

Valproat, svangerskap og nevrokognitiv utvikling

*Hva foreligger av data om nevrokognitiv
utvikling hos barn etter bruk av Valproat i
svangerskapet?*

Av: Ingunn Ødegaard Auli og Maria Valen-Sendstad



En litteraturstudie ved det medisinske fakultet

UNIVERSITETET I OSLO

30. september 2013

© Forfatter

År: 2013

Tittel: Valproat, svangerskap og nevrokognitiv utvikling

Forfatter: Ingunn Ødegaard Auli og Maria Valen-Sendstad

Veileder: Line Sveberg

Abstract

Valproate is most commonly used to treat seizures in epilepsy. It is also used to treat manic or mixed episodes associated with bipolar disorder and to prevent migraine headaches. For decades it has been known that valproate increases the risk of major congenital abnormalities when taken during pregnancy. However, little has been known in regards to its effect on neurocognitive development.

The last 5-10 years there has been an increasing amount of research in this area suggesting that valproate has an adverse effect on neurodevelopment in children after being exposed in utero. This survey has reviewed published research on the topic, and most of the reviewed articles were published in 2013.

Studies suggest that being exposed to valproate in utero has an adverse effect on IQ, language, behavior and the prevalence of developmental disorders. There is increasing evidence that valproate might be more teratogenic than previously known, and hence there may be a need for updated guidelines regarding treatment with valproate for women in fertile age. More research is still needed to verify these findings and look into underlying mechanisms. There is also a need for studies with longer follow up to see if this tendency consists into adolescence and adulthood.

Valproate is one of the antiepileptic drugs with best seizure control and for some patients the only efficient drug. Therefore, there is a consistent clinical dilemma. In light of newly published research it is important for clinicians to be updated on the topic when counseling a patient.

Forord

En stor takk til vår veileder Line Sveberg ved Nevrologisk avdeling Oslo Universitetssykehus. Takk for konstruktive tilbakemeldinger, innspill og engasjement for temaet. Også takk for at du har satt av tid til oss og vært tilgjengelig når vi har hatt behov for det.

En stor takk til Astrid Sofie Overn Kolden ved Nasjonalt folhelseintitutt for datamateriell og tabeller. Takk til Øystein Auli for teknisk assistanse og layout. Sist, men ikke minst, takk til Dag Auli for korrekturlesing.

Innholdsfortegnelse

Abstract	III
Forord	IV
Innholdsfortegnelse	V
Liste over figurer	VI
Liste over tabeller	VII
1 Innledning	1
2 Bakgrunn	2
2.1 Forkortelser	2
2.2 Epilepsi	3
2.3 Valproat	6
2.4 Utviklingsforstyrrelser	8
2.5 Nevrokognitive tester	11
3 Hoveddel	12
3.1 Metode	12
3.2 De kliniske primærstudiene	14
3.2.1 Tidlig forskning på temaet	14
3.2.2 Nyere forskning	17
3.3 Dyrestudier	34
3.3.1 VPA modell for autisme	34
3.3.2 Mekanismer	35
4 Diskusjon	37
4.1 Diskusjon rundt det kliniske dilemmaet	42
4.2 Diskusjon rundt vår egen oppgave	44
5 Konklusjon og praktisk tilnærming	45
Litteraturliste	47
Vedlegg A ⁶	53

Liste over figurer

Figur 1: Antall kvinnelige brukere i alderen 15-44 år av ulike AED i Norge i 2012 ²³	5
Figur 2 Valproatmolekyl ^{19, 80}	6
Figur 3: Barn med føtalt valproat syndrom ⁴¹ :	7
Figur 4: Antall kvinnelige brukere av VPA i alder 15-44 år i årene 2004-2012 for diagnoser forhåndsgodkjent for refusjon. Tallgrunnlag i Vedlegg A ⁶	42
Figur 5: Antall kvinnelige brukere i alderen 15-44 år av AED i Norge i årene 2004-2012 ²³ ..	46
Figur 6: Antall kvinnelige brukere i alderen 15-44 år av ulike AED i Norge i årene 2004- 2012 ²³	46

Liste over tabeller

Tabell 1: Inndeling av epileptiske anfall ut fra Norsk Elektronisk Legehåndbok	3
Tabell 2: Anbefalt medikamentell behandling av generaliserte anfall ut fra Norsk Legemiddelhåndbok.	5
Tabell 3: Oversikt over nevrokognitive tester i presenterte studier.	11
Tabell 4: Oversikt over utvalgte studier i vår oppgave.	27

1 Innledning

De siste 5-10 årene har det vært økende fokus på sammenhengen mellom bruk av antiepileptika i svangerskapet og kognitiv utvikling hos barnet. Flere kliniske studier den siste tiden har bekreftet at Valproat (VPA) utgjør både en større strukturell og kognitiv skade på foster enn andre antiepileptika. En rekke dyrestudier har prøvd å finne mulige mekanismer induisert av VPA som forklarer skaden på nevrologisk utvikling. Selv om leger vet at VPA er teratogent, er det fortsatt en god del kvinner som står på dette medikamentet i fertil alder og under svangerskap. Epileptiske anfall er uheldig for mor, og flere studier peker på at det er uheldig for barnet også. På den andre siden viser nyeste forskning en tydelig sammenheng mellom bruk av VPA hos mor og ugunstig endring i IQ, språk, atferd og prevalens av utviklingsforstyrrelser hos barnet. Denne forskningen ønsker vi å gjøre rede for i oppgaven. For mange kvinner er det ikke noen vei utenom epilepsianfall annet enn ved bruk av VPA. Hvorvidt anfallsforebygging i svangerskapet oppveier for de teratogene effektene ved VPA, utgjør således et klinisk dilemma. I tillegg er det viktig å identifisere kvinnene som står på VPA for andre indikasjoner enn epilepsi for å finne det beste behandlingsalternativet for deres sykdom. Det stilles krav til at man som kliniker, og som en del av et fagmiljø, er oppdatert på nyeste forskning rundt disse temaene for å kunne gi gode og konkrete råd til kvinner i fertil alder som står på VPA. Vi håper oppgaven kan være et bidrag til en oppdatert fremstilling av det kliniske dilemmaet og hvordan vi bør forholde oss til det.

Vår problemstilling er:

«Hva foreligger av data om nevrokognitiv utvikling hos barn etter bruk av Valproat i svangerskapet?»

2 Bakgrunn

2.1 Forkortelser

WWE:	Kvinner med epilepsi
WWNE:	Kvinner uten epilepsi
VPA:	Valproat
AED:	Antiepileptika
CBZ:	Karbamazepin
CZP:	Clonazepam
LTG:	Lamotrigin
OXC:	Oxcarbazepin
PHT:	Fenytoin
PHB:	Fenobarbital
GTK:	Generaliserte tonisk-klonisk anfall
IGE:	Idiopatisk generalisert epilepsi
ASD:	Autisme Spectrum Disorders
EURAP:	European and International Registry of Antiepileptic Drugs and Pregnancy
UKEPR:	UK Pregnancy and Epilepsy register
LMNDG:	Liverpool and Manchester Neurodevelopment Group
NEAD:	Neurodevelopmental effects of Antiepileptic Drugs
APR:	Australian Pregnancy Register for Women with epilepsy and Allied Disorders

2.2 Epilepsi

Definisjon

Epileptiske anfall er en samlebetegnelse for ulike typer anfall som skyldes forbigående forstyrrelse av elektrisk aktivitet i hjernen. Epilepsi er en tilstand der man har gjentatte epileptiske anfall grunnet en patologisk forandring i hjernen. Vanligvis brukes ikke diagnosen epilepsi før man har hatt to uprovoserte anfall. Tilstanden kan forekomme i alle aldre og har mange ulike årsaker og manifestasjoner. Grovt sett inndeles epilepsi i generaliserte og partielle (fokale) former (se tabell 1). Innenfor denne grovinnndelingen forekommer et bredt spekter av ulike typer anfall.

Generalisert epilepsi	Partiell epilepsi
<p>Primært generaliserte anfall har ikke fokal start eller aura. Bevissthetsforstyrrelser er vanlig.</p> <ul style="list-style-type: none">• Absensanfall<ul style="list-style-type: none">○ Typiske absensanfall (petit mal-anfall)○ Atypiske absensanfall• Myoklone anfall• Kloniske anfall• Toniske anfall• Atoniske anfall• Tonisk-kloniske anfall (GTK-anfall, tidligere kalt grand mal-anfall)	<p>Er fokale eller lokaliserte anfall, men kan gå over i generelle anfall (sekundær generalisering)</p> <ul style="list-style-type: none">• Enkle partielle - uten påvirket bevissthet<ul style="list-style-type: none">○ Med motoriske symptomer○ Med sensoriske symptomer○ Med autonome symptomer○ Med psykiske symptomer• Komplekse partielle - med påvirket bevissthet<ul style="list-style-type: none">○ Med start som enkelt partielt anfall○ Med bevissthetsforstyrrelse fra starten• Partielt anfall med sekundær generalisering

Tabell 1: Inndeling av epileptiske anfall ut fra Norsk Elektronisk Legehåndbok

Forekomst

Prevalensen anslås å være ca. 0,7 %, det vil si at det er omtrent 30 000 personer med epilepsi i Norge³¹. Det antas at den gjennomsnittlige insidens er 50 per 100 000, noe som tilsvarer ca. 2300 nye tilfeller per år⁴³. Epilepsi forekommer i alle aldersgrupper, men insidensen er høyest hos barn og gamle. Generalisert epilepsi utgjør ca.40 % av pasientene, mens partiell epilepsi utgjør de resterende 60 % av pasientene.

Årsaker

Årsaken til epilepsi er ofte multifaktoriell og en kombinasjon av genetisk disposisjon(er) og ervervede faktorer⁴⁸. «Krampeterskelen» er genetisk betinget, og er avgjørende for hvor lett det utvikles epilepsi eller hvor lett ytre faktorer kan utløse anfall. Årsaker til epilepsi kan være hjerneslag, tidlig medfødt hjerneskade, hodeskade, svulster, degenerative sykdommer, infeksjoner og feberkramper. Forekomst av de ulike årsakene varierer med alder.

Anfallsutløsende faktorer

Dette er forhold som utløser et anfall, og de kan være både endogene og eksogene. Ulike anfallsutløsende faktorer er for eksempel søvnmangel, elektrolyttforstyrrelse, alkohol (overforbruk eller brå stopp), hypoglykemi, foto-stimulering, lesing, stress, hyperventilering, emosjonelle forhold, hormonelle forhold og økt kroppstemperatur^{45, 48}.

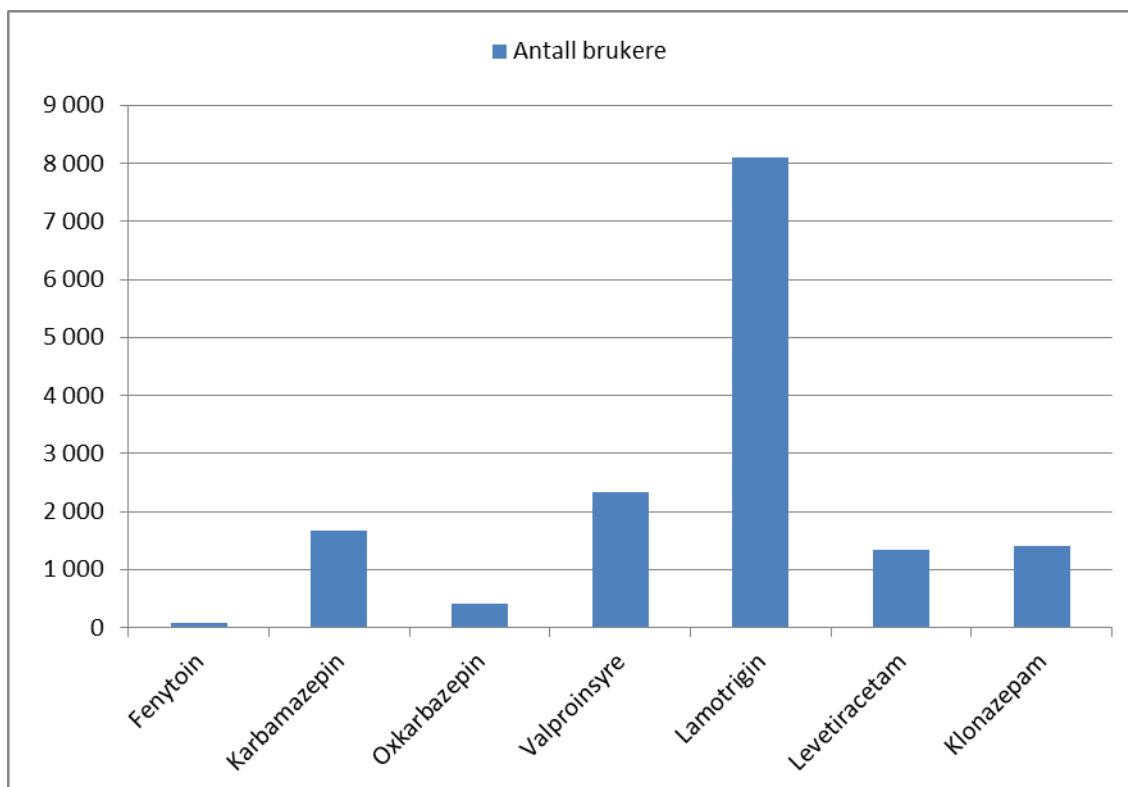
Behandling

Behandling av epilepsi omfatter både behandling av enkeltanfall, rådgiving om anfallsutløsende faktorer, forebyggende medikamentell behandling, behandling av status epilepticus, kirurgisk behandling, psykologisk/psykiatrisk behandling og andre/nye behandlingsformer⁴⁵. Diagnostisering og igangsetting av behandling av epilepsi er for øvrig en spesialistoppgave. Vi vil følgende gå kort inn på norske anbefalinger for forebyggende medikamentell behandling av generalisert epilepsi (jamfør tabell 1 for oversikt over anfallstyper) av relevans for vår problemstilling. Øvrig behandling vil ikke bli nærmere beskrevet i oppgaven.

Generaliserte anfall	Førstevalg	Andrevalg	Tredjevalg eller tilleggshandling
Tonisk-kloniske	Valproat Lamotrigin	Karbamazepin/okskarbazepin Topiramat	Levetiracetam Fenytoin
Absenser	Valproat	Etosuksimid Lamotrigin	
Myoklonier	Valproat	Levetiracetam Topiramat	Lamotrigin Klonazepam
Atoniske	Valproat	Lamotrigin	Topiramat Rufinamid Felbamat

Tabell 2: Anbefalt medikamentell behandling av generaliserte anfall ut fra Norsk Legemiddelhåndbok.

Tabellen over er laget ut i fra Norsk Legemiddelhåndbok sine anbefalinger for medikamentell behandling av generaliserte anfall. Det presiseres at «med dagens mangfold av antiepileptika med ulike egenskaper påvirkes legemiddelvalget av en rekke faktorer, bl.a. pasientens toleranse, legemidlenes bivirkningsprofiler, kjønn, alder, livssituasjon, tilleggsmedisiner og andre lidelser».



Figur 1: Antall kvinnelige brukere i alderen 15-44 år av ulike AED i Norge i 2012. Brukere er definert som de som har hentet ut minst en resept.²³

2.3 Valproat

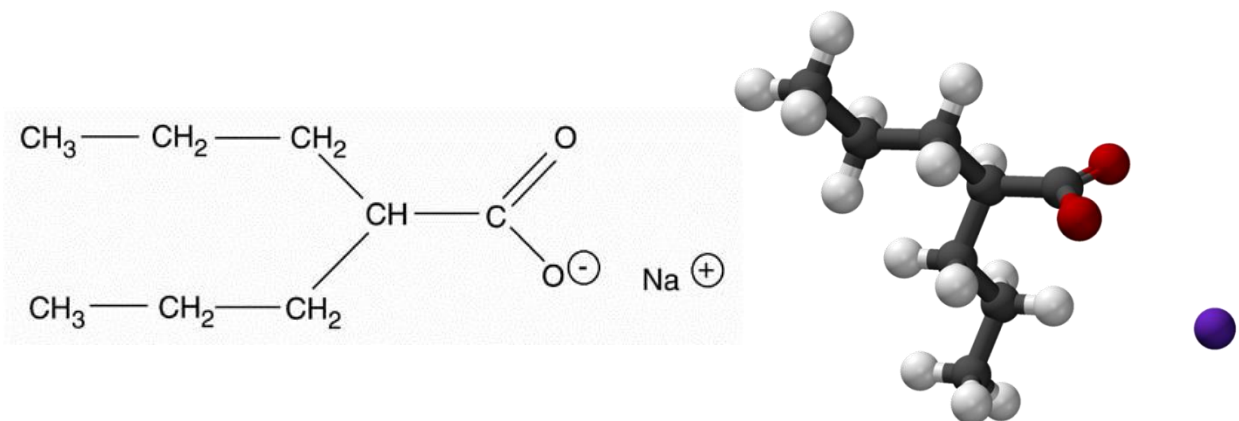
Indikasjoner

Valproat eller valproinsyre er en fettsyre i bruk som anfallsforebyggende behandling ved epilepsi siden 1882, men legemiddelet brukes også ved bipolar lidelse (også i behandlingen av akutt mani) og som migreneprofylakse, samt ved smerteproblematikk⁷⁵. Valproat markedsføres i Norge under merkenavnene Orfiril (Desitin og Orifarm)⁴⁷

Ved epilepsi har Valproat særlig virkning ved generaliserte anfall, f.eks. tonisk-kloniske anfall, absencer og myoklone anfall. Det har også effekt ved partielle anfall og ved status epilepticus hos voksne⁴.

Egenskaper

Virkningsmekanismen er ukjent, men trolig har Valproat effekt ved å øke GABA-konsentrasjonen i hjernen, ved å hemme GABA-transaminase. Sannsynligvis påvirker Valproat også natriumstrømmen gjennom cellemembranen ved å blokkere Na-kanaler. Metabolismen skjer hovedsakelig i lever med utskillelse i urinen.⁴⁴ VPA behandling hos voksne varierer fra 500mg til 3600mg daglig⁶⁷.



Figur 2 Valproatmolekyl^{19, 80}

Valproat og medfødte misdannelser

De første rapportene om store medfødte misdannelser etter VPA eksponering in utero kom på 1960-tallet. VPA er i dag det mest teratogene av alle antiepileptika (AED), samt blant de mest forskrevne teratogene preparatet til fertile kvinner⁵³. En metaanalyse estimerte at 10,7 % av barn eksponert in utero for VPA monoterapi utvikler store medfødte misdannelser (16,78 % blant de eksponert for VPA polyterapi), til sammenligning med 2,28 % av barn født av friske kvinner. Blant disse misdannelsene er spina bifida den mest dokumenterte medfødte misdannelsen de siste 30 årene⁷⁷. Videre har en stor studie fra *the European Surveillance of Congenital Anomalies (EUROCAT)* rapportert at bruk av VPA monoterapi er assosiert med signifikant risikøkning for 6 spesifikke medfødte misdannelser. Disse er spina bifida, atrium-septum defekter, hareskår, hypospadi, polydactily og kraniosynostose³⁷. Man ser økt risiko for medfødte misdannelser etter høydose VPA in utero, hvor en studie fant en OR:2,8 for medfødte misdannelser ved VPA dose<700mg/dag, en OR:5,8 ved VPA dose 700-1500 mg/dag, og en OR:16.1 ved VPA dose> 1500mg/dag in utero⁷⁴

Føtalt Valproat Syndrom:

De første rapportene om karakteristisk utseende etter VPA in utero kom rundt 1980. I 1984 beskrev Dr. DiLiberti en tilstand som han kalte for «Fetal Valproate Syndrom». Syndromet besto av en sammensetting av misdannelser inkludert vekstavvik, mikrocephali, utviklingsforstyrrelser, kognitive avvik og dysmorfe ansiktstrekk. I ettertid har man funnet noen fellestrekk med ansiktstrekene, slik som tynne buede øyebryn som står langt fra hverandre., en vid neserygg, kort oppstoppnese, tynn overleppe og et langt område mellom nese og lepper⁶⁶. Disse ansiktstrekene blir imidlertid mindre prominente med tiden.



Figur 3: Barn med føtalt valproat syndrom⁴¹:

2.4 Utviklingsforstyrrelser

Her følger en kort oversikt over de utviklingsforstyrrelsene som gjennom forskningshistorien har blitt satt i sammenheng med VPA eksponering in utero. Blant disse nevnes ADHD og autisme spekter forstyrrelser (inkludert Aspergers syndrom og barneautisme).

Det er uenighet innen fagfeltet om ADHD skal klassifiseres som en neurologisk utviklingsforstyrrelse eller om det skal klassifiseres som en atferdsforstyrrelse.¹ I denne oppgaven organiserer vi ADHD under utviklingsforstyrrelser.

ADHD

ADHD er en tilstand preget av 3 kjernesymptomer: oppmerksomhetssvikt, hyperaktivitet og impulsivitet. Problemene er knyttet til overordnede sentralnervøse oppgaver av type «eksekutive funksjoner».¹

ADHD diagnosekriterier er deskriptive og sier ikke noe om etiologi. Selv om årsakene til ADHD er blitt forsket på siden startet av det 20. århundret, vet man ikke hva den underliggende årsaken er. Sannsynligvis er det et samspill mellom arvelige faktorer, miljøpåvirkning i svangerskap eller tidlig barndom og psykologiske/sosiale faktorer. Klassisk har man sett at ADHD er forbundet med mannlig kjønn, lav sosioøkonomisk status og ung alder.¹

ADHD har like symptombeskrivelser i ICD-10 (Europa) og DSM-IV (USA), men kriteriene for å få en diagnose er litt forskjellig. DSM-IV har litt romsligere kriterier og forekomsten varierer derfor med hvilken definisjon som brukes. Likheten mellom de to systemene er at symptomene må ha kommet før 7 års alder og oppfylles i mer enn en setting (hjemme og skole).⁶¹

I DSM-IV kalles diagnosen Attention Deficit/ Hyperactivity Disorder (AD/HD), og er delt opp i underdiagnosene; hovedsakelig hyperaktiv type, hovedsakelig uoppmerksom type (ADD) eller kombinert type. Det er ikke nødvendig at barnet oppfyller alle 3 kjernesymptomer, det holder å ha enten hyperaktive/impulsive egenskaper eller ukonsentrerte egenskaper³⁶.

I ICD-10 (DCR-10) heter diagnosen hyperkinetisk forstyrrelse og definisjonen er at alle tre kjernesymptomer må foreligge samtidig.⁶¹ Derfor blir prevalensen høyere ved bruk av DSM-IV. Ved ICD-10 definisjonen oppfyller 1-2 % av småskolebarn kriteriene for ADHD, mens ved DSM-IV systemet er forekomsten 3-5 %. Forholdet mellom gutter og jenter varierer fra 3:1 og 4:1.¹ Gjennomsnittsalderen for å få diagnosen ADHD i USA er 7 år⁵.

Det er DSM-IV kriteriene som dominerer i forskningslitteraturen og da også i artiklene som er beskrevet i denne oppgaven.

Autisme spekter forstyrrelser

Autisme spekter forstyrrelser (ASD) er et begrep som tilsvarer «Gjennomgripende utviklingsforstyrrelser» i ICD-10 og «Pervasive developmental disorders» (PDD) i DSM-IV. ASD er en samlebetegnelse på utviklingsforstyrrelser med 3 kjernesymptomer; forstyrrelser i sosialt samspill, reduserte kommunikasjonssevner, samt begrenset stereotyp, repetitiv atferd og interesser. Forstyrrelsen er gjennomgripende og preger individet i alle situasjoner⁴⁶. Til denne gruppen tilstander tilhører blant annet barneautisme og Aspergers syndrom, men også mer sjeldne diagnoser. Diagnosen i ICD-10 og DSM-IV har de samme kjernesymptomene, men forskjellen er at de klassifiserer tilstandene litt forskjellig, med flere underdiagnoser av ASD i ICD-10⁷¹. Tilstander i autismspekteret antas forekommer hos 6-8 per 1000 barn²⁴.

ASD regnes som en nevropsykiatrisk lidelse med sammensatte årsaker som man antar er av organisk karakter. Barneautisme regnes som den mest genetisk forklarte av alle barnepsykiatriske tilstander og perinatale komplikasjoner ser ut til å øke sannsynligheten for manifesteringen⁷¹. Gjennomsnittsalderen for å få diagnosen ASD er 4,5 år⁶³.

Barneautisme

Barneautisme er den av ASD diagnosene med det mest alvorlige avviket. Det manifesteres før 3 års alder, og diagnosen er basert på mangelfull og avvikende utvikling av kontaktevne med forstyrret sosialt samspill. Språkutviklingen er forstyrret og oftest forsinket. I tillegg har de den karakteristiske ritualistiske, tvangspregede atferden. Disse barna har alle nivåer av intellektuell fungering, men ¾ er mentalt retarderte. Gjennomsnittsalderen for å få diagnosen barneautisme er 4 år⁶³.

Aspergers syndrom

Diagnosen Aspergers syndrom forutsetter vanlig god læringsevne og det skal ikke foreligge noen signifikant språkforsinkelse. Barn med Aspergers syndrom har imidlertid ofte en avvikende bruk av språket, med nedsatt semantisk bruk. De har i tillegg tegn på de to andre kjernesymptomene; forstyrret sosial samspill og begrenset stereotyp, repetitiv atferd og interesser. Ulikt fra barneautisme har barn med Aspergers syndrom ofte nedsatt grovmotorikk og koordinasjon. De kan ofte ha svært godt utviklede ferdigheter knyttet til spesielle interessefelt, men det kan foreligge lærevansker på andre områder⁴⁶. Gjennomsnittsalderen for å få diagnosen er 6,2 år⁶³.

2.5 Nevrokognitive tester

Hovedforfatter:	Nevrokognitive tester	Hva måles?
Adab et al.	- Wechsler Intelligence Test for children (WISC-III): Alder 6-16	IQ
	- Schedule of Growing skills II (SGSII): Alder 0-5 år	Psykomotorisk og kognitiv utvikling
Rasalam et al.	(Diagnose ble satt på bakgrunn av barnepsykiatrisk undersøkelse, blant barna som foreldre hadde uttrykt bekymring for.)	
Shallcross et al.	-Griffiths Mental Developmental Scale (GMDS): Alder 0-2 år	Motoriske, språklige, sosiale og ikke-verbale ferdigheter, øye-hånd-koordinasjon
Cummings et al.	- Bayleys Scales of Infant Development: Alder 9mnd-3,5 år	Motorikk, språk og kognitiv utvikling
	- Griffiths Scale of Infant: Alder 3,5 - 5 år	Motoriske, språklige, sosiale og ikke-verbale ferdigheter, øye-hånd-koordinasjon
Nadebaum et al.	- Clinical Evaluation of Language Fundamentals, 4.edition (CELF-4): Alder 6-8 år	Språkforsinkelse eller språkforstyrrelse
	- Wechsler Intelligence Scale for Children, 4. Edition (WISC-IV): Alder 6-8 år	IQ
Bromley et al. 2013	(Ingen tester. Diagnose ble satt på bakgrunn av psykiatrisk undersøkelse av barna samt strukturerte intervjuer av foreldrene. Ingen intervjuer av lærere.)	
Meador et al. 2013	- Differential ability scale (DAS): Alder 3, 4,5 og 6 år	Kognitive evner
	- Bayley scale of infant development (BSID): Alder 2 år	
	- Childrens memory scale (CMS): Alder 6 år	
	- The behavior rating inventory of executive function (BRIEF): Alder 6 år	
	- The developmental neuropsychological assessment (NEPSY): Alder 6 år	
	- The expressive one-word picture vocabulary test: Alder 6 år	
	-Developmental test of Visual Motor Integration(DTVMI): Alder 6 år	
Veiby et al. 2013	-The Age and Stages Questionnaire (ASQ): Alder 18 og 36 måneder	-Motoriske ferdigheter, kommunikasjonsferdigheter og sosiale ferdigheter
	-Modified Checklist for Autism in Toddlers (MCHAT): Alder 18 måneder	Autistiske trekk
	-Early Screening of Autistic Traits questionnaire (ESAT): Alder 18 måneder	Autistiske trekk
	- The 40-item Social Communication Questionnaire: Alder 36 måneder	Autistiske trekk
	- MoBa-specific Checklist: Alder 36 måneder	Symptomer på ADHD
	- Child Behavior Checklist: Alder 36 måneder	Symptomer på ADHD
Cohen et al. 2013	- Adaptive Behavior Assessment System, 2. edition (ABAS-II): Alder 3 og 6 år	Tilpasningsferdigheter
	- Behavior Assessment System for Children (BASC): Alder 3 og 6 år	Atferd/emosjonelle ferdigheter

Tabell 3: Oversikt over nevrokognitive tester i presenterte studier.

3 Hoveddel

3.1 Metode

Søk i PubMed

Vår prosjektoppgave er en litteraturstudie der målet var å se på hva som forelå av data om nevrokognitive skader hos barn der mor har stått på VPA under svangerskapet. For å innhente data gjorde vi et søk i PubMed: “(Valproic acid OR Valproate) AND (pregnancy OR In utero OR fetal) AND (cognitive OR neurocognitive OR neurodevelopmental OR IQ OR autism)” den 22.5.2013. Valg av søkeord ble gjort i samråd med veileder. Søket ga 160 treff. Grunnet større studier som ble publisert av relevans for vår oppgave i løpet av juli, august og september i år, så vi oss nødt til å gjenta søket flere ganger. Siste søk ble foretatt 5.9.2013. Artikler publisert etter denne datoen er derfor ikke inkludert i vår oppgave.

Valg av artikler og inklusjonskriterier

Treffene ble systematisk gjennomgått og aktuelle artikler valgt ut. Inklusjonskriterier for artikler var at det skulle være primærstudier, ha tilgjengelig engelsk abstract, være relevante for vår problemstilling, samt at vi vektla nyere daterte artikler. Noen primærstudier ble funnet gjennom reviews som kom i søketreffet. Selve reviewen er da ikke beskrevet i vår oppgave, kun primærstudiene som møtte inklusjonskriteriene. Vår veileder kom med innspill på hvilke artikler som var relevante for vår problemstilling.

Hoveddel

For artiklene som bestod inklusjonskriteriene leste vi minimum abstract. 12 artikler valgte vi å gå grundigere gjennom og skrive mer utfyllende om, samt presentere i en tabell (tabell 3). De hadde gode metoder og statistisk signifikans. 5 av de 12 artiklene er publisert i 2011 eller tidligere, og dannet mye av grunnlaget for nyere forskning. De resterende 7 artiklene er publisert i 2013. 5 av disse dekker ulike områder innenfor nevrokognitiv utvikling og tar for seg utviklingsforstyrrelser, Autisme, ADHD og IQ. 2 av artiklene belyser relevante aspekter ved det kliniske dilemma, og er derfor inkludert i hoveddelen. Forskningslitteraturen har også henvist mye til de utvalgte artiklene. Øvrige artikler fra vårt søketreff i PubMed blir referert til i oppsummeringsdelene for de kliniske studiene.

Dyrestudier

Vårt hovedfokus for oppgaven var kliniske studier. En rekke av søkeresultatene var dyrestudier. En stor andel av disse dyrestudiene omhandler sammenhengen mellom VPAeksponering in utero og autisme. Dyrestudiene kan være med å underbygge hvordan VPA virker skadelig på molekylære mekanismer og linken mellom VPAeksponering under svangerskapet og autisme hos avkommet. Det vil naturlig nok være etisk og moralsk umulig å forske på hvordan VPA virker på molekylære mekanismer hos mennesker. Derfor er dyrestudiene et relevant bidrag og får et eget avsnitt i oppgaven. Av de dyrestudiene det refereres til i avsnittet er minimum abstractet lest.

3.2 De kliniske primærstudiene

Her følger en presentasjon av de 12 kliniske primærstudiene vi har gått grundigere igjennom, som beskrevet under metodedelen. Det har vært en formidabel økning av publikasjoner rundt AED og kognitive endringer den siste tiden. Derfor beskriver vi først de tidlige publikasjonene som la grunnlaget for dagens forskning, selv om disse hadde sine metodologiske svakheter, før vi ser på hva som har blitt publisert det siste året. Det anbefales å lese førstkommande del med tabell 4 foran seg. Vi har forsøkt å ikke gjenta for mye, annet enn de viktigste funnene. Tabellen tar for seg studiedesign, metode, utvalg, kontrollgrupper, samt styrker og svakheter med studien. Tekstavsnittet om primærstudiene tar for seg målet med studien, resultater og diskusjon. Vi har delt det opp slik for å gjøre det oversiktlig uten å lese for mye tettpakket tekst, men samtidig få en forståelse av viktige resultater med statistisk styrke ved studiene

3.2.1 Tidlig forskning på temaet

Kognitive avvik og dysmorfe trekk blant barn eksponert for AED in utero²

Adab N og kollegaer, Juni 2004, J Neurology Neurosurgery Psychiatry

Målet ved denne studien var å bestemme prevalensen av kognitiv avvik og mulige assosierte dysmorfe trekk hos barn eksponert for AED in utero.

Dette er en retrospektiv studie av barn født av WWE registrert ved epilepsiklinikker i Liverpool og Manchester mellom 2000-2001. De 169 AED-eksponerte barna og de 80 kontrollbarna ble vurdert på et tidspunkt i alderen 6mnd-16 år ved semi-strukturerte intervjuer, Wechsler test, journaler og klinisk undersøkelse med blindede forskere.

Gjennomsnittlig verbal IQ var signifikant lavere blant de VPA eksponerte barna, sammenlignet med de andre monoterapigruppene (gjennomsnittlig 7 poeng lavere). Analysen viste at både VPA-bruk og hyppig tonisk-klonisk anfall i svangerskapet (>5) begge var signifikant assosiert med lavere verbal IQ. Det var også en signifikant negativ korrelasjon mellom dysmorfe trekk og verbal IQ blant de VPAeksponerte barna. 44 % av de VPAeksponerte barna hadde lettere dysmorfe trekk, til sammenligning med 9,2 % av de Karbamazepin (CBZ) eksponerte og 2,2% av de ueksponerte. Det ble også funnet en sterk

korrelasjon mellom mors og barns IQ. Det ble funnet en dose-reponseeffekt, med en assosiasjon mellom VPA-doser over 800mg/dag og gjennomsnittlig 8-15 poeng lavere verbal IQ.

Prevalens av autisme blant barn eksponert for VPA og Karbamazepin (CBZ) in utero⁶⁴

Rasalam AD og kollegaer, August 2005, Delopmental Medicine & Neurology

Målet ved denne studien var å evaluere om frekvensen av Autisme spectre disorder (ASD) og/eller autistiske symptomer var hyppigere hos barn eksponert for VPA og CBZ in utero. I tillegg ville forfatterne undersøke om autisme hos disse skilte seg fra idiopatisk autisme.

Gjennom en 20års periode ble 260 barn eksponert for AED rekruttert til denne studien. Foreldrene rapporterte sosiale og atferdsvansker hos 26 barn, 14 av disse ble klinisk vurdert etterpå. 12 av disse, det vil si 4,6 % av de 260, fikk diagnosen ASD. Blant de med ASD var kjønnsratioen 1:1. Gjennomsnittlig diagnosetidspunkt blant disse var 5år. Resten av gruppen på 26 hadde imidlertid språkvansker og problemer med sosial kommunikasjon, uten at det kvalifiserte til å få en ASD-diagnose. VPA var det AED som var mest forbundet med ASD – 8,9 % av de som var eksponert for VPAmoterapi og 19.0 % av de eksponert for VPA polyterapi, fikk en diagnose på ASD. Blant de VPAs eksponerte barna var det også flere tilfeller av store eller små medfødte misdannelser. Av de som var eksponert for CBZ fikk 4,5 % diagnosen ASD. I normalbefolkningen er prevalensen for ASD rundt 0,6 %³⁸.

Utviklingsavvik blant barn eksponert for nyere AED som Levetiracetam(LEV) i forhold til VPA in utero⁷⁰

Shallcross R. og kollegaer, Januar 2011

Målet med denne studien var å vurdere om barn av WWE, eksponert for LEV (en av de nyere AED) in utero, hadde en endring av tidlig kognitiv utvikling, sammenlignet med barn eksponert for VPA.

Dette er en prospektiv kohort, hvor barna ble rekruttert fra 2 kohorter (UK Epilepsy and Pregnancy register (UKEPR¹⁷) og Liverpool and Manchester Neurodevelopmental Group (LMNDG)) i Storbritannia. Vurderingen av utvikling ble gjort ved hjelp av *Griffiths Mental Developmental Scale* og alderen var <24 måneder. 51 barn eksponert for LEV og 44 barn

eksponert for VPA ble inkludert, samt 97 barn i kontrollgruppen (rekruttert fra LMNDG). Ved generell vurdering hadde barna eksponert for LEV høyere utviklingscore enn barn eksponert for VPA. 8 % av barna eksponert for LEV in utero falt under gjennomsnittintervallet for nevrologisk utvikling (DQscore<84), sammenlignet med 40 % av barna eksponert for VPA og 12 % av kontrollgruppen. Etter analyse av eventuelle konfundere var det liten forskjell mellom gruppene (kun en liten forskjell i sosioøkonomisk status ble funnet mellom LEV- og kontrollgruppen). Det var flest kvinner med fokal epilepsi (89 %) som fikk LEV monoterapi, mens flest kvinner med generalisert epilepsi (67 %) fikk VPA monoterapi. Det var ikke noe forskjell i utviklingscore blant barna født av WWE med anfall og de som ikke hadde anfall gjennom svangerskapet. I denne studien var det ingen økt risiko for forsinket tidlig kognitiv utvikling blant LEV-eksponerte, men det var signifikant utviklingsavvik blant de VPA eksponerte barna.

Språkferdigheter blant skolebarn eksponert for ulike AED in utero⁵⁷

Nadebaum C, Februar 2011, Neurology

Målet med denne studien var å vurdere språkferdigheter blant barn eksponert for AED.

Dette er en prospektiv observasjonell kohort basert på informasjon fra *the Australian Pregnancy Register for Women with Epilepsy and Allied Disorders (APR)*, med tall fra 2007-2009. Her ble kvinner registrert både prospektivt og retrospektivt, og de blir registrert gjennom legen sin eller selvrappotering⁷⁶. Barn med store medfødte misdannelser eller med epilepsidiagnose ble ekskludert. Av de 102 inkluderte barna var 23 eksponert for VPA (hvorav VPAPolyterapi=15), 34 for CBZ og 9 for Lamotrigin (LTG). Gjennomsnittlig spåkscore (CELF-4score) var for barn eksponert for VPAMonoterapi:91.5 og for dem eksponert for VPAPolyterapi:73.4. Dette var signifikant redusert fra gjennomsnittlig testscore:100. Gjennomsnittlig CELF-4score for barn eksponert for CBZ, LTG eller polyterapi uten VPA var ikke signifikant annerledes enn normalen. VPA i første trimester var negativt korrelert med språkferdigheter også etter kontroll av gruppeforskjeller. Det var en positiv assosiasjon mellom maternell IQ og språkferdigheter hos barnet, men ingen sammenheng mellom de andre vurderte konfunderne og språkresultatene.

Utviklingsavvik blant barn eksponert for ulike AED in utero i Nord Irland¹⁷

Cummings C. og kollegaer, Mars 2011, Arch Dis Child

Målet med denne studien var å sammenligne nyere AED (som LTG) med eldre kjente teratogene AED (VPA og CBZ) i forhold til nevrologisk utvikling.

Dette er en retrospektiv observasjonell kohortstudie. Studiens deltagere besto av barn fra Nord-Irland i alderen 9-60 måneder født av kvinner som var registrert i UKEPR. 210 barn ble vurdert av én enkelt forsker. 23/58 (39.6 %) av barna eksponert for VPA in utero, 10/49 (20.4 %) av barna eksponert for CBZ og 1/44 (2.9 %) av barna eksponert for LTG hadde resultater som viste mild eller signifikant utviklingsavvik, sammenlignet med 2/53 (4.5 %) av barna i kontrollgruppa. Barna eksponert for CBZ, og aller mest de som ble eksponert for VPA hadde hyppigst utviklingsavvik. Konfundere som var forbundet med forsinket utvikling var barnets alder (ved vurderingen), kjønn, sosioøkonomisk status hos foreldre, anfallsfrekvens i svangerskapet (tonisk-klonisk anfall >5 ganger), og tidsintervallet med brysternæring. Denne studien peker på at LTG er et klart tryggere medikament i svangerskapet med tanke på barnets senere utvikling.

3.2.2 Nyere forskning

Prevalensen av resepter på Valproat for ikke-epileptiske årsaker gitt til fertile kvinner i USA³

Adedinsowo DA, Juni 2013

Målet med studien var å se på prevalensen av bruk av VPA hos kvinner i fertil alder der indikasjonen ikke er epilepsi. Studien tar også for seg retningslinjer i forhold til bruk av VPA under svangerskap, som primært omhandler kvinner som står på VPA grunnet epilepsi. Det påpekes at noen studier har vist til fallende tendens i bruk av VPA etter nyere retningslinjer, med økende bruk av LTG. Derimot er det lite kjent om trenden i bruk av VPA hos kvinner i fertil alder som ikke har diagnosen epilepsi, og denne trenden blir også omtalt.

Dette er en registerbasert tverrsnittsundersøkelse. Individuelle resepter gitt kvinner i fertil alder (15-44 år) i USA ble undersøkt gjennom ikke-identifiserbar data fra nasjonale registre. Dataene fra registrene inkluderte pasientdemografisk informasjon, diagnoser relatert til

besøket etter International Classification of Diseases, Ninth Revision, Clinical Modification diagnosis (ICD-9-CM) og antall medikamenter forskrevet ved hvert besøk.

Kun data som omhandlet kvinner i alderen 15-44 år ble analysert. Ut fra ICD-9-CM ble de plassert i to brede diagnostiske kategorier; de med diagnosen epilepsi eller anfall (WWE) og de uten diagnosen epilepsi eller anfall (WWNE).

WWNE ble klassifisert inn i seks diagnostiske kategorier ut fra en systemisk rangering av ICD-9-CM diagnoser i forhold til sannsynligheten for behandling med AED vurdert av forfatterne av artikkelen. Der det var oppgitt flere enn én relevant diagnose ble preferansen gitt til diagnoser i følgende rekkefølge: 1. Affektive lidelser, 2. Schizofrene lidelser, 3. Andre psykiatriske indikasjoner, 4. Migrene, 5. Smertelidelser, 6. Alle ikke-epileptiske lidelser hvor en AED ble forskrevet som ikke er klassifisert over.

Fra 1996 til 2007 ble det estimert at det ble gitt 52 millioner resepter på AED til WWNE i alderen 15-44 år i USA, omtrent 4.3 millioner per år. Av totalt estimert antall resepter gitt på VPA, var 83 % gitt til kvinner uten epilepsi. 74 % av disse reseptene var gitt for psykiatriske diagnoser, av disse var omtrent 54,7% gitt for en affektiv lidelse, 6,9% for schizofrene lidelser og 9,5% for andre psykiatriske diagnoser. De resterende reseptene på VPA ble distribuert slik: 3,2% for smertebehandling, 3,1% for migrene og 19,8 % for andre ikke-epileptiske indikasjoner. Det er gjort rede for hvilke diagnoser som er omfattet av andre ikke-epileptiske diagnoser.

Prevalensen av resepter på AED blant kvinner uten epilepsi tredoblet seg i løpet av studieperioden (10.3 [1996-98] vs. 34.9 [2005-07] per 1000 pasientbesøk), mens resepter på VPA forholdt seg relativt stabilt (3.1 [1996-98] vs 3.7 [2005-2007] per 1000 pasientbesøk).

Av totalt estimert antall resepter gitt på VPA til kvinner i alderen 15-44 år fra 1996-2007, var 83 % gitt til kvinner uten epilepsi.

Studien konkluderer med at det finnes en stor mulighet for å forebygge skader hos barn induisert av bruk av VPA under svangerskap i en reduksjon av bruk av VPA hos fertile kvinner som ikke har diagnosen epilepsi.

Prevalens av barneautisme og ASD blant barn eksponert for AED in utero i Danmark¹³

J. Christensen et.al, April 2013, JAMA

Målet med studien var å bestemme om VPA eksponering in utero er assosiert med økt risiko for autisme for barn.

Dette var en populasjons-basert kohort av alle levendefødte barn i Danmark i løpet av en 10-års periode. Nasjonale registre ble brukt til å identifisere de barna som var eksponert for VPA i svangerskapet og de som fikk diagnosen ASD og/eller barneautisme. Tallene på hvor mange som brukte VPA i svangerskapet ble funnet i det danske reseptregisteret. Dette er en registerbasert studie, og ingen pasientkontakt var gjort i studien.

655 615 av barna født i Danmark i løpet av de 10 årene møtte inklusjonskriteriene i denne studien. Gjennomsnittsalderen for barna etter follow-up i studien var 8,84 år. AR (kumulativ insidens) i normalbefolkningen etter 14 år follow-up var 1,53 % for ASD og 0,48 % for barneautisme. De 508 barna som var eksponert for VPA in utero, hadde generelt en AR på 4,42 % for ASD og AR på 2,50 % for barneautisme. Noe som er signifikant høyere enn for normalbefolkningen for øvrig. Risikoen for VPA monoterapi vs. polyterapi viste ingen stor forskjell. Blant de VPA eksponerte med autisme var kjønnsratioen jevnet ut i forhold til normalbefolkningen (hvor autisme blant gutter er vanligst).

Flesteparten av barna eksponert for VPA, hadde mødre med epilepsi. Disse hadde en estimert AR på 4.15 % for ASD og 2.95 % for barneautisme. Eksponering for VPA in utero ga således en signifikant økt risiko for autisme hos barnet, både de født av WWE og de født av WWNE. Det var også en økt risiko blant de VPA eksponerte barna med mødre uten epilepsi, sammenlignet med de ueksponerte barna som hadde mødre med epilepsi. Men antallet eksponerte barn uten mødre med epilepsi var svært lavt, og således vanskelig å vektlegge.

Et annet viktig funn, var at det ble funnet en høyere risiko for ASD blant barn eksponert for VPA i løpet av svangerskapet i forhold til de barna født av mødre som hadde stoppet med VPA minst 30 dager før estimert befruktning. Dette kan gi holdepunkter for at det ikke var den VPA krevende sykdommen som førte til mer autisme, men heller VPA bruken i seg selv som økte risikoen.

Det ble gjort en egen risikoanalyse blant de som ble eksponert for VPA i kun første trimester(HR 2,9) kontra de som ble eksponert kun senere i svangerskapet(HR 3,1). Men dataene på dette ble basert på når moren fikk resepten og ikke når hun faktisk tok medisinen. Derfor er det stor usikkerhet om dette er riktig tidspunkt for medisininntaket og således rundt funnene.

Overraskende nok var risikoen for de 183 som var eksponert for høy VPA dose (>750mg/dag) henholdsvis HR:2.5 og 4.3, mens risikoen for de som var eksponert for lav VPA dose (< 750 mg/dag) var henholdsvis 3.2 og 5.4. Tidligere funn i studier har tydet på at det teratogene potensialet i VPA er høyere for høye doser av VPA gjennom svangerskapet. Her ble det funnet økt risiko ved både høydose og lavdose, og ingen stor forskjell. Det er dog ikke samlet inn data om eventuell endring av dosen under svangerskapet, noe som kan begrense validiteten ved analysen, spesielt når vi vet at clearance for AED endrer seg gjennom svangerskapet og derfor at mange endrer dose underveis⁶⁵.

Som ved andre studier viste også denne studien økt risiko for medfødte misdannelser hos VPAeksponerte barn, men risikoen for ASD persisterte også etter eksklusjon av barna med medfødte misdannelser. Eksponering for CBZ, Oxcarbazepine (OXC), LTG og Klonazepam (CZP) monoterapi var ikke assosiert med økt risiko for ASD. Blant AED som var mest brukt gjennom svangerskapet var LTG mest vanlig, med 647 eksponerte barn i aktuelle periode.

Kognitive evner og IQ blant barn eksponert for ulike AED in utero i USA/UK⁵¹

Meador KJ (ved NEAD studygroup), Mars 2013, Lancet Neurology

Målet ved denne studien var å vurdere barnets kognitive evner i 6 års alder ved IQ-scoring, etter VPA eksponering in utero, og sammenligne resultatene med vurdering fra 2, 3 og 4.5 årsalder.

Dette var en prospektiv, observasjonell og multisentralisert kohort. WWE på 4 forskjellige monoterapibehandlinger ble innlemmet i studien, gjennom 25 epilepsisentre i Storbritannia og USA. Kognitive utfall ble vurdert med tilpassede standardiserte tester i hvert alderstrinn. 311 barn ble innlemmet ved starten av studien. Det var ca. 28 % frafall av deltagere ved 6 årsvurderingen.

Analysen viste at barna som var eksponerte for VPA i svangerskapet i 6 års alderen hadde en IQ som var redusert (gjennomsnittlig score 97 poeng) i forhold til CBZ(105), LTG (108) og Fenytoin (PHT) (108). Barna eksponert for VPA gjorde det spesielt dårlig i verbale funksjonstester og på hukommelsestester sammenlignet med andre AED, samt dårligere i non-verbale og eksekutive funksjoner sammenlignet med LTG (men ikke CBZ og PHT). Ingen kontrollgruppe ble inkludert fordi US National Institutes and Health review panel anbefalte at det ble utelatt, tross at de var med i det originale designet. Selv uten kontrollgruppe er en reduksjon på 7-10 IQ-poeng for VPA, sammenlignet med andre AED, klinisk signifikant..

Andelen som var høyrehendte, sammenlignet med et normalutvalg (93 %), var mindre vanlig for barn eksponert for AED (86 %). Spesielt gjaldt dette for LTG gruppen (83 %) og aller mest for VPA gruppen (79 %). Det var en signifikant dose-effekt for alle AED, med økende frekvens av kjevhendthet ved større medikamentdoser. Verbale evner var mer redusert enn non-verbale evner hos barn eksponert for AED generelt og spesielt i LTG- og VPA gruppen. Typisk funksjonell hjerneasymmetri inkluderer venstresidig cerebral dominans for språk og hånddominans. I følge forfatterne kan redusert høyrehendthet og verbale evner således peke på en effekt som cerebral lateralisering induisert av AED. Dette ble imidlertid ikke vurdert i forhold til foreldre/families hånddominans, og det er en kjent arvelig komponent her.

Maternell IQ var ikke relatert til barnas IQ i VPAGruppen, mens dette hadde klar sammenheng i de andre AEDgruppene, og som kjent fra før hos friske. Dette viser at VPA eksponering kan forstyrre denne ellers sterke relasjonen mellom mors og barns IQ.

Gjennomsnittlig IQ var høyere hos barn eksponert for perikonsepsjonell folat (108) enn for barna uten folateksponering (101). Oppsiktsvekkende var det at folat hadde minst betydning for VPATgruppen, noe som tyder på at folat ikke er en antidot for disse med tanke på teratogene effekter. Andre sterke forutsetninger styrende for barnets IQ som ble funnet var, barnets alder for testing, AED dose, perikonsepsjonell folatbruk , gestasjonsalder og maternell alder ved befruktning.

Prevalens av utviklingsforstyrrelser blant barn eksponert for ulike AED i Storbritannia ¹⁰

R.L. Bromley og kollegaer (ved LMNDG), 31.januar 2013, J Neurol Neurosurg Psychiatry

Målet ved denne studien var å sammenligne prevalensen av ulike utviklingsforstyrrelser hos barn eksponert for forskjellige AED in utero. Vurdering av barna ble gjort i 1,3 og 6 års alder.

Dette var en prospektiv kohort av kvinner med epilepsi som ble rekruttert fra svangerskapsklinikker. 528 barn ble innlemmet ved studiens start, kun 415 ble vurdert ved 6 års alder (således ca. 21 % frafall). Klinisk vurdering av barna ble gjort med tanke på diagnostisering av ASD, ADHD og dyspraksi. 39 % av barna studert i denne studien, ble også innlemmet i NEADstudien.

Utviklingsforstyrrelser ble funnet hyppigere blant barna født av WWE (7.46 %) enn i kontrollgruppen (1.87 %), og man fant en mest uttalt risikoøkning blant barn eksponert for monoterapi VPA (6/50, 12 %) samt de eksponert for polyterapi VPA (3/20, 15 %). Analyser viste at barn født av WWE og eksponert for VPA monoterapi og VPA polyterapi var respektivt 6 og 10 ganger mer sannsynlig å bli diagnostisert med en utviklingsforstyrrelse enn kontrollgruppen. ASD var den hyppigste diagnosen. Det var ingen signifikant risikoøkning blant barna eksponert for CBZ (1/50) eller LTG (2/30).

19 barn hadde en utviklingsforstyrrelsesdiagnose ved 6 års-vurderingen. Det var ingen tilfeller av utviklingsforstyrrelser blant barna født av WWE uten behandling. Ingen dyspraksi- eller ADHDdiagnose, og kun 4 tilfeller av ASD, ble rapportert i kontrollgruppa; forfatterne foreslår at dette kan komme av den relativt unge alderen disse barna ble vurdert i (gjennomsnittsalderen for å få diagnosen ASD er 5-11 år, og 7 år for ADHD i UK^{33, 34}). Det er således mulig at en revurdering av barna i en eldre alder vil føre til en høyere prevalens av utviklingsforstyrrelser.

Forfatterne peker på at funnene i denne studien kan representere den alvorlige enden av et kontinuum av forstyrret neurologisk utvikling og kognitive evner ved VPA eksponering, og at de 19 diagnostiserte barna har nådd terskelverdien for å få en utviklingsforstyrrelsesdiagnose. Dette trenger imidlertid videre verifisering.

Anfallskontroll ved ulike antiepileptika I svangerskapet⁸

D. Battino og kollegaer, Juli 2013, Epilepsia

Målet med denne studien var å analysere anfallskontroll og dosejusteringer hos WWE behandlet med monoterapi AED gjennom svangerskapet.

Dataene er hentet fra EURAP-studien, et internasjonalt AED og svangerskapsregister. Dette registeret er en observasjonell og prospektiv kohort som er basert på innrapporteringer fra forskere i 42 land. Her var det rapportert 3806 svangerskap, samt utfyllende informasjon om epilepsitype, demografiske forskjeller og anfallsfrekvens.

Blant de registrerte svangerskapene var 66.6 % anfallsfrie gjennom hele svangerskapet. Kvinnene med IGE hadde større sannsynlighet for å forbli anfallsfrie (73,6 %) enn kvinnene med fokal epilepsi (59,5 %). Sammenligning av de forskjellige typene monoterapibehandlingene viste at kvinnene på LTG var minst sannsynlig å være anfallsfrie (58,2 %), i forhold til kvinnene på CBZ (67.3 %), de på Fenobarbital(PHB) (73,4 %) og de på VPA (75 %). Således hadde kvinnene som brukte VPA minst epileptiske anfall. Kvinnene på LTG hadde også større sannsynlighet for å trenge økning av dose gjennom svangerskapet, med gjennomsnittlig 26 % økning, men kun 5 % økning for CBZ, 11 % økning for PHB og 6 % økning for VPA. LTG er kjent for å være det AED som mest signifikant forandrer clearance gjennom svangerskapet⁶⁵. Hos mange av kvinnene ble AED dosen økt, uten at de hadde hatt hyppigere anfallsfrekvens. Tillegg av et antiepileptika nr.2 var også mer vanlig blant de som stod på LTG ved befruktning, enn ved de andre behandlingsalternativene. Den medisinen som hyppigst ble lagt til var da VPA.

Eksponering av AED in utero og barnets utvikling: En prospektiv populasjonsbasert norsk studie⁷⁸

Veiby G, August 2013

Det primære målet med denne studien var å undersøke hvorvidt eksponering for AED under svangerskapet hadde en effekt på barnets utvikling ved 18 måneder og 36 måneder. I tillegg ble utvikling hos barn av ubehandlede mødre med epilepsi og fedre med epilepsi undersøkt som sammenlignbare grupper for å ta høyde for genetiske og sosioøkonomiske effekter av foreldres epilepsi.

Den norske mor og barn-undersøkelsen (MoBa) ble etablert av Folkehelseinstituttet, og har som mål å oppdage årsaker til sykdommer. Målgruppen var kvinner som fødte i Norge, rekruttert fra sykehus og fødeinstitusjoner. Kvinner som hadde gratis rutinemessig ultralyd (>98 % av gravide kvinner i Norge) ble invitert til å delta. Gravide kvinner ble rekruttert i svangerskapsuke 13-17 til denne pågående prospektive kohort-studien. 107,072 svangerskap ble i løpet av denne perioden registrert i MoBa, med totalt 108,976 barn. Dette er omtrent 18 % av alle fødsler i Norge i løpet av denne perioden. Deltakelsesraten for alle inviterte svangerskap var 38,5 %. Alle mødre med epilepsi i MoBa i Hordaland fylke ble invitert til å delta i en egen studie. Med mors samtykke ble medisinske sykehusjournaler undersøkt for å validere den selvrapporterte epilepsidiagnosen og bruken av AED under svangerskapet. Mødre av 78 barn ble invitert, aktivt samtykke ble gitt fra 40 av de (51%). Disse mødrene ga også tilleggsinformasjon om bruk av AED og anfallsaktivitet i forkant av og under svangerskapet.

Alle 726 barn av mødre og 653 barn av fedre med selvrapportert epilepsi ble videre delt inn i grupper etter hvorvidt de sto på AED eller ikke, og eventuelt type AED. WWNE var kontrollgruppe.

Mødre rapporterte om deres barns motoriske utvikling, språk, sosiale ferdigheter og autistiske trekk ved 18 måneder og 36 måneder. I tillegg svarte de på spørsmål i forkant av fødsel og etter 6 måneder etter fødsel. Studien hadde en deltakelsesrate på 73% etter 18 måneder og 60% etter 36 måneder.

Totalt 726 barn ble født av 634 kvinner med rapportert epilepsi i perioden. 333 av disse barna ble eksponert for AED under svangerskapet (46 %). 104 barn hadde blitt eksponert for monoterapi med LTG, 69 med CBZ og 40 med VPA. Polyterapi med AED var rapportert for 62 barn. Mødre til barn eksponert for AED rapporterte flere bekymringer angående deres barns utvikling og hadde flere henvisninger til spesialister grunnet forsinket motorisk utvikling. Slike henvisninger var ikke mer hyppig for barn av mødre med ubehandlet epilepsi eller for barn av fedre med epilepsi.

Ved 18 måneder hadde eksponerte barn økt risiko for ugunstige resultater for grov motorisk ferdighet (7.1% vs. 2.9%) og autistiske trekk (3.5% vs. 0.9%) sammenlignet med barn av foreldre uten epilepsi. Ved 36 måneder hadde de eksponerte barna økt risiko for ugunstige resultater for grov motorisk ferdighet (7.5% vs. 3.3%), ferdighet i setningsoppbygging (11.2%

vs.4.8%), og autistiske trekk (6.0% vs. 1.5%). De eksponerte barna hadde også økt risiko for medfødte misdannelser (6.1% vs. 2.9%), men ekskludering av medfødte misdannelser endret ikke risikoen for ugunstig utvikling. Symptomer på ADHD var ikke økt i noen grupper.

Tilpasningsferdigheter og risiko for ADHD blant barn eksponert for ulike AED in utero i USA/UK⁵¹

M.J. Cohen (NEAD studygroup) og kollegaer, September 2013, Epilepsy & Behavior

Målet var å vurdere tilpasningsferdigheter og atferd /emosjonelle ferdigheter, samt gjøre en risikovurdering av ADHD, ved 6 årsalder (etter vurdering ved 3 årsalder), blant barn eksponert av ulike AED in utero.

Dette var en prospektiv, observasjonell kohort fra NEAD studygroup, med innlemming av WWE på monoterapibehandling fra 25 epilepsisentre i USA og UK. Metode og design, med eksklusjons- og inklusjonskriterier, samt prospektivt innsamling av potensielle konfundere var på samme måte som de andre artiklene fra NEAD studygroup (se Meador sin artikkel), idet de brukte samme utvalg til studien.

311 barn ble innlemmet i starten av studien, men kun 195 barn eksponert for AED ble vurdert i 6 års alder, da data manglet hos 116 barn. Ved 6 års vurderingen svarte foreldrene (oftest mor) på et vurderingsskjema om tilpasningsferdigheter (ABAS-II), som ga grunnlaget for en gjennomsnittlig *General adaptive composite score* (ABAS-II GAC) som var en score for tilpasningsferdigheter. De VPA eksponerte barna hadde lavest score (94), med høyere scoring for CBZ (96), LTG (100) og PHT (105).

Foreldrene svarte også på vurderingsskjema om atferd/emosjonelle ferdigheter hos barnet (BASC). Det var meningen at både lærere og foreldre skulle svare på BASC-skjemaet, men kun 108/196 lærere fikk svart, da mange foreldre ikke ønsket at læreren skulle være involvert i vurderingen av barnet. Innenfor dette BASC-skjemaet ble 9 egenskaper vurdert: hyperaktivitet, aggresjon, gjennomføringsevne, engstelse, depresjon, somatisering, sosial umodenhet, tilbaketrekning og oppmerksomhetsproblemer. Av disse egenskapene scorete barn eksponert for VPA signifikant høyere på sosial umodenhet og uoppmerksomhet enn barn eksponert for andre AED. I de tilfellene hvor også lærer svarte på skjemaet så man at resultatene samsvarte i stor grad med foreldrenes svar, men at lærerne rapporterte generelt noe lavere på atferd/emosjonelle ferdigheter hos barnet.

Det ble deretter gjort én analyse av foreldrenes rapporteringer og én av lærernes rapporteringer for å se hvilke barn som kunne være i risikozonen for å få ADHD ut fra scoring på oppmerksomhetssvikt og hyperaktivitet ved BASC-testen. Disse to analysene ble så slått sammen til en felles analyse av barnets egenskaper gjennomgående i hjemmet og på skolen. Dette ble gjort siden diagnosekriteriene angir at atferden skal være gjennomgående i flere settinger. Analysen viste en signifikant risikoøkning for ADHD blant barna eksponert for VPA. Disse funnene var konsistent med funnene ved 3 års-vurderingen¹⁵.

Et annet funn var at folat gjennom svangerskapet var negativt assosiert med foreldrenes scoring når det gjaldt somatisering og sosial umodenhet.

Forfatterne peker på at VPA eksponering in utero ikke bare påvirker kognitiv utvikling, men også daglig tilpasningsferdigheter hos barn, og dette gjelder spesielt hvis mor tok høyere doser i svangerskapet. Forfatterne konkluderer videre med at denne studien forsterker bevis materialet som sier at VPA in utero er forbundet med økt risiko for utviklingsforstyrrelser, både autisme og ADHD.

Tabell 4: Oversikt over utvalgte studier i vår oppgave.

-Forfatter -Årstall -Tidsskrift -Beliggenhet	Hva er målt? Hvem er vurdert?	Studie- design	Rekruttering n= antall på VPA monoterapi	Frisk kontroll- gruppe?	Styrker ved studien	Svakheter ved studien	Resultater:
-Shallcross Og kollegaer -2011 -Neurology -Storbritannia	Prevalens av <u>utviklingsavvik</u> . VPA monoterapi eksponerte barn vs. LEV monoterapi eksponerte barn. Vurdert før de fylte 2 år.	Prospektiv kohort	Rekruttert fra 2 kohorter: UKEPR og LMNDG 2003-2010 n=44	JA	- Prospektiv kohort med kontrollgruppe. - En del konfundere beskrevet.	- Kort follow-up. - Overlapping av deltagere i denne studien og i Bromley og Cummings studier. - Forskerne var ikke blindet. - Kunne vært beskrevet flere konfundere - Det står ikke beskrevet i artikkelen hvor mange som takket ja til studien	- 40 % av barna eksponert for VPA lå under grensa for normal utvikling. Til sammenligning 8 % av de LEV eksponerte og 12% av kontrollbarna. - Flest kvinner med fokal epilepsi fikk LEV, mens mest kvinner med generalisert epilepsi fikk VPA. - Det var ikke funnet forskjeller blant barnas utvikling født av enten WWE som hadde anfall gjennom graviditeten eller av de født av WWE som ikke hadde anfall. - Det ble ikke funnet dose-responseeffekt
-Cummings og kollegaer -2011 -Arch Dis Child -Nord Irland	Prevalens av <u>utviklingsavvik</u> . Barn eksponert for monoterapi av: - VPA - CBZ - LTG Vurdert i 9-60 måneders alder	Retrospektiv kohort	Rekruttert fra UKEPR 1994-2004 n=58	JA	- Så mange som 58 % takket ja til å bli med i studien. - En forsker gjorde alle vurderingene (mindre mulighet for inter-observasjonell bias) - Relativt mange i utvalget. - Gode eksklusjons- og inklusjonskriterier	- Retrospektiv kohort. - Få konfundere vurdert. - Kontrollgruppa er ikke nødvendigvis sammenlignbar: stor aldersforskjell mellom kontrollbarna og AED-barna. - Kortvarig follow-up. - Eventuell seleksjonsbias ved at UKEPR-registeret ikke er populasjonsbasert.	- Andelen barn som hadde mild eller signifikant utviklingsavvik var: 39,6 % av de VPA eksponerte, 20,4 % av de CBZ eksponerte, 2,4 % av de LTG eksponerte, 4,5 % av kontrollbarna. - Hyppige tonisk-klonisk anfall (>5) i svangerskapet, høy maternell alder, gutt, lav sosioøkonomisk status og lite brysternæring var i tillegg forbundet med utviklingsavvik.

-Forfatter -Årstall -Tidsskrift -Beliggenhet	Hva er målt? Hvem er vurdert?	Studie- design	Rekruttering n= antall på VPA monoterapi	Frisk kontroll- gruppe?	Styrker ved studien	Svakheter ved studien	Resultater:
<p>-Adab og kollegaer</p> <p>-2004</p> <p>-J Neurology Neurosurgery Psychiatry</p> <p>-Liverpool og Manchester</p>	<p>Prevalens av <u>kognitive avvik</u> og mulig assosierte dysmorfe ansiktstrekk</p> <p>Barn eksponert for monoterapi av</p> <ul style="list-style-type: none"> - VPA, - CBZ, - PHT og - polyterapi <p>Vurdert i 6mnd-16 års alder</p>	Retrospektiv kohort	<p>Rekruttert fra Epilepsiklinikker</p> <p>2000-2004</p> <p>n=41</p>	NEI	<p>-Sammenligning med WWE uten behandling.</p> <ul style="list-style-type: none"> - Enkelte av barna ble vurdert i sen barndom (med således bedre sensitivitet for varige kognitive avvik). 	<ul style="list-style-type: none"> - Kun 40 % takket ja til studien: mulig seleksjonsbias. - Få konfundere vurdert. - Semi-strukturerte intervju: mulig observatørbias. - Mulighet for søskenbias i studien - Barna rekruttert i helt forskjellig alder (mangler standardiserte målinger). - Retrospektiv kohort uten kontrollgruppe 	<ul style="list-style-type: none"> - Gjennomsnittlig verbal IQ var signifikant lavere blant VPA eksponerte barn. - Hyppig tonisk-klonisk anfall (>5) i svangerskapet var assosiert med redusert verbal IQ. - En korrelasjon mellom verbal IQ og dysmorfe ansiktstrekk blant de VPA eksponerte. - 44 % av VPA eksponerte hadde dysmorfe ansiktstrekk, sammenlignet med 9,2 % av de CBZ-eksponerte. - Korrelasjon mellom mors og barns IQ. - Dose-responseeffekt.
<p>-Rasalam og kollegaer</p> <p>-2005</p> <p>-Developmental Medicine & Child Neurology</p> <p>-Skottland</p>	<p>Prevalens av <u>autisme</u></p> <p>Barn eksponert for</p> <ul style="list-style-type: none"> - VPA monoterapi - VPA polyterapi, - CBZ monoterapi - CBZ polyterapi <p>Gjennomsnittsalder for vurdering: 9 år og 10 måneder</p>	Retrospektiv, populasjons-basert kohort	<p>Rekruttert gjennom sykehusjournaler</p> <p>1981-2001</p> <p>n= 56</p>	NEI	<p>Relativt stort utvalg.</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Kun 40 % takket ja til studien: mulig seleksjonsbias. - Kun et fåtall av barna ble klinisk vurdert, basert på hvem foreldre hadde uttrykt bekymring for. - Få konfundere vurdert - Retrospektiv kohort uten kontrollgruppe 	<ul style="list-style-type: none"> - 8.9 % av de eksponert for VPA monoterapi fikk diagnosen ASD. - 19.0 % av de eksponert for VPA polyterapi fikk diagnosen ASD. - 4,5 % av de eksponert for CBZ monoterapi eller polyterapi fikk diagnosen ASD. - Kjønnratioen blant barna som AED eksponerte med ASD var 1:1 (i normalbefolkningen er det flere gutter enn jenter som får diagnosen ASD).

-Forfatter -Årstall -Tidsskrift -Beliggenhet	Hva er målt? Hvem er vurdert?	Studie- design	Rekruttering n= antall på VPA monoterapi	Frisk kontroll- gruppe?	Styrker ved studien	Svakheter ved studien	Resultater:
<p>-Nadebaum Og kollegaer</p> <p>-Februar 2011</p> <p>-Neurology</p> <p>-Australia</p>	<p>Scoringsnivå på <u>språkferdigheter</u> hos barn eksponert for:</p> <ul style="list-style-type: none"> - VPA monoterapi, - VPA polyterapi, - Polyterapi uten VPA, - CBZ monoterapi eller - LTG monoterapi <p>Vurdert i 6-8 års alder</p>	<p>Prospektiv obser- vasjonell kohort</p>	<p>Rekruttering fra APR (Australian Pregnancy Register for Women with Epilepsy and allied Disorders)</p> <p>fra 2007-2009</p> <p>n=23</p>	<p>NEI</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Prospektiv kohort. - Forskeren var blindet. - Mange konfundere var vurdert. - Strengt inklusjons- og eksklusjonskriterier. - Relativt mange takket ja til studien: 58,9 % 	<ul style="list-style-type: none"> - Relativt lite utvalg. - Skiller ikke mellom impressiv og ekspressiv språklige ferdigheter. - Ikke nødvendigvis sammenlignbare grupper: VPA polyterapi gruppen hadde lavere maternell IQ og lavere sosioøkonomisk status. - Ingen kontrollgruppe 	<ul style="list-style-type: none"> - Signifikant lavere språk- (CELF-4) score blant barna eksponert for VPA monoterapi (score:91.5) og enda lavere språkscore for barna eksponert for VPA polyterapi (score:73.4). - Ingen signifikant endring fra normalnivå (score:100) for de andre gruppene AED. - Positiv assosiasjon mellom maternell IQ og språklige ferdigheter hos barnet.
<p>-Bromley og kollegaer</p> <p>-Januar 2013:</p> <p>-J Neurology Neurosurgery Psychiatry</p> <p>-Liverpool and Manchester (LMNDG)</p>	<p>Prevalens av <u>utviklingsforstyrrelser (ASD, ADHD og dyspraksi)</u> hos barn eksponert for:</p> <ul style="list-style-type: none"> - VPA monoterapi, - VPA polyterapi, - polyterapi uten VPA, - CBZ monoterapi eller - LTG monoterapi <p>Vurdert i 1,3 og 6 års alder.</p>	<p>Prospektiv kohort</p>	<p>Rekruttert fra svangerskaps- klinikker</p> <p>Fra 2000-2004</p> <p>n=59</p>	<p>JA</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Prospektiv kohort med kontroll-gruppe - Mange konfundere vurdert. - Blindede forskere. - Oppfølging og vurdering av barna over mange år. 	<ul style="list-style-type: none"> - Ikke nødvendigvis sammenlignbare grupper: forskjell i sosioøkonomisk status blant kontrollbarna og AEDbarna. - Relativt få barn med en diagnose studert (n=19), ikke nødvendigvis generaliserbart - Signifikant frafall underveis: 21%: lavere sosioøkonomisk status blant disse -12,7 % svarte ikke på henvendelsen om å bli med i studien 	<ul style="list-style-type: none"> - Utviklingsforstyrrelser ble funnet hyppigere blant barna eksponert for VPA monoterapi (12 %) og VPA polyterapi (15%), sammenlignet med kontrollgruppen (1,87%). - Blant disse var ASD den hyppigste diagnosen. - Ikke signifikant økt risiko for andre AED-grupper. - Tendens til dose-responseeffekt, men ikke signifikant (p=0.1) resultat

-Forfatter -Årstall -Tidsskrift -Beliggenhet	Hva er målt? Hvem er vurdert?	Studie- design	Rekruttering n= antall på VPA monoterapi	Frisk kontroll- gruppe?	Styrker ved studien	Svakheter ved studien	Resultater:
<p>-Meador og kollegaer</p> <p>-Mars 2013:</p> <p>-The Lancet</p> <p>-US/UK: (NEAD studygroup)</p>	<p><u>IQ score og kognitive evner</u> blant barn eksponert for monoterapi av</p> <p>- VPA, - CBZ, - LTG, - PHT.</p> <p>Vurdert i 2, 3, 4.5 og 6 årsalder</p>	<p>Prospektiv, observasjonell, multi-sentralisert kohort 1999-2004</p>	<p>Rekruttert fra 25 epilepsisentre</p> <p>n=49</p>	<p>NEI</p>	<p>- Prospektiv kohort.</p> <p>- Spesielt mange konfundere vurdert.</p> <p>- Streng eksklusjons- og inklusjonskriterier.</p> <p>- IQ korrelerer fra tidligere vurderinger</p> <p>- Eneste studie som har vurdert hånddominans i forhold til AED -endret kognitive evner.</p> <p>- Relativt stort utvalg (startet med n=62).</p>	<p>- Mangel av kontrollgruppe, selv om dette er redegjort for i artikkelen.</p> <p>- Stort frafall av deltagere underveis.</p> <p>- Ikke populasjonsbasert.</p> <p>- Ikke samlet inn data fra intervensjonsprogrammene barna var innom underveis.</p>	<p>- VPA eksponerte barn hadde redusert IQ med gjennomsnittlig 7-10 lavere poengscore i forhold til andre AED.</p> <p>- VPA eksponerte gjorde det spesielt dårlig i verbale- og hukommelsestester, men jevnt over dårligere i alle testene.</p> <p>- Dose-responseeffekt i forhold til IQ.</p> <p>- Maternell IQ korrelerte med barnas IQ i alle AEDgrupper, mens minst i VPAGruppen.</p> <p>- Høyere andel av kjevhendthet blant LTG eksponerte og aller mest blant de VPA eksponerte med dose-responseeffekt (kan muligens peke på en cerebral lateralisering).</p> <p>- Folatbruk korrelerte med IQ, men minst for VPA gruppen.</p>
<p>-Battino og kollegaer</p> <p>-Juli 2013:</p> <p>-Epilepsia</p> <p>-Europa: (EURAP)</p>	<p>Registrering av <u>anfallskontroll og behov for dosejusteringer av AED.</u></p> <p>Vurdering av WWE på monoterapi av</p> <p>- VPA - CBZ - LTG - PHB</p>	<p>Registerbasert prospektiv observasjonell kohort 1999-</p>	<p>Rekruttert fra EURAP (internasjonalt AED og svangerskapsregister)</p> <p>N=728 svangerskap</p>	<p>NEI</p>	<p>- Prospektiv kohort med kontrollgruppe.</p> <p>- Stort utvalg.</p>	<p>- Ikke populasjonsbasert: mulig seleksjonsbias ved rapportering av WWE inn i EURAP</p> <p>- Få konfundere vurdert</p> <p>- Ikke registrert anfallsfrekvens før svangerskap.</p> <p>- Ikke registrert begrunnelse for doseøkning.</p>	<p>- 66,6 % av WWE var anfallsfrie gjennom hele svangerskapet.</p> <p>- Kvinner med IGE var oftere anfallsfrie enn de med fokal epilepsi.</p> <p>- WWE på LTG var minst anfallsfrie (58,2%), etterfulgt av CBZ (67,3%), PHB (73,4%) og VPA (75%).</p> <p>- WWE på LTG trengte oftest doseøkning, og oftest tillegg av AED nr 2.(og det var oftest VPA).</p> <p>- Risiko ved status epilepticus for mor og barn var lav.</p>

-Forfatter -Årstall -Tidsskrift -Beliggenhet	Hva er målt? Hvem er vurdert?	Studie- design	Rekruttering n= antall på VPA monoterapi	Frisk kontroll- gruppe?	Styrker ved studien	Svakheter ved studien	Resultater:
-Christensen og kollegaer -April 2013: -JAMA -Danmark	Prevalens av <u>autisme og ASD</u> Barn eksponert for ulike typer AED. Gjennomsnittlig alder ved endt follow-up var 8.84 år	Prospektiv populasjons-basert kohort 1996-2006	Rekruttert fra nasjonale registre. n=508	JA	- Prospektiv kohort med kontrollgruppe. - Ekstra stort utvalg. - Lang follow-up. - Lavt antall frafall (3%). - En del konfundere vurdert	- Usikkerhet om tallene for tidspunktet for resepten korrelerer med tidspunktet for inntaket av medikamentet. - Mulighet for at VPA eksponerte barn er blitt mer/grundigere undersøkt og således fått hyppigere ASD – diagnose enn kontrollbarna. - Ikke registrert serum-konsentrasjon underveis eller endring av dose underveis. Ikke registrert anfallskontroll - Mulighet for underdiagnostisering av psykiatri siden dette er tatt med som mulig konfunder - Folatbruk er ikke registrert.	-VPA eksponerte barn hadde en AR på 4,42% for ASD og 2,50% for barneautisme (sammenlignet med 1,53% og 0,48% i normalbefolkningen). - Både VPA eksponerte født av WWE og WWNE hadde ca. lik forhøyet risiko for autisme. Der mor hadde stoppet med VPAbbruk rett før befruktning var det ikke forhøyet risiko. - Høyere risiko blant VPA eksponerte barn født av WWE, sammenlignet med uesponerte barn født av WWE. - Andre AED hadde ikke forhøyet risiko. - Lite forskjell i risiko mellom høy- og lavdose VPA eksponerte.
-Veiby og kollegaer -August 2013 -Epilepsia -Norge	<u>Motorisk, språklig og sosial utvikling.</u> <u>Autistiske trekk.</u> Barn født av: -WWE på AED eller ei, - Fedre med epilepsi på AED eller ei. Vurdert ved 18 måneder og 36 måneder.	Prospektiv kohort 1999-2008	Rekruttert fra den norske mor- og barn undersøkelsen (MoBa) N=19	JA	- Prospektiv kohort med kontrollgruppe. - En del konfundere vurdert.	- Mulig seleksjonsbias siden kun 38,5% takket ja til å bli med i studien - Lite utvalg - Kort follow-up - Ingen klinisk undersøkelse av barnet: mulig observatørbias	- Ved 36 måneder hadde de AED eksponerte barna reduserte grov-motoriske ferdigheter sammenlignet med barn av foreldre uten epilepsi. (7,5% vs. 3,3%), reduserte ferdigheter i setningsoppbygging (11,2% vs. 4,8%), samt autistiske trekk (6,0% vs. 1,5%) . - De AED eksponerte barna hadde dessuten økt risiko for medfødte misdannelser (6,1% vs. 2,1%). - VPA eksponering ved 36 måneder var assosiert med reduserte språklige ferdigheter. -Symptomer på ADHD var ikke økt i noen av gruppene.

-Forfatter -Årstall -Tidsskrift -Beliggenhet	Hva er målt? Hvem er vurdert?	Studie- design	Rekruttering n= antall på VPA monoterapi	Frisk kontroll- gruppe?	Styrker ved studien	Svakheter ved studien	Resultater:
-Cohen og kollegaer -September 2013 -Epilepsy & Behavior -US/UK: (NEAD studygroup)	Vurdering av barnet scoring på <u>Tilpasning og atferd/emosjonell e ferdigheter</u> blant barn eksponert for monoterapi av -VPA, -CBZ -LTG, -PHT. Vurdert i 3, og 6 årsalder	Prospektiv, observasjonell, multi- sentralisert kohort 1999-2004	Rekruttert fra 25 epilepsisentre n=45	NEI	- Prospektiv kohort. - Spesielt mange konfundere vurdert. - Strenge eksklusjons- og inklusions- kriterier. - Resultatene korrelerer med vurdering fra 3 års alder. - Relativt stort utvalg (startet med n=62).	- Mangel av kontrollgruppe, selv om dette er redegjort for i artikkelen. - Stort frafall av deltagere underveis. - Ikke populasjonsbasert. -Ikke alle ble vurdert av lærer, i tillegg til foreldre, slik at «n» muligens er lavere, samt at det kan være en skjevfordeling med hvem som ble fullt og ufullstendig vurdert.	- Redusert scoring på tilpasningsferdigheter (ABAS-II GAC) blant VPA eksponerte barn, i forhold til LTG og PHT. -Dose-responseeffekt. -Barn eksponert for VPA score høyere på sosial umodenhet og uoppmerksomhet, i forhold til barn eksponert for andre AED. - Ut fra analyser hadde også barna eksponert for VPA høyere sannsynlighet for ADHD (21,43 %), og hadde signifikant resultat (p=0.003) sammenlignet med barna eksponert for andre AED. Forfatterne sammenligner dette med nasjonalt estimat for ASD 7%.

-Forfatter -Årstall -Tidsskrift -Beliggenhet	Hva er målt?	Studiedesign N= antall resepter på AED i tidsrommet	Styrke ved studien	Svakhet ved studien	Resultater:
-Adedinsewo og kollegaer -Juni 2013 -Birth Defects Research Part A: Clinical and Molecular Teratology, Volume 97, Issue 6, pages 403-408 -USA	Prevalens av VPA bruk og AED blant <u>WWNE</u> i fertil alder.	Registerbasert tverrsnittundersøkelse 1996-2007. Studien er basert på data om antall AED-resepter i nasjonale registre. Estimert gjort fra utvalg av data. N= 52 millioner.	- Det er gjort godt rede for fremgangsmåten for utvalget av data og dermed estimering.	- Mulig seleksjonsbias grunnet utvalg av data. - Usikkerhet rundt compliance, da det er en registerbasert studie. - Angir ikke doser. - Mulig at ikke alle som har fått resept på AED er inkludert. - Mulig feilaktig klassifisering av WWNE.	-Av totalt estimert antall resepter gitt på VPA, ble 83 % gitt til WWNE. 74 % av disse var for psykiatriske diagnoser (mest vanlig var affektive lidelser). -Antall resepter gitt på VPA var relativt stabilt over tiden studien pågikk.

3.3 Dyrestudier

Her følger et kort sammendrag av noe av resultatene fra primærstudier i vårt søketreff i PubMed som er dyrestudier. Vi vil ikke gå i dybden i studiedesign eller metode i de ulike studiene. Noen av primærstudiene det refereres til er hentet fra *Rouillet* sin oversiktsartikkel publisert i 2013⁶⁷.

Det å utvikle og studere en modell for autisme innebærer en utfordring for forskere, siden det ikke er noen kjent årsak eller biomarkør for sykdommen. Dyrestudiene som tar for seg prenatal eksponering av VPA har derfor blitt gjennomført for å se etter kjennetegn ved autisme i atferd og identifisere den molekylære mekanismen linket til kjennetegnet som blir observert⁶⁷. Det har også vært et poeng å se når i svangerskapet VPA eksponering fører til ulike endringer. Følgende kommer et avsnitt om hvordan VPA modellen for autisme har blitt brukt i dyrestudier, deretter nevnes et par studier som har forsøkt å forklare

3.3.1 VPA modell for autisme

I 2005 publiserte Schneider og Przewlocki en viktig artikkel om prenatal VPA eksponering hos rotter (800 mg/kg)⁶⁹. De utførte en rekke tester som demonstrerte validiteten til en tidligere brukt VPA modell som studie for autisme. Resultatene viste at rotter eksponert for VPA in utero hadde lavere sosial interaksjon, økt stereotypisk/repetitiv atferd og uttrykte tidlige tegn på forsinkelse i nevrologisk utvikling. I tillegg ble det funnet et endret mønster i vekst og forsinket åpning av øyne samt unormal respons på smertefull og ikke-smertefull stimuli hos de VPA eksponerte rottene.

I kjølevannet av denne artikkelen har det kommet en rekke studier som har brukt samme modell og tar for seg sammenhengen mellom VPA eksponering av gnagere og kjernesymptomer på autisme. Det ene kjernesymptomet er endret sosialt samspill. En rekke studier har kunnet påvise redusert sosial atferd hos VPA eksponerte gnagere^{7, 28, 29, 39, 40, 49, 68}. En studie viste at VPA eksponerte rotter brukte mer tid i det tomme kammeret, men ellers ingen tegn på mangelfull sosial atferd²⁰. En annen studie kunne ikke påvise forskjell mellom VPA eksponerte rotter og kontrolldyrene i noen atferdsmessige utfall⁶⁰. Et av de andre kjernesymptomene ved autisme er stereotypisk/repetitivt mønster i atferd. Her har mange studier i likhet med Schneider og Przewlocki kunnet vise til dette mønsteret i atferd ved hjelp

av VPA modellen som studie for autisme^{28, 49, 54, 83}. Det tredje kjernesymptomet ved autisme går på reduserte kommunikasjonsevner. Bare noen få studier har vurdert mangler i kommunikasjon som er etiologisk gyldig hos smånagere. Mye av vokaliseringen hos smånagere forekommer i lydbølger ikke hørbare for mennesker, men i området for ultralydbølger. Deteksjon av såkalt «ultrasonic vocalization» (USV) er dermed funksjonelt sammenlignbart med menneskelig korrelat. En studie publisert av Gandal et al i 2010 viste nettopp redusert kommunikasjon gjennom USV hos mus prenatalt eksponert for VPA. Andre studier har hatt varierende resultater når det gjelder å vise til redusert kommunikasjon etter VPA eksponering, men de har ikke registrert USV^{20, 68}.

3.3.2 Mekanismer

Et stort antall mekanismer har vært foreslått som mulige årsaker til at VPAeksponering in utero kan forårsake autisnelignende trekk. Vi har valgt å fokusere på noen av disse.

Flere studier har vist at VPAeksponering interfererer med det seratonerge system. En studie viste at VPAeksponering av rotter i embryonisk dag 11 (E11) var assosiert med unormal migrasjon av seratonerge nevroner i nivå med pons (hjernebroen)⁴². En annen studie viste at VPAeksponering hos E9 rotter ga reduserte nivåer av serotonin i hippocampus²⁰. Studien foreslår dermed at VPA kan ha en direkte eller indirekte virkning på det seratonerge system så tidlig som på stamcellenivå.

En defekt i prosessering i amygdala i hjernen har vært foreslått som årsak til redusert sosial interaksjon ved ASD. En studie fra 2008 brukte modellen nevnt ovenfor for å se nærmere på dette, og fant at VPA-behandlede rotter viste flere symptomer lignende autisme⁴⁹. Blant annet viste de svekket sosial interaksjon og økt repetitiv atferd. Videre var de mer engstelige og viste unormalt høyt og lengre varighet av minner knyttet til frykt. På et cellulært nivå var amygdala hyperreaktivt på elektrisk stimuli og viste økt synaptisk plastisitet samt en defekt i inhibering. Denne overdrevne frykten ble foreslått at kunne være forårsaket av hyperreaktiviteten og hyperplastisiteten funnet i laterale amygdala. En studie fra 2012 viste at VPA eksponering økte synaptisk plastisitet i midtre prefontale cortex og både kort- og langtidsminner relatert til frykt⁷³.

Noen studier har vist en forbindelse mellom prenatal eksponering av VPA og apoptose. I en studie forårsaket VPA eksponering hos E12.5 mus en forbigående økning i acetyler

histonnivå i hjernen til embryoet, fulgt av en økning i apoptose i neocortex og en reduksjon i celleproliferasjon i de tre hjerneavsnitt³⁹. Funnene foreslår at VPA-indusert histon hyperacetylasjon spiller en nøkkelrolle i kortikal patologi og unormal autisme-lik oppførsel hos mus. I en annen studie viste administrasjon av 800 mg/kg VPA hos E12 rotter blant annet en anatomisk reduksjon i hjernens vekt og kortikal tykkelse⁵⁶. En studie tok for seg doseeffekt, og viste at et gjennomsnittlig daglig inntak på 720 mg/kg (høydose) ga signifikant redusert volum av hjernebark og hjernestamme hos 30 dager gamle rotter²⁵. Medium dose med gjennomsnittlig inntak på 470 mg/kg ga ikke lignende reduksjon i volum. Resultatene indikerer dermed at effekten av VPA in utero på avkommets kognitive evner kan være avhengig av total medikamentbelastning som på forskjellig vis påvirker cerebral utvikling.

4 Diskusjon

I gjennomgangen av forskningsutfordringene i dette feltet har vi tatt utgangspunkt i en nylig publisert review fra Caroline Nadebaum og hennes forskningsteam i Australia⁵⁹. Her beskrives svakheter som går igjen blant artikler som har vist resultater på endret nevrologisk utvikling etter AED eksponering in utero. Dette er i tråd med vurderinger i flere artikler og vi har derfor vurdert primærartiklene i lys av disse begrensningene.

Randomiserte kontrollerte studier er gullstandarden når man skal vurdere effekten etter eksponering av et tiltak, men det er av etiske grunner ikke mulig å gjennomføre slike studier når det kommer til svangerskap og eksponering in utero. Derfor er et prospektiv kohortdesign med en kontrollgruppe det beste alternativet for å dokumentere effekt etter prenatal VPA eksponering. I en klassisk kohortstudie følger man en gruppe mennesker over tid og ser hvem som utvikler sykdom⁷². Et slikt studiedesign er imidlertid dyrt, tar lang tid, samt kan være vanskelig å gjennomføre. Derfor ser vi at mye av forskningen til nå er samlet inn retrospektivt eller er hentet fra medisinske journaler. Det er imidlertid et dårligere vitenskapelig design forbundet med feilrapporteringer. Dette idet det er stor mulighet for at konfundere gjør gruppene forskjellige. Uten å ta hensyn til nok/viktige konfundere, kan man konkludere med feil årsak til resultatet, og konklusjonene kan få store konsekvenser. Blant dem man har sett har mest påvirkning på barnets kognitive evner er: AED type- og dose, foreldres sosioøkonomiske status, maternell IQ, barnets kjønn, brysternæring eller ei, hyppige tonisk-klonisk anfall i svangerskapet, folattillegg i svangerskapet, eksponering for andre toksiner in utero, gestasjonsalder og medfødte misdannelser. Disse faktorene har det i varierende grad blitt redegjort for i forskningslitteraturen.

Noen studier har også hentet deltagerne sine fra spesialiserte epilepsiklinikker. Disse stedene vil muligens ha en oppsamling av de mest kompliserte epilepsi-casene, og disse kvinnene er muligens ikke representative for kvinner med epilepsi generelt. Andre studier igjen har inkludert WWE fra registre som ikke er populasjonsbaserte, og kan således ha et skjevt utvalg. Det er utfordrende å finne en sammenlignbar kontrollgruppe. Mest vanlig er det å velge en gruppe barn eksponert for VPA som man sammenligner med barn født av friske kvinner uten epilepsi. Dette gjør det vanskelig å differensiere effekten av VPA fra effekten av epilepsieksponeering. Noen studier lager en kontrollgruppe av kvinner med epilepsi uten behandling, men disse kvinnene har mest sannsynlig mildere eller andre typer epilepsi enn de

som trenger VPA, og er heller ikke nødvendigvis en sammenlignbar gruppe. Andre forskere igjen har lagd en kontrollgruppe av barn født av fedre med epilepsi (med behandling av VPA ved befruktning) for å kontrollere for den genetiske faktoren ved VPA-krevende epilepsi. I igjen er ikke denne gruppen nødvendigvis sammenlignbar, da barnet ikke er eksponert *in utero* for epilepsi-relaterte faktorer slik som anfall eller teratogent AED.

Vi har her valgt å diskutere artiklene som omhandler kognitive endringer og artikler som fokuserer på utviklingsforstyrrelser hver for seg.

Studier av kognitive endringer etter VPA eksponering in utero

I mange av studiene relevante for denne oppgaven, er det ofte bare et fåtall kvinner som står på hver AED-type slik at gruppene blir vanskelig å sammenligne med hverandre, og det kan være ikke-representative gruppeforskjeller i mellom dem. Når polyterapi i tillegg er en del av behandlingsalternativene, er det like vanskelig å separere den eventuelle skadelige effekten av hver AED. Derfor har mange studier kun rapportert om skadelige effekter på kognitiv utvikling ved AED generelt^{18,32}. Disse funnene er imidlertid vanskelig å tolke.

Forskning på nevrokognitive evner etter VPA eksponering in utero er et relativt nytt tema i forskningshistorien. De første publikasjoner som dukket opp tidlig på 2000-tallet beskrev redusert verbal IQ etter VPA eksponering. Dette ble først rapportert blant barn født med føtalt valproat syndrom¹⁴. Noen år senere rapporterte to studier redusert verbal og generell IQ blant barn i skolealder, etter eksponering for VPA in utero^{2,21}. Begge disse studiene pekte i retning av at VPA eksponering induserte endring av kognitive evner, men årsaksforholdet trengte videre verifisering da studiene led under forskningssvakheter som lite utvalg eksponerte, manglende kontrollgruppe og få konfundere som ble analysert. Cummings registerbaserte studie¹⁷ hadde således bedre statistisk styrke, da den hadde et større utvalg (n=58) og kontrollgruppe. Denne studien identifiserte signifikante utviklingsavvik hos barn eksponert for VPA, sammenlignet med barn eksponert for CBZ og LTG. Studiene nevnt til nå har vært av retrospektiv design, med de metodologiske begrensingene som følger av det.

Samarbeidsstudien av UKEPR og LMNDG hadde derfor bedre kvalitet da de benyttet en prospektiv design⁷⁰. Shallcross og kollegaer viste her at VPA eksponering var assosiert med redusert utvikling blant småbarn generelt, sammenlignet med barn eksponert for nyere AED som LEV⁷⁰.

I 2011 ble det publisert resultater fra en større australsk prospektiv studie på barn i 6-8 årsalderen. Nadebaums forskningsteam publiserte to artikler samme året, hvor den første dokumenterte signifikant lavere språkferdigheter⁵⁷ og den andre redusert IQ⁵⁸ blant barn eksponert for VPA in utero i forhold til andre AED. Videre ble reduserte intellektuelle evner funnet 4.7 ganger oftere hos barn eksponert for høydose VPA (>800-1000mg/dag) sammenlignet med lavdose VPA (<800mg/dag)⁵⁸. Denne dose-respons effekten føyer seg inn i rekken av andre studier som har funnet reduksjon av kognitive evner ved høyere VPA dose^{27, 51}.

I løpet av 2013 publiserte flere store forskningsmiljøer resultater på effekt av VPA eksponering in utero. Den store prospektive og multisentraliserte kohortstudien fra NEAD studygroup har målt IQ blant AED eksponerte barn i 2, 3, 4.5 og 6 års-alder. Denne studien er den av studiene til nå, innenfor temaet, som har tatt høyde for flest antall konfundere. I kjølvannet av NEAD publikasjonen ved 3 års alder i 2011⁵², kom det en «FD alert» (i USA) med en utvidet advarsel om at VPA in utero ikke bare var forbundet med medfødte misdannelser, men også økt risiko for reduserte kognitive evner. FDA²² var så konkrete at de opplyste om at VPA kan indusere en IQ reduksjon på rundt 10 poeng, med henvisning til NEAD, og at dette burde kommuniseres på pakningsvedlegget fra legemiddelprodusentene. Siste publikasjon fra NEAD⁵¹ bekreftet tidligere funn om reduksjon av IQ. Denne studien er den beste til dags dato for å forstå redusert nevrologisk utvikling etter VPA eksponering. Det ble påpekt at verbale ferdigheter ble mest affisert, i tillegg til hukommelses- og eksekutive funksjoner. I følge forfatterne kan reduserte språklige evner og redusert høyrehendthet være en effekt av cerebral lateralisering induert av VPA. Denne hypotesen trenger imidlertid videre verifisering

Flere studier har vist at VPA in utero, mer enn andre AED, induserer reduksjon av språklige ferdigheter^{11, 18, 51, 57}. Det er imidlertid ingen studier som har rapportert om det er forskjell på impressiv eller ekspressive språkvansker etter VPA eksponering. Den norske MoBa-studien, publiserte i 2013 en artikkel som også pekte på språkproblemer, selv om den bare vurderte barn opp til 36 måneders alder⁷⁸.

Selv om det er forsket mest på IQ og språklige ferdigheter etter VPA eksponering in utero, har noen studier dokumentert endring av andre kognitive evner. Det har blitt publisert forskningsdata som viser at VPA eksponerte barn scorer lavere på å huske ansikter²¹, hukommelse og arbeidsminne^{51, 58, 79}, samt originalitet og taleferdighet⁵⁰.

En studie fant en sammenheng mellom mengden av dysmorfe trekk og graden av kognitive avvik². Dette kan gi støtte til en teori om at føtalt valproat syndrom kan sees på som et kontinuum av forstyrrelser, som i den ene enden har lett reduksjon av IQ, og i den andre ende har mer tydelig mental retardasjon og utviklingsforstyrrelser. Denne teorien må imidlertid videre bekreftes.

Det er begrenset aldersspenn på barna som er vurdert etter VPA eksponering, med mange studier som har vurdert barn opp til maksimum 6-års alder. Det er mulig at kognitive avvik ikke blir uttalte før senere i barndommen, derfor er sensitiviteten ved vurderingen ikke nødvendigvis optimal. Det er derfor ønskelig med lengst mulig follow-up blant kohortstudiene, slik at alle varige kognitive avvik blir registrert.

Studier av utviklingsforstyrrelser etter VPA eksponering in utero

Fra årtusenskiftet har det blitt identifisert en assosiasjon mellom VPA eksponering in utero og utviklingsforstyrrelser senere i barndommen. Autistiske trekk hos barn med føtalt Valproat syndrom var første dokumentasjon om en sammenheng^{14, 81, 82}. En studie rapporterte om atferdsproblemer blant så mange som 85 % av barn med føtalt Valproat syndrom, og autistiske trekk som vanligste funn⁵⁵. Rekrutteringsmetoden ved denne studien (gjennom en støttegruppe for foreldre med barn med føtalt Valproat syndrom) kan dog ha ført til seleksjonsbias og overrapportering av symptomer. Hypotesen om en årsakssammenheng ble imidlertid styrket da Rasalam og kollegaer i 2005 fant økt prevalens av ASD blant barn eksponert for VPA in utero⁶⁴. I denne studien fikk barna eksponert for VPA monoterapi, og spesielt barna eksponert for VPA polyterapi, oftere diagnosen ASD enn barna eksponert for CBZ. Felles for disse studiene er imidlertid en svakhet knyttet til sitt retrospektive design.

En større prospektiv kohort fra LMNDG analyserte prevalensen av utviklingsforstyrrelser blant barn eksponert for ulike AED ved å vurdere dem i 1, 3 og 6 års alder¹⁰.

Utviklingsforstyrrelser ble funnet hos 12 % av barna eksponert for VPA monoterapi og 15 % av de eksponert for VPA polyterapi, sammenlignet med 1,87 % i kontrollgruppen. ASD var den vanligste diagnosen, fremfor andre utviklingsforstyrrelser som ADHD og dyspraksi.

Forfatterne bak den nylig utgitte Danmark-studien¹³ konkluderte med at maternell bruk av VPA var assosiert med signifikant økt risiko for ASD og barneautisme, og dette var

signifikant selv etter eksklusjon av barna med medfødte misdannelser. Denne studien hadde et stort utvalg VPA eksponerte inkludert (n= 508), med relativt lang follow-up og lite frafall underveis. Derfor er denne studien til nå det som gir det sterkeste holdepunktet for at in utero VPA eksponering kan være forbundet med risikoøkning for ASD og autisme. Det er generelt vanskelig å separere effekten av farmakokinetikken til VPA fra effekten ved den underliggende VPA-krevende epilepsisykdommen. Denne studien styrket imidlertid teorien om at effekten ved VPA eksponering i seg selv gir økt risiko for ASD, da det var lik og økt risiko for ASD blant alle de VPA eksponerte barna, uavhengig av morens indikasjon for bruken (epilepsi vs. non-epilepsi. I tillegg viste det seg at barn av kvinner som hadde stoppet VPA bruken 30 dager før befruktning ikke hadde økt risiko for autisme. Således kunne forfatterne konkludere med at det ikke var den VPAkrevende sykdommen, med endringer induert av VPA, som førte til økt prevalens av autisme.

NEAD studygroup publiserte nylig en artikkel som viste reduserte tilpasningsferdigheter og høyere risiko for ADHD blant barn eksponert for VPA i forhold til andre AED¹⁶.

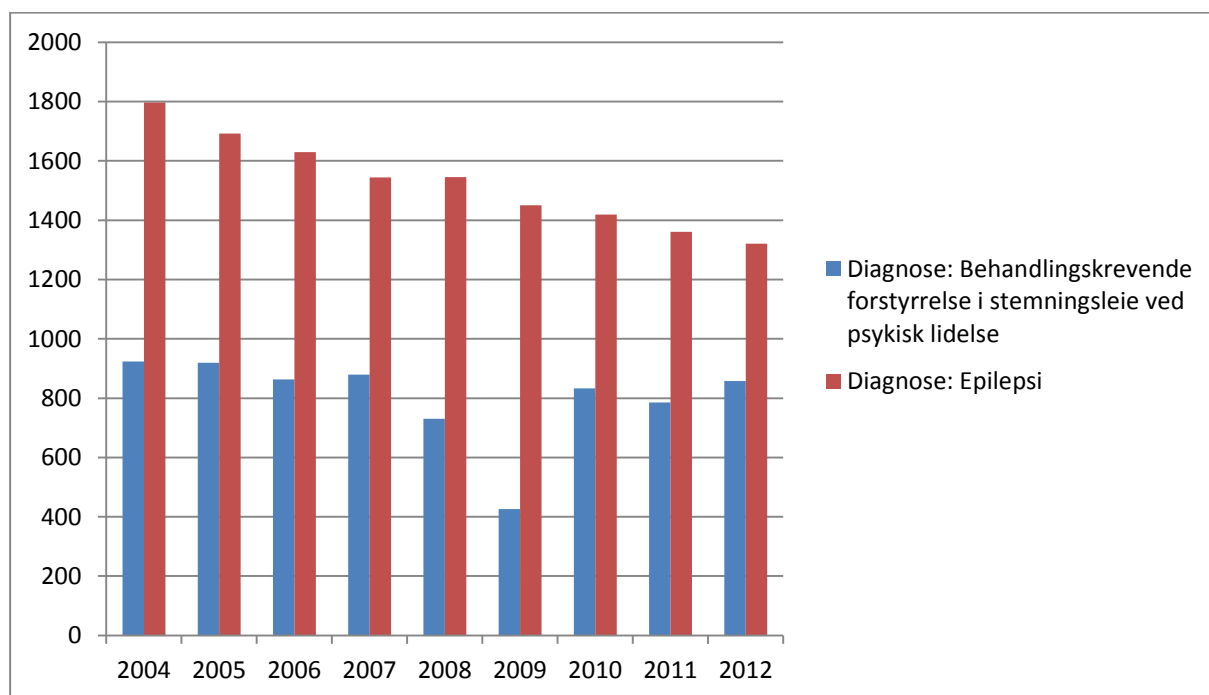
Reduserte intellektuelle evner er ofte komorbid med ASD. Dette ble nylig funnet i så mange som 43 % av barna med ASD³⁵. Det har også blitt rapportert om overlappende risikofaktorer som bidrar til etiologien av utviklingen av både ASD og kognitive evner⁹.

Siden 2005 har det kommet en rekke dyrestudier som bruker en VPA modell for å studere mulige mekanismer bak VPAeksponering in utero og autistiske trekk hos avkommet (se kapittel 3.3). Det er vanskelig å forske på årsaken til autisme hos mennesker. Her har dyrestudiene vært et viktig bidrag ved å gi økt kunnskap om mulige mekanismer bak tilstanden. Samtidig er det interessant at det er nettopp VPA som brukes som modell for å induere autistiske trekk hos rotter og mus for å få økt kunnskap om autisme. Riktignok er dette i høyere doser enn hva som brukes hos mennesker, men man vet at terskelen for at medikamentet skal være teratogent er lavere hos mennesker enn hos smågnagere.

4.1 Diskusjon rundt det kliniske dilemmaet

Vi nevnte innledningsvis at vi ønsket å komme med en oppdatert fremstilling av det kliniske dilemmaet leger står ovenfor i møte med kvinner i fertil alder og bruk av VPA. Dette er en utfordring som har mange aspekter og vi vil følgende forsøke å belyse noen av dem.

I Norge er det diagnosene Epilepsi og Behandlingskrevende forstyrrelse i stemningsleie ved psykisk lidelse som er diagnosekoder godkjent for refusjon ved bruk av VPA. Fra figur 4 kan vi lese at det i 2012 var 1321 kvinner i alderen 15-44 år i Norge som hadde fått minst en utlevering av VPA på blåreseptordning for diagnosen Epilepsi og 858 for diagnosen Behandlingskrevende forstyrrelse i stemningsleie ved psykisk lidelse. Adedinsewo og medarbeidere³ estimerte at 83% av resepter på VPA ble gitt til WWNE i perioden 1996-2007 i USA, 74% av disse for psykiatriske diagnoser. For majoriteten av kvinnene som står på VPA for psykiatriske lidelser vil det være andre terapeutiske muligheter. Dette er viktig å huske på i møte med det kliniske dilemma.



Figur 4: Antall kvinnelige brukere av VPA i alder 15-44 år i årene 2004-2012 for diagnoser forhåndsgodkjent for refusjon. Brukere er definert som de som har hentet ut minst en resept. Tallgrunnlag i Vedlegg A.⁶

Generalisert tonisk-klonisk(GTK) anfall under svangerskap kan forårsake maternell og føtal hypoksi og acidose, føtale pulsedeselerasjoner og muligens spontanabort og dødfødsel.

Nonkonvulsive anfall kan forårsake traume, som videre kan resulterer i rupterte fosterhinner med økt risiko for infeksjon, prematur fødsel og fosterdød⁶². I 2009 kom American Academy

og Neurology (AAN) og American Epilepsy Society (AES) med en Practice Parameter updates³⁰. De konkluderte med at barn av WWE som sto på AED under svangerskap har økt risiko for å være små ved fødsel og at barn av WWE har en økt risiko for Apgarscore på under 7 etter 1 minutt. En studie fra Taiwan rapporterte at anfall hos WWE i svangerskapet var assosiert med en 1,5 ganger økt risiko for prematur fødsel eller at barnet ble født liten for alderen¹². Det er foreløpig lite dokumentasjon i form av tall på hvorvidt epileptiske anfall under svangerskapet er skadelig for fosteret. Dette er et område det kan være vanskelig å forske på. En forklaring kan være at det er vanskelig å si om det var selve anfallet som påførte en eventuell skade når man vurderer det i retrospekt.

Hvorvidt epileptisk anfall hos mor fører til kognitiv skade på fosteret er fortsatt ikke helt klart. To prospektive populasjonsbaserte studier fant ingen reduksjon i IQ hos barn utsatt for GTK anfall in utero (ikke status epilepticus)^{26, 27}. Imidlertid er det sett i en retrospektiv studie at barn utsatt for mer enn fire GTK anfall in utero fikk signifikant reduksjon i IQ².

VPA gir som kjent økt risiko for medfødte misdannelser. I tillegg er det nå holdepunkter for at VPA gir økt risiko for redusert kognitiv utvikling og utviklingsforstyrrelser som autisme og ADHD^{10, 13, 16}. En studie konkluderte med at VPA er det mest teratogene av alle AED⁵³. Det er uavklart hvor mye informasjon kvinner som behandles med VPA får om dette. Det er også viktig å huske på at selv om nyere forskning dokumenterer påvirkning på mange felt innenfor nevrokognitiv utvikling hos barnet, er det ikke nødvendigvis snakk om utenfor et normalspekter. En økt risiko for autisme med 5%¹³ og en reduksjon i IQ på 7-10 poeng⁵¹ kan være vanskelig å formidle, og man må huske på at med de fleste barn eksponert for VPA in utero går det tross alt bra.

Det er vanskelig å vite hvor mye informasjon man skal gi og nøyaktig hva man skal si i en klinisk setting, særlig hvis det ikke er behandlingsalternativer.

Rundt 20-33% av gravide WWE får økt anfallsfrekvens gjennom svangerskapet⁶². VPA har vist seg å gi bedre anfallskontroll og mindre endring i clearance enn andre AED, inkludert LEV og LTG^{8, 65}. På den ene siden er dermed VPA betegnet som det mest teratogene AED, samtidig er det den AED som gir minst risiko for anfall under svangerskap og de potensielle skadene et anfall medfører. Manglende compliance hos gravide kvinner på AED er vanlig, ofte grunnet et inntrykk av at det er skadelig for fosteret⁶². En bråstopp av AED kan gi

ytterligere belastning for barnet i form av økt anfallsfrekvens hos mor, noe som heller ikke er ønskelig.

4.2 Diskusjon rundt vår egen oppgave

Som nevnt i innledningen foretok vi et søk i PubMed i samarbeid med veileder. Tross at vi gjorde et søk i håp om å omfatte flest mulig artikler som ville være relevant for vår oppgave, er det alltid en fare for seleksjonsbias i det man velger sine ord i et søk. Spørsmålet er om vi burde gjort flere søk, samtidig ville dette resultere i et mye større materiale å gjennomgå.

Artikler som er blitt mye sitert i forskningsmiljøet den siste tiden har vi fått inkludert i studien, og et mål var nettopp å ha med nylig publiserte artikler. Hele 7 av de 12 artiklene vi gjennomgår grundigere er publisert i 2013.

Det forelå mer data om sammenhengen mellom bruk av VPA i svangerskap og nevrokognitive skader hos barnet enn vi hadde trodd. Mye fordi det har vært en økende publisering innenfor området det siste året. Det kan være vi burde snevret inn oppgaven mer, og kun fokusert på et område innenfor nevrokognitive skader. Samtidig håper vi at denne oppgaven kan kaste lys over et bredt spekter av nevrokognitive skader VPA kan forårsake og dermed tydeliggjøre behovet for en endring av retningslinjer i forhold til bruk av VPA under svangerskap og oppmuntre til mer forskning på området.

Mange artikler vi har lest krever en del kunnskap om fagområder samt bakgrunnskunnskap om tidligere forskning. Mye tid har derfor gått til å lese seg opp på tidligere forskning, lese mange artikler for å få mengdetrening samt lese seg opp på bakgrunnskunnskap. En del av bakgrunnskunnskapen vi har måttet erverve oss har vi prøvd å gjengi i korte trekk under del 2 Bakgrunn i oppgaven.

Det tilkommer stadig ny litteratur om bruk av VPA under svangerskap og nevrokognitive skader hos barnet. Derfor blir en litteraturoversikt som denne kun en midlertidig oversikt over hva som finnes av tilgjengelig kunnskap på det tidspunktet vi utførte vårt artikkelsøk. Forhåpentligvis kan vår oppgave være nyttig i å tilegne seg en oversikt over hva som foreligger så langt av data knyttet til vår problemstilling.

5 Konklusjon og praktisk tilnærming

Gjennom denne litteraturstudien har vi sett at VPA in utero påvirker nevrokognitiv utvikling hos barnet på en rekke områder. I tillegg til den allerede kjente økte risikoen for medfødte misdannelser, har nyere forskning vist en økt risiko for redusert kognitiv utvikling og utviklingsforstyrrelser. Samtidig gir VPA god anfallskontroll, og man står ovenfor et klinisk dilemma med mange aspekter i møte med kvinner i fertil alder som står på VPA.

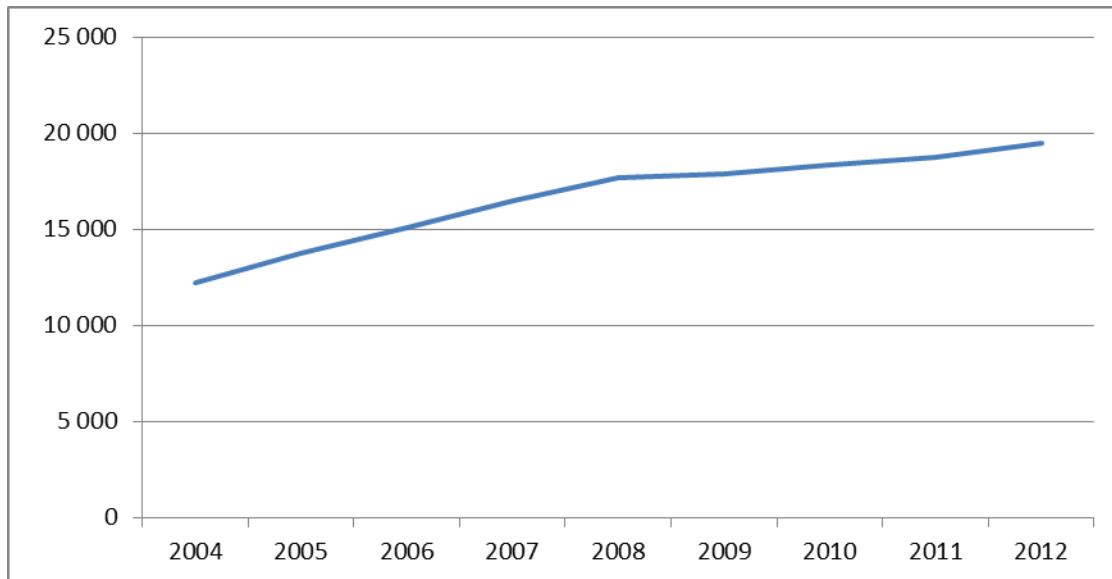
I Norge har antallet brukere av AED gått opp fra 2004-2012 (se figur 5). Riktignok har andelen brukere av VPA i forhold til alle AED gått ned, men antall brukere har holdt seg relativt stabilt (se figur 6). Hovedbudskapet er at VPA bør unngås dersom det er mulig. Det som vi i tillegg med sikkerhet kan si er viktigheten av å anbefale planlagte graviditeter, god anfallskontroll i forkant av svangerskapet, helst AED monoterapi, lavest mulig medikamentdose og folattillegg.

En utfordring er hva man skal gi av informasjon til kvinner som er avhengig av VPA for å være anfallsfrie. Her vil leger velge å gi varierende mengde informasjon og hvor konkrete rådene skal være. Samtidig vil det variere hvor mye informasjon kvinnene ønsker. For at pasienten skal kunne gjøre informerte valg, bør de kunne få tilpasset informasjonen etter sitt ønske og få den informasjonen de trenger for å kunne ta nettopp et informert valg.

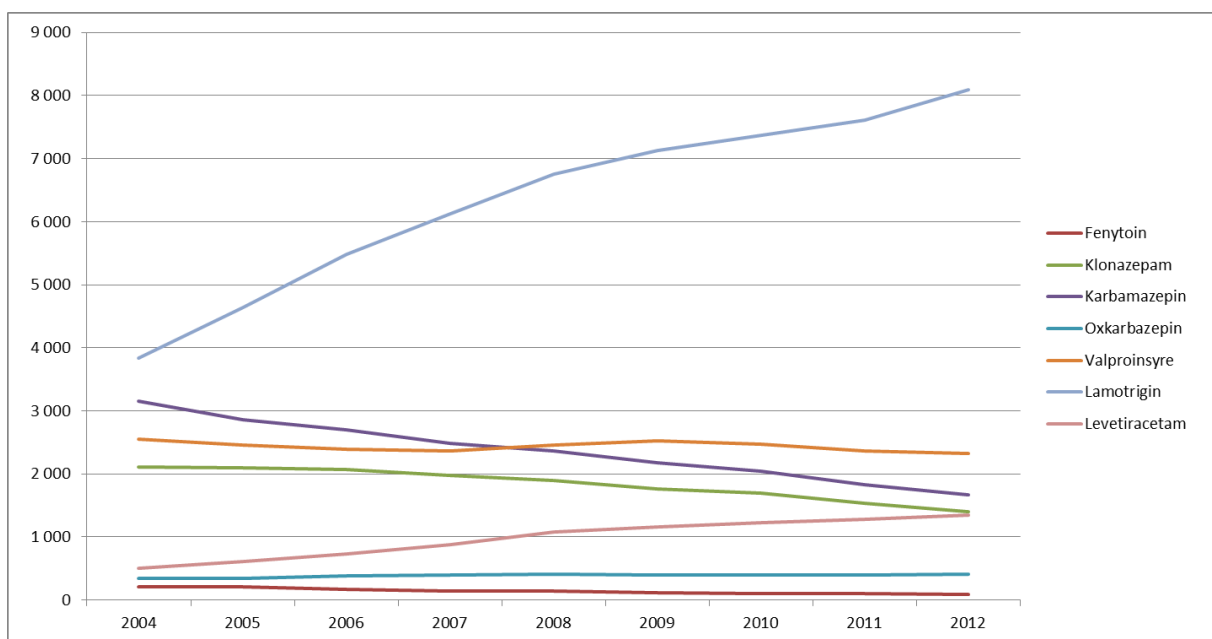
Det er viktig med god oppfølging under svangerskapet med måling av serumkonsentrasjoner og justering av medikamentdoser, spesielt når det gjelder de AED som har stor endring i clearance. Når det gjelder VPA anbefales det lavest mulig medikamentdose i tiden rundt befruktning og så øke dosen for og oppnå tilstrekkelig anfallskontroll. I mange tilfeller vil det også være viktig med god oppfølging av barnet etter fødsel for å kunne identifisere mulig redusert kognitiv utvikling og den videre oppfølgingen det vil kreve.

FDA kom i 2011 med en advarsel om at VPA fører til 7-10 poeng reduksjon i IQ hos barnet ved eksponering in utero. Foreløpig er norske anbefalinger tydelige når det gjelder at kvinner ikke bør stå på VPA under svangerskapet dersom det kan unngås, samt den økte risikoen for medfødte misdannelser. De er derimot vage når det gjelder økt risiko for utviklingsforstyrrelser og redusert kognitiv utvikling. Det kan være aktuelt å revurdere norske retningslinjer og anbefalinger for eksempel i Felleskatalogen og Legemiddelhåndboken.

Det er fortsatt behov for mer forskning på området for å verifisere funn og dokumentere årsaksmekanismer. Studier med lengre follow-up vil være sentralt for å vurdere om denne tendensen er vedvarende inn i skole- og voksenalder. Flere studier har fulgt barna frem til 6 års alder, og ofte er det først i skolealder at en rekke problemer viser seg. Det trengs også flere studier av prospektivt design og uten konfundere som man har sett har hatt påvirkning på barnets kognitive evner. Det vil bli spennende å følge forskningen på dette området videre.



Figur 5: Antall kvinnelige brukere i alderen 15-44 år av AED i Norge i årene 2004-2012. Brukere er definert som de som har hentet ut minst en resept²³.



Figur 6: Antall kvinnelige brukere i alderen 15-44 år av ulike AED i Norge i årene 2004-2012. Brukere er definert som de som har hentet ut minst en resept²³.

Litteraturliste

- 1 Thomas Jozefiak (fagmedarbeider), 'Hyperkinetiske Forstyrrelser (Adhd)'(2013) <<http://legehandboka.no/barnpsykiatri/tilstander-og-sykdommer/atferdsforstyrrelser/hyperkinetiske-forstyrrelser-adhd-1047.html>>.
- 2 N. Adab, U. Kini, J. Vinten, J. Ayres, G. Baker, J. Clayton-Smith, H. Coyle, A. Fryer, J. Gorry, J. Gregg, G. Mawer, P. Nicolaides, L. Pickering, L. Tunnicliffe, and D. W. Chadwick, 'The Longer Term Outcome of Children Born to Mothers with Epilepsy', *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 75 (2004), 1575-83.
- 3 D. A. Adedinsewo, D. J. Thurman, Y. H. Luo, R. S. Williamson, O. A. Odewole, and G. P. Oakley, Jr., 'Valproate Prescriptions for Nonepilepsy Disorders in Reproductive-Age Women', *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol*, 97 (2013), 403-8.
- 4 Felleskatalogen AS, 'Orfiril'(2013) <<http://www.felleskatalogen.no/medisin/>> [Accessed Sep 6. 2013].
- 5 APA: American Psycjiatric Association, 'Adhd' <<http://www.psychiatry.org/adhd>> [Accessed 26.09.2013].
- 6 Folkehelseinstituttet. Astrid Sofie Overn Kolden, (2013).
- 7 V. Bambini-Junior, L. Rodrigues, G. A. Behr, J. C. Moreira, R. Riesgo, and C. Gottfried, 'Animal Model of Autism Induced by Prenatal Exposure to Valproate: Behavioral Changes and Liver Parameters', *Brain Res*, 1408 (2011), 8-16.
- 8 D. Battino, T. Tomson, E. Bonizzoni, J. Craig, D. Lindhout, A. Sabers, E. Perucca, and F. Vajda, 'Seizure Control and Treatment Changes in Pregnancy: Observations from the Eurap Epilepsy Pregnancy Registry', *Epilepsia*, 54 (2013), 1621-7.
- 9 C. Betancur, T. Sakurai, and J. D. Buxbaum, 'The Emerging Role of Synaptic Cell-Adhesion Pathways in the Pathogenesis of Autism Spectrum Disorders', *Trends Neurosci*, 32 (2009), 402-12.
- 10 R. L. Bromley, G. E. Mawer, M. Briggs, C. Cheyne, J. Clayton-Smith, M. Garcia-Finana, R. Kneen, S. B. Lucas, R. Shallcross, and G. A. Baker, 'The Prevalence of Neurodevelopmental Disorders in Children Prenatally Exposed to Antiepileptic Drugs', *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 84 (2013), 637-43.
- 11 R. L. Bromley, G. Mawer, J. Love, J. Kelly, L. Purdy, L. McEwan, M. Briggs, J. Clayton-Smith, X. Shi, and G. A. Baker, 'Early Cognitive Development in Children Born to Women with Epilepsy: A Prospective Report', *Epilepsia*, 51 (2010), 2058-65.
- 12 Y. H. Chen, H. Y. Chiou, H. C. Lin, and H. L. Lin, 'Affect of Seizures During Gestation on Pregnancy Outcomes in Women with Epilepsy', *Arch Neurol*, 66 (2009), 979-84.
- 13 J. Christensen, T. K. Gronborg, M. J. Sorensen, D. Schendel, E. T. Parner, L. H. Pedersen, and M. Vestergaard, 'Prenatal Valproate Exposure and Risk of Autism Spectrum Disorders and Childhood Autism', *Jama*, 309 (2013), 1696-703.
- 14 A. L. Christianson, N. Chesler, and J. G. Kromberg, 'Fetal Valproate Syndrome: Clinical and Neuro-Developmental Features in Two Sibling Pairs', *Dev Med Child Neurol*, 36 (1994), 361-9.
- 15 M. J. Cohen, K. J. Meador, N. Browning, G. A. Baker, J. Clayton-Smith, L. A. Kalayjian, A. Kanner, J. D. Liporace, P. B. Pennell, M. Privitera, and D. W. Loring, 'Fetal Antiepileptic Drug Exposure: Motor, Adaptive, and Emotional/Behavioral Functioning at Age 3 Years', *Epilepsy Behav*, 22 (2011), 240-6.

- 16 M. J. Cohen, K. J. Meador, N. Browning, R. May, G. A. Baker, J. Clayton-Smith, L. A. Kalayjian, A. Kanner, J. D. Liporace, P. B. Pennell, M. Privitera, and D. W. Loring, 'Fetal Antiepileptic Drug Exposure: Adaptive and Emotional/Behavioral Functioning at Age 6years', *Epilepsy Behav* (2013).
- 17 C. Cummings, M. Stewart, M. Stevenson, J. Morrow, and J. Nelson, 'Neurodevelopment of Children Exposed in Utero to Lamotrigine, Sodium Valproate and Carbamazepine', *Arch Dis Child*, 96 (2011), 643-7.
- 18 J. C. Dean, H. Hailey, S. J. Moore, D. J. Lloyd, P. D. Turnpenny, and J. Little, 'Long Term Health and Neurodevelopment in Children Exposed to Antiepileptic Drugs before Birth', *J Med Genet*, 39 (2002), 251-9.
- 19 Drugs.com, 'Valproate: Bilde Av Valproatmolekyl'.
- 20 D. Dufour-Rainfray, P. Vourc'h, A. M. Le Guisquet, L. Garreau, D. Ternant, S. Bodard, E. Jaumain, Z. Gulhan, C. Belzung, C. R. Andres, S. Chalon, and D. Guilloteau, 'Behavior and Serotonergic Disorders in Rats Exposed Prenatally to Valproate: A Model for Autism', *Neurosci Lett*, 470 (2010), 55-9.
- 21 K. Eriksson, K. Viinikainen, A. Monkkonen, M. Aikia, P. Nieminen, S. Heinonen, and R. Kalviainen, 'Children Exposed to Valproate in Utero--Population Based Evaluation of Risks and Confounding Factors for Long-Term Neurocognitive Development', *Epilepsy Res*, 65 (2005), 189-200.
- 22 FDA, 'Valproate Anti-Seizure Products Contraindicated for Migraine Prevention in Pregnant Women Due to Decreased Iq Scores in Exposed Children', U.S. Food and Drug Administration
- (2013) <<http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm350684.htm>> [Accessed 27.092013.
- 23 Folkehelseinstituttet, <<http://www.reseptregisteret.no/Prevalens.aspx>> [Accessed 22.09 2013].
- 24 E. Fombonne, 'Epidemiological Surveys of Autism and Other Pervasive Developmental Disorders: An Update', *J Autism Dev Disord*, 33 (2003), 365-82.
- 25 C. Frisch, K. Husch, F. Angenstein, A. Kudin, W. Kunz, C. E. Elger, and C. Helmstaedter, 'Dose-Dependent Memory Effects and Cerebral Volume Changes after in Utero Exposure to Valproate in the Rat', *Epilepsia*, 50 (2009), 1432-41.
- 26 E. Gaily, E. Kantola-Sorsa, and M. L. Granstrom, 'Intelligence of Children of Epileptic Mothers', *J Pediatr*, 113 (1988), 677-84.
- 27 E. Gaily, E. Kantola-Sorsa, V. Hiilesmaa, M. Isoaho, R. Matila, M. Kotila, T. Nylund, A. Bardy, E. Kaaja, and M. L. Granstrom, 'Normal Intelligence in Children with Prenatal Exposure to Carbamazepine', *Neurology*, 62 (2004), 28-32.
- 28 M. J. Gandal, J. C. Edgar, R. S. Ehrlichman, M. Mehta, T. P. Roberts, and S. J. Siegel, 'Validating Gamma Oscillations and Delayed Auditory Responses as Translational Biomarkers of Autism', *Biol Psychiatry*, 68 (2010), 1100-6.
- 29 Y. Hara, Y. Maeda, S. Kataoka, Y. Ago, K. Takuma, and T. Matsuda, 'Effect of Prenatal Valproic Acid Exposure on Cortical Morphology in Female Mice', *J Pharmacol Sci*, 118 (2012), 543-6.
- 30 C. L. Harden, K. J. Meador, P. B. Pennell, W. A. Hauser, G. S. Gronseth, J. A. French, S. Wiebe, D. Thurman, B. S. Koppel, P. W. Kaplan, J. N. Robinson, J. Hopp, T. Y. Ting, B. Gidal, C. A. Hovinga, A. N. Wilner, B. Vazquez, L. Holmes, A. Krumholz, R. Finnell, D. Hirtz, and C. Le Guen, 'Practice Parameter Update: Management Issues for Women with Epilepsy--Focus on Pregnancy (an Evidence-Based Review): Teratogenesis and Perinatal Outcomes: Report of the Quality Standards Subcommittee and Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American

- Academy of Neurology and American Epilepsy Society', *Neurology*, 73 (2009), 133-41.
- 31 W. A. Hauser, J. F. Annegers, and W. A. Rocca, 'Descriptive Epidemiology of Epilepsy: Contributions of Population-Based Studies from Rochester, Minnesota', *Mayo Clin Proc*, 71 (1996), 576-86.
- 32 T. Hirano, K. Fujioka, M. Okada, H. Iwasa, and S. Kaneko, 'Physical and Psychomotor Development in the Offspring Born to Mothers with Epilepsy', *Epilepsia*, 45 Suppl 8 (2004), 53-7.
- 33 Pashute K. Holowenko H, 'Adhd in Schools: A Survey of Prevalence and Coherence across a Local Uk Population', *Educ Psychol pract* (2000), 181-90.
- 34 P. Howlin, and A. Asgharian, 'The Diagnosis of Autism and Asperger Syndrome: Findings from a Survey of 770 Families', *Dev Med Child Neurol*, 41 (1999), 834-9.
- 35 S. Idring, D. Rai, H. Dal, C. Dalman, H. Sturm, E. Zander, B. K. Lee, E. Serlachius, and C. Magnusson, 'Autism Spectrum Disorders in the Stockholm Youth Cohort: Design, Prevalence and Validity', *PLoS One*, 7 (2012), e41280.
- 36 Marianne Greer Swank Jana Aupperlee, My Lien, & Andrea Ripinski, 'Dsm-Iv Diagnosis of Adhd', Michigan State Univerity, (<<https://www.msu.edu/course/cep/888/ADHD%20files/DSM-IV.htm>> [Accessed 26.09.2013].
- 37 J. Jentink, M. A. Loane, H. Dolk, I. Barisic, E. Garne, J. K. Morris, and L. T. de Jong-van den Berg, 'Valproic Acid Monotherapy in Pregnancy and Major Congenital Malformations', *N Engl J Med*, 362 (2010), 2185-93.
- 38 C. P. Johnson, and S. M. Myers, 'Identification and Evaluation of Children with Autism Spectrum Disorders', *Pediatrics*, 120 (2007), 1183-215.
- 39 S. Kataoka, K. Takuma, Y. Hara, Y. Maeda, Y. Ago, and T. Matsuda, 'Autism-Like Behaviours with Transient Histone Hyperacetylation in Mice Treated Prenatally with Valproic Acid', *Int J Neuropsychopharmacol*, 16 (2013), 91-103.
- 40 K. C. Kim, P. Kim, H. S. Go, C. S. Choi, S. I. Yang, J. H. Cheong, C. Y. Shin, and K. H. Ko, 'The Critical Period of Valproate Exposure to Induce Autistic Symptoms in Sprague-Dawley Rats', *Toxicol Lett*, 201 (2011), 137-42.
- 41 U. Kini, N. Adab, J. Vinten, A. Fryer, and J. Clayton-Smith, 'Dysmorphic Features: An Important Clue to the Diagnosis and Severity of Fetal Anticonvulsant Syndromes', *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*, 91 (2006), F90-5.
- 42 M. Kuwagata, T. Ogawa, S. Shioda, and T. Nagata, 'Observation of Fetal Brain in a Rat Valproate-Induced Autism Model: A Developmental Neurotoxicity Study', *Int J Dev Neurosci*, 27 (2009), 399-405.
- 43 E Taubøll L Gjerstad, 'Hva Er Epilepsi'2003) <<http://tidsskriftet.no/article/811508>> [Accessed 24.09.2013.
- 44 Norsk elektronisk legehåndbok, 'Antiepileptika', (2013).
- 45 ———, 'Epilepsi', Norsk Elektronisk Legehåndbok, (2013) <<http://legehandboka.no/nevrologi/tilstander-og-sykdommer/kramper/epilepsi-2485.html>>.
- 46 ———, 'Gjennomgripende Utviklingsforstyrrelser'2013) <<http://legehandboka.no/barnpsykiatri/tilstander-og-sykdommer/utviklingsforstyrrelser/gjennomgripende-utviklingsforstyrrelser-1046.html>> [Accessed 24.09.2013.
- 47 Legemiddelhåndboken, 'Valproat', (2013).
- 48 Eirik Helseth Leif Gjerstad, Terje Rootwelt, ed., *Nevrologi Og Nevrokirurgi Fra Barn Til Voksen*. 5 edn (Forlaget Vett & Viten, 2010), p. 702.

- 49 K. Markram, T. Rinaldi, D. La Mendola, C. Sandi, and H. Markram, 'Abnormal Fear Conditioning and Amygdala Processing in an Animal Model of Autism', *Neuropsychopharmacology*, 33 (2008), 901-12.
- 50 K. M. McVeary, W. D. Gaillard, J. VanMeter, and K. J. Meador, 'A Prospective Study of Cognitive Fluency and Originality in Children Exposed in Utero to Carbamazepine, Lamotrigine, or Valproate Monotherapy', *Epilepsy Behav*, 16 (2009), 609-16.
- 51 K. J. Meador, G. A. Baker, N. Browning, M. J. Cohen, R. L. Bromley, J. Clayton-Smith, L. A. Kalayjian, A. Kanner, J. D. Liporace, P. B. Pennell, M. Privitera, and D. W. Loring, 'Fetal Antiepileptic Drug Exposure and Cognitive Outcomes at Age 6 Years (Nead Study): A Prospective Observational Study', *Lancet Neurol*, 12 (2013), 244-52.
- 52 K. J. Meador, G. A. Baker, N. Browning, M. J. Cohen, J. Clayton-Smith, L. A. Kalayjian, A. Kanner, J. D. Liporace, P. B. Pennell, M. Privitera, and D. W. Loring, 'Foetal Antiepileptic Drug Exposure and Verbal Versus Non-Verbal Abilities at Three Years of Age', *Brain*, 134 (2011), 396-404.
- 53 K. Meador, M. W. Reynolds, S. Crean, K. Fahrbach, and C. Probst, 'Pregnancy Outcomes in Women with Epilepsy: A Systematic Review and Meta-Analysis of Published Pregnancy Registries and Cohorts', *Epilepsy Res*, 81 (2008), 1-13.
- 54 M. V. Mehta, M. J. Gandal, and S. J. Siegel, 'Mglur5-Antagonist Mediated Reversal of Elevated Stereotyped, Repetitive Behaviors in the Vpa Model of Autism', *PLoS One*, 6 (2011), e26077.
- 55 S. J. Moore, P. Turnpenny, A. Quinn, S. Glover, D. J. Lloyd, T. Montgomery, and J. C. Dean, 'A Clinical Study of 57 Children with Fetal Anticonvulsant Syndromes', *J Med Genet*, 37 (2000), 489-97.
- 56 R. Mychasiuk, S. Richards, A. Nakahashi, B. Kolb, and R. Gibb, 'Effects of Rat Prenatal Exposure to Valproic Acid on Behaviour and Neuro-Anatomy', *Dev Neurosci*, 34 (2012), 268-76.
- 57 C. Nadebaum, V. A. Anderson, F. Vajda, D. C. Reutens, S. Barton, and A. G. Wood, 'Language Skills of School-Aged Children Prenatally Exposed to Antiepileptic Drugs', *Neurology*, 76 (2011), 719-26.
- 58 C. Nadebaum, V. Anderson, F. Vajda, D. Reutens, S. Barton, and A. Wood, 'The Australian Brain and Cognition and Antiepileptic Drugs Study: Iq in School-Aged Children Exposed to Sodium Valproate and Polytherapy', *J Int Neuropsychol Soc*, 17 (2011), 133-42.
- 59 C. Nadebaum, V. Anderson, F. Vajda, D. Reutens, and A. Wood, 'Neurobehavioral Consequences of Prenatal Antiepileptic Drug Exposure', *Dev Neuropsychol*, 37 (2012), 1-29.
- 60 M. Narita, A. Oyabu, Y. Imura, N. Kamada, T. Yokoyama, K. Tano, A. Uchida, and N. Narita, 'Nonexploratory Movement and Behavioral Alterations in a Thalidomide or Valproic Acid-Induced Autism Model Rat', *Neurosci Res*, 66 (2010), 2-6.
- 61 ADHD Norge, 'Ad/Hd Hovedtrekk'2013)
<<http://www.adhdnorge.no/index.asp?id=26082>>.
- 62 P. B. Pennell, 'Pregnancy, Epilepsy, and Women's Issues', *Continuum (Minneapolis)*, 19 (2013), 697-714.
- 63 Centers for Disease Control and Prevention, 'Autism Spectrum Disorders, Data and Statistics', CDC: Centers for Disease Control and Prevention, ([Accessed 26.09.2013.
- 64 A. D. Rasalam, H. Hailey, J. H. Williams, S. J. Moore, P. D. Turnpenny, D. J. Lloyd, and J. C. Dean, 'Characteristics of Fetal Anticonvulsant Syndrome Associated Autistic Disorder', *Dev Med Child Neurol*, 47 (2005), 551-5.

- 65 T. L. Reisinger, M. Newman, D. W. Loring, P. B. Pennell, and K. J. Meador, 'Antiepileptic Drug Clearance and Seizure Frequency During Pregnancy in Women with Epilepsy', *Epilepsy Behav*, 29 (2013), 13-18.
- 66 National Center for Advancing Translational Sciences (NCATS): Office of Rare Diseases Research, 'Fetal Valproate Syndrom', National Institutes of Health, (2010) <<http://rarediseases.info.nih.gov/gard/5447/fetal-valproate-syndrome/resources/1>>.
- 67 F. I. Rouillet, J. K. Lai, and J. A. Foster, 'In Utero Exposure to Valproic Acid and Autism--a Current Review of Clinical and Animal Studies', *Neurotoxicol Teratol*, 36 (2013), 47-56.
- 68 F. I. Rouillet, L. Wollaston, D. Decatanzaro, and J. A. Foster, 'Behavioral and Molecular Changes in the Mouse in Response to Prenatal Exposure to the Anti-Epileptic Drug Valproic Acid', *Neuroscience*, 170 (2010), 514-22.
- 69 T. Schneider, and R. Przewlocki, 'Behavioral Alterations in Rats Prenatally Exposed to Valproic Acid: Animal Model of Autism', *Neuropsychopharmacology*, 30 (2005), 80-9.
- 70 R. Shallcross, R. L. Bromley, B. Irwin, L. J. Bonnett, J. Morrow, and G. A. Baker, 'Child Development Following in Utero Exposure: Levetiracetam Vs Sodium Valproate', *Neurology*, 76 (2011), 383-9.
- 71 Gjevik E. Sponheim E., 'Gjennomgripende Utviklingsforstyrrelser (Autismespekterforstyrrelser) ', Norsk barne- og ungdomspsykiatrisk forening - DNL, (2010) <[http://legeforeningen.no/Fagmed/Norsk-barne--og-ungdomspsykiatrisk-forening/Nyheter/Den-nye-veilederen-er-endelig-klar/Faglig-veileder-for-barne-og-ungdomspsykiatri/Del-2/f-84-gjennomgripende-utviklingsforstyrrelser-autismespekterforstyrrelser-/-](http://legeforeningen.no/Fagmed/Norsk-barne--og-ungdomspsykiatrisk-forening/Nyheter/Den-nye-veilederen-er-endelig-klar/Faglig-veileder-for-barne-og-ungdomspsykiatri/Del-2/f-84-gjennomgripende-utviklingsforstyrrelser-autismespekterforstyrrelser-/)> [Accessed 26.09.2013].
- 72 Camilla Stoltenberg, 'Kohortstudie'2009) <<http://sml.snl.no/kohortstudie>>.
- 73 L. Sui, and M. Chen, 'Prenatal Exposure to Valproic Acid Enhances Synaptic Plasticity in the Medial Prefrontal Cortex and Fear Memories', *Brain Res Bull*, 87 (2012), 556-63.
- 74 T. Tomson, D. Battino, E. Bonizzoni, J. Craig, D. Lindhout, A. Sabers, E. Perucca, and F. Vajda, 'Dose-Dependent Risk of Malformations with Antiepileptic Drugs: An Analysis of Data from the Eurap Epilepsy and Pregnancy Registry', *Lancet Neurol*, 10 (2011), 609-17.
- 75 UpToDate.com, 'Valproate'2013) <http://www.uptodate.com/contents/valproate-drug-information?detectedLanguage=en&source=search_result&search=valproate&selectedTitle=1%7E150&provider=noProvider>.
- 76 F. J. Vajda, A. Hitchcock, J. Graham, T. O'Brien, C. Lander, and M. Eadie, 'The Australian Register of Antiepileptic Drugs in Pregnancy: The First 1002 Pregnancies', *Aust N Z J Obstet Gynaecol*, 47 (2007), 468-74.
- 77 'Valproate: A New Cause of Birth Defects--Report from Italy and Follow-up from France', *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*, 32 (1983), 438-9.
- 78 G. Veiby, A. K. Daltveit, S. Schjolberg, C. Stoltenberg, A. S. Oyen, S. E. Vollset, B. A. Engelsen, and N. E. Gilhus, 'Exposure to Antiepileptic Drugs in Utero and Child Development: A Prospective Population-Based Study', *Epilepsia*, 54 (2013), 1462-72.
- 79 J. Vinten, N. Adab, U. Kini, J. Gorry, J. Gregg, and G. A. Baker, 'Neuropsychological Effects of Exposure to Anticonvulsant Medication in Utero', *Neurology*, 64 (2005), 949-54.
- 80 Wikipedia, 'Sodium Valproate: Bilde Av Valproat-Molekyl' <http://en.wikipedia.org/wiki/Sodium_valproate>.

- 81 G. Williams, J. King, M. Cunningham, M. Stephan, B. Kerr, and J. H. Hersh, 'Fetal Valproate Syndrome and Autism: Additional Evidence of an Association', *Dev Med Child Neurol*, 43 (2001), 202-6.
- 82 P. G. Williams, and J. H. Hersh, 'A Male with Fetal Valproate Syndrome and Autism', *Dev Med Child Neurol*, 39 (1997), 632-4.
- 83 Y. Zhang, Y. Sun, F. Wang, Z. Wang, Y. Peng, and R. Li, 'Downregulating the Canonical Wnt/Beta-Catenin Signaling Pathway Attenuates the Susceptibility to Autism-Like Phenotypes by Decreasing Oxidative Stress', *Neurochem Res*, 37 (2012), 1409-19.

Vedlegg A⁶

Datakilde: Reseptregisteret, Nasjonalt folkehelseinstitutt

Tabell 1

Antall individer (kvinner i alderen 15-44 år) som har fått minst én utlevering av ATC kode N03AG01 på blåreseptordningen §2 og §3a (tidligere §9 og §10a) med ICD diagnosekode G40 eller ICPC diagnosekode N88 i perioden 2008-2012, eller på refusjonspunkt 7 i perioden 2004-2008 i henhold til gammel refusjonsordning.

Bare individer med fullt fødselsnummer er med i tallmaterialet.

Diagnose: Epilepsi

ATC kode	År	Antall individer
N03AG01 - Valproic acid	2004	1797
	2005	1692
	2006	1629
	2007	1544
	2008	1545
	2009	1450
	2010	1419
	2011	1361
	2012	1321

Tabell 2

Antall individer (kvinner i alderen 15-44 år) som har fått minst én utlevering av ATC kode N03AG01 på blåreseptordningen §2 og §3a (tidligere §9 og §10a) med ICD diagnosekode -F3 eller ICPC diagnosekode -73 i perioden 2008-2012, eller på refusjonspunkt 18 i perioden 2004-2008 i henhold til gammel refusjonsordning.

Bare individer med fullt fødselsnummer er med i tallmaterialet.

Diagnose: Behandlingskrevende forstyrrelse i stemningsleie ved psykisk lidelse

ATC kode	År	Antall individer
N03AG01 - Valproic acid	2004	924
	2005	919
	2006	863
	2007	879
	2008	730
	2009	426
	2010	833
	2011	785
	2012	858