



Valproat er kontraindisert ved graviditet

DEBATT

DAVID BENEË OLSEN

E-post: david.benee.olsen@legemiddelverket.no

David Beneë Olsen er lege ved Statens legemiddelverk og dets representant i EMAs Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC).

Forfatter har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

ARTON BAFTIU

Arton Baftiu er ph.d., farmasøyt ved Statens legemiddelverk og medisinsk rådgiver ved Spesialsykehuset for epilepsi.

Forfatter har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

Valproat er kontraindisert ved graviditet. Alle fertile kvinner som behandles med valproat, skal gjennomføre et graviditetsforebyggende program.

Valproat er svært teratogent. I Norge er dette legemidlet godkjent til behandling av epilepsi med generaliserte eller fokale anfall og manisk episode ved bipolær lidelse når litium er kontraindisert eller ikke tolereres. Valproat brukes også utenfor indikasjon i forebyggende behandling av migrene. I 2017 ble 2 100 kvinner i alderen 14–45 år behandlet med valproat i Norge (1). Data fra fødselsregisteret viser at 3–5 av 1 000 levendefødte barn ble eksponert for valproat under svangerskapet i perioden 2005–15 (2).

Virkningsmekanismen av valproat er ikke endelig avklart, men antas å involvere gammaaminobutyrtsyre (GABA) og hemming av spenningsstyrte ionekanaler. Det har lenge vært kjent at valproat kan gi fosterskader som nevralførsdefekt, leppe-gane-spalte, ekstremitetsanomalier og defekter i hjerte-, nyre- og urogenitalsystem. Fosterskade ses hos 7–10 % av barn der mor har brukt valproat i svangerskapet (3–5). Risikoen for fosterskade er mer enn fordoblet sammenlignet med barn født av mødre med ubehandlet epilepsi, og 1,5–6 ganger høyere enn for andre antiepileptika (6). De fleste studiene er gjort hos pasienter med epilepsi, men risikoen for føtale skader er sannsynligvis like stor når valproat brukes ved andre indikasjoner. Risikoen for fosterskade er doseavhengig. Selv om doser under 700 mg anses som tryggere, er ingen sikker nedre grense identifisert (7). Farmakokinetisk variasjon gjør at spesifikke doseanbefalinger kan være misvisende (8).

Nevrokognitive forstyrrelser

I 2014 gjennomførte europeiske legemiddelmyndigheter en omfattende vurdering (voldgiftsprosedyre) av sikkerheten ved bruk av valproat hos fertile kvinner og under graviditet. Studier hadde vist at opp mot 40 % av barn som hadde blitt eksponert for valproat under svangerskapet, utviklet forskjellige nevrokognitive forstyrrelser som

redusert verbal kapasitet, autisme og ADHD-tilstander (9, 10). Gjennomgangen resulterte i en anbefaling om at valproat ikke skulle brukes under graviditet eller forskrives til fertile kvinner med mindre andre legemidler var ineffektive eller ikke kunne brukes. Anbefalingen gjaldt både for epilepsi og bipolar sykdom.

Som et ytterligere risikominimeringstiltak ble produsenter av valproat pålagt å utarbeide opplæringsmaterieil til forskrivere og pasienter. Produsenter ble også pålagt å gjøre en rekke sikkerhetsstudier etter godkjenning for å undersøke om anbefalingene ble fulgt. Resultatene av disse studiene viste at det var lite kjennskap til opplæringsmateriellet hos både helsepersonell og pasienter. I de landene hvor undersøkelsen ble gjennomført, hadde bare 1/3 av ikke-spesialister og halvparten av spesialistene kjennskap til materiellet (upublisererte data, European Medicines Agencys utredningsrapport). Blant pasientene i undersøkelsen var det kun 10 % som hadde kjennskap til materiellet. Data fra flere land tydet på at de innførte restriksjonene fra 2014 ikke ble tilstrekkelig fulgt (11). Europeiske legemiddelmyndigheter iverksatte derfor en ny gjennomgang i 2017 for å vurdere om det var behov for ytterligere regulatoriske tiltak. Resultatet var at valproat ble kontraindisert ved graviditet. Alle kvinner som behandles med valproat, skal nå følge et strengt graviditetsforebyggende program. Programmet består av samtaler som skal sikre at kvinnen forstår risikoen for medfødte misdannelser og nevrologiske utviklingsforstyrrelser samt behovet for regelmessige graviditetstester og bruk av sikker prevensjon uten avbrudd i hele behandlingsperioden.

LITTERATUR:

1. Reseptregisteret. Folkehelseinstituttet. www.reseptregisteret.no (7.1.2019)
2. Medisinsk fødselsregister. Folkehelseinstituttet. <https://www.fhi.no/hn/helseregistre-og-registre/mfr/> (7.1.2019)
3. Morrow J, Russell A, Guthrie E et al. Malformation risks of antiepileptic drugs in pregnancy: a prospective study from the UK Epilepsy and Pregnancy Register. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2006; 77: 193–8. [PubMed][CrossRef]
4. Campbell E, Kennedy F, Russell A et al. Malformation risks of antiepileptic drug monotherapies in pregnancy: updated results from the UK and Ireland Epilepsy and Pregnancy Registers. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2014; 85: 1029–34. [PubMed][CrossRef]
5. Tomson T, Battino D, Bonizzoni E et al. Comparative risk of major congenital malformations with eight different antiepileptic drugs: a prospective cohort study of the EURAP registry. *Lancet Neurol* 2018; 17: 530–8. [PubMed][CrossRef]
6. Weston J, Bromley R, Jackson CF et al. Monotherapy treatment of epilepsy in pregnancy: congenital malformation outcomes in the child. *Cochrane Database Syst Rev* 2016; 11.. [PubMed]
7. Tomson T, Battino D, Bonizzoni E et al. Dose-dependent teratogenicity of valproate in mono- and polytherapy – An observational study. *Lancet Neurol* 2015; 85: 866–72. [PubMed][CrossRef]
8. Landmark CJ, Farmen AH, Burns ML et al. Pharmacokinetic variability of valproate during pregnancy - Implications for the use of therapeutic drug monitoring. *Epilepsy Res* 2018; 141: 31–7. [PubMed][CrossRef]
9. Christensen J, Grønberg TK, Sørensen MJ et al. Prenatal valproate exposure and risk of autism spectrum disorders and childhood autism. *JAMA* 2013; 309: 1696–703. [PubMed][CrossRef]
10. Meador KJ, Baker GA, Browning N et al. Fetal antiepileptic drug exposure and cognitive outcomes at age 6 years (NEAD study): a prospective observational study. *Lancet Neurol* 2013; 12: 244–52. [PubMed][CrossRef]
11. Paton C, Cookson J, Ferrier IN et al. A UK clinical audit addressing the quality of prescribing of sodium valproate for bipolar disorder in women of childbearing age. *BMJ Open* 2018; apr 12. [PubMed][CrossRef]

Publisert: 11. februar 2019, Tidsskr Nor Legeforen. DOI: 10.4045/tidsskr.19.0008
© Tidsskrift for Den norske legeforening 2020. Lastet ned fra tidsskriftet.no