

Kvinner med epilepsi: Følges retningslinjene i praksis?

5.årsoppgave i Stadium IV – medisinstudiet i Tromsø

Medisinstudent Helge Stenvold, Kull –97

Veileder: Margitta Kampman, overlege/1. amanuensis nevrologisk
avd. UNN/IKM

Tromsø, 29.08.02

Innhold

	Side
Sammendrag	3
Introduksjon	4
Materiale og metode	5
Resultater	6
Diskusjon	7
Konklusjon	8
Figurer	
Figur 1: Antiepileptikabruk	9
Figur 2: Serum-folatverdier	10
Litteratur	11

Sammendrag

Det er en rekke problemer knyttet til kvinner i fertil alder som har epilepsi. Det er kjent at antiepileptika kan ha direkte teratogene bivirkninger. Enkelte antiepileptika interagerer med p-piller og gir en økt forekomst av svikt i forbindelse med bruk av disse. Medikamenter virker også inn på folatmetabolismen, og kan lede til folatmangel hos disse kvinnene, som igjen kan være medvirkende til misdannelser hos barn. På bakgrunn av blant annet disse momentene er det laget internasjonale og nasjonale retningslinjer for oppfølging av kvinner i fertil alder med epilepsi. Disse omhandler blant annet informasjon til kvinnene med tanke på prevensjon og graviditet, anbefalte vitamintilskudd før og under graviditeten og anbefalinger om tett oppfølging gjennom svangerskapet. Vi har gått gjennom datajournalene til 141 kvinner ved UNN født mellom 1960 og 1985 som bruker antiepileptika, for å se på hvordan de følges opp i forhold til de anbefalte retningslinjene. Perioden vi har studert er fra oktober -99 til mars -02. Vi har også registrert serum-folatverdiene til de samme kvinnene der de var tatt. Det manglet informasjon om prevensjon i 55 av 82 journaler hos kvinner som bruker antiepileptika som kan virke inn på p-pillefunksjonen. Bare 3 av 13 kvinner som var gravide fikk "perfekt" oppfølging i henhold til retningslinjene. Vi fant at bare 41 av 121 kvinner som bruker antiepileptika som interferer med folatmetabolismen hadde fått tatt opp dette i forbindelse med legebesøket. Det var signifikant forskjell på serum-folatverdiene hos de kvinnene som brukte folattilskudd og de som ikke brukte det eller der det ikke var nevnt i journalen. 11 av 53 kvinner som brukte antiepileptika som interagerer med folatmetabolismen hadde verdier som lå lavere enn referanseområdet. Vår undersøkelse viser at det ikke er tilstrekkelig bra oppfølging av fertile kvinner med epilepsi fra legene som har ansvaret for dette. Kanskje må det tas i bruk andre virkemidler for å nå fram med informasjonen.

Introduksjon

Man regner med at ca. 0,4-1 % av befolkningen har epilepsi. Av disse er ca. 25 % kvinner i fertil alder (1). Det er en rekke aspekter som må tas hensyn til når det gjelder den medisinske oppfølgingen av disse kvinnene. Det er vist at kvinner som bruker enkelte antiepileptika (fenobarbital, primidon, fenytoin, karbamazepin, topiramet) har en økt forekomst av svikt ved p-pillebruk. Hos kvinner som ikke har epilepsi er sviktraten 0,7/100 kvinneår. Hos kvinner som bruker de nevnte typene antiepileptika og p-piller med høyt østrogeninnhold ($\geq 50 \mu\text{g}$) er sviktraten 3,1/100 kvinneår (2), samtidig som fertiliteten er nedsatt hos kvinner med epilepsi (3). Det er også en dobling av risiko for misdannelser hos avkom av mødre med epilepsi i forhold til hos den generelle befolkningen (4-6 % mot 2-3 %) (4). Direkte teratogene effekter ved bruk av antiepileptika og at antiepileptika interagerer med folatmetabolismen er trolig den viktigste årsaken, men også epileptiske krampeanfall, psykosomatiske forhold og genetiske disposisjoner kan påvirke fosteret (5). Det er allment akseptert at folatmangel hos gravide kan gi misdannelser. I den forbindelse har statens ernæringsråd utformet anbefalinger om at kvinner som planlegger graviditet eller som kan regne med å bli gravide, bør ha et ekstra folattilskudd på 400 mikrogram pr. dag (6). Tidlige blødninger (innen 24 t) hos nyfødte har i tidligere studier vist overhyppighet hos barn av kvinner som bruker enzyminduserende antiepileptika (7). Det er målt lavere vitamin K-nivå, redusert nivå av vit. K-avhengige koagulasjonsfaktorer og forlenget protrombin- og partiell tromboplastintid hos barn av disse mødre. I det siste har det imidlertid kommet studier som ikke kan bekrefte disse funnene (8). Bruk av antiepileptika er også assosiert med metabolsk beinsykdom hos kvinner (7). Det er vist at kvinner som bruker antiepileptika har reduserte nivåer av aktivt vitamin D og økte forekomster av osteomalasi, osteoporose og frakturer.

På bakgrunn av disse forholdene er det laget internasjonale retningslinjer for behandling/oppfølging av kvinner med epilepsi. Et eksempel er fra the American Academy of Neurology (4). I Tidsskrift for Den Norske Lægeforening nr. 23 fra 1999 er det en artikkel der det foreslås nye norske retningslinjer for behandling av gravide kvinner med epilepsi. I anbefalingene heter det blant annet at graviditet bør diskuteres med alle fertile kvinner som bruker antiepileptika. Det skal tilbys rådgivning og informasjon ved planlagt graviditet. Monoterapi med lavest mulig dose skal tilstrebes, og medikamentbytte underveis i

graviditeten bør unngås. Kvinnene skal få 0,4 mg folat daglig fra før konsepsjonen til slutten av første trimester. De som bruker valproat eller enzyminduserende antiepileptika bør gis 4 mg daglig i den samme perioden. Tilbud om fostervannsdagnostikk og utvidet ultralydundersøkelse i uke 14 og 17 gis de samme kvinnene. Alle skal ha vitamin D gjennom hele svangerskapet. Vitamin K, 10 mg daglig, bør tas de siste fire ukene før fødselen.

Det er tidligere vist at slike retningslinjer ikke blir fulgt godt opp i forhold til kvinner med epilepsi (9). Ved nevrologisk avdeling/poliklinikk på Ritø/UNN ble det høsten 2001 gitt ut skriftlige retningslinjer for oppfølging av kvinner som bruker antiepileptika. Denne studien tar sikte på å se hvilken informasjon som blir gitt kvinner med epilepsi når de er til poliklinisk kontroll, og om de får informasjon som er i tråd med de gitte retningslinjene.

Materiale og metode

Utvalget i vår undersøkelse er kvinner med ICD-10-diagnosekode G40.* som er født mellom 1960 og 1985, og som har vært til poliklinisk kontroll ved nevrologisk avdeling ved RiTø/UNN mellom oktober -99 og mars -02. Det er registrert totalt 160 kvinner i denne gruppen, hvorav 141 kvinner bruker antiepileptika og dermed er inkludert i vårt materiale. Alle polikliniske notater og inntakstjournaler i denne perioden er skrevet i journalsystemet Doculive. Alle polikliniske konsultasjoner er gjennomgått, og det er registrert om bruk av vitaminer, folat og prevensjon er tatt opp under konsultasjonen, evt. hvilken prevensjon pasienten bruker. Det er også registrert hvilke epilepsimedikamenter pasientene bruker. Dersom det har vært behov for det, er supplerende opplysninger hentet fra inntakstjournaler og andre notater, f. eks. fra gynekologisk avdeling hvis vi har trengt opplysninger om graviditet og fødsler. For de pasientene som har vært gravide i løpet av undersøkelsesperioden, er det registrert hvilken oppfølging de har fått med tanke på tilbud om genetisk veiledning, fostervannsdagnostikk o.l. Vi har registrert blodprøveverdier for folat for de kvinnene som har målt disse i den gjeldende perioden. Verdiene er hentet fra PAS, dataprogrammet laborieverdiene registreres i ved UNN. De ulike parametrene er registrert og analysert i statistikkprogrammet Statview på Mac.

Resultater

Bruk av antiepileptika: 102 av kvinnene i materialet vårt bruker kun ett antiepileptisk middel. 32 bruker 2, 6 bruker 3 og 1 bruker 4 antiepileptiske midler. Fordelingen av de ulike medikamentene for kvinner som står på monoterapi er vist i figur 1.

Prevensjon: Av kvinnene som bruker antiepileptika som interagerer med p-piller (n=82), er det registrert 6 som bruker p-piller. 2 bruker spiral, 1 bruker p-sprøyte, mens 18 ikke har behov for prevensjon. For 55 av kvinnene er det ingen opplysninger om prevensjon i journalen. Det er rapportert om p-pillesvikt hos en av pasientene som brukte karbamazepin i den aktuelle perioden.

Graviditet: Det ble registrert 13 graviditeter blant kvinnene i vårt materiale i løpet av registreringsperioden. De fleste av graviditetene var planlagte. 9 av kvinnene brukte enzyminduserende medikamenter eller valproat. 2 av disse brukte den anbefalte dosen på 4 mg folat pr. dag ved konsepsjonstidspunktet eller i første trimester. 3 kvinner brukte 0,4 mg/dag. Disse økte dosen til 4 mg ved konstatert graviditet. I 3 av de 13 tilfellene var ikke folatbruk nevnt i journalen. Alle disse kvinnene brukte valproat, som innebærer høyest risiko for misdannelser. 6 av kvinnene brukte D-vitamin eller multivitamin tilskudd. 3 av de 4 av kvinnene som brukte karbamazepin brukte vitamin K-tilskudd før fødselen. 7 av kvinnene som var gravide fikk tilbud om genetisk veiledning. 1 ønsket ikke dette, 3 valgte utvidet ultralydundersøkelse, mens 3 gikk videre med amniocentese. En kvinne fødte et barn med nevrالرrdsdefekt. Denne kvinnen var ikke henvist til utvidet ultralydundersøkelse. Misdannelsen ble ikke oppdaget ved rutineundersøkelsen i uke 18, men ble først oppdaget i uke 24.

Vitaminer: Av de kvinnene som bruker enzyminduserende antiepileptika eller valproat (n=121) er det notert for 41 at spørsmål om folatbruk er tatt opp under konsultasjonen. For D-vitamin og kalsium er tallene hhv. 8 og 3. Vi har serum-folatverdier på 67 av de 141 kvinnene. Det er signifikant forskjell på folatverdiene mellom de pasientene som ikke bruker folattilskudd (minst 0,2 mg daglig) eller der "folat" ikke er nevnt i journalen, og de pasientene som bruker folat eller multivitamin med folatinhold over 0,2 mg. For den første gruppen (n=51) er median folatverdi 6. For den andre gruppen (n=16) er median folatverdi 21.

($P < 0,0001$, Mann-Whitney U-test). Figur 2 viser serum-folatverdiene gruppert etter bruk av folattilskudd. 53 av pasientene som har målt serum-folatverdier bruker antiepileptika som har kjent interaksjon med folatmetabolismen (enzyminduserende eller valproat). 11 av disse har folatverdi under referanseområdet (4 mmol/l eller lavere).

Diskusjon

72 % (102/141) av kvinnene i materialet står på monoterapi. Det må sies å være et tilfredsstillende antall, og gjør at man har bra kontroll med risikoen for teratogene virkninger av medikamentene.

Vi ser at det mangler opplysninger om bruk av antikonseptiva fra et stort flertall av kvinnene som bruker antiepileptika som interagerer med p-piller. Dette burde være et viktig emne å ta opp/informere om i en konsultasjon med kvinner i fertil alder.

Av de 9 gravide kvinnene som brukte enzyminduserende antiepileptika eller valproat var det bare 2 som brukte den anbefalte dosen på 4 mg folat daglig i perioden før de ble gravide. Til sammen 5 av kvinnene (38 %) brukte 0,4 mg eller mer. Tilsvarende tall for friske kvinner er 9 % (10). Dette kan indikere at kvinner med epilepsi er bedre informert enn friske kvinner om viktigheten av folattilskudd i forbindelse med graviditet. Likevel må det kunne sies å være en svikt i informasjonen når kvinner som bruker medikamenter som senker folatnivået i kroppen, blir gravide uten at de bruker tilskudd av folat. De fleste går jevnlig til kontroll hos nevrolog for sin epilepsi, ofte en gang i året, og da bør det være mulig å påvirke dem til å bruke folattilskudd jevnlig.

Informasjonen til kvinnene angående bruk av folat, D-vitamin og kalsium kan ikke sies å være god nok. Det er vanskelig å vite hvor stor del av informasjonen som blir gitt kvinnene som faktisk blir dokumentert i journalen. Men uansett er det et hull i rutinene, enten det angår informasjon og opplysning til pasienten eller dokumentasjon av den informasjonen som faktisk blir gitt.

Det ser også ut til at en stor del av kvinnene som er gravide ikke får det tilbudet om genetisk veiledning og utvidet ultralyd som er anbefalt. Når anbefalingene er der, burde i hvert fall alle få muligheten som ligger i tilbudet. Når vi vet at sjansene for misdannelser i denne gruppen er 2 til 3 ganger høyere enn hos normalbefolkningen, vil det være viktig at de får en tettere oppfølging.

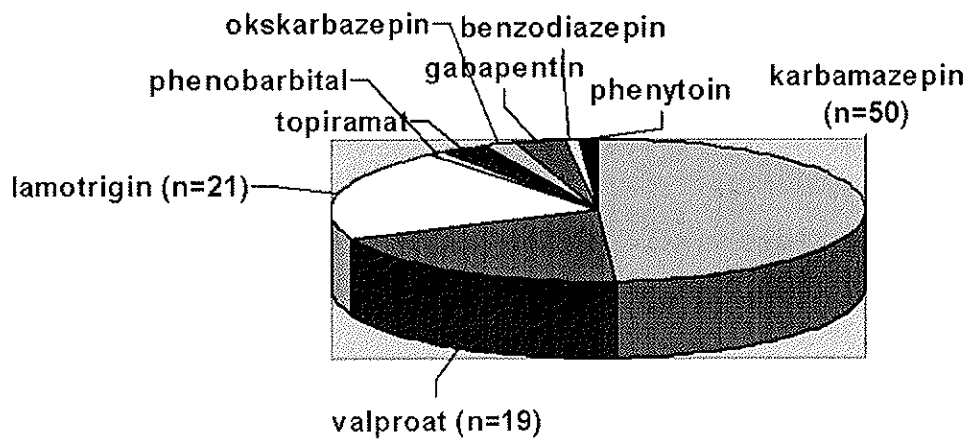
Vi ser at det er store sprik i serum-folatverdiene mellom de kvinnene som ikke bruker tilskudd eller der det ikke er nevnt i journalen og de som bruker tilskudd. Dette antyder at det har stor effekt på folatnivået at kvinner bruker kosttilskudd. Det er også verdt å merke seg at medianverdien for kvinnene som ikke bruker folattilskudd ligger like over grensen for referanseområdet, mens den for den andre gruppen ligger godt over. Det er vist sammenheng mellom bruk av enzyminduserende antiepileptika og forhøyet plasmahomocystein, som er en markør for dårlig folatstatus (11). Det burde også være alarmerende at 11 kvinner har folatverdier på 4 mmol/l eller lavere. Disse kvinnene vil sannsynligvis ha en økt risiko for å føde barn med misdannelser dersom de skulle bli gravide. Studier har også vist at personer med lave serum-folatverdier har en økt risiko for å få hjerneslag, hjerte-karsykdom og Alzheimers sykdom (12,13,14).

Konklusjon

Vår undersøkelse viser at de anbefalte retningslinjene for oppfølging av kvinner i fertil alder med epilepsi følges for dårlig. Mange leger gjør muligens en for dårlig jobb når det gjelder å informere pasientene om anbefalingene. Antakelig er det ikke tilstrekkelig bare å forfatte slike retningslinjer for at denne gruppen skal få god nok oppfølging. Ved UNN har det vært ønske om å ansette en epilepsisykepleier som bl.a. kan gi råd og informasjon om anbefalte kost- og livsstilsvaner. Det er nå planlagt en spørreskjemaundersøkelse som skal kartlegge mer nøyaktig hvilken kunnskap pasientene har om sin egen situasjon, blant annet når det gjelder bruk av vitamintilskudd og problemer omkring prevensjon og graviditet. Samtidig vil denne undersøkelsen kunne gjøre kvinnene mer bevisste i forhold til disse temaene.

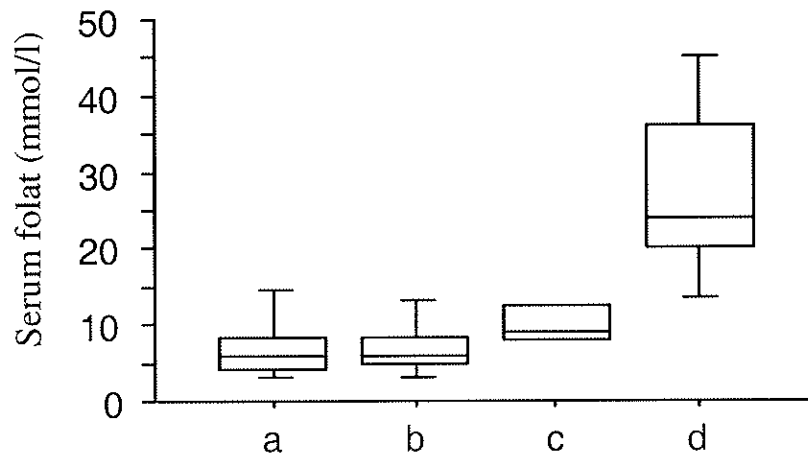
Figur 1

Antiepileptikabruk hos 120 kvinner på monoterapi



Figur 2

Serum-folatverdier gruppert etter bruk av folattilskudd a) pasienter som ikke bruker folattilskudd (n=7), b) ingen journalopplysninger om folattilskudd (n=44), c) multivitamin som inneholder 0,2 mg folat (n=4), d) rent folattilskudd, minst 0,4 mg daglig (n=12)



Litteratur

1. Tomson T, Gram L, Sillanpää M, Johannessen S.I.: Epilepsy and pregnancy. Wrightson Biomedical Publishing Ltd., 1997;35-42
2. Morrell M.J.: Guidelines for the care of women with epilepsy. *Neurology* 1998;51(suppl. 4):21-27
3. Wallace H., Shorvon S., 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;352:1970-1973
4. Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. Practice parameter. Management issues for women with epilepsy. *Neurology* 1998;51:944-948
5. Nakken K.O., Johannessen S.I., Henriksen O: Epilepsi og graviditet. *Tidsskr Nor Lægeforen* nr. 23, 1999;119:3437-3440
6. Tell G.S., Vollset S.E., Lande B., Pedersen J.I., Løken E.I., Jacobsen B.K.: Folat og helse – ny kunnskap og nye anbefalinger. *Tidsskr Nor Lægeforen* nr. 20, 1998;118:3155-3160
7. Zahn C.A., Morrell M.J., Collins S.D., Labiner D.M., Yerby M.S.: Management issues for women with epilepsy. A review of the literature. *Neurology* 1998;51:949-956
8. 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
9. Fairgrieve S.D., Jackson M., Jonas P., Walshaw D., White K., Montgomery T.L., Burn J., Lynch S.A.: Population based, prospective study of the care of women with epilepsy in pregnancy. *BMJ* 2000;321:674-675
10. Klepp, R: Folattilskudd og graviditet – følges anbefalingene i Norge? 5.årsoppgave ved medisinstudiet i Tromsø, 2001
11. Apeland T., Mansoor M.A., Strandjord R.E.: Antiepileptic drugs as independent predictors of plasma total homocysteine levels. *Epilepsy Research* 2001;47:27-35
12. Bostom A.G., Silbershatz H., Rosenberg I.H., Selhub J., D'Agostino R.B., Wolf P.A., Jacques P.F., Wilson P.W.: Nonfasting plasma total homocysteine levels and all-cause and cardiovascular disease mortality in elderly Framingham men and women. *Arch Intern Med.* 1999 May 24;159(10):1077-1080

13. Bostom A.G., Rosenberg I.H., Silbershatz H., Jacques P.F., Selhub J., D'Agostino R.B., Wilson P.W., Wolf P.A.: Nonfasting plasma total homocysteine levels and stroke incidence in elderly persons: the Framingham Study. *Ann Intern Med.* 1999 Sep 7;131(5):352-355
14. Seshadri S., Beiser A., Selhub J., Jacques P.F., Rosenberg I.H., D'Agostino R.B., Wilson P.W.F., Wolf P.A.: Plasma homocysteine as a risk factor for dementia and Alzheimer's disease. *N Engl J Med* 2002;346:476-483