

Prosjektoppgave

"Har kvinner med epilepsi økt forekomst av blødninger og andre komplikasjoner ved fødsel, og har vitamin K-tilskudd noen forebyggende effekt?"

Kristin Vik, medisinstudent kull H07, Medisinsk Fakultet, Universitetet i Oslo

Veiledere/prosjektgruppe:

Eik Taubøll, seksjonssoverlege, professor dr. med, Nevrologisk avdeling, Oslo
Universitetssykehus, Rikshospitalet

Line Sveberg Røste, overlege, dr. med, Nevrologisk avdeling, Oslo
Universitetssykehus, Rikshospitalet

Tore Henriksen, seksjonsoverlege, professor dr. med, Kvinneklinikken, Oslo
Universitetssykehus

ABSTRACT

Women with epilepsy (WWE) are faced with a variety of problems related to fertility, contraception, pregnancy and delivery. Some of the problems are related to epilepsy itself, others to the treatment with antiepileptic drugs (AEDs), and some specifically to the use of enzyme inducing antiepileptic drugs (EIAEDs). It has been assumed that the latter drugs may affect the vitamin K dependent coagulation factors in the fetus' immature liver and thereby causing an increased risk of neonatal hemorrhage. For prevention of this, the guidelines for WWE suggest prenatal vitamin K supplementation during the last month of pregnancy to all women taking EIAEDs. There are few studies in this field, and those that exist have shown little or no evidence of any increased risk of neonatal hemorrhage in children born to mothers taking EIAEDs.

Objective

Although there have been studies pointing out other maternal and obstetric outcomes in WWE, risks related to hemorrhage in the mother taking EIAEDs has not been in major focus in the literature. In this study, I aim to take a closer look on whether WWE have a higher frequency of large post partum hemorrhage, whether this is more severe in women taking EIAEDs, and whether those receiving prenatal vitamin K supplementation have a less pronounced risk.

Methods

All patients, 109 in all, with the diagnosis of epilepsy giving birth at OUS Rikshospitalet from 2006 to 2011 were selected to be in the epilepsy group. One control for each of the WWE were chosen based on age, time of delivery and delivery method, resulting in a total of 218 subjects in the study. All information was gathered from delivery charts and patient charts at OUS. Through statistic analysis the different groups were compared in regards to the amount of post partum hemorrhage, gestational age for the mother, and birth weight and APGAR score in the newborns.

Results and conclusions

There was no significant difference between the groups for either post partum hemorrhage, birthweight, APGAR or gestational age. More specifically, there were no significant difference in post partum hemorrhage between WWE treated with EIAED who received prenatal vitamin K, and those who did not receive vitamin K. These findings along with further studies in this field, may contribute to an altering of the guidelines concerning WWE and prenatal vitamin K supplementation.

Innhold

1	INNLEDNING	4
2	EPILEPSI – KORT OM SYKDOMMEN OG BEHANDLINGEN AV DEN	5
2.1	ANTIEPILEPTIKA	5
3	ENZYMINDUKSJON	5
3.1	CYTOKROM P450/CYP	6
3.2	CYP3A4	6
4	BLØDNINGER, VITAMIN K OG ENZYMINDUKSJON – ASSOSIASJONENE TIL KOAGULASJONSSYSTEMET	6
4.1	KOAGULASJONSSYSTEMET – EN KORT OVERSIKT	6
4.2	VITAMIN K.....	7
4.3	VITAMIN K-MANGEL OG BLØDNINGER	7
5	KVINNER OG EPILEPSI	8
5.1	PCOS, ANOVULASJON OG ANDRE HORMONFORSTYRRELSER.....	8
5.2	ANTI-KONSEPSJON OG SVANGERSKAP	9
6	ASSOSIASJONEN MELLOM ANTIEPILEPTIKA OG BLØDNING	10
7	MÅLET MED OPPGAVEN	12
	FORSKNINGSDEL	13
8	METODE OG MATERIALE	13
8.1	TALLMATERIALE.....	13
8.2	INNSAMLING AV DATA	14
8.3	LITTERATURINNSAMLING OG –SØK	14
9	RESULTATER	15
9.1	RESULTATER MOR.....	15
9.1.1	<i>Post partum blødninger</i>	15
9.1.2	<i>Andre utfall</i>	17
9.1.3	<i>Øvrige parametre</i>	19
9.2	RESULTATER BARN	20
10	DISKUSJON	20
11	KONKLUSJON	23
12	LITTERATURLISTE	24

1 Innledning

Kvinner med epilepsi er stilt overfor spesielle utfordringer. Mange har problemer og komplikasjoner som både kan skyldes selve sykdommen og behandlingen for den. Blant disse er menstruasjonsforstyrrelser, utfordringer knyttet til prevensjon, infertilitet, nedsatt libido, prematur menopause samt diverse komplikasjoner ved graviditet. Sistnevnte gjelder både selve svangerskapsperioden, fødselen og barnets helse. Det er blant annet postulert at enzyminduserende antiepileptika (AED) kan ha en negativ effekt på syntesen av K-vitamin og K-vitaminavhengige koagulasjonsfaktorer i leveren, spesielt hos fosteret. For å forebygge eventuelle komplikasjoner til dette, særlig hemorragisk sykdom hos nyfødte, har det vært standard prosedyre å gi gravide kvinner med epilepsi tilskudd av K-vitamin siste måned av svangerskapet. I tillegg er det vanlig praksis å gi alle nyfødte intramuskulær injeksjon med K-vitamin etter fødsel, enten de er født av en mor med epilepsi eller ikke. De samme enzyminduserende AED (EIAED) kan imidlertid tenkes å ha en tilsvarende effekt på mors K-vitaminsyntese og derved blødningstendens, spesielt under svangerskap og fødsel. Dette har knapt vært studert.

Nasjonale og internasjonale retningslinjer hva gjelder blødningsforebyggende K-vitaminbehandling av kvinner med epilepsi er basert på et føre-var-prinsipp, da følgene av å slutte med dette ikke er godt nok dokumentert. Det er utført få - og mindre - studier på dette området, men ingen større studier. I tillegg har barnets helse og eventuelle komplikasjoner i størst grad vært i fokus, og ikke morens eventuelle gynekologiske og obstetriske følger av graviditeten og fødselen. Det finnes derfor få eller ingen svar på spørsmål som for eksempel: Er det økt forekomst av store post partumblødninger, kompliserte fødsler, preterme fødsler, pre-eklampsi og eventuelt tidligere spontanaborter hos mødre med epilepsi?

Er K-vitamintilskudd til den nyfødte i seg selv tilstrekkelig for å redusere risikoen for indre blødninger hos barnet, og hvilken effekt har da vitamintilskuddet på mor? Beskytter tilskudd i siste måned av svangerskapet mor mot blødninger relatert til fødsel og/eller andre komplikasjoner? Kvinner med epilepsi har allerede mange skremmebilder knyttet til svangerskap og fødsel. Er faren for blødning hos barn og mor en myte? Og påføres kvinnene som behandles med EIAED en unødvendig ekstra bekymring?

I denne oppgaven ønsker jeg å finne ut om det er forskjell i forekomsten av post-partum-blødninger

mellom fødende med epilepsi og friske fødende. Hvis det er forskjell, hvordan er da forskjellen mellom de som står på EIAED og de som bruker AED som ikke er enzyminduserende eller ikke bruker medisiner i det hele tatt? I tillegg ønsker jeg å se på hvilke andre komplikasjoner som forekommer hos gravide og fødende med epilepsi, og om disse komplikasjonene forekommer oftere enn hos den friske befolkningen. Til slutt vil det være av interesse å få en oversikt over den nyfødtes eventuelle komplikasjoner og da spesielt blødninger - i forbindelse med fødselen og neonatalperioden.

2 Epilepsi – kort om sykdommen og behandlingen av den

Epilepsi er en av de vanligste nevrologiske sykdomsgruppene, med en prevalens på omkring 0,7 % i Skandinavia (L. Gjerstad, Taubøll E., 2003). Tilstanden er preget av anfall av forskjellige typer, der fellesnevneren er «overfyring» i deler av eller hele hjernen. Årsakene til epilepsi er mange, og kan i mange tilfeller relateres til underliggende hjernesykdom, enkelte syndromer eller spesielle kroppslige påkjenninger. Likevel er årsaken til såkalt primær epilepsi som oftest ukjent.

2.1 Antiepileptika

Behandlingen av epilepsi dreier seg primært om å tilstrebe anfallskontroll eller forebygging av anfall, og dette innebærer i all hovedsak medikamentell behandling med ulike typer antiepileptika (AED). I dag finnes det mange typer antiepileptika. De skiller seg fra hverandre med tanke på virkningsprofil for de forskjellige anfallstypene, hvilke bivirkninger de har og hvilke hovedmekanismer i hjernen de virker på. Disse hovedmekanismene har alle til felles at de skal dempe fyringsaktiviteten i hjernen. Det gjøres på fire forskjellige måter: 1. Inaktivering av Na⁺-kanaler, og dermed høyere terskel for aktivering av aksjonspotensialer i nervecellene. 2. Påvirkning av GABA-erg inhibisjon, enten gjennom å øke mengden GABA, eller å redusere nedbrytningen av GABA i synapsene. 3. Hemming av aktivering av glutamat-reseptorer, enten direkte eller ved hemmet frigjøring fra nerveterminaler (Ca⁺). 4. Endring i det ekstra-/intracellulære miljø (L. Gjerstad, Skjeldal, O.H., Helseth, E., 2006).

3 Enzyminduksjon

De vanligste EIAED er Carbamazepin (CBZ), Fenobarbital (PHB) og Fenytoin (PHT) og Lamotrigin (LTG). For å forklare begrepet enzyminduksjon nærmere, er det nødvendig først kort å forklare leverens hovedmekanisme for metabolisering og eliminasjon av legemidler, nemlig

monooksidase P450/CYP-systemet.

3.1 Cytokrom P450/CYP

Et av kroppens viktigste verktøy for å metabolisere både endogene og eksogene substanser, er enzymsuperfamilien Cytokrom P450/CYP. Dette er et sett av enzymer som finnes i mange vev i kroppen, og aller mest i leveren. Enzymene utfører sin oppgave i glatt endoplasmatisk retikulum i hepatocytene. Her er de ansvarlige for katabolsk metabolisering av fremmede substanser i form av oksidasjon, reduksjon eller hydrolyse, i den såkalte fase 1-metaboliseringen. P450 er blant annet ansvarlig for å metabolisere det meste av kroppens hormoner, spesielt steroidhormoner, samt svært mange av de aller mest brukte legemidlene i vår tid. De ulike undergruppene i P450 har ulike, men overlappende substratspesifisiteter, og kan virke på de samme substratene, men i forskjellig hastighet (Rang HP, 2011). I et system der dette er tilfellet, ligger grunnlaget for interaksjoner mellom nedbrytningen av kroppens endogene stoffer, metaboliseringen til og virkningen av ulike medikamenter, og dermed den terapeutiske effekt.

3.2 CYP3A4

De aller fleste AED er substrat for enzymene i CYP-systemet, nærmere bestemt CYP3A4. Enkelte typer AED har en induserende effekt på metaboliseringshastigheten i P450 (CBZ, PHT, PHB bl.a.), det vil si at de fører til raskere nedbrytning av andre stoffer som også metaboliseres gjennom P450.

4 Blødninger, vitamin K og enzyminduksjon – assosiasjonene til koagulasjonssystemet

4.1 Koagulasjonssystemet – en kort oversikt.

Kroppens mekanisme for å stanse blødninger er innviklet, og involverer en rekke kaskadereaksjoner der både vevsfaktorer, blodplater og ulike koagulasjonsfaktorer spiller viktige roller. Første steg i blødningsstansen er dannelsen av blodplatepluggen. Skader i blodkar gjør at substanser i blodet må komme i kontakt med molekyler i den skadde karveggen. Kort fortalt fører dette til at blodplatene endrer form, og klumper seg sammen for raskt å stoppe blødningen fra skaden i karveggen.

Andre steg i hemostasen er koagulasjonen. Koagulasjonsfaktorene er plasmaproteiner som produseres kontinuerlig i leveren. Hos mennesket finnes det to reaksjonsveier for levering av blod,

den indre og den ytre reaksjonsvei. Felles for dem begge er siste del av reaksjonsveien, der protrombin (faktor II) spaltes til trombin. Trombin virker videre på fibrinogen, slik at det dannes fibrinmonomerer, som vikler seg i hverandre og raskt danner et tredimensjonalt flettverk av fibrin fibre. Blodplatepluggen blir altså forsterket av fibrinflettverket, og inneholder både plater, erythrocytter og plasma. Fibrin fibre fester seg også til ødelagte deler av karveggen, og hindrer dermed videre blødning fra skadet vev (Hall, 2010). For at dette intrikate systemet for koagulasjon skal fungere, er det mange kofaktorer som må være i orden. Én av disse er vitamin K.

4.2 Vitamin K

Hos voksne, friske mennesker har man to kilder til Vitamin K. Vitamin K1 tilføres kroppen gjennom inntak av grønne grønnsaker primært. Vitamin K2 syntetiseres av bakterier i tarmen. Vitamin K lagres i lever. Den reduserte formen av vitaminet er en viktig kofaktor i syntesen av koagulasjonsfaktorene II (protrombin), VII, IX og X. K-vitaminstatus er dermed viktig for et normalt fungerende koagulasjonssystem. Alle tilstander som påvirker vitamin K-status vil dermed også ha en innvirkning på syntesen av koagulasjonsfaktorer. Vitamin K-mangel gir seg først uttrykk i forlenget protrombintid (PT), videre til forlenget partiell tromboplastintid (PTT), og kan etter en stund resultere i alvorlige blødninger. (Thorp, Gaston, Caspers, & Pal, 1995)

4.3 Vitamin K-mangel og blødninger

Mangel på vitamin K er en viktig årsak til neonatal sykkelighet og dødelighet. Dette gir seg blant annet uttrykk i tre ulike blødningsmønstre i nyfødtp perioden; tidlig, klassisk og sen. Den tidlige, som er mest uvanlig, forekommer innenfor de første 24 timene etter fødsel. Denne typen neonatal blødning er oftest assosiert med medikamenter som forstyrrer fosterets vitamin K-syntese, blant annet AED, warfarin, rifampicin og isoniacid (Thorp et al., 1995). Alle tre blødningsmønstre baserer seg på at nyfødte i utgangspunktet har 30 - 60 % lavere K-vitaminavhengig koagulasjonsaktivitet enn voksne (Thorp et al., 1995). Jo mer premature de nyfødte er, dess lavere er denne aktiviteten. Dermed er også risikoen for livstruende blødninger større jo mer prematur den nyfødte er. Sikkerheten og effektiviteten av vitamin K-tilskudd til nyfødte for å forebygge hemorragisk sykdom, er veldokumentert i litteraturen, og er anbefalt i retningslinjer i pediatri over hele verden (Thorp et al., 1995).

5 Kvinner og epilepsi

Hos både kvinner og menn med epilepsi er reproduksjonsproblemer mer fremtredende enn hos den generelle befolkning. I denne oppgaven har jeg valgt å fokusere på kvinners problemer med sykdommen og behandlingen for den. Kvinner med epilepsi utgjør mellom 0,3 og 0,7 % av alle gravide i industriland (Borthen, Eide, Daltveit, & Gilhus, 2011). Det har vært antatt at denne pasientgruppen har økt svangerskapsrisiko, særlig med tanke på pre-eklampsi, blødninger og preterme fødsler (Borthen et al., 2011). Likevel har de aller fleste helt normale svangerskap og fødsler.

5.1 PCOS, anovulasjon og andre hormonforstyrrelser

Det er flere studier som viser at både AED og epilepsi i seg selv har påvirkning på hormonsystemet hos både kvinner og menn. De vanligste reproduktive endokrine problemene hos kvinner med epilepsi er knyttet til menstruasjonsforstyrrelser, hirsutisme og infertilitet.

Menstruasjonsforstyrrelser er estimert til å forekomme hos omtrent en tredjedel av kvinner med epilepsi, sammenliknet med 12-14 % kvinner i den generelle populasjon (Herzog, 2008b). Aller vanligst blant disse forstyrrelsene er anovulatoriske sykluser. Anovulasjon er knyttet til lavere fertilitet, noe som også er et vanlig problem hos kvinner med epilepsi. Manglende egglosning er også viktig, fordi dette er assosiert med høyere anfallsfrekvens (Herzog, 2008b).

Polycystisk ovariesyndrom (PCOS) er den aller vanligste reproduktive endokrine sykdommen hos kvinner med epilepsi. Årsakene til dette er delvis ukjent, men man vet at mekanismer knyttet til epilepsien i seg selv spiller inn, og farmakologiske aspekter knyttet til behandling med AED. PCOS er et syndrom som rammer omkring 6 % av alle kvinner. Årsaken til sykdommen er ikke fullt ut kjent. Den er sannsynligvis multifaktoriell, men man vet at symptomene skyldes ubalanse i kjønnshormoner. Når syndromet er uttalt, leder det til anovulasjon, for mye androgener, polycystiske ovarier og overvekt (Azziz, 2012).

For at en menstruasjonssyklus skal være stabil og regelmessig, kreves det et avansert samspill mellom hypothalamus, hypofyse og kjønnsorganer. Gonadotropinfrigjørende hormon (GnRH) fra hypothalamus stimulerer forlappen i hypofysen til å skille ut luteiniserende hormon (LH) og follikkelstimulerende hormon (FSH), som igjen påvirker de ulike delene av syklus ved å virke på ovariene. De temporolimbiske strukturer og amygdala i hjernen påvirker hypothalamus' frigjøring

av GnRH. Epileptiske foci i disse delene av hjernen kan dermed, avhengig av hvilke områder og hvilken side av hjernen anfallene forekommer, forstyrre de normale tilbakekoblingsløyvene for kjønnshormoner og resultere i uregelmessigheter i form av PCOS eller hypothalamisk amenoré (Herzog, 2008b)

Epilepsianfall har flere ulike triggere, og blant de vanligste er søvnmangel, alkohol og stress. For mange kvinner med epilepsi spiller enda en triggerfaktor inn, nemlig menstruasjonssyklusens ulike hormoner. Kjønnshormoner og deres metabolitter er steroidhormoner. Dette betyr at de har fettløselige egenskaper som gjør at de kan krysse blod-hjerne-barrieren. Her kan de virke på reseptorsystemer i synapser, og dermed ha innvirkning på nevronal firing. Hos mange kvinner med epilepsi kan dette føre til et anfallsmønster som svinger med menstruasjonssyklus. Dette anfallsmønsteret kalles katamenial epilepsi. (Herzog, 2008a)

5.2 Antikonsepsjon og svangerskap.

Som tidligere nevnt, er leverenzymene i P450-systemet ansvarlige for nedbrytningen av mange både endogene og eksogene stoffer. Blant disse finner man også østrogen, både kroppens egenproduserte østrogen, og eksogent østrogen i p-piller og andre østrogenpreparater. P-piller er blant verdens mest brukte legemidler, og kvinner med epilepsi i fertil alder er intet unntak når det gjelder p-pillebruk. Dessverre representerer antikonsepsjon en mer komplisert problemstilling for disse kvinnene enn for friske kvinner. Flere studier har vist at enkelte enzyminduserende AED (CBZ, PHT, PBT) har effekt på hvordan antikonsepsjonelle legemidler brytes ned. Dette innebærer blant annet at konsentrasjonen av østrogen kan bli for lav til å ha antikonsepsjonell virkning. Det finnes også flere studier som viser at østrogenverdier kan påvirke serumkonsentrasjonen av AED, og dermed øke risikoen for flere anfall. Det er altså snakk om bidireksjonale medikamentinteraksjoner mellom AED og p-piller. (Sabers, 2008)

Manglende antikonsepsjonell virkning og uønsket graviditet kan være problematisk for alle kvinner, men representerer en ekstra utfordring for kvinner med epilepsi. Enzyminduksjonen og de bidireksjonale virkningsmekanismene kan ha følger for hvordan selve sykdommen kontrolleres under svangerskapet. Flere studier har vist at konsentrasjonen av spesielt LTG, CBZ og PHT blir signifikant lavere parallelt med at konsentrasjonen av østrogen øker under svangerskapet. Dette kan medføre lavere antikonvulsiv virkning og økt anfallsfrekvens, og det blir derfor anbefalt nøye overvåkning av medikamentspeil under svangerskap for pasienter som bruker disse medikamentene

(Harden et al., 2009).

Det er også kjent at flere typer AED kan virke teratogene ved at de øker risikoen for medfødte misdannelser hos foster. Forekomsten av medfødte misdannelser er 4-10 % hos kvinner med epilepsi. Særlig Valproat og i noe mindre grad CBZ har vist å gi økt forekomst av nevrالرrørdefekter (Tomson & Battino, 2008). Selv om det ikke har vært spesifikt vist for barn av kvinner med epilepsi at mors inntak av folsyre beskytter, anbefales det likevel på denne bakgrunn at kvinner som bruker disse medikamentene tar ekstra tilskudd av folsyre allerede før de planlegger graviditet, for å forebygge nevrالرrørdefekter (Roste & Tauboll, 2007).

6 Assosiasjonen mellom antiepileptika og blødning

Assosiasjonen mellom hemoragisk sykdom hos nyfødte og mors bruk av AED har vært diskutert siden 70-tallet. AED krysser placenta, og medikamentene har vært antatt å ha en innvirkning på vitamin K-metabolismen hos fosteret ved å øke hastigheten på den mikrosomale oksidative degenerasjonen av vitamin K i den umodne føtale leveren (Choulika et. al 2004). Dette i sin tur kan påvirke syntesen av koagulasjonsfaktorer i fosterets umodne lever og man har dermed postulert at dette kan øke risikoen for alvorlige indre blødninger hos den nyfødte. Nyfødte som er eksponert for AED har et annerledes blødningsmønster enn ueksponerte nyfødte, da blødningene ofte kan oppstå tidligere, gjerne innen de første timene av livet, og av mer alvorlig karakter i form av intraabdominale, intrakraniale og intrathorakale lokalisasjoner (Choulika et. al. 2004).

Det finnes flere mulige forklaringer på dette. For det første kan AED, gjennom enzyminduksjon, ha en effekt på fosterets allerede relativt lave konsentrasjon av vitamin K. Man kan da anta at dette øker risikoen for nyfødtblødning, spesielt de første 24 timene av livet. Som forebygging av denne mulige komplikasjonen, er det foreslått i flere internasjonale retningslinjer for behandling av kvinner med epilepsi at de, i siste fire uker av svangerskapet, får tilskudd av vitamin K (Roste & Tauboll, 2007). Vitamin K krysser placenta, dog svært langsomt, og kan dermed bidra til at fosteret ikke lider under like alvorlig vitamin K-mangel. Disse retningslinjene baserer seg mye på hva man vet om EIAED og den nyfødtes evne til blodkoagulasjon, men de er også satt opp på bakgrunn av et føre-var-prinsipp. Vitamin K-tilskudd er rimelig og ufarlig, og man kan dermed si at det kanskje ikke er nødvendig å undersøke effekten av det. Likevel står det i retningslinjene, noe som kan gi grunnlag for «feilbehandling» dersom de ikke blir fulgt. Hvilke konsekvenser har det? Kan man skylde på dårlig oppfølging av retningslinjer og behandlingssvikt dersom pasientens lege lar være å gi sin gravide pasient med epilepsi vitamin K de siste fire ukene før svangerskapet, og er det

egentlig en reell fare dersom man ikke tar vitamin K?

Det er utført få studier på dette området, men de som finnes viser ingen signifikant forskjell i forekomst av neonatale blødninger mellom barn av mødre med epilepsi og barn av friske kontroller. Kaaja og medarbeidere gjennomførte i 2001 en studie der de sammenliknet 662 gravide kvinner med epilepsi som var under behandling med EIAED, med en kontrollgruppe på 1324 friske kvinner. Ingen av kvinnene fikk vitamin K under svangerskapet, mens alle nyfødte fikk intramuskulær injeksjon etter fødsel. Etter regresjonsanalyse av resultatene, ble det ikke funnet noen signifikant forskjell i forekomst av blødning hos de nyfødte, og forekomsten av blødninger ble relatert til prematuritet og andre risikofaktorer mor var utsatt for under svangerskapet (Kaaja, Kaaja, Matila, & Hiilesmaa, 2002). (Choulika, Grabowski, & Holmes) gjorde i 2004 en retrospektiv studie av 169 AED-eksponerte nyfødte og 77 ueksponerte nyfødte med liknende resultater. I 2009 oppdaterte American Academy of Neurology sine retningslinjer (Harden et. al.), der all evidensbasert litteratur fra 1985 til 2007 ble evaluert. De konkluderte med at ”det er inadekvat evidens til å avgjøre om nyfødte av kvinner med epilepsi som tar AED har en substansiell økt risiko for hemoragiske komplikasjoner” (Kazmin, Wong, Sermer, & Koren, 2010) (Harden et al., 2009).

Man vet allerede at gravide med epilepsi har en noe større risiko for andre svangerskapskomplikasjoner, blant annet premature fødsler. Prematuritet i seg selv medfører en risiko for indre blødninger (Kaaja et al., 2002), spesielt intrakranielle blødninger, nettopp på grunn av et umodent K-vitaminavhengig koagulasjonssystem. Hvis barnet blir født mer enn 4 uker for tidlig, har mor uansett ikke rukket å få den antatt forebyggende vitamin K-behandlingen. Gir da det faktum at hun behandles med EIAED en dårligere prognose for barnets blødningsrisiko, eller er prematuritet i seg selv en tilstrekkelig risikofaktor?

Til slutt vet man lite om hvorvidt kvinner som bruker EIAED selv er utsatt for økt blødningstendens. Det er i enkelte studier vist at nyere typer ikke-enzyminduserende AED, spesielt levetiracetam (LEV), kan føre til hematologiske bivirkninger hos både menn og kvinner. Dette gjelder spesielt trombocytter og leukocytter (Bachmann et al., 2011). Under graviditet går kroppen gjennom store fysiologiske endringer, og man er muligens mer sårbar for nettopp blødninger dersom man allerede bruker medikamenter som kan forstyrre distribusjonen av blodceller. Om EIAED har noen påvirkning på K-vitamin-avhengige koagulasjonsfaktorer hos voksne, vet man lite om fra litteraturen. I utgangspunktet ved man som nevnt at voksne mennesker har bedre lagringsmuligheter for vitamin K samt to kilder til vitamin K, og det skal derfor mye til før det oppstår alvorlig vitaminmangel. Man kan dermed tenke seg at enzyminduksjon sannsynligvis ikke

har like stor innvirkning på vitamin K-status hos mor som hos foster.

7 Målet med oppgaven

Retningslinjene knyttet til gravide med epilepsi og K-vitamin er basert på få og små studier utført på 70- og 80-tallet, samt på et føre-var prinsipp. Dette reiser spørsmålet om man skal pålegge en allerede mer utsatt gruppe gravide en tilleggsbehandling som man ikke kan finne sterk nok støtte til i litteraturen. Man har også tidligere bare sett på hvilken effekt EIAED har på blødningsrisiko hos barnet.

I denne oppgaven fokuserer jeg på mor, og på hennes eventuelle blødningskomplikasjoner i forbindelse med svangerskap og fødsel:

- For det første har jeg sett på om epilepsipasienter i seg selv har en økt blødningsforekomst sammenliknet med friske kontroller.
- Dessuten har jeg sett på om det er forskjell i blødning mellom epilepsipasientene som bruker EIAED og de som ikke gjør det.

Jeg vil i tillegg også kort se på antall rapporterte blødningskomplikasjoner hos de nyfødte.

Det er som nevnt også andre faktorer som spiller inn i forbindelse med svangerskap og utfall av disse for både mor og barn.

- Som tilleggsparametre har jeg valgt å se på om det er forskjell mellom epilepsipasienter og friske kontroller når det gjelder svangerskapslengde, barnets fødselsvekt og APGAR-score.

Jeg ønsker også å diskutere videre behov for forskning på området, dersom det viser seg at EIAED og eventuell behandling med K-vitamin ikke har noen påvirkning på blødningsmengden i de ulike gruppene. Dette ville eventuelt kunne føre til en endring av de eksisterende retningslinjene.

Forskningsdel

8 Metode og materiale

8.1 Tallmateriale

Som bakgrunn for tallmaterialet i oppgaven har jeg tatt utgangspunkt i fødejournaler fra OUS, Rikshospitalet fra 01.01.2006 til 30.12.2011. Gravide med epilepsi utgjorde til sammen 110 pasienter, basert på diagnosekoder lagt inn i Obstetrix i forbindelse med innleggelse. Både pasienter med epilepsi som hoveddiagnose og som bidiagnose ble inkludert. Dette innebærer at en del av pasientene i epilepsigruppen har enkelte andre sykdommer i tillegg, som i noen av tilfellene er utløsende årsak til selve epilepsien. Da det i denne oppgaven var fokus på å se på effekt av AED, valgte jeg derfor å ha med pasienter som hadde epilepsi både som hoved- og bidiagnose.

Eneste eksklusjonskriterium i epilepsigruppen var tvillingfødsel, da dette ville gjøre det noe vanskeligere å finne kontroller. Dette gjaldt kun én av pasientene, resulterende i 109 pasienter i epilepsigruppen. Aktuell(e) epilepsimedikament(er) ble registrert, og sortert etter enzyminduserende (EIAED) og ikke-enzyminduserende (non-EIAED). Medikamentene som ble oppfattet som EIAED i denne studien var Tegretol/Trimonil (CBZ), Topimax (Topiramet), Epinat (PHT), Lamictal (LTG), Trileptal (Oxcarbazepin), og non-EIAED var Orfiril (Valproat), Rivotril (Klonazepam) og Keppra (LEV). Videre ble det registrert hvilke mødre som hadde fått vitamin K-profylakse i form av Konakion fra fire uker før termin.

Kontrollene ble valgt ut per epilepsipasient, med følgende sammenlikningskriterier:

Alder +/- 5 år, samme forløsningsmetode, fødte innen samme uke. Man tilstrebet så friske kontroller som mulig. For de aller eldste og aller yngste mødre var alderskriteriet ikke alltid mulig å etterkomme, og til sammen fire kontroller hadde større forskjell i alder enn +/- 5 år.

I tillegg til post partum blødning ble også følgende sammenlikningsparametre registrert:

- Antall tidligere graviditeter og paritet
- Andre sykdommer og medikamenter
- Komplikasjoner relatert til svangerskap/fødsel
- Gestasjonsalder i dager
- Intramuskulær vitamin K til nyfødt
- Post partum blødning i ml

- APGAR-score etter 5 minutter
- Barnets lengde, vekt og hodeomkrets
- Komplikasjoner hos barnet

8.2 Innsamling av data

Proessen med datainnsamling ble gjort i to omganger, først for epilepsigruppen, deretter for kontrollgruppen. Fødselsdatoer til pasientene i epilepsigruppen ble hentet ut fra datafiler på Obstetrix-serveren på Rikshospitalet, og informasjon om de ulike parametrene ble hentet ut fra den enkelte pasients fødejournal, barnejournal og øvrige journalopplysninger. Informasjonen ble plottet inn et Excel-regneark og videre i SPSS for utregning. For å finne passende kontroller for hver enkelt epilepsipasient, gikk jeg tilbake i datafilene fra Obstetrix og filtrerte ut aktuelle fødsler innenfor samme uke, med samme forløsningsmåte og innenfor riktig alder. Stort sett ga dette flere treff enn ett for hver pasient i epilepsigruppen, og jeg valgte da ut de kontrollene med færrest andre sykdommer. Dette ble gjort for å tilstrebe så friske kontroller som mulig.

For enkelte av pasientene stemte ikke verdiene av post partum blødning overens i fødejournal og journaltekst. Det samme gjaldt for både gravitet/paritet og for gestasjonsalder. For systematikkens skyld valgte jeg derfor konsekvent å bruke verdiene oppgitt i pasientenes epikriser.

Når det gjaldt å følge barnets egen journal videre, ble dette kun aktuelt i et par tilfeller der de nyfødte ble overført til Barneklubben etter fødselen.

8.3 Litteraturinnsamling og –søk

Mye av litteraturbakgrunnen for oppgaven er hentet fra Seizure 2008, spesialutgaven ”Gender Issues in Epilepsy”. I tillegg har jeg utført flere usystematiske søk i PubMed med aktuelle søkeord knyttet til epilepsi hos kvinner, EIAED, blødning og vitamin K. Fra de mest relevante oversiktsartiklene har jeg i tillegg benyttet meg av deres referanselister for mer utfyllende artikler på aktuelle områder. For bakgrunnsstoff rundt epilepsi generelt, koagulasjonssystemet, levermetabolisme og farmakologi har jeg brukt lærebøker i aktuelle emner.

9 Resultater

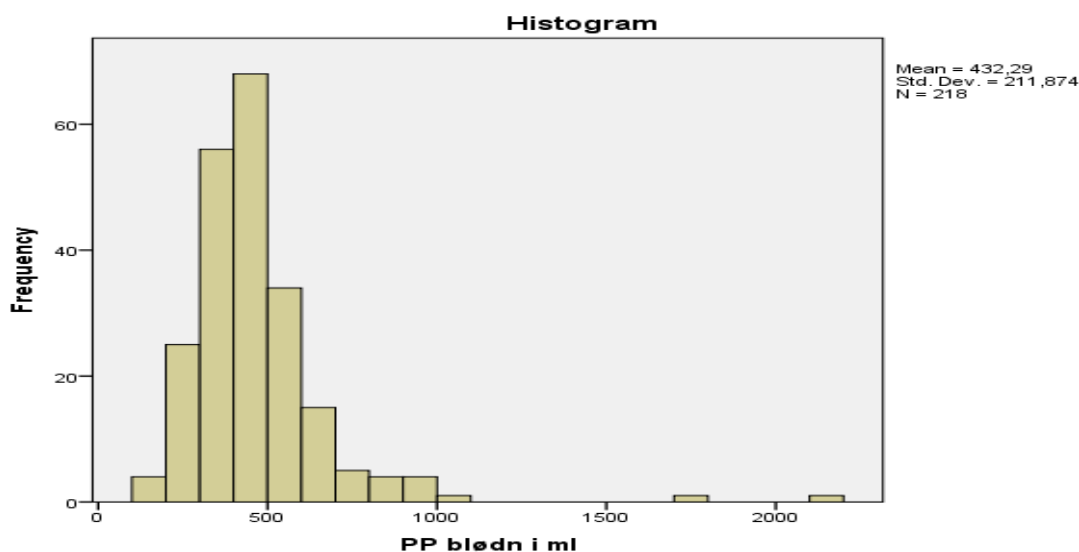
9.1 Resultater mor

Hovedmålet jeg har valgt å fokusere på i denne oppgaven er post partum blødning hos mor. I samarbeid med veiledere ble det bestemt å sette en grenseverdi på 1000 ml som signifikant stor blødning, da dette er vanligst i obstetrisk praksis. Som sekundære mål valgte jeg å se på fødselsvekt, svangerskapslengde og APGAR-score etter 5 minutter hos barnet.

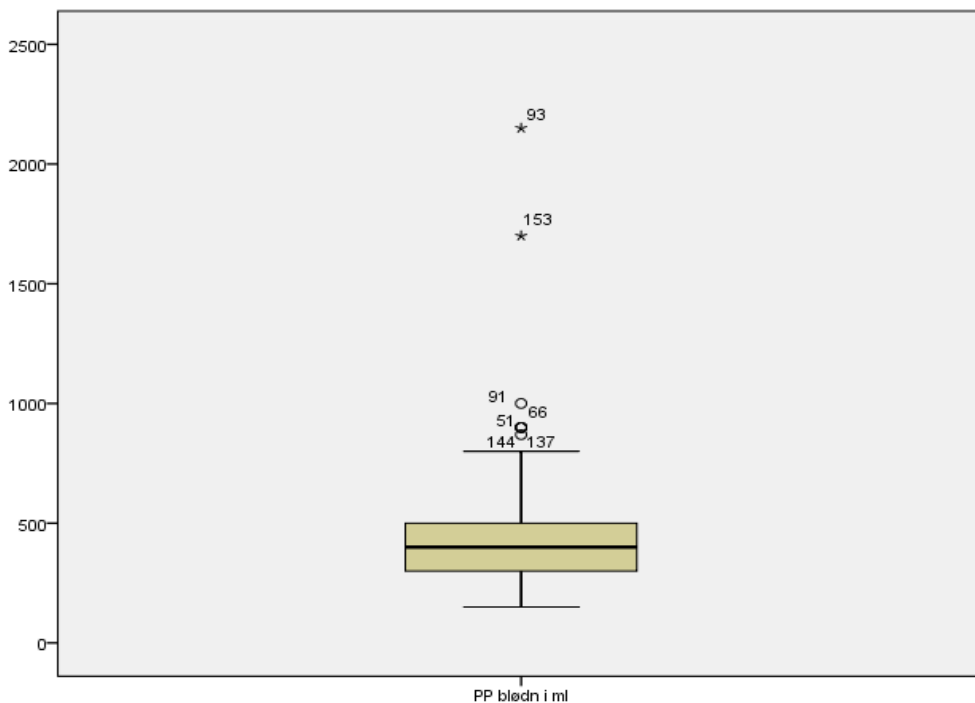
Statistiske beregninger er gjennomført i SPSS, og for sammenlikning av de ulike gruppene har jeg brukt Student T-test.

9.1.1 Post partum blødninger

Gjennomsnittlig blødningsmengde for hele studiepopulasjonen (N=218) var 432 ml (95 % CI 404-460, og standardavvik 211,9). For de totalt 218 deltakerne i studien, hadde kun 3 pasienter blødning som var større enn 1000 ml (hhv 1000, 1700 og 2150 ml). 2 av disse var i epilepsigruppen. Disse tallene er for små til å regne på. Dermed ble det mer aktuelt å se på blødningsmengde generelt, og se på eventuelle forskjeller i blødningsmengde mellom de ulike gruppene. Med unntak av de tre ekstremverdiene, er blødningsmengde tilnærmet normalfordelt i studiepopulasjonen (Figur 1 og 2).



Figur 1. Histogram, post partum(PP) blødning i den totale studiepopulasjonen



Figur 2. Box plot post partum (PP) blødning

9.1.1.1 Epilepsigruppene og kontrollgruppen (Tabell 1).

Gjennomsnittlig blødningsmengde var 426 ml (standardavvik 190) for kontrollgruppen (n=109) og 438 ml (standardavvik 233) i epilepsigruppen (n=109). Forskjellen mellom gruppene er ikke signifikant, med $P=0,67$.

Videre sammenliknet jeg kontrollgruppen med den andelen av epilepsigruppen som brukte EIAED, og gjennomsnittlig blødningsmengde for EIAED-gruppen (n=66) var 431 ml (standardavvik 154). Det er heller ikke her noen forskjell mellom gruppene, med en p-verdi på 0,54.

Kontrollene ble også sammenliknet med resten av epilepsigruppen, altså de som ikke brukte EIAED. For non-EIAED-gruppen (n=43) var gjennomsnittlig blødning 449 ml (standardavvik 295), og det er heller ikke her noen signifikant forskjell mellom gruppene med $p=0,496$.

Til slutt ble kontrollgruppen som helhet sammenliknet med den delen av epilepsigruppen som fikk K-vitamin i løpet av svangerskapet. Gjennomsnittlig blødning for denne gruppen (n=20) var 418 ml (standardavvik 149). Sammenliknet med kontrollgruppen er det ingen signifikant forskjell, med $p=0,85$.

Gruppe	N=	Blødning i ml (gj.snitt)	P-verdi (95% CI)
Kontroller	109	426	
Alle EPI	109	438	0,67 (-44,6 - 68,8)
Alle EIAED	66	431	0,54 (-116,1 – 61,2)
non-EIAED	43	449	0,496 (-49,6 – 102,0)
EPI m/K-vit	20	418	0,85 (-97,4 - 79,9)

Tabell 1. Epilepsigruppene og kontrollgruppen. Alle p-verdier er regnet ved sammenlikning av de ulike epilepsigruppene mot kontrollgruppen (fet skrift).

9.1.1.2 De ulike epilepsipasientene (Tabell 2).

Den andelen av epilepsipasientene som fikk vitamin K, ble videre sammenliknet med den andelen av epilepsigruppen som ikke fikk vitamin-K (n=89), der gjennomsnittlig blødning var 443 ml (standardavvik 248). Mellom disse gruppene var det heller ingen signifikant forskjell, med en p-verdi på 0,66.

Innad i epilepsigruppen sammenliknet jeg også EIAED-gruppen med non-EIAED-gruppen, der det ikke var signifikant forskjell mellom gruppene, med en p=0,70,

Til slutt så jeg på forskjellen innad i gruppen av pasienter som stod på enzyminduserende AED (n=66). Blant dem som fikk vitamin K, var det én av pasientene som ikke brukte et enzyminduserende preparat, og jeg valgte derfor å utelukke denne pasienten i denne sammenlikningen. Totalt var det 19 EIAED-pasienter som fikk vitamin K og 47 som ikke fikk. Gjennomsnittlig blødningsmengde i K-vitamingruppen var 408 ml (standardavvik 147). I gruppen som ikke fikk vitamin K var gjennomsnittlig blødningsmengde 441 ml (standardavvik 161). Det var altså heller ikke her noen forskjell mellom gruppene, med en p=0,44.

	N	Blødning i ml		N	Blødning i ml	P-verdi (95% CI)
EPI m/K-vit	20	418	EPI u/K-vit	89	443	0,66 (-89,0 - 140,1)
EIAED m/K-vit	19	408	EIAED u/K-vit	47	441	0,44 (-118,3 – 52,4)
EIAED	66	431	non-EIAED	43	449	0,70 (-73,0 - 108,4)

Tabell 2. De ulike epilepsigruppene. Hver p-verdi representerer sammenlikning av gruppene, lest horisontalt i tabellen.

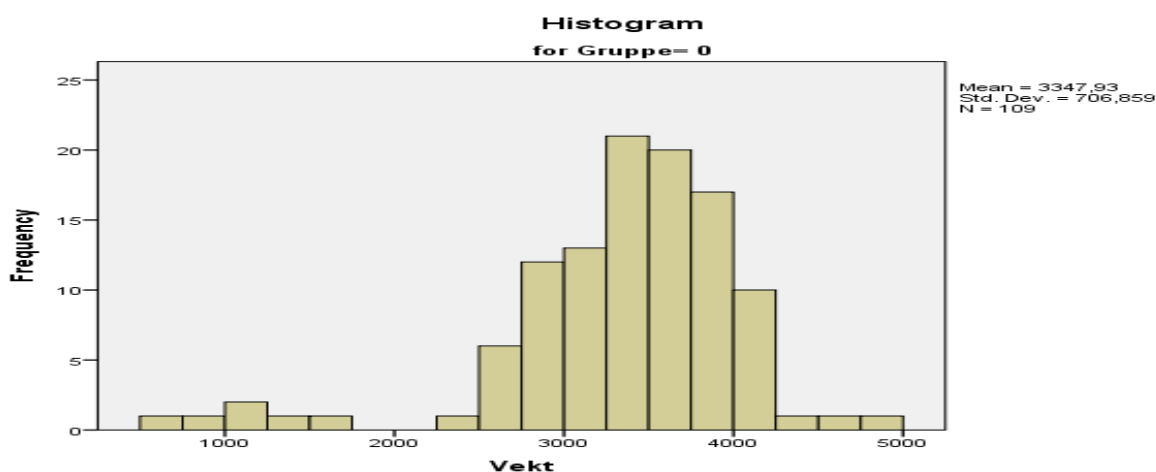
9.1.2 Andre utfall

Som sekundære mål for oppgaven valgte jeg å se på fødselsvekt, APGAR-score og svangerskapslengde i de to hovedgruppene. Her har jeg ikke sammenliknet videre mellom de ulike

AED-gruppene. Grunnen til dette er at disse er variabler som i utgangspunktet dreier seg om forskjellene mellom epilepsipasienter og den friske befolkningen generelt, og ikke med bakgrunn i de ulike medikamentgruppene.

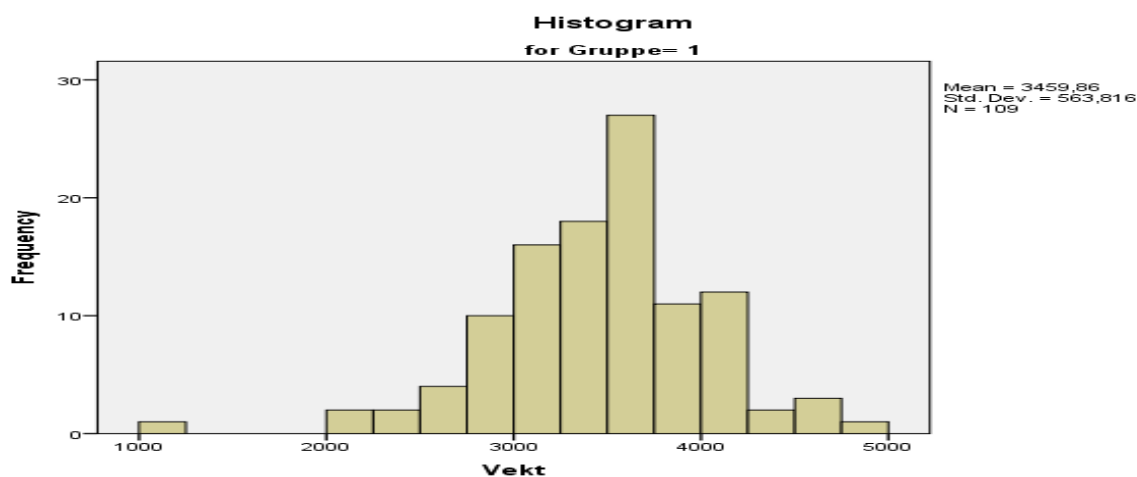
Fødselsvekt

For den totale studiepopulasjonen var gjennomsnittlig fødselsvekt 3404 g. I epilepsi-gruppen var det et par flere premature fødsler med lav fødselsvekt enn i kontrollgruppen, men dette trekker likevel ikke totalgjennomsnittet betydelig ned.

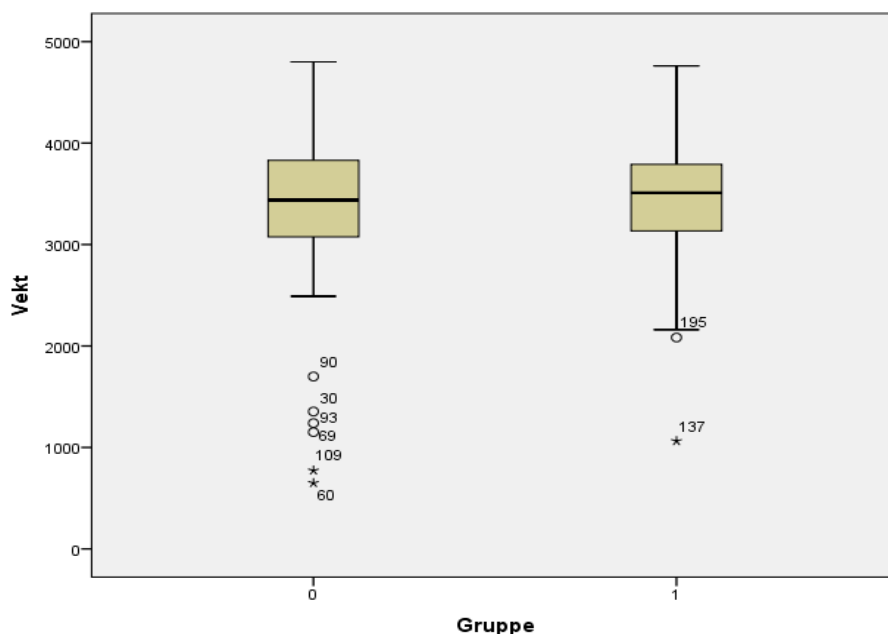


Figur 3. Histogram. Fødselsvekt epilepsigruppen.

Gjennomsnittlig fødselsvekt for epilepsi-gruppen var 3348 g (standardavvik 707 g). For K-gruppen var fødselsvekten gjennomsnittlig 3460 g (standardavvik 564 g). T-test av verdiene gav en ikke-signifikant P-verdi på 0,198.



Figur 4. Histogram. Fødselsvekt i kontrollgruppen.



Figur 5. Box plot. Fødselsvekt i begge grupper. Epilepsigruppen (0) og kontrollgruppen (1)

APGAR

Som mål på de nyfødtes helse, ble APGAR etter 5 minutter brukt som parameter. Gjennomsnittlig APGAR-score for hele studiepopulasjonen var 9,23 (std.avvik 0,96). For epilepsigruppen var APGAR 9,2 (std.avvik 1,1) og for kontrollgruppen 9,24 (std.avvik 0,83). Forskjellen er ikke signifikant, med p-verdi 0,85.

Svangerskapslengde

Totalt for hele studiepopulasjonen var gjennomsnittlig svangerskapslengde 275 dager (std.avvik 17 dager), for epilepsigruppen 273 og for kontrollgruppen 278 (std.avvik 19,8 og 12,5).

9.1.3 Øvrige parametre

Utfallene jeg ønsket å studere var hovedsakelig blødning og hos mor og eventuelle komplikasjoner hos barnet. Det ble som nevnt registrert mange ulike variabler og sammenlikningsparametre for hver enkelt pasient. Andre sykdommer og komorbiditet ble også registrert. Det var stor spredning i ulike sykdommer, og uten betydelig overvekt mot blødningsforstyrrelser eller andre sykdommer som skulle kunne forklare en økt blødningsrisiko. I statistisk øyemed var det ikke nok data til å kunne ta stilling til om komorbiditet og eventuelle andre medikamenter kan være konfunderende faktorer for utfallet i denne oppgaven.

Data for graviditet, paritet, fødemåte, induksjon og svangerskaps- og fødselskomplikasjoner ble også samlet inn, men det ble i samarbeid med veileder konkludert med at obstetriske parametre utover det som knyttet til selve post partum-blødningen havner utenfor rammen til denne oppgaven.

9.2 Resultater barn

Da denne oppgaven er en retrospektiv studie, er det en del informasjon fra journalene som tidvis er ufullstendig. Spesielt registrering av data knyttet til barnas komplikasjoner ble en utfordring. For de totalt 218 nyfødte forekom det til sammen 42 registrerte komplikasjoner, med antydning til overvekt hos epilepsigruppen. Totalt sett var det 2 dødsfall, begge i epilepsigruppen. I tillegg var det 5 barn med medfødte misdannelser i epilepsigruppen (én med Currarino syndrom, analatresi, anteriort cele, én med patent foramen ovale (PFO), én med situs inversus og duodenalatresi, én med hypoplastisk venstre ventrikkel og én med kongenital cystisk adenomatoid malformasjon (CCAM)) og to i kontrollgruppen (én med transposisjon av de store arterier (TGA) og én med Fallots tettrade). Som for mødrene, var fokuset i denne studien å se på blødningskomplikasjoner. Dette forekom totalt sett hos tre nyfødte, to i epilepsigruppen (én med liten subependymalblødning og én med cerebral blødning) og én i kontrollgruppen (subgalealt hematome). (Tabell 3).

Barn	Oversikt komplikasjoner	EPI	Kontroller
	Respirasjonsproblemer	6	4
	Medfødte misdannelser	5	2
	Blødninger	2	1
	Sepsis/feber/infeksjon	2	2
	Lav fødselsvekt	1	4
	Prematur	4	1
	Annet	4	2
	MORS	2	0
Totalt		26	16

Tabell 3. Nyfødtkomplikasjoner, delt inn i epilepsi- og kontrollgruppe.

10 Diskusjon

Blødninger

I alle de ulike sammenlikningene i studien er det ikke funnet noen signifikant forskjell i post partum blødning mellom epilepsi- og kontrollgruppen. Totalt sett var det tre av pasientene i studien som hadde blødninger større enn 1000 ml. Utover dette var blødningsmengde tilnærmet normalfordelt i studiepopulasjonen som helhet, og i begge hovedgruppene. Ved sammenlikning av de ulike undergruppene, har man ikke funnet signifikante forskjeller i blødningsmengde hos mor. Det finnes

ikke andre studier som har undersøkt en eventuell sammenheng mellom mors bruk av EIAED og blødningsmengde etter fødsel, og de funnene som er gjort i denne studien kan dermed ikke sammenliknes med tidligere funn. Dette bør gi grunnlag for videre forskning på området.

En mulig kilde til feil i denne studien er målemetodene. Post partum blødning måles ofte på øyemål av jordmødrene, og er dermed ikke fullstendig nøyaktig. Dersom denne problemstillingen skal undersøkes videre, bør det anvendes en mer nøyaktig målemetode for å få mer konkrete svar. I oppstartfasen av denne oppgaven ble det bestemt å bruke 1000 ml som grenseverdi for stor blødning, men i obstetrisk praksis er det ulik oppfatning om hva definisjonen på stor blødning er. Noen steder defineres stor blødning som alt over 800 ml og andre steder over 1000 ml. Ved videre studier kunne man tenke seg å sette ned grenseverdien til 800 ml for eventuelt å få med flere i denne gruppen.

Videre er dette en retrospektiv studie, det vil si at all informasjon er innhentet i ettertid. Jeg har kun hatt tilgang til Rikshospitalets (RH) pasient- og fødejournalssystem. Behandling som pasientene i studien har fått hos egen lege eller ved andre sykehus, har dermed ikke vært tilgjengelig. Dersom pasienter i epilepsigruppen har fått vitamin K-tilskudd hos en annen lege og ikke har nevnt dette i forbindelse med konsultasjoner ved RH, er dette ikke nødvendigvis registrert i pasientens journal og representerer i så fall en informasjonsbias.

Når det gjelder nyfødteblødninger som årsak til mors bruk av EIAED, finnes det som nevnt enkelte studier som viser at det ikke er noen signifikant forskjell mellom barna til de friske kontrollene og barna til disse pasientene. I min studie var det kun tre nyfødte som hadde blødning, én med alvorlig cerebral blødning med døden til følge. Dette ene barnet ble født etter 192 dager og hørte til i epilepsigruppen. Som diskutert over, er prematuritet i seg selv den største risikoen for indre blødninger hos nyfødte, og man kan dermed ikke si at dette tilfellet skyldtes mors sykdom eller bruk av medikamenter.

Kvinner med epilepsi har flere utfordringer enn friske kvinner når det gjelder både fruktbarhet, menstruasjonssyklus og svangerskap. Disse vanskene kan tilskrives både sykdommen i seg selv og medikamentene som brukes i behandlingen av den. Fra tidligere har det vært studert om enzyminduksjon kan påvirke fosterets produksjon av K-vitaminavhengige koagulasjonsfaktorer og dermed muligens øke risikoen for viscerale blødninger hos nyfødte. På grunn av antakelser om denne sammenhengen er det i retningslinjer for behandling av kvinner med epilepsi stadig gjentatt at man anbefaler tilskudd av vitamin K de siste fire ukene av svangerskapet til kvinner som bruker

EIAED. I Cynthia Harden og medarbeideres Practice Parameter fra 2009, konkluderer de med at det ikke er tilstrekkelig vitenskapelig bevis for at risikoen for blødninger hos nyfødte er økt hos kvinner med epilepsi, og det er heller ikke bevis for at prenatal vitamin K kan redusere neonatale blødningskomplikasjoner. Dette syn støttes av denne undersøkelsen, der det ikke kunne vises noen effekt av vitamin K tilskudd på post partum blødninger. I denne studien var det såpass få nyfødte med alvorlige blødninger at man verken kan vurdere effekt, eller mangel på effekt av prenatal vitamin K i disse tilfellene. Alle nyfødte, enten de fødes av friske kvinner eller kvinner som bruker EIAED, får injeksjon med vitamin K ved fødsel.

Øvrige parametre

Som nevnt kan svangerskap og fødsel kan by på ekstra utfordringer for kvinner med epilepsi. Tidligere studier har vist at det blant annet hyppigere forekommer premature fødsler, svangerskapskomplikasjoner som preeklampsi, veksthemning av fosteret og medfødte misdannelser enn hos friske kvinner (Thomas, Sindhu, Ajaykumar, Sulekha Devi, & Sujamol, 2009). Som mål på disse komplikasjonene, valgte jeg i min studie å sammenlikne svangerskapslengde, fødselsvekt og APGAR-score i epilepsigruppen og kontrollgruppen.

Totalt i studiepopulasjonen var det ti premature fødsler (før uke 36, eller 252 dager), 9 av dem i epilepsigruppen. Dette er for lave tall til eventuelt å kunne påberope annet enn tilfeldigheter. Likevel kan dette passe med hva man har sett i tidligere studier hva gjelder noe økt forekomst av premature fødsler i denne pasientgruppen.

Når det gjelder fødselsvekt, var denne normalfordelt i studiepopulasjonen, med enkelte unntak, der spesielt de premature pekte seg ut. I følge Statistisk Sentralbyrås helsestatistikk er gjennomsnittlig fødselsvekt hos norske barn omtrent 3500 gram. På tross av enkelte premature nyfødte i denne studien, passer tallene i denne studien godt overens med landsgjennomsnittet. Dette gjelder både studiepopulasjonen som helhet og for begge hovedgruppene i studien. Man kan dog også her diskutere om målemetodene har vært konsekvente, da noen målinger av barna er gjort på enkeltgramnivå og andre er rundet opp eller ned til nærmeste 5 eller 10 gram.

Når det gjelder statistikken for APGAR-score og svangerskapslengde, er disse begge variabler som ikke er normalfordelt på samme måte som fødselsvekt og blødningsmengde. Dette er fordi de begge er verdier som har en absolutt øvre grense, og ekstremverdier på andre siden av denne finnes ikke. Øvre grense for svangerskapslengde er 42 uker og seks dager (300 dager) og APGAR har maksimal

score 10. Verdiene for det store flertall av befolkningen ligger i øvre sjikt av begge skalaer. Det er ingen signifikant forskjell mellom epilepsigruppen og de friske kontrollene for verken APGAR eller svangerskapslengde i denne studien, og det store flertall av studiepopulasjonen fødte friske barn. På grunn av vanskelig journaltilgang i denne studien, er disse parameterne noe usikre, da barnas helse etter utskrivelse ikke er dokumentert i Rikshospitalets journalsystem. For videre undersøkelser av disse parameterne, bør en mer systematisk tilgang til helseinformasjon om barna kunne tilstrebes.

Til slutt kan man diskutere om pasientmaterialet fra Rikshospitalet er representativt for den øvrige pasientpopulasjonen. Er det mindre friske pasienter ved landets mest spesialiserte sykehus? Likevel viser alle sammenlikninger av friske kontroller og epilepsipasientene at det ikke er en forskjell mellom gruppene, og man har derfor ikke holdepunkter for at materialet representerer noen slik bias.

11 Konklusjon

Sammenhengen mellom bruk av EIAED og post partum blødning hos mor har ikke vært studert tidligere, og i denne studien har jeg sett nærmere på dette. Blant de totalt 218 personene i studiepopulasjonen (109 pasienter og 109 kontroller) er blødningsmengde etter fødsel tilnærmet normalfordelt med kun tre ekstremverdier over 1000 ml. Det var ingen signifikant forskjell mellom epilepsigruppen og kontrollgruppen. Videre fant jeg heller ingen signifikant forskjell mellom pasientene som brukte EIAED og non-EIAED, og heller ingen økt blødningstendens hos de kvinnene som brukte EIAED og ikke fikk vitamin K-tilskudd i forhold til de som fikk tilskudd. Denne undersøkelsen kan danne utgangspunkt for videre studier på området, med siktemål å endre retningslinjene for kvinner med epilepsi når det gjelder K-vitaminbehandling i svangerskapet.

12 Litteraturliste

- Azziz, R. (2012, July 17, 2012). Epidemiology and pathogenesis of the polycystic ovary syndrome in adults, from http://www.uptodate.com/contents/epidemiology-and-pathogenesis-of-the-polycystic-ovary-syndrome-in-adults?source=search_result&search=PCOS&selectedTitle=5~144 - [PATIENT INFORMATION](#)
- Bachmann, T., Bertheussen, K. H., Svalheim, S., Rauchenzauner, M., Luef, G., Gjerstad, L., & Tauboll, E. (2011). Haematological side effects of antiepileptic drug treatment in patients with epilepsy. *Acta Neurol Scand Suppl*(191), 23-27.
- Borthen, I., Eide, M. G., Daltveit, A. K., & Gilhus, N. E. (2011). Obstetric outcome in women with epilepsy: a hospital-based, retrospective study.. *BJOG*, 118(8), 956-965.
- Choulika, S., Grabowski, E., & Holmes, L. B. (2004). Is antenatal vitamin K prophylaxis needed for pregnant women taking anticonvulsants?. *Am J Obstet Gynecol*, 190(4), 882-883.
- Gjerstad, L., Skjeldal, O.H., Helseth, E. (2006). Epilepsi. In L. Gjerstad (Ed.), *Nevrologi og nevrokirurgi - Fra barn til voksen* (4th ed., Vol. 1). Oslo: Forlaget Vett & Viten AS.
- Gjerstad, L., Taubøll E. (2003). Hva er epilepsi? *Tidsskrift for Den norske legeforening* 123(10): 1359-61. <http://tidsskriftet.no/article/811508> PMID: 12806678.
- Hall, J. (2010). Blood cells, immunity and blood coagulation. In J. Hall (Ed.), *Guyton and Hall - Textbook of Medical Physiology* (12 ed.): Saunders.
- Harden, C. L., Pennell, P. B., Koppel, B. S., Hovinga, C. A., Gidal, B., Meador, K. J., . . . American Epilepsy, S. (2009). Practice parameter update: management issues for women with epilepsy--focus on pregnancy (an evidence-based review): vitamin K, folic acid, blood levels, and breastfeeding: report of the Quality Standards Subcommittee and Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology and American Epilepsy Society. *Neurology*, 73(2), 142-149.
- Herzog, A. G. (2008a). Catamenial epilepsy: definition, prevalence pathophysiology and treatment. *Seizure*, 17(2), 151-159.
- Herzog, A. G. (2008b). Disorders of reproduction in patients with epilepsy: primary neurological mechanisms. *Seizure*, 17(2), 101-110.
- Kazmin, A., Wong, R. C., Sermer, M., & Koren, G. (2010). Antiepileptic drugs in pregnancy and hemorrhagic disease of the newborn: an update. *Can Fam Physician*, 56(12), 1291-1292.
- Kaaja, E., Kaaja, R., Matila, R., & Hilesmaa, V. (2002). Enzyme-inducing antiepileptic drugs in pregnancy and the risk of bleeding in the neonate. *Neurology*, 58(4), 549-553.
- Rang HP, D. M., Ritter J. (2011). Drug metabolism and elimination *Rang & Dale's Pharmacology* (7 ed., pp. 792): Elsevier Health Sciences.

- Roste, L. S., & Tauboll, E. (2007). Women and epilepsy: review and practical recommendations. *Expert Rev Neurother*, 7(3), 289-300.**
- Sabers, A. (2008). Pharmacokinetic interactions between contraceptives and antiepileptic drugs. *Seizure*, 17(2), 141-144.**
- Thomas, S. V., Sindhu, K., Ajaykumar, B., Sulekha Devi, P. B., & Sujamol, J. (2009). Maternal and obstetric outcome of women with epilepsy. *Seizure*, 18(3), 163-166.**
- Thorp, J. A., Gaston, L., Caspers, D. R., & Pal, M. L. (1995). Current concepts and controversies in the use of vitamin K. *Drugs*, 49(3), 376-387.**
- Tomson, T., & Battino, D. (2008). Teratogenic effects of antiepileptic drugs. *Seizure*, 17(2), 166-171.**