Epilepsian vaikutus naisen lisääntymisterveyteen

Laure Morin-Papunen, OYS
Naistentautien klinikka

SGY-päivät 18-19.4.2012

Sidonnaisuudet

- LT, dos, lapsettomuushoitojen ja gynekologisen endokrinologian erikoislääkäri
- **Päätoimi**
  - OYS, naistentautienklinikan erikoislääkäri
- **Sivutoimet**
  - yksityislääkäri
- **Muut sidonnaisuudet**
  - Toistuvia luentoja eri lääkealan yritysten koulutuksissa (yritykset Serono-Merck, MSD, Ferring)
  - Osallistunut lääkealan yrityksen koulutusten suunnitteluun (yritykset Serono-Merck, MSD, Ferring)
  - Osakkeen omistaja Gyneko lääkärikeskus Oy, Oulu.

- Yleistä
- Sukupuolihormonit ja epilepsia
- Hormonaaliset häiriöt epilepsiassa
- Lisääntymisongelmat epilepsiassa
- Epilepsia ja ehkäisy

Yleistä epilepsiasta

- Prevalenssi noin 5.0 – 9.3/1000
- Elinikäinen riski sairastua 3%
- Puolet naisia
- Vaikutus lisääntymisterveyteen
  - Epilepsian vaikutus *per se*
  - Sukupuolihormonien vaikutus epilepsiaan
  - Epilepsialääkkeiden vaikutus

Sukupuolihormonit ja epilepsia

- Estrogeenit alentavat epilepsiakohtauksen kynnystä (eläinkokeeet)
- Progestiini nostaa kynnystä
- Kohtausten frekvenssi
  - ↑ follikulaarivaiheessa ja anovulatorisissa kierroissa
  - ↓ luteaalivaiheessa
  - Frekvenssi korreloituu parhaiten E/P suhteeseen
  - ¨Catamenial¨ epilepsia: tasapainon paheneminen kuukautisten tai ovulaation aikana: jopa 75%:lla *(Herzog Epilepsia 1991)*

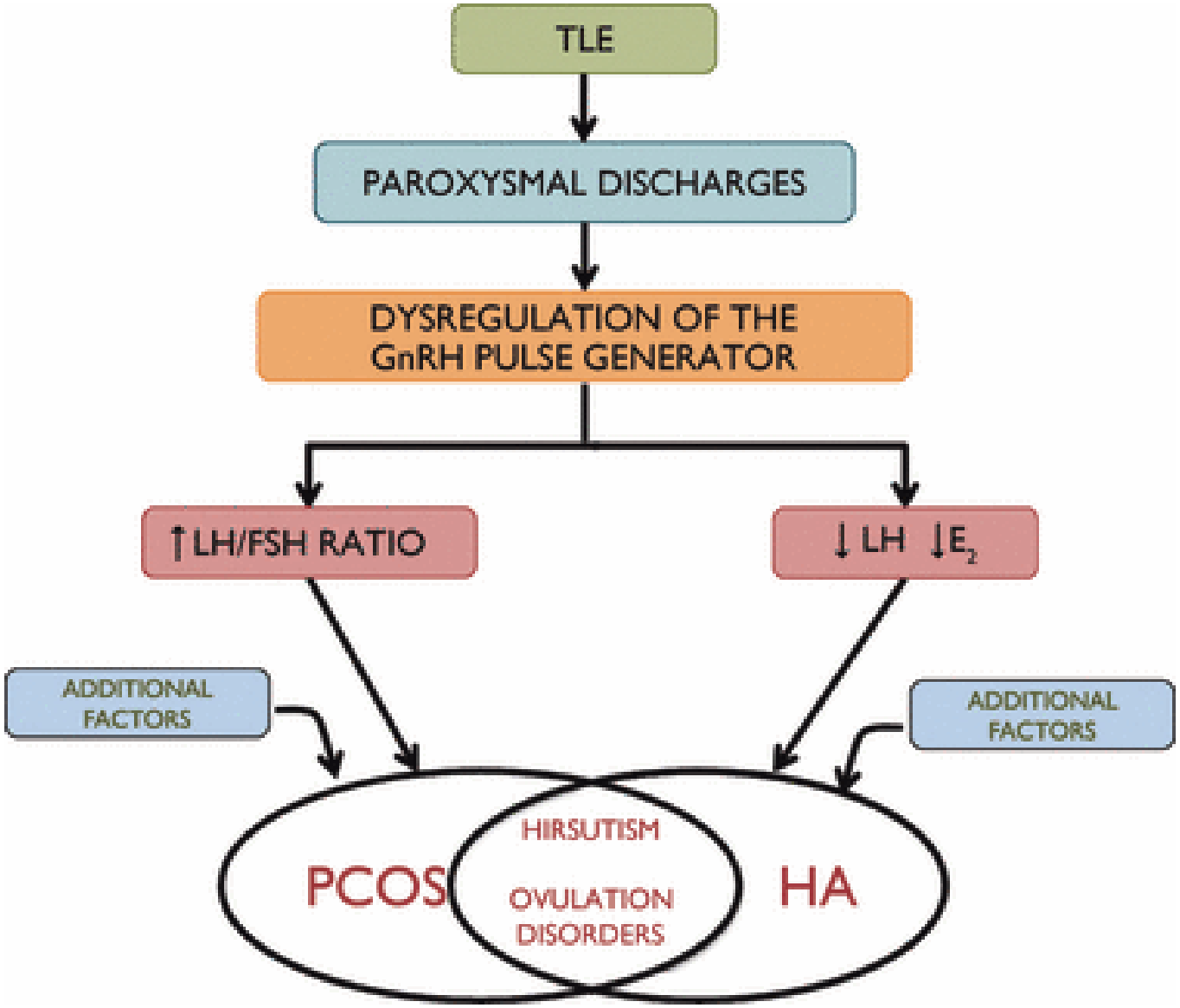
Hormonaaliset häiriöt epilepsiassa

Hormonaaliset häiriöt epilepsiassa

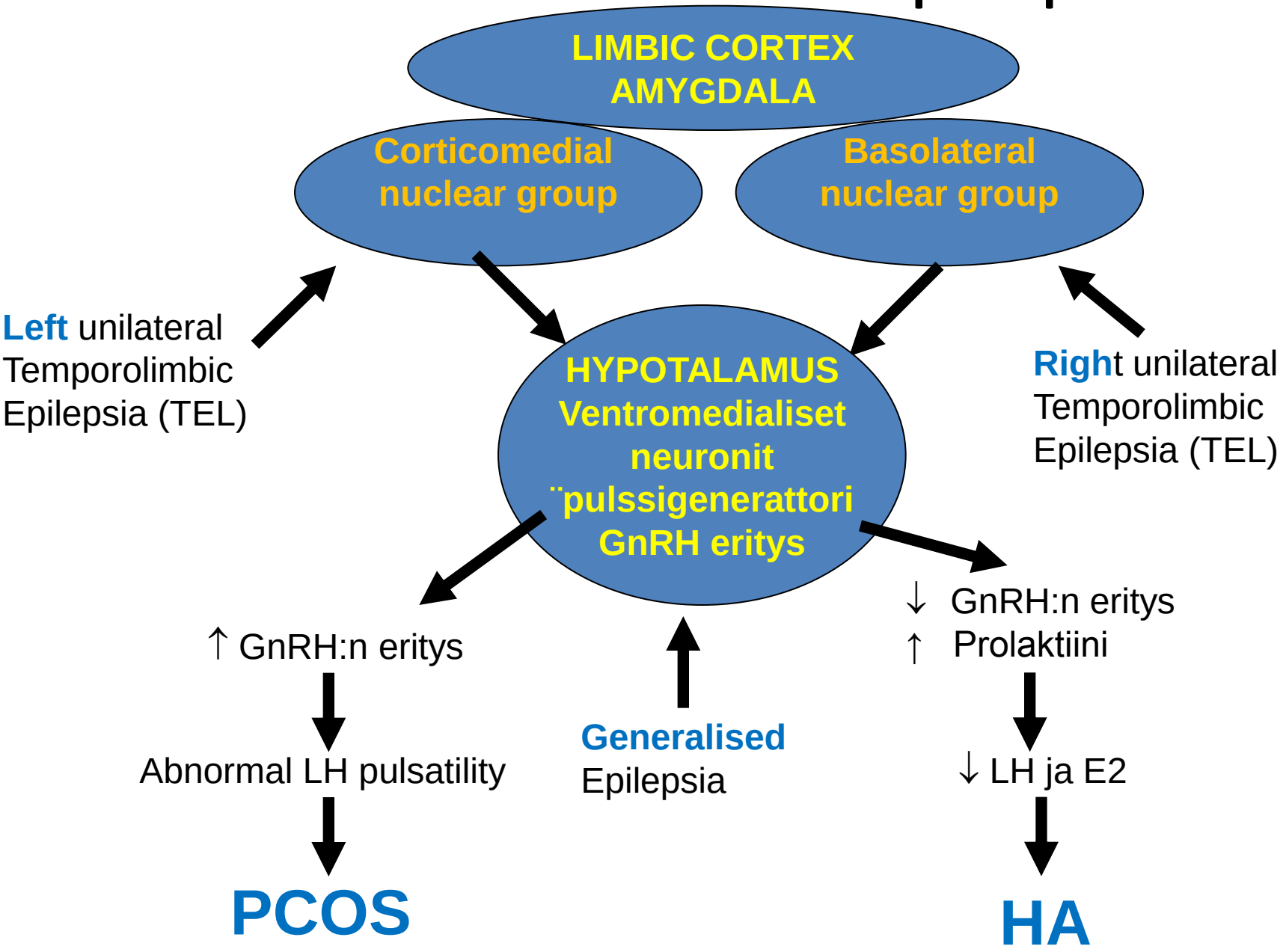
- Epilepsia ja epilepsiakohtaukset vaikuttavat hypotalamuksen ja aivolisäkkeen hormonaaliseen toimintaan

- Epilepsialääkkeet vaikuttavat munasarjan ja lisämunuaisten steroidihormonien pitoisuuksiin

Hormonaaliset häiriöt epilepsiassa



Hormonaaliset häiriöt epilepsiassa



Hormonaaliset häiriöt epilepsiassa

- Gamma-aminobutyric acid (GABA) ja glutamaatin vapautuminen kohtausten aikana ja niiden välillä
  - Vaikutus hypotalamukseen ja aivolisäkkeeseen
- Yleistyneet kohtaukset → ↑prolaktiinix2
- Kohtausväliset purkaukset
  - Vaikutus prolaktiinieritykseen
  - Enemmän kuukautishäiriöitä jos kohtausvälisiä purkauksia

Hormonaaliset häiriöt epilepsiassa

- Epilepsiakohtausten vaikutukset hypotalamukseen
  - Geneettiset syyt
  - Epilepsian syynä neurovälittäjä-aineiden epätasapaino
  - Samalla neuroendokriinisia modulatoreita
  - → yhteinen patogeneesi epilepsialle ja GnRH:n erityksen häiriölle?

Epilepsialääkkeiden vaikutukset

- Sytokromi P450:a indusoivat lääkkeet
  - ↑ SHBG
  - ↓ vapaa-T, E_2 ja DHEAS
- Ei-indusoivat lääkkeet (gabapentiini, lamotrigiini)
  - Sukupuolisteroidien taso samalla tasolla kuin kontrolleilla *(Morrell et al CNS Spectrums 2001)*
- Sytokromi P450:a inhiboivat lääkkeet: valproaatti
  - ↑ T, kuukautishäiriöt, anovulaatio, PCOS

Lisääntymisongelmat epilepsiassa

Lisääntymisongelmat epilepsiassa

- Kuukautishäiriöt (amenorrea, oligomenorrea, epäsäänn kierrot, menometrorragia ja ylimääräiset vuodot) tavallisempia epilepsiaan sairastavilla naisilla
  - 30% vs 8-10%
- PCOS
  - 10-20%:lla vs 5-10%:lla
- HA, hyperprolaktinemia, ennenaikainen menopaussi

Lisääntymisongelmat epilepsiassa

(Herzog et al Arch Neurol 1986)

50 naista TLE

↓

28 (**56%**) oligo-amenorrea tai poikkeavat kierrot

10 (**20%**) PCOS

vs. **5-10%** väestössä

6 (**12%**) HA

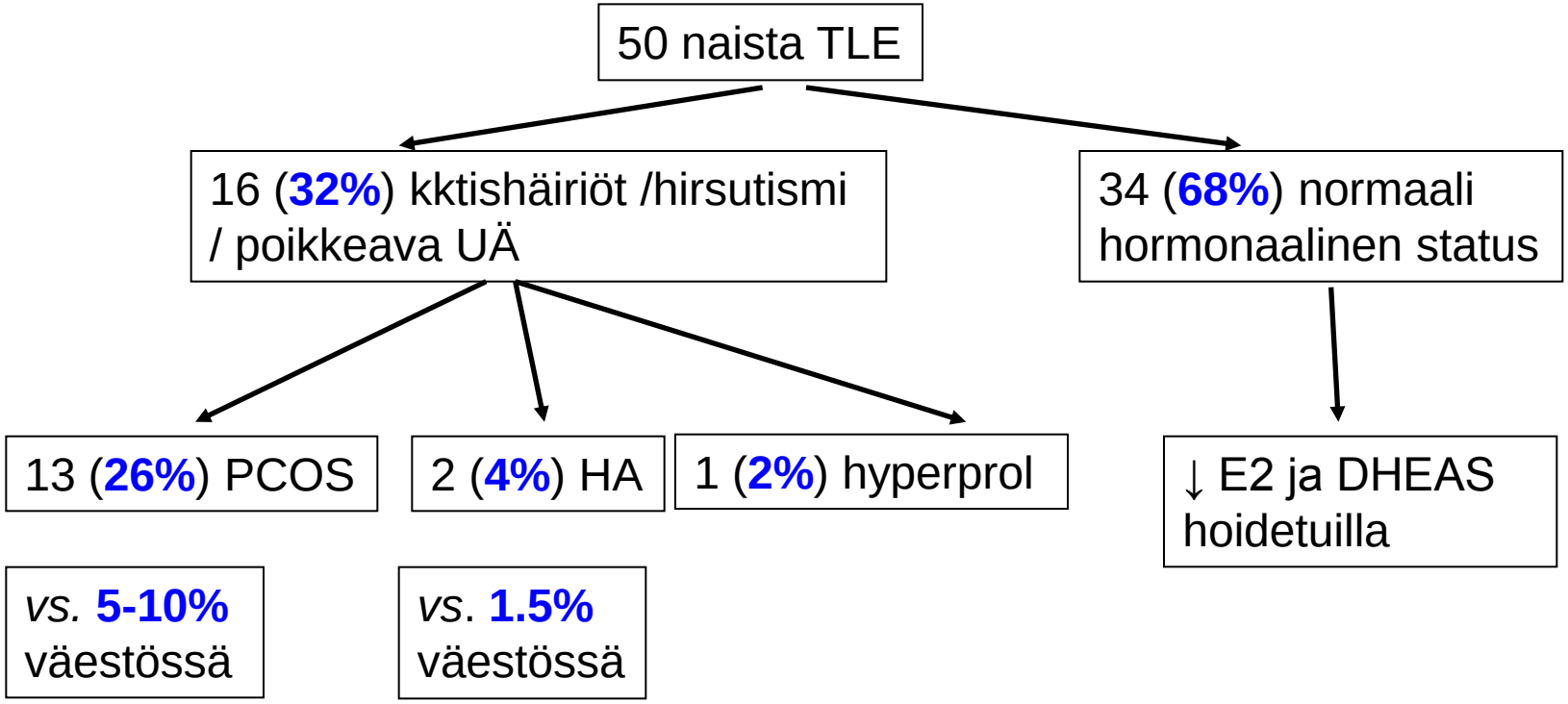
vs. **1.5%** väestössä

2 (**4%**) ennenaik Mp (<30v)

1 (**2%**) hyperprol

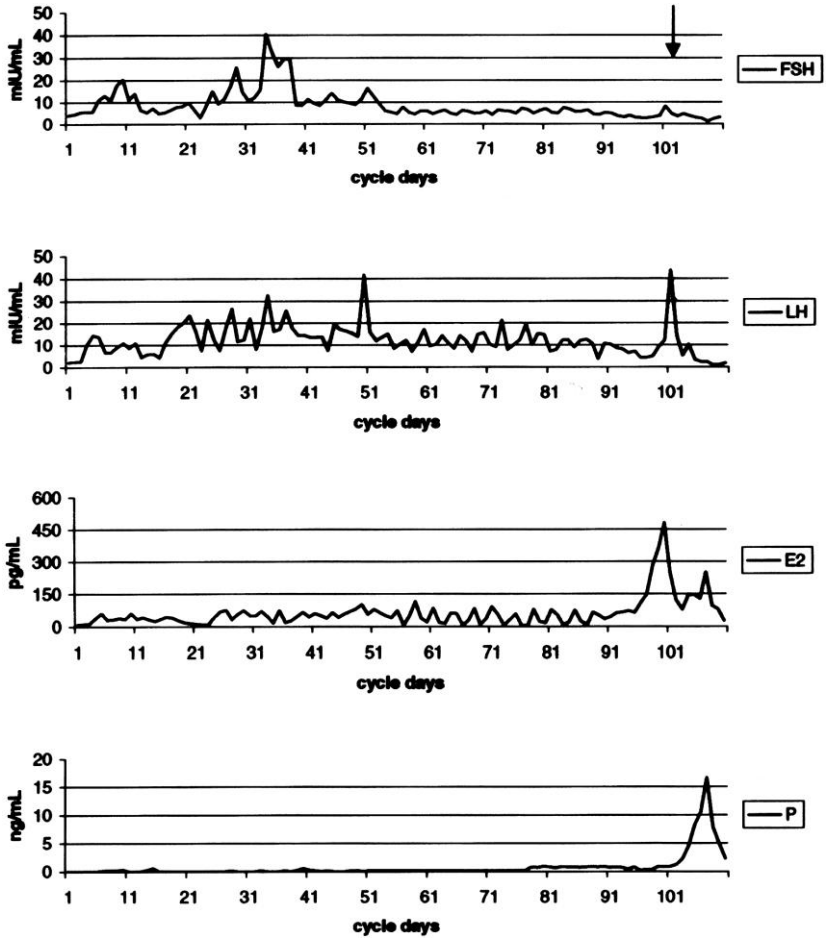
Oireilla ei yhteyttä epilepsialääkkeiden käyttöön: PCOS jopa yleisempi (30%:lla) naisilla, joilla ei ollut lääkitystä kuin niillä, joilla oli lääkitystä (13%)

Lisääntymisongelmat epilepsiassa *(Bilo L et al JCEM 2001)*



Oireilla ei yhteyttä epilepsialääkkeiden käyttöön eikä epilepsiatyyppiin (vrt enemmän ovulatorisia häiriöitä jos fokaalinen vrt yleistynyt epilepsia)
Valproaatilla ei yhteyttä PCOS:aan

Tavallisin häiriö: pitkät kierrot ja pitkittynyt ovulaatio (oligo-ovulaatio)



Hormonal profile (FSH, LH, E2, and P) of a menstrual cycle in an epileptic patient affected by PCOS. This extremely long ovulatory cycle (111 days) presented a delayed ovulation (day 102, arrow) and a short luteal phase (*Bilo L et al. JCEM 2001;86:2950-2956)*

©2001 by Endocrine Society

PCOS ja epilepsia *(Bilo et al Neurol Sci 2006)*

- Yhteys epilepsian ja PCOS:n välillä todettu jo v 1904
- Tulokset vaihtelevat
- Ongelmat
  - PCOS määritelmä
  - Eri epilepsiatyypit
  - Lääkkeiden vaikutukset
  - Pienet aineistot

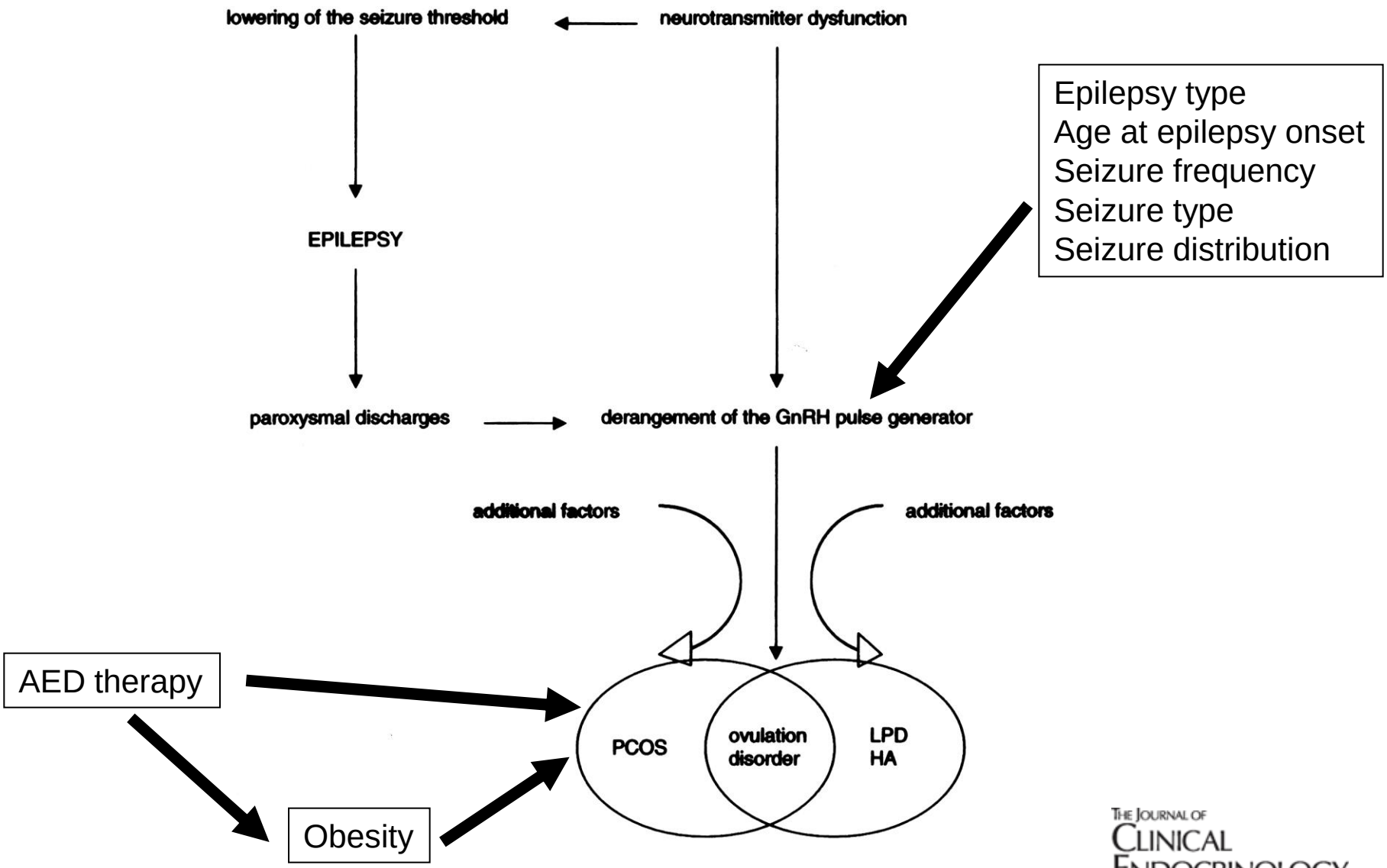
PCOS ja epilepsia *(Bilo et al Neurol Sci 2006)*

- PCOS: epilepsian ja lääkkeiden yhteisvaikutus
  - Sytokromi P450:a inhiboivat lääkkeet: **valproaatti**
    - ↑ androgeenisynteesi munasarjoissa (↓ T aromatisaatio ?)
    - ⇒ hyperandrogenismi ja PCOS
    - ↑ haiman β-solujen insuliinieritys ⇒ obesiteetti
    - ⇒ ↑ PCOS-riskiä obesiteetin, insuliiniresistenssin ja hyperandrogenismin kautta *(Isojärvi I NEJM 1993, Ann Neurol 1998)*
    - Ei yhteyttä PCOS:aan naisilla, joilla normaali paino (*Bilo L et al. JCEM 2001)?*
      - ⇒ valproaatin vaikutus painon nousun kautta?

PCOS ja epilepsia *(Bilo et al Neurol Sci 2006)*

- PCOS: epilepsian ja lääkkeiden yhteisvaikutus
  - Sytokromi P450:a indusoivat lääkkeet
    - $\uparrow$ SHBG
    - $\downarrow$ vapaa-T, E_2 ja DHEAS
    - $\Rightarrow$ Hoitavat sekä epilepsiaa että PCOS:a
    - $\Rightarrow$ Epilepsia on primaari PCOS:n syy??

Epilepsy and PCOS *(Bilo et al Neurol Sci 2006)*



©2001 by Endocrine Society

The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism

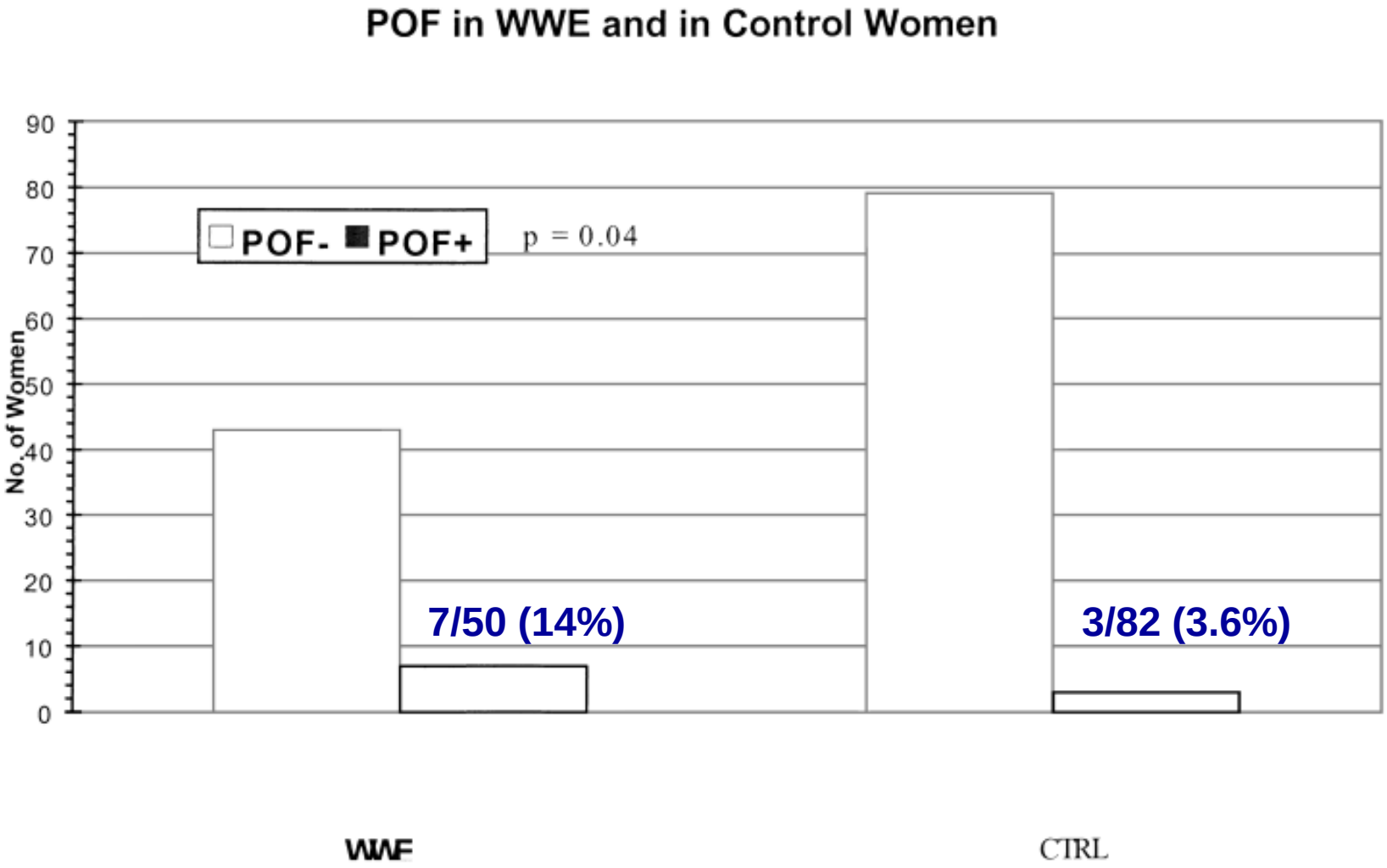
POF ja epilepsia

(Klein et al Epilepsia 2001)

- 50 naista, ikä 38-45, 82 kontrollia
- Epilepsian alku <41v.na
- FSH, inhibiini A,, kortisoli, pvk, TSH, prolaktiini, paastoglukoosi
- Prog KP 20
- POF:sek amenorrea >12kk ja FSH>14IU/l
- Premature perimenopause:Mp-oireita, P<26 tai >35 ja FSH >14IU/l tai inhibiini A>7pg/ml

POF ja epilepsia

(Klein et al Epilepsia 2001)



Ei korrelatiota POF:n ja epilepsialääkityksen kanssa

POF ja epilepsia
(Klein et al Epilepsia 2001)

- Syy??
  - Häiriintynyt LH-FSH eritys → follikkulaariatresia ja depletio?
  - Epilepsialääkkeiden vaikutus?
    - Ei korrelaatiota POF:n ja epilepsilääkityksen kanssa
- Merkitys
  - Aktiivinen infertiliteetin hoito!
  - HRT!

Fertiliteetti on alentunut epilepsiassa

- Ei eroa: keskimäärin 2.0 lasta/naista *(Olafsson et al Neurology 1998)*
- Lasten määrä 70-85% vrt normaali väestö
  - 47.1 synnytystä/1000 naista (ikä 15—44) / vuosi (42.3—52.2), verrattuna 62.6/1000 kontrolliväestössä
- Suurempi vaikutus fertiliteettiin jos partiaalinen epilepsia ja aikainen alku (<10v:na)

(Schupf N et al Epilepsia 1996, Wallace et al Lancet 1998, Jalava et al Epilepsia 1997)

Fertiliteetti on alentunut epilepsiassa

- Polyfarmasia lisää infertiliteetin riskiä *(Sukumaran SC et al Neurology 2010)*
  - 7.1%:lla ilman lääkitystä
  - 31.8%:lla jos yksi lääke
  - 40.7%:lla jos 2 lääkettä
  - 60.3%:lla jos $\geq$ 3 lääkettä
- Infertiliteettiriski $\uparrow$ jos fenobarbitalilääkitys

Infertilitettin syyt: psykososiaaliset syyt

- Epilepsiaa sairastava menee harvemmin naimisiin ja saavat vähemmän lapsia *(Jalava M et al Epilepsia 1997)*
  - Vääränlaiset uskomukset: ei sovellu vanhemmaksi, epilepsian periytyminen lapselle, epämuodostumien riski liioiteltu
  - Lääkäreiden asenteet (tiedon puute!)

Seksuaaliset häiriöt *(Morrell et al Epilepsia 1996, Neurology 1994)*

- 14-50%:lla epilepsiaa sairastavista naisista
  - > 30%:lla dyspareunia, vaginismus, emättimen kuivuutta
  - Libido normaali
- Temporaalialueen epilepsia
  - ↓verenkierron lisääntyminen audiovisuaalisen stimuluksen seurauksena *vs.* kontrolleilla
  - Normaali seksuaalinen vaste (arousal)

Seksuaaliset häiriöt : syyt ovat moninaiset

- Huono itseluottamus
- Seksuaalitoiminta saattaa aiheuttaa epilepsiakohtauksia
  - Erotus vaikeaa
- Hormonaaliset syyt: korkea prolaktiini ja matalat E2, T ja progesteronipitoisuudet

Epilepsia ja ehkäisy

Epilepsia ja ehkäisy

- 17-25% epilepsiaa sairastavista naisista käyttää hormonaalista ehkäisyä *(Shorvon J Neurol Neurosurg Psychiatry, 2002)*
  - Vain 37-44%:lla riittävän korkea E_2 annos!
- Tehokas ehkäisy erityisen tärkeä!
  - Epämuodostumien vaara $\Uparrow$ (valproaatti, fenobarbitaali, fenytoiini, primidoni, karbamatsepiini)

Epilepsia ja ehkäisy (*Zupanc Neurology, 2006)*

- Hormonaalinen ehkäisy ei yleensä pahenna epilepsiaa *(Vessey Contraception 2002)*
  - Poikkeus: e-pilleri ⇓ lamotrigiinin seerumin pitoisuuksia jopa 50% *(Sabers Neurology, 2003)* ⇒ pitoisuuksien seuranta!
- Epilepsilääkkeiden vaikutus
  - Maksan P-450 entsyymien induktio
    - ⇑ steroidihormonien metabolismia (⇓ E_2 pitoisuus)
  - ⇑ SHBG (⇓ vapaa E_2 ja progesteronia esim levonorgestreelia)

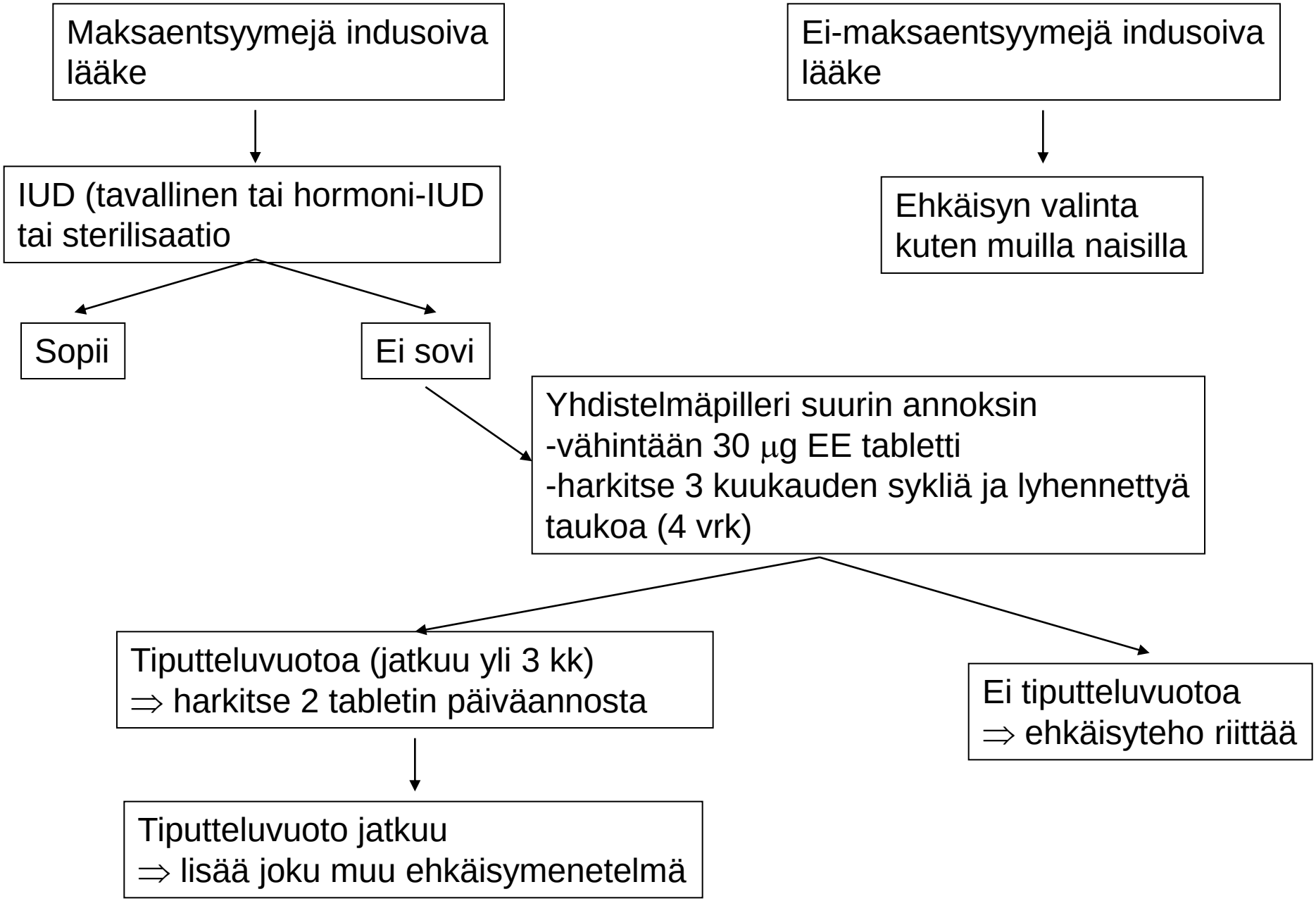
Zupanc Neurology, 2006

induktio	**inhibitio**	**ei vaikutusta**
karbamatsepiini	valproaatti	gapapentiini
felbamaatti*	(tsonisamidi)	lamotrigiini
okskarbatsepiini*		levetirasetaami
fenobarbitaali		pregabaliini
fenytoiini		tiagabiini**
(primidoni)		vigabatriini
topiramaatti*		bentsotiatsepiini
* lievä induktio		** matalin annoksin

Epilepsia ja ehkäisy (*Zupanc Neurology, 2006; O'Brien Epilepsia 2006)*

- ehkäisypillerin ¨failure rate¨ 0.1%

- maksaa indusoiva epilepsialääke + e-pilleri: failure rate ad 2.5%

- progestiini-implantin teho vähenee myös! *(Haukkamaa Contraception, 1986)*

Epilepsiapotilaan ehkäisyn valintaohjeet