

Nr. 5 2000



Vejledning vedrørende behandling af gravide med epilepsi og deres børn

Denne vejledning er udarbejdet på initiativ af Dansk Pædiatrisk Selskab og i et samarbejde med Dansk Epilepsi Selskab og Dansk Selskab for Obstetrik og Gynækologi.

Arbejdsgruppens medlemmer

Overlæge, dr. med. *Mogens Laue Friis*, neurologisk afdeling Odense Universitetshospital.

Overlæge *Søren Anker Pedersen*, børneafdelingen, H:S Hvidovre Hospital.

Overlæge *Birgit Peitersen*, børneafdelingen, H:S Hvidovre Hospital.

Overlæge *Anne Sabers*, Epilepsihospitalet i Dianalund.

Overlæge *Peter V. Uldall*, neuropædiatrisk klinik, H:S Rigshospitalet.

Professor overlæge, dr. med. *Jes G. Westergaard*, gynækologisk/obstetrisk afdeling, Odense Universitetshospital.

Baggrund

I oktober 1997 nedsatte Dansk Pædiatrisk Selskab en arbejdsgruppe med ovennævnte deltagere. Arbejdsgruppens kommissorium var at udarbejde en vejledning til behandling af gravide med epilepsi før, under og efter graviditeten samt observation og behandling af børnene.

Neurologiske aspekter

Vejledning før graviditet

Enhver kvinde i den fertile alder med epilepsi bør betragtes som potentielt gravid og bør derfor løbende informeres om de specielle forhold, der vil gøre sig gældende, såfremt hun ønsker at blive gravid. Kvinder med epilepsi har en større risiko for komplikationer under graviditet end baggrundsbefolkningen. Kvinder med epilepsi bør derfor opfattes som risikogruppe og tilbydes tæt obstetrisk og neurologisk kontrol under graviditet (1-4).

Det bør pointeres, at justering af den antiepileptiske behandling og tilskud af vitaminer og folinsyre bør iværksættes allerede *inden* graviditeten.

Både mænd og kvinder med epilepsi kan have nedsat fertilitet som følge af epilepsien eller den antiepileptiske behandling. Antiepileptika kan inducere endokrine forstyrrelser, som kan medføre nedsat fertilitet.

Behandling med enzyminducerende antiepileptika (barbiturater, phenytoin, carbamazepin, oxcarbazepin og topiramet) kan medføre risiko for p-pille-svigt og dermed uønsket graviditet. Kvinderne bør informeres om alternativ antikonceptionsform eller vurderes af en gynækolog med henblik på anvendelse af p-piller med højt østrogenindhold.

Medfødte misdannelser, mindre udviklingsanomalier og forsinket udvikling er beskrevet hyppigere forekommende hos børn af mødre med epilepsi end i baggrundsbefolkningen (5, 6). Gravide kvinder med epilepsi skal informeres om denne risiko og tilbydes prænatal diagnostik, dvs. ultralyd og kun i udvalgte tilfælde amniocentese.

Den ambulante kontrol under graviditet bør foregå på et sygehus, hvor der kan etableres et neurologisk/obstetrisk samarbejde.

Fødslen bør foregå på et sygehus, hvor der er obstetrisk, neurologisk og pædiatrisk afdeling med neonatal døgn-service.

Genetisk vejledning

Genetisk vejledning af en familie, hvor én eller begge forældre har epilepsi, er afhængig af viden om ætiologien til epilepsisygdommen, herunder evt. familiær disposition til epilepsi og empiriske risikotal for et barn for at få en af de almindelige epilepsityper/-sygdomme.

Ætiologien til epilepsi er heterogen og inkluderer følgende kategorier, hvor den polygene/multifaktorielle gruppe er langt den største:

- Kromosomsygdomme.
- Monogene sygdomme forårsaget af en defekt i ét genlocus.
- Polygene sygdomme forårsaget af interaktion af to eller flere genloci.

- Multifaktorielle sygdomme, som skyldes interaktion mellem genetiske faktorer og miljøfaktorer.
- Mitokondriesygdomme forårsaget af en mutation i mitokondrie-DNA (mt-DNA).

En praktisk måde at angribe vejledningen på er primært at udelukke kromosomale og monogene epilepsisygdomme, hvorefter man står tilbage med langt den største gruppe, der har en polygen/multifaktoriel problematik.

De fleste *kromosomale sygdomme*, som giver epilepsi (fx partiel eller total trisomi eller monosomi for et bestemt kromosom), er associeret med mental retardering med eller uden alvorlige misdannelser. Hvis den epilepsilidende er retarderet eller har alvorligere medfødte misdannelser, er kromosomundersøgelse af patienten/fostret indiceret. Normal intelligens og udvikling samt fravær af medfødte misdannelser hos epilepsipatienten udelukker i praksis kromosomdefekter som ætiologi til epilepsisygdommen.

Afsløring af *monogene sygdomme* hos forældre med epilepsi, fx tuberøs sklerose og neurofibromatosis type 1, kræver undertiden grundig undersøgelse af patienterne, som kan have meget diskrete sygdomsmanifestationer. Epilepsi hos fertile voksne kan i sjældne tilfælde skyldes en sen manifestation af en af de sjældne, benigne epilepsisygdomme (BFNC: Benigne familiære neonatale konvulsioner, BFIC: Benigne familiære infantile konvulsioner). Flere autosomale recessive sygdomme med epilepsi har kendt genlocus, fx nogle progressive myoklone epilepsier med mental retardering og lipofuscinoser (7).

Når en række af disse sjældne monogene og kromosomale sygdomme er udelukket, står man med en stor gruppe epilepsipatienter, hos hvem der ikke er noget klart arvemønster. Disse sygdomme forklæres bedst ved *multifaktoriel og/eller polygen ætologi*. I denne situation afhænger risikoen for barnet af epilepsipatientens sygdomssværhedsgrad, patientens køn, antallet af afficerede familiemedlemmer og disses slægtsrelationer til barnet. På baggrund af empiriske retrospektive data er risikoen for et barn af en kvinde med idiopatisk generaliseret epilepsi 4-8% for også at udvikle samme epilepsitype. Tvillingundersøgelser har vist, at idiopatisk generaliseret epilepsi ikke blot er langt hyppigere hos den monozygote medtvilling end hos dizogote tvillinger, men der er også hos monozygote tvillinger sammenfald mellem de enkelte subtyper for idiopatisk generaliseret epilepsisyndrom (fx juvenil myoklon epilepsi, børneabsence-epilepsi etc.) Hvis mere end én slægtning eller begge forældre er afficerede, er risikoen for barnet over 10% for at udvikle epilepsi. Der mangler præcise data, da prospektive populationsbaserede studier er få, men en risiko på 30-50% er realistisk, hvis begge forældre lider af idiopatisk generaliseret epilepsi. Risikoen for at barnet udvikler epilepsi, hvis begge forældrene har partiel epilepsi, er derimod lav, formentlig 1-2%.

Myoklon epilepsi med *ragged red fibers* (MERFF) og mitokondriemyopati med laktacidose og *stroke* (MELAS) forårsages af mutationer i mt-DNA. Dette DNA overføres til fostret via oocytten (ikke via spermatozoen), hvorfor risikoen ved paternel sygdom er 0% for barnet, mens den ved mater-

nel sygdom er op til 100% for barnet for at få den samme type mitokondriesygdom som moderen.

Konklusion

Genetisk rådgivning bør tilbydes alle par, hvor den ene eller begge har epilepsi. Denne rådgivning er en specialistopgave, der formentligt gives bedst i samarbejde mellem epileptologen og en klinisk genetiker.

Behandling

Behandling med antiepileptika under graviditeten

Ca. 25% af patienterne med epilepsi får øget anfaldshyppighed under graviditet (4, 8). Efterhånden som graviditeten skrider frem, vil serumkoncentrationen af de fleste antiepileptika falde som følge af øget metabolisering og øget fordelingsvolumen. Pga. en fysiologisk ændring i proteinbindingskapaciteten under graviditet kan der forekomme forskydninger i forholdet mellem den proteinbundne og den frie (den farmakologisk aktive) fraktion af medikamenterne, som kan gøre det vanskeligt at vurdere betydningen af det samlede fald i serumkoncentrationen.

Medicinsvigt pga. fx hyperemesis gravidarum, dårlig kompliance samt stress og dårlig nattesøvn er andre mulige årsager til øget anfaldshyppighed.

Risikoen for anfald under fødslen er relativt lille, ca. 1-4%, med flest anfald hos de patienter, der i graviditeten har haft mange anfald. Anfaldsrisikoen er noget større i puerperiet, ca. 10%. Der bør foretages bestemmelse af serumkoncentrationen af antiepileptika i de seneste uger inden terminen for at sikre, at behandlingen er optimal op til fødslen.

Patienterne bør derfor følges tæt under graviditet med ambulans kontrol – hver eller hver anden måned – til bestemmelse af serumkoncentration af antiepileptika, vægtkontrol og eventuel dosisjustering.

Efter fødslen vil serumkoncentrationen af de fleste antiepileptika stige, og dosis bør derfor reduceres gradvist. Da de fleste kvinder ikke opnår vægtreduktion svarende til vægten før graviditeten umiddelbart efter fødslen, er den tidligere dagsdosis ikke i sig selv vejledende.

Supplering med folinsyre og andre medikamenter

Alle kvinder i den fertile alder bør være opmærksomme på at få en varieret kost med et sufficent indhold af folinsyre. Det er vist, at tilskud af 0,4 mg folinsyre dagligt nedsætter risikoen for neuralrørsdefekter med 70% hos børn af raske kvinder. Hos kvinder, der tidligere har født børn med neuralrørsdefekt, er det vist, at et tilskud af 4 mg folinsyre kan nedsætte risikoen for neuralrørsdefekt med 70% ved efterfølgende graviditeter (9).

Hvorvidt kvinder med epilepsi bør behandles med tilskud af den høje receptpligtige dosis på 5 mg folinsyre, er ikke afklaret, og der foreligger ikke konsensus herom. Det tilrådes, at kvinder, der tidligere har født børn med neuralrørsdefekt, tilbydes behandling med folinsyre 5 mg dagligt forud for graviditeten og i første trimester

Visse enzyminducerende antiepileptika kan medføre risiko for reduktion af K-vitamin-afhængige koagulationsfaktorer og dermed, at den nyfødte fødes med en reversibel koa-

gulationsdefekt. Det anbefales derfor, at alle kvinder, der behandles med disse enzyminducerende antiepileptika (barbiturater, phenytoin og carbamazepin), behandles med tabl. Menadion (phytomenadien) 20 mg de sidste fire uger inden for ventet fødsel.

Det anbefales derfor, at alle kvinder med epilepsi tilbydes tilskud af folinsyre på 0,4 mg eller 5 mg startende allerede før konceptionen ved planlagt ønske om graviditet, eller så snart graviditet er konstateret, og at der gives tilskud af tabl. Menadion 20 mg til kvinder i behandling med enzyminducerende antiepileptika, samt at alle børn af mødre med epilepsi får en injektion af phytomenadion 1 mg i.m. umiddelbart efter fødslen efterfulgt af den sædvanlige K-vitamin-behandling de første tre levemåneder.

Teratogen virkning af antiepileptika

Føtale malformationer optræder 2-3 gange hyppigere blandt mødre med epilepsi end i baggrundsbefolkningen (3, 5). Årsagen hertil er multifaktoriel, men formodentlig hovedsagelig begrundet i genetiske forhold, langvarige generaliserede krampeanfald og/eller teratogen effekt af antiepileptika. Risikoen for føtale misdannelser er størst ved polyterapi og ved høje serumkoncentrationer af medikamenterne. Specielt bør en kombination af valproat, carbamazepin og fenemal undgås.

Ingen antiepileptika vides at medføre en mindre risiko for føtale misdannelser end andre. Hvis patienten er velbehandlet, er det derfor bedst at fortsætte behandlingen uændret – dog med så få medikamenter som muligt og i lavest mulig dosering. Neuralrørsdefekt optræder hyppigere under behandling med valproat (ca. 1,5%) (10, 11) og carbamazepin (ca. 1%) (12) end ved de øvrige medikamenter. Læbe-gane-spalte og hjertemisdannelser ses hyppigst ved behandling med phenytoin og barbiturater. Risikoen for medfødte misdannelser ved behandling med nyere antiepileptika er ikke kendt. I eksperimentelle prækliniske dyremodeller har man ikke fundet teratogen effekt af oxcarbazepin, vigabatrin, lamotrigin, gabapentin eller tiagabin i subtoksiske doser, mens topiramet som andre karboanhydrasehæmmere har vist sig teratogen i dyreforsøg. Da anvendelsen af disse nye medikamenter efterhånden er vidt udbredt, vil mange patienter blive gravide under behandling med disse medikamenter. Det er vist, at vigabatrin kan forårsage, at patienten udvikler koncentriske synsfeltsdefekter. Der er på nuværende tidspunkt ingen viden om, hvorvidt dette har betydning for fostrets udvikling, fx af retina. Indtil nærmere afklaring foreligger, skal det derfor anbefales, at vigabatrin så vidt muligt undgås til behandling under graviditet.

Det er vigtigt, at forløbet af disse graviditeter nøje registreres og data indsamles til videnskabeligt brug, og at misdannelser rapporteres til de pågældende medicinalfirmaer.

Behandling med antiepileptika bør justeres til færrest mulige medikamenter – helst monoterapi – i lavest mulige dosering og dosis delt i mindst to daglige doser – helst før graviditeten og i første trimester, men dog således, at der tilstræbes anfaldsfrihed.

Obstetriske aspekter

Den gravide med epilepsi bør, fra et obstetrisk synspunkt, be-

trages som en risikopatient. Ud over de risici, der er for føtale misdannelser, er der ofte andre risikoelementer, der kræver specialistkompetent overvågning. Det er derfor rimeligt, at patienten kontrolleres i en obstetrisk specialafdeling gennem graviditeten, specielt mhp. at afsløre tegn på præeklampsi og intrauterin vækstretardation.

Den gravide bør følges på en obstetrisk afdeling, der har etableret et tæt samarbejde med neurologisk og neonatal afdeling. Fødsel bør foregå på samme afdeling.

Ved indtrådt graviditet

1. Patienten bør henvises til obstetrisk afdeling med centerfunktion så tidligt som muligt mhp. sikker fastlæggelse af gestationslængde og planlægning af videre kontroller.
2. Der bør tilbydes UL-scanning i 12.-13. gestationsuge mhp. tidlig malformationsdiagnostik. Beherskes denne teknik ikke ved lokalt center, bør der henvises til et center, der kan tilbyde denne undersøgelse.
3. Der foretages scanning for føtale misdannelser i 18.-20. gestationsuge. Gennemføres de beskrevne undersøgelser ved centre, der behersker diagnostikken, skønnes amniocentese unødvendig.
4. Der foretages fosterhertescanning i 20.-24. uge.
5. Fra 28. uge foretages der kontrol af fostervækst med UL-vægtestimering hver fjerde uge.
6. Fra fire uger før termin gives der tilskud af tabl. Menadion 20 mg dagligt til de kvinder, som er i behandling med enzyminducerende antiepileptika (carbamazepin, phenytoin og barbiturater).

Fødslen

Der planlægges vaginal fødsel. Epilepsi er ikke i sig selv en sectioindikation.

Epiduralanalgesi anbefales for at undgå udtrætning.

Inj. phytomenadion 1 mg i.m. til barnet umiddelbart efter fødsel.

Puerperiet

I alt 10% får anfald i puerperiet, formentlig pga. manglende søvn; derfor ydes hjælp til hvile. Serumkoncentrationen af antiepileptisk medicin kan stige de første fire uger post partum. Derfor foretages der neurologisk kontrol de første 2-4 uger efter fødslen mhp. evt. dosisreduktion afhængigt af serum-koncentration og maternel vægt.

Det nyfødte barn

Observation af det nyfødte barn

Har moderen været behandlet med barbiturater og benzodiazepiner samt i mindre grad med carbamazepin eller valproat i slutningen af graviditeten, er der risiko for, at det nyfødte barn udvikler abstinenssymptomer.

Det nyfødte barn vil frembyde forskellige problemstillinger:

1. Øget antal medfødte misdannelser, afhængigt af anvendte antiepileptika. Misdannelser vil hyppigst være CNS-misdannelser, hjertemisdannelser, ekstremitetsmisdannelser, genitalmisdannelser og læbe-gane-spalte. Hyppigheden er 2-3 gange større end i en normal baggrunds-

befolkning (3, 5). Barnet screenes ved fødslen for kongenitte misdannelser ved grundig, objektiv undersøgelse ved pædiater og evt. UL-scanning og ekkokardiografi afhængigt af kliniske fund.

2. Prænatale og perinatale komplikationer: Der er ikke sikkert øget risiko for perinatal asfyksi, men pga. moderens antiepileptiske behandling er der hyppigere perinatale symptomer i form af respiratoriske og cirkulatoriske problemer samt abstinenssymptomer (13, 14), hvilket kan indicere overflytning til overvågning på en neonatalafdeling. Som led i abstinenssymptomer kan der ses spiseproblemer og trivselsproblemer i de første levedage til uger. Hyppige anfald sidst i graviditeten kan medføre risiko for CNS-asyksi (14, 15) og derved CNS-symptomer ved fødslen eller senere.
3. Enkelte antiepileptika (enzyminducerende) kan medføre nedsat koncentration af K-vitamin-afhængige koagulationsfaktorer og deraf betinget øget blødningstendens hos det nyfødte barn. Det anbefales derfor at give alle nyfødte børn af mødre i antiepileptisk behandling inj. phytomenadion 1 mg i.m. straks efter fødslen, hvorefter der fortsættes med sædvanlig peroral K-vitamin-behandling efter de sædvanlige retningslinjer. Kontrol af faktor 2, 7, 10 samt evt. koagulationsstatus hos barnet tilrådes desuden i klinisk suspekterede tilfælde. Barnet behandles afhængigt af resultaterne.

Amning

Moderermælk er det vigtigste næringsmiddel for det nyfødte barn; desuden er amning vigtig for udvikling af et sundt mor/barn-forhold. Som hovedregel vil man derfor anbefale, at kvinder med epilepsi ammer deres barn.

Alle antiepileptika udskilles i moderermælk med en noget varierende koncentration mellem 10% og 80% af moderens serumkoncentration, lavest for valproat, og phenytoin og højest for carbamazepin, barbiturater og benzodiazepiner. Hos raske, mature børn kan amning gennemføres uden kliniske symptomer hos barnet. Hos præmature børn med umoden leverfunktion vil eliminationen af antiepileptika være langsommere og ofte utilstrækkelig medførende sløvhed, irritabilitet og/eller dårlig trivsel. Det er derfor nødvendigt hos børn <34 gestationsuger af mødre i antiepileptisk behandling at observere børnene nøje, når moderermælksernæringen etableres. Hvis barnets tilstand er ustabil, kan man indlede ernæring med ammemælk eller moderermælkserstatning, indtil barnets tilstand er tilfredsstillende og stabil.

Der mangler i dag viden om, hvilke eventuelle bivirkninger de nyere antiepileptika medfører hos det nyfødte barn, herunder om disse midlers udskillelse i moderermælk og deraf betinget eventuel virkning på det ammede barn.

Ambulant kontrol

Hvis der ikke er fundet misdannelser og det neonatale forløb er helt ukompliceret, er der ingen behov for ambulant opfølgning i pædiatrisk regi.

Anmeldelse

Alle misdannelser hos børn af mødre i antiepileptisk be-

handling skal anmeldes til Sundhedsstyrelsens Bivirkningsnævn (svarende til, hvad der gælder for alle andre medikamenter). Det er også hensigtsmæssigt at orientere det pågældende medicinalfirma.

Litteratur

1. Delgado-Escueta AV, Janz D. Consensus guidelines: preconception counselling, management, and care of the pregnant woman with epilepsy. *Neurology* 1992; 42 (suppl 5): 149-60.
2. Steegers-Theunissen RPM, Reiner OW, Borm GF, Thomas CMG, Merkus HMWM, Op de Coul DAW et al. Factors influencing the risk of abnormal pregnancy outcome in epileptic women: a multicenter prospective study. *Epilepsy Res* 1994; 18: 261-9.
3. Tanganelli P, Regesta G. Epilepsy, pregnancy and major birth anomalies: an Italian prospective, controlled study. *Neurology* 1992; 42: 89-93.
4. Wisby, Tomson T, Gram L, Sillanpää M, Johannessen SI. Epilepsy and Pregnancy. Peterfield: Wrightson Biomedical Publishing Ltd, 1997.
5. Dravet C, Julian C, Legras C, Magaudda A, Guerrini R, Genton P et al. Epilepsy, antiepileptic drugs, and malformations in children of women with epilepsy: a French prospective cohort study. *Neurology* 1992; 42 (suppl 5): 75-82.
6. Lindhout D, Meinardi H, Meijer JWA, Nau H. Antiepileptic drugs and teratogenesis in two consecutive cohorts: changes in prescription policy paralleled by changes in pattern of malformations. *Neurology* 1992; 42 (suppl 5): 94-110.
7. Elmslie F. *Eur J Pediatr Neurol* 1998; 2: 163-1.
8. Sabers A, Rogvi-Hansen B, Dam M, Fischer-Rasmussen W, Gram L, Hansen M et al. Pregnancy and epilepsy a retrospective study of 151 pregnancies. *Acta Neurol Scand* 1998; 97: 164-70.
9. MRC Vitamin study research. Prevention of neural tube defects: results of the Medical Research Council Vitamin Study. *Lancet* 1991; 338: 131-7.
10. Omtzigt JG, Los FJ, Grobbee DE, Pijpers L, Jahoda MG, Brandenburg H et al. The risk of spina bifida aperta after first trimester valproate exposure in a prenatal cohort. *Neurology* 1992; 42 (suppl 5): 119-25.
11. Samrén EB, van Duijn CM, Koch S, Hiilesmaa UK, Klepel H, Barby 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; 38: 981-90.
12. Rosa FW. Spina bifida in infants of women treated with carbamazepine during pregnancy. *N Engl J Med* 1991; 324: 674-7.
13. Thisted E, Ebbesen F. Malformation, withdrawal manifestations, and hypoglycaemia after exposure to valproate in utero. *Arch Dis Child* 1993; 69: 288-91.
14. Teramo K, Hiilesmaa V, Bardy A, Saarikoski S. Fetal heart rate during a maternal grand mal epileptic seizure. *J Perinat Med* 1979; 7: 3-6.
15. Koch S, Jäger-Roman E, Lösche G, Nau H, Ratin D, Helge H. Antiepileptic drug treatment in pregnant epileptic women: pharmacokinetics and drug side effects in the neonate and neurological outcome at age 6. *Acta Paediatr* 1996; 84: 739-46.