

Medikamentell antikonsepsjon hos kvinner med epilepsi

Ved bruk av p-piller til kvinner med epilepsi er det tre farmakokinetiske interaksjoner som har kliniske konsekvenser. Bruker kvinnene enzyminduserende antiepileptika, må de ha høydose p-piller. Minipiller gir for dårlig beskyttelse og kan derfor ikke anbefales. Bruker kvinnene lamotrigin, må lamotrigindosen dobles ved introduksjon av p-piller.

Se også kunnskapssprøve på www.tidsskriftet.no/quiz

Elisif Rytter

elisif.rytter@epilepsy.no

Svein I. Johannessen

Karl Otto Nakken

Spesialsykehuset for epilepsi
G.F. Henriksens vei 23
1337 Sandvika

Mange leger er i tvil om hvilken antikonsepsjonsmetode de bør anbefale til kvinner med epilepsi. Frykten for at p-piller forsterker anfallstendensen, er i dag ugrunnet (1), selv om østrogen virker konvulsivt (mens gestagen virker antikonvulsivt) (2). Den klinisk viktige farmakokinetiske interaksjonen mellom enzyminduserende antiepileptika og p-piller er lite kjent (3, 4). I en studie blant gravide kvinner med epilepsi rapporterte 8,5 % om p-pillesvikt (5). Samtidig er det et problem at den mest aktuelle p-pillen for kvinner som bruker enzyminduserende antiepileptika (Eugynon), ble avregistrert i Norge høsten 2001.

Enzyminduserende antiepileptika kan gi p-pillesvikt

Følgende antiepileptika er enzyminduserende, dvs. de øker aktiviteten av visse leverenzymmer i cytokrom P-450-systemet: karbamazepin, fenytoin, fenobarbital og primidon. Okskarbazepin, topiramamat og felbamat er også enzyminduserende, men i mindre grad (tab 1). Disse medikamentene øker nedbrytningen av østrogenkomponenten i p-piller slik at serumkonsentrasjonen blir for lav til å gi den ønskede beskyttelse

mot graviditet. Det har derfor i mange år vært vanlig å forskrive høydose p-piller til kvinner som bruker enzyminduserende antiepileptika. Disse inneholder 50 µg etinyløstradiol, mens lavdose p-piller inneholder 30 µg etinyløstradiol (40 µg i deler av sekvenspreparatene). Dette har gitt en tilnærmet lik serumkonsentrasjon av østrogen hos kvinner som tar enzyminduserende antiepileptika og kvinner uten epilepsi som bruker lavdose p-piller, og altså en konsentrasjon som gir en tilfredsstillende beskyttelse mot graviditet. De siste årene har kun én høydose p-pille vært registrert i Norge (Eugynon). Denne ble avregistrert høsten 2001, og preparatet er ikke lenger i produksjon. Følgende preparater kan skaffes på registreringsfritak etter søknad til Statens legemiddelverk:

- Neogynon Schering, etinyløstradiol 50 µg og levonorgestrel 250 µg, 3 × 21 tabletter, registrert i bl.a. Danmark
- Stediril-d Wyeth Pharma GmbH, etinyløstradiol 50 µg og levonorgestrel 250 µg, 3 × 21 tabletter, registrert bl.a. i Tyskland

Enkelte leger forskriver to tabletter daglig av lavdose p-piller når de behandler kvinner som bruker enzyminduserende antiepileptika. Dette er ikke tilrådelig som rutine, fordi 60 µg etinyløstradiol gir økt risiko for tromboemboliske komplikasjoner. I tillegg vil den dobbelte dosen av gestagenkomponenten øke risikoen for bivirkninger, selv om enzyminduksjon også kan øke metabolismen av gestagener (6).

Andre antiepileptika kan trygt kombineres med p-piller

Følgende antiepileptika, registrert i Norge, er ikke enzyminduserende og reduserer ikke

Hovedbudskap

- Kvinner som bruker enzyminduserende antiepileptika, må benytte høydose p-piller (må skaffes på registreringsfritak) dersom p-piller er den foretrukne prevensjonsmetode
- Hormonspiral eller p-sprøyte kan, i motsetning til minipiller og implantat, være et alternativ til kombinasjonspillen
- Serumkonsentrasjonen av lamotrigin blir halvert ved samtidig inntak av p-piller, slik at lamotrigindosen må fordobles

effekten av p-piller eller andre medikamentelle prevensjonsmetoder: valproat, vigabatrin, gabapentin, lamotrigin, levetiracetam og klonazepam (tab 1) (6). Topiramamat står i en særstilling. Brukes topiramamat som eneste antiepileptikum i doser på opptil 200 mg daglig, påvirkes ikke effekten av p-piller (7). Brukt i doser over 200 mg daglig kan topiramamat gi en doserelatert reduksjon av p-pilleeffekten. Felbamat er en svak enzyminduktor og kan muligens også gi p-pillesvikt.

P-piller kan gi redusert effekt av lamotrigin

Bruk av perorale antikonsepsjonsmidler kan indusere glukuronidkonjugerende enzymer. Lamotrigin metaboliseres hovedsakelig via glukuronidering i leveren, og eliminasjonen øker med gjennomsnittlig 50 % ved samtidig bruk av p-piller, hovedsakelig lavdose p-piller (8). Fallet i serumkonsentrasjon av lamotrigin kan ha klinisk betydning og kan bl.a.

Tabell 1 Antiepileptikas effekt på p-piller

Enzyminduserende antiepileptika Redusert effekt		Ikke-induserende antiepileptika Ikke redusert effekt	
Karbamazepin	(Tegretol, Trimonil)	Valproat	(Orfiril, Deprakine)
Fenytoin	(Epinat)	Vigabatrin	(Sabrillex)
Fenobarbital	(Fenemal)	Gabapentin	(Neurontin)
Primidon	(Mysoline)	Lamotrigin	(Lamictal)
Okskarbazepin ¹	(Trileptal)	Levetiracetam	(Keppra)
Topiramamat ¹	(Topimax)	Klonazepam	(Rivotril)
Felbamat ¹	(Taloxa)	Klobazam ²	(Frisium)
		Etosuksimid ²	(Zarondan)
		Tiagabin ²	(Gabitril)
		Zonisamid ²	(Zonegran)

¹ Svakt enzyminduserende
² Ikke registrert i Norge

føre til økt anfallsfrekvens/anfallsresidiv. Det er viktig å være klar over dette, siden lamotrigin av flere grunner er ansett som et godt alternativ for fertile kvinner med epilepsi. Ved introduksjon av p-piller bør derfor dosen av lamotrigin dobles for å beholde omtrent samme serumkonsentrasjon. Serumkonsentrasjonen av lamotrigin bør følges.

Alternative medikamentelle prevensjonsmetoder

Selv om det er kommet kasuistiske meddelelser om sviktende effekt av gestagenholdige implantater hos kvinner som bruker fenobarbital eller fenytoin (9, 10), har flere nevrologer anbefalt gestagener som antikonsepsjon til kvinner med epilepsi. Det har vært en alminnelig oppfatning at gestagener bare i liten grad påvirkes av enzyminduksjon, og at minipiller, hormonspiral og p-sprøyte kunne være akseptable alternativer til kombinasjonspiller. Fenobarbital, fenytoin og karbamazepin øker kapasiteten kjønnsormonbindende globulin har til å binde progestogen, og den frie konsentrasjonen av progestogen blir dermed redusert. Det er i dag bred enighet om at minipillens graviditetsforebyggende effekt er svært usikker hos kvinner som bruker enzymindu-

serende antiepileptika (6). Heller ikke gestagenimplantat (Implanon) anbefales brukt hos disse kvinnene. Derimot kan p-sprøyte (Depo-Provera) være et godt alternativ, men den bør gis intramuskulært hver 10. uke (mot normalt hver 12. uke). Hormonspiral (Levonova) har hovedsakelig lokal effekt og kan benyttes av alle kvinner med epilepsi. Sikkerheten mot graviditet er dessuten vesentlig bedre med hormonspiral og p-sprøyte enn med minipillen. Brukt riktig er p-sprøyte og hormonspiral gode alternativer til kvinner som bruker enzyminduserende antiepileptika.

Postkoital antikonsepsjon

Det er foreløpig liten erfaring med «angrepillen» til kvinner med epilepsi. Fordi gestagen virker antikonvulsivt, bør det gestagenholdige preparatet Norlevo kunne brukes. Kuren med høye doser etinyløstradiol og levonorgestrel (Tetragynon) kan teoretisk sett øke risikoen for anfall.

Effekten av angrepillen er dårlig kartlagt, men risikoen for graviditet antas å bli redusert fra 8% til 2% med østrogen-levonorgestrel-preparatet, og til 1% ved bruk av bare levonorgestrel (11). For kvinner som bruker enzyminduserende antiepileptika, antas effekten å være noe dårligere.

Litteratur

1. Fiol ME, Leppik E, Gates JR. Epilepsy and oral contraceptives: a therapeutic dilemma. *Minn Med* 1983; 66: 551–2.
2. Bäckström T, Rosciszewska D. Effects of hormones on seizure expression. I: Engel J jr., Pedley TA, red. *Epilepsy: a comprehensive textbook*. Philadelphia: Lippincott-Raven, 1997: 2003–12.
3. Patsalos PN, Fröscher W, Pisani F, van Rijn CM. The importance of drug interactions in epilepsy therapy. *Epilepsia* 2002; 43: 365–85.
4. Krauss GI, Brandt J, Campbell M, Plate C, Summerfield M. Antiepileptic medication and oral contraceptive interactions: a national survey of neurologists and obstetricians. *Neurology* 1996; 46: 1534–9.
5. Shorvon S, red. *Handbook of epilepsy treatment*. Oxford: Blackwell Science, 2000: 76.
6. Crawford P. Interactions between antiepileptic drugs and hormonal contraception. *CNS Drugs* 2002; 16: 263–72.
7. Doose Dr, Wang SS, Padmanabhan M, Schwabe S, Jacobs D, Bialer M. Effect of topiramate or carbamazepine on the pharmacokinetics of an oral contraceptive containing norelthindrone and ethinyl estradiol in healthy obese and nonobese female subjects. *Epilepsia* 2003; 44: 540–9.
8. Sabers A, Buchholt JM, Uldall P, Hansen EL. Lamotrigine plasma levels reduced by oral contraceptives. *Epilepsy Res* 2001; 47: 151–4.
9. Odland V, Olsson SE. Enhanced metabolism of levonorgestrel during phenytoin treatment in a woman with Norplant implants. *Contraception* 1986; 33: 257–61.
10. Shane-McWhorter L, Cerveny JD, MacFarlane LL, Osborn C. Enhanced metabolism of levonorgestrel during phenobarbital treatment and resultant pregnancy. *Pharmacotherapy* 1998; 18: 1360–4.
11. Nesheim B-I. Postkoital antikonsepsjon. *Tidsskr Nor Lægeforen* 2001; 121: 2737–8.