



Assistert befruktning blant kvinner med epilepsi

KORT RAPPORT

SABREEN ZAIDAN

Det medisinske fakultet
Universitetet i Oslo
Sabreen Zaidan er medisinstudent.
Forfatteren har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

KARL O. NAKKEN

E-post: karln@ous-hf.no
Spesialsykehuset for epilepsi (SSE)
Nevroklinikken
Oslo universitetssykehus, Sandvika
Karl O. Nakken er dr.med., pensjonert spesialist i nevrologi og har i mange år vært medisinsk ansvarlig ved Spesialsykehuset for epilepsi. Fra 2000 har han vært medisinsk ansvarlig for EURAP-studien i Norge.
Forfatteren har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

KARI M. LILLESTØLEN

Spesialsykehuset for epilepsi (SSE)
Nevroklinikken
Oslo universitetssykehus, Sandvika
Kari M. Lillestølen er forskningssykepleier og har fra starten i 2000 vært aktiv i EURAP-studien i Norge.
Forfatteren har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

SILJE ALVESTAD

Spesialsykehuset for epilepsi (SSE)
Nevroklinikken
Oslo universitetssykehus, Sandvika
Silje Alvestad er ph.d, spesialist i nevrologi og overlege. Hun har nylig tatt over som medisinsk ansvarlig for EURAP-studien i Norge.
Forfatteren har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

MORTEN I. LOSSIUS

Spesialsykehuset for epilepsi (SSE)
Nevroklinikken
Oslo universitetssykehus, Sandvika
og
Universitetet i Oslo
Morten I. Lossius er ph.d, spesialist i nevrologi, professor og leder av forskningsgruppen ved Spesialsykehuset for epilepsi.
Forfatteren har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

BAKGRUNN

Kvinner med epilepsi føder færre barn enn kvinner uten epilepsi. Vi ønsket å sammenligne bruk av assistert befruktning hos norske kvinner med epilepsi med norske kvinner generelt.

MATERIALE OG METODE

I en internasjonal prospektiv registerstudie der hensikten var å kartlegge teratogene effekter av antiepileptika, inkluderte vi i perioden 2000–17 i alt 1 510 fødsler hos kvinner med epilepsi. Kvinnene ble rekruttert fra 18 nevrologiske sykehusavdelinger, og for hvert svangerskap ble det utfyllt en protokoll med demografiske og kliniske data. Bruken av assistert befruktning blant kvinner generelt i den samme perioden er hentet fra Medisinsk fødselsregister.

RESULTATER

Hos kvinnene med epilepsi var 96 av 1 510 barnefødsler (6,4 %) en følge av assistert befruktning, mens tilsvarende tall i den generelle befolkningen i samme periode var 28 547 av 1 052 901 (2,7 %) ($p < 0,001$). Blant kvinnene med epilepsi var andelen som brukte karbamazepin i svangerskapet, signifikant høyere blant dem som fikk assistert befruktning enn blant dem som var blitt gravide på ordinært vis ($p = 0,02$).

FORTOLKNING

Sammenlignet med friske kvinner var bruken av assistert befruktning mer enn dobbelt så høy blant kvinnene med epilepsi. Dette kan være et uttrykk for redusert fertilitet blant disse kvinnene.

Flere studier har vist en lavere fødselsrate blant kvinner med epilepsi sammenlignet med kvinner generelt (1, 2). Det er holdepunkter for at både epilepsien per se og epilepsibehandlingen kan gi fertilitetsproblemer. Epilepsi, spesielt høyresidig temporolimbisk epilepsi, kan gi endokrine forstyrrelser ved å påvirke hypotalamus og derved den reproduktive helsen (3, 4). Også enkelte antiepileptiske legemidler kan ha endokrine bivirkninger som kan svekke fertiliteten (5).

For å få bedre kunnskap om risikoen for fosterskader knyttet til bruk av de enkelte antiepileptiske legemidlene i svangerskapet, ble det i 1999 etablert et internasjonalt register i Europa (European Registry of Antiepileptic Drugs and Pregnancy, EURAP). Etter hvert har det kommet til land også utenfor Europa, og per 2019 deltar 44 land. Hittil er rundt 25 000 graviditeter inkludert. I landene som deltar, inkludert Norge, er lamotrigin, karbamazepin og valproat de tre legemidlene som for tiden hyppigst blir brukt under graviditeten (6).

I den norske kohorten av EURAP har vi ønsket å undersøke grad av fertilitetsvansker bedømt ut fra hvor mange som ble gravide ved hjelp av assistert befruktning og sammenligne dette med kvinner uten epilepsi.

Materiale og metode

I perioden 2000–17 ble det i Norge inkludert 1 510 graviditeter i EURAP-studien.

Når en kvinne med epilepsi blir gravid, kommer hun til i alt fem konsultasjoner hos nevrolog eller epilepsisykepleier, tre i løpet av svangerskapet, én like etter fødselen og den siste når barnet er ett år. Kun kvinner som bruker ett eller flere antiepileptika på konsepsjonstidspunktet, blir inkludert. I tillegg må kvinnene inkluderes før de har nådd 16. svangerskapsuke. Ved hver konsultasjon fylles det ut et skjema med demografisk og klinisk informasjon om pasienten og om fosteret/barnet. Informasjonen er basert på intervju med kvinnene selv og på journalopplysninger. Informasjonen sendes til Spesialsykehuset for

epilepsi (SSE), hvor data bearbejdes før de oversendes til et sentralregister i Milano. I Norge bidrar 80 nevrologer med data til registeret, dvs. snaut 20 % av aktive norske nevrologer (7).

Kvinnene gir skriftlig samtykke til å delta, og alle data blir aidentifisert. Noen kliniske karakteristika av denne kohorten er vist i tabell 1.

Tabell 1

Kliniske karakteristika av norske kvinner med epilepsi som fødte barn i perioden 2000–17 (N = 1 510) og som er blitt gravide med eller uten assistert befruktning. Data er hentet fra European Registry of Antiepileptic Drugs and Pregnancy (EURAP).

Karakteristika	Assistert befruktning (n = 96)	Ikke assistert befruktning (n = 1 414)
Fokal epilepsi (%)	43 (45) ¹	622 (44) ⁴
Generalisert epilepsi (%)	50 (52) ¹	735 (52) ⁴
Uklassifisert epilepsi (%)	3 (3) ¹	57 (4) ⁴
Bruk av karbamazepin i monoterapi (%)	25 (26) ²	175 (14) ⁵
Bruk av karbamazepin i polyterapi (%)	2 (2) ²	63 (5) ⁵
Bruk av valproat i monoterapi (%)	9 (9) ²	86 (7) ⁵
Bruk av valproat i polyterapi (%)	7 (7) ²	59 (5) ⁵
Universitets- eller høyskoleutdanning (%)	59 (60) ³	651 (52) ⁶
Førstegangsfødende (%)	66 (69) ²	602 (48) ⁶

¹98/100 skjemaer

²96/96 skjemaer

³96/98 skjemaer

⁴1 349/1 414 skjemaer

⁵1 328/1 414 skjemaer

⁶1 318/1 414 skjemaer

Ved bruk av Medisinsk fødselsregister ble andelen barn som var resultat av assistert befruktning i epilepsigruppen sammenlignet med tilsvarende tall i den generelle befolkningen for samme tidsperiode (8).

Mulige gruppeforskjeller ble testet med khikvadrattest og t-test for henholdsvis kategoriske og kontinuerlige variabler.

Studien er godkjent av Regional komité for medisinsk og helsefaglig forskningsetikk (REK), Helse Sør 9.3.2001 (S-01034), og bruk av infertilitetsdata er godkjent av Medisinsk fødselsregister.

Resultater

De norske kvinnene i EURAP-registeret hadde ved fødselen en gjennomsnittsalder på 30,6 år (16–43 år), mot 30,2 år i den generelle gravide befolkningen. Gjennomsnittsalderen ved fødsel hos kvinner med epilepsi som hadde hatt assistert befruktning, var 33,0 år, mens den blant dem som var blitt gravid uten slik assistanse, var 30,3 år ($p < 0,001$).

Totalt 665 (44 %) kvinner hadde fokal epilepsi, mens 785 (50 %) hadde generalisert epilepsi. I fordelingen mellom fokal og generalisert epilepsi var det ingen forskjell mellom dem med og dem uten assistert befruktning (tabell 1).

Hos kvinnene med epilepsi var 96 av 1 510 fullendte svangerskap (6,4 %) et resultat av assistert befruktning. I samme periode var den tilsvarende andelen i den generelle gravide befolkningen 2,7 % (28 547 av 1 052 901 svangerskap) ($p < 0,001$).

Andelen kvinner som brukte karbamazepin som monoterapi i gruppen med assistert befruktning var 25 (26,0 %), mot 187 (13,9 %) blant kvinnene uten assistert befruktning ($p = 0,024$). Tilsvarende fordeling av dem som brukte valproat som monoterapi var henholdsvis 9 (9,4 %) og 7 (7,3 %).

I gruppen med assistert befruktning var det en noe høyere andel med høyskole- og universitetsutdanning, 59 (61,5 %) vs. 50 (52,3 %), men forskjellen var ikke statistisk signifikant ($p = 0,08$). Andelen førstegangs fødende var høyere i gruppen med assistert befruktning enn blant kvinnene som var blitt gravide uten assistanse, 67 (69,8 %) vs. 46 (47,9 %) ($p \leq 0,001$).

Diskusjon

Vi fant at andelen kvinner med epilepsi som var blitt gravide som følge av assistert befruktning, var mer enn dobbelt så høy som i den generelle befolkningen. Blant kvinnene som hadde fått assistert befruktning, var det en overrepresentasjon av dem som brukte karbamazepin i monoterapi og som hadde høyere utdanning. Som forventet var andelen førstegangs fødende høyere i gruppen med assistert befruktning enn blant de øvrige i kohorten.

Årsakene til den økte bruken av assistert befruktning og den lavere fødselsraten hos kvinner med epilepsi er ikke fullt ut klarlagt. Sannsynligvis er det flere og sammensatte forklaringer. Bruk av anti epileptiske legemidler er antatt å spille en viktig rolle. Karbamazepin, som er et sterkt enzyminduserende legemiddel, gir en økning av kjønnsormonbindende globulin. Dette medfører reduserte nivåer av testosteron og østradiol. Resultatet kan bli menstruasjonsforstyrrelser, manglende sexlyst og redusert fertilitet (5).

Vi hadde forventet at også kvinnene som brukte valproat, hadde vært overrepresentert blant dem som fikk assistert befruktning. Valproat kan gi hyperandrogenisme, vektøkning, polycystisk ovariesyndrom, menstruasjonsforstyrrelser og svekket reproduktiv helse (9). Da vi ikke fant dette, kan forklaringen være at relativt få fertile kvinner i Norge bruker valproat etter at det ble kjent at fostre eksponert for valproat i svangerskapet har rundt 10 % risiko for å bli født med misdannelser (10, 11).

Overrepresentasjonen av høy utdanning blant kvinnene som hadde fått assistert befruktning, tror vi er uttrykk for at det å søke om og gjennomgå assistert befruktning er relativt ressurskrevende.

At kvinner med epilepsi føder færre barn enn gjennomsnittet, kan også ha psykososiale forklaringer (2). Sykdommen gjør at noen føler seg mindre attraktive, noen vegrer seg for samleie i frykt for anfall, noen har lite sexlyst og/eller opplever å ha dyspareuni, noen ønsker ikke å bli gravid i frykt for at legemidlene kan skade fosteret, mens andre anser stadig tilbakevendende anfall å være uforenlig med det å ha ansvar for et barn (12).

Våre funn stemmer ikke overens med en studie fra USA (13). Der fant man ingen forskjell i fertilitetsraten mellom kvinner med epilepsi og friske kontrollpersoner: 54 av 89 kvinner med epilepsi (60,7 %) som ønsket å bli gravide, ble det i løpet av det første året, mot 65 av 108 (60,2 %) av kontrollpersonene.

Det har vært antatt at rundt 200–250 kvinner med epilepsi i Norge føder barn hvert år (13, 14). I det norske EURAP-registeret har det i den aktuelle 18-årsperioden vært inkludert i gjennomsnitt 84 kvinner per år, dvs. bare rundt 37 % av det forventede. Vi tror likevel de som blir inkludert er rimelig representative for kvinner med epilepsi generelt. Vår erfaring er at det som avgjør om de blir inkludert eller ikke, er hvorvidt nevrologen de går hos er «epilepsiprofilert» eller ikke.

Som konklusjon fant vi i vår kohort av kvinner med epilepsi at bruken av assistert befruktning var mer enn dobbelt så høy som i den generelle befolkningen. Vi fant holdepunkter for at bruk av karbamazepin kan ha en negativ påvirkning på den reproduktive helsen.

HOVEDFUNN

I denne studien fant vi at assistert befruktning blant kvinner med epilepsi i Norge var over dobbelt så høy som hos den øvrige befolkningen (6,4 % vs. 2,7 %).

Bruk av karbamazepin, som hovedsakelig brukes ved fokal epilepsi, var assosiert med økt bruk av assistert befruktning.

Det er sannsynligvis flere og sammensatte grunner til redusert fertilitet blant kvinner med epilepsi.

LITTERATUR:

1. Artama M, Isojärvi JI, Raitanen J et al. Birth rate among patients with epilepsy: a nationwide population-based cohort study in Finland. *Am J Epidemiol* 2004; 159: 1057–63. [PubMed][CrossRef]
2. Farmen AH, Grundt JH, Tomson T et al. Age-specific birth rates in women with epilepsy: a population-based study. *Brain Behav* 2016; 6: e00492. [PubMed][CrossRef]
3. Morrell MJ, Montouris GD. Reproductive disturbances in patients with epilepsy. *Cleve Clin J Med* 2004; 71 (suppl 2): S19–24. [PubMed][CrossRef]
4. Taubøll E, Sveberg L, Svalheim S. Interactions between hormones and epilepsy. *Seizure* 2015; 28: 3–11. [PubMed][CrossRef]
5. Svalheim S, Sveberg L, Mochol M et al. Interactions between antiepileptic drugs and hormones. *Seizure* 2015; 28: 12–7. [PubMed][CrossRef]
6. Tomson T, Battino D, Bonizzoni E et al. Comparative risk of major congenital malformations with eight different antiepileptic drugs: a prospective cohort study of the EURAP registry. *Lancet Neurol* 2018; 17: 530–8. [PubMed][CrossRef]
7. Statistisk sentralbyrå. Legestatistikk 2008–2017. Godkjente spesialister fordelt på kjønn 2008–2017.
8. Medisinsk fødselsregister – statistikkbank. Tabell A1. http://statistikk.fhi.no/mfr/index.jsp?headers-art_institusjon&headerspluralitet_1_2_fodte&headersvirtual&stubsfodselstidspunkt_aar&measure-common&studyhttp%3A%2F%2F10.0.3.47%3A80%2Fobj%2Fstudy%2Fassistert.befruktning&mode-cube&v=2&virtualsubsetaid_value&fodselstidspunkt_aarsubset=0000%2C1984+-+2017&measuretype=4&cube-http%3A%2F%2F10.0.3.47%3A80%2Fobj%2Fcube%2Fassistert.befruktning_C1&pluralitet_1_2_fodtesubset=0000&art_institusjonsubset=0000&topyes Lest 14.10.2019.
9. Isojärvi JI, Taubøll E, Herzog AG. Effect of antiepileptic drugs on reproductive endocrine function in individuals with epilepsy. *CNS Drugs* 2005; 19: 207–23. [PubMed][CrossRef]
10. 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. [PubMed][CrossRef]
11. Nakken KO, Taubøll E. Valproat bør unngås hos gravide. *Tidsskr Nor Legeforen* 2014; 134: 144–5. [PubMed][CrossRef]
12. Herzog AG. Disorders of reproduction in patients with epilepsy: primary neurological mechanisms. *Seizure* 2008; 17: 101–10. [PubMed][CrossRef]
13. Pennell PB, French JA, Harden CL et al. Fertility and birth outcomes in women with epilepsy seeking pregnancy. *JAMA Neurol* 2018; 75: 962–9. [PubMed][CrossRef]
14. Retningslinjer for behandling av kvinner med epilepsi 2018. Konsensusrapport. 3. utg. Oslo: Den norske legeforening, 2018. <https://legeforeningen.no/PageFiles/26911/Retningslinjer%20for%20behandling%20av%20kvinner%20med%20epilepsi%202018.pdf> Lest 14.10.2019.

Publisert: 6. januar 2020. *Tidsskr Nor Legeforen*. DOI: 10.4045/tidsskr.19.0253

Mottatt 25.3.2019, første revisjon innsendt 6.8.2019, godkjent 14.10.2019.

