

Fertilitet, kontraception og graviditet hos patienter med epilepsi

Afdelingslæge Jesper Erdal & overlæge Anne Sabers

H:S Rigshospitalet, Neurologisk Klinik, og
Amtssygehuset i Glostrup, Neurologisk Afdeling

Resumé

Prævalensen af epilepsi er ca. 5 pr. 1.000 i den reproduktive alder. Fertilitetsraten er nedsat hos mænd og kvinder med epilepsi, og dette synes at være betinget af en kombination af psykosociale og biologiske faktorer. Seksuel dysfunktion forekommer hyppigt. Koncentrationen af kønshormoner påvirkes af den antiepileptiske behandling. Menstruationsforstyrrelser, polycystiske ovarier og nedsat sæd kvalitet forekommer hyppigere hos henholdsvis kvinder og mænd med epilepsi end hos personer uden epilepsi. Enzyminducerende antiepileptika øger metabolismen af p-piller. Behandling med antiepileptika medfører en 2-3 gange øget forekomst af sværere malformationer hos børn født af kvinder med epilepsi. Rekommandationer i forbindelse med behandlingen af fertile kvinder både før, under og efter graviditet fremlægges.

Epilepsi er en af de hyppigst forekommende neurologiske sygdomme, også hos personer i den reproduktive alder. Den aldersspecifikke prævalens af epilepsi er ca. 5 pr. 1.000 hos 20-40-årige [1], og prævalensen af epilepsi hos gravide ved termin er ca. 4 pr. 1.000 [2], hvilket betyder, at ca. 250 kvinder med epilepsi føder hvert år i Danmark.

Siden 1950'erne har adskillige undersøgelser vist, at mænd og kvinder med epilepsi får færre børn end baggrundsbefolkningen [1, 3, 4]. Man har også i mange år været opmærksom på, at der er en øget forekomst af medfødte malformationer hos børn født af kvinder med epilepsi.

Epilepsi og behandlingen deraf har indflydelse på psykosociale forhold, herunder parforhold, seksualitet, fertilitet, kontraception, reproduktion og graviditet. Disse aspekter har været genstand for mange undersøgelser, og der er i de senere år blevet udfærdiget nationale og internationale konsensus-rapporter og rekommandationer, som er baggrunden for denne oversigtsartikel.

Metode

Der er foretaget en systematisk litteratursøgning i PubMed-databasen samt fremskaffet nationale rapporter og rekommandationer. Søgningen har omfattet en række søgeord for hvert afsnit. Derudover er der foretaget en gennemgang af referencelister på de fundne artikler. Ved den kritisk gennemgang af den relevante litteratur er der lagt særlig vægt på studiernes evidensniveau.

Fertilitet

Både kvinder og mænd med epilepsi får færre børn end baggrundsbefolkningen. I et stort populationsbaseret studie fandt man, at fertilitetsraten i baggrundsbefolkningen var 33% højere end blandt kvinder med epilepsi [1]. I en undersøgelse af personer med epilepsi, der blev sammenlignet med deres raske søskende af samme køn, fandt man, at mænd og kvinder med epilepsi kun havde en odds-ratio på hhv. 0,36 og 0,37 for at have fået børn [4]. Både mænd og kvinder med epilepsi indgik signifikant færre ægteskaber end deres raske søskende, men selv i undergruppen af gifte epilepsipatienter var odds-ratio for at have fået børn reduceret til 0,78 for mænd og 0,42 for kvinder. Den reducerede reproduktion synes at være betinget af en kombination af psykosociale og biologiske faktorer.

Seksualitet

Seksuel dysfunktion rapporteres af 14-50% af kvinder med epilepsi. Der er fundet en øget forekomst af manglende seksuel lyst, dyspareuni, vaginisme og anorgasme hos kvinder med epilepsi i forhold til hos kontrolgrupper [5, 6]. Der er også rapporteret om øget forekomst af seksuel dysfunktion i form af reduceret libido og erektil dysfunktion hos mænd med epilepsi [6, 7]. Fysiologisk er der hos både mænd og kvinder med epilepsi fundet mindre øgning af den genitale blodgennemstrømning ved forevisning af erotiske film end hos kontrolpersoner [8].

Det er vist, at mænd med epilepsi, som behandles med enzyminducerende antiepileptika (AED), hyppigere er seksuelt dysfunktionelle end mænd, som behandles med lamotrigin, og mænd, som ikke er i AED-behandling [9].

Kønshormoner

I mange undersøgelser har man fundet, at behandling med enzyminducerende AED (**Figur 1**) medfører en stigning i *sex hormone binding globulin* (SHBG) og reducerede koncentrationer

Figur 1. Antiepileptikas påvirkning af leverenzyt cytokrom P-450-systemet.

Inducerende	Ikkeinducerende
Fenobarbital	Benzodiazepiner
Fenytoin	Ethosuximid
Carbamazepin	Gabapentin
Oxcarbazepin	Lamotrigin
Primidon	Levetiracetam
Topiramate ^a	Tiagabin
	Valproat
	Vigabatrin

a) Topiramate er en svag inducer. Monoterapi i dosis <200 mg/døgn nedsætter ikke effekten af p-piller, som indeholder 35 mg ethinyløstradiol

Rekommandationer for behandling og kontrol af fertile og gravide kvinder*Alle fertile kvinder*

Vær opmærksom på seksuelle problemer
 Vær opmærksom på tegn på kønshormonelle forstyrrelser
 Giv tidlig og fortløbende information om og vurdering af prævention
 Overvej folinsyretilskud til alle fertile kvinder
 Opfordr til at eventuel graviditet planlægges

Ved graviditetsønske

Færrest mulige AED i lavest mulige dosis og delt på flere daglige doser
 Folinsyretilskud på 5 mg ved behandling med ældre AED, ellers 0,4 mg daglig

Under graviditet

Tæt obstetrisk og neurologisk kontakt
 Folinsyretilskud minimum til og med første trimester

Amning

Opfordrer til at amme uanset AED-behandling
 Vær opmærksom på sedation af barnet, særlig hos præ-mature børn

af den frie fraktion af de henholdsvis mandlige og kvindelige kønshormoner [6, 7].

Der er holdepunkter for, at mænd med temporallapsepilepsi har reducerede koncentrationer af både frit testosteron og totaltestosteron i forhold til patienter med andre former for epilepsi [10]. Undersøgelser af de hypothalamiske og hypofysære kønshormoner har vist meget varierende fund uden noget konsistent mønster. Der er tale om små materialer.

Menstruationsforstyrrelser

Menstruationsforstyrrelser, oftest i form af uregelmæssig menstruation eller anovulatoriske cykli, forekommer signifikant hyppigere hos kvinder med epilepsi end hos kontrolpersoner [11, 12]. I de senere år er man blevet opmærksom på, at der er en forøget forekomst af polycystiske ovarier hos kvinder med epilepsi. I nogle studier har man fundet, at dette især er tilfældet for kvinder, der er i behandling med valproat. Kvinder behandlet med valproat har også en overhyppighed af menstruationsforstyrrelser [11-14]. Internationale ekspertgrupper har lavet anbefalinger til udredning og håndtering af fertilitetsforstyrrelser hos kvinder med epilepsi [14, 15].

Sædkvalitet

I 1975 publicerede en dansk gruppe den første undersøgelse af sædkvaliteten hos mænd med epilepsi [16]. Af 47 sædprøver

var kun to normale i forhold til laboratoriets referenceværdier, mens de øvrige viste reducerede værdier, der var forenelig med nedsat fertilitet. Siden er der blevet publiceret enkelte undersøgelser, hvori man har vist, at mænd med epilepsi, der behandles med carbamazepin, oxcarbazepin og valproat, har reduceret sædkvalitet i forhold til kontrolgrupper af raske mænd [17, 18].

Kontrception

I en undersøgelse har man vist, at mindre end halvdelen af engelske kvinder med epilepsi var klar over, at AED kan påvirke metaboliseringen af p-piller [19]. I en spørgeskemaundersøgelse har man fundet, at også amerikanske neurologer og gynækologers viden om denne interaktion er meget ringe [20]. Mere end halvdelen af graviditeter hos kvinder med epilepsi er ikke planlagte, og svigtende effekt af p-piller er en hyppig årsag [21]. Unge kvinder med epilepsi bør derfor regelmæssigt, og allerede inden de er seksuelt aktive, få information om kontrception og graviditet [22].

P-piller (kombinationspræparater)

AED, der inducerer det hepatiske enzymssystem (**Tabel 1**), øger metaboliseringen af østrogen, hvilket medfører risiko for p-pille-svigt. Ved behandling med enzyminducerende AED anbefales der derfor højdosis-p-piller, som indeholder minimum 50 µg ethinyl østradiol [23]. I tilfælde af gennembrudsblødninger må dosis øges til 75-100 µg, eller der må skiftes til anden type prævention. Ikkeenzyminducerende AED påvirker ikke effekten af p-piller. Kombinerede p-piller kan øge eliminationen af lamotrigin med op til 50% [24]. Dette bør man være opmærksom på ved start på eller ophør af p-pillebrug. Serumkoncentrationen af lamotrigin kan monitoreres med henblik på evt. dosisjustering.

Gestagenpræparater, herunder postcoital kontrception

Effekten af rene gestagenpræparater herunder progesteronimplantater er usikker ved samtidig brug af enzyminducerende AED. Medroxyprogesteronacetat som depotinjektion kan benyttes, men intervallet mellem injektionerne bør reduceres fra 12 uger til ti uger [25]. Den vanligt anbefalede dosis af levonorgestrel på 750 + 750 µg til postcoital kontrception er muligvis ikke sufficient ved samtidig brug af enzyminducerende AED. Indtil dette er afklaret nærmere, anbefales det i et skotsk referenceprogram at øge dosis til 1.500 + 750 µg [25].

Graviditet og fødsel

Langt størstedelen af kvinder med epilepsi gennemfører normale ukomplicerede svangerskaber og fødsler og føder sunde og raske børn. Alvorlige komplikationer forekommer sjældent, men er dog hyppigere end hos baggrundsbefolkningen. Dette skyldes såvel epilepsien som behandlingen med AED. Medicinsk behandling af gravide kvinder med epilepsi er derfor en vanskelig balancegang mellem risici for mor og risici for barn.

VIDENSKAB OG PRAKSIS | OVERSIGTSARTIKEL

Epilepsiens indvirkning på graviditeten

I den seneste opgørelser fra et tertiært obstetrisk center har man, i modsætning til tidligere, ikke fundet øget forekomst af svangerskabskomplikationer hos kvinder med epilepsi [26].

Der foreligger flere undersøgelser af, hvordan enkeltstående epileptiske anfald hos den gravide påvirker fosteret. Generaliserede tonisk-kloniske krampeanfald medfører transient hypoksi, mens der ikke er holdepunkter for, at fosteret påvirkes ved andre anfaldstyper. En international ekspertgruppe gennemgik materialet i 2003 og fandt ikke holdepunkter for nogen langtidspåvirkning af fosteret [27]. Anderledes forholdet det sig ved konvulsiv status epilepticus, hvor fosterdød er beskrevet i ca. 50% af tilfældene [28].

Der er selvfølgelig også risici i form af faldtraumer og andre ulykker i forbindelse med epileptiske anfald. Blandt gravide kvinder i Storbritannien i perioden 1997-1999 forekom der 136 dødsfald, der ikke var relateret til obstetriske komplikationer, af dem var de ni (6,6%) relateret til epilepsi. Heraf var tre drukneulykker og tre mulige tilfælde af pludselig uventet død (*sudden unexpected death in epilepsy*, SUDEP) [29]. Risikoen for SUDEP er højere hos patienter med dårligt kontrolleret epilepsi.

Det anbefales derfor, at kvinder med aktiv epilepsi fortsætter deres AED-behandling under graviditeten, og at kvinder, der overvejer at ophøre med behandlingen, informeres om ovenstående risici.

Graviditetens indvirkning på epilepsien

Ca. en fjerdedel af gravide med epilepsi får en øget anfaldshyppighed under graviditeten [30]. Dette skyldes blandt andet et fald i serumkoncentrationen af AED som følge af øget metabolisme, vægtøgning og medicinsvigt f.eks. ved hyperemesis gravidarum.

Ved behandling med lamotrigin ses der et særligt stort fald i serumkoncentrationen på >50% gradvist i løbet af graviditeten [31]. Det er derfor ofte nødvendigt at øge dosis af AED under graviditeten. Epileptiske anfald forekommer i forbindelse med fødslen hos 1-4% og hos yderligere 1-2% inden for det første døgn efter fødslen [30, 32].

Teratogenicitet

Medfødte malformationer forekommer hyppigere hos børn født af kvinder med epilepsi end hos børn født i baggrundsbefolkningen.

I en metaanalyse af ti tidligere studier med tilsammen 400 gravide epilepsipatienter, der ikke var i behandling med AED under graviditeten, fandt man ikke tegn på, at epilepsi per se medfører en øget hyppighed af malformationer [33]. Overhyppigheden af malformationer relateres til behandling med AED.

Antiepileptika og medfødte malformationer

I adskillige prospektive studier har man vist, at kvinder med epilepsi, som behandles med de ældre AED (fenytoin, fenobarbital, carbamazepin og valproat), har 2-3 gange større ri-

siko for at få et barn med sværere medfødte malformationer end kvinder i baggrundsbefolkningen [25]. Det svarer til, at 4-8% af børn født af mødre med epilepsi har sværere misdannelser. De hyppigst forekommende sværere malformationer er læbe-gane-spalter, hjerteanomalier, urinvejsmalformationer og neuralrørsdefekter.

Præliminære resultater fra et landsdækkende prospektivt studie i Storbritannien (The UK Epilepsy Pregnancy Registry) baseret på 2.028 graviditeter har vist, at der er en gennemsnitlig risiko for sværere medfødte malformationer ved monoterapi på 4%, ved polyterapi på 6,3% og for ubehandlede på 0,9%. Risikoen ved behandling med carbamazepin var 2,3% og med valproat 7,2% [30].

I en metaanalyse af 16 prospektive studier med 1.255 kvinder, der blev behandlet med carbamazepin i graviditeten, fandt man, at risikoen for sværere medfødte malformationer hos børn født af kvinder i behandling med carbamazepin i monoterapi var 5,3% og 2,3% hos børn født af kontrolpersoner ($p < 0,01$). Ved behandling med carbamazepin i kombination med et andet AED steg risikoen til 8,6% og ved polyterapi til 18,8%. Særlig var kombinationen af carbamazepin, valproat og fenemal forbundet med en høj risiko for teratogenicitet på over 30% [34].

Neuralrørsdefekter optræder hos ca. 3% af børn født af mødre i valproatbehandling og hos ca. 1% af børn født af mødre i carbamazepinbehandling [25].

Det såkaldte føtale AED-syndrom defineret ved dysmorf ansigtsform, andre større og mindre malformationer og eventuel forsinket intellektuel udvikling er observeret ved eksponering for alle de ældre AED. Sammenhængen er ikke entydig, og også genetiske forhold kan gøre sig gældende [25].

På nuværende tidspunkt foreligger der ikke tilstrækkelig evidens for at vurdere den mulige teratogene risiko ved anvendelse af de nyere AED (oxcarbazepin, vigabatrin, lamotrigin, gabapentin, tiagabin, topiramid og levetiracetam).

I mindre studier har man peget på, at lamotrigin i monoterapi kan være mindre teratogent end de ældre AED, specielt valproat [35, 36]. Der er dog endnu ikke evidens for at anbefale et AED frem for et andet. Flere igangværende nationale og internationale prospektive studier kan forhåbentligt give os yderligere viden inden for de nærmeste år.

Antiepileptika og påvirkning af barnets kognitive udvikling

I flere studier har man fokuseret på den intellektuelle udvikling hos børn af mødre med epilepsi, men resultaterne er vanskelige at tolke på grund af stor variation i metode, herunder den alder, hvori børnene er undersøgt [37, 38].

I et nyere studie har man vist, at særlig den sproglige udvikling er påvirkelig for eksponering af AED. Man fandt, at behandling med valproat og AED i polyterapi gav signifikant højere risiko for nedsat sproglig intelligens, mens carbamazepin i monoterapi ikke syntes at påvirke sprogfunktionen [38].

Folinsyre

I store randomiserede undersøgelser har man vist, at et dagligt tilskud af folinsyre reducerer forekomsten af neuralrørsdefekter i baggrundsbefolkningen. Neuralrøren omdannes i fosterstadiet til det lukkede neuralrør allerede på 20.-26. dagen, hvorfor tilskud af folinsyre bør påbegyndes inden graviditeten.

Da de fleste ældre AED (fenytoin, fenobarbital, carbamazepin og valproat) har en kendt folinsyreantagonistisk effekt, anbefales det at give tilskud på 5 mg folinsyre daglig til kvinder, som behandles med ældre AED og ønsker at blive gravide. Kvinder, der behandles med nyere AED anbefales at tage 0,4 mg folinsyre daglig. Der er ikke udført studier, der understøtter denne anbefaling.

Da mange graviditeter ikke er planlagte, bør det diskuteres med alle kvinder med epilepsi i den fødedygtige alder, om der er indikation for tage tilskud af folinsyre [2].

Amning

Det anbefales generelt, at kvinder som behandles med AED, ammer deres børn. Dette er i langt de fleste tilfælde helt uden problemer hos fuldbårne børn [2]. Koncentrationen af AED i modermælk varierer fra præparat til præparat, således at koncentrationen er lavest (< 40% af moderens plasmakoncentration) ved de præparater, der er højt proteinbundne (dvs. fenytoin, carbamazepin, valproat og tiagabin) og højest ved primidon og ethosuximid (> 70%) [39]. I et mindre studie har man vist, at topiramatkoncentrationen i modermælk er på 69-89% af serumkoncentrationen hos moderen, men at serumkoncentrationen hos det ammede barn kun er 10-20% af moderens [40]. For de øvrige AED (fenemal, carbamazepin, oxcarbazepin og lamotrigin) er ammemælk/maternel plasmakoncentration højst 60%. Hos præmature børn med en umoden hepatisk funktion kan der ske en akkumulation af AED. I tilfælde af at barnet f.eks. virker sederet eller ikke tager på, kan det være nødvendigt at holde pause med eller indstille amningen.

Rekommandationer

I denne oversigtsartikel beskrives den aktuelle viden om forstyrrelser i forhold til fertilitet, seksualitet, kønshormoner, kontrception, graviditet og fødsel hos patienter med epilepsi. Generelt er vor viden om, hvordan vi skal håndtere disse forstyrrelser, mangelfuld.

Der foreligger flere udenlandske referenceprogrammer og rekommandationer for information, kontrol og behandling af gravide kvinder med epilepsi [2, 15, 25, 30]. Et dansk referenciprogram, der bl.a. omhandler dette, er under udarbejdelse.

Korrespondance: *Jesper Erdal*, Neurologisk Klinik, H:S Rigshospitalet, DK-2100 København Ø. E-mail: erdal@rh.dk

Antaget: 24. september 2004
Interessekonflikter: Ingen angivet

Ovenstående artikel hviler på en større litteraturgennemgang end litteraturlisten 40 numre. Oplysninger om denne baggrundslitteratur kan fås fra forfatterne.

Litteratur

- Wallace H, Shorvon SD, Tallis R. Age-specific incidence and prevalence rates of treated epilepsy in an unselected population of 2,052,922 and age-specific fertility rates of women with epilepsy. *Lancet* 1998;352:1970-3.
- Practice parameter: management issues for women with epilepsy (summary statement). Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 1998;51:944-8.
- Webber MP, Hauser WA, Ottman R et al. Fertility in persons with epilepsy: 1935-1974. *Epilepsia* 1986;27:746-52.
- Schupf N, Ottman R. Likelihood of pregnancy in individuals with idiopathic/cryptogenic epilepsy: social and biologic influences. *Epilepsia* 1994;35:750-6.
- Morrell MJ, Gouldner GT. Self-reported sexual function and sexual arousability in women with epilepsy. *Epilepsia* 1996;37:1204-10.
- Lambert M. Seizure, hormones and sexuality. *Seizure* 2001;10:319-40.
- Murialdo G, Galimberti CA, Fonzi S et al. Sex hormones and pituitary function in male epileptic patients with altered or normal sexuality. *Epilepsia* 1995;36:360-5.
- Morrell MJ, Sperling MR, Stecker M et al. Sexual dysfunction in partial epilepsy: a deficit in physiological sexual arousal. *Neurology* 1994;44:243-7.
- Herzog AG, Drislane FW, Schomer DL et al. Differential effects of antiepileptic drugs on sexual function and reproductive hormones in men with epilepsy: interim analysis of a comparison between lamotrigine and enzyme-inducing antiepileptic drugs. *Epilepsia* 2004;45:764-8.
- Bauer J, Blumenthal S, Reuber M et al. Epilepsy syndrome, focus location, and treatment choice affect testicular function in men with epilepsy. *Neurology* 2004;62:243-6.
- Svalheim S, Tauboll E, Bjornenak T et al. Do women with epilepsy have increased frequency of menstrual disturbances? *Seizure* 2003;12:529-33.
- Betts T, Yarrow H, Dutton N et al. A study of anticonvulsant medication on ovarian function in a group of women with epilepsy who have only ever taken one anticonvulsant compared with a group of women without epilepsy. *Seizure* 2003;12:323-9.
- Isojärvi JI, Laatikainen TJ, Pakarinen AJ et al. Polycystic ovaries and hyperandrogenism in women taking valproate for epilepsy. *N Engl J Med* 1993;329:1383-8.
- Meo R, Bilo L. Polycystic ovary syndrome and epilepsy. *Drugs* 2003;63:1185-227.
- Bauer J, Isojärvi JI, Herzog AG et al. Reproductive dysfunction in women with epilepsy: recommendations for evaluation and management. *J Neurol Neurosurg Psychiatr* 2002;73:121-5.
- Christiansen P, Deigaard J, Lund M. Potens, fertilitet og kønshormonudskillelse hos yngre mandlige epilepsilidende. *Ugeskr Læger* 1975;137:2402-5.
- Roste LS, Taubøll E, Haugen TB et al. Alterations in semen parameters in men with epilepsy treated with valproate or carbamazepine monotherapy. *Eur J Neurol* 2003;10:501-6.
- Isojärvi JI, Löfgren E, Juntunen KS et al. Effect of epilepsy and antiepileptic drugs on male reproductive health. *Neurology* 2004;62:247-53.
- Bell GS, Nashif L, Kendall S et al. Information recalled by women taking antiepileptic drugs for epilepsy: a questionnaire study. *Epilepsy Res* 2002;52:139-46.
- Krauss GL, Brandt J, Campbell M et al. Antiepileptic medication and oral contraceptive interactions: a national survey of neurologists and obstetricians. *Neurology* 1996;46:1534-9.
- Fairgrieve SD, Jackson M, Jonas P et al. Population based, prospective study of the care of women with epilepsy in pregnancy. *BMJ* 2000;321:674-5.
- Crawford P, Hudson S. Understanding the information needs of women with epilepsy at different lifestages: results of the »Ideal World« survey. *Seizure* 2003;12:502-7.
- Crawford P. Interactions between antiepileptic drugs and hormonal contraception. *CNS Drugs* 2003;16:263-72.
- Sabers A, Øhman I, Christensen J et al. Oral contraceptives reduce lamotrigine plasma levels. *Neurology* 2003;61:570-1.
- Scottish Intercollegiate Guidelines Network. Diagnosis and management of epilepsy in adults. A national clinical guideline. www.sign.ac.uk/september2004
- Richmond JR, Krishnamoorthy P, Andermann E et al. Epilepsy and pregnancy: an obstetric perspective. *Am J Obstet Gynecol* 2004;190:371-9.
- Barrett C, Richens A. Epilepsy and pregnancy. *Epilepsy Res* 2003;52:147-87.
- Teramo K, Hiilesmaa VK. Pregnancy and fetal complications in epileptic pregnancies. I: Janz D, Dam M, Richens A et al, eds. *Epilepsy, pregnancy and the child*. New York: Raven Press, 1982:53-9.
- Why mothers die 1997-1999. The Confidential Enquiries into Maternal Deaths in the United Kingdom. London: Department of Health, 2000.
- National Institute for Clinical Excellence. The diagnosis and management of the epilepsies in adults and children in primary and secondary care. www.nice.org.uk/marts2004.

31. Tran TA, Leppik IE, Blesi K et al. Lamotrigine clearance during pregnancy. *Neurology* 2002;59:251-5.
32. Katz JM, Devinsky O. Primary generalized epilepsy: a risk factor for seizures in labor and delivery? *Seizure* 2003;12:217-9.
33. Fried S, Kozar E, Nulman I et al. Malformation rates in children of women with untreated epilepsy: a meta-analysis. *Drug Saf* 2004;27:197-202.
34. Matalon S, Schechtman S, Goldzweig G et al. The teratogenic effect of carbamazepine: a meta-analysis of 1255 exposures. *Reproduc Tox* 2002;16:9-17.
35. Tennis P, Eldridge RR. International Lamotrigine Pregnancy Registry Scientific Advisory Committee. Preliminary results on pregnancy outcomes in women using lamotrigine. *Epilepsia* 2002;43:1161-7.
36. Sabers A, Dam M, Rogvi-Hansen B et al. Epilepsy and pregnancy: lamotrigine a main drug used. *Acta Neurol Scand* 2004;109:9-13.
37. Adab N, Jacoby A, Smith D et al. Additional educational needs in children born to mothers with epilepsy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2001;70:15-21.
38. Gaily E, Kantola-Sorsa E, Hiilesmaa V et al. Normal intelligence in children with prenatal exposure to carbamazepine. *Neurology* 2004;62:28-32.
39. Pennel PB. Antiepileptic drug pharmacokinetics during pregnancy and lactation. *Neurology* 2003;61(suppl 2):S35-42.
40. Øhman I, Vitols S, Luef G et al. Topiramate kinetics during delivery, lactation, and in the neonate: preliminary observations. *Epilepsia* 2002;43:1157-60.

Antiepileptisk behandling af voksne med epilepsi

Reservelæge Jakob Christensen

Århus Universitetshospital, Århus Sygehus,
Neurologisk Afdeling og Klinisk Farmakologisk Afdeling

En lang række antiepileptika er blevet introduceret i Danmark i løbet af de seneste 10-15 år. Selv om antiepileptika finder anvendelse ved tilstande som f.eks. bipolær sindslidelse og neuropatiske smerter, anvendes de primært til personer med epilepsi. Valg af antiepileptisk behandling er en individuel vurdering, hvor det er vigtigt nøje at vurdere effekt og bivirkninger. Samtidig bør det sikres, at den antiepileptiske behandling er forenelig med patientens øvrige medicinske behandling.

Effektivitet

Effekten af antiepileptisk medicin afhænger stærkt af, om patienterne er personer med nydiagnosticeret epilepsi eller personer med fortsatte epileptiske anfald (refraktær epilepsi). Omkring 50% af patienterne vil blive anfaldsfri på det første antiepileptikum, de sættes i behandling med, men denne succesrate falder til omkring 10% blandt patienter, som ikke er blevet anfaldsfri på de to første antiepileptika [1]. Effekten af den antiepileptiske behandling er også afhængig af, om det drejer sig om patienter med generaliseret epilepsi (der primært er på formodet genetisk basis) eller fokal epilepsi (som oftest skyldes en strukturel abnormitet). Patienter med generaliseret epilepsi har ca. 75%'s sandsynlighed for anfaldsfrihed i modsætning til patienter med fokal epilepsi, der har ca. 60%'s sandsynlighed for anfaldsfrihed [1]. Når effektiviteten af antiepileptika skal vurderes, vil det derfor være naturligt at inddele dem efter, om de tilgrundliggende studier involverer patienter med refraktær eller nydiagnosticeret epilepsi, og om det drejer sig om patienter med generaliseret eller fokal epilepsi (Tabel 1).

Den hyppigste form for epilepsi er fokal epilepsi, og da denne type epilepsi yderligere er vanskeligst at behandle, har hovedparten af studierne været udført med denne gruppe af patienter. De fleste studier har været placebokontrollerede *add-on*-studier, hvor placebo eller forsøgsmedicin tillægges patientens vanlige antiepileptiske behandling [2]. I disse *add-on*-studier er alle de nye antiepileptika (gabapentin, lamotrigin, levetiracetam, tiagabin, topiramate og oxcarbazepin) effektive på linje med de etablerede antiepileptika (carbamazepin, phenytoin, phenobarbital/primidon og valproat) (Tabel 1) [2]. Langt færre studier omfatter patienter med refraktær generaliseret epilepsi [2]. Ud over de etablerede antiepileptika er

Tabel 1. Evidensbaseret behandling af henholdsvis fokal og generaliseret epilepsi blandt nydiagnosticerede og behandlingsrefraktære voksne med epilepsi.

	Nydiagnosticeret epilepsi ^a	Refraktær epilepsi
Fokal epilepsi	Carbamazepin Phenytoin Phenobarbital/ primidon Oxcarbazepin Topiramate Valproat Gabapentin Lamotrigin	Carbamazepin Phenytoin Phenobarbital/ primidon Oxcarbazepin Topiramate Valproat Gabapentin Lamotrigin Levetiracetam Tiagabin
Generaliseret epilepsi	Carbamazepin ^b Phenytoin ^b Phenobarbital/ primidon Valproat Lamotrigin	Carbamazepin ^b Phenytoin ^b Phenobarbital/ primidon Valproat Topiramate Lamotrigin

- a) Topiramate og oxcarbazepin er effektive i blandede populationer af patienter med nydiagnosticeret fokal eller generaliseret epilepsi.
- b) Anvendes primært til behandling af patienter med fokal epilepsi pga. risiko for forværring af absencer og myoklonier hos patienter med generaliseret epilepsi.