

Er polyterapi bedre enn monoterapi for gravide kvinner med epilepsi?

Vajda FJE, Hitchcock AA, Graham L et al.

The teratogenic risk of antiepileptic drug polytherapy.

Epilepsia 2009; doi: 10.1111/j.1528-1167.2009.02336.x



Målsetting: Å sammenligne forekomsten av AED-assosierte føtale malformasjoner mellom dem som i svangerskapet brukte ett medikament (monoterapi) og dem som brukte to eller flere medikamenter (polyterapi).

Materiale og metode: Det er gjort statistiske beregninger av AED-assosiert malformasjonsrate basert på det australske registeret over kvinner som bruker AEDs i svangerskapet (Australian Register of Antiepileptic Drugs in Pregnancy) og fra litteraturen.

Resultater: Den relative risiko (RR) for malformasjoner ved bruk av polyterapi sammenlignet med dem som brukte monoterapi var under 1,0 i bare 3 av 14 publikasjoner.

I det australske registeret var forekomsten av føtale malformasjoner 5,32 % blant de 282 kvinnene som brukte polyterapi, mens den var 7,84 % blant dem som brukte monoterapi, dvs. en RR på 0,68. Blant de kvinnene som brukte valproat, var forekomsten av malformasjoner lavere blant dem som hadde polyterapi (7,26 %) enn blant dem som brukte valproat alene (17,1 %). Disse forskjellene var uavhengig av dosene. Hvis ikke valproat var involvert, var det ingen signifikante forskjeller i malformasjonsrate mellom monoterapi- og polyterapibrukere.

Ved logistisk regresjon så det ut til at samtidig bruk av lamotrigin halverte risikoen for valproat-assosierte malformasjoner.

Malformasjonsforekomsten blant de som brukte monoterapi var som følger:

Karbamazepin: 5,6 % (n=270)

Lamotrigin: 5,3 % (n=209)

Valproat: 17,1 % (n=189)

Fenytoin: 2,9 % (n=34)

Klonazepam (n=17), topiramet (n=27), levetiracetam (n=19) og gabapentin (n=9): 0 %

Konklusjon: Risikoen for føtale malformasjoner ved bruk av polyterapi synes å være mer knyttet til bruk av valproat enn til polyterapi per se. Lamotrigin ser ut til å redusere risikoen for valproat-assosierte malformasjoner.

Egne kommentarer: Noen av resultatene i denne studien må sies å være svært overraskende, og de står i kontrast til hva vi tidligere har ment å vite om AED-assosierte føtale malformasjoner. Vi (ihverfall jeg) har trodd at risikoen for misdannelser økte med antall AEDs i bruk - og med økende doser. I denne studien ser det faktisk ut til å være mindre risiko for misdannelser jo flere AEDs kvinnene brukte i svangerskapet! RR et år etter fødselen var ved bruk av ett AED 7,84 % (n=791), ved to AEDs 5,68 % (n=229), ved tre AEDs 4,65 % (n=43) og ved fire eller flere AEDs 0% (n=10). I motsetning til hva andre har funnet, viste denne studien at valproat-assosierte malformasjoner kunne omtrent halveres hvis man i svangerskapet kombinerte valproat med lamotrigin. Det faktum at både valproat og lamotrigin er gjenstand for glukuronidering gjør at man kan tenke seg at valproat-clearance øker under svangerskapet - med derav følgende lavere serumkonsentrasjoner og mindre teratogen risiko.

At det er en betydelig teratogen risiko med bruk av valproat monoterapi, er vist også av andre.

Det vil bli svært spennende å se om noen av disse funnene kan gjenfinnes i den langt bredere anlagte EURAP-studien, der de første resultatene vil bli publisert i nær fremtid - iflg. Torbjørn Tomson.

Karl O. Nakken