

## Endelig noen resultater fra EURAP-studien!

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; 7: 609-17.*

**Målsetting:** Å kartlegge risikoen for misdannelser (major congenital malformations) hos barn som in utero var blitt eksponert for monoterapi av de fire mest brukte AEDs i forskjellige doser.

**Materiale og metode:** EURAP-studien er en prospektiv, observasjonell kohorte-studie der 42 land deltar. Per juni 2010 var 14500 graviditeter inkludert i sentralregisteret i Milano. På samme tidspunkt var det i alt 3909 graviditeter der kvinnene hadde brukt monoterapi av karbamazepin (CBZ) (n=1402), lamotrigin (LTG) (n=1280), valproat (VPA) (n=1010) og fenobarbital (PB) (n=217), og der barnet var blitt  $\geq 1$  år. Det primære endepunktet i studien er malformasjonsraten 12 måneder etter fødselen. Den AED-dosen man benyttet, var den kvinnen brukte ved konsepsjonstidspunktet, uavhengig av om dosen var blitt justert noe underveis i svangerskapet.

**Resultater:** Det ble i alt funnet 230 misdannelser, dvs. en total malformasjonsrate på 6 %. 49 av de 230 misdannelsene (21 %) ble fanget opp prenatalt. Kardiale misdannelser forekom hyppigst.

Malformasjonsraten økte med økende doser for alle fire AEDs.

Lavest malformasjonsrate var det blant barn som var blitt eksponert for LTG i doser < 300 mg (2,0 %) og CBZ i doser < 400 mg (3,4 %). Sammenlignet med LTG i doser < 300 mg var risikoen for malformasjoner signifikant høyere for VPA og PB i alle de undersøkte dosene, og for CBZ i doser > 400 mg. Størst risiko for malformasjoner hadde barn som var blitt eksponert for VPA i doser > 1500 mg (23 %).

En multivariat analyse, som inkluderte 10 variabler, viste en signifikant økt risiko for malformasjoner ved forekomst av malformasjoner i familien og ved folatbruk.

**Konklusjon:** Risikoen for misdannelser påvirkes ikke bare av typen av AEDs, men også av dosene og av andre variabler.

**Egne kommentarer:** EURAP-studien ble etablert i 1999, og Norge kom med året etter. I Norge har denne studien gått svært bra, takket være dedikerte nevrologer over hele landet, og ikke minst studiespl. Kari Mette Lillestølen her ved SSE som har gjort en kjempejobb.

Ettersom vi de siste årene har fått mange AEDs, skjønner alle at vi må inkludere svært mange pasienter før vi får ut valide data om den relative malformasjonsrisikoen knyttet til hvert enkelt medikament.

Nå er endelig de første resultatene kommet.

En total malformasjonsrate på 6 % er noe høyere enn hva man har funnet i andre registre. Trolig skyldes dette at man i denne studien følger barna til de blir 1 år, mens i de fleste andre studiene baseres malformasjonsraten på forekomsten rett etter fødselen. Faktisk ble ca. 1/3 av malformasjonene i EURAP-studien fanget opp i løpet av barnets første leveår.

Risikoen for misdannelser øker altså med økende doser for alle de fire medikamentene, og risikoen er relativt lav (2-4 %) på doser av LTG < 300 mg, CBZ < 1000mg, VPA < 700 mg og PB < 150 mg.

**Karl O. Nakken**

