

Nok en spiker i valproatkista?

Meador KJ, Baker GA, Browning N et al.
Cognitive function at 3 years of age after exposure to antiepileptic drugs.
N Engl J Med 2009; 360(16): 1597-1605.

Målsetting: Å undersøke om antiepileptika (AEDs) brukt i svangerskapet påvirker barnas kognitive funksjoner.

Materiale og metode: Dette er en prospektiv, observasjonell multisenter-studie fra US og UK. Kvinner som i perioden 1999-2004 brukte ett AED i svangerskapet, nemlig karbamazepin (CBZ), lamotrigin (LTG), fenytoin (PHT) eller valproat (VPA) ble inkludert. Det primære endepunktet i studien er en sammenligning av nevrokognitive funksjoner blant 6 år gamle barn som var blitt eksponert for forskjellige AEDs i svangerskapet. Denne artikkelen er basert på en interimanalyse av barna da de var 3 år gamle.

Resultater: Ved 3 års alder hadde de valproat-eksponerte barna signifikant lavere IQ-skår enn de som hadde vært eksponert for andre AEDs. Etter justering for maternell IQ, maternell alder, AED-dose, gestasjonsalder ved fødselen og folat brukt før konsepsjonen, hadde de LTG-eksponerte barna en gjennomsnittlig IQ på 101, de PHT-eksponerte hadde 99, de CBZ-eksponerte hadde 98 og de VPA-eksponerte 92. Assosiasjonen mellom VPA-bruk og IQ var doseavhengig. Barnas IQ var signifikant relatert til morens IQ blant de som var blitt eksponert for CBZ, LTG og PHT, men ikke blant de VPA-eksponerte barna.

Konklusjon: Barn eksponert for VPA in utero har en økt risiko for reduserte kognitive funksjoner ved 3 års alder. VPA bør derfor ikke være førstevalget hos kvinner "of childbearing potential".

Egne kommentarer: Selv om vi de siste årene har fått bedre kunnskaper om fosterskadelige effekter av antiepileptika brukt i svangerskapet, er det fortsatt mye vi ikke vet. Særlig gjelder dette mulige teratogene effekter av den nye generasjon AEDs. Denne studien startet i 1999, og bruken av AEDs har endret seg mye etter den tid.

I den refererte studien kan tallenes tale virke rimelig klar. Likevel sitter jeg igjen med flere spørsmål: Har morens epilepsitype og hennes anfall i svangerskapet betydning for barnets IQ? I denne studien var 76 % av kvinnene som brukte VPA anfallsfrie i svangerskapet, mens anfallskontrollen var bedre blant de som brukte andre AEDs (79-88 % anfallsfrie). Hadde kvinnene på VPA forsøkt andre AEDs først uten å oppnå anfallskontroll? Mao. hadde kvinnene på VPA en alvorligere og mer terapieresistent epilepsi? Og, hvis man tok ut de barna som hadde vært eksponert for VPA-doser > 1000 mg daglig, ville det da vært noen forskjeller mellom medikamentene?

Serumkonsentrasjoner av medikamentene ble ikke målt. Vi vet nå at LTG-konsentrasjonen faller betydelig under graviditeten, i noen grad også CBZ og PHT. Har det spilt en rolle for utfallet? Dessuten, er IQ målt i 3 års alder prediktiv for senere kognitivt evnenivå?

I studien er det mange konfunderende faktorer, og klinikere er lite trent i å håndtere regresjonsanalyser med multiple variabler.

Å ikke som, å gi VPA til fertile kvinner er problematisk. Hvis VPA er det eneste AED som gir anfallskontroll, bør man i hvert fall tilstrebe lave doser, helst < 1000 mg daglig.

American Academy of Neurology og American Epilepsy Society anbefalte i 2009 at man hos kvinner med barneønske burde unngå VPA og AED polyterapi, hvis mulig, for å forbygge malformasjoner og en negativ kognitiv utvikling hos barnet (Harden CL et al. Neurology 2009; 73: 133-41).