

Epilepsi og svangerskap – medikamentbruk, anfallskontroll og komplikasjoner

Sammendrag

Bakgrunn. Vi har begrensede kunnskaper om hvordan epilepsi og epilepsi-behandling påvirker en graviditet og vice versa. I 1999 ble det etablert et multinasjonalt graviditetsregister, European Registry of Antiepileptic Drugs and Pregnancy (EURAP). Vi presenterer resultater fra den norske delen av studien, med vekt på anfallskontroll, bruk av antiepileptika og folat, forekomst av status epilepticus og anfall i tilslutning til fødselen, samt komplikasjoner i svangerskapet.

Materiale og metode. Studien er prospektiv og observasjonell. Pasientene kommer til i alt fem konsultasjoner, tre i svangerskapet og to etter fødselen.

Resultater. I Norge var det per september 2005 inkludert 296 graviditeter hos 263 kvinner. I 220 av graviditetene (74 %) brukte kvinnene kun ett antiepileptikum. Karbamazepin ble hyppigst brukt. I 187 av graviditetene (63 %) var pasientene anfallsfrie. Blant dem som hadde anfall, ble 17 % verre og 15 % bedre i løpet av svangerskapet. Forekomsten av konvulsiv status epilepticus og anfall i tilslutning til fødselen var lav (henholdsvis 1 % og 2,7 %), og konsekvensene for mor og barn var mindre enn antatt. Antall svangerskapskomplikasjoner og keisersnitt skilte seg ikke fra forekomsten i normalbefolkningen.

Fortolkning. De aller fleste kvinner med epilepsi gjennomfører normale svangerskap og fødsler. Bare hos dem med dårlig anfallskontroll er det behov for oppfølging i spesialisthelsetjenesten. For å redusere den lett forøkte risikoen for fosterskader bør kvinner med epilepsi som planlegger en graviditet, få ekstra folattilskudd før konsepsjonen.

Engelsk sammendrag finnes i artikkelen på www.tidsskriftet.no

Oppgitte interessekonflikter: Ingen

> Se også side 2506

Karl O. Nakken

karl.otto.nakken@epilepsy.no

Kari Mette Lillestølen

Spesialsykehuset for epilepsi
Postboks 53
1306 Bærum postterminal
og
Nevroklinikken
Rikshospitalet-Radiumhospitalet

Erik Taubøll

Nevrologisk avdeling
Nevroklinikken
Rikshospitalet-Radiumhospitalet
og
Universitetet i Oslo

Bernt Engelsen

Nevrologisk avdeling
Haukeland Universitetssjukehus
og
Universitetet i Bergen

Eylert Brodtkorb

Avdeling for nevrologi og klinisk nevrofysiologi
St. Olavs Hospital
og
Norges teknisk-naturvitenskapelige universitet

Kvinner med epilepsi står for ca. 0,5 % av alle fødsler (1). I Norge tilsvarer dette om lag 300 fødsler årlig. Både epileptiske anfall og antiepileptika gir økt risiko for fosterskader, og det er derfor en utfordring å gi gravide med epilepsi en optimal behandling. Målet er å redusere risikoen for fosterskader ved å gi moren best mulig anfallsbeskyttelse, og samtidig eksponere fosteret for lavest mulige medikamentkonsentrasjoner (2). De nåværende retningslinjene for behandling av gravide kvinner med epilepsi bygger på antakelsen om at konvulsive anfall hos moren er mer skadelig for fosteret enn medikamentene. International League Against Epilepsy anbefaler at det mest effektive medikamentet mot kvinnens anfalls- og epilepsitype blir gitt i lavest mulig effektive dose, helst som monoterapi, og at behandlingen optimaliseres før konsepsjonen (3).

Det er et stort behov for mer kunnskap om forløp av svangerskap hos kvinner med epilepsi, samt potensielle fosterskadelige effekter av ulike medikamenter. Dette var bakgrunnen for at man i 1999 valgte å opprette et europeisk register for kvinner som bruker antiepileptika i svangerskapet (European Registry of Antiepileptic Drugs and Pregnancy, EURAP). Per desember 2005 var 39 land tilsluttet registeret, også land utenfor Europa, og 7 700 pasienter var inkludert. Hvert land har sin nasjonale koordinator. Norge kom med i 2000, og her blir studien

koordinert fra Spesialsykehuset for epilepsi. Foreløpig er det ikke tilstrekkelig antall fullførte graviditeter i registeret til at man har funnet det meningsfullt å sammenholde og analysere antall og type fosterskader med eksponering for de enkelte antiepileptika. Dette håper man å oppnå i løpet av de nærmeste 1–2 årene.

Hensikten med denne artikkelen er å presentere resultater fra de første 263 norske kvinnene (296 svangerskap) som er inkludert i EURAP, med særlig vekt på anfallskontroll, bruk av antiepileptika og folat, forekomst av status epilepticus og anfall i tilslutning til fødselen, og komplikasjoner i svangerskapet.

Materiale og metode

Studien er prospektiv og observasjonell. Kvinnene kommer til i alt fem konsultasjoner hos nevrolog, tre i løpet av svangerskapet, én like etter fødselen og den siste når barnet er ett år. For å kunne inkluderes i studien må kvinnene bruke antiepileptika på konsepsjonstidspunktet (uavhengig av indikasjon), og de må inkluderes før de har nådd 16. svangerskapsuke. De må også ha gitt informert samtykke til å delta. Ved hver konsultasjon fyller nevrologen ut et skjema med demografisk og klinisk informasjon om pasienten og om barnet. Informasjonen er basert på intervju med kvinnene selv og på journalopplysninger. Anfallstype og -frekvens blir registrert for hvert trimester. Nevrologen sender informasjonen til Spesialsykehuset for epilepsi hvor en studiesykepleier bearbeider dataene før de oversendes til et sentralregister i Milano. Anfalls- og epilepsityper klassifiseres i henhold til klassifikasjonssystemet vedtatt av International League Against Epilepsy (4, 5).

Resultatene er hovedsakelig beskrivende. Binomisk ettutvalgstest er brukt for å sam-



Hovedbudskap

- Nesten to tredeler av kvinnene med epilepsi var anfallsfrie i svangerskapet
- Forekomst av svangerskapskomplikasjoner og keisersnitt var som hos kvinner uten epilepsi
- Bare dem med dårlig anfallskontroll bør få oppfølging i spesialisthelsetjenesten
- Kvinner som bruker antiepileptika bør få ekstra folattilskudd før konsepsjonen

Tabell 1 Utdanning, røykevaner, alkoholbruk, bruk av folat og epilepsitype ved 296 svangerskap hos gravide med epilepsi

	Antall	(%)
Utdanning utover videregående skole	144	49
Røyking i svangerskapet	56	19
< 10 sigaretter daglig	47	16
> 10 sigaretter daglig	9	3
Alkohol i svangerskapet	27	9
Bruk av folattilskudd i 1. trimester		
4 mg	143	48
> 0,4 mg, < 4 mg	77	26
0,4 mg	73	25
Ikke folat	3	1
Epilepsi i nær familie	9	3
Epilepsitype		
Lokalisasjonsrelatert	138	47
Generalisert	136	46
Uklassifisert	22	7

Tabell 2 Bruk av antiepileptika ved 296 svangerskap hos gravide med epilepsi

	Antall	(%)
Monoterapi	212	72
Karbamazepin	76	26
Lamotrigin	71	24
Valproat	34	12
Okскарbazepin	10	3
Topiramamat	6	2
Levetiracetam	6	2
Klonazepam	5	2
Polyterapi	84	28
Karbamazepin og lamotrigin	10	3
Valproat og lamotrigin	9	3
Okскарbazepin og lamotrigin	6	2
Dosejustering i svangerskapet	88	30
Lamotrigin	52	18
Karbamazepin	14	5
Okскарbazepin	8	3
Valproat	8	3
Levetiracetam	6	2

menlikne resultatene i studien med data for kvinner i normalbefolkningen. Kategoriske variabler angis som antall med prosenter i parentes. Kontinuerlige variabler gis som gjennomsnitt med minimums- og maksimumsverdier. Oddsratio for anfall under graviditet ble estimert ved logistisk regresjonsanalyse med 95 % konfidensintervall og 5 % signifikansnivå. Uavhengige variabler inkludert i analysen var: monoterapi versus polyterapi, justert versus ikke-justert antiepileptikadosering under graviditeten og generalisert versus lokalisasjonsrelatert epilepsi. Alle analyser ble utført i Statistical Package for Social Sciences (SPSS), versjon 12 for Windows.

Resultater

20 nevrologiske avdelinger i Norge har foreløpig rekruttert pasienter til EURAP-stu-

dien. Per september 2005 var det inkludert 296 svangerskap hos 263 kvinner. Gjennomsnittsalder for kvinnene var 29,6 år (spredning 16–43 år).

I 56 av svangerskapene (19%) var fostret eksponert for nikotin, og i ni (3%) røykte kvinnene mer enn ti sigaretter daglig (tab 1). Kvinnene startet med folattilskudd før konsepsjonen i 156 av graviditetene (53%). I om lag halvparten av svangerskapene (143 svangerskap) brukte de høye doser folat (4 mg daglig) i 1. trimester. De fleste av disse kvinnene brukte karbamazepin eller valproat (95 graviditeter), og de øvrige brukte hovedsakelig de nyere antiepileptika. I 77 av de 143 svangerskapene brukte kvinnene høye folatdoser prekonsepsjonelt.

24 av graviditetene (8%) var en følge av in vitro-fertilisering, og i ni graviditeter (3%) var det gjennomført fostervannsdiaagnostikk.

Epileptiske anfall under svangerskapet

Det var en jevn fordeling av kvinner med generalisert og lokalisasjonsrelatert epilepsi (henholdsvis 46% og 47%). I 187 av graviditetene (63%) var kvinnene anfallsfrie. Hos dem som hadde anfall i svangerskapet, ble anfallssituasjonen i 2. og 3. trimester sammenliknet med anfallssituasjonen i 1. trimester. I 51 av graviditetene (17%) var det en økning i anfallsfrekvensen, mens det i 45 av graviditetene (15%) kom en bedring utover i svangerskapet. Endringen i anfallsfrekvensen var jevnt fordelt på 2. og 3. trimester. I 13 av graviditetene (4%) forble anfallssituasjonen uforandret.

I fire av svangerskapene (1,4%) utviklet kvinnene status epilepticus, hvorav tre var av konvulsiv type. Den ene kvinnen utviklet absensstatus i 1. trimester, hos de øvrige tre oppsto statusepisoden i 3. trimester. Hos alle tre ble krampene stoppet ved hjelp av medikamenter, og ingen av dem fikk respiratorbehandling. Alle fødte friske barn.

Epileptiske anfall i tilslutning til fødsel

I åtte av graviditetene (2,7%) hadde kvinnene anfall i tilslutning til fødselen. Fire hadde generaliserte tonisk-kloniske anfall og fire hadde mindre, ikke-convulsive anfall. Til tross for anfallene, fødte sju av dem friske barn. Én kvinne som hadde to generaliserte tonisk-kloniske anfall i 23. svangerskapsuke, fødte straks etterpå et dødt barn.

Medikamentell behandling

I 212 av graviditetene (72%) brukte kvinnene bare ett antiepileptikum, karbamazepin og lamotrigin ble hyppigst brukt (tab 2). I de resterende 84 graviditetene (28%) ble det benyttet kombinasjonsterapi. Lamotrigin i kombinasjon med karbamazepin, samt lamotrigin i kombinasjon med valproat var hyppigst brukt.

I 186 av svangerskapene (63%) var medikasjonen uendret. Blant dem som fikk den endret, ble det i 21 graviditeter (7%) skiftet

preparat. Karbamazepin var det medikamentet som hyppigst ble seponert (sju graviditeter), mens levetiracetam var det medikamentet som hyppigst ble lagt til (fire graviditeter). I 88 av graviditetene (30%) ble det foretatt en dosejustering, oftest hos pasienter som hadde anfall, men i 40 av graviditetene (14%) ble dosejusteringen foretatt til tross for at pasienten var anfallsfri. Lamotrigin var det medikamentet der dosen hyppigst ble justert, hovedsakelig i form av en økning (i 48 av 52 graviditeter) (tab 2).

Det var statistisk signifikant flere anfallsfrie under graviditeten blant dem med generalisert epilepsi (73%) versus dem med lokalisasjonsrelatert epilepsi (54%) ($p = 0,003$), blant dem som ikke fikk justert medikasjonen (49%) versus dem som fikk den justert (11%) ($p < 0,001$), og blant dem som brukte monoterapi (53%) versus dem med polyterapi (10%) ($p < 0,001$). Multipl logistisk regresjonsanalyse viste signifikant økt risiko for å ha anfall under graviditeten dersom man brukte polyterapi ($p < 0,001$), hadde lokalisasjonsrelatert epilepsi ($p = 0,07$) og dersom antiepileptika ble justert under graviditeten ($p < 0,001$).

Ultralydundersøkelse og komplikasjoner

I 244 av graviditetene (82%) ble ultralydundersøkelse gjennomført i 16.–17. svangerskapsuke. I 26 svangerskap (9%) ble det registrert komplikasjoner, hyppigst i form av preeklampsi (14 svangerskap, 5%). 48 av barna (16%) ble født ved sectio. De 296 svangerskapene resulterte i 271 levendefødte barn (92%), inkludert sju tvillingpar. Barna hadde en gjennomsnittsvekt på 3 475 g (1 255–5 480 g). Det var 19 spontanaborter (6%), tre elektive aborter (1%), en dødfødsel og to barn døde perinatalt.

Diskusjon

De kvinnene som blir gravide, tilhører sannsynligvis den friskeste delen av epilepsipopulasjonen. I dette materialet var det få kvinner med alvorlig epilepsi og tilleggsproblemer. At 63% av kvinnene i denne studien var anfallsfrie, stemmer med resultatene fra studier i den generelle epilepsipopulasjonen som viser at 60–70% er anfallsfrie eller har en akseptabel anfallskontroll (6).

Endret anfallssituasjon under svangerskapet

I tidligere studier har anfallsfrekvensen i svangerskapet vært sammenliknet med anfallsfrekvensen før kvinnen ble gravid. I denne studien kjente vi ikke kvinnes anfallssituasjon før graviditeten, og deres anfallsfrekvens i 1. trimester danner grunnlag for å vurdere endring i anfallssituasjonen i løpet av graviditeten. Dette gjør det vanskelig å sammenlikne våre funn med resultatene fra tidligere studier, men de stemmer likevel godt med studier som har vist at ca. 60% av kvinnene var anfallsfrie gjennom svangerskapet,

og at 15–20 % fikk anfallssituasjonen forbedret og 15–20 % fikk den forverret (7).

Vi fant fem ganger økt risiko for anfall under graviditeten blant dem som fikk polyterapi og som fikk justert medisindosene sammenliknet med dem som fikk monoterapi og som ikke fikk justert medisindosene. De som hadde lokalisasjonsrelatert epilepsi hadde en dobbelt risiko for anfall i forhold til dem med generalisert eller uklassifisert epilepsi. Dette er ikke overraskende ettersom pasienter med lokalisasjonsrelatert epilepsi og som får polyterapi, ofte har anfall som vanskelig lar seg kontrollere med medikamenter.

Grunnen til at 17 % av kvinnene fikk en dårligere anfallskontroll i løpet av svangerskapet kan være forhold som svikt i etterlevelse av behandlingen (inkludert autoseponering), søvnmangel, stress, oppkast, metabolske og hormonelle endringer og en endret farmakokinetikk av antiepileptika. Spontane fluktuasjoner i anfallsaktiviteten kan heller ikke utelukkes.

Epileptiske anfall i tilslutning til fødselen

Bardy har funnet at risikoen for anfall i tilslutning til fødselen er ni ganger høyere enn i svangerskapet generelt (8). Selv om resultatene fra tidligere studier spriker noe, blant annet avhengig av hvordan man definerer «i tilslutning til fødselen», stemmer våre tall (2,7 %) godt med resultatene fra flere av disse studiene. For sju av barna fikk anfallene tilsynelatende ingen konsekvenser, men én kvinne opplevde prematur dødfødsel i 23. svangerskapsuke etter å ha hatt to generaliserte tonisk-kloniske anfall umiddelbart før fødselen. Hvorvidt den premature fødselen og dødsfallet var forårsaket av de to krampeanfallene er usikkert, men det har vært beskrevet placentaruptur og/eller føtal asfyksi med acidose på grunn av kompromittert uteroplacental perfusjon og dødfødsel i forbindelse med krampeanfall hos moren (9).

Status epilepticus i svangerskapet

Konvulsiv status epilepticus i svangerskapet er en fryktet tilstand som kan få alvorlige konsekvenser for mor og barn, og det er rapportert opptil 50 % mortalitet blant barna (10). Våre resultater indikerer at konvulsiv status epilepticus heldigvis forekommer sjelden (1 %), og våre tre tilfeller viser at konsekvensene ikke nødvendigvis er så alvorlige. Forklaringen kan være at status epilepticus takles raskere og bedre i dag enn tidligere, og at det i tidligere rapporter har vært en publikasjonsskjevhet (bias) ved at bare alvorlige tilfeller har vært rapportert.

Endring av antiepileptika

Det er sjelden tilrådelig å skifte den antiepileptiske medikasjonen under en graviditet (11), og i 63 % av svangerskapene ble da heller ikke medikasjonen endret. I 7 % valgte man likevel å skifte preparat, mens det i

31 % ble foretatt dosejusteringer. Medikamentbytte og/eller dosejustering ble foretatt hovedsakelig hos dem med dårlig anfallskontroll. I 14 % av graviditetene ble det imidlertid foretatt dosejusteringer uten at pasienten hadde anfall. Dette gjaldt hovedsakelig lamotrigin. Den totale serumkonsentrasjonen av de fleste antiepileptika faller i løpet av svangerskapet, men for lamotrigin kan fallet være dramatisk, og det er rapportert om fall til rundt 60 % av utgangsverdien (12, 13). Den farmakologisk aktive, frie, ikke-proteinbundne fraksjonen av de fleste antiepileptika faller vanligvis ikke like mye, og dosejusteringer anbefales vanligvis ikke ved små endringer i serumkonsentrasjonen, med mindre den kliniske situasjonen tilsier det.

Fostervannsdagnostikk

At fostervannsdagnostikk bare ble utført i 3 % av graviditetene, er sannsynligvis et uttrykk for at bedret ultralyddiagnostikk de senere år delvis har erstattet fostervannsundersøkelser, som for øvrig innebærer en abortrisiko på 0,5–1 %.

Bruk av folat

Om lag halvparten av kvinnene i dette materialet fikk høye doser av folat (4 mg) i 1. trimester, men bare vel halvparten av disse fikk folat prekonsepsjonelt. Folattilskudd er vist å kunne redusere risikoen for myelomeningocele hos fosteret blant gravide generelt (14). Fordi barn født av kvinner som bruker valproat eller karbamazepin i svangerskapet, har en økt risiko for myelomeningocele (1–2 %), anbefales høye folatdoser til disse kvinnene og til dem som i familien har barn med misdannelser (11). Fordi vi fremdeles vet lite om mulige fosterskadelige effekter av de nyeste antiepileptika, velger mange å gi høye folatdoser også til dem som bruker disse medikamentene.

Fertilitet

Kvinner med epilepsi har sannsynligvis redusert fertilitet sammenliknet med kvinner i den øvrige befolkningen, blant annet på grunn av neuroendokrine konsekvenser av epilepsien, anfallene eller epilepsibehandlingen, med økt risiko for ovarieell dysfunksjon og utvikling av polycystiske ovarier (15). 24 av graviditetene i dette materialet (8 %) var resultat av in vitro-fertilisering. Dette er høyere enn i den øvrige norske befolkningen (ca. 3 %). Dette kan tyde på at det også i denne relativt friske delen av epilepsipopulasjonen kan være en lavere fertilitet. Det er gledelig å se at kvinner med epilepsi nå blir tilbudt in vitro-fertilisering ettersom kunstig befruktning av mange tidligere ble ansett som kontraindisert hos denne pasientgruppen.

Komplikasjoner i svangerskapet

Blant kvinner med epilepsi har man i noen studier sett en høyere forekomst av svanger-

skapskomplikasjoner enn hos kvinner i normalbefolkningen. Særlig har det vært rapportert økt forekomst av vaginale blødninger, preeklampsi, prematur fødsel og økt bruk av sectio og/eller instrumentell forløsning (16). Andre studier har imidlertid ikke kunnet bekrefte dette (1, 17), og i vår studie skilte komplikasjonene seg lite fra dem man ser i normalpopulasjonen. Hvis det ikke foreligger obstetriske grunner, eller kvinnen har en svært dårlig anfallskontroll, mener vi de fleste kvinner med epilepsi kan føde vaginalt. I vårt materiale ble kvinnene forløst ved sectio i 16 % av graviditetene. Dette er på samme nivå som i Norge generelt (18). Barna hadde en gjennomsnittlig fødselsvekt på 3 475 g, dvs. ubetydelig under landsgjennomsnittet (ca. 3 540 g). Andelen kvinner som røykte under svangerskapet, var noe høyere enn landsgjennomsnittet (19 % versus 11 %) (19), mens antall spontanaborter, elektive aborter, dødfødsler og prenatale dødsfall ikke skilte seg fra den øvrige befolkningen.

Den norske kohorten i EURAP

Den norske kohorten skilte seg lite fra tall fra den samlede internasjonale kohorten i EURAP (2). Blant de norske kvinnene var det noen flere med generalisert epilepsi (46 % versus 42 %), det var flere som brukte polyterapi (28 % versus 21 %) og det var færre som hadde anfall i svangerskapet (37 % versus 42 %). Det var flere norske kvinner som brukte lamotrigin (24 % versus 14 %) og færre som brukte valproat (12 % versus 20 %) i svangerskapet (2). Det siste kan muligens forklares av at det i de nordiske landene har vært mye oppmerksomhet rundt uheldige effekter av valproat de senere år (20).

Avslutning

EURAP-studien gir en unik mulighet til å kartlegge risikoen for fosterskader knyttet til eksponering av de enkelte antiepileptika, og dermed et bedre grunnlag for rådgivning til kvinner med epilepsi som ønsker seg barn. Flest mulig norske kvinner som bruker antiepileptika, uansett på hvilken indikasjon, bør delta i denne undersøkelsen. Vi oppfordrer derfor kolleger som kommer i kontakt med kvinner som enten ønsker å bli, eller nylig er blitt gravide, og som bruker antiepileptika, om å henvise disse til nærmeste nevrologiske avdeling for inklusjon i studien.

Denne studien viser at det går bra for de aller fleste gravide med epilepsi. Svangerskapskomplikasjoner ses sjelden, og risikoen for status epilepticus og/eller anfall i tilslutning til fødselen er liten. For å redusere den lett forøkede risikoen for fosterskader, bør disse kvinnene få ekstra folat allerede i planleggingsfasen av svangerskapet, dvs. før konsepsjonen.

>>>

Forfatterne har skrevet artikkelen

på vegne av den norske EURAP-gruppen:

Karl O. Nakken, Kari Mette Lillestølen, Rasmus Lossius, Helle Herrman, Marjan Mikkelsen, Caroline Lund, Erik Taubøll, Trond Nysted, Torleiv Svendsen, Ellen Slevollen, Grete Kleveland, Stian Hoven, An-Magritt Dimmen, Tone Hognestad, Ronny H. Andreassen, Arnt Gunnar Solberg, Karin Økseter, Henning Hellum, Terje Kristensen, Maren Heldahl, Reidar Kloster, Tore Jørgen Mørland, Anne Jøntvedt, Per Magne Jakobsen, Sarka Øygarden, Harald Gåskjenn, Randi Eikeland, Børre Kåss, Per Monstad, Magne Bøe, Arnstein Tveiten, Dag Aurlien, Anne Bolette Tjensvoll, Ineke Hogenesch, Bernt Engelsen, Wenche Telstad, Atle Lillebø, Stig Hegrestad, Lars Kyte, Tove B. Hauge, Berndt Müller, Åse H. Morsund, Guttorm Eldøen, Hans H. Daae-Qvale, Eylert Brodtkorb, Geir Bråthen, John Zwart, Harald Askjer, Rune A. Pedersen, Janne M. Ertresvåg, Jan Aasly, Anne Hege Aamodt, Hallvard Lilleng, Claus Albretsen, Svein I. Bekkelund, Margitta Kampman, Svein I. Mellgren, Karin König

Litteratur

- Richmond JR, Krishnamorthy P, Andermann E et al. Epilepsy and pregnancy: an obstetric perspective. *Am J Obstet Gynecol* 2004; 190: 371–9.
- EURAP Study Group. Seizure control and treatment in pregnancy: observations from the EURAP epilepsy pregnancy registry. *Neurology* 2006; 66: 354–60.
- Commission on Genetics, Pregnancy and the Child, International League Against Epilepsy. Guidelines for the care of women of childbearing age with epilepsy. *Epilepsia* 1993; 34: 588–9.
- Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy. Proposal for revised clinical and electroencephalographic classification of epileptic seizures. *Epilepsia* 1981; 22: 489–501.
- Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy. Proposal for revised classification of epilepsies and epileptic syndromes. *Epilepsia* 1989; 30: 389–99.
- Goodridge DMG, Shorvon SD. Epileptic seizures in a population of 600: II-treatment and prognosis. *BMJ* 1983; 287: 645–7.
- Tomson T, Lindbom U, Ekqvist B et al. 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.
- Bardy AH. Incidence of seizures during pregnancy, labour and puerperium in epileptic women: a prospective study. *Acta Neurol Scand* 1987; 75: 356–60.
- Zahn CA, Morrell MJ, Collins SD et al. Management issues for women with epilepsy: a review of the literature. *Neurology* 1998; 51: 949–56.
- Donaldson JO. Neurological disorders of pregnancy. I: Reece EA, Hobbins JC, Mahoney MJ et al, red. *Medicine of the fetus and mother*. Philadelphia: JB Lippincott, 1992: 1097–102.
- Taubøll E, Gjerstad L, Henriksen T et al. Svangerskap og fødsel hos kvinner med epilepsi. *Tidsskr Nor Lægeforen* 2003; 123: 1695–7.
- Petrenaitė V, Sabers A, Hansen-Schwartz J. Individual changes in lamotrigine plasma concentrations during pregnancy. *Epilepsy Res* 2005; 65: 185–8.
- de Haan GJ, Edelbroeck P, Segers J et al. Gestation-induced changes in lamotrigine pharmacokinetics: a monotherapy study. *Neurology* 2004; 63: 571–3.
- Zahn C. Neurological care of pregnant women with epilepsy. *Epilepsia* 1998; 39 (suppl 8): 26–31.
- Morrell MJ. Effects of epilepsy in women's reproductive health. *Epilepsia* 1998; 39 (suppl 8): 32–7.
- Yerby M, Koepsell T, Daling J. Pregnancy complications and outcomes in a cohort of women with epilepsy. *Epilepsia* 1985; 26: 631–5.
- Viinikainen K, Heinonen S, Eriksson K et al. Community-based, prospective, controlled study of obstetric and neonatal outcome of 179 pregnancies in women with epilepsy. *Epilepsia* 2006; 47: 186–92.
- Häger R, Øian P, Nilsen ST et al. Gjennombrudds-prosjektet om keisersnitt. *Tidsskr Nor Lægeforen* 2006; 126: 173–5.
- Haug K, Irgens LM, Skjaerven R et al. Maternal smoking and birthweight: effect modification of period, maternal age and paternal smoking. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2000; 79: 485–9.
- Isojarvi JI, Taubøll E, Herzog AG. Effect of antiepileptic drugs on reproductive endocrine function in individuals with epilepsy. *CNS Drugs* 2005; 19: 207–23.

Manuskriptet ble mottatt 25.1.2006 og godkjent 27.6.2006. Medisinsk redaktør Jan C. Frich.