiepileptika under svangerskapet (GRADE høy).

## Farmakoterapi

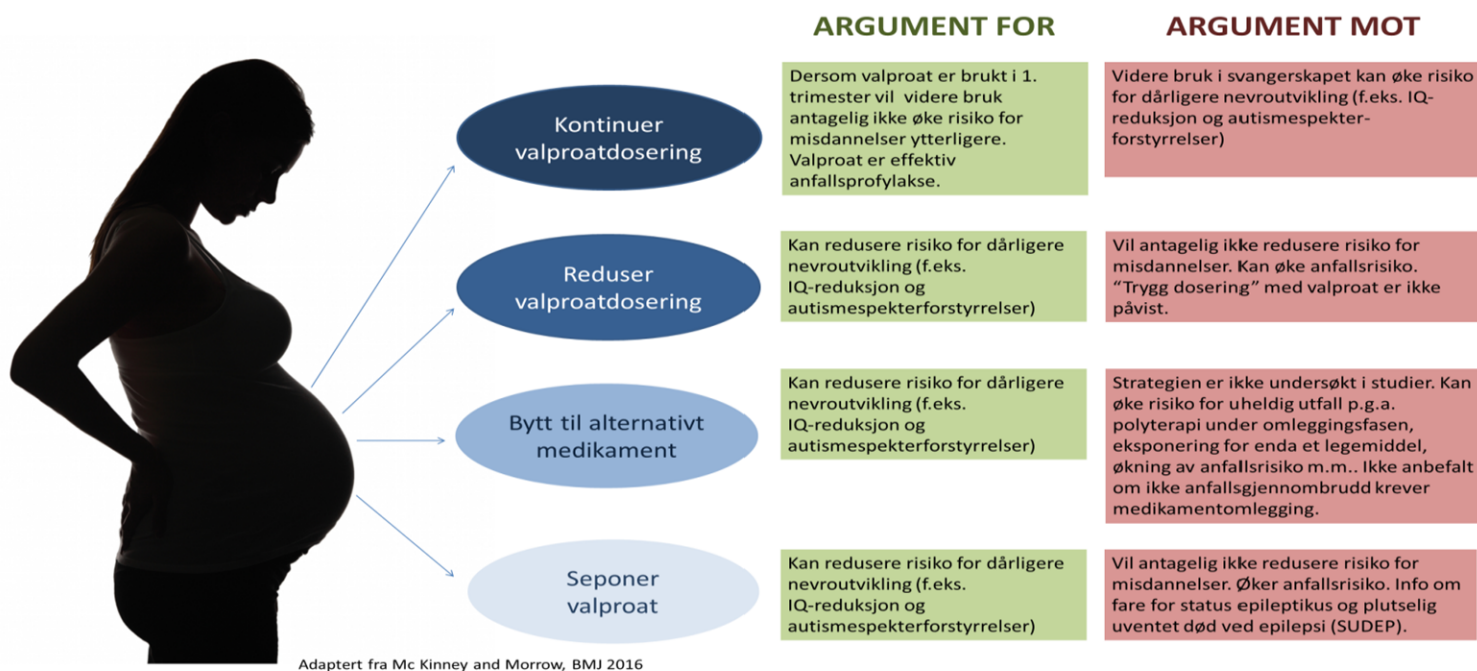
Epilepsibehandling under graviditet skal gjennomføres i samråd med nevrolog og med regelmessige kontroller gjennom svangerskapet med oppstart så tidlig som mulig. Graviditet bør planlegges til en periode med god anfallskontroll.

Dersom kvinnen har milde, fokale eller svært sjeldne anfall kan antiepileptika seponeres i forkant av graviditet. I så tilfelle bør man tilstrebe en observasjonsperiode forut for konsepsjon med henblikk på anfallsforverring, ideelt sett 9-12 mnd. Årsak til og type epilepsi, EEG funn, antall år med anfallsfrihet og type legemiddel bør tas med i vurderingen. Ved aktiv epilepsi og fortsatt risiko for anfall anbefaler vi at antiepileptika kontinueres gjennom svangerskapet. Dette forutsetter informert samtykke fra kvinnen, der fordeler versus potensiell teratogen risiko ved farmakologisk behandling presenteres på en balansert måte. Bruk absolutte risikoestimer framfor relative tall for å hindre unødig engstelse.

Planlagte endringer i legemiddelregimet bør gjennomføres i god tid før graviditet. Ved nydiagnostisert epilepsi er det aktuelt å starte med antiepileptika under selve svangerskapet. Ved anfallsforverring vil man vanligvis velge å øke dose, eventuelt skifte til et annet legemiddel. Hvis mulig, bør man for alle fertile kvinner velge et antiepileptikum med sannsynlig lavt teratogent potensiale (se tabell 1). Lamotrigin og levetiracetam benyttes ofte under graviditet grunnet lav risiko for misdannelser. Man bør likevel være oppmerksom på at risiko for sjeldne misdannelser og kognitive langtidseffekter i liten grad er kartlagt. Det anbefales lavest mulig effektiv dose forut for svangerskapet (anbefaling sterk, GRADE Middels). Monoterapi bør foretrekkes (anbefaling moderat, GRADE Middels-Lav), særlig må polyterapi-kombinasjoner med valproat og topiramamat unngås (anbefaling sterk). Det anbefales også tilbakeholdenhet overfor nyere antiepileptika med ukjent teratogent potensiale (anbefaling moderat, GRADE Lav).

**Valproat:** De europeiske og norske legemiddelmyndighetene angir at valproat ikke skal benyttes hos fertile kvinner og under graviditet, med mindre man ved nøye utprøving av andre antiepileptika ikke oppnår anfallskontroll, eller andre antiepileptika gir bivirkninger (anbefaling sterk, GRADE Middels-Høy). Dersom valproat likevel benyttes, bør dosen være lavere enn 700 - 800 mg (anbefaling sterk, GRADE Middels-Høy). Kvinnen bør informeres grundig. Dersom kvinnen blir gravid mens hun behandles med valproat, anbefaler vi ikke omlegging til et annet antiepileptikum under graviditeten, med mindre anfallssituasjonen tilsier behov for terapiendring. Dosereduksjon eller seponering kan vurderes, men dette vil ikke anfallsrisiko signifikant (Figur 2). Serumkonsentrasjonen av fritt valproat bør følges nøye, da det er det mest nøyaktige målet på eksponering av valproat i kroppen [6, 39] Oversikt over analysemuligheter i Norge og rekvisisjonsskjema: [www.farmakologiportalen.nok](http://www.farmakologiportalen.nok)





**Figur 2: Håndtering av kvinner som blir uventet gravid under bruk av valproat**

### Farmakokinetikk [40-43]

Under et svangerskap er det flere forhold som vil påvirke et legemiddels konsentrasjon. Blodvolumet øker med rundt 50 % og det økte distribusjonsvolum medfører lavere serumkonsentrasjon av en rekke antiepileptika. Under et svangerskap øker også aktiviteten til flere leverenzymmer, og den glomerulære filtrasjonsraten. Selv om de fleste antiepileptika først og fremst metaboliseres i leveren, kan den økte renale utskillelsen ha betydning for konsentrasjonen av eksempelvis topiramamat og levetiracetam. Mange gravide plages av svangerskapskvalme, og oppkast vil kunne medføre at opptak, av legemidler fra mage tarm kanalen blir redusert. Alvorlig dehydrering og vekt tap som ved hyperemesis gravidarum vil kunne påvirke serumkonsentrasjonen av enkelte antiepileptika.

**Tabell 2. Endring i serumkonsentrasjon i svangerskapet for de vanligste antiepileptika [44-46]**

Stor endring i serumkonsentrasjonen		Middels endring i serumkonsentrasjonen		Liten endring i serumkonsentrasjonen	
Lamotrigin	↓ > 50 %	Levetiracetam	↓ 40 %	Karbamazepin	↓ 10- 40 %
Fenytoin	↓ > 50 %	Okskarbazepin	↓ 30 - 40 %		
Fenobarbital	↓ > 50 %	Topiramamat	↓ 30 - 40 %		
Valproat	↓ > 50 %				

**Serumkonsentrasjonsmålinger [42, 46]:** Vi anbefaler månedlig kontroll av serumnivå gjennom svangerskapet, men dette må tilpasses individuelt gjerne i samarbeid med fastlege (anbefaling moderat, GRADE Lav). Hyppige serumkonsentrasjonsmålinger er særlig viktige hos gravide som bruker antiepileptika der man kan forvente middels til store endringer i

serumkonsentrasjon og hos pasienter med anfall i svangerskapet, med lav etterlevelse eller med svangerskapskomplikasjoner. For enkelte antiepileptika (lamotrigin, okskarbazepin, levetiracetam) kan man forvente fall i serumnivå i svangerskapet, spesielt fra 2. trimester og utover (Tabell 2). I slike tilfeller vil det være rimelig å titrere opp dosering inntil man nærmer seg prekonseptjonelt serumnivå. Dette er særlig viktig dersom tidligere sykehistorie tilsier risiko for anfallsresidiv ved svingninger i serumnivå (anbefaling moderat, GRADE Lav). Man må da påse tilsvarende dosereduksjon i etterkant av fødsel, for å unngå høye serumnivåer i postpartum perioden. Oftest kan en slik dosereduksjon gjennomføres relativt raskt de første 7 dager postpartum. Hos kvinner der tidligere erfaring tilsier lav anfallsrisiko, bør man kunne tolerere lavere serumnivåer enn forut for svangerskapet (anbefaling moderat, GRADE Lav). Måling av frie konsentrasjoner kan være aktuelt for karbamazepin, fenytoin og valproat [47]

**Lamotrigin:** For pasienter som bruker lamotrigin, bør serumkonsentrasjonen måles hver måned. Dosen kan justeres opp med 50 mg hver annen uke hvis serumkonsentrasjon synker med mer enn 30 % eller faller til under 10 µmol/l. Klinisk erfaring tyder på at fallet i serumkonsentrasjon er særlig uttalt i perioden fra første til andre trimester. Det er vanskelig å forutsi grad av endring hos den enkelte pasient.

Hvis doseøkningen under graviditet er over 50 mg, må døgndosen reduseres med 50 mg hver 3.-5. dag etter fødselen inntil dosen er tilbake til utgangsdosen. Første dosereduksjon dagen etter fødselen. Serumkonsentrasjon måles ideelt sett etter hver dosereduksjon (anbefaling moderat, GRADE Lav).

## Vitamintilskudd

**Folsyretilskudd** [2, 3, 48]: Flere antiepileptika reduserer nivået av folat (GRADE moderat) og graviditet øker folatbehovet. Lav folatstatus hos mor er assosiert med fosterskade, mens folsyretilskudd før konsepsjon og i første trimester reduserer risiko for nevrallrørsdefekter hos kvinner uten epilepsi (GRADE høy). Hos kvinner som bruker antiepileptika, er manglende perikonseptjonelt folsyretilskudd og/eller dårlig folatstatus assosiert med høyere risiko for autistiske trekk hos barnet, og med lavere IQ [49, 50]. Oppstart med tilskudd senere i svangerskapet har ikke vist positiv effekt. Flere oversiktsartikler anbefaler 0,4 mg folsyretilskudd fast til *alle* fertile kvinner som bruker antiepileptika uavhengig av svangerskap. Metylmalonsyre og B12 bør kontrolleres under behandling. Optimal folsyredose i svangerskapet for kvinner som bruker antiepileptika er uavklart. Vi anbefaler 4-5 mg fra prevensjon avsluttes og ut første trimester. Fra annet trimester anbefaler vi 0,4 mg. Folsyre NAF (1 mg) og Folsan (5 mg) utskrives på resept, sistnevnte krever godkjenningsfritak.

**Vitamin D:** Pasienter som bruker antiepileptika har økt risiko for vitamin D-mangel. D-vitaminmangel under svangerskapet i normalbefolkningen er assosiert med blant annet preeklampsi, svangerskapsdiabetes og lav fødselsvekt. En nylig Cochrane-oversikt basert på flere randomiserte kontrollerte intervensjonsstudier konkluderer med at rutinemessig D-vitamintilskudd (uten kalsium) under svangerskapet kan redusere risiko for disse komplikasjonene [51]. Studiene hadde imidlertid moderat-svært lav kvalitet, og undersøkt D-vitamin dose varierte betydelig. Dersom mor har et sunt kosthold, kan et alternativ til rutinemessig tilskudd være måling av 25-hydroxyvitamin D når graviditet planlegges/ved første svangerskapskontroll

**Vitamin K** [2, 52, 53]: Tradisjonelt har 10 mg (enkelte kilder anbefaler 20 mg) peroralt K1 tilskudd vært anbefalt i siste del av graviditeten for kvinner som bruker enzyminduserende antiepileptika (karbamazepin, fenytoin, fenobarbital). Bakgrunnen er enkelt-kasuistikker med blødningskomplikasjoner hos barn av kvinner som brukte disse legemidlene. Signifikant økt blødningsrisiko ble imidlertid ikke bekreftet i to studier der barnet fikk 1 mg vitamin K1 etter

fødselen [53, 54] (GRADE moderat). En bør påse at fødeavdelingen er informert om injeksjon av K vitamin etter fødselen for alle barn eksponert for antiepileptika under svangerskapet. 10 mg Vitamin K tabletter fås på godkjenningsfritak (Vitacon).

### **Oppfølging i svangerskapet**

Kvinnen bør så tidlig som mulig (ved 6-8 ukers graviditet) få time på fødepoliklinikk med ultralyd for å fastslå graviditetens lengde. Ved fødepoliklinikken legges videre en plan for obstetrisk oppfølging basert på en individuell vurdering. Det planlegges tilvekstkontroll og biofysisk vurdering av fosteret vanligvis ved uke 24, 32 og 36. En individuell fødeplan er ofte hensiktsmessig. Mulighet for amming bør avklares. Den generelle svangerskapskontroll hos fastlege/jordmor kan følge vanlig kontroll-hyppighet (hver 4. uke til 32. uke, deretter hver 2. uke til 36. uke og så ukentlige kontroller).

I henhold til gjeldende forskrifter har gravide som har brukt potensielt fosterskadelige legemidler under svangerskapet rett til fostervannsprøve. I praksis er det nå tidlig ultralyd som tilbys. Kvinner med epilepsi som har brukt antiepileptika bør derfor henvises til fostermedisinsk utredning (starter i svangerskapsuke 11 - 14). Utredningen skal forutgå av en genetisk veiledning for å gi kvinnen en klar forståelse av hva en tidlig ultralyd kan gi av tilleggsinformasjon, samt undersøkelsens begrensninger og risiko. Kvinnen kan ha rett til prenataldiagnostikk som går utover den spesifikke retten hun har pga. medikamentbruk. Denne typen prenataldiagnostikk vil i hovedsak dreie seg om kromosomavvik og tilbys alle kvinner som har økt risiko for dette (høy alder, tidligere barn med kromosomavvik eller familiær risiko). De undersøkelsene som her brukes er måling av nakketranslucens med ultralyd kombinert med blodprøve der det gjøres en såkalt duo-test. Fostervannsprøve eller chorionbiopsi kan også være aktuelt.

Kvinner med epilepsi tilbys ny utvidet "malformasjonsrettet" ultralydundersøkelse ved 17 til 19 ukers svangerskapslengde. I henhold til lov om bioteknologi skal ultralydundersøkelsene foretas på 3. linje nivå.

### **Fødsel**

De aller fleste kvinner med epilepsi kan føde vaginalt. Hyppige anfall mot slutten av svangerskapet kan være en indikasjon for keisersnitt, men ellers er indikasjonene som for gravide ellers. Man tilstreber å avvente spontan fødsel. Indikasjonene for induksjon av fødsel er som for andre gravide. Stress og søvnmangel mot slutten av svangerskapet kan være anfallsfremkallende, og det må tillegges vekt ved vurdering av induksjon. Gravide med epilepsi er en heterogen gruppe. Hvis sannsynligheten for anfall er svært liten kan de føde på et sted uten nevrologisk kompetanse. De noe mer kompliserte pasientene bør føde der det er nevrologisk kompetanse tilgjengelig. De aller mest kompliserte tilfellene bør føde der det er nevrolog tilgjengelig på døgnbasis.

Det er viktig at kvinnene får antiepileptika også under fødselen. De oppfordres til å ta med legemidlene sine til fødeavdelingen fordi slike legemidler ikke alltid er tilgjengelige. Hvis kvinnen ikke får i seg legemidler per os, ev. kaster opp, må man gi dem parenteralt. På fødestuen bør man alltid ha Stesolid (diazepam)/Buccolam (midazolam) i beredskap, og kvinnene bør ha intravenøs tilgang. Hvis kvinnen skulle få et GTK-anfall i tilslutning til fødselen, gis 10 mg diazepam intravenøst. Differensialdiagnoser må overveies, og hvis det er mistanke om eklamptiske anfall gis magnesiumsulfat etter vanlige retningslinjer.

Under fødselen bør man så langt som mulig redusere stressfaktorer. Alle vanlige former for obstetrisk smertelindring kan anvendes. Epidural anestesi kan minske anfallsrisikoen ved å redusere smerter og stress.

Man skal være oppmerksom på at så vel hypoglykemi som hyperventilasjon kan fremkalle anfall. Oksytocin kan brukes etter vanlige retningslinjer. For å unngå hyponatremi bør NaCl-holdige væsker gis hvis væsketilførsel er nødvendig.

Fosteret skal overvåkes med cardiotokografi (CTG). CTG med hjerteovervåkning av fosteret (STAN) brukes på vanlige indikasjoner, hvis det er tilgjengelig. Dersom fødselen er langvarig og slitsom, bør vaginal instrumentell forløsning vurderes tidligere enn hos andre fødende for å begrense trykktiden. Det er lett økt risiko for postpartum-blødninger. Oksytocin (5-10 IE) gis intramuskulært.

## **Oppfølging post partum og ammeperiode**

Også etter overflytting til barselavdeling bør man være oppmerksom på blødning. Mor må sikres nok søvn og avlastning på barsel. Kvinnen fortsetter med vanlig dosering av epilepsimedisinen, men bør ha tilsyn av nevrolog før hjemreise for justering av antiepileptika dosen. Der en har trappet opp dosen av epilepsimedisinene før fødsel, må dosen reduseres tilsvarende i etterkant av fødsel, for å unngå høye serumnivåer i postpartum-perioden (se «Farmakoterapi»). Det bør også legges da en plan for videre nevrologisk oppfølging før utreise.

Ved barselavdelingen undersøkes barnet etter vanlige retningslinjer, med særlig oppmerksomhet rettet mot misdannelser.

For informasjon om amming ved bruk av antiepileptika, se kapittel 5. Å få hjem et nyfødt barn byr på utfordringer for de fleste, og for kvinner med epilepsi kan særlig kombinasjonen av stress, usikkerhet og søvnmangel senke terskelen for anfall. Mange trenger derfor hjelp og støtte de første ukene eller månedene. Vær også klar over at kvinner med epilepsi oftere enn andre er alenemødre. Helsepersonell bør også være årvåkne på symptomer på psykisk lidelse (se kapittel 3).

Stell og omsorgssituasjonen for mødre (og fedre) med epilepsi bør gjennomgås for å unngå skade på barnet ved anfall: Amming i seng, bading under tilsyn av annen voksenperson, vogn med automatisk brems, stelling på gulvnivå, tilrettelegging og sikring av hjemmet for å unngå for mye bæring i trapp (bruk eventuelt bilstol) samt at barnet ikke kan skade seg dersom foreldrene har redusert bevissthet under/etter anfall (lekegrind, trappegrend, sikker barnestol etc.)

## **Kilder til informasjon**

Preparatomtalene i Felleskatalogen baserer seg på produsentenes preparatomtaler og juridiske forbehold. Det anbefales derfor å bruke produsentnøytrale informasjonskilder (Tabell).

Helsepersonell kan få informasjon om sikkerhet ved bruk av legemidler under graviditet og i ammeperiode hos RELIS (Regionalt legemiddelinformasjonsenter) ([www.relis.no](http://www.relis.no)) og Nasjonal kompetansetjeneste for amming ([www.oslo-universitetssykehus.no/omoss/\\_avdelinger/\\_nasjonal-kompetansetjeneste-for-ammig](http://www.oslo-universitetssykehus.no/omoss/_avdelinger/_nasjonal-kompetansetjeneste-for-ammig)).

Trygg Mammamedisin ([www.tryggmammamedisin.no](http://www.tryggmammamedisin.no)) er en gratis tjeneste der gravide og ammende kan stille spørsmål om legemidler under graviditet og ammeperioden. Spørsmålene besvares av farmasøyer og kliniske farmakologer ved RELIS. Farmakologiportalen gir informasjon om analysemuligheter, rekvisisjonsskjemaer og referanseområder for alle antiepileptika: [www.farmakologiportalen.no](http://www.farmakologiportalen.no)

**Tabell 3. Nettressurser for legemiddelbruk under graviditet og amming**

<b>Språk</b>	<b>Nettsted</b>	<b>Karakteristikk</b>
Norsk	<a href="http://www.legemiddelhandboken.no">www.legemiddelhandboken.no</a>	Nettsiden til Norsk Legemiddelhåndbok med kapitlet Graviditet og legemidler (G7) og Amming og legemidler (G8). Kapitlene gir en generell beskrivelse av legemiddelbehandling hos gravide og ammende og viser tabeller for legemidler og legemiddelgrupper sortert alfabetisk ut fra virkestoff/gruppenavn.
	<a href="http://www.RELIS.no">www.RELIS.no</a>	Nettsiden til Regionale legemiddelinformasjonscentre (RELIS). Inneholder en søkbar database med tidligere besvarte spørsmål om legemidler, inkludert i forhold til graviditet og amming.
	<a href="http://www.farmakologiportal.no">www.farmakologiportal.no</a>	Norsk portal for legemiddel og rusmiddelanalyser utarbeidet av Norsk forening for klinisk farmakologi og Den norske legeforening. Informasjon om serumkonsentrasjonsmåling av antiepileptika.
	<a href="http://tryggmammamedisin.no">tryggmammamedisin.no</a>	Informasjon om legemiddelbruk under graviditeten for pasienter.
	<a href="http://motherrisk.org">motherrisk.org</a>	Informasjon om legemiddelbruk under graviditeten for helsepersonell og pasienter.
Engelsk( UK)	<a href="http://www.ukmicentral.nhs.uk/drugpreg/qrg.htm">www.ukmicentral.nhs.uk/drugpreg/qrg.htm</a>	Nettsiden til UK Midland Information Service. Inneholder britiske legemiddelinformasjonscentres liste over legemiddelgrupper og risiko ved graviditet og amming.
Engelsk (USA)	<a href="http://www.toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/htmlgen?LACT">www.toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/htmlgen?LACT</a>	Nettsiden til LactMed. Inneholder en søkbar database over legemidler og amming fra National Institute of Health i USA.
Svensk	<a href="http://www.janusinfo.se">www.janusinfo.se</a>	Nettsiden til JanusInfo. JanusInfo er et svensk offentlig finansiert nettsted som gir informasjon om legemidler, inkludert i forhold til graviditet og amming sortert alfabetisk både på virkestoff og (svensk) handelsnavn.

## Oppsummering

### Før svangerskapet

Er fortsatt behandling nødvendig? Vurder seponering i god tid før svangerskap.

Bruk antiepileptika som gir best effekt i forhold til anfalls- og epilepsitype. Tilstreb alltid monoterapi og lavest mulig dose. Valproat bør ikke brukes under svangerskapet med mindre andre legemidler ikke gir anfallskontroll. Dersom valproat eller topiramate benyttes bør polyterapi og valproatdoser > 700 - 800 mg/døgn unngås. Bruk formuleringer med langsom absorpsjon for å oppnå en så jevn legemiddelkonsentrasjon i blodet som mulig. Unngå nye antiepileptika uten dokumentasjon i forhold til graviditet.

Mål serumkonsentrasjonen tett opp mot planlagt graviditet for å etablere referanseverdi.

Fast lavdose folsyre (0,4 mg) bør gis til alle fertile kvinner som bruker antiepileptika. Ved planlagt graviditet må folsyretilskudd startes opp før konsepsjon og kontinueres gjennom svangerskapet. Høydose tilskudd (4-5 mg) før graviditet og til uke 12, deretter 0,4 mg. Gravide bør ha god D-vitamin status før og under svangerskapet.

### Under svangerskapet

Tilbud om ultralydundersøkelse uke 11 - 14. og uke 17 - 19. Tilvekst-kontroll og registrering av andre biofysiske parametere ved uke 24, 32 og 36. Primærhelsetjenesten kan følge vanlig kontrollhyppighet. Kontroll hos nevrolog ca. 1 gang/trimester. Behov for kontroller avgjøres individuelt. Overvektige kvinner med epilepsi bør følges særskilt nøye med tanke på svangerskapskomplikasjoner.

Serumkonsentrasjonen av antiepileptika måles så snart graviditet er påvist, og deretter månedlig gjennom hele svangerskapet. Evt. dosejustering for å sikre terapeutiske serumkonsentrasjoner.

Kvinner som bruker antiepileptika har rett til fostermedisinsk utredning forutgått av genetisk veiledning.

10 mg peroralt vitamin K-tilskudd til kvinner som bruker enzyminduserende antiepileptika fra uke 36.

Undersøk symptomer på og risiko for svangerskapsrelaterte psykiske plager. Henvis kvinner med tidligere bipolar lidelse eller svangerskapsrelatert psykisk sykdom til psykiater.

### Under fødselen

Antiepileptika skal tas til samme tider som før, også gjennom fødselen.

Unngå langvarig fødsel, hyperventilasjon og hypoglykemi. Bruk gjerne epidural som anestesi. Nevrologisk kompetanse og Stesolid/Buccolam tilgjengelig. Fosterovervåking med minimum CTG. 1 mg vitamin K1 sc/im rett etter fødselen skal gis til alle barn av kvinner som bruker antiepileptika.

### Etter fødselen

Nedjuster antiepileptika dosen om denne er blitt økt under svangerskapet. Ved doseøkningen under graviditet er over 50 mg, må døgndosen reduseres med 50 mg hver 3. - 5. dag etter fødselen inntil dosen er tilbake til utgangsdosen. Etterkontroll hos nevrolog etter 6 - 8 uker, eventuelt tidligere ved behov. Oppfordre til amming. Pass på tilstrekkelig hvile og søvn for mor. Diskuter sikkerhet ved bæring, bading, mating etc. Stell på matte på seng eller gulv. Ikke bade barnet alene. Sjekk for symptomer på postpartum depresjon.

---

**Referanser**

1. *Appendix C: AAN Summary of Evidence-Based Guideline for Clinicians: Management Issues for Women With Epilepsy--Focus on Pregnancy: Vitamin K, Folic Acid, Blood Levels, and Breastfeeding.* Continuum (Minneap Minn), 2016. 22(1 Epilepsy): p. 285-6.
2. Gerard, E.E. and K.J. Meador, *Managing Epilepsy in Women.* Continuum (Minneap Minn), 2016. 22(1 Epilepsy): p. 204-26.
3. Kinney, M.O. and J. Morrow, *Epilepsy in pregnancy.* BMJ, 2016. 353: p. i2880.
4. Viale, L., et al., *Epilepsy in pregnancy and reproductive outcomes: a systematic review and meta-analysis.* Lancet, 2015. 386(10006): p. 1845-52.
5. Vajda, F.J., et al., *Seizure control in antiepileptic drug-treated pregnancy.* Epilepsia, 2008. 49(1): p. 172-6.
6. Battino, D., et al., *Seizure control and treatment changes in pregnancy: observations from the EURAP epilepsy pregnancy registry.* Epilepsia, 2013. 54(9): p. 1621-7.
7. Reisinger, T.L., et al., *Antiepileptic drug clearance and seizure frequency during pregnancy in women with epilepsy.* Epilepsy Behav, 2013. 29(1): p. 13-8.
8. Tomson, T., et al., *Withdrawal of valproic acid treatment during pregnancy and seizure outcome: Observations from EURAP.* Epilepsia, 2016. 57(8): p. e173-7.
9. La Neve, A., et al., *Prospective, case-control study on the effect of pregnancy on seizure frequency in women with epilepsy.* Neurol Sci, 2015. 36(1): p. 79-83.
10. Cagnetti, C., et al., *Seizure course during pregnancy in catamenial epilepsy.* Neurology, 2014. 83(4): p. 339-44.
11. Thomas, S.V., U. Syam, and J.S. Devi, *Predictors of seizures during pregnancy in women with epilepsy.* Epilepsia, 2012. 53(5): p. e85-8.
12. Gjerde, I.O., R.E. Strandjord, and M. Ulstein, *The course of epilepsy during pregnancy: a study of 78 cases.* Acta Neurol Scand, 1988. 78(3): p. 198-205.
13. EURAP-Study-Group, *Seizure control and treatment in pregnancy: observations from the EURAP epilepsy pregnancy registry.* Neurology, 2006. 66(3): p. 354-60.
14. Hernandez-Diaz, S., et al., *Comparative safety of antiepileptic drugs during pregnancy.* Neurology, 2012. 78(21): p. 1692-9.
15. Edey, S., N. Moran, and L. Nashef, *SUDEP and epilepsy-related mortality in pregnancy.* Epilepsia, 2014. 55(7): p. e72-4.
16. MacDonald, S.C., et al., *Mortality and Morbidity During Delivery Hospitalization Among Pregnant Women With Epilepsy in the United States.* JAMA Neurol, 2015. 72(9): p. 981-8.
17. Leach, J.P., et al., *Epilepsy and Pregnancy: For healthy pregnancies and happy outcomes. Suggestions for service improvements from the Multispecialty UK Epilepsy Mortality Group.* Seizure, 2017. 50: p. 67-72.
18. Hernandez-Diaz, S., et al., *Association between topiramate and zonisamide use during pregnancy and low birth weight.* Obstet Gynecol, 2014. 123(1): p. 21-8.
19. Kolstad, E., et al., *Overweight in epilepsy as a risk factor for pregnancy and delivery complications.* Epilepsia, 2016. 57(11): p. 1849-1857.
20. Adab, N., et al., *The longer term outcome of children born to mothers with epilepsy.* J Neurol Neurosurg Psychiatry, 2004. 75(11): p. 1575-83.
21. Rauchenzauner, M., et al., *Generalized tonic-clonic seizures and antiepileptic drugs during pregnancy--a matter of importance for the baby?* J Neurol, 2013. 260(2): p. 484-8.

22. Tomson, T., et al., *Antiepileptic drugs and intrauterine death: A prospective observational study from EURAP*. *Neurology*, 2015. 85(7): p. 580-8.
23. Bech, B.H., et al., *Use of antiepileptic drugs during pregnancy and risk of spontaneous abortion and stillbirth: population based cohort study*. *BMJ*, 2014. 349: p. g5159.
24. Weston, J., et al., *Monotherapy treatment of epilepsy in pregnancy: congenital malformation outcomes in the child*. *Cochrane Database Syst Rev*, 2016. 11: p. CD010224.
25. Vajda, F.J., et al., *Antiepileptic drug combinations not involving valproate and the risk of fetal malformations*. *Epilepsia*, 2016. 57(7): p. 1048-52.
26. Tomson, T., et al., *Dose-dependent teratogenicity of valproate in mono- and polytherapy: an observational study*. *Neurology*, 2015. 85(10): p. 866-72.
27. *Seizure control and treatment in pregnancy: observations from the EURAP epilepsy pregnancy registry*. *Neurology*, 2006. 66(3): p. 354-60.
28. Tomson, T. and D. Battino, *Teratogenic effects of antiepileptic drugs*. *Lancet Neurol*, 2012. 11(9): p. 803-13.
29. Schaefer, C., P.W.J. Peters, and R.K. Miller, *Drugs during pregnancy and lactation : treatment options and risk assessment*. 3rd ed. ed. 2014, Amsterdam ; London: Elsevier.
30. Dolk, H., et al., *Does lamotrigine use in pregnancy increase orofacial cleft risk relative to other malformations?* *Neurology*, 2008. 71(10): p. 714-22.
31. Brodie, M.J., *Tolerability and Safety of Commonly Used Antiepileptic Drugs in Adolescents and Adults: A Clinician's Overview*. *CNS Drugs*, 2017. 31(2): p. 135-147.
32. Bromley, R., et al., *Treatment for epilepsy in pregnancy: neurodevelopmental outcomes in the child*. *Cochrane Database Syst Rev*, 2014(10): p. CD010236.
33. Bromley, R., *The treatment of epilepsy in pregnancy: The neurodevelopmental risks associated with exposure to antiepileptic drugs*. *Reprod Toxicol*, 2016. 64: p. 203-10.
34. Christensen, J., et al., *Prenatal valproate exposure and risk of autism spectrum disorders and childhood autism*. *JAMA*, 2013. 309(16): p. 1696-703.
35. Shallcross, R., et al., *Child development following in utero exposure: levetiracetam vs sodium valproate*. *Neurology*, 2011. 76(4): p. 383-9.
36. Shallcross, R., et al., *In utero exposure to levetiracetam vs valproate: development and language at 3 years of age*. *Neurology*, 2014. 82(3): p. 213-21.
37. Bromley, R.L., et al., *Cognition in school-age children exposed to levetiracetam, topiramate, or sodium valproate*. *Neurology*, 2016. 87(18): p. 1943-1953.
38. Rihtman, T., S. Parush, and A. Ornoy, *Preliminary findings of the developmental effects of in utero exposure to topiramate*. *Reprod Toxicol*, 2012. 34(3): p. 308-11.
39. Landmark, C.J., S.I. Johannessen, and T. Tomson, *Dosing strategies for antiepileptic drugs: from a standard dose for all to individualised treatment by implementation of therapeutic drug monitoring*. *Epileptic Disord*, 2016. 18(4): p. 367-383.
40. Tasnif, Y., J. Morado, and M.F. Hebert, *Pregnancy-related pharmacokinetic changes*. *Clin Pharmacol Ther*, 2016. 100(1): p. 53-62.
41. Tomson, T., et al., *Epilepsy and pregnancy: a prospective study of seizure control in relation to free and total plasma concentrations of carbamazepine and phenytoin*. *Epilepsia*, 1994. 35(1): p. 122-30.
42. Sabers, A., *Algorithm for lamotrigine dose adjustment before, during, and after pregnancy*. *Acta Neurol Scand*, 2012. 126(1): p. e1-4.



43. Tomson, T., C.J. Landmark, and D. Battino, *Antiepileptic drug treatment in pregnancy: changes in drug disposition and their clinical implications*. *Epilepsia*, 2013. 54(3): p. 405-14.
44. Brodtkorb, E. and A. Reimers, *Seizure control and pharmacokinetics of antiepileptic drugs in pregnant women with epilepsy*. *Seizure*, 2008. 17(2): p. 160-5.
45. Reimers, A. and E. Brodtkorb, *Second-generation antiepileptic drugs and pregnancy: a guide for clinicians*. *Expert Rev Neurother*, 2012. 12(6): p. 707-17.
46. Taubøll, E., L. Sveberg Røste, and K.O. Nakken *Praktisk bruk av Lamictal (lamotrigin) ved graviditet* 2016.
47. Reimers, A., et al. *Felles nasjonale referanseområder for antiepileptika*. [Rapport til styret i Norsk forening for klinisk farmakologi] 2017 05.04.2017 16.06.2017]; Available from: [http://farmakologiportalen.no/nasjonale\\_referanseomrader/](http://farmakologiportalen.no/nasjonale_referanseomrader/).
48. Pittschieler, S., et al., *Spontaneous abortion and the prophylactic effect of folic acid supplementation in epileptic women undergoing antiepileptic therapy*. *J Neurol*, 2008. 255(12): p. 1926-31.
49. Bjork, M., et al., *Association of Folic Acid Supplementation During Pregnancy With the Risk of Autistic Traits in Children Exposed to Antiepileptic Drugs In Utero*. *JAMA Neurol*, 2017.
50. Meador, K.J., et al., *Fetal antiepileptic drug exposure and cognitive outcomes at age 6 years (NEAD study): a prospective observational study*. *Lancet Neurol*, 2013. 12(3): p. 244-52.
51. De-Regil, L.M., et al., *Vitamin D supplementation for women during pregnancy*. *Cochrane Database Syst Rev*, 2016(1): p. CD008873.
52. SA\_Maternal&Neonatal\_Clinical\_Network, *Clinical Guideline Epilepsy and Pregnancy Management*, G.o.S. Australia, Editor. 2014. p. 1-13.
53. Kaaja, E., et al., *Enzyme-inducing antiepileptic drugs in pregnancy and the risk of bleeding in the neonate*. *Neurology*, 2002. 58(4): p. 549-53.
54. Choulifa, S., E. Grabowski, and L.B. Holmes, *Is antenatal vitamin K prophylaxis needed for pregnant women taking anticonvulsants?* *Am J Obstet Gynecol*, 2004. 190(4): p. 882-3.

## Kapittel 5

### Amming ved bruk av antiepileptika

Hedvig Nordeng, professor, dr.philos. Cand.Pharm. Farmasøytisk institutt, Universitetet i Oslo

Gyri Veiby, Overlege. PhD, spesialist i nevrologi, Nevrologisk avdeling, Haukeland  
Universitetssykehus

Gro Nylander Dr.med. Spesialist i fødselshjelp og kvinnesykdommer, Nasjonalt ammesenter, Oslo  
Universitetssykehus

#### Oppsummering av anbefalinger (GRADE: moderat-veldig lav)

Generelt kan fri amming tillates hos kvinner med epilepsi som bruker antiepileptika. I de fleste tilfeller vil graden av medikamentell eksponering via morsmelk være minimal/betraktelig lavere sammenliknet med under svangerskapet. Legen bør allerede under graviditeten søke informasjon om overgang til morsmelk og mulig virkning på barnet av det aktuelle legemidlet. Ved risiko for medikamentpåvirkning i nyfødtp perioden skal barnelege kontaktes. Avbrutt eller sterkt redusert amming på grunn av frykt for mulige bivirkninger må holdes opp mot de etterhånden vel dokumenterte fordelene for mor og barn av amming.

#### Innledning

Mens fosteret nødvendigvis eksponeres for mors inntak av antiepileptika i svangerskapet, kan videre påvirkning unngås etter at barnet er født ved å velge bort amming. Det har ført til at amming hos kvinner med epilepsi tidligere ofte har vært frarådet. Økt kunnskap om overgang av legemidler til morsmelk, beregning av dose til barnet, klinisk erfaring og rapporterte kasuistikker har medført at de fleste kvinner som bruker antiepileptika i dag kan amme i henhold til gjeldende anbefalinger. Kvinnen skal tilbys rådgivning i forhold til amming ved bruk av antiepileptika, vanligvis i samråd med nevrolog og/eller gynekolog (**sterk anbefaling**).

#### Dokumentasjon

Kapitlet bygger på informasjon i oversiktsartikler, primærartikler og søk i anerkjente databaser/oppslagsverk (1-6). Dette er et bredere kunnskapsgrunnlag enn legemiddelprodusentene kan benytte seg av, og derfor kan anbefalingene avvike fra omtale av i godkjente preparatomtaler (SPC) og legemiddelmonografier i Felleskatalogen. Se gjerne Widnes *et al.* 2014 for en generell redegjørelse om årsaker til produsentnøytrale kilder kan avvikt fra produsentenes anbefalinger (7).

Når det gjelder data om fordeler ved morsmelk og amming er **anbefalingen sterk** og kvaliteten på dokumentasjonen i følge GRADE i hovedsak **høy**. Dokumentasjon når det gjelder amming og antiepileptika er i følge GRADE **moderat til veldig lav** avhengig type antiepileptika. I hovedsak baserer dokumentasjonen seg på små studier, rapporterte kasuistikker og klinisk erfaring.

### Fordeler med amming

Helsemyndighetene råder til fullamming de første seks (fire) måneder og fortsatt amming hele første leveår på grunn av de etterhånden vel dokumenterte fordelene for barnet ved bruk ved morsmelk (8). Barn som får morsmelk har (9):

- Mindre forekomst og alvorlighetsgrad av infeksjonssykdommer som diaré, luftveisinfeksjoner, ørebetennelse, urinveisinfeksjoner, samt bakteriell meningitt og nekrotiserende enterokolitt,
- noe bedre kognitiv utvikling,
- redusert langtidsrisiko for overvekt, diabetes, leukemi og astma i en del studier.

Også for kvinner gir amming betydelige helsefordeler, blant annet ved betydelig redusert risiko for brystkreft.

Eventuell legemiddelpåvirkning på barnet må settes opp mot slike fordeler. Rådgivning krever kunnskap om det enkelte legemiddel i forhold til amming.

### Vurderinger

Generelt anbefales fri amming (**GRADE: moderat – veldig lav, anbefaling: sterk**). Det er likevel visse forhold å være oppmerksom på (1-6, 10):

*Abstinens/seponeringssymptomer* kan forekomme hos nyfødte barn av kvinner med epilepsi post partum på grunn av det plutselige avbruddet i intrauterin tilførsel av legemiddel/er. Dette er for eksempel aktuelt ved visse antiepileptika som barbiturater og benzodiazepiner som klonazepam (2,4, 11,12). Morsmelken vil trolig inneholde for lave mengder antiepileptika til å behandle symptomene hos barnet. Slike barn kan være sugesvake eller ha problemer med å koordinere pusting og suging. Mor og barn vil ofte trenge ekstra hjelp i oppstart av ammingen.

*Redusert nyre- og levermetabolisme.* De tre første levemånedene har spedbarn umoden nyre- og leverfunksjon og dermed dårlig evne til å metabolisere enkelte legemidler. Legemidler som lamotrigin som metaboliseres via glukoronidering vil kunne akkumuleres hos disse spedbarna. Risiko for akkumulering gjelder i ytterligere grad hos premature. En gjennomgang av litteraturen viste at 80 % av bivirkninger hos brystbarn pga. legemiddleksponering via morsmelk opptrådte i denne perioden (13). Generelt kan syke barn ha lavere toleransegrense for legemiddleksponering via morsmelk.

*Sedasjon.* Nyfødte barn av kvinner under behandling med antiepileptika kan være sedert med nedsatt evne til å søke brystet og suge. Spesielt gjelder dette ved kombinasjon av flere typer antiepileptika. De bør derfor følges spesielt nøye i starten mht vekttap og atferd. Terskelen for å gi tillegg bør antagelig være lavere enn for andre nyfødte. I så fall gis om mulig morsmelk fra bank som tillegg. Mor kan ha behov for å pumpe seg dersom barnet stimulerer brystet dårlig.

Også paradoksale effekter som irritabilitet og uro kan også oppstå etter eksponering for visse sedative antiepileptika som klonazepam.

*Hensynet til mor* tilsier økt oppmerksomhet rundt tretthet for eksempel pga. søvndeprivasjon, som hos noen kan utløse epilepsianfall. Andre omsorgspersoner kan forslagsvis mate barnet nattetid med oppspart morsmelk eller morsmelkerstatning slik at mor får sove.

*Sikring mot fall/skade.* Mor bør, som ved annen mating og stell av barnet, instrueres om å amme slik at barnet ikke kan falle ned hvis mor får anfall. Hun kan for eksempel amme midt i dobbeltsengen eller på en madrass på gulvet. Råd om slike tiltak må imidlertid vurderes i forhold til mors anfallssituasjon.

### **Oppfølging av barnet (1-6, 13) (GRADE: moderat – veldig lav, anbefaling: sterk)**

*Observasjon.* I tilfeller der barnet etter fødsel har risiko for medikamentell påvirkning i form av sedasjon, respirasjonsdepresjon, abstinenser eller andre bivirkninger skal det etableres kontakt med barnelege/nyfødtlege, slik at man i felleskap kan vurdere indikasjon for tettere observasjon i barselavdeling, og behovet for oppfølging utover barseltiden. Tydelige anbefalinger til fastlege må fremkomme ved utskrivelse fra barselavdeling med lav terskel for rekontakt. Dette gjelder særlig når mor behandles med barbiturater og/eller benzodiazepiner, samt lamotrigin der det kan oppnås klinisk relevante serumkonsentrasjoner hos barnet.

*Bivirkninger* som er vanlige hos pediatrike pasienter kan også tenkes å oppstå hos spebarn som eksponeres for legemidlet via morsmelken (f.eks. utslett ved lamotrigin, leverpåvirkning ved valproat, feber ved zonisamid). Enkelte forfattere anbefaler å observere brystbarnet for disse effektene.

*Barnets plasmanivå* av antiepileptika bør måles ved tegn til sedasjon eller manglende vektøkning uten annen årsak.

*Ammetidspunkt* kan gjerne planlegges når det er lavest mulig nivå i melken, som hele tiden står i likevekt med mors blod, for eksempel rett før inntak av neste legemiddeldose.

*Delvis amming.* Ved bruk av antiepileptika med høy overgang til morsmelk eller lang halveringstid kan ammingen eventuelt reduseres noe (3-5). For eksempel kan man i slike tilfeller stille mot at tre fjerdedeler eller halvparten av melkeinntak kommer fra mor. Enkelte ganger ender man opp med "token breastfeeding", nærmest symbolsk amming, der mor for eksempel ammer et par ganger per døgn. Barnet vil da få i alle fall en del spesifikke antistoffer og andre anti-infektive stoffer, humane fettsyrer, veksthormoner med mer, som bare finnes i morsmelk.

*Unngå utilsiktet høy antiepileptika konsentrasjon hos mor.* Redusér dose etter fødselen dersom denne ble økt under svangerskapet (se kapittel 4).

### **Legemidler (GRADE: moderat – veldig lav)**

Tradisjonelle antiepileptika som fenytoin, karbamazepin og valproat anses som vel forenlig med fullamming (1-6). Data om antiepileptika som felbamat, klobazam, gabapentin, topiramat, okskarbazepin, levetiracetam, pregabalin og vigabatrin er sparsomme (1-6). Det foreligger ingen informasjon om overgang av brivaracetam, stiripentol, rufinamid, retigabin eller perampanel til morsmelk.

Det foreligger dokumentasjon fra flere kasuistikker og et par mindre studier som tilsier at risiko for bivirkninger hos diebarn er liten når mor bruker fenytoin, særlig i monoterapi (2,4,10). Høy proteinbinding medfører trolig at overgang til morsmelk reduseres. Ett enkelttilfelle av methemoglobinemi er rapportert (14).

Vellykket amming ved bruk av okskarbazepin er rapportert i flere tilfeller (2,4, 15). Overgang til morsmelk er liten, og i de tilfellene der man har målt serumkonsentrasjonen av okskarbazepin hos diebarn, har den vært under 5 % av mors serumkonsentrasjon (2,4, 15). Da eslikarbazepin er den aktive metabolitten til okskarbazepin, gis lik anbefaling for dette legemidlet som for okskarbazepin.

Den kliniske erfaringen hos barn som ammes når mor bruker lamotrigin er god, med få observerte bivirkninger på tross av at overgang til morsmelk er høy (2,4,5, 16-18). Den vanligste bivirkningen hos diebarn er sedasjon. I en studie ble det påvist mild trombocytose hos 7 av 8 diebarn, men uten kliniske konsekvenser (18). I en kasuistikk utviklet et 16 dager gammelt spebarn alvorlig apné og cyanose når mor fullammet og brukte 850 mg lamotrigin daglig (19). Fullammede barn får i seg i størrelsesorden 0,2-1 mg/kg av lamotrigin via morsmelk per døgn (4). Dette tilsvarer 10-30 % av anbefalt terapeutisk dose hos barn under 2 år (2 mg/kg/døgn). I de fleste tilfellene der man har målt serumkonsentrasjonen av lamotrigin hos diebarn, har den vært i størrelsesorden 30 % av en terapeutisk konsentrasjon (10-60  $\mu\text{mol/l}$ ), men konsentrasjoner opp til 50 % av mors serumkonsentrasjon har også vært rapportert (2). Det kan derfor foreligge en reell risiko for farmakologiske effekter hos brysternærte barn. Diebarn bør derfor observeres for sedasjon, apné, utslett og sugesvakhet (2-5).

Levetiracetam passerer over til morsmelk i variabel grad, og potensielt sett i signifikante konsentrasjoner (2,4, 16, 20, 21). Målte serumverdier hos barnet via morsmelk er imidlertid gjennomgående lave, trolig grunnet høy eliminering, og det er ikke rapportert bivirkninger ved levetiracetam monoterapi (2-5). I kombinasjon med andre antiepileptika må man være oppmerksom på risiko for sedasjon (2-5, 22).

Gabapentin, pregabalin og vigabatrin passerer over i morsmelk i liten til moderat grad, men konsentrasjonene hos barnet er lave (2,4, 23-27). Svært begrensede data tilsier at lakosamid i liten grad passerer over i morsmelk, og forsiktighet tilrådes pga liten klinisk erfaring (2,4,22,28).

Zonisamid passerer over i morsmelk i potensielt signifikante konsentrasjoner (2,4, 29). Enkelte klinikere anbefaler derfor blandingsernæring til mer erfaring er tilgjengelig (1-5).

For topiramat har høyere overgang til morsmelk vært rapportert, og serumkonsentrasjoner hos diebarn på opp til 15 % av mors serumkonsentrasjon (2,4). Man bør være spesielt oppmerksom på risiko for diaré og redusert vektoppgang hos spebarnet (2,4, 30).

Forsiktighet bør utvises når mor bruker barbiturater (fenobarbital og primidon), etosuksimid og høye doser clonazepam (1-6, 12, 31-34). Blandingsernæring kan være å foretrekke. Barnet bør observeres for sedasjon eller redusert vektøkning. Ved mistanke om bivirkninger bør barnets serumkonsentrasjon måles.

Amming frarådes for felbamat grunnet manglende kliniske data og risiko for hematologiske og hepatiske bivirkninger hos diebarnet 2).

*Nevroutvikling (35-39)*

Data fra den norske mor-og-barn undersøkelsen (MoBa) tyder på at barn som ble ammet mens mor brukte antiepileptika i mindre grad fremviste avvikende utvikling ved 6 og 18 måneder enn de barna som ikke ble ammet eller med avbrutt amming før 6 måneder (33). I to andre studier fant man lik eller økt intelligenskvotient (IQ) og bedre språkutvikling ved 3 eller 6 års alder hos barn som hadde blitt ammet i minst 3 måneder når mor brukte antiepileptika (carbamazepin, lamotrigin, fenytoin) sammenlignet barn av mødre med epilepsi som ikke ble ammet (36,37).

Se tabell og kilder på neste sider.

**Tabell. Anbefalinger angående antiepileptika og amming (1-6, 10)**

<b>Virkestoff</b>	<b>Bivirknings- potensialet hos diebarn</b>	<b>Klinisk erfaring hos ammende</b>	<b>Kommentar  (inkl. overgang til morsmelk og bivirkninger hos diebarn)</b>
Brivaracetam	L3 Ukjent	Ingen	Opplysninger mangler.
Eslikarbazepin	L3 Lav	Liten	Se okskarbazepin.
Etosuksimid	L4 Middels	Lang	Overgang til morsmelk er høy. Serumkons. hos diebarn mellom 25 % og 30 % av mors serumkons. er vanlig. Sedasjon er rapportert ved polyterapi. Bruk anses som forenelig med amming av AAP, men ikke av andre. Også kasuistikker om diebarn med vellykket amming
Felbamat	L3 Ukjent	Ingen	Opplysninger mangler
Fenobarbital	L4 Høy	Lang	Overgang til morsmelk er høy. Sedasjon, kramper, seponeringssymptomer og dårlig vektøkning er rapportert. AAP anbefaler tilbakeholdenhet/ blandingsernæring.
Fenytoin	L2 Lav	Lang	Bruk anses som forenelig med amming av AAP.
Gabapentin	L3 Lav	Middels	Overgang til morsmelk er moderat. Begrenset data tyder på at bruk er forenelig med amming.
Karbamazepin	L2 Lav	Lang	Bruk anses som forenelig med amming av AAP
Klobazam	L3 Lav	Liten	Overgang til morsmelk er liten til moderat. Trolig kompatibel med amming.
Klonazepam	L3 Middels	Lang	Sedasjon rapportert hos diebarn. Tilsier forsiktighet med høye doser / blandingsernæring
Lakosamid	L3 Lav	Liten	Trolig liten overgang til morsmelk.
Lamotrigin	L3 Relativt høy	Lang	God klinisk erfaring tross høy overgang til morsmelk. Observer for sedasjon, apné, utslett og sugesvakhet. AAP anbefaler tilbakeholdenhet/ blandingsernæring.

Virkestoff	Bivirkningspotensialet hos diebarn	Klinisk erfaring hos ammende	Kommentar (inkl. overgang til morsmelk og bivirkninger hos diebarn)
Levetiracetam	L3 Lav	Middels	Ingen bivirkninger rapportert hos diebarn ved monoterapi. Overgang til morsmelk er liten – moderat. AAN & AES anbefaler forsiktighet
Okskarbazepin	L3 Lav	Liten	Liten overgang til morsmelk. Ingen bivirkninger rapportert.
Perampanel	L3 Ukjent	Ingen	Opplysninger om overgang til morsmelk mangler.
Pregabalin	L3 Lav	Liten	Overgang til morsmelk er liten – moderat.
Retigabin	L3 Ukjent	Ingen	Opplysninger mangler.
Rufinamid	L3 Ukjent	Ingen	Opplysninger mangler.
Stiripentol	L3 Ukjent	Ingen	Opplysninger mangler.
Topiramet	L3 Middels	Liten	Tilsier forsiktighet/ blandingsernæring
Valproat	L2 Lav	Lang	Bruk anses som forenelig med amming av AAP. Obs leververdier
Vigabatrin	L3 Lav	Liten	Overgang til morsmelk er liten.
Zonisamid	L3 Relativt høy	Liten	Tilsier forsiktighet/ blandingsernæring.

**L2: Tryggere.** Legemidlet har blitt studert hos flere ammende uten at bivirkninger er rapportert, eller minimal teoretisk risiko for diebarn.

**L3: Middels trygt.** Ingen kontrollerte studier hos ammende, men en teoretisk mulighet for farmakologiske effekter hos diebarn er til stede, eller kontrollerte studier viser en liten risiko for lite- alvorlige bivirkninger. Bruk kun hvis fordelene oppveier ulempene. Mors ønske om amming er avgjørende. Vurder blandingsernæring.

**L4: Mulig skadelig.** Dokumentert risiko hos diebarn. Unntaksvis bruk hos ammende når ingen andre preparater er aktuelle. Blandingsernæring.

**Basert på:** AAP American Academy of Pediatrics (6)

AAN & AES American Academy of Neurology & American Epilepsy Society (1)

**Nettressurser – se kapittel 4, side 43.**



---

**Referanser**

1. Harden CL, Pennell PB, Koppel BS, *et al*; Am Academy of Neurology; American Epilepsy Society. Practice parameter update: management issues for (1)-focus on pregnancy (an evidence-based review): vitamin K, folic acid, blood levels, and breastfeeding: report of the Quality Standards Subcommittee and Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology and American Epilepsy Society. *Neurology* 2009; 73: 142-9.
2. National Library of Medicine (USA). Drugs and Lactation database (LactMed). <http://toxnet.nlm.nih.gov/lactmed>
3. Schaefer C, Peters P *et al.*, editors. *Drugs during Pregnancy and Lactation. Treatment options and risk assessment* 2015; 3rd ed.
4. Hale TW, Rowe HE, editors. *Medications and Mothers milk: A manual of lactational pharmacology* 2014; 16th ed.
5. Nordeng H, Sortvik Nilsen L. Kapitlet G8. Amming og legemidler I: Norsk Legemiddelhåndbok for helsepersonell. Fjelstad T (red). [www.legemiddelhandboka.no/](http://www.legemiddelhandboka.no/) (15.04.2017)
6. American Academy of Pediatrics. Committee on Drugs. The transfer of drugs and other chemicals into human milk. *Pediatrics* 2001; 108 : 776-89.
7. Widnes SF, Bakkebø T. Ikke bruk Felleskatalogen for informasjon om legemidler ved graviditet eller amming! *Nor Farmaceut Tidsskr* 2014; 122: 24-5.  
[https://relis.no/Publikasjoner/2014/Ikke\\_bruk\\_Felleskatalogen\\_for\\_informasjon\\_om\\_legemidler\\_ved\\_graviditet\\_eller\\_ammig/](https://relis.no/Publikasjoner/2014/Ikke_bruk_Felleskatalogen_for_informasjon_om_legemidler_ved_graviditet_eller_ammig/)
8. Nasjonal faglig retningslinje for spedbarnsernæring. Helsedirektoratet.  
<https://helsedirektoratet.no/retningslinjer/spedbarnsernering> Sist oppdatert 06.03.2017
9. World Health Organization (WHO). Horta BL, Victora CG. Long term effects of breastfeeding: A systematic review. WHO 2013.  
[http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/79198/1/9789241505307\\_eng.pdf?ua=1](http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/79198/1/9789241505307_eng.pdf?ua=1)
10. Nordeng H, Havnen G, Spigset O. Legemiddelbruk ved amming. *Tidsskr Nor Legeforen.* 2012; 132: 1089-1093. <http://tidsskriftet.no/2012/05/oversiktsartikkel/legemiddelbruk-ved-ammig>
11. Kelly LE, Poon S, Madadi P, Koren G. Neonatal benzodiazepines exposure during breastfeeding. *J Pediatr.* 2012;161:448-51.
12. Soderman P, Matheson I. Clonazepam in breast milk. *Eur J Pediatr.* 1988; 147:212-3.
13. Anderson PO, Pochop SL, Manoguerra AS. Adverse drug reactions in breastfed infants: less than imagined. *Clin Pediatr (Phila)* 2003; 42: 325-40.
14. Finch E, Lorber J. Methaemoglobinaemia in the newborn. Probably due to phenytoin excreted in human milk. *J Obstet Gynaecol Br Emp.* 1954; 61:833-4.
15. Lutz UC, Wiatr G, Gaertner HJ, Bartels M. Oxcarbazepine treatment during breast-feeding: a case report. *J Clin Psychopharmacol* 2007; 27: 730-2.
16. Kohn E, Brandriss N, Soback S *et al.* Levetiracetam and lamotrigine excretion in breast milk. *Reprod Toxicol.* 2016; 60:184.
17. Newport DJ, Pennell PB, Calamaras MR, *et al.* Lamotrigine in breast milk and nursing infants: determination of exposure. *Pediatrics* 2008; 122: 223-31.
18. Ohman I, Vitols S, Tomson T. Lamotrigine in pregnancy: pharmacokinetics during delivery, in the neonate, and during lactation. *Epilepsia* 2000; 41: 709-13.
19. Nordmo E, Aronsen L, Wasland K, *et al.* Severe apnea in an infant exposed to lamotrigine in breast milk. *Ann Pharmacother* 2009; 43: 1893-7.

20. Tomson T, Palm R, Kallen K et al. Pharmacokinetics of levetiracetam during pregnancy, delivery, in the neonatal period, and lactation. *Epilepsia*. 2007; 48:1111-6.
21. Johannessen SI, Helde G, Brodtkorb E. Levetiracetam concentrations in serum and in breast milk at birth and during lactation. *Epilepsia* 2005; 46: 775-7.
22. Ylikotila P, Ketola RA, Timonen S et al. Early pregnancy cerebral venous thrombosis and status epilepticus treated with levetiracetam and lacosamide throughout pregnancy. *Reprod Toxicol*. 2015; 57:204-6.
23. Kristensen JH, Ilett KF, Hackett LP, Kohan R. Gabapentin and breastfeeding: a case report. *J Hum Lact*. 2006; 22:426-8.
24. Ohman I, Vitols S, Tomson T. Pharmacokinetics of gabapentin during delivery, in the neonatal period, and lactation: does a fetal accumulation occur during pregnancy? *Epilepsia* 2005; 46: 1621-4.
25. Lockwood PA, Pauer L, Scavone JM et al. The pharmacokinetics of pregabalin in breast milk, plasma, and urine of healthy postpartum women. *J Hum Lact*. 2016; 32:NP1-NP8.
26. El Kenany S, El Tahan MR. Effect of preoperative pregabalin on post-caesarean delivery analgesia: A dose-response study. *Int J Obstet Anesth*. 2016; 26:24-31.
27. Tran A, O'Mahoney T, Rey E et al. Vigabatrin: placental transfer in vivo and excretion into breast milk of the enantiomers. *Br J Clin Pharmacol*. 1998; 45:409-11.
28. Zarubova J, Kremlackova V, Borecka K et al. Plasma and breast milk levels of lacosamide before, during and post pregnancy. *Epilepsia*. 2016; 57:69.
29. Ando H, Matsubara S, Oi A et al. Two nursing mothers treated with zonisamide: Should breastfeeding be avoided? *J Obstet Gynaecol Res*. 2014; 40:275-8.
30. Westergren T, Hjelmeland K, Kristoffersen B et al. Probable topiramate-induced diarrhea in a 2-month-old breast-fed child - A case report. *Epilepsy Behav Case Report*. 2014; 2:22-3.
31. Tomson T, Villen T. Ethosuximide enantiomers in pregnancy and lactation. *Ther Drug Monit*. 1994; 16:621-3.
32. Soderman P, Rane A. Ethosuximide and nursing. *Acta Pharmacol Toxicol (Copenh)*. 1986; 59 (Suppl 5 Pt 2): Abstract 513.
33. Kuhnz W, Koch S, Jacob S et al. Ethosuximide in epileptic women during pregnancy and lactation period. Placental transfer, serum concentration in nursed infants. *Br J Clin Pharmacol*. 1984; 18:671-7.
34. Rane A, Tunell R. Ethosuximide in human milk and in plasma of a mother and her nursed infant. *Br J Clin Pharmacol*. 1981; 12:855-8.
35. Veiby G, Engelsen BA, Gilhus NE. Early child development and exposure to antiepileptic drugs prenatally and through breastfeeding: A prospective cohort study on children of women with epilepsy. *JAMA Neurol*. 2013; 70:1367-74.
36. Meador KJ, Baker GA, Browning N et al. Breastfeeding in children of women taking antiepileptic drugs: Cognitive outcomes at age 6 years. *JAMA Pediatr*. 2014;168:729-36
37. Meador KJ, Baker GA, Browning N, et al.; NEAD Study Group. Effects of breastfeeding in children of women taking antiepileptic drugs. *Neurology*. 2010; 75:1954-60.
38. Paret N, Gouraud A, Bernard N et al. Long-term follow-up of infants exposed to levetiracetam during breastfeeding: Comparison to a control group. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol*. 2014; 100:537-8.
39. Vajda F. Epilepsy: Effects of exposure to antiepileptic drugs during development. *Nat Rev Neurol*. 2014; 10:11-2.

## Kapittel 6

### Seksualitet og epilepsi

Sigrud Svalheim, seksjonsoverlege, dr.med. Spesialist i nevrologi, Nevrologisk avdeling, Oslo universitetssykehus

Dag Aurlien, overlege, Phd. Spesialist i nevrologi, Nevrologisk avdeling Stavanger Universitetssykehus

Helle Herrman, overlege, spesialist i nevrologi, Nevrologisk avdeling, Oslo universitetssykehus

#### **Anbefalinger (GRADE: moderat)**

Informasjon om at epilepsi og epilepsimedisiner kan innvirke på seksualiteten bør gis av behandlende lege, dette kan være med på å redusere pasientenes usikkerhet.

God anfallskontroll synes å være viktig for at seksualfunksjonen skal optimaliseres hos kvinner med epilepsi.

Dersom seksualfunksjonen endres ved oppstart av et antiepileptikum kan det i enkelte tilfeller være aktuelt å redusere dosen eller skifte til annet medikament. Behandling av depresjon og tiltak for å forebygge seksuell engstelse er viktig for å forebygge seksuelle dysfunksjoner. Enkel informasjon og villighet til å åpne for samtale om seksuelle spørsmål vil i mange tilfeller rekke langt, men spesiell sexologisk kompetanse vil noen ganger være nødvendig.

Seksuelle vansker er et viktig tilleggspollem hos en del kvinner med epilepsi. Årsaken til at kvinner med epilepsi synes å ha mer seksuelle vansker enn kvinner uten epilepsi er dels relatert til hypothalamisk dysfunksjon som følge av anfall og inter-iktal aktivitet, dels relatert til bruk av antiepileptika og til de psykososiale forholdene ved det å ha epilepsi.

Blant kvinner med teraporefraktær epilepsi ved Oslo Universitetssykehus, Avdeling for kompleks epilepsi – SSE anga så mye som 75 % at de hadde seksuelle problemer, mot 12 % av kontroller. De fleste kvinner med epilepsi opplever imidlertid å ha et helt normalt seksualliv, mens kanskje så mange som 20-30 % har seksuelle problemer.

Vanligst er sannsynligvis redusert lystfølelse eller vansker med å få orgasme. Morell et al. fant at også anorgasmi er noe hyppigere hos kvinner med epilepsi enn hos friske kontroller, både hos pasienter med partielle og med generaliserte anfall. I denne undersøkelsen fant man også at

kvinner med epilepsi hyppigere opplevde seksuell engstelse. En årsak til dette er redsel for at seksuell aktivitet kan utløse anfall.

Det finnes en studie av seks kvinner med refleksutløste anfall under orgasme, men dette fenomenet må sies å være svært sjeldent og er i vanlig praksis ubetydelig. I en studie også av Morrell et al. ble vaginal blodgjennomstrømning målt hos kvinner med temporallappsepilepsi som så på erotiske filmer. Det ble funnet at kvinner med epilepsi hadde lavere vaginal blodgjennomstrømning enn kontrollene, noe som kan bidra til orgasmevansker.

Anfall med utgangspunkt i høyre temporallapp har vært satt i sammenheng med seksuell dysfunksjon. Baird et al. rapporterte at en tredjedel av 58 pasienter opplevde økt seksuell aktivitet etter temporallappsreseksjon. Dette støttes av funn gjort av Herzog et al. som har funnet at epilepsi utgått fra høyre temporallapp hyppig gir hypogonadotrop hypogonadisme som hos mange gir redusert seksuell interesse.

Bruk av epilepsimedisiner som innvirker på cytochrom-450 systemet kan gi lavere fritt testosteron. Testosteron er av betydning for seksuell lyst og genital blodgjennomstrømning hos kvinner. Det er også de enzyminduserende preparatene (fenytoin, fenobarbital, karbamazepin ) som mest entydig har vært assosiert med seksuelle problemer hos kvinner med epilepsi. Skifte fra et enzyminduserende antiepileptikum til lamotrigin har derimot vært assosiert med en forbedring av seksuell funksjon. I Gil-Nagel et als åpne studie fra 2006 skiftet 141 epilepsipasienter til lamotrigin i monoterapi, og etter 4 og 8 måneder rapporterte de en signifikant bedring i en rekke komponenter av seksualfunksjonen (lyst, opphisselse, frekvens og orgasme).

Psykososiale problemer og depresjon er vanligere hos epilepsipasienter enn i den generelle befolkning. Depresjon kan også gi redusert libido og seksuelle vansker. Seksuelle problemer er også vanlige i den friske befolkning og i svært mange andre pasientgrupper med kroniske lidelser. Redusert sosial tilknytning, redusert selvfølelse og oppfatning av egen attraktivitet påvirker mulighet og evne til å oppnå et tilfredsstillende seksualliv for mange personer med kroniske sykdomstilstander. I tråd med dette vil pasientens opplevelse av god anfallskontroll kunne innvirke positivt på den seksuelle funksjon, selv om anfallshyppighet isolert ikke sikkert er av betydning for forekomst av seksuell dysfunksjon.

## Anbefalt litteratur, kapittel 6

1. Almås E og Benestad E. 1997: Sexologi i praksis. s. 105-9.
2. Anon JS, The use of vicarious learning in the treatment of sexual concerns. I: LoPiccolo J 1978; Handbook of sex therapy. New York: Plenum Press.
3. Baird AD, Wilson SJ, Bladin PF, Saling MM, Reutens DC. Sexual outcome after epilepsy surgery. *Epilepsy Behav* 2003; 4:268—78.
4. Beck, AT, 1967. Depression. Clinical, experimental and theoretical aspects. Staples Press, London.
5. Bergen D, Daugherty S, Eckenfels E. Reduction of sexual activities in females taking antiepileptic drugs. *Psychopathology* 1992; 25:1—4.
6. Gil-Nagel A, Lo´pez-Mun˜oz F, Serratosa JM, Moncada I, Garcı´a- Garcı´a P, Alamo C. Effect of lamotrigine on sexual function in patients with epilepsy. *Seizure* 2006; 15(3):142-9.
7. Harden CL. Sexual dysfunction in women with epilepsy. *Seizure* 2008 Mar; 17(2):131-5.
8. Henning OJ, Nakken KO, Træen B, Mowinkel P, Lossius M. Sexual problems in people with refractory epilepsy. *Epilepsy Behav* 2016; 61:174-9.
9. Herzog AG, Seibel MM, Schomer DL, Vaitukaitis JL, Geschwind N. Reproductive endocrine disorders in women with partial seizures of temporal lobe origin. *Arch Neurol* 1986;43:341-6.
10. Jensen P, Jensen SB, Sorensen PS, Bjerre BD, Rizzi DA, Sørensen AS, et al. Sexual dysfunction in male and female patients with epilepsy: a study of 86 outpatients. *Arch Sex Behav* 1990; 19:1—14.
11. Morrell MJ, Sperling MR, Stecker M, Dichter MA. Sexual dysfunction in partial epilepsy: a deficit in physiologic sexual arousal. *Neurology* 1994; 44:243—7.
12. Morrell MJ, Guldner GT. Self-reported sexual function and sexual arousability in women with epilepsy. *Epilepsia* 1996; 37:1204—10.
13. Ozkara C, Ozdemir S, Yilmaz A, Uzan M, Yeni N, Ozmen M. Orgasm-induced seizures: a study of six patients. *Epilepsia* 2006;47 (12):2193—7.
14. Schover LR, Jensen SB. Sexuality problems and chronic disease: a comprehensive approach. New York: Guilford Press, 1988.
15. Spector and M. P. Carey, Incidence and prevalence of the sexual dysfunctions: A critical review of the empirical literature. *Arch Sex Behav* 19 1990; pp. 389—408.

## Kapittel 7

### Menopause, hormonsubstitusjon, osteoporose

Merete A. Lyngstad, seksjonsoverlege, spesialist i nevrologi, Nevrologisk avdeling, Oslo Universitetssykehus

Lillian Reiter, cand.pharm.ph.d. RELIS Sør-Øst, Avdeling for farmakologi, Klinikk for laboratoriemedisin, Spesialsykehuset for epilepsi, Oslo universitetssykehus

Erik Sætre, overlege, PhD, spesialist i nevrologi Spesialsykehuset for epilepsi, Oslo Universitetssykehus

Line Sveberg, overlege, dr.med, spesialist i nevrologi, Nevrologisk avdeling, Oslo Universitetssykehus

#### **Anbefalinger (GRADE moderat til lav):**

Kvinner med epilepsi har økt forekomst av osteopeni/osteoporose/frakturer. Årsakene til dette er multifaktorielle. Følgende tiltak anbefales før oppstart av behandling med enzyminduserende antiepileptika/valproat, særlig gjelder dette for kvinner over 50 år, ideelt sett alle kvinner som starter med disse medikamentene:

- Blodprøve: Fritt Kalsium, Fosfat, ALP, Gamma – GT, TSH, fritt T4, CRP, SR, hematologisk status PTH og 25 vitamin D måles
- Bentetthetsmåling
- Gjenta blodprøver /bentetthetsmåling etter 5 år med behandling og også når klinikken tilsier det
- Årlige serumkonsentrasjonsmålinger av antiepileptika og noe oftere rundt menopausen

#### **Livsstilsråd:**

Trening, diett, røykavvenning, redusert alkoholinntak

#### **Calcium/vitamin D:**

Profylakse til postmenopausale kvinner som bruker enzyminduserende antiepileptika eller valproat:

Daglig: Calcium 500-1000 mg, 400-800 IE, vitamin D (tilsvarer Calcigran forte 1 x 1-2)

Ved påvist osteoporose: Aktuell behandling: Alendronat, Zoledronat, Denosumab, Teriparatide, for indikasjoner og forholdsregler se <http://www.helsebiblioteket.no/retningslinjer/endokrinologi-veileder/osteoporose-og-paratyroidea/osteoporose>

#### **Hormonsubstitusjon:**

Foreliggende data kunne tyde på anfallsforverrelse både ved bruk av østrogen og kombinasjonspreparater, men dette er basert på små materialer. En bør avvente resultatet av større, prospektive randomiserte studier før endelig anbefaling gis. Utfra foreliggende data bør kvinner med epilepsi få hormontilskudd etter overgangsalderen etter samme retningslinjer som andre kvinner. Østrogen plaster (17- $\beta$ - $\text{østradiol}$  som etterligner det  $\text{østradiolet}$  vi har i kroppen) sammen med hormonspiral (gestagen tilskudd) vil kunne være aktuelt en periode for f.eks. å bedre søvnkvaliteten når hetetokter er svært plagsomme. Anfallsfrekvensen bør monitoreres, ved anfallsøkning bør serumkonsentrasjoner av antiepileptika måles og gestagen tilskudd vurderes. Vaginaltabletter eller vaginalkrem brukes mot lokale plager og kan brukes av kvinner med epilepsi på linje med kvinner generelt.

Risikoen for å utvikle epilepsi er høyest etter 50 års-alderen i industrialiserte land. På tross av dette er studier vedrørende forholdene rundt menopausen hos kvinner med epilepsi fortsatt et forsømt område. Både på vei inn i (perimenopause) og i selve overgangsalderen/klimakteriet/menopausen kan kvinner med epilepsi møte spesielle problemer. Mange opplever endring i anfallsfrekvens når de går inn i denne perioden. I tillegg kan tidspunktet for selve menopausen påvirkes av anfallshyppigheten. Epilepsimedisiner kan forstyrre benmetabolismen og kan i tillegg til østrogenmangelen ha betydning for senere utvikling av benskjørhet (osteoporose og osteopeni). Mange kvinner opplever også svært plagsomme symptomer relatert til overgangsalderen som gjør at hormonbehandling kan bli aktuelt. Dette krever en grundig evaluering for alle kvinner, men kvinner med epilepsi har tilleggs-utfordringer som kan gjøre denne vurderingen spesielt vanskelig.

### **Betydningen av menopause for epilepsi**

Effekten av pubertet, menarche, menstruasjon og graviditet på kvinner med epilepsi og deres anfallsfrekvens er velkjent. Betydningen av perimenopause eller menopause for kvinner med epilepsi er derimot lite undersøkt. I tillegg har de fleste undersøkelser som er gjort klare begrensninger. Studiene er små, med få deltakere og ofte retrospektivt design, i form av spørreundersøkelser og telefonintervjuer. Abbasi og medarbeidere rapporterte at av 49 kvinner med epilepsi ble 41 % verre i overgangsalderen, 27 % ble bedre, mens 33 % merket ingen forskjell. 20 % beskrev at de hadde sine første anfall under eller etter menopausen hvorav kun 1/3 hadde kjent årsak (1).

Fluktuasjoner i anfallsfrekvens relatert til sykliske svingninger i østrogen/progesteron forholdet der østrogen er anfallsfremmende og progesteron anfallshemmende har vært kjent i en årrekke. Den perimenopausale fase karakteriseres av blødningforstyrrelser med ofte uregelmessige menstruasjoner. Dette skyldes begynnende ovarialsvikt med anovulasjon. Østrogenverdiene faller og progesteronverdiene vil være lave. Ofte er forholdet mellom østrogen/progesteron generelt noe høyere og mer uforutsigbar enn i menopausen, noe som kan være bakgrunnen for den økte anfallsfrekvensen noen kvinner opplever i denne perioden. Harden og medarbeidere fant i sin prospektive studie med 21 deltakere at en sykehistorie med katamentialt anfallsmønster var signifikant assosiert med anfallsøkning i tiden før menopausen (2). 71 % av kvinnene som hadde hatt menstruasjonsrelaterte anfall fikk økt anfallsfrekvens når de nærmet seg klimakteriet. Etter menopausen derimot ble anfallene redusert. I deres studie ble en tredjedel av kvinnene bedre, en tredjedel verre og en tredjedel merket ingen forskjell på anfallene etter opphør av menstruasjonen. Det sparsomme antallet pasienter i studien gjør imidlertid at man ikke kan trekke sikre konklusjoner og det er et klart behov for tilsvarende studier med et større antall pasienter.

### **Betydningen av epilepsi for tidspunktet for menopause**

Det er kjent at både epilepsien og antiepileptika kan påvirke kjønns hormonene hos kvinner med epilepsi. Den normale ovarialfunksjons-aldringprosessen og dermed tidspunktet for menopause kan tenkes å bli påvirket av lang tid med unormal gonadotropin nivå hos kvinner med epilepsi. Herzog og medarbeidere var de første som rapporterte en assosiasjon mellom fokal epilepsi og prematur menopause. De fant at 4 % av kvinnene med fokal epilepsi var i prematur menopause (mot 1 % i normalbefolkningen) (3). Harden og medarbeidere fant også

en sammenheng mellom anfallsfrekvens og tidspunktet for menopausen. I deres studie med 68 kvinner med epilepsi ble det funnet at både økt anfallshyppighet og livstids forekomst av anfall var assosiert med tidligere menopause (4). Klein og medarbeidere har videre funnet en overhyppighet av prematur ovarialsvikt hos kvinner med epilepsi. De fant en gjennomsnittsalder ved klimakteriestart på 39.6 år (5). Det ble ikke påvist noen sammenheng med varighet av epilepsien, lokalisasjon, alvorlighetsgrad av anfallssituasjonen eller alder ved anfallsdebut. Imidlertid hadde kvinner med en katamenial anfallsform (se kapittel 2) større sannsynlighet for prematur ovarialsvikt.

### **Endringer av antiepileptika-kinetikk ved menopause?**

I de senere år har man fått innarbeidet kunnskapen om at enkelte antiepileptikas kinetikk endres relatert til hormonelle endringer hos kvinnen som ved bruk av p-piller og under svangerskap (se tidligere kapitler). Spørsmålet er derfor om de betydelige hormonelle endringene ved menopause gir seg utslag i endrede antiepileptika konsentrasjoner som vil kunne ha betydning i behandlingen av eldre kvinner med epilepsi. Tomson og medarbeidere så på dette hos 752 menn og 1115 kvinner som brukte lamotrigin, og 3464 menn og 3088 kvinner som brukte karbamazepin . Det ble gjort fra en medikament monitoreringsdatabase der de sammenlignet dose/plasma konsentrasjons (D/C) ratioer av lamotrigin og karbamazepin hos kvinner i forskjellige aldre med tilsvarende hos menn. De fant reduksjon i D/C ratio for lamotrigin hos kvinner mellom 51-55 år, mens det ikke var signifikante forskjeller i D/C ratioene for karbamazepin (6). Dette kunne støtte økt oppmerksomhet rundt serumkonsentrasjonsmålinger av lamotrigin rundt menopause tidspunktet. En liten nederlandsk studie fant en ikke-signifikant trend mot høyere lamotrigin clearance hos 7 postmenopausale kvinner sammenlignet med 7 premenopausale kvinner (7). Videre har en nyere større retrospektiv studie fra den samme gruppen ikke funnet noen effekt av menopause-alder på lamotrigin eller okskarbazepin clearance (8). Så langt er det derfor ingen sikre data på menopausens effekt på epilepsimedisiners kinetikk. Det er imidlertid rimelig å overvåke serumkonsentrasjoner regelmessig. Det gjør det lettere å justere dosen av antiepileptika eller foreta endringer i medikasjonen dersom anfallsendringer forekommer eller nye bivirkninger oppstår.

### **Antiepileptika og osteopeni/osteoporose**

Postmenopausale kvinner med epilepsi kan ha økt risiko for frakturer av forskjellige årsaker. Det kan være økt risiko for osteoporotiske brudd på grunn av antiepileptikas effekt på benmetabolismen. Dette kan igjen være kombinert med risikoen for traumer i forbindelse med anfall, men også på grunn av ustøhet relatert til antiepileptika bruk. Svimmelhet er en vanlig bivirkning, men ustøhet, ataxi og snubletendens kan også forekomme. Hver og en av disse bivirkningene kan gi økt falltendens. Økt frakturrisiko hos pasienter med epilepsi er sett i flere studier. Det er estimert at antiepileptisk behandling i over 5 år hos pasienter som er 50 år eller eldre doubler risikoen for osteoporotiske frakturer. Det foreligger ingen prospektive studier som definerer hyppigheten av frakturer hos pasienter med epilepsi. Espallargues og medarbeidere har i en metaanalyse identifisert bruk av antiepileptika som en høy risikofaktor for frakturer (9).



Det har imidlertid vært lite oppmerksomhet rundt vurdering av benhelse og anbefalinger om kalsium og vitamin D-tilskudd til postmenopausale kvinner med epilepsi. Noen studier har vist at tilskudd av høydose vitamin D kan gi økt bentetthet hos pasienter som bruker antiepileptika, mens andre studier ikke har vist det. I en prospektiv tverrsnittundersøkelse av 365 kvinner med epilepsi, fremkom det at pasienter med epilepsi hadde lite kunnskap om sammenhengen mellom antiepileptika og brudd, og man fikk også frem at 60 % av kvinnene foretrakk å få slik informasjon og råd personlig fra sin(e) lege(r) (10).

Osteoporose og frakturer er manifestasjoner av biokjemiske abnormaliteter som hypokalsemi, hypofosfatemi, redusert nivå av aktive vitamin D-metabolitter og hyperparatyroidisme (og forverres av inaktivitet). Man antar at det finnes en sammenheng med bruk av spesifikke antiepileptika, spesielt enzyminduserende antiepileptika. I tillegg kan man ved markører for bendannelse og benresorpsjon finne holdepunkter for økt ben "turnover". De fleste rapportene som beskriver en effekt av antiepileptika på ben omfatter pasienter som har brukt fenytoin, fenobarbital eller polyfarmasi. En studie fra 2002 viser at generalisert epilepsi, år med epilepsi og polyfarmasi var avgjørende for lav bentetthet hos de deltagende pasientene (11).

En nyere systematisk oversiktsartikkel om antiepileptika og benhelse konkluderer med at behandling med antiepileptika er assosiert med unormal benmineral metabolisme, lav benmineral tetthet og brudd (12). Videre at type, dose og varighet av antiepileptikabehandling samt polyterapi er hoved risikofaktorer. De antiepileptika som dette er vist for er fenobarbital, fenytoin, karbamazepin, okskarbazepin, topiramat og valproat. I tillegg kommer individuelle risikofaktorer som epilepsi pasienter også kan være spesielt utsatt for; fysisk inaktivitet, komorbide tilstander som cerebral parese og kostholds faktorer samt også alder og kjønn. Patogenesen til antiepileptikas effekt på benhelse oppsummeres til å være multifaktoriell (11). De antiepileptika som induserer cytochrom P450 systemet (fenobarbital, karbamazepin, fenytoin, okskarbazepin, eslikarbazepin, og topiramat) oppregulerer de enzymene som er ansvarlige for vitamin D metabolismen. Dette kan videre affisere omdannelsen av 25(OH)D3 til inaktive metabolitter og resultere i redusert kalsium absorpsjon og dermed sekundær hyperparathyroidisme. Antiepileptika er også vist å kunne ha direkte effekt på ben metabolisme uavhengig av vitamin D nivå (f.eks. valproat, fenytoin og karbamazepin).

### **Hormonsubstitusjon hos postmenopausale kvinner med epilepsi**

Det er sparsomt med studier om hormonsubstitusjon hos postmenopausale kvinner med epilepsi. Harden og medarbeidere fant en signifikant økning av anfall i perimenopausen hos 16 kvinner med epilepsi som tok hormontilskudd (østrogen alene eller kombinert med progesteron) sammenlignet med kvinner med epilepsi uten hormontilskudd (4). Enkelte av disse kvinnene rapporterte en umiddelbar økning av anfall etter at de startet med hormontilskuddet. De fleste av kvinnene brukte enzyminduserende antiepileptika. Majoriteten av kvinnene som hadde hatt et katamenialt mønster av sin epilepsi tidligere fikk mindre anfall når de var i perimenopause, men bruk av hormontilskudd forverret anfallsfrekvensen. Dette var også tilfelle hos kvinnene uten katamenialt anfallsmønster. Kvinner med fokal epilepsi hadde også en signifikant effekt av hormontilskudd (HRT) på anfallsfrekvens, mens gruppen med generalisert epilepsi var liten og viste ingen forskjell. Studien til Abbasi og medarbeidere (1)

viste imidlertid at kvinner som tok gestagen hadde signifikant mindre økning i anfall. Imidlertid er antallet pasienter som hadde brukt hormontilskudd i begge studier svært lite, slik at sikre konklusjoner er vanskelig å trekke.

Så vidt vi kan se foreligger det ingen studier som har sett på virkningen av de forskjellige former for HRT, tabletter versus plaster kombinert med hormonspiral. Det er meget tenkelig at jevn konsentrasjon av hormoner har bedre effekt enn fluktuerende verdier – noe som er observert ved migrenepasienter i menopausen. Det er derfor nødvendig med flere differensierte studier.

En mindre studie viste at hormonsubstitusjon som inneholdt kombinasjonen av konjugert østrogen og medroxyprogesteronacetat var assosiert med forverrelse av anfall og en reduksjon av lamotrigin konsentrasjonen (2). Nylig har også en matchet case control studie funnet at hormonsubstitusjon med østrogen kan redusere lamotrigin konsentrasjonen (13).

Som diskutert i gjennomgangen av epilepsi og menopause av Sveinsson og Tomson i 2014 må man også være oppmerksom på at enzyminduserende antiepileptika kan redusere effektiviteten av standarddoser av hormonsubstitusjon (14).

### **Kvinner med epilepsi i alderdommen**

Alle de utfordringer relatert til postmenopausal alder som er omtalt i det foregående, gjelder fortsatt for kvinner opp i høyere alder. Med fortsatt risiko knyttet til benhelse bør osteoporoseprofylaktiske tiltak kontinueres. Bentetthetsmåling kan være nyttig som ledd i en utredning. Det er nyttig å samtale med pasienten om sammensetning av kost. Det er visse holdepunkter for at anfallsutformingen endrer seg hos eldre i retning av mindre tendens til kramper, og mer «subtile» anfall som kan være vanskeligere å detektere. Samtidig inntreffer hos mange eldre kvinner, etter hvert andre og interkurrente helseplager som også krever medikamentell behandling. De legemidlene som introduseres på annen indikasjon, kan ha interaksjoner både med antiepileptika og med eventuell substitusjonsbehandling knyttet til benhelse som nødvendiggjør dosejusteringer. Onkologisk sykdom kan gjøre det nødvendig å revurdere eventuell hormonsubstitusjon. For antiepileptika med høy prosentvis proteinbinding (for eksempel valproat) er det klinisk viktig å huske at proteinbindingen avtar gradvis fra 60-årsalderen og oppover, slik at vurderinger av serumkonsentrasjonsmålinger og dosering må betraktes med dette for øye. Doseringen av antiepileptika bør også tilpasses ved påvist nyresvikt.

Kvinner som har nådd høy alder, kan pga. annen sykdom være ytterligere sårbare for svimmelhetsplager, ustøhet / fall og derav følgende skader. Denne typen plager sammen med engstelse for anfall har lett for å medføre fysisk passivitet. Hos eldre kvinner som med sikkerhet har vært anfallsfri i flere år og ikke har en anfallsdisponerende hjernelidelse, bør forsiktig nedtrapping av antiepileptika overveies.

## Referanser

1. Abbasi F, Krumholz A, Kittner SJ, Langenberg P. Effects of menopause on seizures in women with epilepsy. *Epilepsia* 1999; 40: 205-210
2. Harden CL, Herzog AG, Nikolov BG, Koppel BS, Christos PJ, Fowler K, et al. Hormone replacement therapy in women with epilepsy: A randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Epilepsia* 2006; 47(9):1447-51
3. Herzog AG, Seibel MM, Schomer DL, Vaitukaitis JL, Geschwind N. Reproductive endocrine disorders in women with partial seizures of temporal lobe origin. *Archives of Neurology* 1986; 43: 341-346
4. Harden CL, Pulver MC, Ravdin L, Jacobs AR. The effect of menopause and perimenopause on the course of epilepsy. *Epilepsia* 1999; 40: 1402-1407
5. Klein P, Serje A, Pezzulo JC. Premature ovarian failure in women with epilepsy. *Epilepsia* 2001; 42: 1584-1589
6. Tomson T, Lukic S, Øhman I. Are lamotrigine kinetics altered in menopause? Observations from a drug monitoring database. *Epilepsy & Behavior* 2010; 19: 86-88
7. Wegner I, Edelbroek PM, Bulk S, Lindhout D. Lamotrigine kinetics within the menstrual cycle, after menopause, and with oral contraceptives. *Neurology*. 2009; 73(17):1388-93
8. Wegner I, Wilhelm AJ, Sander JW, Lindhout D. The impact of age on lamotrigine and oxcarbazepine kinetics: a historical cohort study. *Epilepsy & Behavior* 2013 29(1):217-21
9. Espallargues M, Sampietro-Colom L, Estrada MD, et al. Identifying bone-mass-related risk factors for fracture to guide bone densitometry measurements: a systematic review of the literature. *Osteoporosis International* 2001; 12: 811-822.
10. Lyngstad-Brechan MA, Taubøll E, Nakken KO, Gjerstad L, Godang K, Jemtland R, Bollerslev J. Reduced bone mass and increased bone turnover in postmenopausal women with epilepsy using antiepileptic drug monotherapy. *Scand J Clin Lab Invest*. 2008; 68(8): 759-66
11. Fahrat G, Yamot B, Mikati MA et al. Effect of antiepileptic drugs on bone density in ambulatory patients. *Neurology* 2002; 58: 1348-1353
12. Hamed SA. Markers of bone turnover in patients with epilepsy and their relationship to management of bone diseases induced by antiepileptic drugs. *Expert Review of Clinical Pharmacology* 2016; 9 (2), 267-286
13. Hormone replacement therapy with estrogens may reduce lamotrigine serum concentrations: A matched case-control study. Reimers A. *Epilepsia* 2017; 58(1): e6-e9
14. Sveinsson O, Tomson T. Epilepsy and menopause: potential implications for pharmacotherapy. *Drugs Aging* 2014; 31:671-675

## **SKRIFTSERIE FOR LEGER**

Utdanning og kvalitetsutvikling

Hensikten med denne serien er  
å stimulere til lokale kvalitets-  
sikringstiltak og etterutdanning



**DEN NORSKE  
LEGEFORENING**

Postboks 1152 Sentrum, 0107 Oslo

Telefon 23 10 90 00

[www.legeforeningen.no](http://www.legeforeningen.no)

ISBN 978-82-8070-206-7