

Epilepsiapotilaan raskaus

Reina Roivainen
LT, neurologi, HYKS
neurologian klinikka
19.4.2012

Epilepsian esiintyvyys

- Prevalenssi 0.6% (Keränen ym. 1989)
- KELA ylempi erityiskorvattavuus v. 2003 epilepsialääkkeisiin 52 000 henkilöllä, lääkkeitä apteekista hakenut 36 000 henkilöä
- Epilepsiaa sairastavien osuus raskauksista 0,3-0,7% (Gaily 1991; Viinikainen et al., 2006)

Epilepsiaa sairastavan lisääntymisriski/ Artama et al. 2004

- Väestöpohjainen kohorttitutkimus (1985-2001)
- Kaikki epilepsiapotilaat (n = 14,077) joilla KELA lääkekorvattavuus myönnetty 1985 -1994
Väestörekisteristä ikävakioitu vertailukohortti (n = 29,828)
- Seurannassa riski lapsen saantiin matalampi epilepsiaa sairastavilla
 - erityisesti miehillä (HR = 0.58, 95% CI 0.54-0.62)
 - mutta myös naisilla (HR = 0.88, 95% CI 0.83-0.93)

Epilepsiaa sairastavan raskaus; yleisyys KYS-alueella (Viinikainen ym. 2007)

- Fertiili-ikäisten epilepsia **0.79%** (286/36261 Kela)
 - lääkehoito **0,47%** (87/18146)
- Epilepsiaa sairastavista synnyttävien osuus **59%**
- lapsettomuus väestössä **23%**
- lapsettomuus epilepsiaa sairastavilla, CBZ- tai VPA-lääkitystä käyttävillä naisilla **44%**
 - muu vakava, krooninen sairaus **16%**
 - muu tiedossa oleva syy lapsettomuudelle **4%**
 - ei muuta syytä **24%**

Epilepsia ja teratogeneesi

- Meadows (1968) kuvasi 6 fenytolainille, primidonille ja/tai fenobarbitaalille raskauden aikana altistunutta lasta, joilla suukitalaki-halkio, osalla myös sydämen ja/tai kasvojen epämuodostumia.
- Yksittäisten lääkkeiden raportoitu riski sittemmin vaihdellut eri tutkimuksissa –aina esim. epilepsiatyyppin mahdollista merkitystä ei ole huomioitu, mutta vähittäin varmistunutta tietoa.
- Epilepsialääkkeiden käyttöön raskauden aikana yhdistyy suurentunut riski sikiön synnynnäiseen epämuodostumaan: major congenital malformation (MCM), dysmorfisiin piirteisiin, kasvuhidastumaan ja kognitiivisen kehityksen häiriöihin.

Yksittäisen kohtauksen suora vaikutus sikiöön on vähäinen

- Kaikkiin kohtauksiin yhdistyy tapaturmariski
- Suora vaikutus koskee toonis-kloonisia kohtauksia (tajuttomuus-kouristuskohtauksia).
 - kohdunsisäisen paineen nousu ja sikiöön välittyvä laktaattiasidoosi
- Pre-eklampsia, ennenaikainen synnytys tai istukan ennenaikainen irtoaminen eivät ole merkittävästi todennäköisempiä epilepsiaa sairastavilla
- (Hiilesmaa 1992, Richmond et al., 2004; Katz et al., 2006)

Lääkeriskin arvionnin ongelmia/ Epilepsian hoitoketju Suomessa

I taso

Perusterveydenhuolto

- oma lääkäri, erityisneuvola
- hoidolla kohtauksettomat potilaat

II taso

Erikoissairaanhoito

- neurologian ja lastenneurologian yksiköt
- diagnostiikka ja ei-kohtauksettomat potilaat, raskauden suunnittelu ja seuranta, työkykyarviot, kuntoutus

III taso

Erikoissairaanhoito - erikoiskeskus

- yliopistosairaalat; epilepsiaan erikoistunut moniammatillinen työryhmä
- video-EEG, neuroradiologia
- vaikea epilepsia

IV taso

Epilepsiaan erikoistunut keskus

- KYS ja HYKS; STM on keskittänyt epilepsian invasiivisen diagnostiikan (kallonsisäiset rekisteröinnit) ja kirurgisen hoidon Suomessa (vaativa erityistason hoito, asetus)
- vaikean epilepsian erityisdiagnostiikka ja kirurginen hoito

Mitä epilepsialääkkeiden teratogeenisuudesta tiedetään?

- Useita prospektiivisia raskausrekisteritutkimuksia
- EURAP (Tomson et al. 2011)
- 14461 raskautta; 6872 poissuljettua
 - 131 pudonnut seurannasta
 - 1644 myöhäinen raportointi
 - 1355 odotettavaa raporttia
 - 1046 käynnissä olevaa raporttia
 - 2629 retrospektiivistä (seuranta alkanut > H 16)

6919 synnytystä, joissa seuranta toteutunut ad 12 kk

- näistä 5366 monoterapia-raskautta
 - 420 ei lopputulos ei luokiteltavissa
 - 43 geneettinen/kromosomaalinen anomalia
 - 85 muu merkittävä sairaus
 - 66 muu teratogeeninen lääke
 - 184 lääke vaihtunut I trimesterin aikana
 - 28 muu indikaatio kuin epilepsia

Epämuodostumariski karbamatsepiini (CBZ) -ja lamotrigiini (LTG)-altistuneilla

CBZ	n	MCM 0-2 kk	MCM 1.vuosi	ei kohtauksia
<400	148	2 (1·3%, 0·16–4·80)	5 (3·4%, 1·11–7·71)	95 (64%)
<1000	1047	34 (3·2%, 2·26–4·51)	56 (5·3%, 4·07–6·89)	699 (67%)
≥1000	207	16 (7·7%, 4·48–12·25)	18 (8·7%, 5·24–13·39)	129 (62%)
LTG				
<300	836	14 (1·7%, 0·92–2·79)	17 (2·0%, 1·19–3·24)	562 (67%)
≥300	444	16 (3·6%, 2·07–5·79)	20 (4·5%, 2·77–6·87)	303 (68%)

Epämuodostumariski fenobarbitaali (PB)- ja valproaatti (VPA)-altistuneilla

PB	n	MCM 0-2 kk	MCM 1. vuosi	ei kohtauksia
<150	166	7 (4.2%, 1.71–8.50)	9 (5.4%, 2.51–10.04)	117 (71%)
≥150	51	7 (13.7%, 5.70–26.26)	7 (13.7%, 5.70–26.26)	35 (69%)
VPA				
<700	431	18 (4.2%, 2.49–6.52)	24 (5.6%, 3.60–8.17)	306 (71%)
<1500	480	43 (9.0%, 6.56–11.88)	50 (10.4%, 7.83–13.50)	316 (66%)
≥1500	99	23 (23.2%, 15.33–32.79)	24 (24.2%, 16.19–33.89)	63 (63%)

MCM type/ Carbamazepine ≥ 400 to < 1000 mg per day (n=1047)

Cardiac	16 (2%)
Oro-facial cleft	2 (0%)
Hypospadias	6 (1%)
Neural-tube defect	1 (0%)
Polydactyly	1 (0%)
Renal	5 (1%)
Other malformations	22 (2%)
Multiple malformations	3 (0%)
No fetal anomalies	991 (95%)

MCM type/ Valproic acid ≥ 700 to < 1500 mg per day (n=480)

Cardiac	10 (2%)
Oro-facial cleft	1 (0%)
Hypospadias	9 (2%)
Neural-tube defect	7 (2%)
Polydactyly	4 (1%)
Renal	3 (1%)
Other malformations	12 (3%)
Multiple malformations	4 (1%)
No fetal anomalies	430 (90%)

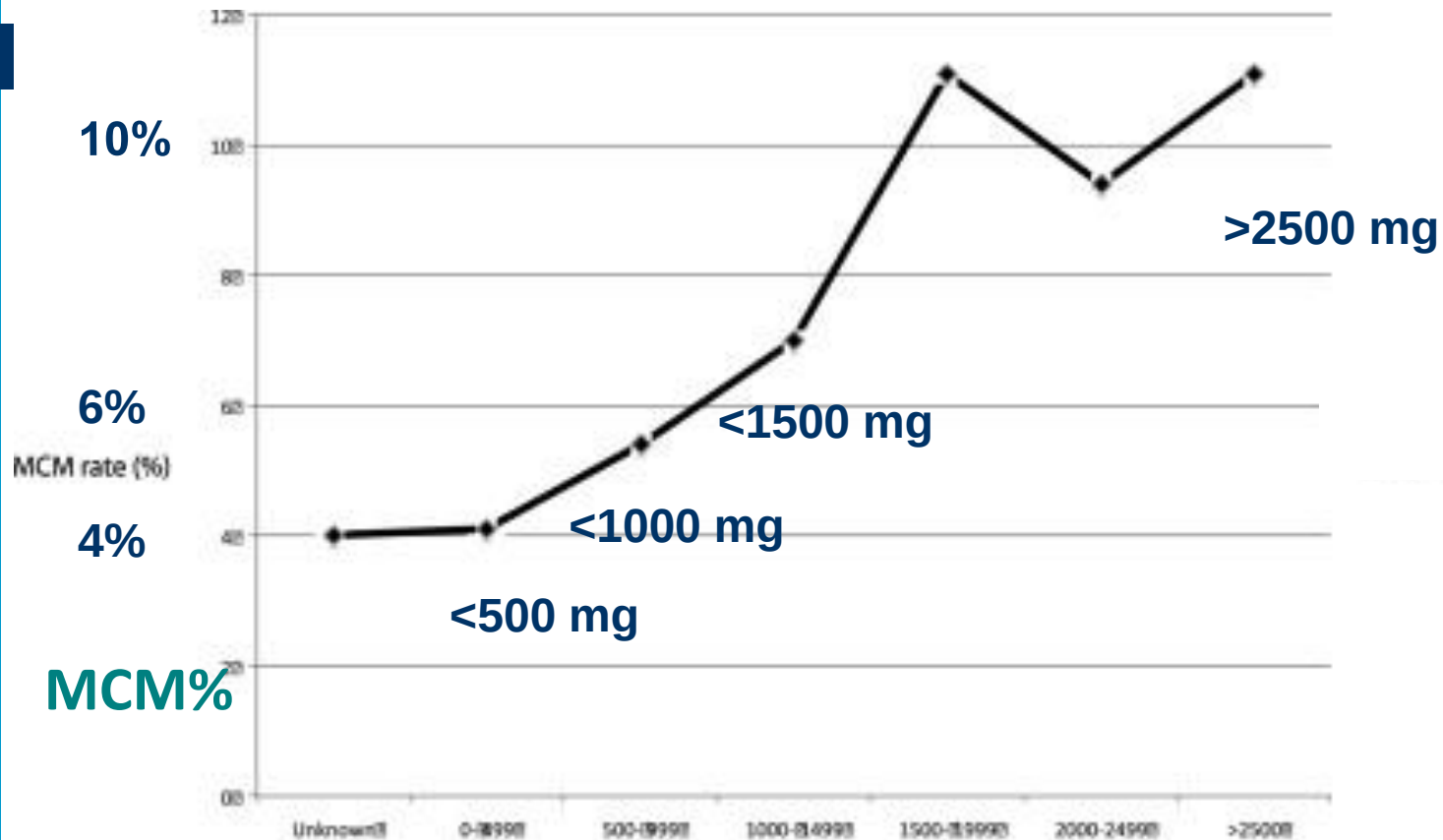
MCM type/ Lamotrigine ≥ 300 mg per day (n=444)

Cardiac	5 (1%)
Oro-facial cleft	2 (1%)
Hypospadias	2 (1%)
Renal	1 (0%)
Other malformations	8 (2%)
Multiple malformations	2 (1%)
No fetal anomalies	424 (96%)

Riski ja lääkeannos

CBZ 400-1000 vs <400 mg	1·6 (0·63–4·07)	0·3265
CBZ ≥1000 vs <400 mg	2·9 (1·04–8·00)	0·0413
LTG ≥300 vs <300 mg	2·2 (1·12–4·35)	0·0221
PB ≥150 vs <150 mg	3·2 (1·11–9·45)	0·0316
VPA 700 -1500 vs <700 mg	2·1 (1·25–3·43)	0·0047
VPA ≥1500 vs <700 mg	5·8 (3·07–10·92)	<0·0001

Mawhinney et al., 2012 / UK raskausrekisteri, Lääkeannoksen korrelaatio epämuodostumariskiin



1109 VPA monoterapia-raskautta

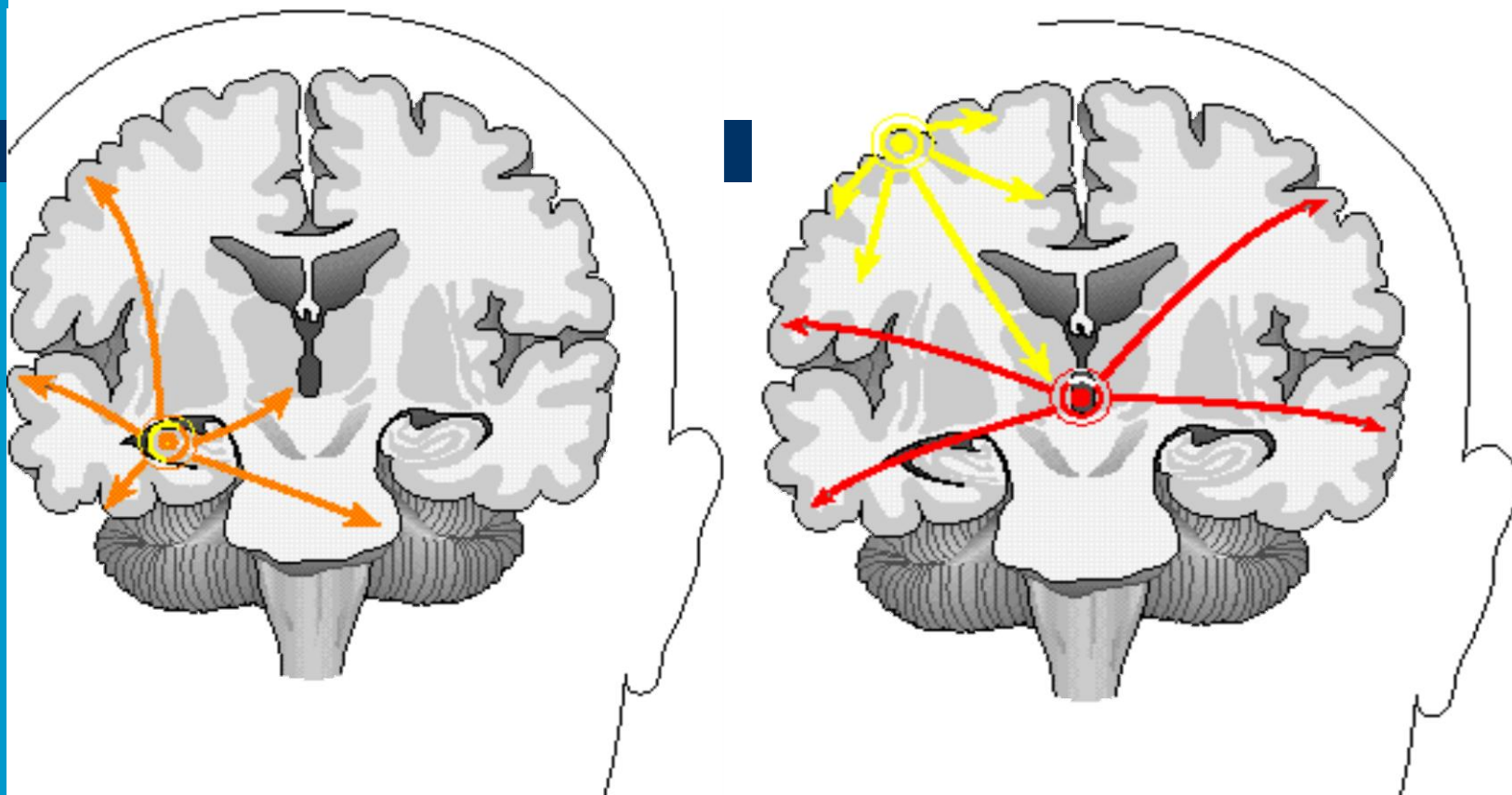
Muut lääkealtistusvaikutukset

- **Ns. kognitiivinen teratogeneesi, tutkittu eniten ÄO-vaikutuksia.**
 - valproaattia ja polyterapiaa suositellaan vältettävän
 - fenytoiinia ja fenobarbitaalia suositellaan vältettävän
- **VPA-altistus vs kontrollit kohonnut riski autismikirjon häiriöihin 4/64 potilasta < 6 v (Bromley et al. 2008)**
- **VPA-altistukseen (n=53) yhdistyi 3-vuotiailla matalampi ÄO karbamatsepiinin verrattuna**
 - valproaatti 92, karbamatsepiini lamotrigiini 101, fenytoiini 99 (Meador et al. 2009)
- **Useita samansuuntaisia tuloksia pienillä potilasmäärillä (Kantola-Sorsa ym., 2007; Eriksson ym. 2005)**

Epilepsiat

- Suuri määrä erilaisia sairauksia.
- ILAE/Epilepsialiitto Määritelmä: ”Epilepsia on sairaus, jossa aivoilla on pitkäkestoinen, poikkeava taipumus synnyttää epileptisiä kohtauksia ja jossa henkilöllä saattaa olla myös neurologisia, kognitiivisia, psyykkisiä tai sosiaalisia toimintakyvyn ongelmia seurauksena sairaudestaan.”
- Etiologia: geneetinen, rakenteellinen tai aineenvaihdunnallinen tai tuntematon
- Kohtaustyyppi: paikallisalkuinen, suoraan yleistyvä/yleistynyt
- Epilepsioissa käytetään etiologiaan kohdistuvia hoitoja, mutta toistaiseksi kohtaustyyppi vaikuttaa keskeisesti lääkevalintaan.

Paikallisalkuinen kohta



Etiologiana sikiökautiset tapahtumat, aivovammat, aivoverenkiertohäiriöt, kortikaaliset dysgenesiat, muut kehitykselliset rakenteelliset poikkeavuudet, enkefaliitit...

**yleistyneet
kohtaukset:
absence eli**



poissaolo

**esiintyy
lapsuus- ja
nuoruusiän
poissaolo-
epilepsiassa,
myös
nuoruus-
iän myokonus-
epilepsiassa**



**muut yleistyneet kohtaus-tyypit:
tooniset; klooniset; toonis-klooniset; atoniset; myokloniat**

Yleistyneet kohtaukset _____

Vain paikallisalkuiset _____

Eriyistilanteet _____

1978

fenobarbitaali
fenytoiini
etosuksimidi
karbamatsepiini
valproaatti
bentsodiatsepiinit

2008

vigabatriini
lamotrigiini
okskarbatsepiini
gabapentiini
topiramaatti
tiagabiini
levetirasetami
pregabaliini
tsonisamidi
rufinamidi
lakosamidi
eslikarbatsepiini

Lääkehoidon vaste/ Mohanraj & Brodie 2006

- 780 nuorta ja aikuista
- epilepsialääkitys aloitettu 1982-2001
 - 1.lääke $\Rightarrow$ 50.4% kohtauksettomiksi
 - 2.lääkitys $\Rightarrow$ 10.7% lisää kohtauksettomiksi
 - 3.lääkitys $\Rightarrow$ 2.7% ”
 - 4.lääkitys $\Rightarrow$ 0.8% ”
- lääkitys = lääkevaihto tai yhdistelmälääkitys

Epilepsiapotilaan raskaus/informaatio

- Suuri osa epilepsiaa sairastavien naisten raskauksista sujuu ilman ongelmia ja lapset ovat terveitä.
 - Jos kohtaukset ovat olleet poissa edeltävän vuoden aikana, oireettomana säilymisen todennäköisyys on suuri (84-92%).
- Kehityshäiriöiden riski on lääkkeillä hoidettujen epilepsiaa sairastavien naisten lapsilla noin 2-3 kertaa suurempi kuin terveillä äideillä.
- Monilääkehoitoon ja valproaattiin yhdistyy suurempi vaurioriski karbamatsepiinimonoterapiaan verrattuna.
- Valproaattia vältetään siksi fertiili-ikäisillä naisilla.

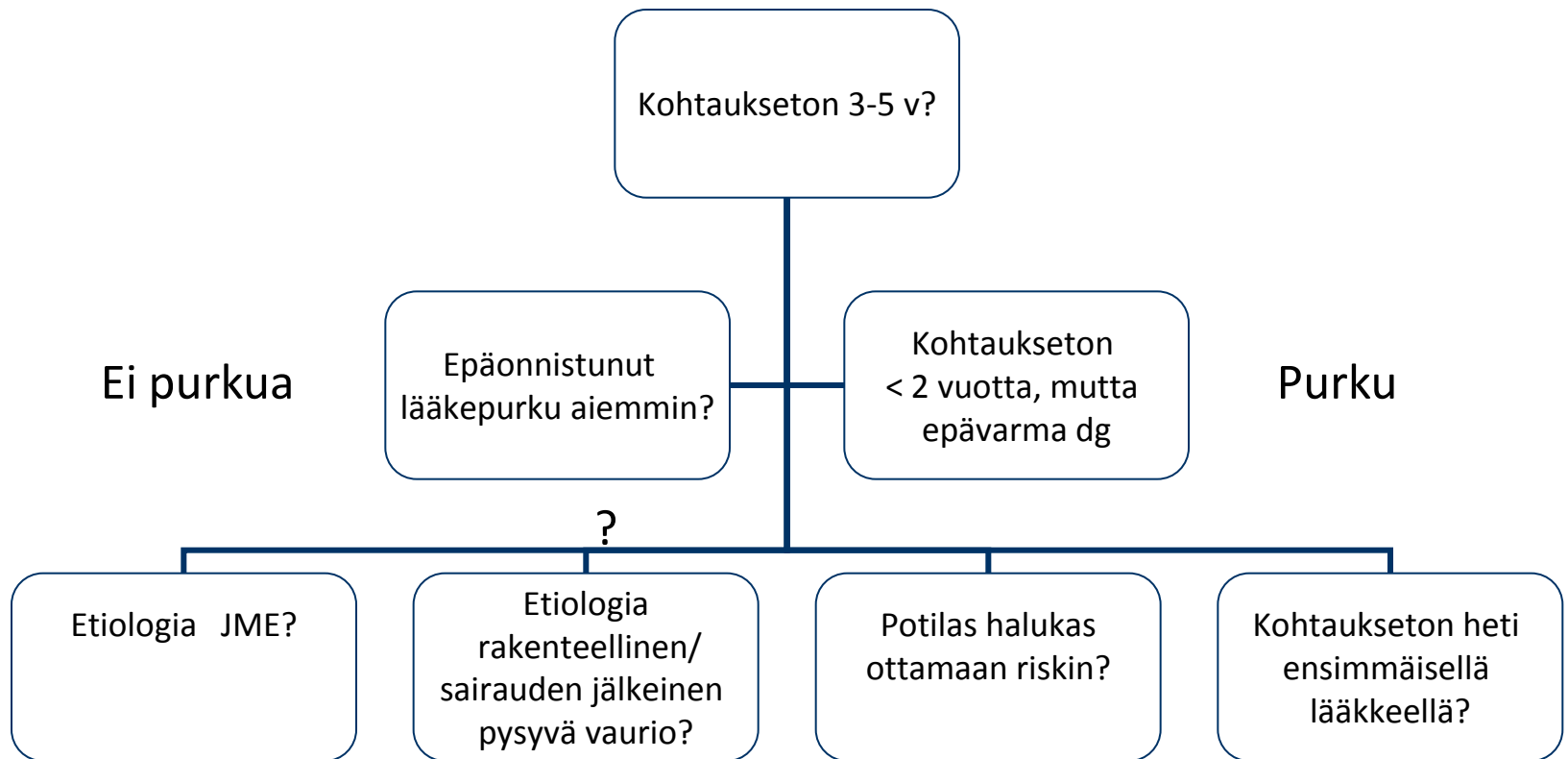
Epilepsiapotilaan raskaus/informaatio

- Valproaatin, karbamatsepiinin ja lamotrigiinin aiheuttama vaurioriski näyttäisi korreloivan annostasoon.
- Uusien lääkkeiden raskaudenaikaisesta käytöstä ei ole vielä paljon tietoa.
- Hyvin sopineen lääkkeen vaihto raskautta varten ei ole riskitöntä, koska vastaava teho ei ole muulla lääkkeellä taattavissa.
- Pyritään monoterapiaan matalimmalla mahdollisella annoksella erityisesti suojelemaan tajuttomuus-kouristus-kohtauksilta
- Epilepsialääkkeet eivät yleensä ole este imettämiselle, poikkeuksena barbituraatit ja bentsodiatsepiinit, jotka pitkäaikais/säännöllisessä käytössä kumuloituvat vastasyntyneellä.

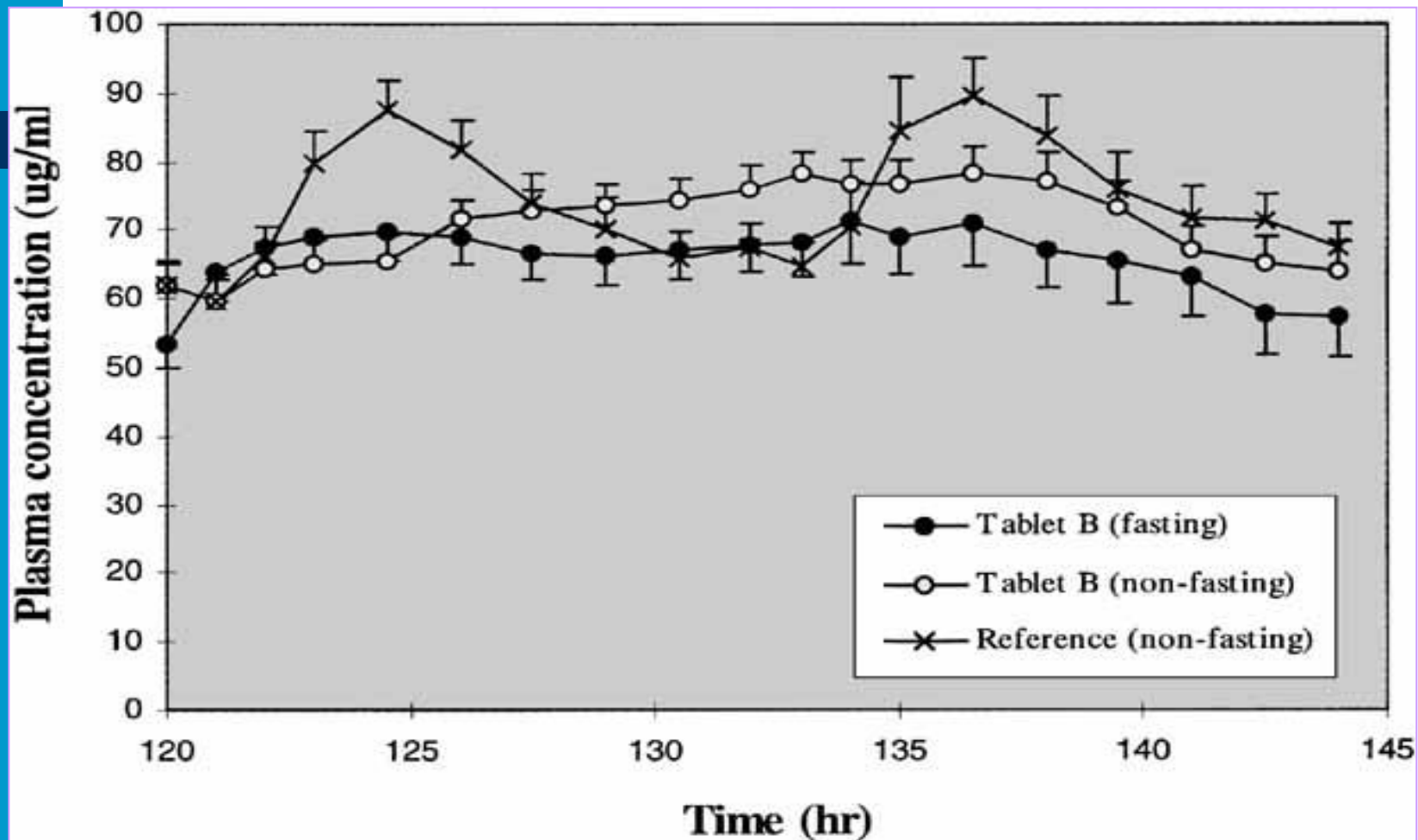
Mitä etukäteen voi tehdä?

- Foolihappolisän käyttöön yhdistyy pienempi neuraaliputken sulkeutumishäiriön riski. Monet epilepsialääkkeet eri mekanismeilla vähentävät folaatin saantia.
- Foolihappo tulisi ottaa käyttöön jo ennen ehkäisyn poisjättöä.
- Riittävästä annostasosta ei ole tarkkaa tietoa, koska tutkimuksissa on käytetty eri annoksia.
- Koska väliaikaisesta foolihappolisästä ei ole haittaa, on aiemman 1mg/vrk 12. raskausviikon loppuun sijasta siirrytty suosittelemaan 4 mg/vrk annosta 1.raskauskolmanneksen loppuun saakka ja tämän jälkeen jatkamista 1 mg/vrk imetyksen loppuun saakka.

Lääkepurun edellytykset aikuispotilaalla?



Onko lääkeannos pienin riittävä?



Valproaatin entero/depot tbl-muotojen korrelaatio lääkkeen pitoisuuden vaihteluun (Qiu ym 2003)

Kaikkiaan seuranta on ennakkoon varautumista harvinaisiin ongelmiin

- Epilepsialla on harvoin vaikutusta synnytystapaan
- Synnytystapa määräytyy obstetristen indikaatioiden mukaan.
- Tupakoivilla epilepsiapotilailla on todennäköisesti korostunut riski ennenaikaiseen synnytykseen.
- Sikiön merkittäviä epämuodostumia voidaan ultraäänellä todeta jo 12-13 raskausviikolla ja vielä lisää 18-20 viikolla.

Lääkepitoisuuden seurannasta saadaan viitteellistä tietoa hoitosuosituksiin

- Annosnosto raskauden aikana pääsääntöisesti vain jos kohtaus, ei vähäisten pitoisuustasomuutosten perusteella.
- Vaikka lääkkeen jakautumistilavuus kasvaa ja lääkkeen kokonaispitoisuus tätä kautta pienenee, voi proteiineihin sitoutumattoman eli vaikuttavan lääkeaineen osuus kuitenkin jopa lisääntyä raskauden aikana (valproaatti, fenytoiini).
- Karbamatsepiini-taso pienenee keskimäärin vain vähän (10%) raskauden aikana.
- Lamotrigiini, okskarbatsepiini ja levetirasetaami -tasot saattavat pienentyä merkittävästi raskauden aikana.
- Jos annosta on nostettu, tätä voidaan joutua pian (1.viikko) synnytyksen jälkeen vähentämään.

Lähteitä

- Käypä hoito-suositus: Aikuisten epilepsiat
- Potilaalle: www.epilepsia.fi
 - Nainen ja epilepsia-opas
- Practice parameter update 1-3: Management issues for women with epilepsy. Neurology 2009
- Tomson & Battino, Antiepileptic treatment in Pregnant Women: Morphological and Behavioural effects (2011)
- Nadebaum ym. Neurobehavioral Consequences of Prenatal Antiepileptic Drug Exposure. Developmental Neuropsychology 2012