

EN BALANSGÅNG MELLAN RISKER FÖR MOR OCH BARN

Behandling av epilepsi under graviditet innebär en balansgång mellan de risker okontrollerade anfall innebär för foster och den gravida kvinnan och risker till följd av antiepileptikas teratogena effekter.

Handläggningen av graviditeten bör ske på specialistnivå i samarbete mellan neurolog och mödravård. Planering och rådgivning med saklig information är angeläget.

Samhällets traditionellt fördomsfulla inställning till personer med epilepsi har kommit särskilt tydligt till uttryck i synen på familjebildning. Lagen om hindersprövning inför äktenskap för personer med epilepsi avskaffades formellt inte förrän 1969. Situationen är idag radikalt förändrad. Rätten att bilda familj är nu lika självklar för personer med epilepsi som för andra. Familjebildning är dock något mer riskfylld för den som har epilepsi. Att minimera risken för ett ogynnsamt förlopp och utfall av en graviditet hos kvinnor med epilepsi är en utmaning för såväl neurolog och obstetiker som barnläkare.

Obehandlade anfall kan skada fostret

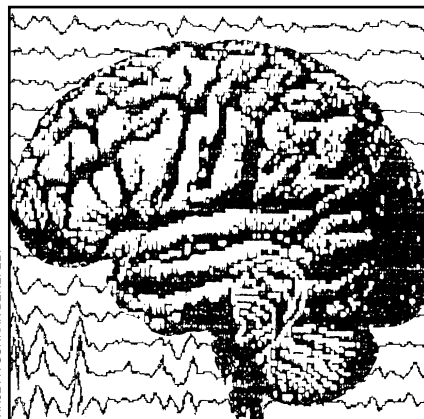
I Sverige föds årligen ca 400 barn till mödrar med epilepsi. De allra flesta av dessa har behandlats med antiepileptika under graviditeten. Orsaken till att man väljer att använda kända teratogena lä-

kemedel under graviditeten är att okontrollerade epilepsianfall kan ha skadliga effekter på fostret. Detta gäller dock sannolikt bara tonisk-kloniska anfall och inte andra typer av anfall. Tonisk-kloniska anfall medför en sänkt syrsättning och en metabol laktacidosis [1] som sannolikt överförs till fostret. Som en konsekvens kan man registrera sänkta fosterljud upp till en halvtimme efter moderns anfall [2]. Trots detta är missfall i anslutning till maternella anfall mycket ovanliga [3]. Långvarig anfallsaktivitet, som vid tonisk-klonisk status epilepticus, är emellertid mycket allvarlig även för fostret. Fosterdöd har rapporterats i ca 50 procent vid tonisk-klonisk status epilepticus under graviditet [4]. Det finns alltså starka skäl att använda antiepileptika under graviditeten, om detta bedöms vara nödvändigt för att förebygga tonisk-kloniska anfall.

Anfallskontroll under graviditet

Det har tidigare funnits en föreställning att en graviditet kan försämra epilepsin. Nordiska prospektiva populationsbaserade studier har emellertid visat att en god anfallskontroll kan upprätthållas hos det stora flertalet patienter, som följs upp med noggranna kontroller under graviditeten [5-7]. Risken att få status epilepticus, ca 1 procent, tycks inte heller vara större under graviditet än eljest [8]. Vårkärn, förlossning och det första dygnet därefter medför emellertid en kraftigt ökad risk för anfall. Uppemot 5 procent av alla kvinnor med epilepsi får anfall då [8]. En till två procent får tonisk-kloniska anfall i samband med förlossningen [5], vilket är en ca 10 gånger högre incidens än under andra faser av graviditeten. Anfall i samband med förlossningen är riskfyllt för barnet både genom anfallens direkta effekter och genom att modern under anfall förlorar förmågan att medverka i förlossningsarbetet. Situationen föranleder inte sällan akut kejsarsnitt.

Patienter med partiella anfall och med hög anfallsfrekvens före graviditeten tycks löpa en något större risk att försämrans i samband med graviditeten [8]. En bristande följsamhet till ordinerad behandling (non-compliance) är emellertid den vanligaste orsaken till



VINJETT: GUNNAR BEREFELT

SERIE Epilepsi

Med denna artikel avslutas vår serie om epilepsi. Tidigare artiklar har publicerats i Läkartidningen 20/97, 21/97, 23/97, 24/97, 26-27/97, 28-29/97. Farmakologi vid epilepsi beskrevs i nr 41/96.

försämrade anfallskontroll. Anledningen till att patienten slutar ta läkemedlet enligt ordination är oftast kvinnans rädsla för antiepileptikas fosterskadande effekter [9]. En korrekt rådgivning före graviditeten är det bästa sättet att motverka detta. Följaktligen har avsaknad av sådan rådgivning identifierats som den viktigaste riskfaktorn för försämrade anfallskontroll under graviditeten [10].

Kvinnor som debuterar med epileptiska anfall under graviditet utgör ett särskilt problem. Om detta sker under den senare delen av graviditeten måste självfallet eklampsi övervägas och utslutas. Det finns också en liten grupp kvinnor som har epilepsi bara under graviditeter, s k gestationsepilepsi.

Graviditeten påverkar antiepileptikakinetiken

Förändringar i serumkoncentration av antiepileptika har ofta diskuterats som en möjlig orsak till ökad anfallsfrekvens under graviditet. Graviditeten påverkar kinetiken av olika antiepileptika på olika sätt och i varierande grad. Effekten kan också variera mellan olika individer behandlade med samma läkemedel.

Serumkoncentrationerna av karbamazepin förändras mycket litet under graviditeten. Den totala serumkoncent-

Författare

TORBJÖRN TOMSON

docent, överläkare, neurologiska kliniken, Karolinska sjukhuset, Stockholm

BENGT R DANIELSSON

professor, toxikologiska institutet, Uppsala universitet och Astra Safety Assessment, Södertälje

BIRGER WINBLADH

docent, högskolelektor, Sachsska barnsjukhuset, Stockholm.

rationen är visserligen något lägre under den andra och tredje trimestern, men den obundna, farmakologiskt aktiva, koncentrationen förändras inte [7]. Den totala serumkoncentrationen av valproat sjunker kraftigt i takt med att graviditeten fortskrider. Detta tycks emellertid nästan helt bero på en minskad proteinbindning, eftersom den obundna koncentrationen i princip är oförändrad [11]. Fenytoins farmakokinetik förändras också påtagligt under graviditeten. De individuella variationerna är stora, men i genomsnitt sjunker total fenytoinkoncentration till ca 40 procent av nivån före graviditeten. Huvudsakligen betingades denna sänkning av en minskad proteinbindning, men även obunden fenytoinkoncentration minskar, dock bara med i genomsnitt ca 20 procent [7]. En ökad metabolism bidrar alltså till de sjunkande fenytoinnivåerna under graviditet. Rutinmässigt mäts den totala koncentrationen av läkemedel i serum (fritt och bundet). När det gäller fenytoin och valproat kan detta uppenbarligen vara kraftigt missvisande i samband med graviditet eftersom den totala serumkoncentrationen underskattar den farmakologiskt aktiva, obundna koncentrationen. Om läkemedelsdosen höjs på basis av sjunkande totala serumkoncentrationer, riskerar man att överbehandla den gravida kvinnan och exponera fostret för onödigt höga läkemedelsnivåer.

Vi har sålunda en relativt god kunskap om hur äldre, etablerade antiepileptika påverkas av graviditeten. Sedan 1990 har emellertid flera nya antiepileptika registrerats i Sverige (vigabatrin, lamotrigin, gabapentin, felbamät och topiramät). Trots att ett ökande antal kvinnor behandlas med dessa läkemedel saknas idag adekvat information om kinetiken under graviditet. Vi vet alltså inte om man bör justera dosen av dessa antiepileptika under graviditet.

Amning kan ske trots mediciner

Man har mycket sällan anledning att avråda en kvinna som behandlas med antiepileptika från att amma sitt barn. Utsöndringen i bröstmjolk är så liten och barnets förmåga att eliminera läkemedlet så god att farmakologiska effekter på barnet inte är att vänta. När det gäller bensodiazepiner, barbiturater, möjligen etosuximid och karbamazepin kan dock i enstaka fall koncentrationen hos det ammade barnet bli så hög att det påverkar barnet [12]. Vid misstanke om sådan påverkan bör blodprov för plasmakoncentration tas på barnet. Där emot finns inte skäl för att generellt avråda från amning, även om modern behandlas med dessa läkemedel. Inga publicerade uppgifter finns om utsöndring

av nya antiepileptika i bröstmjolk, eller om kinetik hos nyfödda ammade barn.

Komplikationerna ökar

Kvinnor med epilepsi har i vissa avseenden en större komplikationsfrekvens under graviditeten än normalt. Flera faktorer kan tänkas bidra till detta, exempelvis behandlingen med antiepileptika, förekomst av anfall under graviditet samt genetiska faktorer. En ökad frekvens missfall har tidigare diskuterats, men nyare studier talar för att kvinnor med epilepsi inte löper någon ökad risk i detta avseende, dock med undantag för status epilepticus [13]. Däremot är preeklampsi ungefär dubbelt så vanligt hos kvinnor med epilepsi som normalt [14, 15]. Det finns också en ökad risk för fosterasfyxi, och den perinatale dödligheten är två till tre gånger större än normalt [14, 15]. Induktion av värkarbete och instrumentella förlossningar är också vanligare hos kvinnor med epilepsi. Detta kan dock delvis bero på en oro för hur förlossningen skulle kunna inverka på epilepsin snarare än på ett faktiskt ökat behov av dessa åtgärder.

Ökad risk för fosterskador

Det har sedan i slutet av 1960-talet varit känt att risken för fosterskador är ökad hos barn till mödrar med epilepsi [16]. Det har emellertid varit svårt att klargöra antiepileptikas roll och att närmare fastställa storleken på riskökningen. Mycket stora patientmaterial krävs. Dessa är dessvärre ofta heterogena, då de gravida kvinnorna behandlats med olika antiepileptika, ofta i olika kombinationer. Vidare kan andra omständigheter kopplade till epilepsi bidra till en ökad risk för fosterskador. Dit hör exempelvis psykosociala faktorer, förekomst av anfall under graviditet samt genetiska faktorer, som kan tänkas predisponera för missbildningar.

Det får emellertid anses klarlagt att den ökade risken för fosterskador huvudsakligen betingas av den antiepileptiska behandlingen. Man har i detta sammanhang ofta delat in fosterskadorna i två typer. Å ena sidan ses allvarliga missbildningar som läpp-/gomspalt hjärtmissbildningar och ryggmärgsbräck. För dessa fosterskador, vilka som regel är tydligt iakttagbara redan vid förlossningen, finns relativt tillförlitliga registeruppgifter. Å andra sidan förekommer mindre allvarliga defekter, såsom dysmorfa drag, såsom epikantusveck, hyperteleorism och kort näsa. Hypoplasi av fingrarnas ändfalanger och naglar har även beskrivits. Yttre avvikelser av detta slag har ibland rapporterats vara kombinerade med tillväxthämning (t ex minskat huvudomfång) och försenad psykomotorisk utveckling.

Ett stort antal fall-kontroll- och kohortstudier har undersökt förekomsten av allvarliga missbildningar. De flesta har konstaterat en två- till trefaldigt ökad risk för missbildningar hos barn till mödrar som behandlats med antiepileptika under graviditeten jämfört med normalbefolkningen, 4–6 procent jämfört med 2 procent normalt [17–21]. Detta innebär att den kvinna som behandlas med antiepileptika under graviditeten har en 94–96-procentig chans att föda ett barn utan allvarliga fosterskador jämfört med 98 procent för en frisk kvinna. Risken är betydligt större för kvinnor som behandlats med flera antiepileptika än för dem som behandlats med ett läkemedel [22–24]. Longitudinella studier har också visat att förekomsten av allvarliga fosterskador hos barn till mödrar som behandlats med antiepileptika har sjunkit parallellt med en förändrad behandlingsstrategi från polyterapi till monoterapi [25].

Olika antiepileptika ger olika missbildningstyp

Tillgängliga data talar för att alla etablerade antiepileptika ger en ökad risk för fosterskador, men att det finns en viss skillnad mellan olika läkemedel avseende typ av missbildningar [26]. Fenytoin, karbamazepin, primidon och fenobarbital ger upphov till likartade morfologiska defekter, framför allt läpp-/gomspalt och hjärtmissbildningar. Hypoplasi av ändfalanger har framför allt kopplats till bruk av fenytoin. Valproat [27, 28] och även karbamazepin [29, 30] ökar risken för neuralrörsdefekter. Spina bifida har rapporterats i 1–2 procent av valproatgraviditeter och 0,5–1 procent av karbamazepingraviditeter. Skillnaderna i missbildningsmönster mellan läkemedlen har verifierats i longitudinella studier. Vid förändrad terapitradition med ökad användning av valproat och karbamazepin minskade förekomst av läpp-/gomspalt, hjärtfel och dysmorfa drag medan i stället neuralrörsdefekter var mer vanliga [25].

I jämförelse med s k allvarliga missbildningar är det betydligt svårare att få fram tillförlitliga uppgifter avseende risken för dysmorfa drag och hämmad psykomotorisk utveckling. De relativt diskreta yttre avvikelserna som rapporterats i flera studier [31] är svåra att värdera objektivt. Vidare krävs en uppföljning av barnen för att värdera den psykomotoriska utvecklingen. I en mycket välgjord populationsbaserad prospektiv studie från Helsingfors [32–34] noterades ökad förekomst av dysmorfa drag och kognitiva svårigheter hos barn till mödrar med epilepsi jämfört med kontrollbarn. De kognitiva svårigheterna kunde dock icke kopplas till exponering

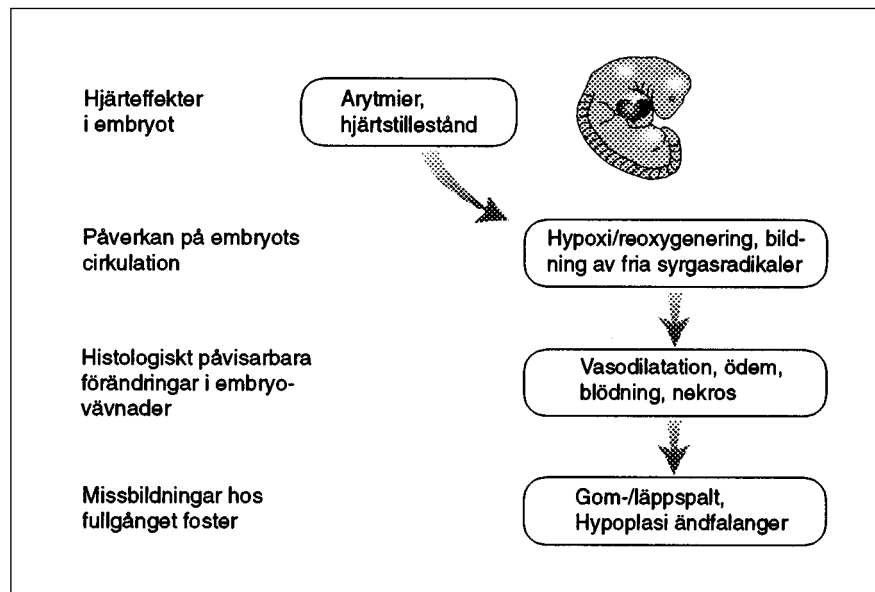
för antiepileptika under graviditet utan tycktes vara relaterade till moderns utbildningsnivå. En observerad ökning av dysmorfa drag betingades huvudsakligen av genetiska faktorer, sådana drag var vanligare hos mödrar med epilepsi. Endast hypoplasi av fingrarnas ändfalanger var specifikt kopplad till behandling med antiepileptika.

Inget skäl att byta preparat inför graviditet

Sammanfattningsvis är det väl belagt att antiepileptika medför en ökad risk för allvarliga missbildningar medan risken för dysmorfa drag och hämrad psykomotorisk utveckling orsakad av antiepileptika är mer svårvärderad. Skillnader mellan äldre studier, som rapporterat hög risk, och modernare undersökningar kan förklaras av skillnader i metodik men också med att man tidigare använt antiepileptika i högre doser och koncentrationer och oftare i polyterapi. Även om det finns skillnader i teratogen profil mellan olika antiepileptika, kan man inte hävda att något av våra äldre etablerade läkemedel mot epilepsi totalt sett är mer fördelaktigt än något annat i detta avseende. Man har därför knappast skäl att byta från ett antiepileptikum till ett annat inför en planerad graviditet för att minska risken för fosterskador. Det läkemedel som ger bäst anfallskontroll bör användas.

Samtliga äldre etablerade antiepileptika har befunnits vara teratogena oavsett verkningsmekanism. Några av de fem nyregistrerade antiepileptika har i prekliniska reproduktionstoxikologiska test visat en gynnsam profil utan teratogena effekter. Det skulle självfallet vara ett betydande framsteg om något av dessa läkemedel, även i kliniskt bruk, kan visas vara fritt från fosterskadande effekter. Den samlade internationella erfarenheten av dessa läkemedel i samband med graviditet är dock mycket begränsad. I de flesta av de fall som rapporterats har dessutom de nya läkemedlen använts i kombination med gamla antiepileptika. Man kan därför ännu inte dra några slutsatser beträffande nya antiepileptikas eventuella teratogena potential och inte heller deras profil med avseende på typ av eventuella fosterskador. Det är därför rimligt att använda dessa nya antiepileptika i samband med graviditet endast om de bedöms överlägsna de äldre för att upprätthålla en acceptabel anfallskontroll.

Samband har påvisats mellan valproatdos och risken för neuralrörsdefekt [25] liksom hypoplasi av ändfalanger och fenytoindos [32], men i övrigt har dos-effektsamband inte påvisats. Det är dock av flera skäl sannolikt att risken ökar med given dos, varför behandling med lägsta effektiva dos/kon-



Figur 1. Föreslagen gemensam mekanism för fosterskador inducerade av fenytoin och vissa andra antiepileptika med membranstabiliserande effekt.

centration bör eftersträvas. Missbildningar uppkommer oftast under organogenesen, dvs inom de första 8–10 veckorna av graviditeten. Läkemedelsexponering under denna period, när kvinnan ofta inte ens är medveten om att hon är gravid, brukar därför anses särskilt viktig. Emellertid utvecklas fostrets hjärna under hela graviditeten, varför behandling även senare skulle kunna vara av betydelse för mer subtila hjärnskador som visar sig först vid längre uppföljning. Fostrets tillväxt kan givetvis också påverkas under hela graviditeten.

Hypoteser kring teratogeniciteten

Mekanismerna för antiepileptikas teratogenicitet är ofullständigt kända trots att mer än 200 experimentella studier har publicerats. Missbildningsmönstret i djurstudier överensstämmer väl med det som rapporterats på mänskliga [35]. De distinkta skillnader som setts i missbildningsmönster mellan fenytoin (och vissa andra antiepileptika) å ena sidan och valproat å den andra, i både human- och djurstudier, talar för olika mekanismer för fosterskador av fenytoin och valproat.

En länge förhärskande hypotes bygger på att fenytoin, karbamazepin och fenobarbital genom bioaktivering kan ge upphov till epoxidmetaboliter [36]. Epoxider är i allmänhet kortlivade och mycket reaktiva och har teoretiskt potential att störa fosterutvecklingen genom bindning till DNA och proteiner. Flera skäl talar dock emot denna teori. Antiepileptika som inte metaboliseras till reaktiva metaboliter har givit upphov till samma typ av missbildningar som fenytoin [37]. Vidare är karbamazepins epoxidmetabolit stabil och inte reaktiv. Ett ytterligare argument mot teorin är att embryots lever under den

känsliga perioden inte har någon kapacitet att bilda epoxider [38]. Det är också osannolikt att de extremt kortlivade, reaktiva metaboliter som kan bildas i moderns lever passerar placenta.

Flertal studier stöder, hypoxi/reoxygeneringsteorin

Nya studier stöder teorin att fenytoins teratogenicitet i stället är relaterad till induktion av hypoxiepisoder i embryot följda av reperfusion/reoxygenering och därvid bildade fria syrgasradikaler. Generering av fria syrgasradikaler, som är toxiska och mycket reaktiva, är en välkänd skademekanism vid tillstånd av ischemi/reperfusion, t ex vid hjärtinfarkt och slaganfall [39, 40]. Det omogna hjärtat hos embryot har hos alla studerade species visats vara mycket känsligt för läkemedel som verkar stabiliserande på retbara cellmembraner via blockering av spänningsberoende kalium- och natriumkanaler [41]. Detta gäller förutom antiepileptika [42] också klass III-antiarytmimedel [43, 44]. Alla dessa läkemedel ger experimentellt upphov till samma typ av fosterskador som fenytoin [41]. Exponering under känslig period, med kliniskt relevanta koncentrationer av fenytoin eller klass III-antiarytmimedel, resulterar i koncentrationsberoende fosterbradykardi samt temporära arytmier och hjärtstillestånd. Inga sådana effekter ses på det vuxna hjärtat eller på fosterhjärtat i ett senare utvecklingsskede [41, 44]. Det antiepileptikum som studerats mest i dessa försök är fenytoin, men resultaten kan stå som modell för gruppen antiepileptika med membranstabiliserande egenskaper.

Ett flertal mekanistiskt inriktade

djurexperimentella studier stöder hypoxi/reoxygenerings teorin (Figur 1). Genom att mekaniskt strypa uteroplacentärt flöde under kort tid kan samma missbildningar som setts för fenytoin framkallas [45, 46]. Missbildningarna föregås av likadana tidiga histologiska förändringar: ödem i drabbade fostervävnader följt av kärlbristning, blödning och slutligen nekros [45-47]. Motsvarande tidiga förändringar, som leder till missbildningar, kan även framkallas in vitro genom att man växelvís exponerar embryon för episoder av hypoxi och normoxi under känslig period [48, 49]. Fria syrgasradikaler kan påvisas i embryovävnader som blir skadade [50]. Administrering av ämnen med kapacitet att neutralisera fria syrgasradikaler (t ex radikalfångare, glutation och superoxid-dismutas, SOD) minskar fenytoins teratogenicitet [38].

Sammantaget kan denna mekanism förklara hur toxiska ämnen bildas direkt i embryot. Den kan även förklara varför antiepileptika med likartad farmakologisk verkningsmekanism ger upphov till samma missbildningar och varför polyterapi med sådana läkemedel leder till kraftigt ökad risk för fosterskador [22]. Teorin kan också bidra till att förklara varför hämmad tillväxt och psykomotorisk utveckling kopplats till behandling med antiepileptika under graviditet.

Folsyrans roll studerad

En tredje mekanism som diskuterats under många år berör folsyrans roll vid fosterskador inducerade av antiepileptika. Flera antiepileptika interfererar med folsyra, och experimentella studier har visat att folsyrebrist kan leda till missbildningar [51, 52]. Under senare år har intresset framför allt fokuserats på valproats inverkan på folsyra-metionin-metabolismen. I djurförsök har tillförsel av relativt låga doser av folsyra visats minska valproats teratogenicitet [53], men kliniska data saknas fortfarande vad gäller skyddande effekt av folsyretillskott hos kvinnor som behandlas med antiepileptika även om folsyra givet till en normal population gravida minskar risken för neuralrörsdefekter [54].

Graviditeten handläggs på specialistnivå

The International League Against Epilepsy har i ett par omgångar publicerat kortfattade riktlinjer för omhändertagande i samband med graviditet och epilepsi [55, 56]. Mer omfattande rekommendationer har nyligen diskuterats av en grupp experter i samband med ett nordiskt symposium om epilepsi och graviditet [57]. Handläggningen, som sammanfattas i rutan, bör ske på speci-

Handläggning av kvinnor med epilepsi inför och under graviditet

Behandling av epilepsi inför och under graviditet är en angelägenhet för specialisten och bör ske i samverkan mellan neurolog och mödravård.

1. Diskutera graviditet med alla kvinnor i fertil ålder som behandlas med antiepileptika.
2. Planera graviditeten och erbjud rådgivning och information inför denna.
3. Överväg före graviditeten om behandlingen kan avslutas eller förenklas.
4. Om behandling behövs, eftersträva monoterapi i lägsta dos som behövs för att förebygga tonisk-kloniska anfall.
5. Välj det etablerade läkemedel som är lämpligast i förhållande till anfall och epilepsityp. Använd de nya läkemedlen bara om de ger en avgörande fördel anfallsmässigt.
6. Undvik drastiska förändringar i behandling (t ex läkemedelsbyte) under graviditeten.
7. Följ klinik och serumkoncentration av antiepileptika regelbundet (för fenytoin och valproat helst obunden koncentration) under graviditeten.
8. Tillförsäkra adekvat folsyretillförsel helst före konception och under hela första trimestern.
9. Erbjud fosterdiagnostik, särskilt vid behandling med valproat, karbamazepin, nya antiepileptika eller kombinationsbehandling.

alistnivå, och samarbete etableras mellan neurolog och mödravård. I samtliga rekommendationer framhålls planering av graviditeten och rådgivning och information inför denna som de viktigaste åtgärderna. I detta avseende finns i dagsläget utrymme för betydande förbättringar. I vissa studier rapporteras mindre än 10 procent av alla graviditeter hos kvinnor med epilepsi ha föregåtts av rådgivning och planering [58], medan närmare hälften av alla graviditeter var planerade i samråd med behandlande läkare i en prospektiv studie från Stockholm [7]. Detta uppnåddes genom aktivt informationsarbete på neurologmottagningar, genom patientförening och samverkan med mödravårdscentraler. För att nå alla blivande mödrar med epilepsi i tid är det dock nödvändigt att information om epilepsi och graviditet ges till alla kvinnor i fertil ålder med epilepsi i samband med att behandling med antiepileptika inleds och med jämna mellanrum därefter.

Inför graviditeten bör en balanserad och saklig information ges angående risken för fosterskador, möjlighet till

fosterdiagnostik, risker med anfall, faran med att avbryta behandling, frågor kring arv och epilepsi samt möjligheten att reducera de risker som finns. Motsvarande information ges självfallet även till den kvinna som söker vård först när graviditeten är konstaterad. Oftast är detta i ett skede när eventuella missbildningar är etablerade, varför en medicinreduktion bara innebär en ökad risk för anfall. Den gravida kvinnan erbjuds fosterdiagnostik, men risken för fosterskador är i regel inte så stor att det finns anledning att föreslå abort om graviditeten är önskad.

Onödig läkemedelsexponering bör undvikas

Så länge mekanismerna bakom antiepileptikas teratogena effekter endast delvis är kända, saknar vi möjligheter att med specifika åtgärder minska risken för dessa skador. Den viktigaste åtgärden blir därför att undvika onödig läkemedelsexponering. Alla försök till mer omfattande ändringar av läkemedelsbehandlingen bör ske före graviditeten. Det är då tillfälle att aktivt ta ställning till om behandling fortfarande är motiverad eller om patienten varit anfallsfri så länge att det är rimligt att pröva uttrappning av antiepileptika. Om detta inte är möjligt kanske polyterapi kan förenklas till monoterapi. Det är värdefullt om man före graviditeten kan fastställa vilken lägsta serumkoncentration som behövs för att kontrollera den enskilda patientens anfall.

Månatlig kontroll

Behandlingen bör följas upp noggrannare under graviditeten än eljest. Patienter med svärkontrollerad epilepsi bör kontrolleras månatligen med bestämning av läkemedelskoncentration i serum. Vid välinställd epilepsi torde provtagning varannan månad räcka. Koncentrationsbestämning är särskilt viktig cirka en månad före beräknad förlossning, så att dosen kan anpassas inför förlossningen med dess påtagligt ökade risk för anfall. Vid behandling med fenytoin och valproat bör man under graviditet bestämma obunden serumkoncentration med tillförlitlig analys-teknik. Sjunkande läkemedelsnivåer skall inte rutinmässigt föranleda doshöjning. Hela den kliniska situationen måste sammanvägas.

Folsyretillskott i lågdos rekommenderas

Folsyretillskott har diskuterats intensivt trots att det inte är övertygande visat att fosterskador inducerade av antiepileptika beror på folsyrebrist. Tillskott av folsyra till gravida kvinnor i allmänhet har minskat risken för neuralrörsdefekter [54]. Av detta skäl re-

ANNONS

kommenderas allmänt folsyretilskott i lågdos (ca 0,4 mg/dag) till alla kvinnor som planerar att bli gravida. Högdosbehandling med folsyra (4 mg/dygn) har minskat risken för neuralrördefekter hos barn till kvinnor som tidigare fött barn med spina bifida [59], men i denna studie hade kvinnor med epilepsi exkluderats. Kvinnor, som behandlas med karbamazepin och särskilt valproat, löper dock en lika stor risk att föda barn med neuralrördefekter som kvinnor vilka tidigare fött barn med spina bifida och som idag rekommenderas högre dos folsyrebehandling. Man kan sålunda överväga högdosfolat till kvinnor, som behandlas med karbamazepin och valproat även om vetenskapligt bevis saknas för att detta minskar risken för neuralrördefekter i denna patientpopulation. Om folsyra ges bör behandlingen inledas före planerad konception och fullföljas under första trimestern av graviditeten.

Missbildningsultraljud bör erbjudas

Alla kvinnor som behandlas med antiepileptika under graviditet bör erbjudas ett s k missbildningsultraljud. Detta är särskilt viktigt för kvinnor som behandlas med valproat och karbamazepin eller med kombinationsbehandling. Vid enheter med stor erfarenhet kan mer än 90 procent av alla neuralrördefekter identifieras med ultraljud. Amniocentes med bestämning av alfa-fetoprotein är ett alternativ för kvinnor som behandlas med valproat och karbamazepin.

Sensitivitet för påvisande av öppen spina bifida är något högre än med ultraljud, men i valet mellan metoderna måste man också beakta att amniocentes medför en 0,5–1-procentig risk för missfall. Bestämning av alfa-fetoprotein i serum har en känslighet på bara 80 procent när det gäller att påvisa neuralrördefekter.

Dessa rekommendationer beträffande fosterdiagnostik gäller vare sig kvinnan behandlats med folsyra eller inte, eftersom vi fortfarande inte vet om folsyretilskott minskar risken i denna patientgrupp. Det är också viktigt att de blivande föräldrarna informeras om fosterdiagnostikens begränsningar likaväl som dess möjligheter.

Forskning pågår för säkrare behandling

I Sverige pågår för närvarande experimentell och kliniskt epidemiologisk forskning kring epilepsi och graviditet. Forskningen avser bl a att identifiera riskfaktorer och klarlägga mekanismer för antiepileptikas teratogenicitet. Syftet är att möjliggöra en säkrare behandling och att långsiktigt skapa förutsätt-

ningar för utveckling av nya antiepileptika utan fosterskadande effekt.

I experimentella studier bearbetas såväl frågan om antiepileptikas effekter på det omogna fosterhjärtat som betydelsen av individuella skillnader i aktivitet av skyddande enzymer till försvar mot syrgasradikaler och andra reaktiva ämnen, t ex katalas, SOD, glutation och epoxidhydras. Med denna typ av studier skulle teoretiskt säkra plasmakoncentrationer för antiepileptika kunna fastställas. Helt oundgängligt i sammanhanget är dock att följa upp de graviditeter där kvinnor exponeras för antiepileptika. Endast på detta sätt kan vi få slutgiltigt svar på om en läkemedelsbehandling är säker eller inte.

Dagens kunskap om epilepsibehandling under graviditet bygger på erfarenheter med äldre antiepileptika. Ett ökande antal kvinnor behandlas dock med nyare läkemedel som vigabatrin, lamotrigin, gabapentin och topiramat. Det är därför mycket angeläget att sammanställa information om graviditetsförlopp och utfall vid behandling med dessa farmaka. Ett projekt som syftar till att studera nya antiepileptikas kinetik under graviditet, förlösning och amning har nyligen initierats och är för närvarande under forskningsetisk granskning. Metoder för läkemedelsanalys har satts upp vid avdelningen för klinisk farmakologi på Karolinska sjukhuset, som avser att ta emot prov från hela landet för detta ändamål.

Den som har patient under behandling med nya antiepileptika i samband med graviditet kan vända sig till detta laboratorium eller till författaren (TT) för ytterligare information om studien.

Ett projekt som innebär uppföljning av barn till mödrar som behandlats med nya antiepileptika befinner sig på planeringsstadiet. Studien bygger på ett protokoll som utarbetats av International League Against Epilepsy och avses genomföras i ett europeiskt samarbete. Det finns emellertid redan nu möjlighet att identifiera och registrera dessa graviditeter genom mödrhälsovårdens nya journaler där en obligatorisk uppgift om läkemedelsbehandling har införts. Om antiepileptika på detta vis registreras kan graviditetsutfallet följas upp i missbildningsregistret. Mångas medverkan är alltså nödvändig för att vi så snart som möjligt skall kunna värdera de nya läkemedlen ur teratogen synvinkel.

Referenser

4. Teramo K, Hiilesmaa VK. Pregnancy and fetal complications in epileptic pregnancies. In: Janz D, Dam M, Richens A, Bossi L, Helge H, Schmidt D, eds. Epilepsy, pregnancy and the child. New York: Raven Press, 1982: 53-9.

5. Bardy AH. Incidence of seizures during pregnancy, labour and puerperium in epileptic women: a prospective study. *Acta Neurol Scand* 1987; 75: 356-60.

6. Gjerde IO, Strandjord RE, Ulstein M. The course of epilepsy during pregnancy: a study of 78 cases. *Acta Neurol Scand* 1988; 78: 198-205.

7. Tomson T, Lindblom U, Ekqvist B, Sundqvist A. Epilepsy and pregnancy: a prospective study of seizure control in relation to free and total plasma concentrations of carbamazepine and phenytoin. *Epilepsia* 1994; 35: 122-30.

12. Vinge E. Breast-feeding and antiepileptic drugs. In: Tomson T, Gram L, Sillanpää M, Johannessen SI, eds. Epilepsy and pregnancy. Petersfield: Wrightson Biomedical Publishing Ltd, 1997: 93-103.

19. Bertolini R, Källén B, Mastroiacovo P, Robert E. Anticonvulsant drugs in monotherapy. Effects on the fetus. *Eur J Epidemiol* 1987; 3: 164-71.

20. Danský LV, Finnell LV. Parental epilepsy, anticonvulsant drugs, and reproductive outcome: epidemiological and experimental findings spanning three decades; 2: human studies. *Reprod Toxicol* 1991; 5: 301-35.

21. Samrén EB, Lindhout D. Major malformations associated with maternal use of antiepileptic drugs. In: Tomson T, Gram L, Sillanpää M, Johannessen SI, eds. Epilepsy and pregnancy. Petersfield: Wrightson Biomedical Publishing Ltd 1997: 43-62.

22. Lindhout D, Meinardi H, Barth PG. Hazards of fetal exposure to drug combinations. In: Janz D, Dam M, Richens A, Bossi L, Helge H, Schmidt D, eds. Epilepsy, pregnancy, and the child. New York: Raven Press, 1982: 275-81.

25. Lindhout D, Meinardi H, Meijer JWA, Nau J. Antiepileptic drugs and teratogenesis in two consecutive cohorts: changes in prescription policy paralleled by change in pattern of malformations. *Neurology* 1992; 42(5 suppl): 94-110.

26. Källén B, Robert E, Mastroiacovo P, Martinez-Frias ML, Castilla EE, Cocchi G. Anticonvulsant drugs and malformations: is there a drug specificity? *Eur J Epidemiol* 1989; 5: 31-6.

27. Robert E, Löfkvist E, Maugière F, Robert JM. Evaluation of drug therapy and teratogenic risk in a Rhône-Alpes district population of pregnant epileptic women. *Eur Neurol* 1986; 25: 436-43.

32. Gaily E, Granström ML, Hillesmaa V, Bardy A. Minor anomalies in offspring of epileptic mothers. *J Pediatr* 1988; 112: 520-9.

41. Danielsson BR, Webster WS. Cardiovascular active drugs. In: Kavlock RJ, Dastomn G, eds. Development drug toxicity in embryonic development. Handbook of experimental pharmacology. New York: Springer-Verlag, 1997: 161-90.

42. Danielsson BR, Azarbayani F, Wisén AC, Webster WS. Initiation of phenytoin teratogenesis: Pharmacologically induced embryonic bradycardia and arrhythmia resulting in hypoxia and possible free radical damage at reoxygenation. *Teratology* 1997 (under publ).

50. Fantel AG, Person RE, Tumbic RW, Nguyen TD, MacKler B. Studies of mitochondria in oxidative embryotoxicity. *Teratology* 1995; 52: 190-5.

54. Czeizel AE, Dudás I. Prevention of the first occurrence of neural tube defects by periconceptional vitamin supplementation. *N Engl J Med* 1992; 327: 1832-5.

56. Commission on Genetics, Pregnancy, and the Child, International League Against Epilepsy. Guidelines of the care of women of childbearing age with epilepsy. *Epilepsia* 1993; 34: 588-9.

ANNONS

ANNONS

57. Tomson T, Gram L, Sillanpää M, Johannesen SI. Recommendations for the management and care of pregnant women with epilepsy. In: Tomson T, Gram L, Sillanpää M, Johannesen SI, eds. *Epilepsy and pregnancy*. Petersfield: Wrightson Biomedical Publishing Ltd 1997: 201-8.
59. MRC Vitamin Study Group. Prevention of neural tube defects: results of the Medical Research Council Vitamin Study. *Lancet* 1991; 338: 131-7.

Summary

Epilepsy and pregnancy; a delicate balance between risks to fetus and gravida

Torbjörn Tomson, Bengt R Danielsson, Birger Winbladh.

Läkartidningen 1997; 94:2827-35.

Pregnancy may be especially problematic for the epileptic woman, obstetric complications tend to be more frequent, and seizure control and the pharmacokinetics of anticonvulsants may be affected. The risk of seizures is particularly high during labour and delivery – almost 10-fold higher than at other times during pregnancy. As uncontrolled generalised tonic-clonic seizures may be hazardous to both gravida and fetus, the use of anticonvulsants to prevent their occurrence is to be recommended during pregnancy even though all anticonvulsant drugs are potential teratogens. There is a 2- to 3-fold increase in the risk of birth defects in conjunction with fetal exposure to these drugs. Although the mechanisms mediating the teratogenic effects have not been identified, interference with folate metabolism, formation of toxic metabolites and drug-induced fetal hypoxia have been suggested.

Despite the incompleteness of our knowledge, some recommendations can be made for the management of pregnant women with epilepsy. Pre-pregnancy counselling is important. Epileptic women contemplating pregnancy need to be informed of the pros and cons, and any major change in anticonvulsant therapy should be made before conception. Monotherapy is preferable, using the drug appropriate to seizure type and epilepsy syndrome at the lowest dosage and serum level that protects against tonic-clonic seizure. The clinical situation needs to be assessed and drug levels need to be monitored more frequently during pregnancy than otherwise. Patients on anticonvulsant treatment during pregnancy also need to be informed of the possibility of antenatal diagnosis. The use of new anticonvulsant drugs during pregnancy represents a particular challenge, since available clinical data may be insufficient to indicate their teratogenic potential. Such a drug should be used in pregnancy only if essential to obtain seizure control. Moreover, the outcome of all such pregnancies needs to be carefully documented.

Correspondence: Docent Torbjörn Tomson, Neurologiska kliniken, Karolinska sjukhuset, S-171 76 Linköping.

UTAN UTBILDNING INGEN UTVECKLING

Omfattande kursprogram säkrar kvaliteten

SERIE

Klinisk läkemedelsutveckling

Tidigare artiklar i serien »klinisk läkemedelsutveckling» har varit införde i *Läkartidningen* nr 28–39, 30–31, 32–33/97.

**Förutom huvudansvarig prä-
vare – en läkare eller tandläkare
– deltar forskningssköterskor,
laboratorieassistenter, kliniska
prövningsledare, apotekspersonal
och många flera i dagens kliniska
prövningar. För att säkerställa utbildningskvaliteten hos
dem som arbetar inom detta
område har Föreningen för klinisk
prövning nyligen initierat
en diplomeringsverksamhet.
Vid Uppsala universitet har en
omfattande »post graduate»-utbildning
i klinisk läkemedelsutveckling
introducerats, för dem
som siktar på en verksamhet
inom området eller som vill förnya
sina kunskaper efter några
års yrkesverksamhet.**

Klinisk läkemedelsutveckling är ett multidisciplinärt ämnesområde där medicinsk farmaceutisk och annan vetenskaplig expertis med olika bakgrund och yrken medverkar, vilket också framgått av tidigare artiklar i serien *Klinisk läkemedelsutveckling*. Verksamheten förutsätter ett samarbete mellan många olika experter, vars utbildnings- och kompetenskrav endast delvis är

Författare

MONICA EINARSSON

dr med, Ph D, Pharmacia & Upjohn AB, klinisk forskning oftalmologi, Uppsala

CAROLA LEMNE

med dr, klinisk forskningschef, Pharmacia & Upjohn AB, Stockholm

HANS MELANDER

statistiker, Läkemedelsverket, Uppsala

ANDERS RANE

professor, överläkare, Uppsala universitet, avdelningen för klinisk farmakologi, Akademiska sjukhuset, Uppsala.

preciserade i myndigheternas författningar och anvisningar.

Då universitetsutbildade påbörjar sin karriär inom läkemedelsindustrier, universitet eller hos myndigheter såsom Läkemedelsverket, upptäcker de flesta att de behöver utvidga sina kunskaper. Det är viktigt att få en inblick i de vetenskapliga, legala och administrativa aspekterna på utveckling, registrering samt kontroll av läkemedel. Dessutom behövs ofta ytterligare kunskap inom vissa specialistområden. Ytterst handlar det om att kunna fatta beslut rörande balansen mellan risk och nytta för de läkemedel som prövas på friska frivilliga försökspersoner eller patienter.

Avsevärda variationer

Den kunskapsmässiga och vetenskapliga erfarenheten hos personer som börjar att arbeta med klinisk forskning och läkemedelsutveckling varierar avsevärt. En vanlig bakgrund är högskoleutbildning såsom apotekare, naturvetare eller läkare. Denna allmänna vetenskapliga utbildning utgör en plattform för vidare utveckling inom läkemedelsområdet. Det finns idag inga formella behörighetskrav för att arbeta som klinisk prövningsledare. För huvudansvariga prövare krävs specialistkompetens eller motsvarande i ett kliniskt ämne, men ingen formell utbildning inom klinisk prövningsmetodik, »good clinical practice» (GCP) eller liknande. Några standardiserade kunskapskrav finns inte heller formulerade.

Utbildning av kliniska prövningsledare sker idag till stor del inom läkemedelsindustrin, ofta genom interna behovsanpassade och skräddarsydda utbildningsprogram, men också genom att berörda personer deltar i externa kortare kurser, som komplement till tidigare förvärvade kunskaper och erfarenhe-