

Keppra vid graviditet

Generellt sett lägre risk för fosterskador vid monoterapi

? Vilken dokumentation finns för levetiracetam (Keppra) under graviditet?

Frågeställaren använder levetiracetam som monoterapi till patienter med partiell epilepsi där lamotrigin inte har gett tillräckligt bra resultat.

SVAR: PIA SEIDEL/JÖRN SCHNEEDE, ELINOR (Umeå), juni 2010
Drugline nr: 24164

Levetiracetam (Keppra) är ett antiepileptikum som inte är kemiskt besläktat med övriga antikonvulsiva läkemedel [1]. Även om verkningsmekanismen inte är helt klarlagd verkar den skilja sig från traditionella antiepileptiska läkemedel [2]. Levetiracetam tycks inte påverka cellernas basala egenskaper eller normala neurotransmission, utan tycks bland annat påverka intraneuronal Ca^{2+} -nivåer.

Levetiracetam har indikation monoterapi vid partiella anfall med eller utan sekundär generalisering från 16 år med nydiagnostiserad epilepsi [2]. Från att enbart ha varit ett andrahandspreparat rekommenderas nu levetiracetam även i första hand vid behandling av fokala anfall vid nydebuterad epilepsi [3]. Levetiracetam har ett relativt brett doseringsintervall (500–1 500 mg, 2 gånger dagligen) och relativt få interaktioner [Mia von Euler, Solna, pers medd; 2010].

Preliminära data tyder på att den genomsnittliga kvoten mellan navelsträngsblod och maternell plasma av levetiracetam som passerar placenta är 1,15 [4], vilket är förväntat med tanke på dess låga molekylvikt (cirka 170) och det faktum att <10 procent av substans-

en är proteinbunden [1].

I en systematisk översikt där 3 347 patienter analyserades ingick 23 kvinnor som blev gravida under behandling med levetiracetam 1 000–4 000 mg/dag [5]. Åtta graviditeter gav nio friska barn, ett barn föddes med två hopväxta tår. En kvinna som behandlades med kombinationen levetiracetam/karbamazepin/barbiturat födde ett barn med Fallots tetralogi. Ett barn som även exponerats för gabapentin föddes för tidigt, med onormal hjärtrytm. En kvinna som behandlats även med lamotrigin och gabapentin fick utomkvedshavandeskap. Utfallet var okänt för två graviditeter. Två av de sju kvinnorna som fick spontanabort hade drabbats av sådan tidigare. Tre kvinnor valde att göra abort.

I en registerundersökning analyserades totalt 117 gravida som behandlades med levetiracetam [6]. Efter 109 fullgångna graviditeter föddes åtta barn med någon sorts missbildning. I samtliga fall behandlades mamman med flera antiepileptika. Låg födelsevikt (<2 500 g) rapporterades hos 10 procent av barnen i monoterapigruppen. Tio kvinnor i den gruppen upplevde minst ett epileptiskt anfall under graviditeten.

Samtliga antiepileptika har visats orsaka fosterskador, med stor skillnad mellan polyterapi och monoterapi [Torbjörn Tomson, Solna, pers medd; 2010]. Data från poolade studier visade en missbildningsrisk på 6,8 procent för polyterapi jämfört med 4 procent för monoterapi. Bland övriga antiepileptika sticker valproat ut med frekvenser mellan 6 och 13 procent. Lamotrigin och karbamazepin ligger på ungefär samma nivå, 3–5 procent. Av de nyare substanserna finns fortfarande väldigt lite erfarenhet. Det behövs minst 500 graviditeter från samma material med exponering för ett antiepileptikum för att kunna bedöma eventuella fetotoxiska risker.

Planeras graviditeten i god tid finns möjligheter att justera epilepsibehandlingen [7]. För patienter med aktiv epilepsi är behandlingsmålet anfallsfrihet med monoterapi vid lägsta effektiva dos. För patienter i remission kan seponering övervägas, men då krävs lång planering [Torbjörn Tomson, Solna, pers medd; 2010]. Graviditeten i sig kan påverka farmakokinetiken hos antiepileptika på alla nivåer: absorption, distribution, metabolism och elimination,



Foto: Colourbox

Risken för fosterskador är lägre vid monoterapi med antiepileptika än vid polyterapi.

vilket kan resultera i minskade plasmakoncentrationer under graviditetens fortskridande [7].

I en genomgång av farmakokinetiska studier av behandling med levetiracetam under graviditet konstateras att clearance ökar under graviditeten, särskilt under tredje trimestern, vilket leder till sänkta koncentrationer av levetiracetam [6]. Data tyder på att plasmavnivåerna av levetiracetam reduceras med upp till 50 procent under tredje trimestern för att öka till nivåer som före graviditeten inom två veckor efter förlossningen [8]. Mekanismen är oklar. För att kunna optimera behandling med levetiracetam bör plasmakoncentrationen bestämmas före konception och regelbundet under hela graviditeten.

Erfarenheten av levetiracetam under graviditet är fortfarande begränsad. Även om den relativa risken för kongenitala missbildningar i samband med behandling med antiepileptika ökar, är den absoluta risken låg, och de flesta kvinnor med epilepsi föder friska barn utan missbildningar. Epilepsi i sig själv, eller behandling med antiepileptika, är alltså inte att betrakta som kontraindikation för graviditet. Generellt sett är risken för fosterskador lägre vid monoterapi med levetiracetam än vid polyterapi. Stabil anfallskontroll bör eftersträvas med lägsta möjliga effektiva dos som monoterapi före konception.

REFERENSER

1. Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ. Drugs in pregnancy and lactation. 8th ed. Philadelphia (PA): Lippincott Williams & Wilkins; 2008.
2. Produktresumé. Fass.se [citerat 20 maj 2010]. <http://fass.se>
3. Läkemedelsbehandling av epilepsi – ny rekommendation. Information från Läkemedelsverket. 2011;(1):7-17.
4. Tomson T, Palm R, Källén K, et al. Pharmacokinetics of levetiracetam during pregnancy, delivery, in the neonatal period, and lactation. *Epilepsia*. 2007;48(6):1111-6.
5. French J, Edrich P, Cramer JA. A systematic review of the safety profile of levetiracetam: a new antiepileptic drug. *Epilepsy Res*. 2001; 47(1-2):77-90.

■ Under »Läkemedelsfrågan« publiceras ett urval av de frågor som behandlats vid någon av de regionala läkemedelsinformationscentralerna (LIC), som hjälper sjukvårdspersonal, apotek och läkemedelskommittéer när medicinska läkemedelsproblem uppstår i det dagliga arbetet. Frågorna har sammanställts vid Karolinska universitetssjukhuset av med dr Mia von Euler och farmacie magister Marine Andersson, avdelningen för klinisk farmakologi. Svaren, som är evidensbaserade och producentoberoende, publiceras även i databasen Drugline. Frågor kan ställas till regionala LIC – telefonnummer finns på <<http://www.lic.nu>>.