



## Antiepileptika under svangerskap: Blir barnets kognitive utvikling skadet?

Meador KJ, Baker G, Browning N et al.

Foetal antiepileptic drug exposure and verbal versus non-verbal abilities at three years of age

Brain 2011; 134: 396-404.

**Bakgrunn:** Det er velkjent at antiepileptika har et teratogent potensiale; i tillegg er det påvist at eksponering av valproat *in utero* kan påvirke kognitiv og atferdsmessig utvikling.

**Hensikt:** Å sammenligne effekten av karbamazepin, lamotrigin, valproat og fenytoin på verbale og ikke-verbale kognitive evner hos barn etter eksponering under svangerskap.

**Metode og materiale:** Undersøkelsen er ledd i en pågående prospektiv multisenterundersøkelse av barn født av mødre som ble behandlet med antiepileptika i perioden 1999 til 2004. Det ble tatt utgangspunkt i monoterapi med de fire mest brukte legemidlene. Ved tre års alder ble det utført en rekke verbale og non-verbale tester hos 216 barn av 211 mødre. Fordelingen av legemidlene var slik: karbamazepin 59, lamotrigin 70, fenytoin 39, valproat 43. Det ble anvendt statistiske metoder for å forsøke å kontrollere for en rekke faktorer, bl.a. mødrenes IQ og alder samt bruk av alkohol.

**Resultater:** Hos alle treåringene ble det påvist lavere verbale enn ikke-verbale evner i forhold til normen. Valproat påvirket begge områdene; den negative effekten var klart doserelatert. De andre legemidlene reduserte kun verbale prestasjoner, doserelatert kun for karbamazepin. Lamotrigin kom best ut både for verbal og non-verbal indeks. Folatsubstitusjon allerede før konsepsjon ga bedre verbale prestasjoner.

**Konklusjon:** Undersøkelsen tyder på at alle antiepileptika kan ha en viss nevrotoksisk effekt på fostre. Språklige ferdigheter synes å være de mest sårbare. Bruk av folat kan motvirke dette. Det spekuleres i om antiepileptika kan påvirke cerebral lateralisering.

**Egne kommentarer:** Dette er et pågående ambisiøst prosjekt som har som mål å sammenligne eventuelle utviklingsmessige bivirkninger av antiepileptika hos eksponerte fostre. Planen er å følge disse barna gjennom oppveksten. Foreløpig har man ikke kommet lenger enn undersøkelser ved tre års alder. Denne studien er en av tre som allerede er publisert. Den første tok for seg global kognitiv utvikling (Meador KJ et al. 2009), den andre fokuserte på motorisk og emosjonell/atferdsmessig funksjon (Cohen, MJ et al. 2011), mens denne sammenligner språklige og ikke språklige ferdigheter. I den første studien fant man at valproat medførte generelt lavere IQ enn de andre tre antiepileptika. Den andre ga holdepunkter for en doserelatert påvirkning av motorisk funksjon ved bruk av både valproat og karbamazepin. Valproat syntes også å påvirke sosiale evner og var en risikofaktor for utvikling av ADHD. Denne studien gir mistanke til at antiepileptika som klasse kan medføre en skjev evneprofil der språklige ferdigheter påvirkes mest.

Undersøkelsen har klare svakheter. Antallet barn eksponert for hvert enkelt medikament er lavt. Det foreligger en rekke "confoundere" som man har forsøkt å ta hensyn til. Kontroller ble ikke undersøkt; det ble kun tatt utgangspunkt i populasjonsbaserte normer.

Det hersker nå en viss tvil om folats egentlige nytteverdi når det gjelder teratogen effekt av antiepileptika. Disse resultatene tyder på at vi stadig må passe på at kvinner som bruker disse legemidlene får tillegg av folat allerede før konsepsjon.

Den videre oppfølgingen av disse barna blir interessant, og det bør utføres ytterligere undersøkelser som også inkluderer nyere antiepileptika med andre virkningsmekanismer.

**Eylert Brodtkorb**