

Epilepsi før, under og efter graviditeten

Arbejdsgruppens medlemmer 2009

Anette Kjærby-Thygesen, Anne Sabers (neurolog), Ellinor Hellmuth (tovholder), Hanne Søndergaard (neurolog), Helle Zingenberg, Lise Lotte Andersen, Marianne Østergård, Rikke Holte og Rikke Korsgaard Sørensen

Arbejdsgruppens medlemmer 1999

Anni Holmskov, Danny Svane, Agnete Vedsted-Jakobsen, Jes Westergaard
Guideline er godkendt på Sandbjergmødet 2010. Skal revideres 2012.

Indholdsfortegnelse

- Indledning
- Forslag til guideline
- Baggrund
- Definition og forekomst
- Epilepsi og genetik
- Medicinsk behandling før, under og efter graviditet
- Teratogenicitet
- Obstetriske komplikationer
- Svangrekontrol
- Folinsyretilskud
- K-vitamintilskud
- Anbefalinger i forhold til fødsel
- Amning
- Andre indsatsområder i puerperiet
- Patientinformation
- Diagnosekoder
- Referencer

Indledning

Prævalensen af fødsler hos gravide med epilepsi anslås til ca. 0,3-0,8 %, hvilket svarer til ca. 250-500 fødsler pr. år. Medicinsk behandling af epilepsi under graviditet er derfor en relativ hyppigt forekommende situation. Behandlingen er kompliceret, da interesser på den ene side stiler mod at bevare anfaldskontrol og på den anden side søger at minimere mængden af medicin af hensyn til risikoen for teratogenicitet.

Mere end 90% af kvinder med epilepsi har en normal graviditet. Anfaldsfrihed i mere end 9 måneder før graviditeten giver stor sandsynlighed for en graviditet uden epileptiske anfald.

Forslag til guideline

Før graviditeten

- *Information:* Det anbefales at kvinder med epilepsi i den fødedygtige alder regelmæssigt, og allerede inden de er seksuelt aktive, informeres om antikonception og graviditet. **Evidensgrad 3-4/C**
- *Revurdering af epilepsidiagnosen:* 10-20 % af patienter der behandles for epilepsi har ikke epilepsi. **Evidensgrad 4/C**
- *Vurdering og justering af AED (anti epileptic drug) -behandling:* Der tilsigtes færrest mulige AED i lavest mulige dosering. **Evidensgrad 4/C**
Monoterapi i lavest mulig dosering bør tilstræbes. **Evidensgrad 2/B**
- *Folinsyretilskud :* Anbefales opstartet før graviditet og mindst indtil 12. graviditetsuge. Dosis: 0,4 mg eller 5 mg daglig afhængig af AED og familær disposition til neuralrørsdefekt. **Evidensgrad 4/C**

Under graviditeten

- *Svangrekontrol:* Anbefales ambulante kontrol på sygehuse med etableret neurologisk/obstetrisk samarbejde. **Evidensgrad 4/C**
Anbefales tidlig henvisning mhp. gestationsalderbestemmelse og planlægning af det videre forløb.
Kvinder i behandling med AED kan - udover vanlige graviditetsundersøgelser - tilbydes tidlig gennemscanning og fosterhertescanning (uge 14), sen fosterhertescanning samtidig med misdannelsesscanning (uge 21), samt tilvækstscanning ved 28 og 34 uger. **Evidensgrad 2/B**

- *AED-behandling*: Deling i 2-3 daglige doser anbefales. **Evidensgrad 4/C**
Seponering eller omstilling til andet præparat er ikke hensigtsmæssigt når graviditeten er indtrådt. **Evidensgrad 4/C**
Monitorering af medicinfastende serumværdier af AED: Mindst en gang i hvert trimester. Månedlige prøver anbefales ved behandling med lamotrigin, oxcarbazepin, levetiracetam, topiramet eller ved øget anfaldsaktivitet. **Evidensgrad 3/C**
- *Folinsyretilskud*: Anbefales i hele 1. trimester. 0,4 mg eller 5 mg daglig afhængig af AED og familiær disposition til neuralrørsdefekt. **Evidensgrad 4/C**
- *K-vitamintilskud* : Tablet Menadion 10-20 mg dagligt kan overvejes i den sidste graviditetsmåned hos patienter i behandling med enzyminducerende AED (fentyoin, fenobarbital, primidon, carbamazepin). **Evidensgrad 4/C**

Fødslen

- *Visitering*: Anbefales at foregå på et sygehus med neurologisk, obstetrisk og pædiatrisk afdeling med døgnservice. **Evidensgrad 4/C**
- *Forløsning*: Vaginal forløsning. Epilepsi i sig selv er ikke indikation for sectio. Epiduralblokade tidligt i fødselsforløbet anbefales for at undgå udtrætning.
- *Epileptisk anfald*: Ca. 2,5 % får anfald under fødslen. Anfald kan behandles med refrakte (gentagne) doser diazepam 5 mg i.v. eller clonazepam 1/2 – 1 mg i.v.
- *K-vitamintilskud til barnet*: 1 mg i.m. ved fødslen som alle andre børn. **Evidensgrad 3-4/C**

Puerperiet

- *Amning*: Moderen opfordres til at amme, uanset hvilket AED der behandles med. **Evidensgrad 4/C**
- *Observation*: Den nyfødte observeres for tegn på sløvhed, irritabilitet eller dårlig trivsel - især ved for tidlig fødsel eller når moderen behandles med nyere AED. **Evidensgrad 4/C**
- *Medicinmonitorering*: AED-serumværdier m.h.p. dosisjustering

Baggrund

En systematisk gennemgang af baggrundslitteraturen vedrørende epilepsi i graviditeten er dels fortaget af en arbejdsgruppe i Sundhedsstyrelsen, nedsat i 2003 med henblik på at udarbejde 'Referenceprogram for Epilepsi' (2005), dels af AAN (the American Academy of Neurology), som i 2009 udgav tre evidensbaserede oversigtsartikler om emnet.

DSOG's Epilepsiguide 2010 baserer sig på disse arbejder, på den tidligere DSOG guideline fra 1999 samt på instruksen 'Epilepsi i graviditeten' og dens baggrundsmateriale, udgivet på Rigshospitalet 2008 i et samarbejde mellem Epilepsiklinikken og Obstetrisk klinik.

Definition og forekomst

Epilepsi har i Danmark en prævalens på 0,4-0,8 % (1,2) og er den hyppigste neurologiske sygdom, som kræver vedvarende medicinsk behandling under graviditet. Prævalensen af fødsler hos gravide med epilepsi anslås til ca. 0,3-0,8% (3,4), hvilket svarer til ca. 250-500 fødsler pr. år.

Epilepsi er en klinisk diagnose. Alene et EEG med epileptisk aktivitet er ikke nok til at stille diagnosen, ligesom et helt normalt EEG ikke udelukker en epilepsidiagnose.

Epilepsi er en meget heterogen gruppe af forstyrrelser inkluderende flere forskellige syndromer og sygdomme. 10-20 % af patienter, der behandles for epilepsi har ikke epilepsi (5). Før graviditeten kan det derfor anbefales, at patientens epilepsidiagnose revurderes.

Alment accepterede definitioner:

Epilepsi: recidiverende (2 eller flere) uprovokerede/spontane epileptiske anfald. Det spontane eller uprovokerede går på, at der ikke er en umiddelbar årsag til anfaldet som fx abstinenskrampe, hypoglykæmi eller præeklampsi.(5)

Epileptisk anfald: forbigående forekomst af tegn og/eller symptomer forårsaget af abnorm excessiv eller synkron neuronal hjerneaktivitet (6,7).

De epileptiske anfald kan inddeles i fokale og generaliserede anfald baseret på semiologi (symptomer) og EEG :

Fokale (partielle) anfald: Starter fra en afgrænset del af en af hemisfærerne. Opdeles i simple partielle anfald (SPA), hvor bevidstheden er upåvirket, og komplekse partielle anfald (KPA), hvor bevidstheden er påvirket. Begge anfald kan sekundært generaliseres

ligesom SPA kan gå over i KPA. Semiologien afhænger af, hvor i hjernen anfaldene udgår fra, og omfatter motoriske, sensoriske, autonome og psykiske symptomer.

Generaliserede anfald: Starter fra begge hemisfærer. Opdeles i absencer, atypiske absencer, myoklonier, generaliserede kloniske anfald, generaliserede toniske anfald, generaliserede tonisk-kloniske anfald, atoniske (astatiske) anfald.

Epileptisk anfald under graviditet:

Ca ¼ af patienterne oplever øget anfaldshyppighed under graviditeten (8-11). Dette skyldes blandt andet fald i serumkoncentrationen af AED som følge af:

- øget metabolisering.
- øget fordelingsvolumen (vægten øges).
- medicinsvigt f.eks. som følge af hyppige opkastninger (hyperemesis gravidarum).
- Nogle kvinder kan evt. frygte, at medicinen har en skadelig virkning på fosteret, og kan bevidst / ubevidst undlade at tage al deres medicin.

Dårlig eller mangelfuld søvn kan provokere epileptiske anfald. Det er et velkendt problem at søvnen, især under den sidste del af graviditeten, kan være præget af hyppige opvågninger.

Epilepsi og genetik.

Der er ingen enkelt eller entydig måde hvorpå man kan informere kvinder med epilepsi om risikoen for at deres børn arver sygdommen. Epilepsi er grundlæggende et symptom, der optræder som følge af meget forskelligartede sygdomme eller tilstande i hjernen. Nogle af disse tilstande er genetisk betingede og kan derfor medføre en øget risiko for at barnet får epilepsi, afhængig af om der er tale om enkel- eller polygen arv med høj eller lav penetrans, og om der er tale om kromosomdefekt eller mitokondriesygdom som årsag til epilepsien. Epilepsi er i reglen multifaktorielt betinget og kan være afhængig af tilstedeværelse af både strukturel cerebral læsion og genetisk disposition.

Medicinsk behandling før, under og efter graviditet

Revurdering og justering af den antiepileptiske behandling finder optimalt sted inden graviditeten. Generelt er der ved en given steady state god korrelation mellem plasmakoncentrationen af AED og koncentrationen i hjernen eller andre organer og

dermed antagelig fosterekspozitionen (12). Der er derfor god grund til at justere til mindst mulige dosis af AED, der fortsat kan sikre optimal anfaldskontrol, og dele denne på flere daglige doser for at undgå høje peakværdier. Der foreligger ingen studier til belysning af denne fremgangsmåde. Der er indtil nu kun foretaget få studier vedrørende relationen mellem plasmakonzentration og teratogenicitet og resultaterne er inkonsistente (for referencer se 12).

Under graviditeten sker der generelt et fald i plasmakonzentrationerne af AED. Dette gælder specielt for lamotrigin (13,14,15) og formentlig også for oxcarbazepin, (16,17), levetiracetam(18,19) og topiramate(20,21) (små studier). Der er ingen tilsvarende studier vedr. plasmaværdierne/ farmakokinetikken for zonisamid, gabapentin, pregabalin, vigabatrin, ethosuximid eller tiagabin. Generelt kan det anbefales, at der inden graviditeten fastlægges et baseline-niveau for det relevante AED, hvor patienten er bedst behandlet, og at der under graviditeten foretages jævnlig monitorering af medicinfastende plasmaværdier af AED m.h.p. gradvis dosisøgning af AED til stabilisering og vedligeholdelse af dette prægraviditet-/baselinieniveau (2). Denne procedure, sammen med grundig forberedelse og information af patienten, kan i nogen grad reducere risikoen for anfaldsforværring under graviditeten (11). Der er dog ikke foretaget andre studier der har vist evidens for at dette bedrer anfaldskontrollen.(3,13).

Efter fødslen stiger plasmakonzentrationen af AED hurtigt og når baselineværdi indenfor 4 uger. Dette sker som følge af hurtigt normalisering i medicin clearance når patienten ikke længere er gravid. Der er derfor behov for hurtig dosisregulering for at undgå medicinbivirkninger for moderen og unødvendig høj eksponering for AED gennem brystmælken for barnet. (13)

Teratogenicitet

Flere studier har vist, at anvendelse af antiepileptika under graviditet er forbundet med en øget risiko for medfødte misdannelser (22,25,26). Der er inden for de sidste 10 år etableret flere større registreringsstudier, som har til formål at kunne sammenligne risikoen for teratogenicitet ved de enkelte antiepileptika, doser og kombinationer, men data er endnu for sparsomme til at kunne give resultater med høj evidens. Der synes dog efterhånden at være evidens for, at valproat er forbundet med en særlig stor risiko for både strukturelle abnormiteter og kognitive udviklingsforstyrrelser (26-33), og visse studier finder, at behandling med lamotrigin og karbamazepin (26,27,34-38) er forbundet med en relativt lav teratogen risiko.

Risikoen for medfødte misdannelser er relateret til antallet af antiepileptika (polyterapi > monoterapi), dosis (39-41) og dermed formentlig også plasmakoncentrationen af de enkelte medikamenter.

Inden graviditeten bør det altid revurderes hvorvidt der fortsat er et behandlingsbehov. Det anbefales generelt, at kvinder med epilepsi fortsætter med den behandling under graviditet, som de har opnået det bedste behandlingsresultat med - bortset fra valproat (42,43). For kvinder, der er i behandling med valproat når de bliver gravide, kan det overvejes at omstille behandlingen til et andet medikament så hurtigt som muligt og inden tredje trimester for at mindske risikoen for valproatpåvirkning under hjernens udvikling. Der er dog ikke evidens for eller koncensus om dette.

Obstetriske komplikationer

Kun få studier har set på effekten af epilepsi i graviditeten fra et obstetrisk og neonatalt perspektiv. Ældre studier har angivet en øget risiko for obstetriske komplikationer som hypertension, præeklampsi, antepartum blødning og kejsersnit (44,45). M.h.p. neonatalt outcome er der også i ældre studier angivet en øget risiko for IUGR, intrauterin fosterdød, præterm fødsel og nedsat Apgar score (45).

Blandt studierne findes ingen randomiserede kontrollerede studier der evaluerer obstetrisk og neonatalt outcome hos kvinder med epilepsi, men der er gennemført flere prospektive kohorte-studier (46-49,51). Konklusionerne fra disse studier er sammenfattet i det følgende. Der er i dataindsamlingsperioden sket en ændring i epilepsibehandlingen fra ældre til nyere antiepileptika, og andelen af kvinder i polyterapi er reduceret (47).

- **SGA/IUGR:** Mange faktorer (rygning, lav social status, alder, paritet, hypertension, føtale misdannelser og fosterkøn) har indflydelse på fostervægten. I nogle studier har kvinder med epilepsi og behandling med AED en øget risiko for vækstretardering (OR 1,9; 95%CI 1,3-2,7) (49), (OR 2,16; 95%CI 1,34-3,47) (46) og (OR 2,3; 95% CI 1,3-3,5) (51). I andre studier er der ikke fundet nogen forskel på fødselsvægten hos nyfødte af kvinder med epilepsi med eller uden behandling med AED i forhold til raske kontroller (47,48).
- **Præmatur fødsel:** I et studie findes en øget risiko for præterm fødsel hos kvinder i behandling med AED, som også ryger, i forhold til raske, rygende kontroller (OR 3,4; 95% CI 1,8-6,5) (49). Et andet studie påviser en signifikant øget risiko for kvinder i polyterapi (51). I de andre studier er der ikke fundet en øget forekomst af

præterm fødsel (46-48).

- **Præeklampsi:** I et studie angives en øget forekomst af præeklampsi hos kvinder i behandling med AED (OR 1,6; 95% CI 1,2-2,1) (51). Der er ikke i de øvrige studier påvist en signifikant øget risiko for udvikling af præeklampsi hos gravide kvinder i antiepileptisk behandling (46-49).
- **Graviditets-induceret hypertension:** I et studie ses et signifikant øget antal kvinder med epilepsi, som udvikler hypertension i graviditeten (OR 1,4; 95% CI 1,1-1,9), men ikke en øget forekomst af præeklampsi (OR 1,24; 95%CI 0,77-1,99) (47).
- **Abruptio/blødning:** Der er ikke påvist en sammenhæng med epilepsi eller behandling med AED.
- **Igangsættelse:** Der er signifikant flere igangsættelser blandt kvinder med epilepsi (45-49) selvom ukompliceret epilepsi ikke er indikation for igangsættelse.
- **Kejsersnit:** I et register-baseret studie findes hos alle kvinder med epilepsi (med og uden behandling med AED) en signifikant øget risiko for sectio (OR 1,4; 95% CI 1,3-1,6) (51). Der er ikke i de øvrige studier fundet en signifikant øget risiko for kejsersnit hos kvinder med epilepsi i antiepileptisk behandling sammenlignet med raske kontroller (46-48).
- **Apgar score:** Et studie påviser en signifikant lavere Apgar score efter 1 minut hos børn født af mødre i AED-behandling, men ingen forskel i Apgar score efter 5 minutter (46).
- **Neonatale dødsfald:** Der er ikke en øget forekomst af dødfødsel og neonatale dødsfald i studierne (46-49,51).
- **Epileptisk anfald under graviditet:** Der er ikke gode data for ændring af anfaldsfrekvensen under graviditet, men i to studier er det vist at 84 -92% forblev anfaldsfrie under graviditeten hvis de havde været anfaldsfrie i >9 måneder før graviditeten (50).
- **Konsekvens af epileptisk anfald i graviditet:** I England ses flere epilepsi-relaterede maternelle dødsfald end forventet (52), hvilket kan skyldes manglende compliance når kvinden opdager at hun er gravid – oftest pga. frygt for teratogenicitet ved AED (53). Et tonisk-klonisk anfald øger trykket i uterus og der er risiko for skade, hvis patienten falder. Under et epileptisk anfald dannes laktat (54) som passerer placenta (55). I et studie påvises CTG-forandringer i form af føtal bradykardi, nedsat variabilitet og sene decelerationer som udtryk for asfyksi. Det konkluderes at grandmal anfald i graviditeten skal undgås ved behandling med AED (55).

Et nyere studie har set på komplikationer (obstetriske og neonatale), hvis mater har et eller flere epileptiske anfald i graviditeten, og har ikke påvist nogen ændring i outcome (47).

Der er ikke påvist en øget risiko for neonatal død pga. epileptiske anfald (47,48,55).

Der er dog rapporteret om et enkelt tilfælde af intrauterin fosterdød under status epilepticus (56).

Det er essentielt at der for fremtiden samles data i store registre. På denne måde får opgørelserne et volumen, der med tiden kan cementere valide konklusioner for føto-maternelt outcome hos kvinder med epilepsi (50). Et sådant studie (51), baseret på data for det obligatoriske fødselsregister i Norge, er netop publiceret. Det er et stort materiale fra 1998-2005 – en periode med nyere AED og en lav andel af kvinder i polyterapi.

I studiet findes en øget risiko for stort set alle obstetriske komplikationer (SGA, præmaturitet, blødning i 3.trimester, sectio, lav Apgar-score, overflytning til neonatal afsnit) hovedsageligt hos kvinder i behandling med AED (specielt polyterapi og carbamazepin).

Svangrekontrol

Gravide med epilepsi opfattes som en risikogruppe. Det anbefales at patienterne henvises til ambulant kontrol på sygehuse med etableret neurologisk/obstetrisk samarbejde. Ved svær epilepsi kan henvises til landsdelsniveau. (7)

Det anbefales at patienten så tidligt som muligt henvises til obstetrisk/gynækologisk afdeling mhp. gestationsalderbestemmelse og planlægning af det videre forløb. Det skal herunder sikres, at patienten hurtigt får en aftale i neurologisk regi. Den videre obstetriske kontrol afhænger af epilepsiens sværhedsgrad, evt. behandling med AED samt obstetriske forhold. Som minimum foreslås klinisk kontrol to gange i løbet af graviditeten, f.eks. ved 28 og 34 gestationsuger.

Alle gravide kvinder i Danmark tilbydes 1. trimester risikovurdering for Downs syndrom med nakkefoldscanning og doubletest samt misdannelsesscanning i uge 18-20. Herudover kan kvinder i behandling med AED tilbydes tidlig misdannelsesscanning og fosterhertescanning (uge 14) samt sen fosterhertescanning samtidig med misdannelsesscanning pga. den øgede risiko for misdannelser (se afsnit om teratogenicitet), samt tilvækstscanning ved f.eks. 28 og 34 uger (se afsnit om obstetriske komplikationer). Antallet af scanninger og kontroller afpasses efter sværhedsgraden af epilepsien samt hvilket/hvilke AED der behandles med.

Folinsyretilskud

Det er vist, at 0,4 mg folinsyre dagligt fra før graviditetens indtræden til og med 1. trimester nedsætter risikoen for neuralrørsdefekter blandt raske kvinder (57). Højdosistilskud (4 mg dgl.) i samme periode reducerer risikoen for recidiv af neuralrørsdefekter (58).

Der foreligger ingen randomiserede studier af effekten af folinsyretilskud på risikoen for neuralrørsdefekter eller andre kongenitte misdannelser blandt kvinder, som tager antiepileptisk medicin.

Ældre antiepileptika (fenobarbital, fenytoin, carbamazepin og valproat) har en folinsyreantagonistisk effekt. Det har derfor været nærliggende at ekstrapolere de resultater der viser, at folinsyretilskud til ikke-epileptikere nedsætter forekomsten af neuralrørsdefekter, til også at omfatte kvinder med epilepsi, da disse i forvejen har en øget risiko for udvikling af bl.a. neuralrørsdefekter. Folinsyretilskud synes da også at reducere forekomsten i nogle studier (59, 60), men ikke i andre (61- 64). Dette kan skyldes, at andre mekanismer end blot serumkoncentrationen af folinsyre er foreslået at spille ind på patogenesen for misdannelser i graviditeter hos kvinder med epilepsi (65), ligesom der ikke er evidens for hvilken folinsyredosis der er optimal.

Da folinsyre er billigt og sikkert (må dog ikke gives ved samtidig B12 vitamin- mangel, da de neurodegenerative symptomer sløres), anbefales generelt et tilskud på op til 5 mg dagligt til kvinder i antiepileptisk behandling (66-71) fra før graviditetens indtræden til og med 1. Trimester - på lige fod med andre kvinder med forhøjet risiko for udvikling af neuralrørsdefekt.

Vi anbefaler 5 mg Folinsyre ved enzyminducerende antiepileptika og valproat og 0,4 mg i alle andre tilfælde. (7). Der er ikke evidens for dette.

K-vitamintilskud

Man har i mange år anbefalet at kvinder, der blev behandlet med enzyminducerende AED, skulle have tilskud af K-vitamin (10-20 mg phytomenadion dagligt) de sidste 4 uger af graviditeten. Anbefalingerne blev lavet på baggrund af ældre litteratur som fandt, at enzyminducerende AED kunne medføre risiko for reduktion af K- vitamin afhængige koagulationsfaktorer, og dermed en reversibel koagulationsdefekt hos den nyfødte, og at denne kunne afhjælpes med K-vitamintilskud til moderen (72).

Angående risikoen for hæmoragisk sygdom hos nyfødte har en litteraturgennemgang

foretaget af AAN kun fundet to studier af tilstrækkelig kvalitet der sammenligner nyfødte af mødre med epilepsi der tager AED, med nyfødte af kvinder uden epilepsi.

Blødningskomplikation defineres som enhver form for blødning indenfor 24 timer efter fødslen. I det ene studie (74) findes ingen øget risiko for neonatal blødning ved behandling af moderen med AED som for de flestes vedkommende var enzyminducerende (RR 0,51 95% CI 0,21-1,24, p= 0,14). I det andet studie (73) sammenlignes nyfødte af mødre der får enzyminducerende antiepileptika med en kontrolgruppe af raske mødre. De finder, at enzyminducerende AED ikke er signifikant associeret med neonatal blødning (OR 1,1, p = 0,8, CI 0,3-4,6). På grund af den høje øvre værdi på 95% CI kan man dog ikke afvise en vis sammenhæng mellem neonatal blødning og enzyminducerende antiepileptika. I begge arbejder får mødrene ikke K-vitamintilskud men børnene får K-vitamin 1 mg i.m. ved fødslen.

På baggrund af dette bliver anbefalingen, at tablet Menadion 10-20 mg dagligt kan overvejes i sidste graviditetsmåned hos patienter i polyterapi, hvor enzyminducerende AED indgår. Børnene gives 1 mg phytomenadion i.m. ved fødslen som alle andre børn.

Anbefalinger i forhold til fødsel

Der planlægges vaginal forløsning. Epilepsi i sig selv er ikke indikation for pp-med. eller sectio. Der anbefales fødsel på sygehus med neonatologisk, obstetrisk og neurologisk (evt. telefonisk) afdeling i døgnservice.

Epiduralblokade anbefales for at undgå udtrætning og dermed øget risiko for epileptiske anfald.

1-2% får anfald under fødslen. Risikoen er øget såfremt der har været anfald i graviditeten. Endvidere er der øget risiko såfremt kvinden ikke tager sin medicin som hun skal, hvis hun er søvndepriveret eller har mange smerter (75).

Epileptiske anfald eller optræk til anfald under fødslen behandles med refrakte doser diazepam 5 mg i.v. eller clonazepam 0,5-1mg i.v. Magnesiumsulfat, som bruges i behandlingen af eklampsi, finder ikke anvendelse i behandlingen af epileptiske anfald da de udløsende mekanismer til kramperne er forskellige. Status epilepticus eller gentagne tonisk-kloniske forekommer meget sjældent og udløser stort set altid akut forløsning ved sectio (76).

Amning

Der er ikke megen evidens vedrørende eventuelle komplikationer forbundet med amning og samtidig anvendelse af AED. Den største gennemgang af eksisterende viden er lavet af AAN (77), som blandt andet baserer konklusionen på de artikler, hvor man har set på milk-to-maternal koncentration af AED samt stigning af plasma AED hos den nyfødte. Der er ikke nogen kendt tærskelværdi for graden af passiv eksponering der medfører en klinisk betydende risiko for den nyfødte, men man vurderer at en stigning i plasmakoncentration i neonatalperioden på over 25%, eller en AED-transfer rate på 0.6 i milk-to-maternal ratio, kan være klinisk betydende.

Koncentrationen af AED i brystmælk er afhængig af proteinbinding, som for nogle AED er meget høj (fenytoin, valproat og tigabin) givende en lav koncentration, mens den for andre er lav til moderat (feks. carbamazepin, lamotrigen). To studier viste signifikant penetration af primidon i brystmælk (78,79), to studier viste signifikant penetration af levetiracetam i brystmælk (80,81). Et studie fandt for hhv. gabapentin (82), lamotrigen (83) og topiramate (84) signifikant penetration til brystmælk.

To studier viste at valproat ikke udskilles i signifikant mængde i brystmælk (85,86), et studie at fenobarbital ikke udskilles i signifikant mængde (86) og to studier har vist at carbamazepin og fenytoin ikke udskilles i signifikant mængde (87,88).

Koncentrationen af AED i hos den nyfødte er, udover koncentrationen i mælken, afhængig af den nyfødtes eliminationsevne der igen kan være afhængig af gestationsalderen. Præmature og imature kan have højere plasmakoncentrationer af AED p.g.a. dårligt udviklet medicinmetaboliseringsevne (89).

Der foreligger dog ingen større publicerede undersøgelser, der vedrører udskillelsen af de forskellige AED i brystmælk. Dermed er der ingen evidens for den kliniske betydning og eventuelle påvirkning af barnet ved amning. Der er casereports vedrørende lamotrigen og oxcarbazepin (90,91), hvor der ikke kan påvises negativ påvirkning af den nyfødte.

Der er således ingen evidens for hverken at fraråde eller anbefale amning ved samtidig anvendelse af antiepileptisk behandling uanset hvilket AED der er tale om. Generelt anbefales dog amning, da man mener at fordelene overskygger eventuelle ulemper. En sidegevinst ved amning på AED kan også være, at den nyfødte langsomt udtrappes af AED og dermed undgår abstinenssymptomer. Dette har f.eks. betydning ved behandling med fenobarbital, primidon og benzodiazepiner. Det anbefales dog at man observerer de nyfødte der ammes for dårlig tilvækst, sedation og irritabilitet. Hvis dette opstår skal amningen ophøre.

Andre indsatsområder i puerperiet

Clearance af de fleste AED falder post partum. Såfremt man ikke er opmærksom på dette, og der ikke er lagt en plan for nedjustering af dosis efter fødslen, kan der opstå symptomer på overdosering. Dette er specielt relevant for kvinder i behandling med lamotrigin.

Nybagte mødre med epilepsi kan få øget anfaldsfrekvens på grund af søvnmangel og et højt stressniveau. Dette nødvendiggør rådgivning om eventuelle forebyggende tiltag såsom at manden skifter ble og giver brystmælk på flaske om natten så kvinden får mest mulig søvn.

Barsel kan tilbydes på enten barselsafsnit eller patienthotel såfremt der er en kompetent person til stede. Alternativt kan kvinden føde ambulantly.

Det er også vigtigt, at kvinden allerede under graviditeten får rådgivning og vejledning om, hvilke sikkerhedsforanstaltninger der skal træffes med en nyfødt i hjemmet i tilfælde af, at hun får et epileptisk anfald. Denne vejledning kan med fordel gives af epilepsisygeplejerske eller sundhedsplejerske på hjemmebesøg. Udover praktiske råd vedrørende indretning af hjemmet bør der udleveres skriftlig vejledning angående forholdsregler ved amning, badning, bleskift etc.

Et pilotstudie fra Fox og Betts 1999 (92) refereret i (93) finder en positiv effekt på antallet af ulykker med nyfødte hos de epileptiske mødre der havde modtaget postpartum rådgivning i forhold til mødre der ikke havde fået ekstra rådgivning.

Patientinformation

Dansk Epilepsiforening har i 2007 udgivet en folder med navnet 'Epilepsi før, under og efter graviditeten' udarbejdet af Anne Sabers, Helle Zingenberg og epilepsisygeplejerske Hanna Jersig. Folderen kan rekvireres gratis (fraset porto) i Dansk Epilepsiforening, Kongensgade 28, 5000 Odense. Tel 66119091

Diagnosekoder

- DG40 Epilepsi
- DG401 Fokal epilepsi kun med simple anfald
- DG402 Fokal epilepsi med komplekse anfald eller GTCS
- DG403 Idiopatiske generaliserede epilepsier
- DG405 Andre epilepsier
- DG409 Uspecificerede epilepsier

Referencer

1. Hauser WA, Annegers JF, Rocca WA. Descriptive epidemiology of epilepsy: contributions of population-based studies from Rochester, Minnesota. *Mayo Clin Proc* 1996 January 1;71(6):576-86.
2. Christensen J, Vestergaard M, Pedersen MG, Pedersen CB, Olsen J, Sidenius P. Incidence and prevalence of epilepsy in Denmark. *Epilepsy Res* 2007 August;76(1):60-5
3. Harden CL et al. Practice Parameter update: Management issues for women with epilepsy – Focus on pregnancy (an evidence-based review): Vitamin K, folic acid, blood levels, and breastfeeding. *Neurology* 2009;73:142-149.
4. Veiby G et al. Pregnancy, delivery, and outcome for the child in maternal epilepsy. *Epilepsia* 2009; 50(9):2130-2139.
5. Commission on Epidemiology and Prognosis, International League Against Epilepsy. Guidelines for Epidemiologic Studies on Epilepsy. *Epilepsia* 1993;34(4):592-596.
6. Fisher RS et al. Epileptic Seizures and Epilepsy: Definitions Proposed by the International League Against Epilepsy (ILAE) and the International Bureau for Epilepsy (IBE). *Epilepsia* 2005;46(4):470-472.
7. Referenceprogram for epilepsi. Sundhedsstyrelsen 2005.
8. The EURAP study group. Seizure control and treatment in pregnancy. Observations from the EURAP Epilepsy Pregnancy Registry. *Neurology* 2006;66:354-60
9. Vajda FJ, Hitchcock A, Graham J, O'Brien T, Lander C, Eadie M. Seizure control in antiepileptic drug-treated pregnancy. *Epilepsia* 2008 January;49(1):172-6. Adab N. Therapeutic Monitoring of Antiepileptic Drugs during Pregnancy and in the Postpartum Period: Is it Useful? *CNS Drugs* 2006;20(10):791-800.
10. Brodtkorb E, Reimers A. Seizure control and pharmacokinetics of antiepileptic drugs in pregnant women with epilepsy. *Seizure* 2008 March;17(2):160-5:
11. Sabers A. Influences on seizure activity in pregnant women with epilepsy. *Epilepsy Behav* 2009 June;15(2):230-4

12. Pennell PB, Peng L, Newport DJ et al. Lamotrigine in pregnancy: clearance, therapeutic drug monitoring and seizure frequency. *Neurology* 2008; 70:2130-2136.
13. Pennell P, Newport DJ, Stow ZN et al. The impact of pregnancy and childbirth on the metabolism of lamotrigine. *Neurology* 2004;62:292-295.
14. Petrenaite V, Sabers A, Hansen-Schwartz J. Individual changes in lamotrigine plasma concentrations during pregnancy. *Epilepsy Res* 2005;65:185-88.
15. Tran TA, Leppik IE, Blesi K et al. Lamotrigine clearance during pregnancy. *Neurology* 2002;59:251-255.
16. Christensen J, Sabers A, Sidenius P. Oxcarbazepine concentrations during pregnancy: A retrospective study in patients with epilepsy. *Neurology* 2006;67(8):1497-1499.
17. Mazzucchelli I, Onat FY, Ozkara C et al. Changes in the disposition of oxcarbazepine and its metabolites during pregnancy and the puerperium. *Epilepsia* 2006;47(3):504-509.
18. Tomson T, Palm R, Källén K et al. Pharmacokinetics of levetiracetam during pregnancy, delivery, in the neonatal period, and lactation. *Epilepsia* 2005;46:775-777.
19. Westin AA, Reimers A, Helde G et al. Serum concentration/dose ratio of levetiracetam before, during and after pregnancy. *Seizure* 2008;17(2):192-198.
20. Ohman I, Sabers A, de Flon P et al. Pharmacokinetics of topiramate during pregnancy. *Epilepsy Res* 2009 Sep 7 (Epub ahead of print).
21. Westin AA, Nakken KO, Johannessen SI et al. Serum concentration/dose ratio of topiramate during pregnancy. *Epilepsia* 2009;50(3):480-485.
22. Holmes LB, Harvey EA, Coull BA, Huntington KB, Khoshbin S, Hayes AM et al. The teratogenicity of anticonvulsant drugs. *N Engl J Med* 2001 April 12;344(15):1132-8.
23. Viinikainen K, Heinonen S, Eriksson K, Kalviainen R. Fertility in women with active epilepsy. *Neurology* 2007 November 27;69(22):2107-8.
24. Hauser WA, Annegers JF, Rocca WA. Descriptive epidemiology of epilepsy: contributions of population-based studies from Rochester, Minnesota. *Mayo Clin Proc* 1996 January 1;71(6):576-86.
25. Fried S, Kozer E, Nulman I, Einarson TR, Koren G. Malformation rates in children of women with untreated epilepsy: a meta-analysis. *Drug Saf* 2004;27(3):197-202.

26. Meador KJ, Baker GA, Finnell RH, Kalayjian LA, Liporace JD, Loring DW et al. In utero antiepileptic drug exposure: fetal death and malformations. *Neurology* 2006 August 8;67(3):407-12.
27. Morrow J, Russell A, Guthrie E, Parsons L, Robertson I, Waddell R et al. Malformation risks of antiepileptic drugs in pregnancy: a prospective study from the UK Epilepsy and Pregnancy Register. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2006 February;77(2):193-8.
28. Meador KJ, Pennell PB, Harden CL, Gordon JC, Tomson T, Kaplan PW et al. Pregnancy registries in epilepsy: a consensus statement on health outcomes. *Neurology* 2008 September 30;71(14):1109-17.
29. Meador K, Reynolds MW, Crean S, Fahrbach K, Probst C. Pregnancy outcomes in women with epilepsy: a systematic review and meta-analysis of published pregnancy registries and cohorts. *Epilepsy Res* 2008 September;81(1):1-13.
30. Wyszynski DF, Nambisan M, Surve T, Alsdorf RM, Smith CR, Holmes LB. Increased rate of major malformations in offspring exposed to valproate during pregnancy. *Neurology* 2005 March 22;64(6):961-5.
31. Meador KJ, Baker GA, Browning N, Clayton-Smith J, Combs-Cantrell DT, Cohen M et al. Cognitive function at 3 years of age after fetal exposure to antiepileptic drugs. *N Engl J Med* 2009 April 16;360(16):1597-605.
32. Harden CL, Meador KJ, Pennell PB, Hauser WA, Gronseth GS, French JA et al. Practice Parameter update: Management issues for women with epilepsy--focus on pregnancy (an evidence-based review): Teratogenesis and perinatal outcomes. Report of the Quality Standards Subcommittee and Therapeutics and Technology Subcommittee of the American Academy of Neurology and American Epilepsy Society. *Neurology* 2009 April 27.
33. Wide K, Winbladh B, Kallen B. Major malformations in infants exposed to antiepileptic drugs in utero, with emphasis on carbamazepine and valproic acid: a nation-wide, population-based register study. *Acta Paediatr* 2004 February;93(2):174-6.
34. Sabers A, Dam M, Rogvi-Hansen B, Boas J, Sidenius P, Laue FM et al. Epilepsy and pregnancy: lamotrigine as main drug used. *Acta Neurol Scand* 2004 January;109(1):9-13.

35. Cunnington M, Ferber S, Quartey G. Effect of dose on the frequency of major birth defects following fetal exposure to lamotrigine monotherapy in an international observational study. *Epilepsia* 2007 June;48(6):1207-10.
36. Vajda FJ, Hitchcock A, Graham J, Solinas C, O'Brien TJ, Lander CM et al. Foetal malformations and seizure control: 52 months data of the Australian Pregnancy Registry. *Eur J Neurol* 2006 June;13(6):645-54.
37. Holmes LB, Wyszynski DF, Lieberman E. The AED (antiepileptic drug) pregnancy registry: a 6-year experience. *Arch Neurol* 2004 May;61(5):673-8.
38. Gaily E, Kantola-Sorsa E, Hiilesmaa V, Isoaho M, Matila R, Kotila M et al. Normal intelligence in children with prenatal exposure to carbamazepine. *Neurology* 2004 January 13;62(1):28-32.
39. Samren EB, van Duijn CM, Koch S, Hiilesmaa VK, Klepel H, Bardy AH et al. Maternal use of antiepileptic drugs and the risk of major congenital malformations: a joint European prospective study of human teratogenesis associated with maternal epilepsy. *Epilepsia* 1997 September;38(9):981-90.
40. Kaneko S, Battino D, Andermann E, Wada K, Kan R, Takeda A et al. Congenital malformations due to antiepileptic drugs. *Epilepsy Res* 1999 February;33(2-3):145-58.
41. Adab N. Birth defects and epilepsy medication. *Expert Rev Neurother* 2006 June;6(6):833-45.
42. Harden CL, Meador KJ, Pennell PB, Hauser WA, Gronseth GS, French JA et al. Management issues for women with epilepsy-Focus on pregnancy (an evidence-based review): II. Teratogenesis and perinatal outcomes: Report of the Quality Standards Subcommittee and Therapeutics and Technology Subcommittee of the American Academy of Neurology and the American Epilepsy Society. *Epilepsia* 2009 May;50(5):1237-46.
43. Tomson T, Perucca E, Battino D. Navigating toward fetal and maternal health: the challenge of treating epilepsy in pregnancy. *Epilepsia* 2004 October;45(10):1171-5.
44. Bjerkedal T et al. The course and outcome of pregnancy in women with epilepsy. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1973;52:245-248
45. Yerby M et al. Pregnancy complications and outcomes in a cohort of women with epilepsy. *Epilepsy* 1985;26:631-635
46. Viinikainen K, Heinonen S, Eriksson K, Kalviainen R. Community-based, prospective, controlled study of obstetric and neonatal outcomes of 179

- pregnancies in women with epilepsy. *Epilepsia* 2006;47:186-192.
47. Richmond Jr, Krishnamoorthy P, Andermann E, Benjamin A. Epilepsy and pregnancy: an obstetric perspective. *Am J Obstet Gynecol* 2004;190:371-379.
 48. Katz O et al. Pregnancy and perinatal outcome in epileptic women: A population-based study. *The Journ. of Maternal-Fetal and Neonatal Medicine*. January 2006; 19(1): 21-25
 49. Hvas CL, Henriksen TB, Ostergaard JR, Dam M. Epilepsy and pregnancy: effect of antiepileptic drugs and lifestyle on birth weight. *Br. J Obstet Gynaecol* 2000;107:896-902
 50. Harden CL, Hopp J, Thing TY et al. Management issues for women with epilepsy- focus on pregnancy (an evidence-based review): I. Obstetrical complications and change in seizure frequency: Report of the Quality Standards Subcommittee and Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology and the American Epilepsy Society. *Neurology* 2009;73:126-132.
 51. Veiby G et al. Pregnancy, delivery, and outcome for the child in maternal epilepsy. *Epilepsia*, 50(9):2130-2139, 2009
 52. Tomson T et al. Epilepsy in pregnancy. *BMJ* 2007;335:769-773.
 53. Adab N et al. The longerterm outcome of children born to mothers with epilepsy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2004;75:1575-83.
 54. Lipka K et al. Lactic acidosis following convulsions. *Acta Anaesthesiol Scand* 2003;47:616-618.
 55. Hiilesmaa VK et al; Obstetric outcome in women with epilepsy. *Am J Obstet Gynecol* 1985;152:499-504.
 56. The EURAP Study Group (2006) Seizure control and treatment in pregnancy: Observations from the EURAP Epilepsy Pregnancy Registry. *Neurology* 66;354-360.
 57. Czeizel AE, Dudás I. Prevention of the first occurrence of neural-tube defects by periconceptional vitamin supplementation. *N Engl J Med*. 1992;327(26):1832-5.
 58. MRC Vitamin Study Research Group. Prevention of neural tube defects: Results of the Medical Research Council Vitamin Study. *Lancet* 1991;338:131-37.
 59. Betts T, Fox C. Proactiv pre-conception counselling for women with epilepsy – is it effective? *Seizure* 1999;8:322-327.
 60. Kjaer D et al. Antiepileptic drug use, folic acid supplementation, congenital

abnormalities: a population-based case-control study. BJOG 2008;115(1):98-103.

61. Vajda FJ et al. The Australian registry of antiepileptic drugs in pregnancy: experience after 30 months. J Clin Neuroscience 2003;10(5):543-49.
62. Vajda FJ et al. Critical relationship between sodium valproate dose and human teratogenicity: results of the Australian register of anti-epileptic drugs in pregnancy. J Clin Neuroscience 2004;11(8):854-858.
63. Wyszynski DF et al. Increased rate of major malformations in offspring exposed to valproate during pregnancy. Neurology 2005;64:961-65.
64. Morrow JI et al. Folic acid use and major congenital malformations In offspring of women with epilepsy: a prospective study from the UK Epilepsy and Pregnancy Register. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2009;80(5):506-11
65. Moore JL. The significance of folic acid for epilepsy patients. Epilepsy Behav 2005;7(2):172-81.
66. Harden CL et al. Management issues for women with epilepsy. Focus on pregnancy (an evidence-based review): Vitamin K, folic acid, blood levels, and breastfeeding: Report of the Quality Standards Subcommittee and Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology and American Epilepsy Society. Neurology 2009;73:142-149.
67. National Centre of Collaborating primary care. The epilepsies. The diagnosis and management of the epilepsies in adults and children in primary and secondary care. 2004. www.nice.org.uk
68. Scottish Intercollegiate Guidelines Network. Diagnosis and management of Epilepsy in Adults. 2003. www.sign.ac.uk
69. Walker SP et al. The management of epilepsy in pregnancy. BJOG 2009;116:758-767.
70. Tomson T, Battino D. Pregnancy and epilepsy: what should we tell our patients? J Neurol 2009;256:856-862.
71. Crawford PM. Managing Epilepsy in Women of Childbearing Age. Drug Safety 2009;32(4):293-307.
72. Cornelissen M et al. Supplementation of vitamin K in pregnant women receiving anticonvulsant therapy prevents neonatal vitamin K deficiency. 1993a Am J Obstet Gynecol 168, 884-888.
73. Kaaja E, Kaaja R, Matila R, Hiilesmaa V. Enzyme-inducing antiepileptic drugs in

- pregnancy and the risk of bleeding in the neonate. *Neurology* 2002; 58:549–553.
74. Choulika S, Grabowski, Holmes LB. Is antenatal vitamin K prophylaxis needed for pregnant women taking anticonvulsants? *Am J Obstet Gynecol* 2004;190:882–883.
 75. Crawford P. *Drug safety* 2009;32(4):293-307
 76. Nullmann I et al. *Drugs* 1999;57(4):535-544
 77. Management issues for women with epilepsy. *Epilepsia*, 50(5):1247-1255,2009.
 78. Kuhn W et al. Primidone and Phenobarbital during lactation. *Dev Pharmacol Ther* 1988,11:147-154
 79. Nau H et al. Placental transfer and pharmacokinetics of primidone....*Eur J Clin Pharmacol* 1980,18:31-42
 80. Tomson et al. Pharmacokinetics of levetiracetam during pregnancy, delivery and lactation.2007,*Epilepsia* 48:1111-1116.
 81. Johannessen et al 2005. Levetiracetam concentration in serum in breastmilk. *Epilepsia* 46:775-777
 82. Ohman et al. Pharmacokinetics of gabapentine during lactation.*Epilepsia* 2005;46:1621-1624
 83. Ohman et al . Lamotrigine in pregnancy. *Epilepsia* 2000; 41:709-13
 84. Ohman et al. Topiramate kinetics. *Epilepsia*;2002; 43:1157-1160
 85. Nau H et al. Anticonvulsants during pregnancy and lactation. *Clin Pharmacokinet* 1982;7:508-43
 86. Nau et al 1981 Valproic acid and its metabolites. *J Pharmacol Exp Ther* 219:768-777
 87. Nau et al 1984 Valproic acid in the perinatal period. *J Pediatr* 104:627-634
 88. Kuhn W et al. primidone and Phenobarbital during lactation..*Dev Pharmacol Ther* 11:147-154
 89. Anne Sabers et al. Managing antiepileptic drugs during pregnancy and lactation. *Curr opin Neurol* 22:157-161
 90. Newpoet et al Lamotrigine in breast milk. *Pediatrics* 2008, 122:223-231
 91. Bulau P, et al Pharmacokinetics of oxcarbazepine *Eur J Clin Pharmacol* 1988;34:311-313
 92. Fox,C.,& Betts,T. How much does a woman with active epilepsy pose to her newborn child in the puerperium? 1999,*Seizure*;8,367-369
 93. Rousseau J.B. Meeting the needs of the postpartum woman with epilepsy. 2008, *MCN*; 33:85-89

