

**Epilepsi hos kvinner -  
Hvordan er oppfølgingen fra  
Nevrologisk Avdeling, UNN?**

**5. års oppgave, Stadium IV – medisinstudiet i Tromsø - 2003**

Stein-Vegar Johansen, Kull-98

**Veileder:**

Overlege/1.Amanuensis,  
dr.med Margitta Kampman,  
Nevrologisk avd. UNN/IKM

Tromsø 15.09.2003

<b><u>Innhold</u></b>	<b>Side</b>
<b>Sammendrag .....</b>	<b>3</b>
<b>Introduksjon.....</b>	<b>4</b>
Prevensjon	4
Graviditet	5
Folinsyremangel generelt	6
Beintetthet	7
Undersøkelse 2002	7
<b>Materiale og metode.....</b>	<b>8</b>
Journalgjennomgang	8
Spørreundersøkelsen	9
<b>Resultater.....</b>	<b>9</b>
Journalgjennomgang	9
Prevensjon	9
Oppfølging av gravide	10
Folinsyre	11
Beinskjørhet	12
Spørreundersøkelsen	12
Prevensjon	12
Informasjon om folinsyre, beinskjørhet..	12
Kosttilskudd	13
<b>Diskusjon.....</b>	<b>13</b>
Prevensjon	13
Oppfølging av gravide	14
Folinsyre/beinskjørhet	15
Kosttilskudd	16
Spørreskjemaundersøkelse	16
<b>Konklusjon.....</b>	<b>17</b>
<b>Litteratur.....</b>	<b>18</b>
<b>Vedlegg</b>	
Kopi av spørreskjema	19

## Sammendrag

Det er mange utfordringer ved oppfølgingen av kvinner med epilepsi som krever en god tjeneste ved nevrologiske avdelinger. Vi har vurdert hvordan dette fungerer ved Nevrologisk avdeling, UNN ved å følge opp journalgjennomgangen gjort i 2002. Vi har gått gjennom journalnotater i perioden mars-02 til februar-03 på kvinner med epilepsi som behandles ved UNN. Vi har dessuten sendt ut spørreskjema og fått utfylte svar fra 112 kvinner som er eller har vært behandlet i Helseregion Nord. Med dette har vi forsøkt å finne ut hvordan pasienter følges opp i praksis i forhold til retningslinjene.

Kunnskap om folinsyre i pasientgruppen er høy men kunne fortsatt vært bedre. Dette antydes også i den lave andelen av journalnotater som beskriver dette som tema. Data fra spørreundersøkelsen viser at flere har fått informasjon enn det som er registrert i journalnotatene.

Den lave andelen av pasienter som har fått informasjon om beinskjørhet antyder lite kunnskap om denne bivirkningen.

Prevensjon er tatt opp i et fåtall av konsultasjonene. Der er likevel en liten tendens til økt bevissthet rundt dette tema. Kvinner som bruker enzyminduserende antiepileptika bør få informasjon om faren for p-pille svikt. Ved overgang til bruk av det ikke-enzyminduserende AED lamotrigin unngår man dette problemet

Kontroller av graviditeter virker å gå i retning av å være mer fullstendig. Nå får en større andel av pasientene gjennomført anatomisk ultralyd og nesten alle bruker folinsyretilskudd før graviditeten og under første trimester. En ser at notatene i journalene beskriver i større grad de viktige sidene ved graviditet hos kvinner med epilepsi. Andel planlagte graviditeter har også økt i periode II og III i forhold til periode I. Undersøkelsen bærer preg av at det er mer bevissthet rundt problemstillingen epilepsi og graviditet.

Undersøkelsene bærer preg av at det bør jobbes videre med å forbedre omsorgen for kvinner med epilepsi

## **Introduksjon**

Epilepsi er en relativt vanlig sykdom med en prevalens på 0,4 til 1%. Fordelingen mellom kjønnene er omtrent likt, og ca. 25% av sykdomsgruppen regnes å være kvinner i fertil alder (1). At det er spesielle hensyn å ta for kvinner som har epilepsi er et velkjent problem innen dagens medisin. Både selve sykdommen og behandling mot anfall med antiepileptiske medikamenter (AED) er ekstra kompliserende faktorer i behandling av kvinner, spesielt ved graviditet (2).

### **Prevensjon**

Enzyminduserende AED (fenobarbital, primidon, fenytoin, carbamazepin) er kjent for øke metabolismen av bl.a. kjønnshormoner. Disse medikamentene induserer det hepatiske enzymet CYP450 3A4 som hydroksylerer østrogen til inaktive metabolitter, og reduserer dermed også serumkonsentrasjonen av hormonelle antikonsepsjonsmidler. Topiramate påvirker også metabolismen av kjønnshormoner og kan føre til p-pille svikt. Gjennombruddsblødninger ved bruk av slik prevensjon gir mistanke om for lave hormonverdier. Dette gir spesielle krav ved bruk av hormonell antikonsepsjon, hvor man ved bruk av p-piller bør bruke merker inneholdende minst 50 $\mu$ g østrogen (2). Ved bruk av p-sprøyte anbefales et intervall på 10 uker (vanligvis 12). Hormonimplantat anbefales ikke ved samtidig bruk av enzyminduserende AED. Hormonspiral derimot, som utnytter den lokale hormonelle effekten, ser ikke ut til å ha redusert effekt hos pasienter som bruker enzyminduserende AED (3).

## Graviditet

Ved behandling av gravide kvinner står man også overfor et problem. Epileptiske anfall kan på sin side ha alvorlige effekter på fosteret, men de medikamentene man bruker for å forebygge anfall kan også skade fosteret (2). De aller fleste svangerskap hos kvinner med epilepsi er helt normale (>90%), men det er vist en 2-3 ganger økt risiko for at de får barn med misdannelser (4-8%) (2). AED ser ut til å kunne ha en direkte teratogen effekt på fosteret, men den mest studerte mekanismen bak misdannelser er forstyrrelse av folinsyremetabolismen. Folinsyre er involvert i DNA og RNA syntese, og gravide kvinner vil derfor ha økt behov for dette vitaminet (1). Folinsyre er kofaktor i omdanning av homocystein til methionin, og folinsyremangel vil derfor gi økt mengde homocystein (4). Enzyminduserende AED og valproat har ved studier vist å senke konsentrasjonen av folinsyre i serum hos mennesker (1). I studier hvor man har gitt tilskudd av folinsyre til gravide kvinner, og kvinner som kan bli gravid, er det påvist redusert insidens av neuralrørsdefekter. Folinsyretilskudd har vært forsøkt anbefalt til hele den fertile kvinnelige befolkning (Statens ernæringsråd 1998), uten at resultatene har vært tilfredsstillende (5,6). Til kvinner med epilepsi anbefales det i dag, som til alle kvinner, 0.4mg folinsyre daglig i minst en måned før planlagt graviditet og gjennom hele første trimester. Kvinner som bruker enzyminduserende AED eller valproat anbefales 4mg folinsyre daglig i samme periode (2), selv om det ikke er dokumentert at folinsyretilskudd forebygger neuralrørsdefekter hos kvinner som bruker AED.

Forskning rundt den direkte teratogene effekten av AED har i det siste pekt mot at AED kan indusere iskemiepisoder hos fosteret, fulgt av reperfusjon med dannelse av toksiske og reaktive radikaler. Flere AED blokkerer spenningsstyrte K- og Na-kanaler, og eksperimenter hos dyr har vist at disse kan gi temporære kardiale arytmier og hjertestans hos fosteret i første trimester (2).

Hos kvinner som bruker enzyminduserende antiepileptika sees en økt nedbrytning av vitamin-D og vitamin K. Dette kan henholdsvis føre til hypokalsemi og reduksjon i vitamin-K avhengige koagulasjonsfaktorer, og dermed neonatal blødningstendens. Derfor anbefales vitamin-D tilskudd under hele graviditeten, og vitamin-K tilskudd daglig den

siste måneden av svangerskapet, samt en 1mg intramuskulær injeksjon av vitamin K til barnet rett etter fødselen (2,7).

Epileptiske anfall på sin side kan også ha skadelig effekt på fosteret. Anfall i første semester har vist økt risiko for malformasjoner hos barnet. Generaliserte tonisk-kloniske anfall øker risikoen for hypoksemi og acidose hos fosteret, så vel som skade fra traume. Det er også sett at anfall under graviditet øker risikoen for utviklingsforsinkelse hos barnet, både vekst og mental utvikling. Status epilepticus kan være livstruende for både fosteret og mor. Generelle anfall under fødselen kan ha negativ effekt på barnets pulsfrekvens (7).

Det er kjent at graviditet endrer noe på farmakokinetikken hos mor. Bl.a øker væskevolumet, og proteinbindingen. 15-20% får derfor forværret anfallssituasjon under graviditet. Dette fører til at en bør man måle den frie, aktive fraksjonen av preparatet når man gjør serumspeil av medikamenter. Dette bør følges nøye spesielt hos kvinner som ikke er helt anfallsfri og hos de som får forværret anfallssituasjonen under svangerskapet. Klinikken skal likevel være hovedgrunlaget for doseendring hos mor (økt anfall, aura osv.). Man må dessuten ta hensyn til at fysiske og psykososiale forhold rundt svangerskapet og fødsel, med søvnmangel, kvalme og oppkast, medikamentvegring (av og til autoseponering) og hormonelle endringer kan innvirke på anfallssituasjonen (2).

Balanse mellom lavest mulige effektive dose og anfallsfrihet er derfor viktig hos fertile kvinner som behandles for epilepsi. Det er laget retningslinjer for dette. Blandt annet anbefales revurdering av diagnose med mulig seponering eller omlegging av AED til et mindre potent teratogent medikament. Om mulig bør man tilstrebe monoterapi og lavest mulig terapeutisk dose av det valgte medikament. Ved familiær disposisjon for nevrالرrørdefekt bør valproat og carbamazepin unngås (2).

### **Folinsyremangel generelt**

I tillegg til betydning i graviditeten har folinsyremangel også vist å gi økt risiko for depresjon, kognitive problemer, økt risiko for demens, megaloblastisk anemi og hjerte-kar lidelser (8).

### **Beintetthet.**

Studier har vist at kvinner med epilepsi er mer utsatt for sykdommer som osteoporose og osteomalaci. Forskjellige studier har indikert at AED, enzyminduserende eller ikke, har ugunstig effekt på kalsium- og beinmetabolisme. En teori foreslår at enzyminduserende AED kan øke nedbrytning av aktivt vitamin-D til inaktive metabolitter. Dette senker konsentrasjonen av aktivt vitamin-D som igjen fører til nedsatt opptak av kalsium i tarm, økning i PTH, og mobilisering av kalsium fra beinvev. Ved studier har en fått inntrykk av at fenyton og carbamazepin dessuten har en direkte hemmende effekt på beindannelse som en medvirkende faktor til dårlig beinhelse. Litteraturen beskriver også økt risiko for frakturer hos pasienter som bruker AED, men man må ta i betraktning at epilepsi i seg selv bidrar til økt risiko i forbindelse med anfall (9).

Dette er likevel noe uklart da forskning på dette området har gitt noe motsridende resultater. Likevel er det bevist bedring i beintetthet etter tilskudd med vitamin-D, noe som antyder at adekvat vitamin-D inntak er viktig hos epileptikere. Det anbefales at en ut fra pasientens egen risikoprofil hvor en tar med andre risikofaktorer (lite mosjon, røyking, høyt alkoholforbruk, langvarig bruk av glukokortikoider, østrogendefekt, høy alder, lav kroppsvekt, lite kalsium i kost, kaukaser eller asiatisk rase) bør vurdere å utrede med s-vitamin-D, serum-kalsium, PTH nivå og beintetthetsmålinger, og ut fra disse resultater vurdere om man skal iverksette behandling (9,10).

### **Undersøkelse i 2002**

Det ble i en undersøkelse i 2002 studert journalene til kvinnelige pasienter med epilepsi i fertil alder som har vært behandlet ved nevrologisk avdeling, UNN i perioden oktober-99 til mars-02. Det ble fokusert på hvor god informasjon det er gitt til disse kvinnene fra Nevrologisk avdeling. Konklusjonen fra denne undersøkelsen var at det ikke er tilstrekkelig oppfølging av fertile kvinner med epilepsi fra legene som har ansvaret for dette (11). I november 2001 ble det laget lokale retningslinjer for oppfølging av kvinner med epilepsi. Dette er tilgjengelig på data og ble delt ut til alle leger. Det er i juni-02 gitt undervisning med tilbakemelding om resultatene fra journalgjennomgangen i 2002.

Vår undersøkelse er en oppfølging av journalgjennomgangen i 2002 og resultatene vil bli sammenlignet. Vi har i tillegg laget en spørreundersøkelse da vi vet at det sannsynligvis samtales om flere tema under en konsultasjon enn det som nevnes i journalnotatet.

## **Materiale og metode**

Vårt utvalg tar utgangspunkt i alle kvinner i alderen 16-40 år med ICD-10 diagnosekode G40.1 - G40.9 som har vært i kontakt med nevrologisk avdeling på UNN.

### **Journalgjennomgang**

Til denne journalgjennomgangen ble det brukt journalsystemet DocuLive på UNNs datanett. Det ble gått gjennom journalene til 118 kvinner som hadde registrert kontakt med nevrologisk avdeling eller poliklinikk på sykehuset i perioden 1/3-2002 til 28/2-2003. Vi registrerte da i hvilken grad det var notert i journalnotatet om lege hadde snakket med pasienten om prevensjon, graviditet, vitamin-D/beinskjørhet og folinsyre. Det ble dessuten registrert hvilket AED pasienten bruker, om pasienten bruker P-pille og hvilket merke, bruk av folinsyre, vitamin-D eller kalsium, om pasienten hadde vært anfallsfri det siste år og eventuell komorbiditet. Via kontaktoversikten i DocuLive ble det registrert om pasientene har vært gravide, født, utført provosert abort eller vært til genetisk veiledning. Her kan data være ufullstendig dersom pasientene har benyttet lokalsykehus.

Vi har gått gjennom blodprøvesvar til alle disse pasientene i samme periode. Til dette ble blodprøvesystemet PAS benyttet. Følgende blodprøver ble registrert: folinsyre, vitamin-B12, homocystein, ALP, PTH, kalsium, ionisert kalsium og fosfat. Svarene fra denne gjennomgangen ble sammenlignet med tilsvarende journalgjennomgang gjort i 2002.

For de pasientene som var gravide eller fødte i perioden, har det blitt hentet ut ekstra opplysninger fra f.eks journalnotat fra kvinneklinikken for å finne ut om de har fått adekvat oppfølging, da med tanke på om de hadde fått tilbud om utvidet ultralyd, fostervannsdagnostikk og genetisk veiledning, om graviditeten var planlagt, om det var prevensjonssvikt, om det ble benyttet folinsyretilskudd på forhånd og under graviditeten,



om pasienten har fått vitamin-D tilskudd under hele graviditeten, og om det er gitt, eller planlagt gitt, vitamin-K på slutten av svangerskapet. Det er også registrert hvilket AED pasienten brukte i forbindelse med svangerskapet.

### **Spørreundersøkelsen**

Vi sendte også ut spørreskjema til alle kvinner med epilepsi som har vært behandlet ved Nevrologisk avdeling, UNN. I denne undersøkelsen har vi ekskludert pasienter med malign sykdom. Vi sendte ut 157 spørreskjemaer primært, og etter tre måneder sendte vi ut ny forespørsel til de 62 kvinnene som ikke hadde svart. Totalt fikk vi svar fra 122 pasienter. 112 av disse hadde fylt ut skjemaet. Noen har svart ufullstendig og er årsak til noe forskjellige størrelse på utvalget i resultatene. De blanke skjemaene kom stort sett fra de pasienter som er psykisk utviklingshemmede, multihandicappede, pleietrengende eller på annen måte selv ikke kunne svare. Pasientene ble spurt om de kjente til, og hvor de eventuelt hadde fått kjennskap til (på nevrologisk avdeling eller andre steder) en rekke utsagn. Det ble også spurt hvor de eventuelt hadde fått informasjon fra dersom det ikke var fra Nevrologisk avdeling. Vi spurte også om pasientene brukte kosttilskudd i følgende kategorier: multivitamin-tabletter, folat (folsyre/folinsyre), tran, fiskeolje (omega-3), kalsium og annet. Til slutt spurte vi om kvinnene har behov for prevensjon, hva slags prevensjon de har brukt siste år, om de har opplevd prevensjonssvikt, hvilken type prevensjon de brukte da, og hvilket AED de eventuelt brukte på det tidspunktet. Kopi av spørreskjema er vedlagt (side 19).

## **Resultater**

### **JOURNALGJENNOMGANG**

#### **Prevensjon**

Informasjon om prevensjon er framstilt i tabell 1. Antall pasienter hvor det ikke er registrert noe om prevensjon i journalene er i periode I 63% (journalgjennomgang i 2002) og i periode II 61% (journalgjennomgang i år). Tabell 2 framstiller data fra journalene angående prevensjonssvikt.

	<b>Periode I</b> (28 mnd)	<b>Periode II</b> (12 mnd)
Ikke registrert	52/82	41/67
Gravid/ønsker graviditet	10/82	8/67
AED-OAC interaksjon diskutert	1/82	2/67
Notat angående type prevensjon		
IUD	2/82	4/67
Sterilisering	1/82	1/67
Lav-dose hormonell prevensjon	5/82	2/67
P-pille med 50 µg østrogen	2/82	0/67
Alvorlig mental retardasjon	9/82	9/67

**Tabell 1:** Journalopplysninger om prevensjon for pasienter som bruker enzyminduserende AED eller topiramet.

	<b>Periode I (28 mnd)</b>	<b>Periode II (12 mnd)</b>
Fortsatte graviditet		35 µg østrogen (1) Progesteron alene (1)
Utført abort	50 µg østrogen (1)	Progesterone alene (1)

**Tabell 2:** Journalregistrerte p-pille svikt

### Oppfølging av gravide

Det ble registrert 14 kvinner med epilepsi som fødte i den første perioden og 6 kvinner som fødte i periode II. Vi har dessuten registrert 4 fødsler etter dette, fra 1/3-2003 til 15/09-2003 som vi har tatt med som periode III. Resultatet er satt opp i tabell 3.

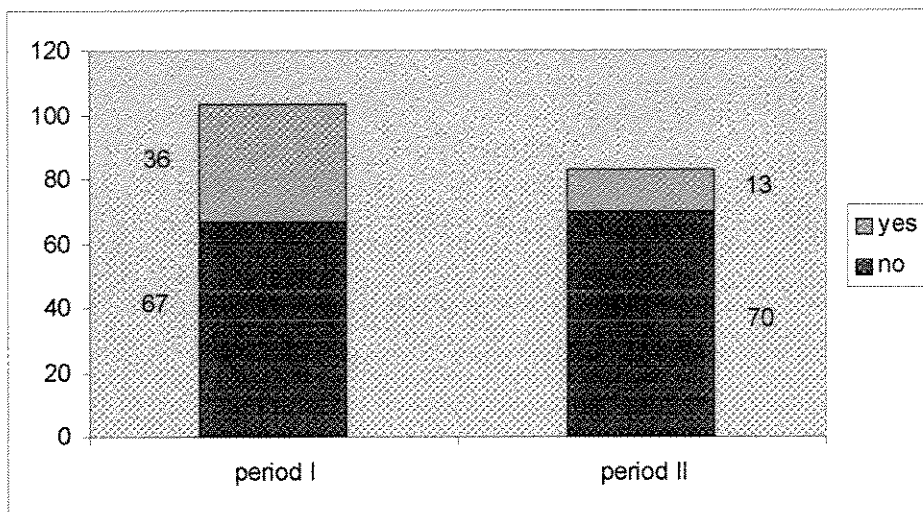
	<b>Period I</b> (28 mnd)	<b>Period II</b> (12 mnd)	<b>Period III</b> (6 mnd)
Planlagt graviditet	10/14	4/6	3/4
P-pille svikt	1/14	2/6	0/4
Folinsyre			
0,4 mg daglig før konsepsjon	12/14	4/6	3/4
Anbefalt dose* før konsepsjon	7/14	0/6	0/4
Anbefalt dose* i første trimester	9/14	4/6	3/4
Vitamin K tilskudd til pasienter med carbamazepin	4/5	2/3	2/2
Anatomisk ultralyd	8/14	4/6	4/4
Alvorlig malformasjon	2 <sup>**</sup> /15 <sup>***</sup>	0/6	0/4

**Tabell 3:** Registrert oppfølging av gravide.

\*Lamotrigin: 0,4 mg; carbamazepin og valproat 4 mg; \*\* ett myelomeningocele (valproat, folinsyre 0,4 mg prekonsepsjonelt, 2,4 mg første trimester), en biliær atresi (carbamazepin, 4 mg folinsyre prekonsepsjonelt og i første trimester.); \*\*\* ett par tvillinger.

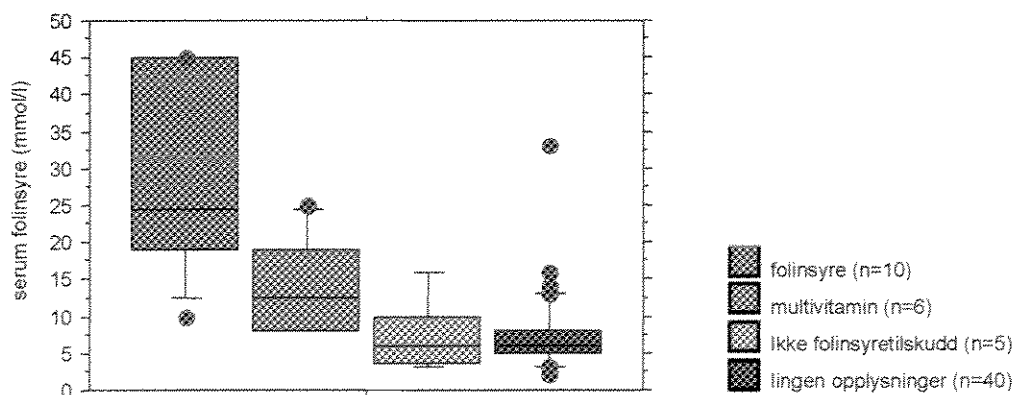
## Folinsyre

Det var kun et fåtall av pasientene hvor det var angitt i journalnotatet at det var snakket om anbefalinger angående folinsyretilskudd. Figur 1 viser antall pasienter hvor dette er registrert i journalene. 8 av de 13 pasientene som fikk informasjon om dette i periode II hadde også fått det i periode I.



**Figur 1:** Pasienter som bruker enzyminduserende AED eller valproat hvor det er registrert gitt informasjon ang. folinsyretilskudd under samtale med lege. Periode I = Undersøkelsen 2002, 28mnd periode. Periode II = undersøkelsen 2003, 12 mnd periode.

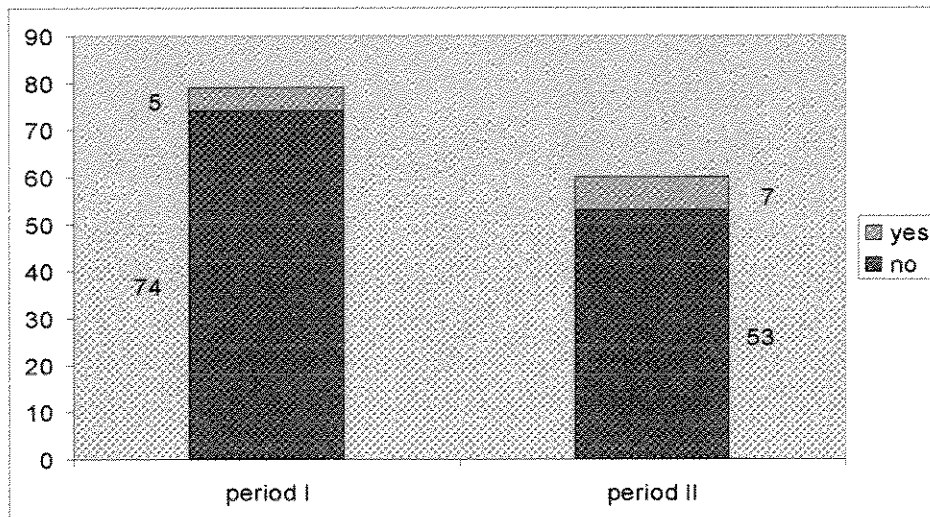
Data fra undersøkelsen i 2002 viser at 21% av pasientene som bruker interagerende AED hadde serumkonsentrasjon av folinsyre under anbefalt nivå. Referanseverdi for s-folinsyre er  $\geq 4$ mmol/l. 11/45 pasienter som ikke bruker eller ikke har registrert data angående bruk har folinsyreunderskudd i henhold til labreferanse. Forskjellen i s-folinsyreverdier er framstilt i figur 2.



**Figur 2:** S-folinsyre hos 61 pasienter som bruker enzyminduserende AED eller valproat.

## Beinskjørhet

Figur 3 viser hvor mange av de aktuelle pasientene hvis journalnotater beskriver at det er gitt informasjon om osteoporose/beinhelse.



Figur 3: Informasjon om osteoporose. (Pasienter på fenobarbital, carbamazepin eller fenytoin)

## SPØRREUNDERSØKELSEN

### Prevensjon

I prevensjonsdelen av undersøkelsen svarer 72 pasienter at de har behov for prevensjon. 25 av disse har brukt p-piller det siste året. Av de 25 er 7 pasienter registrert å bruke interagerende AED. De har svart følgende på spørsmålet om de var klare over risikoen for p-pille svikt. Ja, nevrologisk: 4 Ja, andre: 1 Nei: 2.

13 personer svarte at de har opplevd svikt i prevensjon ved bruk av p-piller. 7/13 brukte på det tidspunktet interagerende anti-epileptika. Ingen av disse har oppgitt å bruke p-piller med anbefalt østrogennivå ( $\geq 50\mu\text{g}$ ) (ikke alle oppgav hvilket merke de brukte).

### Informasjon om folinsyre, beinskjørhet osv.

Tabell 4 framstiller svar fra informasjonsdelen av undersøkelsen. Vi har begrenset utvalget til kun de med aktuell problemstilling, som beskrevet i tabellteksten.

Informasjon	Ja, Nevrologisk	Ja, Andre	Nei
Folinsyretilskudd (n=60*)	51,7%	16,7%	31,7%
Medikamentinteraksjon(n=61*)	24,6%	18,0%	57,4%
Beinskjørhet (n=61*)	4,9%	3,3%	91,8%
P-Pille svikt (n=67**)	41,3%	25,4%	31,3%
Planlegge graviditet(n=67**)	65,7%	13,4%	20,9%

**Tabell 4.** Svar på spørreundersøkelsen om pasientene hadde fått aktuell informasjon.

\* Kun pasienter som er registrert med å bruke enzyminduserende AED eller valproat.

\*\* Kun pasienter som har svart at de har behov for prevensjon, og ikke er sterilisert.

Blandt de som svarte at de hadde fått informasjon fra andre steder (n=87) oppgir 41,4% fastlegen som informasjonskilde. 40,2% oppgir brosyrer, 39,1% venner/bekjente, 32,2% massemedia (radio/tv/ukeblader), 25,3 Norsk Epilepsiforbund og 14,9% internett.

### Kosttilskudd

Tabell 5 framstiller bruk av kosttilskudd blandt de pasientene som er registrert å bruke enzyminduserende AED eller valproat.

Type tilskudd	Daglig	I perioder	Aldri
Multivitaminer (n=47)	34,0%	25,5%	40,4%
Folinsyre (n=45)	26,7%	8,9%	64,4%
Tran (n=42)	23,8%	14,3%	61,9%
Fiskeolje (n=40)	10,0%	17,3%	72,5%
Kalsium (n=38)	5,3%	5,3%	89,5%
Folinsyre/multivit*. (n=53)	41,5%	22,6%	35,8%

**Tabell 5.** Vitaminbruk blandt pasientene som bruker enzyminduserende AED eller valproat.

\* De som bruker Folinsyre og/eller multivitaminer

## Diskusjon

### Prevensjon

Av de 13 pasientene som ifølge undersøkelsen har opplevd p-pillesvikt er det kun 7 som har brukt enzyminduserende AED, og en kan dermed ikke si for sikkert at dette er et problem i denne gruppen. Det er likevel tankevekkende at i 3 av 24 (12,5%) av de registrerte fødslene i våre perioder ble kvinnene gravide ved samtidig p-pillebruk. I de

aktuelle periodene er det journalregistrert 4 p-pille svikt. Kun en av disse har brukt et preparat med anbefalt østrogeninnhold. Her er det vanskelig å fremskaffe data i journalene da utførte provoserte abort ikke blir registrert i selve pasientjournalen, men lagt som eget ark i papirjournalen. Det er dessuten sannsynligvis underrapportert ved samtale med nevrolog da dette ikke er et enkelt tema å komme inn på i en kort samtale. Dermed er nok dette data som ikke er komplett ut fra en journalgjennomgang på data.

Av de 25 pasientene som har oppgitt å bruke p-piller er det kun 7 personer som bruker enzyminduserende AED, og kun 2 av disse angir å ikke være klar over denne interaksjonen. Hvorvidt de som fortsatt bruker P-pille i den situasjonen er fornøyd med graviditetsrisiko, eller om de bruker preparater med anbefalt østrogeninnhold er uvisst, men dette viser iallefall at det er få pasienter med denne risikoen som ikke er klar over det. At ingen som har oppgitt p-pillemerke bruker preparater med anbefalt østrogennivå må mer regnes som svikt fra legens side enn pasienten da det er legens ansvar å følge disse retningslinjene. Det kan dessuten bemerkes at det i dag finnes ingen registrerte perorale hormonelle antikonseptiva som inneholder anbefalt østrogenmengde ( $\geq 50\mu\text{g}$ ). Disse kan likevel fås på registreringsfritak og bør anbefales fra nevrologens side (2,4). Av tabell 2 ser vi at det er registrert prevensjonsopplysninger for flere pasienter i periode II (38,8% av pasientene) i forhold til periode I (36,6% av pasientene). Dette er på ingen måte noe signifikant forskjell, men om en tar i betraktning at periode I er en lengere registreringsperiode, så kan det være uttrykk for en positiv utvikling. Få samtaler involverer interaksjon med anti epileptika og andre medikamenter. Likevel ser man at de registrerte data er positive; flere bruker hormonspiral, færre bruker lav-dose p-piller. En god del av de pasientene som har epilepsi lider av alvorlig mental retardasjon. Dette gjør at disse pasientene ikke er aktuelle i denne problemstillingen. Overgang fra bruk av enzyminduserende AED til lamotrigin deltar i å redusere antall pasienter som er aktuelle i problemstillingen.

### **Oppfølging av gravide**

Antall pasienter i denne gruppen er ganske lavt (se tabell 3). Vi kan likevel se hvordan oppfølgingen praktisk sett er for gravide epileptikere på UNN. Det anbefales for alle

kvinner i Norge i dag å ta tilskudd av folinsyre før og under en graviditet for å redusere sannsynligheten for misdannelser. I en "normal" kvinnelig norsk befolkning har det vist seg at kun 5% av kvinnene brukte tilskudd av folinsyre i perioder før svangerskap (5). I vår populasjon ser vi at de fleste bruker lavdose folinsyre før svangerskapet, noe som er bedre enn befolkningen generelt. Imidlertid er det færre nå som bruker den anbefalte høydosen med folinsyre før svangerskapet. Anbefalt dose første trimester overholdes bra, men med tanke på at svangerskapet noen ganger ikke oppdages før organogenesen er ferdig, burde det være større andel som brukte anbefalt dose før svangerskapet. VitaminK-tilskudd er ikke fullstendig, men det er flere som får utført ultralyd hos gynekolog i periode II og III. De to pasientene som gjennomførte svangerskapet etter pillesvikt i periode II var klar over interaksjonen. Disse var også de eneste som ikke hadde planlagt graviditeten sammen med nevrolog. Spørreundersøkelsen gir også inntrykk av at de fleste er klar over at en snakke med nevrolog for planlegging av graviditet (tabell 4). Det virker som om det er god bevissthet rundt problemstillingen epilepsi og graviditet.

### **Folinsyre/beinskjørhet**

Ut fra spørreundersøkelsen virker det som om de fleste av pasientene har fått informasjon om anbefalt folinsyretilskudd (tabell 4). Det mangler informasjon angående folinsyre i 70 av 83 journaler gjennomgått i denne perioden (figur1). Dette er en større andel enn den første perioden (67/103). I hvor stor grad dette skyldes mangelfull journalføring av pasientsamtaler er usikkert, men sannsynligvis en stor feilkilde. Samtidig vet vi at en del av pasientene i de to periodene er de samme, og informasjon gitt en gang ikke nødvendigvis repeteres til pasientene ved hver konsultasjon. Samtidig er periode I lengere enn periode II. Likevel kan man ane en suboptimal tendens når 31% av de aktuelle som svarte på spørreundersøkelsen ikke var klar over mulighet for folinsyremangel. 91,8% var ikke klar over mulighet for beinskjørhet. 5/79 journaler i periode I beskrev at det ble gitt informasjon angående beinskjørhet. Tilsvarende tall i Periode II er 7/60. Muligens er data angående beinskjørhet så ferskt ennå at leger generelt er lite oppmerksom på dette, men at det er økende bevissthet og videreføring av informasjon til pasientene også angående

dette tema. Det virker som om andre medier som fastlege, brosyrer og bekjente er viktige for å komplettere informasjonen fra nevrologisk avdeling slik som situasjonen er nå.

### **Kosttilskudd**

Svarprosenten fra spørreundersøkelsen angående kosttilskudd var lav (se tabell 5). 41,5% av pasientene bruker daglig tilskudd av rent folinsyre og/eller multivitaminer. Da slikt tilskudd anbefales til den kvinnelige fertile befolkningen generelt, og disse pasientene er spesielt utsatte, burde muligens bruket av tilskudd vært høyere. Likevel er dette mye høyere enn i den generelle kvinnelige fertile befolkningen hvor det samme tallet er 5% (5). Det er vist signifikant forskjell i serumkonsentrasjon av folinsyre hos de som bruker tilskudd i forhold til de som ikke bruker dette. En fjerdedel av de pasientene som ikke bruker eller har registrert data angående bruk av folinsyretilskudd har verdier under referanseområdet. Det er dessuten vist at pasienter med serum folinsyre i nedre referanseområdet også kan ha hyperhomocysteinemi, og også disse burde bruke tilskudd. Det er egentlig registrert få målinger av serum folinsyre hos disse pasientene, noe som er overraskende. Muligens foretas de fleste målingene av folinsyre, vitamin-B12 og homocystein i størst grad på sengepostene, og blir glemt på poliklinikken. Antall målinger av folinsyre var dessuten betydelig lavere i periode II enn i periode I, noe som sannsynligvis kommer av at periode I hadde lengere registreringstid.

I de nasjonale retningslinjer for behandling av osteoporose (2001) anbefales et daglig inntak av kalsium på 1500mg og vitamin-D på 800ID for pasienter som bruker fenobarbital, carbamazepin og fenytoin (10). Dette behovet dekkes ikke av det vanlige norske kostholdet og det er få pasienter som bruker tilskudd for å dekke det.

### **Spørreskjemaundersøkelse**

I tillegg til funnene som er diskutert overfor viser undersøkelsen også at 31,3% ikke var klar over mulighet for p-pille svikt, og 20,9% ikke var klar over at man bør planlegge graviditet sammen med nevrolog. Vi ser også at 57,4% ikke var klar over mulighet for medikamentinteraksjon, noe som er en for stor andel av de som bruker enzyminduserende AED eller valproat.



## **Konklusjon**

I det en lege foreskriver et medikament til en kvinne i fertil alder som er potensielt teratogent og innebærer mange viktige bivirkninger, så innebærer det et visst ansvar om oppfølging. I praksis er dette ansvaret hovedsaklig fordelt på alle leger i aktuell nevrologisk avdeling, men fastlegen har også en viktig rolle i oppfølgingen. Vår undersøkelse viser at Nevrologisk avdeling fortsatt er viktigste informasjonsmediet for disse pasienter og dermed bør informasjonen og oppfølgingen derfra være så fullstendig som mulig. En kan ikke forvente at data fra journalsystemet inneholder komplett informasjon om alle tema som blir diskutert i en poliklinisk konsultasjon, men med slike medikamenter og bivirkninger burde notatene være mer fullstendige. Det viser seg også at kunnskapen hos pasientene burde være bedre.

## **Mulige tiltak**

For å øke kvaliteten på oppfølgingen av kvinner med epilepsi kan man tenke seg noe av følgende tiltak

- Internundervisning på avdelingene og undervisning til studenter med dette tema
- Feedback fra pasientene om kvaliteten på informasjonsstrøm.
- Måle folinsyre og homocystein på flere pasienter
- Ta i bruk spesialutdannet sykepleier med særlig kompetanse på epilepsi
- Repetere informasjonen i hver konsultasjon

## Litteraturliste

1. Meador KJ; Neurodevelopmental Effects of Antiepileptic Drugs. *Curr Neurol Neurosci Rep.* 2002 Jul;2(4):373-8.
2. Nakken KO et al; Epilepsi og graviditet. *Tidsskr Nor Lægefor* nr. 23, 1999; 119: 3437-40.
3. Crawford P; Interactions between Antiepileptic Drugs and Hormonal Contraception. *CNS Drugs* 2002; 16 (4) 263-272
4. Evensen SA, et al; Blodsykdommer. Universitetsforlaget 1999
5. Klepp R; Folattilskudd og graviditet – Følges anbefalingene I Norge? 5.års oppgave ved medisinstudiet ved Universitetet i Tromsø 2001
6. Fishman MA; Birth Defects and Supplemental Vitamins. *Current Treatment Options In Neurology* 2000, 2:117-122.
7. Yerby MS; Management of Pregnancy In Women With Epilepsy. Syllabus American Academy of Neurology 2002 (Teaching course 3PC.005)
8. Seshadri S; Plasma homocysteine as a risk factor for dementia and Alzheimer's disease. *N Engl J Med.* 2002 Feb 14;346(7):476-83.
9. Harden CL; Menopause and Bone Density Issues in Women With Epilepsy. Syllabus American Academy of Neurology 2002 (Teaching course 3PC.005)
10. Terapi anbefaling: Behandling av osteoporose, Statens Legemiddelverk, publikasjon 2001 : 05
11. Stenvold H; Kvinner med epilepsi: Følges retningslinjene i praksis?, 5.års oppgave ved medisinstudiet ved Universitetet i Tromsø 2002.
12. Crawford P & Lee. P; Gender difference in management of epilepsy – what women are hearing. *Seizure* 1999; 8: 135-139
13. Rytter E et al; Medikamentell antikonsepsjon hos kvinner med epilepsi. *Tidsskr Nor Lægefor* nr. 12, 2003; 123: 1674-5.

## Epilepsiundersøkelsen 2003

## Spørreskjema

### Har du hørt at...

(flere kryss mulig)

Har du hørt at...	Nei	Ja, på nevrologisk avdeling	Ja, av andre
...alle kvinner som kan få barn burde bruke tilskudd av folat (eller folsyre/folinsyre) hver dag?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
...P-piller kan svikte ved samtidig bruk av en rekke epilepsimedisiner?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
...andre medisiner (inkludert P-piller og naturmedisin) som taes kan påvirke effekten av epilepsimedisiner?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
...kvinner som bruker epilepsimedisin bør ta kontakt med nevrologen sin når de planlegger å få barn?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
...kvinner som bruker enkelte epilepsimedisiner kan være mer utsatt for å få benskjørhet?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

### Hvor har du fått informasjonen du har fått "av andre"?

(flere kryss mulig)

- |   |   |
|---|---|
| <input type="radio"/> Fastlegen                             | <input type="radio"/> Internett         |
| <input type="radio"/> Kvinneklinikken                       | <input type="radio"/> Brosjyrer         |
| <input type="radio"/> Apotek                                | <input type="radio"/> Familie, bekjente |
| <input type="radio"/> Norsk Epilepsiforbund/ "Epilepsinytt" | <input type="radio"/> Annet _____       |
| <input type="radio"/> Ukeblad, radio, TV                    |   |

### Bruker du kosttilskudd? (skriv navn på det merket du bruker)

Daglig      I perioder      Aldri

Bruker du kosttilskudd? (skriv navn på det merket du bruker)	Daglig	I perioder	Aldri
Multivitamintabletter _____	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Folat (folinsyre, folsyre) _____	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Tran _____	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Fiskeolje (omega-3) _____	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Kalsium _____	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Annet _____	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

### Har du behov for prevensjon?

Ja       Nei

Hvis ja: Hvilken prevensjon har du brukt det siste året?

- |   |                                   |
|---|-----------------------------------|
| <input type="radio"/> P-piller, merke: _____                    | <input type="radio"/> Kondom      |
| <input type="radio"/> P-sprøyte                                 | <input type="radio"/> Spiral      |
| <input type="radio"/> Jeg selv eller min partner er sterilisert | <input type="radio"/> Annet _____ |

Har du opplevd at du er blitt gravid til tross for at du brukte prevensjon?  Ja       Nei

Hvilken type prevensjon brukte du? \_\_\_\_\_

Brukte du på det tidspunktet epilepsimedisin? Hvis ja, hvilken type? \_\_\_\_\_

*Takk for at du ville delta i undersøkelsen!*

Har du kommentarer til undersøkelsen? Bruk baksiden av dette arket!