

Epilepsi før, under og efter graviditeten - Revision 2021 – Mindre revision vedr Topiramamat 2023

Arbejdsgruppens medlemmer 2021

<i>Navn:</i>	<i>Stilling:</i>	<i>Arbejdssted:</i>
Anne Sabers	Overlæge (neurologi)	Rigshospitalet
Ole Grummedal	Læge	Herlev
Line Buchgreitz	Overlæge	Herlev
Helle Lapirtis	Læge (H-udd)	Aalborg
Ina Marie Dueholm Hjort	PhD-stud.	AUH
Kirsten Schiøtt	Overlæge	AUH
Lars Peter Nielsen	Overlæge (klinisk farmakologi)	AUH
Laura Tvilling Backs	Læge (I-udd)	Kolding
Malene Tanderup Sørensen	PhD-stud	Skive, AU
Marianne Østergård	Overlæge	HEM, Viborg

Arbejdsgruppens medlemmer 2009

Anette Kjærby-Thygesen, Anne Sabers (neurolog), Ellinor Hellmuth (tovholder), Hanne Søndergaard (neurolog), Helle Zingenberg, Lise Lotte Andersen, Marianne Østergård, Rikke Holte og Rikke Korsgaard Sørensen

Arbejdsgruppens medlemmer 1999

Anni Holmskov, Danny Svane, Agnete Vedsted-Jakobsen, Jes Westergaard

Korrespondance

Tovholder:	Marianne Østergård,	maioet@rm.dk
Med-tovholder:	Kirsten Schiøtt,	kirsten.schiott@rm.dk

Status

Første udkast af revision 2021: 10.12.2021
Præsenteret på Sandbjerg-guidelinemøde: 20.01.2022
Korrigeret udkast:
Endelig revision:
Guideline skal revideres senest:

Indholdsfortegnelse

Kliniske rekommandationer	2
Clinical recommendations.....	4
Indledning	5
Litteratursøgning	5
Evidensgradering	5
Forkortelser	5

Medicinsk behandling af epilepsi i GRAVIDITETEN.....	6
Graviditetens påvirkning af epilepsi	7
Obstetriske komplikationer	7
SVANGREKONTROL.....	8
Folinsyretilskud.....	11
K-vitamintilskud	11
FØDSLEN.....	12
Anbefalinger i forhold til fødsel.....	12
Anbefaling af fødested	12
Optimal beh. af epileptisk anfald intrapartalt.....	13
PUERPERIUM	14
Amning under AED-behandling	14
Andre indsatsområder i puerperiet.....	15
Diagnosekoder:	17
Patientinformation.....	17
Appendiks 1	18
Referencer	21

Kliniske rekommandationer

Graviditeten Patienten bør under graviditet følges af speciallæge i neurologi i f.eks. Epilepsiklinik / neurologisk klinik og i samarbejde med føtalmedicinsk / obstetrisk klinik	C
Gravide med epilepsi, der kræver flerstofbehandling, eller som oplever anfald under graviditeten bør henvises til hospital med landsdelsfunktion (eller hospital med aftale om formaliseret samarbejde)	C
Den obstetriske kontrol skal individualiseres afhængig af, hvilket AED hun er i behandling med, samt om der er tale om flerstofbehandling.	B
Gravide i behandling med Valproat, Topiramet eller er i flerstofbehandling samt gravide som tidligere har haft et foster med misdannelser bør tilbydes tidlig gennemscanning.	B
For de øvrige epilepsipatienter kan man overveje at lægge 2. trimester gennemskanning så tidligt som muligt i det anbefalede tidsrum for scanningen.	D
Gravide med epilepsi bør tilbydes tilvækstscanning ved f.eks. 28 og 34 uger.	B

<p>Vitamintilskud Gravide med epilepsi anbefales ligesom øvrige gravide tilskud af Folinsyre på 0,4 mg (håndkøb) fra 3 måneder før graviditet og minimum de første 12 uger af graviditeten.</p> <p>Udvalgte gravide med epilepsi anbefales højere dagligt tilskud af Folinsyre på 5 mg (receptpligtig) fra 3 måneder før graviditet og hele 1. trimester. Dette gælder for kvinder:</p> <ul style="list-style-type: none"> - i behandling med Valproat - i behandling med enzyminducerende AED (barbiturater, fenytoin, carbamazepin, oxcarbazepin, perampanel og topiramot) - der tidligere har født et barn med neuralrørsdefekt - der tidligere har været gravide med et foster med neuralrørsdefekt - der selv, eller partner har neuralrørsdefekt 	C
Oralt tilskud på K-vitamin på 10-20 mg dagligt kan overvejes de sidste 30 dage før forventet fødsel til kvinder i behandling med enzyminducerende AED (barbiturater, fenytoin, carbamazepin, oxcarbazepin, perampanel og topiramot)	C-D
<p>Fødslen Epilepsi er ikke i sig selv en indikation for igangsættelse eller kejsersnit.</p>	√
Kvinder med epilepsi bør føde på et fødested med obstetrisk ekspertise (læge + jordemoder) i døgnberedskab. Endvidere kompetent personale til håndtering af barnet (pædiater/mediciner/anæstesiolog).	C
Det anbefales, at den fødende får anlagt i.v. adgang.	√
Smertebehandling bør prioriteres højt og tidligt – gerne i latensfasen for at begrænse risiko for provokeret epileptisk anfald	D
Epileptisk anfald intrapartalt behandles med benzodiazepin: Diazepam iv 5-10 mg langsomt og kan gentages efter 15 min. Ved manglende iv-adgang anvendes Diazepam 10-20 mg rektalt.	C
Kontinuerlig CTG er anbefalet efter et anfald og resten af fødslen.	√
Ved forlængede kontraktioner under epileptisk anfald skal tocolyse overvejes	D
Børn af mødre, der i de sidste 2 uger op til fødslen og/eller under fødslen har fået benzodiazepin og/eller barbiturat skal indlægges til observation for abstinenser.	B
<p>Puerperium Kvinder med epilepsi i antiepileptisk behandling bør anbefales amning.</p>	B
Ved mistanke om bivirkninger hos ammede børn af mødre i AED-behandling, anbefales amningen afbrudt. OBS. abstinenssymptomer hos barnet.	C
Mødre med epilepsi bør sikres optimal behandling og støtte postpartum for at reducere anfaldsrisikoen (søvn, mad og drikke, stressreduktion, god smertelindring).	D

Kvinder med epilepsi bør screenes for tegn på postpartum depression.	D
--	----------

Clinical recommendations

Pregnancy The patient should be seen by a specialist in neurology in collaboration with a specialised obstetric clinic.	C
Pregnant women with epilepsy who are treated with multiple AEDs or who experience seizure pregnancy should be referred to a hospital with regional function in obstetrics.	C
Care in pregnancy should be individualized according to AED treatment and polyfarmaci.	B
Pregnant women treated with Valproat, Topiramate or polypharmacy, and pregnant women with a history of fetal malformations should be offered early second trimester malformation scan. Early second trimester malformation scan should be considered and planned as early as possible in the recommended time period for all other pregnant women with epilepsy.	B D
AED (especially Topiramate) increases the risk of SGA. Pregnant with epilepsy should be offered screening for fetal growth restriction with ultrasonography in gestational weeks 28 and 34.	B
Delivery Epilepsy is not per se an indication to do a caesarean section or induce labor.	√
Women with epilepsy should give birth in a unit with obstetric expertise (obstetrician + midwife) as well as access to neonatal service.	C
Women with epilepsy should have an IV access during labor.	√
Pain relief should be highly prioritized early in labor - preferably during the latent phase to minimize the risk of provoked epileptic seizure.	D
Epileptic seizures intrapartum should be treated with benzodiazepines: Diazepam IV 5-10 mg administered slowly. If no IV access Diazepam 10-20 mg should be administered rectally.	C
Continuous CTG is recommended following an intrapartum seizure.	√

Tocolysis should be considered in the presence of persistent prolonged contractions	D
Neonates of mothers with epilepsy should be monitored for withdrawal symptoms if the mother have been exposed to benzodiazepines and/or barbiturates within the last two weeks prior to or during labour.	B
Post Partum Women with epilepsy in AED treatment should be encouraged to breastfeed	B
Breastfeeding should be discontinued when suspecting side effects in the nursing child. Be aware of signs of withdrawal symptoms in the nursing child.	C
Mothers with epilepsy should be ensured optimal treatment and support post partum. This includes sleep, nutrients, stress reduction and sufficient pain relief.	C
Women with epilepsy should be screened for post partum depression	C

Indledning

Baggrund

Prævalensen af epilepsi blandt fertile kvinder er ca. 0.5% (1). 50-75% har uændret anfaldshyppighed, ca. 25% har øget anfaldshyppighed, og kun få har reduceret anfaldshyppighed i løbet af graviditeten (2).

Litteratursøgning

En systematisk gennemgang af baggrundslitteraturen vedrørende epilepsi i graviditeten dels udarbejdet i Sundhedsstyrelsen (2005), AAN (The American Academy of Neurology) (2009), RCOG (Royal College of Obstetrics and Gynecology) (2016), ILAE (International League Against Epilepsy) (2019), samt Udgivelse fra Dansk Neurologisk Selskab (2021) har dannet grundlag for tidligere og nuværende version af guideline.

Det er gennemgående at den eksisterende litteratur er observationelle studier. Vi har primært koncentreret os om artikler publiceret efter 2010 og fra lande vi normalt sammenligner os med.

Evidensgradering

Oxford Centre for Evidence-based Medicine Levels of Evidence (3) samt anvendelse af “best practice”

Forkortelser

AED Antiepileptic drugs

GA	Gestational age
GTCS	Generalised tonic-clonic seizure
SGA	Small for Gestational Age
SUDEP	Sudden unexpected death in epilepsy

Medicinsk behandling af epilepsi i GRAVIDITETEN

For valg af antikonception hos kvinder med epilepsi henvises til den Nationale Behandlings- og Visitationsvejledning for Epilepsi Kap 5.4.

Alle AED er potentielt teratogene. Teratogeniciteten omhandler ikke blot strukturelle malformationer (dvs. læbe-/ganespalte, hjerteanomalier, urinvejs- og neuralrørsdefekter m.m.) men også udviklingshæmning og autistiske udviklingsforstyrrelser.

Medicinsk behandling af epilepsi under graviditet kan være kompliceret, da behandlingen på den ene side stiler mod at bevare anfaldskontrol og på den anden side søger at minimere dosis af medicin for at reducere risikoen for teratogenicitet.

Revurdering og justering af den antiepileptiske behandling varetages af neurolog, og finder optimalt sted inden graviditeten. Overvejelser forud for graviditet, planlægning af graviditet samt valg er AED i forhold til risiko for medfødte misdannelser er beskrevet i den Nationale Behandlings- og Visitationsvejledning for Epilepsi Kap 5.4. For overskuelighedens skyld her medtaget i resuméform:

- **Graviditet bør om muligt planlægges således, at indikationen for AED er revurderet og det optimale præparatvalg og dosering er opnået.**
- **Når pt er blevet gravid, er det ikke hensigtsmæssigt at ændre behandling, men det kan overvejes om dosis kan reduceres.**
- **Der tilstræbes færrest mulige AED i lavest mulig dosering.**
- **Ved højere doser af AED deles dosis i 2 - 3 daglige doser.**
- **Under graviditet anbefales behandling med lamotrigin, levetiracetam eller carbamazepin i monoterapi, når dette er muligt.**
- **Risikoen for teratogenicitet er størst ved behandling med valproat, hvor større medfødte misdannelser optræder dosisafhængigt hos 5-11 % ved monoterapi og op til 25 % ved polyterapi.**
- **Risikoen for medfødte misdannelser er 2-5 % ved 1. valgs AED lamotrigin, levetiracetam og carbamazepin i monoterapi. Risikoen stiger med stigende dosis.**
- **Hvis patienten er velbehandlet med andre AED end 1. valg og ønsker graviditet, er det sandsynligvis bedst at fortsætte med den anvendte AED (bortset fra valproat og topiramet) – dog med så få medikamenter som muligt og i lavest mulig dosering.**

- **Plasma-koncentrationen af AED måles så tidligt i graviditeten som muligt (helst før graviditeten) med henblik på fastsættelse af referenceniveau.**
- **Plasma-koncentrationen monitoreres hver 4. – 5. uge gennem hele graviditeten således at dosis af AED kan øges gradvist for at fastholde en stabil koncentration i løbet af graviditeten**

I den Nationale Behandlings- og Visitationsvejledning for Epilepsi er der ikke udarbejdet en risikostratificering for de enkelte AED-præparater, men dette har vi valgt at gøre i denne guideline for at tydeliggøre, hvad evidensen er for de enkelte præparater - dog med det i mente, at studierne på dette område er svage. For gennemgang af de enkelte AED-præparater henvises til *Appendiks 1*.

Graviditetens påvirkning af epilepsi

De fleste epilepsipatienter har en ukompliceret graviditet inkl. uændret anfaldsfrekvens under graviditeten. Ca. 60% er helt anfaldsfri (4-10) mens 20% får øget anfaldshyppighed under graviditeten. Der er oftest tale om en let øget anfaldshyppighed med størst risiko for patienter, der i forvejen har vanskeligt behandlelig epilepsi og ved polyterapi (ref kap 5.4). De vigtigste årsager til øget anfaldshyppighed er (ref kap 5.4):

- Plasma-koncentrationen af AED kan falde på grund af graviditetsinduceret ændret farmakokinetik, f.eks øget metabolisme (især lamotrigin) og øget fordelingsvolumen.
- Risiko for medicinsvigt, f.eks som følge af hyperremesis.
- Dårlig søvn især under den sidste del af graviditeten.
- Stress og udmattelse under fødslen.

Risikoen for anfald er højest omkring fødslen (5, 11).

Epilepsi og ukontrollerede anfald er forbundet med markante maternelle risici med op til 10 gange øget risiko for maternel mortalitet rapporteret i både USA og UK (4, 5, 8, 9, 12, 13). Risikoen for maternel død er størst ved ukontrollerede generaliserede tonisk-klonisk anfald og hyppigste dødsårsag var SUDEP, defineret som pludselig, uventet, uforklarlig død ved personer med epilepsi, som ikke kan forklares ud fra traume, druknedød, anatomisk eller toksikologisk samt udelukker status epilepticus (4, 8, 12).

Obstetriske komplikationer

Langt de fleste graviditeter og fødsler vil forløbe ukompliceret for gravide med epilepsi (14).

Flere retrospektive kohortestudier samt større reviews har dog vist øget risiko for obstetriske komplikationer, hvilket vil blive gennemgået herunder. De fleste studier er dog af ældre dato og udgivet med data fra USA og UK, hvor definitionerne for obstetriske komplikationer er anderledes end i Danmark. data for gravide i antiepileptisk behandling omfatter ofte behandlinger med ældre antiepileptika, end hvad man vanligtvis anvender i dag, hvorfor data må fortolkes med forbehold.

Spontan abort

Der er vist en signifikant øget risiko for spontan abort før GA 20 blandt gravide med epilepsi sammenlignet med gravide uden epilepsi (OD 1,51) (15). Der er muligvis en større risiko for

spontan abort hos gravide i behandling med antiepileptisk medicin (RR 2,1) (16), men denne risiko genfindes ikke i et større review (15).

Hypertension og præeklamsi

Der er vist øget forekomst af hypertension og præeklamsi hos gravide med epilepsi i forhold til gravide uden epilepsi (OD 1,37) (15), med en markant øget risiko for hypertension og præeklamsi hos gravide, der behandles med valproat (OR 3,3) (17).

Blødning og abruptio placenta

Flere studier har vist øget forekomst af blødningsepisoder antepartum (OR 1,49) og postpartum (OR 1,29) (13-15). Der er muligvis en øget risiko for abruptio placenta (RR 1,69) (18), men flere studier er nødvendige. Der var ikke signifikant forskel mellem enkeltstof og flerstof antiepileptisk behandling i forhold til henholdsvis antepartum og postpartum blødning (15).

Føtale og neonatale outcomes

Risikoen for SGA er markant øget blandt gravide med epilepsi i forhold til gravide uden epilepsi (OR 1,26) (15, 19). Denne risiko er øget 2-3 gange hos gravide i behandling med antiepileptisk medicin i forhold til gravide med epilepsi, der ikke behandles; og er særlig udtalt for topiramat (RR 2,0) (20); OR 3,51) (15). Der er ikke signifikant forskel mellem enkeltstof og flerstof antiepileptisk behandling (15). Se appendiks 1 for de enkelte AED præparaters risikoprofil.

Risikoen for præterm fødsel er påvist ved flere studier at være forøget cirka halvanden gang hos gravide med epilepsi (9, 15, 20). Der var ikke signifikant forskel mellem enkeltstof og flerstof antiepileptisk behandling ift. risikoen for præterm fødsel (15).

Der er ikke påvist forskel mellem gravide med epilepsi og gravide uden epilepsi i forhold til perinatal død (15).

Maternelle og føtale risici forbundet med epileptiske anfald

Tilstedeværelsen af et epileptisk anfald i måneden op til en graviditet har vist sig at være den vigtigste prædikator for epileptiske anfald under graviditeten med en op til 15 gange øget risiko (21).

Fokale anfald, der ikke udvikler sig til bilaterale tonisk-kloniske anfald påvirker næppe fosteret (22-24). Generelle tonisk-kloniske anfald (GTCS) er forbundet med hypoxi og laktatacidose, som kan påvirke fosteret og føre til asfyksi (25). Data er sparsomme, men der er case reports om intrakraniell blødning hos et foster efter et maternelt GTCS (26). Der er vist en signifikant association med fem gange øget risiko for præterm fødsel, lavere fødselsvægt blandt gravide med mere end et GTCS under graviditeten (19, 27). Anfaldsrelateret fald kan også forårsage stumpe traumer i livmoderen og dermed påvirke fosteret (5). Dette kan dog ikke genfindes i en skandinavisk kontekst, hvor man ikke fandt nogen forskel i obstetriske komplikationer mellem kvinder med epileptiske anfald inden for de sidste fem år og kvinder uden (28).

Der er umiddelbart ingen sammenhæng mellem maternelle epileptiske anfald og risikoen for større medfødte misdannelser eller påvirkning af barnets neurokognitive udvikling (21, 22).

SVANGREKONTROL

Gravide med epilepsi opfattes som en risikogruppe. Patienten bør under graviditet følges af speciallæge i neurologi i f.eks. epilepsiklinik / neurologisk klinik og i samarbejde med føtalmedicinsk / obstetrisk klinik (ref kap 5.4).

I henhold til Specialeplanen, bør gravide med epilepsi, der kræver flerstofsbehandling, eller som oplever anfald under graviditeten henvises til hospital med landsdelsfunktion (eller hospital med aftale om formaliseret samarbejde) (29).

Den obstetriske kontrol afhænger af epilepsiens sværhedsgrad, hvilket AED hun er i behandling med, om der er tale om flerstofsbehandling.

Der er internationalt ikke klar konsensus hvad den obstetriske kontrol af epilepsipatienter skal indebære. I en global spørgeskemaundersøgelse med indsamling af data fra december 2017 til februar 2018 undersøger Tomson et al. hvilke lande, der har guidelines på området samt om disse guidelines er opdaterede (30). I alt svarede 77 (65%) af de inviterede på spørgeskemaundersøgelsen. Heraf havde 68% en guideline på området, 34% var dog fra 2014 eller ældre. Forfatterne konkluderer, at langt fra alle lande har nationale guidelines, mange guidelines er ikke opdaterede med nyeste viden og anbefalingerne varierer landene imellem.

På baggrund af gennemgang af litteraturen kommer "The International League Against Epilepsy Task Force on Women and pregnancy" med en række anbefalinger (5), som dog langt overvejende er henvendt til neurologerne. Obstetrisk set anbefales screening for angst og depression i både 1., 2. og 3. trimester, da risikoen for dette er øget hos epilepsipatienter. Der anbefales 1. trimester risikovurdering samt gennemscanning for misdannelser i GA 18-22 til alle. Der anbefales ikke rutinemæssig fosterhertescanning. Planlægning af tilvækstkontroller anbefales ved bekymring for SGA/IUGR uden at dette udspecificeres nærmere. Ved hyppige opkastninger pga hyperemesis anbefales plan for eventuel re-dose, såfremt opkastningen sker lige efter indtaget af AED.

Både UpToDate, NICE og RCOG Green-top Guideline anbefaler 2. trimester gennemscanning for misdannelser (4, 7, 8). Ingen af de nævnte guidelines anbefaler rutinemæssig fosterhertescanning. Både NICE samt RCOG anbefaler planlægning af de obstetriske kontroller og tilvækstkontroller i tæt samarbejde med neurologerne, men uden nærmere beskrivelse af hyppighed eller hvad disse kontroller bør indeholde.

Alle gravide kvinder i Danmark tilbydes rutinemæssigt 1. trimester/nakkefoldscanning samt 2. trimester gennemskanning i GA 19-21, jf. [Føtalmedicinsk guideline \(31\)](#). Prænatal screening for medfødte hjertemisdannelser har traditionelt fundet sted i 2. trimester. Men skanningsapparatet og sonografernes kompetencer er forbedret væsentligt gennem de sidste 10 år, hvorfor muligheden for at visualisere hjertet relativt detaljeret allerede i 1. trimester nu er muligt. Dette har givet anledning til en tiltagende interesse og fokus på, at screening for medfødte misdannelser, herunder hjertemisdannelser, kan rykkes frem til 1. trimester på samme tidspunkt, som der foretages 1. trimester risikovurdering for kromosomanomalier (32).

I guidelinen fra 2009 blev der udover 1. trimester scanningen samt 2. trimester gennemscanningen anbefalet både tidlig misdannelsesscanning og fosterhertescanning (uge 14), sen fosterhertescanning samtidig med 2. trimester scanningen samt tilvækstscanning ved f.eks. 28 og 34 uger.

Pga. den forbedrede kvalitet af den udvidede hjertescreening, der tilbydes rutinemæssigt ved 2. trimester-scanningen, tilbydes tidlig fosterhertescanning samt sen fosterhertescanning langt færre patienter end tidligere. På denne baggrund anbefales tidlig gennemscanning ikke længere rutinemæssigt til alle epilepsipatienter, men kun til udvalgte grupper.

Med hensyn til teratogen medicin anbefales i Dansk føtalmedicinsk selskabs [guideline](#) om gennemscanning af fosteret, at tidlig gennemscanning for misdannelser anbefales ved teratogen medicin som for eksempel Valproat og Topiramet. Da flerstoffbehandling ligeledes giver en væsentlig øgning af risikoen for misdannelser, synes det rimeligt også at tilbyde en tidlig misdannelsesscanning til disse patienter. Det samme gælder for kvinder, som tidligere har haft et foster med misdannelser (33).

På denne baggrund fastholdes anbefalingen om tidlig gennemscanning til gravide i behandling med Valproat, Topiramet og flerstoffbehandling samt gravide som tidligere har haft et foster med misdannelser, men ikke længere rutinemæssigt til alle epilepsipatienter.

For de epilepsipatienter, der ikke opfylder kriterierne for anbefaling om tidlig gennemscanning, kan man overveje at lægge 2. trimester gennemskanning så tidligt som muligt i det anbefalede tidsrum for scanningen, af hensyn til at detektere eventuelle misdannelser så tidligt som muligt.

Der er siden 2009 ikke kommet væsentlig ny evidens på området omkring risikoen for SGA/IUGR. Anbefaling om tilvækstscanning ved f.eks. 28 og 34 uger fastholdes derfor uændret.

Ved uplanlagt graviditet

I tilfælde af uplanlagt graviditet anbefales følgende:

- Ultralyd mhp. gestationsalder bestemmelse
- Fortsætte AED uændret indtil vurdering hos neurolog
- Redegøre for risiko for medfødte misdannelser
- Tjekke at patienten har en aftale hos neurologerne mhp. eventuel justering af AED
- Tjekke at patienten tager folinsyretilskud (se nedenfor)

Resume af evidens:

Gravide med epilepsi har langt oftest en ukompliceret graviditet og fødsel uden obstetriske komplikationer	2b
Epilepsi under graviditeten er associeret med en let øget risiko for nogle obstetriske komplikationer (spontan abort, præeklampsi, blødning ante- og postpartum, SGA, præterm fødsel), og hyppigere ved epilepsi som kræver antiepileptisk behandling	2a
AED (specielt Topiramet) øger risikoen for SGA.	2a

Kliniske rekommandationer

Patienten bør under graviditet følges af speciallæge i neurologi i f.eks. Epilepsiklinik / neurologisk klinik og i samarbejde med føtalmedicinsk / obstetrisk klinik	C
Gravide med epilepsi, der kræver flerstoffbehandling, eller som oplever anfald under graviditeten bør henvises til hospital med landsdelsfunktion (eller hospital med aftale om formaliseret samarbejde)	C

Den obstetriske kontrol skal individualiseres afhængig af, hvilket AED hun er i behandling med, samt om der er tale om flerstofbehandling.	B
Gravide i behandling med Valproat, Topiramet og flerstofbehandling samt gravide som tidligere har haft et foster med misdannelser bør tilbydes tidlig gennemscanning.	B
For de øvrige epilepsipatienter kan man overveje at lægge 2. trimester gennemskanning så tidligt som muligt i det anbefalede tidsrum for scanningen.	D
Gravide med epilepsi bør tilbydes tilvækstscanning ved f.eks. 28 og 34 uger.	B

Folinsyretilskud

Der er god dokumentation for, at tilskud af Folinsyre 0,4 mg dagligt før graviditeten og de første 12 uger af graviditeten nedsætter risikoen for neuralrørsdefekt. Denne anbefaling gælder for alle gravide. Optimalt tages folinsyretilskud i 3 måneder, før graviditeten indtræder (34). Flere studier finder desuden, at tilskud af Folinsyre kunne have en positiv effekt på den neurogene udvikling overordnet set (højere IQ, nedsat risiko for autisme mm.) (5, 15). Dette er dog stadig kontroversielt og generelt skelner disse studier ikke mellem dosis, timing og varighed af Folinsyre. Tager kvinden multivitamintablet indeholdende 0,4 mg Folinsyre (f.eks. Gravitamin[®]) kan disse anvendes gennem hele graviditeten.

Valproat og enzyminducerende AED (barbiturater, fenytoin, carbamazepin, oxcarbazepin, perampanel og topiramet) har en potentiel folinsyreantagonistisk effekt og der anbefales derfor ved brug af disse præparater tilskud af højere dosis af folinsyre (5 mg dagligt) i første trimester om end evidensen for effekt heraf er lille (ref kap 5.4). Højere dosis af folinsyre (5 mg dagligt) anbefales også til kvinder, der tidligere har født et barn med neuralrørsdefekt, kvinder, der har været gravide med et foster med neuralrørsdefekt samt kvinder, der selv eller hvis partner har neuralrørsdefekt (34).

Kliniske rekommandationer

Gravide med epilepsi anbefales ligesom øvrige gravide tilskud af Folinsyre på 0,4 mg (håndkøb) fra 3 måneder før graviditet og minimum de første 12 uger af graviditeten.	C
<p>Udvalgte gravide med epilepsi anbefales højere dagligt tilskud af Folinsyre på 5 mg (receptpligtig) fra 3 måneder før graviditet og hele 1. trimester. Dette gælder for kvinder:</p> <ul style="list-style-type: none"> - i behandling med Valproat - i behandling med enzyminducerende AED (barbiturater, fenytoin, carbamazepin, oxcarbazepin, perampanel og topiramet) - der tidligere har født et barn med neuralrørsdefekt - der tidligere har været gravide med et foster med neuralrørsdefekt - der selv, eller partner har neuralrørsdefekt 	

K-vitamintilskud

Nyfødte har en øget blødningsrisiko som følge af fysiologisk K-vitaminmangel. Det anbefales, at alle børn får 1 mg phytomenadion intramuskulært inden for de første par timer efter fødslen. Der findes enkelte data med lav evidens for at patienter behandlet med enzyminducerende AED

(barbiturater, fenytoin, carbamazepin, oxcarbazepin, perampanel og topiramet) udover dette skal anbefales oralt tilskud af K-vitamin på 10-20 mg de sidste 30 dage før forventet fødsel (ref kap 5.4)

Kliniske rekommandationer

Oralt tilskud på K-vitamin på 10-20 mg dagligt kan overvejes de sidste 30 dage før forventet fødsel til kvinder i behandling med enzyminducerende AED (barbiturater, fenytoin, carbamazepin, oxcarbazepin, perampanel og topiramet)	C-D
---	------------

FØDSLEN

Anbefalinger i forhold til fødsel

Der er generel konsensus om, at epilepsi i sig selv ikke er en indikation for igangsættelse eller kejsersnit, så længe tilstanden er velbehandlet (5, 8, 22, 23).

Risiko for epileptisk anfald under fødslen er 1-2 % (22).

I dagene omkring fødslen er risiko for epileptisk anfald på 3,5% (11, 21). Det er lavt, men dog relativt højere end i graviditeten. Risikoen er størst hos kvinder, som har haft anfald i graviditeten. Det er vigtigt at fortsætte med indtag af antiepileptisk medicin, undgå stress og søvndeprivation samt holde sig velhydreret og velernæret.

Det anbefales, at den fødende får anlagt i.v. adgang og at diazepam forefindes på fødestuen (Good clinical practice).

Udvikler den fødende et epileptisk anfald kan fødslen fortsætte vaginalt, såfremt anfaldet kan behandles. Barnet bør monitoreres med kontinuerlig CTG efter et anfald og resten af fødslen. Ofte ses en forbigående bradykardi episode i forbindelse med et epileptisk anfald. Hjertelyden forventes normaliseret indenfor fem minutter (7).

Anbefaling af fødested

Det anbefales, at gravide med epilepsi føder på fødested med obstetrisk (jordemoder+læge) og neonatal service.

Gravide med epilepsi, der kræver flerstofsbehandling, eller som oplever anfald under graviditeten, bør føde på hospital med landsdelsfunktion (eller hospital med aftale om formaliseret samarbejde) (29).

Børn af gravide der har været i antiepileptisk behandling med benzodiazepiner eller barbiturater indtil <2 uger inden fødslen, skal indlægges til abstinensobservation i henhold til Familieambulatorieguideline og Guideline vedr. neonatal abstinenssyndrom.

Effekt af medicin, som anvendes til igangsættelser på epilepsi og effekt af antiepileptika på medicin til induktion af fødsel

Der er ikke evidens for at AED påvirker medikamina til induktion af fødslen og der er ingen kendte kontraindikationer for at anvende vefremmende medikamina.

Smertebehandling bør prioriteres højt og tidligt – gerne i latensfasen for at begrænse risiko for provokeret epileptisk anfald

- Epidural: god og sikker smertelindring til fødende med epilepsi. Kan minimere anfaldsudløsende faktorer.
- Medikamentel: Paracetamol og morfika (Kodein[®] og Morfin[®]) kan anvendes. Undgå pethidin, som omdannes til norpetidine, der nedsætter anfaldstærsklen.
- TENS og lattergas kan anvendes
- Behov for tocolyse: Ventoline og nifedipin kan anvendes
- Badekar: individuel beslutning baseret på risiko for epileptisk anfald hos den fødende, idet behandling af et epileptisk anfald er vanskeligt i et badekar og med risiko for at drukne
- Generel anæstesi GA: Undgå ketamin, som sænker tærsklen for anfald samt sevofluran, der kan være epileptogent (35)

Optimal beh. af epileptisk anfald intrapartalt

Ingen studier underbygger den optimale behandling af epileptisk anfald i fødslen (4).

Benzodiazepin er ”drug of choice” ved epileptisk anfald/status epilepticus:

- Den fødende lejres med tilt mod venstre. Luftveje holdes fri og iltmætning høj.
- Fødende med i.v.adg.:
Diazepam 5-10 mg i.v. langsomt.
- Fødende uden i.v.-adg.:
Diazepam 10-20 mg rektalt – kan gentages én gang efter 15 minutter, ved fortsatte kramper.
Alternativt midazolam 10 mg sublinguvalt.
- Generaliseret tonisk klonisk anfald under fødslen kan medføre forlængede kontraktioner af uterus medførende føtal bradykardi og hypoxi. Tocolyse bør overvejes - ventoline[®] og nifedipin kan anvendes.
- Kompetent personale (pædiater/mediciner/anæstesiolog) skal tilkaldes med henblik på at håndtere barnet, som kan være påvirket af benzodiazepin.

Ved differentialdiagnostisk udfordring overfor eklampsi, bør behandlingen rettes mod begge tilstande parallelt indtil derer diagnostisk afklaring. Denne tvivl opstår særligt hvis en gravid præsenterer sig med det første krampeanfald i 3.trimester eller peripartalt (7).

Resume af evidens

I dagene omkring fødslen er risikoen for epileptisk anfald på 3,5%	2c
AED påvirker ikke medikamina til induktion af fødsel	3

Ingen studier underbygger den optimale behandling af epileptisk anfald i fødslen	
--	--

Kliniske rekommandationer

Epilepsi er ikke i sig selv en indikation for igangsættelse eller kejsersnit.	√
Kvinder med epilepsi bør føde på et fødested med obstetrisk ekspertise (læge + jordemoder) i døgnberedskab. Endvidere kompetent personale til håndtering af barnet (pædiater/mediciner/anæstesiolog).	C
Det anbefales, at den fødende får anlagt i.v. adgang.	√
Smertebehandling bør prioriteres højt og tidligt – gerne i latensfasen for at begrænse risiko for provokeret epileptisk anfald	D
Epileptisk anfald intrapartalt behandles med benzodiazepin: Diazepam iv 5-10 mg langsomt og kan gentages efter 15 min. Ved manglende iv-adgang anvendes Diazepam 10-20 mg rektalt.	C
Kontinuerlig CTG er anbefalet efter et anfald og resten af fødslen.	√
Ved forlængede kontraktioner under epileptisk anfald skal tocolyse overvejes	D
Børn af mødre, der i de sidste 2 uger op til fødslen og/eller under fødslen har fået benzodiazepin og/eller barbiturat skal indlægges til observation for abstinenser.	B

PUERPERIUM

Amning under AED-behandling

Den generelle vurdering er, at fordelene ved amning opvejer eventuelle ulemper ved amning under AED-behandling.

Således anbefaler NICE, UpToDate og ILEA alle samstemmende, at raske, fuldbårne børn ammes. Dog skal børnene observeres for bivirkninger som sedation og dårlig trivsel (se 'korttidseffekter af amning' nedenfor). Ved tegn på bivirkninger anbefales det, at amningen ophører.

Præmature børn kan have nedsat eliminationsevne af antiepileptika, og dermed øget risiko for akkumulation af medicinen. Amning kan vurderes i samråd med pædiater - evt. under serummonitorering af barnet.

Se appendiks 1 for information om de enkelte antiepileptika.

Korttidseffekter for børnene ved amning under AED-behandling:

Sjældent ses bivirkninger i form af irritabilitet, sløvhed, dårlig trivsel, og, for lamotrigins vedkommende, tillige enkelte kasuistiske rapporter om svære bivirkninger som anæmi, hududslæt og apnø (36), anæmi (37) samt sedation og leverskade (38). Dette antal af kasuistikker over dårligt outcome hos ammede børn skal dog ses i forhold til den udbredte brug af lamotrigin igennem mange år, og vejes op imod de positive effekter ved amning.

Endvidere: den enkelte kasuistik vedr. et barn der fik svær apnø: i LactMed-databasen stilles der spørgsmålstegn ved lamotrigins rolle heri, siden det først optrådte på 16.-dagen (36).

Der kan ikke på de foreliggende data vedr. korttidseffekter af AED på ammede børn defineres nogen dosis-grænse, hvorover kvinder bør undlade at amme på lamotrigin.

Langtidseffekter for børnene ved amning under AED-behandling:

Der foreligger ingen studier, der påviser negativ langtidseffekt af amning på AED.

Derimod findes der studier, der viser positive langtidseffekter af amning på AED. Et prospektivt multicenterstudie af 181 børn ammet på monoterapi med Carbamazepin, Lamotrigin, Phenytoin eller Valproat viste højere IQ i 6 års-alderen (4 points) blandt ammede børn end blandt ikke-ammede børn (39).

Tips til at minimere mængden af medicin i ammemælken:

Indtag medicinen i længst mulig tidsmæssig afstand inden næste amning - dvs. lige efter en amning. Hvis præparatet kun doseres en enkelt gang i døgnet, kan det med fordel indtages lige efter barnet er ammet til natten, mhp. at få det længste interval inden næste amning, idet koncentrationen af medikamentet i mælken falder jo længere tid, der er gået, siden sidste dosis.

Andre indsatsområder i puerperiet

Indsatsområderne i puerperiet retter sig imod

1. Regulering af AED-dosis (neurologernes felt - derfor blot refereret UpToDate)
2. Reduktion af anfaldsrisiko ('Good clinical practice')
3. Risikoreduktion i tilfælde af anfald (Good clinical practice)
4. Øget opmærksomhed på postpartum depression

ad 1 - Regulering af AED-dosis

Plan for dosisregulering postpartum lægges af neurologen i slutningen af graviditeten. Typisk startes reduktionen på 3.-dagen, og der reduceres gradvist over uger.

ad 2 - Reduktion af kramperisiko

Anfaldsrisikoen er betydeligt øget i puerperiet. Bidragydere hertil menes væsentligst at være

- søvndeprivation
- smerter
- stress

hvorfor indsatsen rettes imod disse forhold.

Søvndeprivation kan søges undgået ved f.eks. at partner eller andre familiemedlemmer hjælper med at passe baby, så mor kan få ro til at sove. UpToDate anbefaler, at mor sikres mindst 4 timers sammenhængende søvn pr. nat + mindst en anden lur af 2 timer i sammenhæng pr. døgn ("Good clinical practice") (7).

Barnet kan evt. delvist flaskeernæres, for at sikre mor en sammenhængende søvn.

Smertebehandlingen optimeres under og efter fødslen.

ad 3 - Risikoreduktion i tilfælde af anfald

Eksempelvis ved

- at mor ikke lades alene med baby
- at mor bærer barnet i slynge
- at mor pusler barnet, hvor det ikke kan falde ned
- at mor ikke bader barnet alene/at baby bades i meget lidt vand
- at mor ikke låser sig inde, f.eks. på badeværelset

Disse forholdsregler vil som regel være gennemgået af epilepsisygeplejersken i løbet af graviditeten, ligesom den gravide kan finde information på epilepsiforeningens hjemmeside (se 'Patientinformation')

ad 4 - Postpartum depression

Der er øget risiko for postpartum depression hos kvinder med epilepsi (9). Der findes dog ikke indikation for andet end vanlig screening ved jordemoder ilt. graviditeten, og sundhedsplejerske postpartum.

Resume af evidens

Amning under maternel AED-behandling er i kasuistiske tilfælde associeret med negative korttidseffekter som sløvhed, manglende trivsel, anæmi, leverpåvirkning og apnø.	4
Abstinenslignende symptomer hos barnet er beskrevet ved abrupt ophør af amning ved maternel behandling med benzodiazepin eller barbiturat.	4
Amning under maternel AED-behandling af mor har tilsyneladende ikke nogen negative langtidseffekter på de ammede børns psyko-motoriske udvikling.	4
Amning har positiv effekt på børns IQ, når mor er i AED-behandling for epilepsi.	2b
Anfaldsrisikoen er øget (omend lav), postpartum ift. risikoen i løbet af graviditeten.	
Anfaldsrisikoen øges af søvndeprivation, mangelfuld ernæring, smerter.	
Risikoen for postpartum depression er øget hos kvinder med epilepsi.	

Kliniske rekommandationer

Kvinder med epilepsi i antiepileptisk behandling bør anbefales amning.	B
Ved mistanke om bivirkninger hos ammede børn af mødre i AED-behandling, anbefales amningen afbrudt. OBS. abstinenssymptomer hos barnet.	C
Mødre med epilepsi bør sikres optimal behandling og støtte postpartum for at reducere anfaldsrisikoen (søvn, mad og drikke, stressreduktion, god smertelindring).	D
Kvinder med epilepsi bør screenes for tegn på postpartum depression.	D

Diagnosekoder:

DO993A1 Epilepsi som komplicerer graviditet, fødsel eller barsel

Patientinformation

Epilepsiforeningens hjemmeside har en sektion om [epilepsi & graviditet](#).

Endvidere har foreningen lavet pjecen 'Epilepsi før, under og efter graviditet', som kan bestilles via foreningens hjemmeside.

Appendiks 1

Incidensen af medfødte misdannelser i baggrundsbefolkningen: 2-3% af levendefødte

	Dosis og anbefaling	Enzym-inducerende +/-	Metabolisering	Vækst / monitorering i graviditeten	Misdannelser	Langtidseffekt	Amning
Valproat	Frarådes under graviditet. Dosis-respons forhold. Øget risiko ved polyfarmaci.	Nej	Lever <5% gennem nyrer	Risiko for SGA.	Alvorlige misdannelser hos 9% -Neuralrørsdefekter (især spina bifida) -Læbeganespalte -Kardiovaskulære (især ASD) -Urogenitale	Lavere IQ, verbal intelligens, mental og motorisk udvikling. Øget risiko for autisme spektrum forstyrrelse.	Klassifikation: Sikker RVD: <1% Bivirkninger: ingen rapporteret. Observation: ikke nødvendig Amning associeret til højere IQ i 6-årsalderen
Phenytoin		Ja, stærk inducer bl.a. CYP3A4	Lever		Alvorlige misdannelser hos 2,9-6,4% -Læbeganespalte -Kardiovaskulære -Urogenitale	Ej påvist Muligvis indlæringsvanskeligheder.	Klassifikation: Sikker RVD: forholdsvis lav (op til 12.7%, data fra 17 kvinder) Bivirkninger: beskedne - abstinenser beskrevet. SJS/TEN beskrevet mulig. MARKEDSFØRES IKKE LÆNGERE I DK - SKAL DEN MED? / KMS
Phenobarbital	Frarådes under graviditet. Kan om nødvendigt anvendes under fødsel. Dosis-respons forhold.	Ja, stærk inducer bl.a. CYP3A4	Lever 25% uomdannet via nyrer.	Risiko for SGA. Ved anvendelse under fødsel anbefales observation af barn ved neonatolog grundet mulig sederende effekt.	Alvorlige misdannelser hos 5,5% -Læbeganespalte -Kardiovaskulære -Urogenitale	Ej påvist Muligvis indlæringsvanskeligheder.	Klassifikation: amning RVD: høj (op til 135%) - data fra 9 kvinder. Bivirkninger: sedation, dårlig trivsel, abstinenser, inkl. krampeanfald Lang halveringstid med risiko for akkumulation. Amning frarådes.
Carbamazepin	1.valg Ej specifik dosis men dosis-afhængig risiko for malformationer	Ja, stærk inducer af CYP3A4	Lever		2-5 af 100	Ej påvist	Klassifikation: Sikker RVD: forholdsvis høj (op til 12% - data fra 40 kvinder) Bivirkninger: ikke beskrevet.

Topiramamat	Ej specifik dosis men mulig dosis-afhængig risiko for malformationer	Svag inducer	Delvis leveren og 65% udskilles delvist uomdannet via nyrer	Øget risiko for SGA	4-5 af 100 herunder øget risiko for læbeganespalte, hypospadi og atrial septal defekt	2-3 gange højere forekomst af autisme spektrum forstyrrelser, intellektuel funktionsnedsættelse eller ADHD	Klassifikation: Moderat sikker RVD relativt høj (max 50% - data fra 7 kvinder) Bivirkninger: sedation, dårlig trivsel, vandige diarréer
Lamotrigin	1.valg Anbefalet vedligeholdelsesdosis 100-200 mg/dag. Mulig dosis-afhængig risiko	Svag inducer	Lever	Ej påvirkning	Ej øget risiko	Ej påvist (dog mangler større data)	Klassifikation: Moderat sikker RVD høj (op til 30% - data fra 47 kvinder) Bivirkninger: (sjældne) sedation, hypotoni, dårlig trivsel, leverpåvirkning, abstinenser, anæmi*, trombocytose, apnø** udslæt, teoretisk risiko for SJS/TEN - dog aldrig beskrevet! Er blevet anvendt i vidt omfang gennem 25 år, meget få kasuistikker om bivirkninger. *en case med et 40 dage gammelt barn, mor fik 150 mg lamotrigin dgl. Fuld remission efter ammeophør. **en case med svær apnø: 16 dage gammelt barn, mor fik 850 mg lamotrigin/dag.
Levetiracetam	1.valg	Ikke-inducerende	66% udskilles uomdannet via nyrer	Let øget risiko for SGA	Ingen øget risiko for misdannelser OR 0,72; 95% CI 0,43-1,16 Veroniki et al., 2017	Manglende data - mindre observationelle studier har ikke påvist en risiko	Klassifikation. Moderat sikker RVD meget lav. Bivirkninger: muligvis sedation, irriterende bivirkninger. God neonatal clearance
Oxcarbazepin		Svag inducer	Nyrer		3% risiko for MCM - som baggrundsbefolkning	Ingen påvist risiko - baseret på meget begrænset datagrundlag	Klassifikation: Moderat sikker RVD: høj (op til 20%) Bivirkninger: Ingen data på dårligt outcome - men yderst sparsomme data. (8 ammede børn, Janusinfo)
Pregabalin		Ikke inducerende	98% uomdannet via nyrer		Mulig øget risiko for malformationer ved	Manglende data	Klassifikation: kan ikke klassificeres pga. for sparsomme data.

				eksponering i 1. trimester til 6%, begrænset evidens		RVD: lav (<10%), baseret på data fra 10 kvinder. Bivirkninger: ikke beskrevet, men sparsomme data.
Gabapentin	Ikke inducerende	Nyrer	Mulig øget risiko for SGA og præterm fødsel	Ikke evidens for øget risiko for misdannelser	Manglende data	Klassifikation: Moderat sikker RVD lav (op til 3.8% - data fra 6 kvinder) Bivirkninger: ingen beskrevet (men yderst sparsomme data, 11 ammede børn)
Zonisamid	Ikke inducerende	Omdannes via CYP3A4. Ca 15-30% udskilles uomdannet via nyrerne	Formodet øget risiko for SGA (12%, RR 2,2 CI: 1,1-4,4)	Mistanke om øget risiko for store malformationer i mindre observationelle studier. Teratogenicitet vist i dyrestudier.	Manglende data	Klassifikation: Mindre sikker - sparsomme data. RVD høj (20-55%, data fra 9 kvinder) Ingen bivirkninger rapporteret (6 ammede børn) Lang halveringstid (100h)

Referencer

1. Christensen J, Vestergaard M, Pedersen MG, Pedersen CB, Olsen J, Sidenius P. Incidence and prevalence of epilepsy in Denmark. *Epilepsy Res.* 2007;76(1):60-5.
2. Sundhed.dk. Epilepsi 2021 [Available from: <https://www.sundhed.dk/sundhedsfaglig/laegehaandbogen/neurologi/tilstande-og-sygdomme/kramper/epilepsi/>].
3. Oxford Centre for Evidence-based Medicine. Levels of Evidence [Available from: <https://www.cebm.ox.ac.uk/resources/levels-of-evidence/ocebmllevels-of-evidence>].
4. National Institute for Health and Care Excellence NICE. Special considerations for women and girls with epilepsy 2021 [Available from: <https://pathways.nice.org.uk/pathways/epilepsy/special-considerations-for-women-and-girls-with-epilepsy>].
5. Tomson T, Battino D, Bromley R, Kochen S, Meador K, Pennell P, et al. Management of epilepsy in pregnancy: a report from the International League Against Epilepsy Task Force on Women and Pregnancy. *Epileptic Disord.* 2019;21(6):497-517.
6. UpToDate. Risks associated with epilepsy during pregnancy and postpartum period 2021 [Available from: <https://www.uptodate.com/contents/risks-associated-with-epilepsy-during-pregnancy-and-postpartum-period>].
7. UpToDate. Management of epilepsy during preconception, pregnancy, and the postpartum period 2021 [Available from: <https://www.uptodate.com/contents/management-of-epilepsy-during-preconception-pregnancy-and-the-postpartum-period>].
8. Royal College of Obstetricians & Gynaecologists. Epilepsy in Pregnancy (Green-Top Guideline No. 68) 2016 [Available from: <https://www.rcog.org.uk/en/guidelines-research-services/guidelines/gtg68/>].
9. Stephen LJ, Harden C, Tomson T, Brodie MJ. Management of epilepsy in women. *Lancet Neurol.* 2019;18(5):481-91.
10. Pennell PB, French JA, May RC, Gerard E, Kalayjian L, Penovich P, et al. Changes in Seizure Frequency and Antiepileptic Therapy during Pregnancy. *N Engl J Med.* 2020;383(26):2547-56.
11. EURAP study group. Seizure control and treatment in pregnancy: observations from the EURAP epilepsy pregnancy registry. *Neurology.* 2006;66(3):354-60.
12. Edey S, Moran N, Nashef L. SUDEP and epilepsy-related mortality in pregnancy. *Epilepsia.* 2014;55(7):e72-4.
13. MacDonald SC, Bateman BT, McElrath TF, Hernández-Díaz S. Mortality and Morbidity During Delivery Hospitalization Among Pregnant Women With Epilepsy in the United States. *JAMA Neurol.* 2015;72(9):981-8.
14. Artama M, Braumann J, Raitanen J, Uotila J, Gissler M, Isojärvi J, et al. Women treated for epilepsy during pregnancy: outcomes from a nationwide population-based cohort study. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2017;96(7):812-20.
15. Viale L, Allotey J, Cheong-See F, Arroyo-Manzano D, McCorry D, Bagary M, et al. Epilepsy in pregnancy and reproductive outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Lancet.* 2015;386(10006):1845-52.
16. Margulis AV, Mittleman MA, Glynn RJ, Holmes LB, Hernández-Díaz S. Effects of gestational age at enrollment in pregnancy exposure registries. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2015;24(4):343-52.

17. Danielsson KC, Borthen I, Morken NH, Gilhus NE. Hypertensive pregnancy complications in women with epilepsy and antiepileptic drugs: a population-based cohort study of first pregnancies in Norway. *BMJ Open*. 2018;8(4):e020998.
18. Razaz N, Tomson T, Wikström AK, Cnattingius S. Association Between Pregnancy and Perinatal Outcomes Among Women With Epilepsy. *JAMA Neurol*. 2017;74(8):983-91.
19. Chen YH, Chiou HY, Lin HC, Lin HL. Affect of seizures during gestation on pregnancy outcomes in women with epilepsy. *Arch Neurol*. 2009;66(8):979-84.
20. Hernández-Díaz S, McElrath TF, Pennell PB, Hauser WA, Yerby M, Holmes LB. Fetal growth and premature delivery in pregnant women on antiepileptic drugs. *Ann Neurol*. 2017;82(3):457-65.
21. Thomas SV, Syam U, Devi JS. Predictors of seizures during pregnancy in women with epilepsy. *Epilepsia*. 2012;53(5):e85-8.
22. Sveberg L, Svalheim S, Taubøll E. The impact of seizures on pregnancy and delivery. *Seizure*. 2015;28:35-8.
23. Nei M, Daly S, Liporace J. A maternal complex partial seizure in labor can affect fetal heart rate. *Neurology*. 1998;51(3):904-6.
24. Sahoo S, Klein P. Maternal complex partial seizure associated with fetal distress. *Arch Neurol*. 2005;62(8):1304-5.
25. Hiilesmaa VK, Teramo KA. Fetal and maternal risks with seizures. *Epilepsy in women*. 2013:115-27.
26. Minkoff H, Schaffer RM, Delke I, Grunebaum AN. Diagnosis of intracranial hemorrhage in utero after a maternal seizure. *Obstet Gynecol*. 1985;65(3 Suppl):22s-4s.
27. Rauchenzauner M, Ehrensberger M, Prieschl M, Kapelari K, Bergmann M, Walser G, et al. Generalized tonic-clonic seizures and antiepileptic drugs during pregnancy--a matter of importance for the baby? *J Neurol*. 2013;260(2):484-8.
28. Borthen I, Eide MG, Daltveit AK, Gilhus NE. Obstetric outcome in women with epilepsy: a hospital-based, retrospective study. *Bjog*. 2011;118(8):956-65.
29. Sundhedsstyrelsen. Specialevejledning for Gynækologi og obstetrik 2021 [Available from: <https://www.sst.dk/-/media/Viden/Specialplaner/Specialeplan-for-gyn%C3%A6kologi-og-obstetrik/Specialevejledning-for-Gynaekologi-og-obstetrik-020821.ashx?la=da&hash=E3FD476EF56CED8DB3188A36B7870F2C80EF5B19>].
30. Tomson T, Battino D, Bromley R, Kochen S, Meador KJ, Pennell PB, et al. Global Survey of Guidelines for the Management of Epilepsy in Pregnancy: A report from the International League Against Epilepsy Task Force on Women and Pregnancy. *Epilepsia Open*. 2020;5(3):366-70.
31. Dansk Føtalmedicinsk Selskab. Gennemskanning af fosteret for misdannelser 2017 [Available from: <https://static1.squarespace.com/static/5d8120d60fe9717b4299a867/t/5dd57d655828035255a60bf3/1574272361493/gennemscanningaffostret.pdf>].
32. Dansk Føtalmedicinsk Selskab. 1. trimester screening for hjertemisdannelser 2021 [Available from: <https://www.dfms.dk/guidelines>].
33. ACOG Committee Opinion. Gynecologic Management of Adolescents and Young Women With Seizure Disorders: ACOG Committee Opinion, Number 806. *Obstet Gynecol*. 2020;135(5):e213-e20.
34. Sundhedsstyrelsen. Faktaark om Folsyre 2019 [Available from: <https://www.sst.dk/-/media/Viden/Graviditet-og-f%C3%B8dsel/Information-til-gravide/Kost-og-kosttilskud/Faktark-folsyre.ashx?la=da&hash=CB000784A1750388AC838391066A09AACB4BF40A>].
35. Kuczkowski KM. Labor analgesia for the parturient with neurological disease: what does an obstetrician need to know? *Arch Gynecol Obstet*. 2006;274(1):41-6.

36. Nordmo E, Aronsen L, Wasland K, Småbrekke L, Vorren S. Severe apnea in an infant exposed to lamotrigine in breast milk. *Ann Pharmacother.* 2009;43(11):1893-7.
37. Bedussi F, Relli V, Faraoni L, Eleftheriou G, Giampreti A, Gallo M, et al. Normocytic Normochromic Anaemia and Asymptomatic Neutropenia in a 40-Day-Old Infant Breastfed by an Epileptic Mother Treated With Lamotrigine: Infant's Adverse Drug Reaction. *J Paediatr Child Health.* 2018;54(1):104-5.
38. Soussan C, Gouraud A, Portolan G, Jean-Pastor MJ, Pecriaux C, Montastruc JL, et al. Drug-induced adverse reactions via breastfeeding: a descriptive study in the French Pharmacovigilance Database. *Eur J Clin Pharmacol.* 2014;70(11):1361-6.
39. Meador KJ, Baker GA, Browning N, Cohen MJ, Bromley RL, Clayton-Smith J, et al. Breastfeeding in children of women taking antiepileptic drugs: cognitive outcomes at age 6 years. *JAMA Pediatr.* 2014;168(8):729-36.

Tilføjelse 15.11.2023 efter udmelding fra Lægemiddelstyrelsen vedr. Topiramate:

40. Bjørk M, Zoega H, Leinonen MK, et al. Association of Prenatal Exposure to Antiseizure Medication With Risk of Autism and Intellectual Disability. *JAMA Neurol.* Published online May 31, 2022. Doi:10.1001/Jamaneurol. 2022.1269
41. Dreier JW, Bjørk M, Alvestad S, et al. Prenatal Exposure to Antiseizure Medication and Incidence of Childhood – and Adolescence-Onset Psychiatric Disorders. *JAMA Neurol.* Published online April 17, 2023 doi:10.1001/jamaneurol.2023.0674.