

# Meðganga og fæðing flogaveikra kvenna á flogalyfjameðferð á Íslandi

• Rannsókn •

\*Brynhildur K. Ásgeirsdóttir<sup>1</sup> lækni

\*Sigríður Margrét Þorbergsdóttir<sup>2</sup> lækni

Haukur Hjaltason<sup>3,4</sup> taugalæknir, prófessor

Ágúst Hilmarsson<sup>3</sup> taugalæknir

Þóra Steingrimsdóttir<sup>1,4</sup> fæðinga- og kvensjúkdómalæknir, prófessor emerita

\* Höfundar lögðu báðir jafnmikið til greinarinnar.

<sup>1</sup>kvennadeild Landspítala, <sup>2</sup>geðdeild Landspítala, <sup>3</sup>taugadeild Landspítala, <sup>4</sup>læknadeild Háskóla Íslands

Fyrirspurnum svarar Brynhildur K. Ásgeirsdóttir, [brynhias@landspitali.is](mailto:brynhias@landspitali.is)

Greinin barst 15. apríl 2025, samþykkt til birtingar 1. september 2025

## Inngangur

Flogaveiki er algengur taugasjúkdómur og einn algengasti langvinni sjúkdómurinn sem hefur áhrif á konur á barneignaraldri.<sup>1,2</sup> Flogalyf eru algengustu fósturskaðandi lyfin sem ávísað er til kvenna á barneignaraldri og standa þungaðar konur með flogaveiki frammi fyrir aukinni áhættu, bæði fyrir sig og ófædd börn sín.<sup>3,4</sup> Árið 2021 fór fram faraldsfræðileg rannsókn á meðgöngum og fæðingum flogaveikra kvenna á flogalyfjameðferð á Íslandi á árunum 2011-2020 og er henni lýst í BS-ritgerð við læknadeild Háskóla Íslands.<sup>5</sup> Grein þessi byggir á niðurstöðum þeirrar rannsóknar.

Flogaveiki einkennist af aukinni tilhneigingu til að fá endurtekin flog. Flogaveikigreining er sett annað hvort ef tvö flog án skýrrar orsakar eiga sér stað með meira en 24 klukkustunda millibili, eða ef eitt flog verður samhliða ástandi sem eykur líkur á endurteknu flogi, til dæmis vegna heilaæxlis eða heilaskemmda eftir heilablóðfall.<sup>6</sup> Um 110 tilfelli flogaveiki

## Á G R I P

### Tilgangur

Flogaveiki er einn algengasti langvinni sjúkdómurinn meðal kvenna á barneignaraldri og þekkt er að flogalyf geta skaðað fóstur. Ráðleggingar um meðferð flogaveikra kvenna á meðgöngu snúast um að lágmarka líkur á flogum og fósturskemmdum. Almennt er ekki mælt með lyfjabreytingum og mælt er með notkun háskammtafólats fyrir og á meðgöngu. Grein þessi lýsir niðurstöðum rannsóknar á útkomu meðgöngu og fæðingar flogaveikra kvenna á lyfjameðferð á Íslandi 2011-2020.

### Efniviður og aðferðir

Afturskyggn, þöruð tilfella-viðmiðarannsókn á 10 ára tímabili. Gögn fengust úr fæðingaskrá og lyfjagagnagrunni Embættis landlæknis. Tölfræðiúrvinnsla byggði á t-prófi, Wilcoxon-prófi, kí-kvaðrat prófi og Fisher-prófi auk slembipáttalíkans þegar leiðrétt var fyrir blöndunarþáttum (confounders).

### Niðurstöður

Í rannsóknarhóp voru 107 fæðingar en 202 í viðmiðahóp. Flogaveikar konur fóru oftar í forskoðun í mæðravernd og auknar líkur voru á framköllun fæðingar, keisaraskurði og notkun deyfingar í fæðingu. Ekki greindist munur á meðallengd meðgöngu, meðallengd fæðingar, meðalmagni blæðingar í fæðingu eða miðgildi Apgar stiga milli hópanna. Flogalyf voru minna notuð á meðgöngu en fyrir hana.

### Ályktanir

Meðgöngur og fæðingar flogaveikra kvenna gengu vel. Niðurstöður bentu ekki til aukinnar hættu á alvarlegum afbrigðum meðgöngu og fæðingar, eða frávikum nýburanna. Við teljum niðurstöður okkar mikilvægar flogaveikum konum á Íslandi, læknum og öðrum sem sinna þeim.

greinast ár hvert á Íslandi og er nýgengi hæst í yngstu og elstu aldurshópum.<sup>7</sup> Flogaveiki virðist vera aðeins algengari meðal karla en kvenna, en tölur eru breytilegar eftir gerð flogaveikinnar.<sup>8</sup> Talið er að um 0,6% íslensku þjóðarinnar sé með flogaveiki og að um 2000 Íslendingar taki flogalyf vegna flogaveiki.<sup>7</sup>

Flogalyf eru þekkt fyrir að hafa fósturskaðandi áhrif, þá einkum eldri flogalyf. Má þar sérstaklega nefna valpróat, sem er eitt þekktasta fósturskaðandi lyfið sem enn er á markaði, en það getur valdið byggingargöllum í miðtaugakerfi fósturs.<sup>9</sup> Það er meðal annars þekkt að sum flogalyf lækki styrk fólats í blóði, en mikilvægi fólats á meðgöngu er ótvírætt.<sup>13</sup> Flogaveiki og notkun flogalyfja hefur einnig verið tengd við aukna hættu á meðgöngueitrun og blæðingu eftir fæðingu; þó eru niðurstöður rannsókna ekki einróma.<sup>10-12</sup> Hvað blæðingarhættuna varðar gæti hún skýrst af áhrifum lyfjanna á efnaskipti K-vítamíns og vöðvaspennu í legi.<sup>10,12</sup> Þá er talað um að áhrif sumra flogalyfja á styrk fólats geti valdið skerðingu á nýmyndun æða og blóðflæði í fylgjubeðnum, sem aftur getur aukið líkur á meðgöngueitrun og fylgjuþurrð með vaxtarskerðingu fósturs.<sup>13</sup> Einnig er talið að flogaveikar konur fæði frekar fyrir tímann og að fæðing þeirra sé frekar framkölluð eða endi í keisaraskurði.<sup>10,12,14</sup>

Hætta á meðfæddum göllum nýbura flogaveikra kvenna, sem nota flogalyf, virðist aukast í samræmi við fjölda lyfja og skammtastærð.<sup>15-18</sup> Ýmsar kenningar eru um hvernig flogalyf valda meðfæddum göllum og má þar helst nefna áhrif lyfjanna á efnaskipti fólats. Einnig er talið að eitruð milliefni, eins og epoxíð og virk súrefnissambönd, geti myndast við virkjun lyfjanna í lifur móður, bundist erfðafni fósturs og þannig truflað fósturþroska.<sup>19-21</sup> Þá benda rannsóknir til að nýburar kvenna sem taka flogalyf séu í aukinni hættu á lágu Apgar stigi.<sup>12,22</sup>

Almennt er mælt með að lyfjameðferð flogaveikra kvenna sé stillt af fyrir meðgöngu með það að markmiði að lágmarka tíðni floga með sem fæstum lyfjum í sem lægstum skömmtum.<sup>22-24</sup> Flogum getur fylgt áhætta fyrir móður og barn og oftast er nauðsynlegt að halda flogalyfjameðferð áfram á meðgöngu. Lyfjabreytingum getur fylgt aukin hættu á flogum og því er almennt ekki mælt með þeim á meðgöngu.<sup>25</sup> Konum á barneignaraldri er ráðlagt að nota ekki valpróat verði hjá því komist.<sup>24,26</sup>

Markmið þessarar rannsóknar var tvíþætt, annars vegar að kanna útkomu meðgöngu og fæðingar hjá flogaveikum konum á lyfjameðferð og nýbura þeirra, hins vegar að kanna hvernig flogalyfja- og fólatsnotkun þeirra væri háttað og hvort hún væri í samræmi við gildandi ráðleggingar. Kveikja að rannsókninni lá í mikilvægi þess að geta veitt flogaveikum konum ráðleggingar byggðar á gögnum hérlandis frá.

## Efni og aðferðir

Rannsóknin var afturskyggn, þöruð tilfella-viðmiðarannsókn sem náði yfir tíu ára tímabil, árin 2011-2020. Gögn voru sótt í fæðingaskrá og lyfjagagnagrunn Embættis landlæknis. Þátttakendur voru konur með greininguna flogaveiki (ICD-10: G40) sem höfðu fætt barn eða börn á rannsóknartímanum og töku flogalyf fyrir meðgöngu. Í viðmiðahópi voru konur sem

hvorki höfðu flogaveikigreiningu né annan langvinnan taugasjúkdóm en höfðu fætt barn eða börn á sama tímabili. Fyrir hvert tilfelli voru tvö viðmið þöruð, eftir aldri við fæðingu (+/- 2 ár) og eftir bæri (*parity*). Fjölbura fæðingar voru útilokaðar. Í rannsóknarhópi voru 88 konur og 107 fæðingar en sama kona gat átt fleiri en eina fæðingu. Í viðmiðahópi voru 202 konur og jafnmargar fæðingar.

Til samanburðar á hópum var notast við breytturnar aldur móður, bæri og líkamsþyngdarstuðul í upphafi meðgöngu. Til samanburðar á útkomum á meðgöngu og fæðingu var notast við breytturnar meðgöngulengd, fjöldi forskoðana, þyngdaraukning á meðgöngu, lengd fæðingar, blæðing við fæðingu og fjöldi fyrri fósturláta. Breytur sem lýstu afbrigðum á meðgöngu og í fæðingu voru fyrirbura fæðing (fæðing fyrir 37 vikur), upphaf fæðingar, fæðingarmáti (ICD-10: O80-O84.8), deyfing í fæðingu (NCSP: WAA307, WAA320, WAA408), lengt 1. eða 2. stig fæðingar (ICD-10: O63.0-O63.1), blæðing eftir fæðingu (ICD-10: O72), fósturstreita (ICD-10: O68.0-O69.4) og greiningar meðgöngusjúkdóma (meðgönguháþrýstingur (ICD-10: O13), meðgöngueitrun (ICD-10: O14.0, O14.1 og O14.9), burðarmálskrampi (ICD-10: O15.0 og O15.1) og meðgöngusykursýki (ICD-10: O24.4 og O24.9)). Samanburði á útkomum nýbura lýstu breytturnar: kyn barns, fæðingarþyngd, fæðingarlengd, höfuðummál við fæðingu, Apgar-stig við einnar og fimm mínútna aldur, eftirlit með barni og greiningar meðfæddra galla (allir meðfæddir gallar utan litningagallar, ICD-10 greiningarkóðar á bilinu Q00.0-89.0). Léttburar voru nýburar sem vógu minna en 2500 g við fæðingu, en þungrburar vógu meira en 4500 g við fæðingu. Lágur Apgar við fimm mínútna aldur var skilgreindur sem Apgar undir sjö stigum. Einnig var aflað upplýsinga um notkun flogalyfja (ATC: N03) og fólats í 5 mg skömmtum (ATC: B03BB01) frá lyfjagagnagrunni Embættis landlæknis. Skráð var notkun þessara lyfja í tvö ár fyrir fæðingardag barns og í þrjá mánuði eftir fæðingu. Gögn voru afhent í Excel og tölfraðileg úrvinnsla fór fram í R.

Við samanburð á meðaltölum samfelldra, normaldreifðra breyta var t-próf notað, en Wilcoxon-próf við samanburð á meðaltölum Apgar-stiga. Tölfraðileg marktækni miðaðist við p-gildi undir 0,05. Við samanburð flokkabreyta var notast við kí-kvaðrat próf fyrir tvíflokkabreytur og Fisher-próf í tilfellum þar sem væntigildi var <5. Notast var við slembipáttalíkun (*linear mixed model*) í þeim tilvikum sem leiðrétt var fyrir blöndunarþáttum og var þá einnig tekið tillit til einstaklingsbreytileika. Gagnlíkindahlutfall (*odds ratio*) var reiknað fyrir afbrigðilegar útkomur sem og 95% öryggisbil. Lagskipt var eftir blöndunarþáttum þar sem við átti og var þá leiðrétt gagnlíkindahlutfall reiknað út (*Mantel-Haenszel odds ratio*, *MH OR*). Aflútreikingar voru gerðir fyrir allar marktækar útkomur þar sem miðað var við martækniörk (*significance level*)  $\alpha=0,05$ . Afl yfir 80% er talið nægjanlegt til að greina tölfraðilegan mun, og litlar líkur á falskt neikvæðum niðurstöðum (*type II error*).

## Niðurstöður

Alls voru fæðingar rannsóknarhóps 107 talsins en 202 í viðmiðahópi. Hóparnir voru sambærilegir með tilliti til aldurs,

Tafla I. Samanburður á bakgrunnsbreytum rannsóknar- og viðmiðahóps. Fjöldi (%)

|                                 | Tilfelli (n=107) | Viðmið (n=202) | p-gildi           |
|---------------------------------|------------------|----------------|-------------------|
| Fjöldi fæðinga                  | 107              | 202            |                   |
| Andvana fæðingar (SD)           | 1 (0,9)          | 1 (0,5)        |                   |
| Aldursbil mæðra við fæðingu     |                  |                | 0,69 <sup>a</sup> |
| 15–19 ára                       | 1 (0,9)          | 2 (1,0)        |                   |
| 20–29 ára                       | 50 (46,7)        | 93 (46,0)      |                   |
| 30–39 ára                       | 50 (46,7)        | 101 (50,0)     |                   |
| ≥40 ára                         | 6 (5,6)          | 6 (3,0)        |                   |
| Meðalaldur við fæðingu, ár (SD) | 30,2 (5,72)      | 30,0 (5,44)    | 0,87 <sup>b</sup> |
| Bæri                            |                  |                | 1,00 <sup>d</sup> |
| Frumbyrja                       | 47 (43,9)        | 89 (44,1)      |                   |
| Fjölbyrja                       | 60 (56,1)        | 113 (55,9)     |                   |
| BMI í upphafi meðgöngu          |                  |                | 0,34 <sup>a</sup> |
| <18,5                           | 2 (1,9)          | 1 (0,5)        |                   |
| 18,5–24,9                       | 45 (42,1)        | 81 (40,1)      |                   |
| 25,0–29,9                       | 18 (16,8)        | 41 (20,3)      |                   |
| ≥30,0                           | 16 (15,0)        | 20 (9,9)       |                   |
| Óskráð                          | 26 (24,3)        | 59 (29,2)      |                   |

SD: staðalfrávik. <sup>a</sup>Fisher próf, <sup>b</sup>t-próf, <sup>c</sup>kí-kvaðrat próf.

Tafla II. Rannsóknarbreytur þýðis og viðmiða.

|                                          | Tilfelli (n=107) | Viðmið (n=202) | p-gildi              |
|------------------------------------------|------------------|----------------|----------------------|
| Meðallengd meðgöngu*                     |                  |                | 0,11 <sup>a</sup>    |
| Vikur + dagar (SE)                       | 38 + 6 (0 + 1)   | 39 + 2 (0 + 1) |                      |
| Dagar (SE)                               | 272 (1,6)        | 275 (1,3)      |                      |
| Fjöldi forskoðana, n (%)                 |                  |                | <0,01 <sup>b</sup>   |
| ≤5                                       | 2 (1,9)          | 6 (3,0)        |                      |
| 6–11                                     | 39 (36,4)        | 162 (80,2)     |                      |
| 12–17                                    | 51 (47,7)        | 32 (15,8)      |                      |
| ≥18                                      | 14 (13,1)        | 2 (1,0)        |                      |
| Óskráð                                   | 1 (0,9)          | 0 (0,0)        |                      |
| Meðalfjöldi forskoðana (SE)**            | 13,9 (0,37)      | 9,6 (0,25)     | <0,01 <sup>a,x</sup> |
| Meðal þyngdaraukning á meðgöngu, kg (SD) | 15,0 (8,3)       | 11,0 (19,1)    | 0,06 <sup>a</sup>    |
| Meðallengd fæðingar, mín (SE)***         | 525 (61,5)       | 537 (50,7)     | 0,81 <sup>a</sup>    |
| Meðalblæðing við fæðingu, mL (SE)****    | 334 (37,4)       | 356 (27,9)     | 0,61 <sup>a</sup>    |
| Meðalfjöldi fyrri fósturláta (SD)        | 0,44 (1,0)       | 0,39 (0,77)    | 0,62 <sup>a</sup>    |

SE: staðalskekkja, SD: staðalfrávik. <sup>a</sup>t-próf, <sup>b</sup>Fisher próf. <sup>\*</sup>Afl >99%. <sup>\*</sup>Leiðrétt fyrir framköllun fæðingar, valkeisaraskurði, meðgöngusykursýki og -háþrýstingi. <sup>\*\*</sup>Leiðrétt fyrir meðgöngulengd og bæri. <sup>\*\*\*</sup>Leiðrétt fyrir deyfingu í fæðingu og óhóflegum fósturvexti (*macrosomia*), keisaraskurðir voru felldir út. <sup>\*\*\*\*</sup>Leiðrétt fyrir keisaraskurði.

Tafla III. Gagnlíkindahlutföll fyrir afbrigðilegar útkomur úr meðgöngu og fæðingu.

|                        | Tilfelli (n=107) Fjöldi (%) | Viðmið (n=202) Fjöldi (%) | OR (95% CI)                         | MH OR* (95% CI)               |
|------------------------|-----------------------------|---------------------------|-------------------------------------|-------------------------------|
| Fyrirburafæðing        | 6 (5,6)                     | 13 (6,4)                  | 0,86 (0,30–2,26)                    | -                             |
| Framköllun fæðingar    | 52 (48,6)                   | 60 (29,7)                 |                                     | -                             |
| Áhaldafæðing           | 11 (10,3)                   | 14 (6,9)                  | 1,54 (0,66–3,51)                    | 1,38 (0,58–3,30) <sup>a</sup> |
| Sogklukkufæðing        | 11 (10,3)                   | 12 (5,9)                  | 1,81 (0,76–4,29)                    | 1,72 (0,69–4,25) <sup>a</sup> |
| Tangarfæðing           | 0 (0,0)                     | 2 (1,0)                   | -                                   | -                             |
| Keisaraskurður         | 27 (25,2)                   | 26 (12,9)                 | <b>2,28 (1,25–4,18)<sup>a</sup></b> | -                             |
| Valkeisari             | 15 (14,0)                   | 10 (5,0)                  | <b>3,13 (1,37–7,45)<sup>a</sup></b> | -                             |
| Bráðakeisari           | 12 (11,2)                   | 16 (7,9)                  | 1,47 (0,65–3,21)                    | -                             |
| Deyfing í fæðingu      | 74 (69,1)                   | 93 (46,0)                 | <b>2,63 (1,61–4,35)<sup>a</sup></b> | -                             |
| Mænurótardeyfing       | 58 (54,2)                   | 71 (35,1)                 | <b>2,18 (1,36–3,53)<sup>a</sup></b> | -                             |
| Mænudeyfing            | 13 (12,1)                   | 20 (9,9)                  | 1,26 (0,59–2,62)                    | -                             |
| Lengt 1. stig          | 2 (1,9)                     | 2 (1,0)                   | 1,90 (0,23–16,05)                   | 1,94 (0,27–14,0) <sup>a</sup> |
| Lengt 2. stig          | 6 (5,6)                     | 7 (3,5)                   | 1,65 (0,52–5,11)                    | 1,69 (0,55–5,16) <sup>a</sup> |
| Blæðing eftir fæðingu  | 9 (8,4)                     | 18 (8,9)                  | 0,94 (0,39–2,12)                    | 0,82 (0,35–1,93) <sup>b</sup> |
| Merki um fósturstreitu | 19 (17,8)                   | 40 (19,8)                 | 0,87 (0,47–1,58)                    | -                             |
| Barnabik í legvatni    | 8 (7,5)                     | 26 (12,9)                 | 0,55 (0,22–1,20)                    | 0,55 (0,24–1,27) <sup>d</sup> |
| Meðgöngusjúkdómur*     | 14 (13,1)                   | 23 (11,4)                 | 1,17 (0,56–2,36)                    | -                             |
| Meðgönguháþrýstingur   | 4 (3,7)                     | 4 (2,0)                   | 1,92 (0,45–8,28)                    | -                             |
| Meðgöngusykursýki      | 9 (8,4)                     | 14 (6,9)                  | 1,23 (0,50–2,91)                    | -                             |
| Meðgöngueitrun         | 2 (1,9)                     | 6 (3,0)                   | 0,62 (0,09–2,75)                    | -                             |
| Meðgöngukrampar        | 0 (0,0)                     | 0 (0,0)                   | -                                   | -                             |

\*Mantel-Haenszel Odds Ratio, leiðrétt gagnlíkindahlutfall. <sup>a</sup>Leiðrétt fyrir deyfingu í fæðingu, <sup>b</sup>Leiðrétt fyrir áhaldafæðingu og keisaraskurði, <sup>c</sup>Leiðrétt fyrir meðgöngulengd. <sup>\*</sup>Afl 76%. <sup>a</sup>Afl 98%. <sup>a</sup>Afl 90%. <sup>\*</sup>Ein kona gat greinst með fleiri en einn meðgöngusjúkdóm.

Tafla IV. Samanburður á nýburum.

|                                           | Tilfelli (n=107) | Viðmið (n=202) | p-gildi           |
|-------------------------------------------|------------------|----------------|-------------------|
| <b>Kyn barns, n (%)</b>                   |                  |                | 0,77 <sup>a</sup> |
| Karlkyns                                  | 54 (50,5)        | 97 (48,0)      |                   |
| Kvenkyns                                  | 53 (49,5)        | 105 (52,0)     |                   |
| <b>Meðalþyngd við fæðingu, g (SE)</b>     | 3410 (33,6)      | 3480 (25,3)    | 0,12 <sup>b</sup> |
| <b>Meðallengd við fæðingu, sm (SE)</b>    | 50,2 (0,2)       | 50,4 (0,1)     | 0,58 <sup>b</sup> |
| <b>Meðalhöfuðmál við fæðingu, sm (SE)</b> | 35,2 (0,2)       | 35,0 (0,2)     | 0,52 <sup>b</sup> |
| <b>Apgar stig</b>                         |                  |                |                   |
| 1 mín, miðgildi (IQR)                     | 8 (2)            | 8 (2)          | 0,98 <sup>d</sup> |
| 5 mín, miðgildi (IQR)                     | 10 (1)           | 10 (1)         | 0,46 <sup>d</sup> |

SE: Staðalskekking. <sup>a</sup>kí-kvaðrat próf, <sup>b</sup>t-próf, <sup>c</sup>Wilcoxon próf. Leiðrétt fyrir meðgöngulengd, þung- og léttburar felldir út.

Tafla V. Afbrigði hjá nýburum.

|                      | Tilfelli (n=107) Fjöldi (%) | Viðmið (n=202) Fjöldi (%) | OR (95% CI)      | MH OR* (95% CI)               |
|----------------------|-----------------------------|---------------------------|------------------|-------------------------------|
| Þungburar (>4.500 g) | 4 (3,7)                     | 1 (0,5)                   | 0,67 (0,18–2,03) | 0,69 (0,21–2,24) <sup>a</sup> |
| Léttburar (<2.500 g) | 7 (6,5)                     | 14 (6,9)                  | 0,94 (0,35–2,34) | 0,76 (0,23–2,49) <sup>a</sup> |
| <b>Eftirlit</b>      | 13 (12,1)                   | 24 (11,9)                 | 1,03 (0,49–2,08) | 1,09 (0,50–2,36) <sup>a</sup> |
| Vökudeild            | 11 (10,3)                   | 19 (9,4)                  | 1,10 (0,49–2,38) | 1,19 (0,50–2,86) <sup>a</sup> |
| Fæðingardeild        | 2 (1,9)                     | 5 (2,5)                   | 0,75 (0,11–3,55) | 0,77 (0,15–4,06) <sup>a</sup> |
| Meðfæddir gallar     | 6 (5,6)                     | 9 (4,5)                   | 1,27 (0,42–3,63) | -                             |
| 5 mín Apgar <7       | 5 (4,7)                     | 4 (2,0)                   | 2,43 (0,63–9,99) | 1,93 (0,49–7,58) <sup>a</sup> |

\*Mantel-Haenszel Odds Ratio, leiðrétt gagnlíkindahlutfall. <sup>a</sup>Leiðrétt fyrir meðgöngulengd.

Tafla VI. Lyfjanotkun rannsóknarhóps fyrir og á meðgöngu. Fjöldi (%).

|                             | Fyrir meðgöngu (n=107) | Á meðgöngu (n=107) | p-gildi                       |
|-----------------------------|------------------------|--------------------|-------------------------------|
| <b>Flogalyf</b>             | 107                    | 80                 | <b>&lt;0,01<sup>a,v</sup></b> |
| Lamótrigin                  | 44                     | 38                 | 0,48 <sup>a</sup>             |
| Levetíracetam               | 25                     | 25                 | 1,0 <sup>a</sup>              |
| Oxkarbazepín                | 19                     | 12                 | 0,24 <sup>a</sup>             |
| Karbamazepín                | 14                     | 16                 | 0,68 <sup>a</sup>             |
| Valpróat                    | 12                     | 2                  | <b>0,01<sup>b,w</sup></b>     |
| Pregabalín                  | 5                      | 2                  | 0,44 <sup>b</sup>             |
| Zonisamíð                   | 4                      | 3                  | 1,0 <sup>b</sup>              |
| Fenýtóín                    | 3                      | 1                  | 0,62 <sup>b</sup>             |
| Tópíramat                   | 3                      | 1                  | 0,62 <sup>b</sup>             |
| Önnur flogalyf <sup>c</sup> | 6                      | 0                  | <b>0,03<sup>b,x</sup></b>     |
| <b>Engin flogalyf</b>       | 0                      | 27                 | <b>&lt;0,01<sup>a,y</sup></b> |
| <b>Fólat, 5mg x1</b>        | 16                     | 67                 | <b>&lt;0,01<sup>a,z</sup></b> |

<sup>a</sup>kí-kvaðrat próf, <sup>b</sup>Fisher-próf, <sup>c</sup>Vigabatín, Gabapentín, Etósúxímíð, Klónazepam. <sup>v</sup>Afl >99%. <sup>w</sup>Afl 85%. <sup>x</sup>Afl 94%. <sup>y</sup>Afl 92%. <sup>z</sup>Afl >99%. Hver þátttakandi gat tekið fleira en eitt lyf í einu.

líkamsþyngdarstuðuls og bærís. Meðalaldur var um 30 ár og dreifing líkamsþyngdarstuðuls var jöfn milli hópa (Tafla I).

Meðgöngulengd við fæðingu var um 39 vikur og ekki munur á milli rannsóknarhóps og viðmiðahóps. Konur með flogaveiki fóru oftár í forskoðun að meðaltali miðað við viðmiðahóp ( $p<0,01$ ). Ekki var marktækur munur milli hópanna á þyngdaraukningu á meðgöngu, meðallengd fæðingar, meðalmagni blæðingar við fæðingu eða meðalfjölda fyrri fósturláta (Tafla II).

Hjá flogaveikum voru auknar líkur á framköllun fæðingar, keisaraskurði og deyfingu í fæðingu. Hvað varðar aðrar breytur var ekki marktækur munur milli hópa (Tafla III).

Jafnt kynjahlutfall var meðal nýbura tilfella og viðmiða ( $p=0,77$ ). Ekki var marktækur munur á fæðingarþyngd, -lengd, höfuðummáli eða Apgar-stigum þeirra (Tafla IV).

Ekki var marktækur munur á tíðni meðfæddra galla eða lágum Apgar hjá nýburum flogaveikra, þó svo að tilfellin hafi verið fleiri en hjá viðmiðum. Nýburar flogaveikra voru ekki líklegri til þess að vera létt- eða þungburar og ekki líklegri til þess að vera undir eftirliti (á vökudeild eða fæðingarvakt) eftir fæðingu miðað við viðmið (Tafla V).

Lyfjameðferð flogaveikra breyttist marktækt á meðgöngu. Þetta skýrist aðallega af því að hluti þeirra hætti notkun flogalyfja á meðgöngu, og að færri notuðu valpróat á meðgöngu en fyrir hana. Algengustu flogalyfin fyrir og á meðgöngu voru lamótrigin og levetírasetam. Konum sem notuðu háskammtafólat fjölgaði marktækt á meðgöngu, en aðeins 15% þeirra tóku fólat fyrir meðgöngu og 73,6% á meðgöngu (Tafla VI).

## Umræða

Enginn marktækur munur var greinanlegur á meginhluta þeirra þátta í meðgöngu eða fæðingu sem rannsókn okkar tók til miðað við viðmið. Þetta eitt og sér er mikilvæg niðurstaða fyrir flogaveikar konur á Íslandi og hvað varðar daglega klíniska vinnu lækna og ráðleggingar sem þeir veita þessum hópi. Flogaveikar konur í okkar rannsókn voru ekki í aukinni hættu á að fæða fyrir tímann eða að greinast með meðgöngutengda sjúkdóma. Framköllun fæðingar og keisaraskurður sem og deyfingar í fæðingu voru algengari meðal flogaveikra, en

nýburar þeirra ekki líklegri til að greinast með meðfædda galla eða lágan Apgar. Helstu lyfjabreytingar á meðgöngu í rannsóknarhópnum voru að flestar hættu töku valpróats og hófu töku háskammtafólats, en fáar töku fólát fyrir þungun.

Konur með flogaveiki reyndust ekki í aukinni hættu á fyrirburafæðingu, en sumar erlendar rannsóknir hafa sýnt fram á slíka hættu.<sup>10-12,14</sup> Marktækur munur greindist ekki á meðal-meðgöngulengd hópanna, en hún var um 39 vikur hjá báðum hópum sem er í samræmi við aðrar rannsóknir.<sup>12,27</sup> Nokkuð óvænt var að meðgöngulengd viðmiðahópsins við fæðingu væri aðeins 39 vikur og kunnum við ekki skýringu á því. Fæðing var marktækt oftar framkölluð hjá flogaveikum sem er í samræmi við niðurstöður annarra.<sup>10-12,14</sup> Möguleg skýring er að það sé gert til að sporna við þreytu og svefnleysi, en það eru algeng einkenni undir lok meðgöngu og hafa verið tengd aukinni flogatilhneigingu.<sup>28</sup> Einnig hafa rannsóknir sýnt að konur með flogaveiki eru í aukinni hættu á meðgöngusjúkdómum og vegna þeirra talið rétt að framkalla fæðingu.<sup>10-12,14</sup> Í okkar rannsókn var þó hvorki sýnt fram á aukna hættu á háþrýstings-sjúkdómum né sykursýki á meðgöngu hjá flogaveikum. Flogaveikar fóru oftar í valkeisara og voru oftar deyfðar í fæðingu. Er það í samræmi við niðurstöður annarra rannsókna, en það gæti skýrst af ótta við flog í fæðingu og að sársauki í fæðingu gæti leitt til flogs.<sup>12,29</sup> Flogaveikar fóru oftar í forskoðun á meðgöngu sem er í samræmi við gildandi ráðleggingar.<sup>24</sup> Blæðing við fæðingu var svipuð milli hópa og ekki fannst aukin hætta á blæðingu eftir fæðingu hjá flogaveikum, en fram á það hefur verið sýnt í sumum erlendum rannsóknum.<sup>10-12</sup>

Niðurstöður okkar benda til að flogaveikar konur séu ekki í aukinni hættu á að fæða létt- eða þungbura. Niðurstöður annarra rannsókna greinir á um hættu á vaxtarskerðingu og kunna blöndunarþættir svo sem reykingar móður að hafa þau misvísandi áhrif, en slíkir þættir voru ekki kannaðir í rannsókn okkar.<sup>13</sup> Nýburar flogaveikra voru ekki líklegri til að greinast með meðfædda galla eða lágan Apgar. Þó kom fram tölulegur, ómarktækur munur sem ekki verða dregnar ályktanir af, en erlendar rannsóknir hafa sýnt fram á aukna hættu á meðfæddum göllum og lágum Apgar hjá nýburum flogaveikra.<sup>12,30,31</sup> Vert er að nefna að algengi meðfæddra galla hjá viðmiðahópi þessarar rannsóknar var hærra en í almennu þýði sem gæti skekkt niðurstöður í átt að hlutleysi. Hins vegar kann einnig að spila inn í að börn flogaveikra eru frekar skoðuð með tilliti til meðfæddra galla vegna þekktra fósturskaðandi áhrifa flogalyfja, sem gæti valdið ákveðinni frásagnarþjögun (*reporting bias*).

Í okkar rannsókn vakti athygli að færri flogaveikar konur töku flogalyf á meðgöngu heldur en fyrir hana. Í 27 tilvikum var notkun flogalyfja hætt þannig að konur urðu lyfjalausar á meðgöngu. Af tólf konum sem töku valpróat fyrir meðgöngu, hættu tíu konur notkun þess en ætla má að skipt hafi verið um lyf, þó ekki sé hægt að fullyrða um slíkt. Erfitt er að greina ástæðu þess að svo margar konur hættu notkun flogalyfja á meðgöngu, einkum þar sem hver kona gat tekið fleiri en eitt lyf sem torveldar úrlestur. Rétt er að benda á að yfir 11% hópsins tók valpróat fyrir meðgöngu sem hlýtur að teljast nokkuð hátt hlutfall þegar höfð eru í huga þekkt fósturskaðandi áhrif lyfsins og gildandi ráðleggingar um að forðast notkun þess

fyrir konur á barneignaraldri.<sup>32</sup> Ekki reyndist munur á notkun algengustu flogalyfjanna (lamótígrín, levetirasetam, karbamazepín og oxkarbazepín) enda eru þau talin áhættulítill á meðgöngu og gildandi ráðleggingar vara við lyfjabreytingum sem leitt geti til aukinnar flogahættu.

Miklu fleiri töku háskammtafólát á meðgöngu en fyrir þungun. Þó gerðu það einungis 73,6% flogaveiku kvennanna og hlutfall þeirra sem notuðu háskammtafólát fyrir meðgöngu var lágt og fer það gegn ráðleggingum sem kveða á um notkun háskammtafólats í að minnsta kosti 12 vikur fyrir getnað.<sup>24</sup> Þessar niðurstöður benda til þess að enn vanti nokkuð upp á fræðslu og ráðgjöf til kvenna á frjósemisaldri á Íslandi.

Smæð flogaveikihópsins var takmarkandi í þessari rannsókn þannig að öryggisbil voru oft stór, en slíkt endurspeglar óvissu sem gjarnan fylgir litlu úrtaki. Getur það dregið úr aflí rannsóknarinnar, einkum í greiningum þar sem tilfelli eru fá, sem eykur líkur á falskt neikvæðum niðurstöðum. Því voru gerðir aflútreikningar í þeim tilvikum sem marktækur munur greindist milli hópa. Tölfræðilegt afl úrtaks var um og yfir 80% í þeim tilvikum, sem eykur áreiðanleika niðurstöðanna. Hins vegar er erfiðara að fullyrða um þau tilvik þar sem munur milli hópa var ómarktækur, til dæmis þegar kemur að líkum á meðgöngutengdum sjúkdómum og fyrirburafæðingum. Þar fannst ekki marktækur munur milli hópa en tilfelli voru fá og tölfræðilegt afl því lágt. Geta til að greina mun, sé hann til staðar, er því takmörkuð í okkar rannsókn í vissum tilfellum.

Fæðingaskrá Embættis landlæknis leggur til meginhluta gagna þessarar rannsóknar, að mestu leyti kóðaðar greiningar, með möguleika á rang- og vangreiningum, sem ævinlega fylgir þessari tegund rannsóknarsniðs og verður að teljast til takmarkana rannsóknar. Upplýsinga var ekki aflað um greiningar barns eftir að skráningu í mæðraskrá og fæðingaskrá lauk, oftast við fimm daga aldur. Það gæti þýtt að í gagnasafnið vanti einhverja meðfædda galla, sem ekki greinast svo snemma. Gögn okkar innihéldu ekki upplýsingar um ýmsa áhættuþætti og bakgrunnsbreytur, svo sem fjölskyldusögu um meðfædda galla, tóbaksnotkun á meðgöngu eða notkun annarra lyfja en flogalyfja og fólats. Sömuleiðis kann fjöldi þeirra kvenna sem notuðu háskammtafólát á meðgöngu að vera meiri en gögnin benda til, en sumar þeirra kunna að hafa nálgast lyfið eftir öðrum leiðum en þeim sem fram koma í lyfjagagnagrunni Embættis landlæknis. Þá innihéldu gögnin ekki upplýsingar um tíðni floga á meðgöngu og því ekki hægt að álykta um áhrif floga móður á nýbura og áhættu hans á frábrigðum. Ekki fengust upplýsingar um þungunarrof vegna meðfæddra galla, það gæti skekkt niðurstöður í átt að hlutleysi. Þrátt fyrir takmarkanir og annmarka fæðingaskrár og lyfjagagnagrunns gera þessir gagnagrunnar rannsóknina mögulega og ljá henni styrkleika, sakir þess hve víðtækir þeir eru á landsvísu og samanburðarhæfir við sams konar grunna á Norðurlöndum.

Mikilvægt er að kanna betur hættu flogaveikra kvenna og nýbura þeirra á frábrigðum á meðgöngu og í fæðingu þótt okkar rannsókn verði að teljast hafa sýnt góða útkomu. Rétt er að benda á að okkar rannsókn tók ekki til sjúkdómstengdra þátta eða sjúkdómsgangs þeirra flogaveiku kvenna sem mynduðu rannsóknarhóp okkar. Einnig er þörf á að gera lyfjanotk-



un flogaveikra kvenna á barneignaraldri betri skil, ekki síst þar sem hún virðist hér fara gegn almennum ráðleggingum, samanber fjölda þeirra kvenna sem hættir notkun flogalyfja á meðgöngu og þess hóps sem ekki notar háskammtafólat fyrir meðgöngu. Gagnlegt væri að skráning um flogaveikar konur, meðferð þeirra, þunganir og fæðingar yrði staðlaðri, jafnvel í rauntíma og í gagnagrunn. Gagnasafnið sem unnið var úr í þessari rannsókn og öðrum svipuðum getur orðið hornsteinn slíks gagnagrunns.

## Heimildaskrá

- Viale L, Allotey J, Cheong-See F, et al. Epilepsy in pregnancy and reproductive outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Lancet*. 2015; 386:1845-52.
- Thijs RD, Surges R, O'Brien TJ, et al. Epilepsy in adults. *Lancet*. 2019; 393:689-701.
- Tetro N, Moushaev S, Rubinchik-Stern M, et al. The placental barrier: the gate and the fate in drug distribution. *Pharm Res*. 2018; 35:71.
- Andrade SE, Gurwitz JH, Davis RL, et al. Prescription of teratogenic medications in United States ambulatory practices. *Am J Med*. 2006; 119:166.
- Þorbergsdóttir SM. Meðganga og fæðing flogaveikra. Skemman.is 2021 – mars 2025.
- Zelano J. Recurrence risk after a first remote symptomatic seizure in adults: epilepsy or not? *Epilepsia Open*. 2021; 6:634-644.
- Olafsson E, Ludvigsson P, Gudmundsson G, et al. Incidence of unprovoked seizures and epilepsy in Iceland and assessment of the epilepsy syndrome classification: a prospective study. *Lancet Neurol*. 2005; 4:627-634.
- McHugh JC, Delanty N. Epidemiology and classification of epilepsy: gender comparisons. *Int Rev Neurobiol*. 2008; 83:11-26.
- Gaudio M, Konstantara E, Joy M, et al. Valproate prescription to women of childbearing age in English primary care: repeated cross-sectional analyses and retrospective cohort study. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2022; 22:73.
- Sabers A, aRogvi-Hansen B, Dam M, et al. Pregnancy and epilepsy: a retrospective study of 151 pregnancies. *Acta Neurol Scand*. 1998; 97:164-170.
- Pennell PB. Epilepsy and pregnancy. *Continuum*. 2022; 28:106-129.
- Veiby G, Daltveit AK, Engelsen BA, et al. Pregnancy, delivery, and outcome for the child in maternal epilepsy. *Epilepsia*. 2009; 50:2130-9.
- Alvestad S, Husebye ESN, Christensen J, et al. Folic acid and risk of preterm birth, preeclampsia, and fetal growth restriction among women with epilepsy: a prospective cohort study. *Neurology*. 2022; 99:605-615.
- Hill DS, Wlodarczyk BJ, Palacios AM, et al. Teratogenic effects of antiepileptic drugs. *Expert Rev Neurother*. 2010; 10:943-59.
- Veroniki AA, Cogo E, Rios P, et al. Comparative safety of anti-epileptic drugs during pregnancy: a systematic review and network meta-analysis of congenital malformations and prenatal outcomes. *BMC Med*. 2017; 15:95.
- Bromley R, Adab N, Bluett-Duncan M, et al. Monotherapy treatment of epilepsy in pregnancy: congenital malformation outcomes in the child. *Cochrane Database Syst Rev*. 2023; 8:CD010224.
- Kotta-Loizou I, Pritsa A. Fetus exposure to drugs and chemicals: a holistic overview on the assessment of their transport and metabolism across the human placental barrier. *Int J Environ Res Public Health*. 2023; 20:1120.
- Meador K, Reynolds MW, Crean S, et al. Pregnancy outcomes in women with epilepsy: a systematic review and meta-analysis of published pregnancy registries and cohorts. *Epilepsy Res*. 2008; 81:1-13.
- Kośmider K, Kamieniak M, Czuczwar SJ, et al. Second generation of antiepileptic drugs and oxidative stress. *Int J Mol Sci*. 2023; 24:3873.
- Finster M, Wood M. The Apgar score has survived the test of time. *Anesthesiology*. 2005; 102:855-7.
- Saeed M, Saleem U, Anwar F, et al. Inhibition of valproic acid-induced prenatal developmental abnormalities with antioxidants in rats. *ACS Omega*. 2020; 5:4953-4961.
- Harden CL, Meador KJ, Pennell PB, et al. Practice parameter update: management issues for women with epilepsy—focus on pregnancy (an evidence-based review): teratogenesis and perinatal outcomes: report of the Quality Standards Subcommittee and Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology and American Epilepsy Society. *Neurology*. 2009; 73:133-41.
- Nau H. Neural Tube Defects. John Wiley & Sons, Chichester UK, 1994.
- Flogaveiki á meðgöngu, í fæðingu og sængurlegu. Gæðahandbók Landspítala – apríl 2025.
- Morrow JJ, Craig JJ, Russell AJ, et al. Which antiepileptic drugs are safest in pregnancy? *Epilepsia*. 2006; 47:1593-4.
- Tomson T, Battino D, Bonizzoni E, et al. Dose-dependent risk of malformations with antiepileptic drugs: an analysis of data from the EURAP epilepsy and pregnancy registry. *Lancet Neurol*. 2011; 10:609-17.
- Hernández-Díaz S, McElrath TF, Pennell PB, et al. Fetal growth and premature delivery in pregnant women on antiepileptic drugs. *Ann Neurol*. 2017; 82:457-465.
- Toprani S, Meador KJ, Robalino CP, et al. Effect of epilepsy on sleep quality during pregnancy and postpartum. *Neurology*. 2022; 99:1584-1597.
- Laskowska M, Leszczyńska-Gorzelak B, Oleszczuk J. Pregnancy in women with epilepsy. *Gynecol Obstet Invest*. 2001; 51:99-102.
- Artama M, Auvinen A, Raudaskoski T, et al. Antiepileptic drug use of women with epilepsy and congenital malformations in offspring. *Neurology*. 2005; 64:1874-8.
- Wide K, Winblad B, Källén B. Major malformations in infants exposed to antiepileptic drugs in utero, with emphasis on carbamazepine and valproate: a nationwide, prospective population-based study. *Acta Paediatr*. 2004; 93:174-5.
- Meador KJ, Penovich P, Baker GA, et al. Antiepileptic drug use in women of childbearing age. *Epilepsy & Behavior*. 2009; 15:339-343.

## Þakkið

Tölfræðiaðstoð fékkst við vinnslu rannsóknarverkefnisins frá Sigurði Skúla Benediktssyni sem við þökkum kærlega fyrir. Aðstoð við forritun fékkst einnig frá Auðuni Valborgarsyni og Þór Þorbergssyni sem fá góðar þakkið fyrir.

Vísindasjóður Landspítala veitti styrk til rannsóknarinnar, nr. A-2022-073.

## ENGLISH SUMMARY

doi 10.17992/ibl.2025.10.857

## Pregnancy and childbirth of women with epilepsy on antiepileptic treatment in Iceland

Brynhildur K. Asgeirsdottir<sup>1</sup>

Sigridur Margret Thorbergdottir<sup>2</sup>

Haukur Hjaltason<sup>3,4</sup>

Agust Hilmarsson<sup>3</sup>

Thora Steingrimsdottir<sup>1,4</sup>

<sup>1</sup>Department of Obstetrics and Gynecology, Landspítali – The National University Hospital of Iceland, <sup>2</sup>Department of Psychiatry, Landspítali – The National University Hospital of Iceland, <sup>3</sup>Department of Neurology, Landspítali – The National University Hospital of Iceland, <sup>4</sup>Faculty of Medicine, University of Iceland

**Correspondence:** Brynhildur K. Asgeirsdottir, [brynhias@landspitali.is](mailto:brynhias@landspitali.is)

**Key words:** *epilepsy, pregnancy, antiepileptic drugs, maternal outcome, fetal outcome*

**Introduction:** Epilepsy is one of the most common chronic illnesses among women of childbearing age, and it is known that antiepileptic drugs can be teratogenic. Recommendations for the treatment of women with epilepsy during pregnancy focus on minimizing the risk of seizures and fetal damage. In general, changes in antiepileptic treatment are not recommended, except to avoid the use of valproate, and the use of high-dose folic acid is advised before and during pregnancy. This article describes the results of a study on the outcomes of pregnancy and childbirth in women with epilepsy on antiepileptic treatment in Iceland from 2011 to 2020.

**Materials and methods:** A retrospective, matched case-control study over a 10-year period. Data were obtained from the Icelandic Medical Birth Registry and the Prescription Database of the Directorate of Health. Statistical analysis was based on t-tests, Wilcoxon tests, chi-square tests, and Fisher test, and a linear mixed model was used in cases where adjustment was made for confounding factors.

**Results:** The study group included 107 births, and 202 in the control group. Women with epilepsy attended more frequent antenatal visits and had higher rates of labor induction, cesarean section and use of anesthesia during labor. There was no difference in mean gestational age, mean labor duration, mean blood loss during labor, or median Apgar score between the groups. Use of antiepileptic medication was lower during pregnancy than before, mainly due to reduced use of valproate.

**Conclusions:** Pregnancy and delivery outcomes of women with epilepsy were generally favorable. There was no increased risk of serious complications in pregnancy and labor, nor congenital anomalies or deviations in the newborns. We consider our results important for women with epilepsy in Iceland, as well as for doctors and other health care professionals providing their care.