

Svangerskap og fødsel hos kvinner med epilepsi

Bakgrunn. I Norge er det ca. 200 fødsler per år hos kvinner med epilepsi. Over 90 % av dem gjennomfører normale svangerskap og fødsler og får friske barn. Antall medfødte misdannelser er imidlertid to til tre ganger hyppigere enn hos barn av mødre uten epilepsi.

Materiale og metode. Vi har gått igjennom litteraturen basert på Medline-søk og sammen med egen erfaring presenterer vi her en oversikt.

Resultater og kommentarer. De mange antiepileptika kan gi forskjellige misdannelser, men flere kan gi samme type av forandringer. Valproat og trolig også karbamazepin står i en særstilling, med økt forekomst av nevrالرrdsdefekter. Høyt folsyretilskudd før graviditet og i første trimester kan redusere faren for denne type defekter. Ultralyd anbefales utført både i uke 12 og uke 17. Foster vannsprøve bør vurderes hos pasienter som bruker valproat eller karbamazepin, samt eventuelt helt nye preparater. De aller fleste pasienter får ingen endring i anfallsfrekvens under graviditeten og kan gjennomføre normale vaginale fødsler. Det anbefales å bruke monoterapi, lavest mulige dose og formuleringer med langsom absorpsjon. Anfall under fødsel er meget sjeldent. Kvinner med epilepsi anbefales å amme selv om de bruker antiepileptika, men barbiturater og benzodiazepiner kan ha en viss sederende effekt på barnet. Forsiktighet bør utvises ved bruk av nye preparater. God prekonsepsjonell rådgivning og kompetent helsepersonell samt et tett samarbeid mellom nevrolog og gynekolog er viktig for et best mulig svangerskapsresultat.

Engelsk sammendrag finnes i artikkelen på www.tidsskriftet.no

Erik Taubøll
erik.tauboll@rikshospitalet.no
Leif Gjerstad
Nevrologisk avdeling

Tore Henriksen
Henrik Husby
Kvinneklivnikken

Rikshospitalet
0027 Oslo

Epilepsi er en av de aller vanligste nevrologiske tilstander hos kvinner i fertil alder. Prevalensen av epilepsi hos gravide ved termin er 3–5 per 1 000, hvilket betyr at ca. 200 kvinner med epilepsi føder hvert år i Norge (1). Selv om de aller fleste gjennomfører normale svangerskap og fødsler uten fosterskader hos barnet, innebærer en graviditet hos kvinner med epilepsi likevel flere risikomomenter. Gode kunnskaper i helsevesenet og korrekt håndtering både før, under og etter svangerskapet er nødvendig for å sikre et best mulig resultat for mor og barn.

Temaet epilepsi og graviditet er inngående behandlet i en serie større nasjonale (2) og internasjonale oversiktsartikler (3–9), konsensusdokumenter (1, 10–12) og bøker (13, 14). Vi ønsker her å gi en oppdatert og samlet oversikt med praktiske råd, som er summert opp i ramme 1.

Fertilitet

Fertiliteten er redusert hos kvinner med epilepsi (15–17). Dels er det flere som ikke får barn, dels har de som har barn, færre enn gjennomsnittet. Grunnene til dette er multifaktorielle. I denne sammenheng er det viktig å huske på at epilepsi i utgangspunktet er et symptom og ikke en enkelt sykdom. Underliggende cerebral lidelse kan av forskjellige grunner påvirke fertiliteten av både organiske og psykososiale grunner. Slike forhold er nok de viktigste for den reduserte fertilitet. Videre kan epilepsi i seg selv påvirke fertiliteten gjennom å forstyrre hypothalamus/hypofysefunksjonen og dermed forstyrre ovulasjonen. Kvinner med epilepsi har hyppigere forekomst av anovulatoriske sykkluser, uregelmessig menstruasjon og polycystiske ovarier. Medikamenter kan også tenkes å virke inn på fertiliteten, uten at det finnes sikre holdepunkter for at enkeltpreparater er av spesiell betydning.

Prekonsepsjonell rådgivning

Kvinner med epilepsi bør generelt tilbys prekonsepsjonell veiledning, helst i form av

en samordnet konsultasjon hos nevrolog og gynekolog. I en slik veiledningssamtale bør det gis generell informasjon om hva vi vet om epilepsi og svangerskap, og det bør legges en plan for oppfølging i svangerskapet i henhold til retningslinjene gitt i ramme 1.

Effekt av epilepsien på graviditeten

Over 90 % av alle med epilepsi gjennomfører normale svangerskap, og forekomsten av alvorlige komplikasjoner ved svangerskap og fødsel må sies å være liten. Likevel er det en overhyppighet av vaginale blødninger i svangerskapet, og flere studier har vist overhyppighet av hyperemesis gravidarum og preeklampsi (3, 5, 7, 18). De siste årene har imidlertid komplikasjonsratene for kvinner med epilepsi nærmet seg ratene for befolkningen ellers. For tidlig fødsel og lett redusert fødselsvekt har også vært beskrevet i enkelte studier, mens det ikke ser ut til å være noen økning i antall spontanaborter.

Korte partielle anfall samt absenser har trolig ingen betydning for fosteret. Generaliserte krampeanfall har også ytterst sjelden innvirkning på fosteret, men kraftige anfall i første trimester kan kanskje påvirke organogenese og ha teratogene effekter. Konvulsiv status epilepticus, derimot, er skadelig både for mor og foster, og fosterdød er sett hos 30–50 % (19).

Effekt av graviditet på epilepsien

Flertallet av pasienter med epilepsi opplever ingen endring i anfallsfrekvensen under graviditeten. Likevel opptrer en forverring hos så mange som 25–30 %. Andre, kanskje særlig de med markert katamential epilepsi, kan bli bedre. Økt anfallshyppighet sees særlig hvis anfallskontrollen forut for graviditeten har vært dårlig. Det er også mulig at kvinner med partiell epilepsi kan få noe hyp-

Tabell 1 Typiske misdannelser som kan sees ved detaljert ultralydundersøkelse i 18. svangerskapsuke ved forskjellige antiepileptika

Preparat	Misdannelse
Fenytoin	Hjerte- og kraniofaciale misdannelser
Fenobarbital	Hjerte- og kraniofaciale misdannelser
Valproat	Nevralrørdefekt, hjertemisdannelse
Karbamazepin	Nevralrørdefekt

Ramme 1**Behandlingsopplegg ved graviditet hos kvinner med epilepsi***Før graviditet*

- Er fortsatt behandling nødvendig? Vurder seponering
- Tilstreb alltid monoterapi og lavest mulig dose
- Bruk i utgangspunktet det antiepileptikum som gir best effekt i forhold til epilepsien. Hvis mulig unngå valproat og ev. karbamazepin
- Hvis valproat og karbamazepin skal brukes, bruk formuleringer med langsom absorpsjon
- Unngå nye antiepileptika uten dokumentasjon i forhold til graviditet
- Gi 0,4 mg folinsyre daglig til alle. Øk folinsyretilskuddet til 4–5 mg/dag til kvinner som bruker valproat eller karbamazepin. Tilsvarende høyt folinsyretilskudd gis til kvinner som tidligere har født barn med nevrالرrdsdefekter, har det selv eller har dette i nær slekt. Folinsyretilskuddet startes helst en måned før graviditet, eller så snart som praktisk mulig. Høydose folinsyretilskudd (4–5 mg/dag) skal minst brukes gjennom første trimester. Deretter kan dosen reduseres til 0,4 mg/dag

Under graviditet

- Kontroll hos nevrolog ca. 1 gang/trimester. Behov for kontroller må dog avgjøres individuelt
- Ikke endre doser av antiepileptika etter målinger av totalserumkonsentrasjon, men styr etter klinisk effekt. Ved store endringer (f.eks. > 20–30 %): Mål ev. frie fraksjoner og juster dose
- Tilbud om ultralydundersøkelse ca. 12. og 17. svangerskapsuke
- Ved valproat eller karbamazepin: Diskuter mulighet for fostervannsprøve ca. uke 15.
- Føtale tilvekstparametere følges nøye
- Gi K-vitamin (i hvert fall ved bruk av enzyminduserende legemidler) 10 mg/dag siste svangerskapsmåned

Ved fødsel

- Ikke glem å ta antiepileptika på samme tider som før, også gjennom fødselen
- Unngå svært langvarige fødsler
- Unngå hyperventilasjon
- Forsiktighet med petidin, bruk gjerne epidural som anestesi om nødvendig
- Gi 1 mg K-vitamin til barnet etter fødselen

Etter fødsel

- Etterkontroll hos nevrolog etter 6–8 uker
- Oppfordre til amming
- Pass på tilstrekkelig hvile og søvn for mor
- Diskuter sikkerhet ved bæring, bading, mating etc. Ev. stelling på matte på seng eller gulv. Ha noen til stede ved bading. Råd må individualiseres
- Hjemmebesøk fra, ev. samtale med, epilepsisykepleier for tett oppfølging ved behov

pigere anfall under graviditet. En del kvinner får betydelige søvnproblemer under graviditeten, noe som hos enkelte pasienter med epilepsi kan virke anfallsprovoserende.

Oppfølging i svangerskapet

I svangerskapet inntreffer store endringer i farmakokinetikken av antiepileptika. Praktisk talt alle forhold som kan tenkes å påvirke legemiddelomsetningen endres – det er endret mage-tarm-motilitet, økt plasmavolum, økt kroppsvæskeneinnhold, endret leverfunksjon og endringer i proteinbinding. Gjennomgående fører dette til fall i *totale* serumkonsentrasjoner av de fleste antiepileptika, med gradvis normalisering etter fødselen.

For den praktiske håndtering av pasienten blir det en nærmest umulig oppgave å vurdere alle disse ulike faktorerens betydning for den enkelte. Det anbefales derfor at man styrer den antiepileptiske behandling etter klinisk effekt og bivirkninger. Så lenge anfallsfrekvensen ikke øker, skal man heller ikke øke dosen av antiepileptika, selv om den totale serumkonsentrasjonen går ned. Hvis det er spesielt store avvik i serumkonsentrasjonen (forslagsvis 25–30 %) kan doseendring dog overveies. Benyttes et antiepileptikum med høy proteinbinding, som for eksempel fenytoin, karbamazepin og valproat, er det imidlertid viktig først å ha målt *frie* medikamentkonsentrasjoner, hvis mulig. En del kvinner er naturlig nok engstelige for å ta medikamenter i graviditeten og har på egen hånd redusert doseringen. Ved økt anfallsfrekvens er det derfor viktig å spørre om medikasjonen tas som forutsatt. Hvis man velger å øke dosen av antiepileptika under graviditeten, er det viktig å huske å redusere denne igjen en tid etter fødselen.

Antall kontroller hos nevrolog som er nødvendig i en graviditet med tanke på epilepsi kan diskuteres og vil måtte avgjøres individuelt. Som en tommelfingerregel kan man si at gjennomsnittspasienten bør ha én kontroll hvert trimester, med en etterkontroll 6–8 uker etter fødselen.

Fosterskader og prenatal diagnostikk

Det er 2–3 ganger så høy risiko for medfødte misdannelser hos barn født av kvinner med epilepsi, dvs. 4–8 % av disse barna har misdannelser. Slike fosterskader kan deles i alvorlige og milde, der de fleste tilhører sistnevnte gruppe. Selv om type misdannelse varierer noe mellom de ulike antiepileptika, er det viktig å understreke at overlappingen er betydelig. Ingen av medikamentene kan sies å ha noe helt spesifikt mønster. Til alvorlige effekter på fosteret ved bruk av fenytoin hører pre- og postnatal vekstretardasjon, mikrokrocefali, forsinket utvikling (føtal hydan-toin-syndrom), leppe-gane-spalte og hjerte-feil. Barbituratene kan gi hjerteforstyrrelser, vekstretardasjon og dysmorphe trekk. Karbamazepin kan gi hjertedefekter, nevrالرrdsdefekter (ca. 1 %), redusert fødselsvekt og hy-

pospadi. Valproat gir nevrالرrdsdefekter (2–3 %), skjelettanomalier, urogenitale og kardiovaskulære endringer. Benzodiazepiner gir mindre alvorlige bivirkninger, men kan kanskje forsterke de dysmorphe trekk om det gis sammen med valproat. Når det gjelder nyere antiepileptika, er vår kunnskap høyst mangelfull. Ut fra dyrestudier kan trolig topiramamat ha en viss teratogen effekt, mens vigabatrin har gitt leppe-gane-spalte. Hvilken relevans dette får for behandling av mennesker, vites ikke. I utgangspunktet må man utvise forsiktighet med alle nye antiepileptika.

Av de lettere fosterskadelige effekter som tross alt dominerer, er de oftest knyttet til øyne (hypertelorisme, markerte epicanusfolder), nese (kort og bred neserygg), hår (lavt hårfeste), munn (mikrostomi, leppeforandringer) og fingrer (digital hypoplasi, neglehypoplasi). Det finnes mange studier av den kognitive funksjon hos barn av mødre med epilepsi (3, 6). Flere undersøkelser har påvist redusert prestasjon ved intelligenstagter, men dette har i liten grad vært koblet til tilsvarende evner hos mor. Det har også vært vanskelig å knytte slike funn til bestemte medikamenter. Ut fra dagens kunnskap synes risikoen for redusert kognitiv funksjon hos barn av mødre med epilepsi å være liten (7).

Årsakene til fosterskadene er sammensatte og for en stor del fortsatt ukjente. Det er vist økt forekomst av fosterskader også hos kvinner med epilepsi som ikke bruker antiepileptika, noe som kan tyde på at epilepsien i seg selv er av betydning. Man vet ikke om det er de epileptiske utladninger i seg selv eller den tilgrunnliggende tilstand bak vedkommendes epilepsi som gir økt frekvens av fosterskader. Videre kan de enkelte antiepileptika ha toksiske effekter enten per se eller via ulike metabolitter. Oksidative metabolitter kan blant annet tenkes å binde seg til nukleinsyrer i DNA i fosteret og forstyrre normal fosterutvikling. Videre er det sett at enkelte medikamenter, spesielt fenytoin, kan påvirke spesifikke kaliumkanaler i fosterhertet og dermed gi føtal hypoksi (20).

For å få en bedre oversikt over fosterskadelige effekter av antiepileptika er det startet et internasjonalt register der alle gravide som bruker antiepileptika i de fleste europeiske land registreres fortløpende. Norske leger som behandler gravide med epilepsi, bes herved sørge for at de blir registrert i dette såkalte EURAP-registeret. Dette kan gjøres ved alle nevrologiske avdelinger i Norge.

Prenatal diagnostikk

Prenatal diagnostikk er aktuelt for kvinner med epilepsi. Vår praksis er å tilby alle kvinner med epilepsi en første ultralydundersøkelse i 12. svangerskapsuke, med oppfølging i 17.–18. svangerskapsuke, med tanke på oppdagelse av medfødte misdannelser som nevrالرrdsdefekter, cerebrale misdannelser og hjerteanomalier (tab 1). Foster-vannsprøve vurderes for pasienter som bru-

ker valproat eller karbamazepin, samtidig som det bør overveies ved bruk av nye anti-epileptika der kunnskapen er liten. Forut for fostervannsprøve må kvinnen ha genetisk veiledning. Prøven foretas eventuelt i 15. svangerskapsuke. Ultralydundersøkelse har nå i seg selv en høy sensitivitet for å oppdage nevrallrørsdefekter. Ved åpne nevrallrørsdefekter sees et forhøyet nivå av alfafetoprotein i fostervannet. Fostervannsprøve gir imidlertid mulighet til å utføre kromosomundersøkelser, noe som kan være et poeng ved spørsmål om spesifikke genetiske tilstander, men i så fall dreier det seg ikke lenger om fostervannsdagnostikk i relasjon til epilepsien i seg selv.

Vitamintilskudd

Flere anti-epileptika kan gi reduserte folinsyrenivåer. Lavt folinsyrenivå er klart assosiert med økt forekomst av spesielt nevrallrørsdefekter. Det er derfor anbefalt at alle kvinner som bruker anti-epileptika bør ta folinsyretilskudd (9). Slik behandling bør ideelt sett starte minst en måned før graviditet inntreffer. Hvilke doser som er nødvendige, er gjenstand for diskusjon, fordi man mangler undersøkelser som begrunner optimale doser. Man har derfor sagt generelt at alle kvinner som bruker anti-epileptika kan ta folinsyre 0,4 mg/døgn gjennom hele graviditeten. Kvinner som bruker valproat eller karbamazepin, eller som før har fått barn med nevrallrørsdefekter, har det selv eller har dette i nær familie, bør bruke 4–5 mg folinsyre/dag fra helst en måneds tid før graviditet og gjennom første trimester. Hvorvidt disse høye doser strengt tatt er nødvendige eller om de etter hvert kan reduseres til f.eks. 1 mg, vet man ikke i dag. Ut fra føre var-prinsippet anbefales internasjonalt likevel disse høye doser. Fordi graviditet ikke alltid oppnås umiddelbart, kan en praktisk tilnærming være å gi kvinnen 1 mg folinsyre daglig frem til konsepsjonen, for så å øke til 4 mg gjennom første trimester.

Fordi koagulasjonsforstyrrelser opptrer hyppigere hos barn av mødre som bruker enzyminduserende anti-epileptika, og hos kvinnen selv, anbefales å bruke K-vitamintilskudd siste måned av graviditeten. Vanligst er en døgndose på 10 mg, i tillegg bør barnet få 1 mg vitamin K etter fødselen.

Fødselen

Det er meget sjelden at det oppstår komplikasjoner ved fødselen. Risikoen for anfall i den forbindelse er av enkelte angitt til 1–2 % (21). Norske tall foreligger ikke, men det er vårt inntrykk at epileptiske anfall under fødsel er sjeldnere. Eklampiske anfall sees ved ett av 2 000 svangerskap i Norge og er vanligere enn epileptiske anfall. Mange kvinner med epilepsi engster seg imidlertid for fødselen og frykter anfall i den forbindelse (22). God informasjon og oppfølging samt planlegging av fødselen er erfaringsmessig til betydelig hjelp.

I forbindelse med fødsel er det viktig at pasienten tar sine anti-epileptika omtrent på samme tid som før og fortsetter med det gjennom fødsel og puerperium. Slike medikamenter er i praksis ikke alltid umiddelbart tilgjengelige ved en fødeavdeling til enhver tid, og den enkelte pasient bør oppfordres til å ta med sine faste medisiner hjemmefra.

Man bør forsøke å unngå at kvinnen blir svært utslitt under fødselen, samtidig som man skal forsøke å unngå hyperventilasjon. Epiduralanestesi kan benyttes etter vanlig obstetrisk indikasjon. Epilepsi er generelt ikke indikasjon for keisersnitt.

Anfall under fødsel håndteres på vanlig måte med benzodiazepiner rektalt eller intravenøst som vanligste førstevalg. Eklampiske anfall kan være en differensialdiagnose. Man må da vurdere pasientens tidligere sykehistorie, spesielt med henblikk på blodtrykk og proteinuri i svangerskapet. Det er ikke kjent at behandling av eklampiske anfall med magnesiumsulfat etter vanlige retningslinjer innebærer noen risiko for kvinner med epilepsi.

Arv og epilepsi

Mange foreldre er engstelige for at barnet vil arve epilepsien. Dette vil først og fremst avhenge av hvilken type epilepsi det er snakk om. Har en av foreldrene en partiell epilepsi oppstått etter hodeskade, sier det seg selv at sannsynligheten for arv er minimal. Skulle det derimot dreie seg om en generalisert epilepsi og flere affiserte medlemmer i slekten, øker selvsagt sannsynligheten for at barnet arver epilepsien. Generelt er sannsynligheten anslått til 4–5 % hvis det er mor som har tilstanden, mens den er ca. 2 % om det er far som har epilepsi (23, 24). Prevalensen for epilepsi i befolkningen generelt er omkring 0,7 %. Det betyr at det for det store flertall av pasienter er liten sannsynlighet for at barnet arver foreldrenes epilepsi.

Generelt er generaliserte epilepsier oftere arvelige enn partielle. Enkelte spesielle epilepsiformer har imidlertid en betydelig høyere arvelighet enn dette. Individuell rådgivning er derfor nødvendig. Et annet aspekt som har vært viet økende oppmerksomhet, er at arvelige faktorer i større eller mindre grad er bidragende til at en person utvikler epilepsi. Kan arvelige faktorer f.eks. bidra til at noen, men ikke alle, utvikler posttraumatisk epilepsi etter en hodeskade? Sannsynligvis bidrar genetiske forhold til å fremme eller redusere tendensen til å utvikle epilepsi hos et betydelig større antall pasienter enn det som fremgår av ovennevnte tall.

Amming

Generelt oppfordres alle kvinner med epilepsi til å amme, uavhengig av hvilket medikament de bruker. Klinisk har man sett svært liten effekt på barnet selv om mor bruker anti-epileptika. Det regnes derfor som uproblematisk å amme selv ved samtidig bruk av de aller fleste vanlige anti-epileptika. Men i noen tilfeller, spesielt etter bruk av barbitu-

rater som fenobarbital og mysolin samt benzodiazepiner, kan anti-epileptika akkumuleres i barnet. Barnet kan da bli slapt, og man kan også se abstinenssymptomer ved rask avslutning av amming. Da kan det i spesielle tilfeller være nødvendig med en kort nedtrapping med lavdose barbiturat til barnet.

Når det gjelder nyere preparater, er vår kunnskap begrenset og alminnelig forsiktighet bør utvises. Et av de stadig mer brukte nyere anti-epileptika, lamotrigin, er vist å kunne gå over i morsmelk og akkumuleres i barnet i en grad som i noen tilfeller kan nå terapeutiske konsentrasjoner. Det er imidlertid ikke sett noen skadelige effekter på barnet etter dette (25).

Konklusjon

Et godt samarbeid mellom obstetriker, nevrolog og fastlege om en felles oppfølgingsplan er nødvendig for å sikre et optimalt resultat for gravide med epilepsi. Med god veiledning og oppfølging gjennomfører de fleste kvinner med epilepsi normale svangerskap og får friske barn når rådgivning og oppfølging før, under og etter svangerskapet er god.

Litteratur

Komplett litteraturliste finnes i artikkelen på www.tidsskriftet.no

1. American Academy of Neurology. Quality standards subcommittee of the American Academy of Neurology. Practice parameter: management issues for women with epilepsy. *Neurology* 1998; 51: 944–8.
2. Nakken KO, Johannessen SI, Henriksen O. Epilepsi og graviditet. *Tidsskr Nor Lægeforen* 1999; 119: 3437–40.
3. Yerby MS. Special considerations for women with epilepsy. *Pharmacotherapy* 2000; 20: 159–70.
4. Tomson T, Danielsson BR, Winblad B. Epilepsi og graviditet. En balansgang mellom risiko for mor och barn. *Läkartidningen* 1997; 94: 2827–35.
5. Zahn C. Neurologic care of pregnant women with epilepsy. *Epilepsia* 1998; 39 (suppl 8): 26–31.
6. Bruno MK, Harden CL. Epilepsy in pregnant women. *Curr Treat Options Neurol* 2002; 4: 31–40.
7. El-Sayed YY. Obstetric and gynecologic care of women with epilepsy. *Epilepsia* 1998; 39 (suppl 8): 17–25.
8. Morrell MJ. Managing epilepsy in women across the reproductive cycle. A CME monograph for neurologists. Secaucus, NJ: Projects in knowledge, 2001: 1–30.
9. Morrell MJ. Folic acid and epilepsy. *Epilepsy Currents* 2002; 2: 31–4.
10. Delgado-Escueta AV, Janz D. Consensus guidelines: preconception counseling, management, and care of the pregnant woman with epilepsy. *Neurology* 1992; 42 (suppl 5): 149–60.
11. International League Against Epilepsy. Guidelines for the care of women of childbearing age with epilepsy. Commission on genetics, pregnancy, and the child. *Epilepsia* 1993; 34: 588–9.
12. Tomson T, Gram L, Sillanpää M, Johannessen SI. Recommendations for the management and care of pregnant women with epilepsy. I: Tomson T, Gram L, Sillanpää M, Johannessen SI, red. *Epilepsy and pregnancy*. Petersfield, UK: Wrightson Biomedical Publishing, 1997: 201–8.
13. Betts T, Crawford P. *Women and epilepsy*. London: Martin Dunitz, 1998: 1–84.
14. Tomson T, Gram L, Sillanpää M, Johannessen SI, red. *Epilepsy and pregnancy*. Petersfield, UK: Wrightson Biomedical Publishing, 1997: 1–215.
15. Lambert MV. Seizures, hormones and sexuality. *Seizure* 2001; 10: 319–40.