

Prevensjon for kvinner som bruker antiepileptika

De fleste kvinner i fertil alder vil ha sikker prevensjon. Dette er særlig viktig hos kvinner med epilepsi, fordi noen antiepileptiske legemidler kan ha fosterskadelige effekter. Når man kombinerer hormonell antikonsepsjon med antiepileptiske midler, må man kjenne til at noen antiepileptika kan redusere effekten av hormonelle prevensjonsmidler – og omvendt, noe som kan resultere i nedsatt effekt av begge legemidlene. Ikke-hormonell prevensjon, som kobberspiral og barrieremetoder, kan imidlertid trygt brukes i denne pasientgruppen.

Antiepileptika er blant legemiddelgruppene med flest farmakokinetiske interaksjoner. De nyeste midlene har imidlertid mindre interaksjonspotensial enn de eldre enzyminduserende legemidlene, som fenobarbital, karbamazepin og fenytoin. Enzyminduserende antiepileptika kan blant annet interagere med antikoagulantia, statiner, betablokkere, psykofarmaka, cytostatika og hormonelle prevensjonsmidler, og de gir økt risiko for karsykdom, osteoporose og seksuell dysfunksjon (1).

Ved nydiagnostisert epilepsi er preparatvalget først og fremst diktert av legemidlets dokumenterte effekt ved pasientens epilepsitype, dets bivirkningsprofil, pasientens alder og livssituasjon, men også av midlets interaksjonspotensial. Selv om mange søker å unngå enzyminduserende antiepileptika på grunn av interaksjonsprofilen, viser tall fra reseptregisteret at karbamazepin fortsatt er blant de mest brukte antiepileptika i Norge. I 2014 var det 13 384 brukere, hvorav 1 391 kvinner i fertil alder (tall fra sykehus og institusjoner ikke inkludert) (2).

Når det blir spørsmål om prevensjon til kvinner som med et enzyminduserende antiepileptikum har god anfallskontroll og er uten sjenerende bivirkninger, er det neppe riktig å skifte til et ikke-enzyminduserende antiepileptikum. Er kvinnen derimot ikke anfallsfri eller har sjenerende bivirkninger, bør man vurdere å foreta et slikt bytte. Faktum er at mange kvinner i fertil alder står på antiepileptika som kan interagere med hormonell antikonsepsjon. Dette må det tas høyde for når man skal velge antikonseptivt preparat. Sikker prevensjon er spesielt viktig hos kvinner med epilepsi, siden bruk av noen antiepileptika gir økt risiko for fosterskader (3).

Interaksjoner mellom antiepileptika og hormonelle prevensjonsmidler

Årsaken til de ofte observerte farmakokinetiske interaksjoner mellom antiepileptika og

hormonelle prevensjonsmidler er antiepileptikabetinget enzyminduksjon eller østrogenindusert glukuronidering i leveren (gjelder spesielt lamotrigin).

Både østrogen- og gestagenkomponenten i hormonelle prevensjonsmidler kan interagere med antiepileptika. Virkestoffer som fenobarbital, karbamazepin, fenytoin, felbamat, primidon og okskarbazepin er CYP3A4-induserere (4). Østrogen og progesteron metaboliseres via CYP3A4. En induksjon av CYP3A4 øker følgelig metabolismen av både østrogen og progesteron i hormonelle prevensjonsmidler. Dette fører til en reduksjon av fritt østrogen og progesteron og følgelig til redusert effekt (5). Den enzyminduserende effekten varer 14–28 dager etter seponering av et enzyminduserende antiepileptikum (1).

Hvorvidt topiramamat interagerer med hormonelle kontraseptiver, er omdiskutert. Man antar i dag at midlets effekt på etinyløstradiol er doseavhengig, ettersom det ikke er påvist signifikante forandringer i hormonnivåene ved bruk av doser under 200 mg (5). Ved høyere doser, derimot, 200–800 mg, har man funnet 15–33 % økt utskilling av etinyløstradiol, mens det ikke ble funnet endringer i farmakokinetikken til noretindron (6).

Prevensjon hos kvinner som bruker enzyminduserende antiepileptika

Fordi både sterke og svake enzyminduserende antiepileptika (ramme 1) (5) reduserer konsentrasjonen av virkestoffene i kombinasjonspiller, har man tidligere anbefalt p-piller med høyt hormoninnhold, for eksempel Eugynon, som inneholder 50 µg etinyløstradiol og 0,5 mg norgestrel. I dag markedsføres ikke p-piller med 50 µg etinyløstradiol i Norge. Man kan søke om registreringsfritak for Neogynon, som inneholder 50 µg etinyløstradiol og 250 µg levonorgestrel, men dette er kostbart og tungvint, og den antikonseptive effekten er usikker (7).

Lillian Reiter

lillian.reiter@ous-hf.no
Spesialsykehuset for epilepsi – SSE
og
RELIS Sør-Øst
Oslo universitetssykehus

Karl O. Nakken

Spesialsykehuset for epilepsi – SSE
Klinikk for kirurgi og nevrofag
Oslo universitetssykehus

HOVEDBUDSKAP

Enzyminduserende antiepileptika, som karbamazepin, fenobarbital og fenytoin, har høyere interaksjonspotensial med hormonell antikonsepsjon enn nyere antiepileptika

Levetiracetam, valproat, gabapentin og pregabalin, som er ikke-enzyminduserende antiepileptika, interagerer ikke med hormonelle prevensjonsmidler

Lamotrigin kan påvirke hormonell antikonsepsjon – og omvendt

Hormonspiral er førstevalget for kvinner som bruker lamotrigin eller enzyminduserende antiepileptika

Kombinasjonen av Microgynon, som inneholder 30 µg etinyløstradiol og 150 µg levonorgestrel, og Loette, som inneholder 20 µg etinyløstradiol og 100 µg levonorgestrel, har hormoninnhold som tilsvarer Neogynon (7). Imidlertid har det ikke vært vist at høyere doser med etinyløstradiol har forbedret den antikonseptive effekten. For å oppnå sikker ovulasjonshemming må dosen av etinyløstradiol trolig økes til 100 µg daglig (8).

I dagens kombinasjons-p-piller ivaretas den ovulasjonshemmende effekten av gestagener. Gestagendosen i disse preparater er vanligvis 1,5–2 ganger høyere enn det som er nødvendig for å hemme ovulasjonen. For kvinner som bruker enzyminduserende antiepileptika, kan kontinuerlig bruk av kombinasjons-p-piller, dvs. uten pillefrie intervaller, være en sikrere metode enn bruk av preparater med høyere østrogendoser (7–9). Kontinuerlig bruk i 84 dager og så syv dagers opphold ser ut til å være både sikkert og godt tolerert. Det finnes også studier på kontinuerlig bruk i opptil ett år (5).

Dersom man velger å forskrive kombinasjons-p-piller til kvinner som bruker enzyminduserende antiepileptika, bør man ifølge en italiensk konsensusrapport råde dem til å bruke ikke-hormonell tilleggsprevensjon de første tre månedene. Dersom kvinnen i denne perioden opplever gjennombruddsblødning, kan dette være et tegn på redusert prevensjonseffekt (10).

I prevensjonsmidler som kun inneholder gestagen, er den antikonseptive effekten doseavhengig (9). Minipiller (f.eks. Conludag), som inneholder lave doser gestagen, virker hovedsakelig ved at sekretet i livmorkalsen blir mer seigt og ugjenomtrengelig for sædceller samtidig som endometriet blir mindre mottakelig for implantasjon av et befruktet egg. På grunn av den lave gestagendosen i minipiller, er den antikonseptive effekten usikker hos kvinner som bruker enzyminduserende antiepileptika (8, 9).

I p-pillen Cerazette og implantatet Nexplanon, som inneholder høyere doser gestagen enn minipiller, oppnås den kontraseptive effekten vesentlig ved ovulasjonshemming (8, 9). Selv om disse preparatene har god antikonseptiv effekt hos kvinner generelt, er det publisert tilfeller av prevensjonssvikt når de kombineres med enzyminduserende antiepileptika. Disse metodene anbefales derfor ikke til kvinner som bruker enzyminduserende antiepileptika (8, 9).

P-sprøyte eller hormonspiral er mulige alternativer for kvinner som bruker enzyminduserende antiepileptika. P-sprøyten (Depo-Provera) inneholder gestagendoser som hemmer ovulasjonen. På grunn av antatt raskere hormonomsättning er det blitt foreslått å redusere doseintervallet fra hver 12. uke til hver

10. uke, men forslaget er ikke godt vitenskapelig forankret (7). Andre mener at kvinner som bruker enzyminduserende antiepileptika trygt kan få p-sprøyte hver 12. uke (11). På grunn av potensielt alvorlige bivirkninger, for eksempel reduksjon av beintetthet, langvarig amenoré og infertilitet etter seponering, bør p-sprøyte, til tross for god effekt, ikke være førstevalget (9).

For hormonspiral (Mirena) skjer hormon-effekten av gestagenet levonorgestrel lokalt i uterus, og man kan trolig se bort fra farmakokinetiske interaksjoner i leveren (9). Metoden kan derfor la seg kombinere med enzyminduserende antiepileptika. Spiral gis fortrinnsvis til kvinner som har født, men kan også gis til nullipara hvis det ikke foreligger latent genital infeksjon, for eksempel klamydia eller bakteriell vaginose (7).

Fordi det er nødvendig med mer forskning på dette feltet, er det i dag ingen internasjonal konsensus om hvilke prevensjonsmetode som er den beste for kvinner som bruker enzyminduserende antiepileptika (11).

Lamotrigin og hormonell prevensjon

To forhold er av betydning ved kombinasjon av lamotrigin og p-piller. Dette gjelder ved bruk både mot epilepsi og bipolar lidelse.

- Lamotriginkonsentrasjonen kan påvirkes av antikonseptjonsmidlet
- Gestagenkonsentrasjonen kan påvirkes av lamotrigin

Østrogen induserer glukuronidkonjugerende enzymer (UGT1A4). Dermed økes utskillingen av lamotrigin, og serumkonsentrasjonen reduseres med opptil 50%. I den pillefrie uken vil lamotriginkonsentrasjonen stige – med fare for bivirkninger (12). Så lenge pasienten ikke opplever bivirkninger i den pillefrie uken, vil det i de fleste tilfeller ikke være nødvendig å foreta noen dosereduksjon.

Ikke bare kombinasjonspreparater, men også prevensjonsring (NuvaRing) og prevensjonsplaster (Evra) som inneholder østradiol gir lavere serumkonsentrasjon av lamotrigin (7, 13).

På oppdrag fra WHO anbefaler en ekspertgruppe at man bør unngå kombinasjonspreparater hos pasienter som bruker lamotrigin (10). Den enkleste måten å stabilisere serumkonsentrasjonen av lamotrigin på ved samtidig bruk av kombinasjons-p-piller, er bruk av prevensjon uten pillefri uke (vedvarende hormonell prevensjon) (8, 9). I den norske preparatomtalen av Lamictal står det at bruk uten pillefri uke bør vurderes (14).

Siden fallet i serumkonsentrasjon av lamotrigin inntreffer raskt etter oppstart med etinyløstradiol, anbefales det å øke den terapeutiske vedlikeholdsdosen av midlet (opptil to ganger) rett etter oppstart med hormonell pre-

RAMME 1

Effekt av antiepileptika på hormonelle prevensjonsmidler (5)

Påvirker virkestoffene i p-piller

Sterke enzyminduktorer

Karbamazepin
Fenytoin
Fenobarbital
Primidon

Svake enzyminduktorer

Felbamat
Topiramet
Lamotrigin
Eslikarbazepin
Okskarbazepin

Påvirker ikke virkestoffene i p-piller

Gabapentin
Lakosamid
Levetiracetam
Pregabalin
Tiagabin
Valproat
Vigabatrin
Zonisamid
Klonazepam

vensjon for å oppnå maksimal terapeutisk respons (8–9, 14).

Rene gestagenpreparater (inkludert implantater) påvirker ikke lamotriginkonsentrasjonen (5). Nevnte ekspertgruppe fant derfor ingen betenkelighet med bruk av rene gestagenpreparater sammen med lamotrigin (10). Dette selv om lamotrigin kan påvirke serumnivåene av levonorgestrel (12). Effekten er imidlertid moderat, og ovulasjonssuppresjonen blir opprettholdt. Fordi man likevel ikke helt kan utelukke at kvinnene får en noe mer usikker prevensjon med denne kombinasjonen, oppfordres de til å være oppmerksom på eventuelle endringer i menstruasjonsmønsteret, eksempelvis blødning utenom menstruasjonsperioden (14).

Lamotrigin som ledd i kombinasjonsbehandling

I en liten studie sammenlignet man effekten av kombinasjons-p-piller på serumkonsentrasjonen av lamotrigin hos kvinner som fikk midlet som monoterapi (n = 12) med konsentrasjonen hos kvinner som fikk valproat (n = 7), karbamazepin (n = 3) eller okskarbazepin (n = 1) i tillegg til lamotrigin (15). Kvinnene ble fulgt med daglige serumkonsentrasjonsmålinger av antiepileptika gjennom to perioder med 28 dagers kombinasjons-p-pillebruk.

P-pillebruk hos kvinnene med karbama-

zepin pluss lamotrigin førte til reduksjon av serumkonsentrasjonen av lamotrigin tilsvarende lamotrigin monoterapi. P-pillebruk hos dem som brukte lamotrigin pluss okskarbazepin og lamotrigin pluss valproat viste seg ikke å ha noen innflytelse på serumkonsentrasjonen av lamotrigin.

Disse resultatene samstemmer med funn i en liten, retrospektiv studie der man ikke fant noe forskjell i lamotrigindose/konsentrasjonsratio mellom p-pille- og ikke-p-pillebrukere som i tillegg fikk valproat (15). Det ser ut til at valproat reduserer effekten av østrogen på lamotriginmetabolismen. WHO slår fast at kombinasjonen lamotrigin pluss valproat ikke interagerer med hormonell antikonsepsjon (16).

Antiepileptika uten kjent interaksjonspotensial

Det er mindre sannsynlig at antiepileptika som *ikke* er enzyminduserende, for eksempel levetiracetam og valproat (ramme 1), interagerer med hormonelle prevensjonsmidler (5). For gabapentin, som i tillegg brukes mot nevrologiske smerter, og pregabalin, som brukes både mot epilepsi, nevrologiske smerter og angst, er det ikke noen kjent interaksjon med hormonell antikonsepsjon (5). Det er derfor ikke nødvendig å ta spesielle hensyn når det gjelder valg av prevensjonsmiddel hos kvinner som bruker slike antiepileptika.

Men selv om valproat ikke induserer CYP3A4, kan bruken gi økt risiko for endokrine forstyrrelser i form av for eksempel menstruasjonsforstyrrelser og/eller polycystisk ovariesyndrom (8).

Konklusjon

Ved rådgivning om prevensjon til kvinner med epilepsi er det flere hensyn å ta. Viktig å huske er at det *kan* være en toveisinteraksjon mellom antiepileptika og hormonelle

prevensjonsmidler. Førstevalget for kvinner som bruker enzyminduserende antiepileptika og lamotrigin er spiral (kobber eller hormonspiral). P-sprøyte kan være et alternativ.

Hos dem som bruker enzyminduserende antiepileptika og foretrekker p-piller, anbefaler vi kontinuerlig bruk av kombinasjons-piller med høye doser gestagen. For kvinner som bruker lamotrigin, kan rene gestagenpreparater være et alternativ. Disse kombinasjonene *kan* imidlertid gi usikker prevensjon, og en endring i menstruasjonsmønsteret kan være et varsel. Ikke-enzyminduserende antiepileptika, for eksempel valproat og levetiracetam, lar seg kombinere med hormonell antikonsepsjon uten problemer.

Lillian Reiter (f. 1977)

er cand.pharm. og ph.d.

Forfatter har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

Karl O. Nakken (f. 1945)

er dr.med., spesialist i nevrologi med spesialkompetanse innen epileptologi og medisinsk sjef.

Forfatter har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir følgende interessekonflikter: Han har i løpet av de siste fem år mottatt forelesningshonorar fra GlaxoSmithKline, Eisai og UCB.

Litteratur

1. Brodie MJ, Mintzer S, Pack AM et al. Enzyme induction with antiepileptic drugs: cause for concern? *Epilepsia* 2013; 54: 11–27.
2. Statistikk fra Reseptregisteret. www.reseptregisteret.no [25.5.2014].
3. Tomson T, Battino D, Bonizzoni E et al. Dose-dependent risk of malformations with antiepileptic drugs: an analysis of data from the EURAP epilepsy and pregnancy registry. *Lancet Neurol* 2011; 10: 609–17.
4. Johannessen Landmark C, Patsalos PN. Drug

interactions involving the new second- and third-generation antiepileptic drugs. *Expert Rev Neurother* 2010; 10: 119–40.

5. Reimers A, Brodtkorb E, Sabers A. Interactions between hormonal contraception and antiepileptic drugs: Clinical and mechanistic considerations. *Seizure* 2015; 28: 66–70.
6. Rosenfeld WE, Doose DR, Walker SA et al. Effect of topiramate on the pharmacokinetics of an oral contraceptive containing norethindrone and ethinyl estradiol in patients with epilepsy. *Epilepsia* 1997; 38: 317–23.
7. Den norske legeforening. Retningslinjer for behandling av kvinner med epilepsi. Kapittel 2 Prevensjon. Konsensusrapport. Oslo: Den norske legeforening, 2011: 10–19.
8. Rabe T, Schwenkhagen A, Stodieck SRG. Kontrazeption und Schwangerschaft bei Frauen mit Epilepsie – eine Stellungnahme der DGGEF. *J Reproduktionsmed Endokrinol* 2010; 7: 159–78.
9. Schwenkhagen AM, Stodieck SRG. Which contraception for women with epilepsy? *Seizure* 2008; 17: 145–50.
10. Aguglia U, Barboni G, Battino D et al. Italian consensus conference on epilepsy and pregnancy, labor and puerperium. *Epilepsia* 2009; 50 (suppl 1): 7–23.
11. Guillemette T, Yount SM. Contraception and antiepileptic drugs. *J Midwifery Womens Health* 2012; 57: 290–5.
12. Sidhu J, Job S, Singh S et al. 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. Contin M, Albani F, Ambrosetto G et al. Variation in lamotrigine plasma concentrations with hormonal contraceptive monthly cycles in patients with epilepsy. *Epilepsia* 2006; 47: 1573–5.
14. Statens legemiddelverk. Preparatomtale (SPC) Lamictal. <http://legemiddelverket.no/legemiddelsok> [18.11.2015].
15. Wegner I, Wilhelm AJ, Lambrechts DA et al. Effect of oral contraceptives on lamotrigine levels depends on comedication. *Acta Neurol Scand* 2014; 129: 393–8.
16. World Health Organization (WHO). Medical Eligibility Criteria for Contraceptive Use (4th ed.). 2009. http://whqlibdoc.who.int/publications/2010/9789241563888_eng.pdf?ua=1 [18.11.2015].

Mottatt 11.12. 2014, første revisjon innsendt 24.6. 2015, godkjent 18.11. 2015. Redaktør: Liv-Ellen Vangsnes.