

Epilepsi och graviditet, SÄS

Prekonceptionell rådgivning, handläggning under graviditet, förlossning och amning

Sammanfattning

Kvinnor i fertil ålder med diagnostiserad epilepsi bör, om möjligt, planera en eventuell graviditet och diskutera den antiepileptiska medicineringen tillsammans med behandlande neurolog eller epilepsisköterska i god tid före planerad graviditet. I riktlinjen beskrivs prekonceptionell rådgivning, handläggning under graviditet, förlossning och amning samt rutiner för medicinerings efter förlossning.

Innehållsförteckning

Sammanfattning	1
Bakgrund	1
Genomförande	2
Prekonceptionell rådgivning	2
Förebyggande behandling med folsyra.....	2
Fosterskaderisk vid antiepileptisk behandling	3
Graviditet	4
Kvinnor med aktiv epilepsi (minst ett anfall senaste 2 åren)	4
Kvinnor med icke aktiv epilepsi (ingen medicinerings).....	5
Förlossning	5
Amning	5
Risksituationer	6
Uppföljning.....	6
Dokumentinformation	6
Referensförteckning	6
Länkförteckning	7

Bakgrund

- 0,4 - 0,7 % av alla gravida kvinnor behandlas för epilepsi. Flera patientgrupper behandlas med antiepileptiska läkemedel av andra skäl (t.ex. psykiatrisk behandling, smärtbehandling).
- Det finns ingen säkerställd generell riskökning för spontanabort, prematurbörd, sectioförlossning eller gestationshypertoni bland kvinnor med epilepsi [1, 2, 3]. Det finns dock en 2-3 gånger ökad risk för SGA

(small for gestational age) [2-5]. Det finns möjligen också en riskökning för prematurbörd hos rökande kvinnor med epilepsi [2].

- Målsättningen med antiepileptisk behandling under graviditet är framför allt att undvika generaliserade toniska-kloniska anfall (GTKA). Okontrollerade GTKA bedöms vara mer skadliga för moder och barn än antiepileptisk behandling.
- Om kvinnan varit anfallsfri under 9 månader före graviditet är sannolikheten för anfallsfrihet under graviditet cirka 85 %.
- I denna riktlinje definieras aktiv epilepsi som minst ett anfall inom en tvåårsperiod hos kvinna med epilepsidiagnos eller kontinuerlig behandling med epilepsiläkemedel.

Genomförande

Prekonceptionell rådgivning

Eventuell anpassning av antiepileptisk behandling bör ske i god tid före planerad graviditet. Terapirevision kan ta upp till ett år. Behandling planeras med det läkemedel som har bäst effekt mot aktuella anfallstyper i lägsta effektiva dos. Monoterapi bör eftersträvas då kombinationsbehandling ökar risken för fosterskador. Kombinationsbehandling kan dock behövas hos vissa kvinnor med svårbehandlad epilepsi. Däremot kan det hos kvinnor med god anfallskontroll bli aktuellt med dossänkning, varför patienten omedelbart bör få kontakt med sin behandlande neurolog.

Vid anfallsfrihet i minst 2 år kan, beroende av epilepsityp och syndrom, eventuell utsättning av epilepsiläkemedel övervägas. Ändringar/utsättande av medicinering bör vara genomförda 6 månader före planerad graviditet med tanke på risken för anfallsrecidiv. **Beslut angående behandlingsregim ska tas av neurolog.**

Om graviditeten är oplanerad bör aktuell behandling inte bytas ut under första trimestern, eftersom detta i de flesta fall medför kombinationsbehandling och därmed ökad risk för fosterskador.

Förebyggande behandling med folsyra

Läkemedelsbehandling ökar risken för fosterskador hos barnet, bland annat neuralrörsdefekter. Det finns idag kunskap om att kvinnor utan epilepsi, som tidigare fött barn med neuralrörsdefekt, reducerar sin risk för upprepning om de behandlas med folsyra före graviditeten och under graviditetens första trimester. En vanlig praxis är att rekommendera folsyra 5 mg dagligen till alla epilepsimedicinerande kvinnor *som planerar graviditet*. Den vetenskapliga dokumentationen för att denna regim har någon effekt är dock begränsad [6, 7], vilket kvinnan bör upplysas om. Utöver en liten ökning av tvillinggraviditeter har inga negativa effekter av denna regim kunnat konstateras. När graviditeten uppnått 12+0 veckor avslutas behandlingen med folsyra.

Fosterskaderisk vid antiepileptisk behandling

De flesta kvinnor med epilepsi föder friska barn. Antiepileptisk medicinering ökar dock risken för fosterskador ungefär tre gånger. Den absoluta risken är cirka 6 % hos antiepileptikabehandlade jämfört med 2 % hos friska obehandlade kvinnor. Risken varierar även mellan olika preparat och är dosberoende. För monoterapi med lamotrigin, karbamazepin och levetiracetam förefaller det röra sig om en marginell ökning av risken för teratogena effekter, medan Valproat-behandling eller kombinationsbehandling medför en hög risk [6, 7, 8, 9, 13].

Valproat

Valproat är kontraindicerat under graviditet såvida det inte finns någon lämplig alternativ behandling. Valproat ska därför inte användas av flickor och fertila kvinnor, såvida inte andra behandlingsalternativ är otillräckliga eller inte tolereras [11].

Barn som exponerats för Valproat i livmodern har stor risk för medfödda missbildningar (i cirka 10% av fallen), vilket är betydligt högre jämfört med andra antiepileptika och jämfört med den allmänna befolkningen, hos vilken risken för missbildningar är cirka 2%. De vanligaste missbildningarna som kan uppkomma är ryggmärgsbräck, missbildningar av ansikte och skalle, läpp- och gomspalt, defekter i hjärta och njurar, urogenitala defekter och missbildningar i extremiteter.

Tillskott av folsyra rekommenderas till alla gravida för att minska risken för neuralrörsdefekter, men det finns inga bevis som tyder på att det kan förhindra fosterskador eller missbildningar orsakade av Valproatexponering.

Valproat påverkar även barnets psykiska och fysiska utveckling. Studier på barn i förskoleåldern har visat att upp till 30–40% av barnen som exponerats för Valproat i livmodern är sena med att lära sig gå och prata, har sämre intellektuell förmåga än andra barn i samma ålder och uppvisar minnesproblem. Intelligenskvoten (IQ) uppmätt hos 6 åringar var i genomsnitt 7–10 enheter lägre än hos barn som exponerats för andra antiepileptika. Data för långtidseffekter är begränsade men visar en cirka 3–5 gånger ökad risk för autism och autismspektrumstörningar. Barnen som exponerats för Valproat verkar även vara mer benägna att utveckla symptom på ADHD [11].

Höga doser innebär större risk, men det har inte gått att fastställa någon tröskeldos under vilken ingen risk föreligger. Dygnsdoser under 1 000 mg bör eftersträvas om det är möjligt med hänsyn till kvinnans anfallssituation.

Utifrån Valproats farmakokinetik anses det vara säkert om graviditeten inträffat 2 eller fler veckor efter att Valproat seponerats [12].

Graviditet

Kvinnor med aktiv epilepsi (minst ett anfall senaste 2 åren)

- **Barnmorska på BMM** ska vid ABCD-inskrivningssamtal skriva remiss till neurolog och lägger upp ett patientärende på kontaktlistan till obstetriker.
- **Barnmorska på BMM** ska utan dröjsmål ta kontakt med antenatalmottagningen på SÄS för att ordna ett recept på folsyra 5 mg x 1 fram till v 12+0 om kvinnan inte redan tar folsyra.
- **Läkarbedömning via kontaktlistan:**
 - (1) Ställningstagande till behov av eventuell organscreening (t.ex. vid medicinering med Valproat eller kombinationsterapi).
 - (2) Överväg remiss till anestesilog för bedömning inför förlossning vid svårbehandlad EP.
 - (3) Ställningstagande till kontroll av fostertillväxt graviditetsvecka 32 och 36.
- **Neurolog**
 - (1) Epilepsisköterskan lägger upp en vårdplan i journalen och kontrollerar vid första kontakten under graviditeten att kvinnan kontaktat BMM.
 - (2) Neurolog och epilepsisköterska ansvarar för medicinering inklusive eventuell dosjustering och koncentrationsmätning.
 - (3) Neurolog och epilepsisköterska monitorerar epilepsiläkemedel under graviditet: Under en graviditet påverkas clearance för vissa läkemedel. Detta är mest uttalat för lamotrigin men ses även för oxkarbazepin och levetiracetam. Minskad serumkoncentration kan öka risken för anfall Dosen kan behöva justeras utifrån koncentration och anfallssituation före graviditet [10]. Lamotrigindosen bör dock ej rutinmässigt höjas under första trimestern eftersom det möjligen finns ett samband mellan hög lamotrigindos och fosterskador.
 - (4) Provtagning
 - a. Serumkoncentration varje månad: lamotrigin, levetiracetam, oxkarbazepin
 - b. Serumkoncentration var tredje månad: karbamazepin, topiramet
 - c. Övriga läkemedel: individuell bedömning
 - d. Som regel tas sista koncentration kring v36.
 - (5) V 36 avslutande kontakt med epilepsisköterska med plan inför förlossning och närmaste tid därefter.

- (6) Inför förlossningen ska patienten få instruktion om eventuell dosjustering som ska göras efter förlossningen. Om dosökning skett under graviditet kan dosminskning ske efter partus. För lamotrigin och levetiracetam kan detta göras inom några dagar för att undvika överdosering.

Kvinnor med icke aktiv epilepsi (ingen medicinering)

- **Läkarkontakt via kontaktlista** för bedömning. Patienten följs i regel enligt mödrahälsovårdens basprogram.

Förlossning

- De flesta kvinnor med epilepsi kan förlösas vaginalt med sedvanlig regim för smärtlindring.
- Under förlossningsarbetet ska ordinarie antiepileptisk medicinering ges som vanligt.
- Cirka 2,5% får anfall under pågående förlossningsarbete; anfallsrisken är störst hos kvinnor som haft anfall under graviditeten.
- Vid krampanfall under förlossning bör differentialdiagnosen eklampsi noga övervägas eftersom terapiregimerna skiljer sig åt.
- Om ett EP-anfall inte upphör spontant inom någon minut ges **diazepam** iv (Stesolid Novum) i dosen 0,25 mg/kg kroppsvikt, vilket hos kvinnor som väger 50–80 kg motsvarar **12,5–20 mg**.
OBS! Lägre dos räcker oftast inte för att bryta ett anfall. Jourhavande narkosläkare ska kontaktas.
- Om anfallet inte bryts diskuteras fortsatt handläggning med narkosjouren och kontakt med neurolog får övervägas (nätter och helger tas kontakt med neurologbakjour SU, växel **031-342 10 00**).
- Akut sectio kan bli aktuellt vid upprepade eller långdragna anfall.

Amning

I stort sett alla kvinnor med epilepsimedicin kan amma [10].

Några läkemedel går över i bröstmjolk i sådana doser att bröstmjölken uppnår >50% av moderns serumkoncentrationer. Inga studier över biverkningar hos dessa barn finns publicerade. **Det anses generellt säkert att amma fullgångna barn oavsett vilket preparat modern behandlats med.** Efter förlossning rekommenderas kontakt med neonatolog för diskussion om amning om barnet är prematurt eller om det finns andra frågetecken utifrån barnets tillstånd. Ytterligare information kan erhållas på www.janusinfo.se.

Om barnet förefaller sederat, irritabelt eller äter dåligt kan modersmjölkersättning vara indicerat. Vid behov kan s-koncentrationer av aktuellt läkemedel mätas på mor och barn. Generellt sett kan också poängteras att god nattsömn är viktig för att undvika epilepsianfall, vilket också kan föranleda beslut om modersmjölkersättning framför allt nattetid.

Risksituationer

Föräldrar med epilepsi behöver tänka igenom risksituationer i omhändertagandet av barnet. Vid hög anfallsaktivitet kan möjliga åtgärder vara att byta blöja på golvet, vagga barnet sittande istället för gående samt bada barnet med öppen dörr. Vid hög anfallsfrekvens kan föräldern med epilepsi sjukskrivas och annan person få föräldrapenning.

Uppföljning

Efter avslutad graviditet rekommenderas kvinnan ta kontakt med epilepsisköterska för avstämning om tidigare fastslagen planering och vidare ordination av fortsatt epilepsimedicinering inkluderande nedtrappning om dosökning skett under graviditeten. Någon rutinmässig uppföljning hos läkare inom den obstetriska vården är inte nödvändig, utan kvinnan kan gå till sin barnmorska på BMM på sedvanlig efterkontroll.

Dokumentinformation

För innehållet svarar

Antje Johannsmeyer, mödrahälsovårdsöverläkare, kvinnokliniken, SÄS

Karin Pihl, överläkare, kvinnokliniken SÄS

Erica Cedervret Nilsson, verksamhetschef, kvinnokliniken, SÄS

Ulla Söderberg med läkarkollegor, neuro-rehabiliteringskliniken, SÄS

Pontus Johansson, överläkare, neonatalavdelningen, SÄS

Remissinstanser

Mats Elm, chefläkare, chefläkarenheten, Närhälsan

Fastställt av

Jerker Nilson, chefläkare, SÄS

Nyckelord

Epilepsi, prekonceptionell rådgivning, graviditet, förlossning, amning, läkemedel

Referensförteckning

1. Maternal and obstetric outcome of women with epilepsy. Thomas SV, Sindhu K et al. *Seizure*. 2009 Apr;18(3):163-6. Epub 2008 Sep 20. Pregnancy, delivery, and outcome for the child in maternal epilepsy. *Epilepsia*. 2009 Sep;50(9):2130-9. Epub 2009 Jun 1.
2. Pregnancy with epilepsy: obstetric and neonatal outcome of a controlled study. Mawer G, Briggs M et al. *Seizure*. 2010 Mar;19(2):112-9. Epub 2009 Dec 24.
3. Pregnancy, delivery, and outcome for the child in maternal epilepsy. *Epilepsia*. 2009 Sep;50(9):2130-9. Epub 2009 Jun 1.

4. Epilepsy and pregnancy: effect of antiepileptic drugs and lifestyle on birth-weight. Hvas CL, Henriksen TB et al. BJOG 2000 Jul;107(7):896-902.
5. Up-regulation of UDP-glucuronosyltransferase (UGT) 1A4 by 17beta-estradiol: a potential mechanism of increased lamotrigine elimination in pregnancy. Chen H, Yang K et al. Drug Metabol Dispos. 2009 Sep;37(9):1841-7. Epub 2009 Jun 22.
6. Folic acid use and major congenital malformations in offspring of women with epilepsy: a prospective study from the UK Epilepsy and Pregnancy Register. Morrow JI, Hunt SJ et al. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2009 May;80(5):506-11. Epub 2008 Oct 31.
7. Teratogenic effect of antiepileptic drugs. Hill DS, Wlodarczyk BJ et al. Expert Rev Neurother. 2010 Jun;10(6):943-59.
8. Teratogenic effects of lamotrigine in women with bipolar disorder. Berwaerts K, Sienaert P, De Fruyt J. Tijdschr Psychiatr. 2009;51(10):741-50.
9. Rekommendation om skärpta begränsningar för användning av läkemedel som innehåller Valproat. PRAC (europeiska läkemedelsmyndighetens säkerhetskommitté) och CMDh (Coordination Group for Mutual Recognition and Decentralised Procedures). 2014-11-26
10. Maternal Use of Antiepileptic Agents During Pregnancy and Major Congenital Malformations in Children. Bromley RL, Weston J, Marson AG. JAMA. 2017 Nov 7;318(17):1700-1701. doi: 10.1001/jama.2017.14485.
11. Managing antiepileptic drugs during pregnancy and lactation. Sabers A, Tomson T. Curr Opin Neurol. 2009 Apr;22(2):157-61
12. <https://lakemedelsverket.se/upload/halso-och-sjukvard/forskrivning/DHPC/Valproat-DHPC-2018-09-20.pdf>
13. <http://lakartidningen.se/Klinik-och-vetenskap/Lakemedelsfragan/2015/07/Valproat-under-graviditet-ska-undvikas/>

Länkförteckning

- Janusinfo. Medicinskt Kunskapscentrum, Stockholms läns landsting
www.janusinfo.se