



## Topiramate brukt i svangerskapet – hvor stor er risikoen for fosterskader?

Hunt S, Russel A, Smithson WH et al.

Topiramate in pregnancy: preliminary experience from the UK Epilepsy and Pregnancy Register. *Neurology* 2008; 71: 272-6

**Målsetting:** Å formidle utfallet av graviditetene til kvinner som har brukt topiramate (TPM) gjennom svangerskapet.

**Materiale og metode:** Dette er en prospektiv, observasjonell registrerings- og oppfølgings-studie. Bare kvinner som ble gravide mens de brukte TPM alene eller i kombinasjon med andre AEDs, kunne inkluderes. Primært så man etter malformasjonsraten hos barna (major congenital malformation (MCM)), sekundært etter risiko for spesifikke eller små malformasjoner og gestasjonsalder og vekt ved fødselen.

**Resultater:** 203 graviditeter resulterte i 178 levende barn. 16 av barna hadde MCM (9%; 95% KI 5,6-14,1%). Av de 70 barna som hadde vært eksponert for TPM monoterapi, var det tre MCM (4,8%; 95% KI 1,7-13,3%), og det var 13 MCM blant de 108 barna som var eksponert for TPM som ledd i polyterapi (11,2%; 95% KI 6,7-18,2%). Fire av MCM var leppe-ganespalte (2,2%; 95% KI 0,9-5,6%), mens fire av 78 gutter hadde hypospadi (5,1%; 95% KI 0,2-10,1%).

**Konklusjon:** I denne studien gir MCM raten ved bruk av TPM polyterapi grunn til bekymring. Forekomsten av leppe-ganespalte er 11 ganger så høy som forventet. Men, resultatene må tolkes med stor varsomhet ettersom antallet pasienter er lavt og konfidensintervallene er vide.

**Egne kommentarer:** TPM ble opprinnelig introdusert som et antidiabetikum, men det viste seg snart at stoffets antiepileptiske effekt var langt sterkere enn den antidiabetiske. Selv om TPM utvilsomt er et potent antiepileptikum, er det i dag bivirkningene som begrenser bruken. Jeg tenker ikke bare på nevropsykiatriske og kognitive bivirkninger, men også på tendensen til nyrestein og vekttap.

Fortsatt vet vi for lite om risikoen for fosterskader ved bruk av nye AEDs under svangerskapet. Lamotrigins teratogene potensial anses å være lavt (1,4-3,2%), og det har vært reist tvil om validiteten av den amerikanske studien som viste at lamotrigin ga en økt risiko for leppe-ganespalte (*Neurology* 2008; 71: 714-22). Foreløpige rapporter om MCM raten assosiert med levetiracetambruk i svangerskapet må også sies å være lovende (2,7% i det samme UK registeret).

Den TPM-assosierte MCM raten i denne studien er lavere enn hva som ble funnet av Ornoy et al (9,8%) som studerte utfallet av 52 graviditeter (*Reprod Toxicol* 2008; 25: 288-9). I den studien ble det også funnet lavere fødselsvekt og hyppigere forekomst av spontanabort. Men, i begge studiene er det så små kohorter at det blir vanskelig å stole på de statistiske analysene.

Det er en tendens til noe høyere teratogen risiko knyttet til bruk av de gamle AEDs vs. de nye (karbamazepin 2,2-4,0%, fenytoin 5,9%, fenobarbital 6,5%, valproat 6,2-10,7%), men samtidig skal det huskes at de gamle har vært i bruk i mye lenger tid. Per i dag står valproat frem som det medikamentet med det største teratogene potensial. I en australsk studie var risikoen for MCM hele 38,5% ved bruk av valproatdoser over 1100 mg daglig i svangerskapet.

I den generelle befolkningen er MCM raten 1,6-2,3%, og for de fleste AEDs ser det ikke ut til at risikoen for anatomiske misdannelser er mer enn ca. doblet. Det betyr at ca. 96% av svangerskapene ender med friske barn, noe som er viktig å formidle til de aktuelle kvinnene.

Til kolleger som venter på resultatene fra EURAP-studien (som går imponerende bra i Norge!), kan jeg fortelle at jeg nylig har hatt kontakt med Torbjørn Tomson i Stockholm som beklaget at sykdom i gruppen som skal klassifisere malformasjonene, hadde forsinket fremdriften. Men, resultatene kommer – um inkje so brådt.

**Karl O. Nakken**