

---

## Valproat og menn – regulering foran evidens?

---

KRONIKK

MARTE HELENE BJØRK

[marte.bjork@uib.no](mailto:marte.bjork@uib.no)

Marte Helene Bjørk er spesialist i nevrologi, overlege ved Nevrologisk avdeling, Haukeland universitetssjukehus og professor ved Universitetet i Bergen. Hun leder BergenBrain forskningsgruppe og er visedirektør ved Norsk senter for hodepineforskning (NorHead). Hun sitter i European Academy of Neurology Scientific Panel on Epilepsy. Forfatteren har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir følgende interessekonflikter: Hun har mottatt forelesningshonorar fra Lundbeck, Pfizer, Abbvie, Eisai, Novartis, Angelini Pharma og Organon, og hun har gitt faglige råd til Lundbeck, Pfizer, Abbvie, Eisai og Jazz Pharmaceuticals.

---

### **Legemiddelmyndighetene har strammet inn bruken av valproat hos menn på grunn av bekymring for nevroutviklingsforstyrrelser hos barna deres. Nye analyser reiser spørsmål om anbefalingene var riktige.**

Valproat brukes mot epilepsi, bipolar lidelse og migrene, lidelser som ofte rammer personer i en alder der familieplanlegging er aktuelt. Samtidig er legemiddelet svært fosterskadelig ved bruk under graviditet, og behandling av fertile kvinner er derfor strengt regulert. I 2024 sendte legemiddelmyndighetene i Europa (EMA) ut nye advarsler mot medikamentet, men denne gangen rettet mot menn [\(1\)](#).

Bakgrunnen var skandinaviske registerdata som antydte at bruk av valproat under spermatogenesis kunne gi om lag 50 % økt risiko for autisme eller andre nevroutviklingsforstyrrelser hos barn [\(2\)](#). Direktoratet for medisinske produkter påla leger i Norge å informere pasientene om risikoen og å vurdere alternative behandlinger hos menn som planla å bli fedre [\(3\)](#). Brukere skal heller ikke donere sæd [\(3\)](#).

*«Hvorfor reagerte EMA så sterkt på et enkeltstående og kontroversielt sikkerhetssignal? Forklaringen ligger trolig i valproats særskilte historie»*

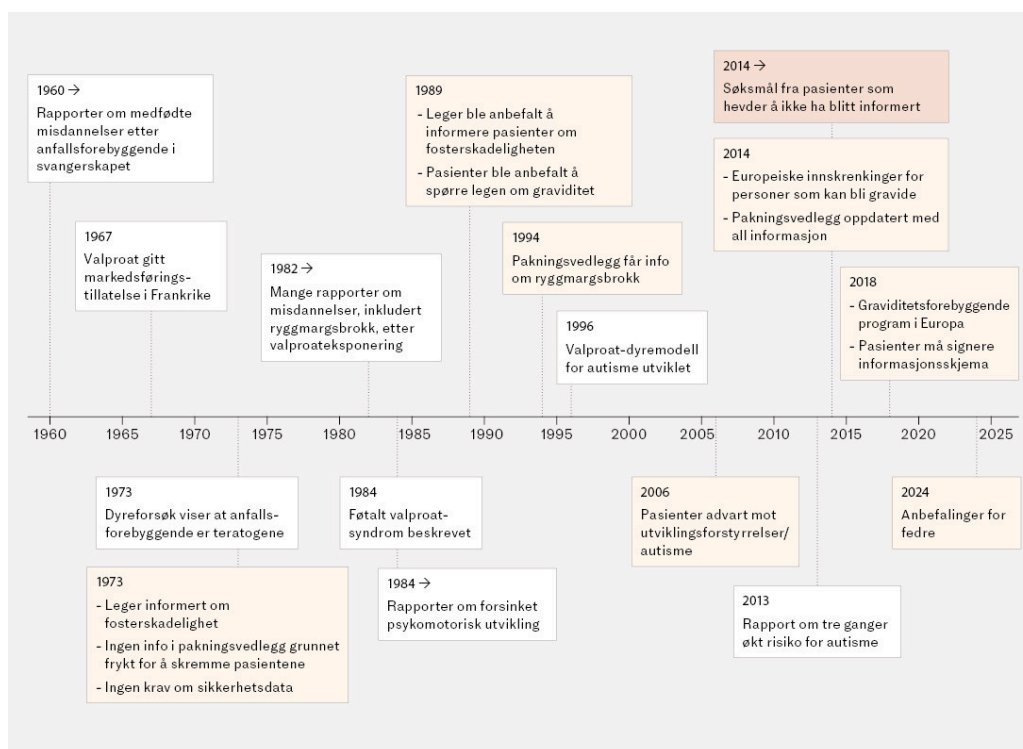
I enkelte land var anbefalingene strengere. I England måtte to spesialister uavhengig konkludere med at valproat var den beste behandlingen før preparatet kunne forskrives (4). De uventede anbefalingene utløste umiddelbart kritikk fra fagmiljøene, som advarte mot farene ved seponering og pekte på mulige konfunderende faktorer samt at risikoen kunne skyldes genetiske forhold (4–6). Kritikken ble forsterket av at dataene som lå til grunn for anbefalingene, var upubliserte, og at myndighetenes rapporter i liten grad var tilgjengelige (6–8).

Funn om mulig reproduksjonstoksisitet ved legemidler publiseres jevnlig, men fører sjelden til regulatoriske anbefalinger. At far kan overføre legemiddelbivirkninger til barnet, var nytt og i seg selv omstridt (6). Hvorfor reagerte EMA så sterkt på et enkeltstående og kontroversielt sikkerhetssignal? Forklaringen ligger trolig i valproats særskilte historie.

---

## **Informere eller ikke informere?**

Allerede da valproat ble introdusert på europeiske markeder på 1970-tallet, visste legemiddelmyndighetene at stoffet var fosterskadelig hos dyr, og det kom raskt vitenskapelige rapporter om ryggmargsbrokk og forsinket utvikling hos barn av kvinnelige brukere (figur 1). Føtalt valproatsyndrom ble beskrevet i 1984 (9). Risikoen ble kommunisert til forskrivende leger, men ikke til pasientene via pakningsvedlegg. Legemiddelmyndighetene anbefalte heller ikke å legge om behandlingen før svangerskap. Rådgivende eksperter mente at direkte pasientinformasjon kunne medføre frykt og manglende medikamentetterlevelse, og at det var bedre at pasientene fikk informasjon via behandler (9).



**Figur 1** Tidslinje for faglig innsikt om reproduksjonstoksisitet av valproat og legemiddelmyndighetenes regulering av forskrivning (9). Hvide bokser: evidens for fosterskader, gule bokser: regulatoriske anbefalinger.

*«Allerede da valproat ble introdusert på europeiske markeder på 1970-tallet, visste legemiddelmyndighetene at stoffet var fosterskadelig hos dyr, og det kom raskt vitenskapelige rapporter om ryggmargsbrokk og forsinket utvikling hos barn av kvinnelige brukere»*

Myndighetene stilte heller ikke krav om ytterligere sikkerhetsdata. Selv ikke etter at dyrestudier på 90-tallet viste autismlignende atferd etter *in utero*-eksponering for valproat, ble det stilt krav om systematiske studier av risiko for gravide (9). Denne oppdagelsen, at drektige hunnmus eksponert for valproat fødte avkom med autistiske trekk, ga opphav til «valproatmodellen for autisme», som raskt ble tatt i utstrakt bruk blant atferdsforskere. Innsikten bidro imidlertid ikke til økt oppmerksomhet om reproduksjonssikkerhet for mennesker.

Legemiddelmyndighetenes intensjon var at legen skulle fortelle pasienten om risikoen ved bruk av valproat. I praksis ble imidlertid mange kvinner aldri informert og brukte legemiddelet i høye doser under svangerskap (9). Informasjon i pakningsvedlegget om at valproat ikke var anbefalt under graviditet, kom først etter 2004 (9). Risikoen, og kravene om å informere kvinner, ble først tydelig kommunisert av legemiddelmyndighetene i årene 2012–15, etter at studier viste at barn eksponert i fosterlivet hadde om lag 9–25 % risiko for medfødte misdannelser, to- til femdoblet risiko for autismlidelser og i gjennomsnitt ti poeng lavere IQ enn ikke-eksponerte barn (10). Informasjonstiltakene førte dessverre i begrenset grad til at budskapet nådde brukerne (11), og tre år senere innførte EMA et omfattende

graviditetsforebyggende program for brukere av valproat (11). Valproat skal ikke brukes av jenter og kvinner i fertil alder, med mindre andre behandlinger ikke er effektive eller ikke har blitt tolerert. Brukerne må følges av spesialist, benytte svært sikker prevensjon, ta graviditetstest og fylle ut årlige risikovurderingsskjemaer der helsepersonell skal gjennomgå fastsatte informasjonspunkter med pasienten.

I årene etter fulgte rettssaker mot produsentene, myndigheter og enkeltleger. I Frankrike har 1 660 pasienter mottatt nær 80 millioner euro i erstatning. Legemiddelselskapene har blitt dømt til å betale erstatning, men argumenter med at de har informert *leger* om fosterskaderisiko siden 80-tallet, og at det er myndighetene som avgjør hvilke opplysninger som inkluderes i produktinformasjon til pasienter (12). I Storbritannia vurderes statlig millionkompensasjon til opptil 20 000 personer med antatte valproatskader (13).

---

## Så kom fedrene i søkelyset

Under EMAs sikkerhetsvurdering i 2018 kom det også bekymringsmeldinger om nevroutviklingsforstyrrelser og misdannelser hos barn der far hadde brukt valproat. Kunne legemiddelet påvirke barnets utvikling via sæd? EMAs eksperter mente det var mulig. De viste blant annet til dyrestudier der epigenetiske endringer i spermier fra valproatbehandlede hannmus ble overført til fosteret (14).

EMA påla produsentene å undersøke risikoen og godkjente studiedesignet som skulle brukes. Norge ble valgt som ett av studielandene fordi vi har pålitelige registre der fars legemiddelbruk kan kobles til barnets utvikling. Resultatrapporten beskrev nevroutviklingsforstyrrelser hos 5 % av barn der far hadde hentet ut valproat på apoteket under spermatogenesisen, mens en så det samme hos 3 % der far hentet ut lamotrigin eller levetiracetam (hasardratio (HR) 1,5 (95 % konfidensintervall (KI) 1,1 til 2,1) (8). Etter lukkede konsultasjoner med berørte parter publiserte legemiddelmyndighetene i Europa de nye regulatoriske anbefalingene (1).

*«Mens reguleringen av valproatbruk hos kvinner kom sent og var for passiv, framstår anbefalingene for menn som overdimensjonerte i lys av det begrensede vitenskapelige grunnlaget»*

Men var de skandinaviske resultatene i den myndighetsbestilte rapporten fra 2023 korrekte? Uavhengige analyser fra Norge (15, 16), Sverige (15), Danmark (17) og Taiwan (16) har ikke kunnet reprodusere en økt risiko. Samlet HR i en metaanalyse var 1,1 (95 % KI 0,9 til 1,3) (18). I en myndighetsbestilt analyse av franske helseregistre ble det funnet en lett økt risiko (HR 1,2; 95 % KI 1,1 til 1,4), med stor variasjon mellom undergruppene, der enkelte grupper hadde betydelig høyere risiko (19). Hvorfor studiene gir ulike resultater, er uklart, ettersom datagrunnlaget er relativt likt. EMA har igangsatt nye studier for å undersøke metodologiske aspekter.

Valproatprosessen reiser prinsipielle spørsmål om hvilken evidens som er nødvendig for regulatoriske anbefalinger, og hvordan tiltak kan sikre at pasientinformasjon når fram. Mens reguleringen av valproatbruk hos kvinner kom sent og var for passiv, framstår anbefalingene for menn som overdimensjonerte i lys av det begrensede vitenskapelige grunnlaget. Responsen er også paradoksalt med tanke på at det mangler systematiske sikkerhetsdata for en rekke andre legemidler som også brukes av gravide, og der enkeltstudier har funnet mulige funn på reproduksjonstoksisitet.

For å sikre trygg behandling av framtidige foreldre er det avgjørende at legemiddelmyndighetene nå sikrer en bred, systematisk og forutsigbar sikkerhetsovervåkning av legemidler, transparente regulatoriske prosesser (7) og god kommunikasjon med forskrivere.

---

## LITTERATUR

1. European Medicines Agency. Potential risk of neurodevelopmental disorders in children born to men treated with valproate medicines: PRAC recommends precautionary measures. <https://www.ema.europa.eu/en/news/potential-risk-neurodevelopmental-disorders-children-born-men-treated-valproate-medicines-prac-recommends-precautionary-measures> Lest 20.4.2026.
2. IQVIA. A post-authorisation safety study (PASS) to evaluate the paternal exposure to valproate and the risk of neurodevelopmental disorders including autism spectrum disorder as well as congenital abnormalities in offspring – a population-based retrospective study. Stand Alone Abstract V2.0 2023. <https://catalogues.ema.europa.eu/node/3611/administrative-details> Lest 20.4.2026.
3. Direktoratet for Medisinske produkter (DMP). Mulig risiko for nevroutviklingsforstyrrelser hos barn med fedre behandlet med valproat de 3 siste månedene før unnfangelse. <https://www.dmp.no/nyheter/mulig-risiko-for-nevroutviklingsforstyrrelser-hos-barn-med-fedre-behandlet-med-valproat-de-3-siste-manedene-for-unnfangelse> Lest 20.4.2026.
4. Berkovic SF, Perucca E. Restricting valproate prescribing in men: wisdom or folly? *Pract Neurol* 2024; 24: 178–9. [PubMed][CrossRef]
5. Garey JD, Damkier P, Scialli AR et al. Paternal Valproate Treatment and Risk of Childhood Neurodevelopmental Disorders: Precautionary Regulatory Measures Are Insufficiently Substantiated. *Birth Defects Res* 2024; 116: e2392. [PubMed][CrossRef]
6. Angus-Leppan H, Arkell R, Watkins L et al. New valproate regulations, informed choice and seizure risk. *J Neurol* 2024; 271: 5671–86. [PubMed][CrossRef]
7. Damkier P, Shechtman S, Diav-Citrin O et al. Drifting Too Far From Shore: Paternal Valproate Statement by the European Medicines Agency (EMA).

Pharmacoepidemiol Drug Saf 2024; 33: e70016. [PubMed][CrossRef]

8. European Medicines Agency (EMA). PRAC non-interventional imposed PASS final study report assessment report: Valproate and related substances (EMA/H/N/PSR/J/0043).

[https://www.ema.europa.eu/en/documents/other/valproate-prac-non-interventional-imposed-pass-final-study-report-assessment-report-emea-h-n-psr-j-0043\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/other/valproate-prac-non-interventional-imposed-pass-final-study-report-assessment-report-emea-h-n-psr-j-0043_en.pdf) Lest 20.4.2026.

9. Independent Medicines and Medical Devices Safety Review. First Do No Harm, The report of the Independent Medicines and Medical Devices Safety Review.

[https://www.immdsreview.org.uk/downloads/IMMDSReview\\_Web.pdf](https://www.immdsreview.org.uk/downloads/IMMDSReview_Web.pdf) Lest 20.4.2026.

10. Bjørk MH, Cukiert C, Nucera B et al. Management of reproductive risks in people with epilepsy. *Lancet Neurol* 2025; 24: 601–13. [PubMed][CrossRef]

11. European Medicines Agency (EMA). New measures to avoid valproate exposure in pregnancy endorsed. Member State representatives agree new restrictions and pregnancy prevention programme.

<https://www.ema.europa.eu/en/news/new-measures-avoid-valproate-exposure-pregnancy-endorsed> Lest 20.4.2026.

12. Sanofi. Statement on Depakine. Pressemelding 30.8.2022.

[https://www.sanofi.com/assets/dotcom/pages/docs/our-company/social-impact/responsible-business-values/information-on-sodium-valproate/20220830\\_statement-on-depakine.pdf](https://www.sanofi.com/assets/dotcom/pages/docs/our-company/social-impact/responsible-business-values/information-on-sodium-valproate/20220830_statement-on-depakine.pdf) Lest 20.4.2026.

13. Hughes H. The Hughes report: Options for redress for those harmed by valproate and pelvic mesh.

[https://www.patientsafetycommissioner.org.uk/wp-content/uploads/2024/02/14.385\\_DHSC\\_OPSSC-Redress-Report.pdf](https://www.patientsafetycommissioner.org.uk/wp-content/uploads/2024/02/14.385_DHSC_OPSSC-Redress-Report.pdf) Lest 20.4.2026.

14. European Medicines Agency (EMA). Assessment report. Referral under Article 31 of Directive 2001/83/EC. Medicinal products containing substances related to valproate.

[https://www.ema.europa.eu/en/documents/referral/valproate-article-31-referral-prac-assessment-report\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/referral/valproate-article-31-referral-prac-assessment-report_en.pdf) Lest 20.4.2026.

15. Razaz N, Soderling J, Tomson T et al. Risk of neurodevelopmental disorders associated with paternal use of valproate during spermatogenesis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2026; jnnp-2025-337441. [PubMed][CrossRef]

16. Meng LC, van Gelder MMHJ, Chuang HM et al. Valproate Use by Fathers and Risk of Neurodevelopmental Disorders in Children. *NEJM Evid* 2026; 5: a2500254. [PubMed][CrossRef]

17. Christensen J, Trabjerg BB, Dreier JW. Risk of Neurodevelopmental Disorders and Paternal Use of Valproate During Spermatogenesis. *JAMA*

Netw Open 2025; 8: e2512139. [PubMed][CrossRef]

18. Christensen JT, Trabjerg BB, van Gelder MMHJ et al. Risk of neurodevelopmental disorders associated with paternal use of valproate during spermatogenesis: a living meta-analysis—version 1. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2026 doi: 10.1136/jnnp-2026-338454. [PubMed][CrossRef]

19. Botton J, Rios P, Drouin J et al. Exposition paternelle au valproate au cours de la spermatogenèse et risque de troubles neuro-développementaux chez l'enfant. [https://www.epi-phare.fr/app/uploads/2025/11/EPI-PHARE\\_valproate\\_peres\\_TND\\_20251106.pdf](https://www.epi-phare.fr/app/uploads/2025/11/EPI-PHARE_valproate_peres_TND_20251106.pdf) Lest 20.4.2026.

---

Publisert: 26. mai 2026. Tidsskr Nor Legeforen. DOI: 10.4045/tidsskr.26.0246  
Opphavsrett: © Tidsskriftet 2026 Lastet ned fra tidsskriftet.no 17. juni 2026.