

Behandling med valproat under graviditet: beskrivelse af fire cases med føtalt valproatsyndrom

Overlæge Anne Sabers, 1. reservelæge Katja Larsen, overlæge Susanne Blichfeldt, børneneuropsykolog Lene Sahlholdt & molekylærbiolog John Oskær Rasmussen

Epilepsihospitalet i Dianalund

Resume

Introduktion: Valproat er forbundet med en højere risiko for teratogenicitet end andre antiepileptika og kan medføre et alvorligt symptomkompleks – det »føtale valproatsyndrom«. Dette symptomkompleks er karakteriseret ved samtidig forekomst af større og mindre medfødte misdannelser samt forsinket intellektuel udvikling. I denne artikel gives en beskrivelse af syndromet ved fire cases. Endvidere diskuteres risikofaktorer samt muligheden for anvendelse af 677C-T-mutation som genetisk risikomarkør.

Materiale og metoder: Det blev planlagt at foretage en neuropædiatrisk og neuropsykologisk undersøgelse af ni børn med forsinket udvikling fra en forældregruppe, hvor moderen havde fået valproat under graviditeten. Mødrene fik foretaget blodprøve med henblik på screening for 677C-T-mutation.

Resultater: Fire af syv undersøgte børn opfyldte kriterierne for at have føtalt valproatsyndrom. Af de fire mødre var kun en heterozygot for 677C-T-mutation (CT, $n = 1/4$). Ingen var homozygot (TT, $n = 0/4$).

Konklusion: Det føtale valproatsyndrom er et symptomkompleks, som formentlig underdiagnostiseres, og det bør indgå i de diagno-

stiske overvejelser ved udredning af børn med udviklingsforstyrrelser, hvor mødrene har epilepsi. Den undersøgte 677C-T-mutation synes ikke at kunne anvendes som genetisk risikomarkør.

Der fødes årligt ca. 200 børn af kvinder med epilepsi i Danmark, og langt de fleste af disse kvinder har behov for profylaktisk medicinsk behandling under graviditeten. Valg af antiepileptisk behandling under graviditet er derfor en relativ hyppigt forekommende klinisk problemstilling, som er kompliceret på grund af interesser, der på den ene side stiler mod at bevare anfallskontrol og på den anden side søger at minimere mængden af antiepileptisk medicinering af hensyn til medikamenternes potentielle teratogene effekt.

Det har været kendt i en årrække, at kvinder med epilepsi, som behandles med antiepileptika (AED), har 2-3 gange større risiko for at få et barn med en medfødt misdannelse end baggrundsbefolkningen [1]. De hyppigst forekommende større misdannelser er læbe-gane-spalte, hjertemisdannelser, urinvejsmalformationer og neuralrørsdefekter [1]. Årsagen er sandsynligvis multifaktoriel, hvor eksponering for AED in utero synes at udgøre den største risiko. I en metaundersøgelse kunne der ikke påvises forskel på forekomsten af medfødte misdannelser mellem baggrundsbe-

Tabel 1. Neuropædiatriske og neuropsykologiske beskrivelser af børnene.

	Case 1	Case 2	Case 3	Case 4
Barnets alder ved undersøgelsen	4 år 9 mdr.	8 år 7 mdr.	3 år 10 mdr.	6 år 9 mdr.
Neuropædiatrisk vurdering	Facial dysmorfisme Mindre ekstremitets- misdannelser ASD og VSD, spontan lukket Motorik som 2-3-årig	Facial dysmorfisme Opereret for ASD som 2½-årig Torakal kyfose og øget lumbær lordose Nedsat kraft i dis- tale muskelgruppe Umoden grovmotorik	Facial dysmorfisme ASD spontan lukket Lateralt placerede papiller Kryptorkisme Paraøsofagalt hernie Mindre ekstremitets- misdannelser Motorisk som 2-3-årig	Facial dysmorfisme Unilateral colobom Asymmetri af skulder/thorax Lette ekstremitets- forandringer Motorisk som 4-årig
Tidlig udvikling (oplyst af forældre og fra journaler)	Gik 2 år 5 mdr. Ord fra 3 år	Gik 21 mdr. Ord fra 21 mdr.	Gik 2½ år Sprog 2-årig som 1½ år	Gik 21 mdr. Sprog 4,3-årig som 2,6-årig
Neuropsykologisk vurdering	Ikke testbar Generelt forsinket udvikling, mest ud- talt sprogligt Koncentrations- problemer	Generelt lettere forsinket udvikling Verbal-IQ 65 Performance-IQ 95 Koncentrations- problemer	Generelt lettere forsinket udvikling Sprogligt svarende til 15 mdr. Koncentrations- problemer	Generelt lettere forsinket udvikling Verbal-IQ 50 Performance-IQ 85 Koncentrations- problemer og autismelignende adfærd

ASD: atriumseptumdefekt. VSD: ventrikelseptumdefekt. IQ: intelligenskvotient

VIDENSKAB OG PRAKSIS | ORIGINALARTIKEL

folkningen og patienter med epilepsi, som ikke var i behandling med AED [2].

Den rapporterede gennemsnitlige risiko for medfødte misdannelser hos børn af kvinder med epilepsi varierer i forskellige studier på grund af forskellige metoder med hensyn til definition af misdannelser og followup. Frekvensen af medfødte misdannelser stiger ved længden af followup, idet ikke umiddelbart symptomgivende organmalformationer først observeres efter adskillige år eller blot erkendes som tilfældige fund i forbindelse med operation eller obduktion. Et sammenlignende multicenterstudie beskriver, at risikoen for medfødte misdannelser er 7,8% ved AED-monoterapi, 9,6% ved polyterapi og 3,1% for patienter med epilepsi, som ikke er i AED-behandling [1]. En dansk undersøgelse, der er baseret på det medicinske fødselsregister, har vist, at forekomsten af medfødte misdannelser var 9,3% hos børn, der eksponeres for AED under graviditet, mens prævalensen var 4,6% i en ikkeeksponeret gruppe [3]. Flere undersøgelser har vist, at risikoen for teratogenicitet er størst hos patienter, der behandles med valproat [4, 5], men på nuværende tidspunkt foreligger der ikke evidens for, at der er forskel på den teratogene risiko ved de øvrige AED.

Det såkaldte »føtale antiepileptikasyndrom« er defineret ved kraniofacial dysmorfisme med lavtsiddende øre, hyper-

telorisme, flad og bred næseryg, lang og flad filtrum, smal overlæbe og større eller mindre knogle- og organmalformationer som f.eks. neuralrørsdefekt, overlappende tæer eller fingre, hjerte- og urinvejsmisdannelser samt forsinket intellektuel udvikling. Det føtale antiepileptikasyndrom er beskrevet ved eksponering for alle de ældre AED, men i særlig grad ved valproat – det »føtale valproatsyndrom« [6, 7].

Valproat er et effektivt og bredspektret AED, der blev introduceret i slutningen af 1970'erne, og som siden har været anvendt i store dele af verden som førstevalgspræparat ved behandling af idiopatisk generaliseret epilepsi. Allerede i løbet af 1980'erne blev de første studier publiceret, som sandsynliggjorde, at der var en potentiel teratogen effekt af valproat [8, 9]. Man påviste, at forekomsten af medfødte malformationer blev set i 10-17% af de fulgte graviditeter. Senere studier har vist, at den teratogene risiko er dosisafhængig og signifikant øget ved behandling med valproat i dosis > 1.000 mg daglig [1, 4, 5].

Risikoen for medfødte misdannelser er sandsynligvis også genetisk betinget. Det er tidligere vist, at både forekomsten af neuralrørsdefekter [10] og andre skeletale malformationer er associeret til forekomsten af mutation i genet 677C-T. Genet koder for enzymet metylen-tetra-hydro-folat-reduktase



Figur 1. Case 1: Knap fire år gammel pige med føtal valproatsyndrom.

VIDENSKAB OG PRAKSIS | ORIGINALARTIKEL

(MTHFR), der medvirker til omdannelsen af homocystein til methionin, hvilket er en proces, der blandt andet er afhængig af folinsyre. 677C-T-mutationen er en hyppigt forekommende polymorfi, som optræder med noget varierende prævalens forskellige steder i verden [11]. Cirka 8% af den danske befolkning er homozygot. Homozygoti for mutationen prædisponerer for nedsat aktivitet i enzymet og dermed risiko for hyperhomocysteinæmi, som er særlig udtalt under graviditet, hvor folinsyreniveauet er relativt lavt. Det er velkendt, at tilskud af folinsyre til moderen kan reducere risikoen for visse medfødte misdannelser. For eksempel er det vist, at folinsyretilskud nedsætter risikoen for neuralrørsdefekter med ca. 70%, når det gives til raske kvinder, som ikke har en kendt risiko, eller som tidligere har født barn med neuralrørsdefekt [12].

Kun et studie har fokuseret på associationen mellem 677C-T-mutationen og risikoen for medfødte misdannelser ved eksponering af AED. *Dean et al* [13] fandt, at homozygoti for mutationen var korreleret til forekomsten af det føtale antiepileptikasyndrom, men man havde i studiet ikke skelnet mellem de enkelte AED.

I dette studie har vi ønsket at beskrive det føtale valproatsyndrom ved hjælp af fire cases, samt at diskutere risikofaktorer på baggrund af egne observationer og ved litteraturgennemgang og endelig at undersøge, hvorvidt 677C-T-mutation kan anvendes som genetisk risikomarkør for forekomsten af dette syndrom.

Materiale og metoder

Patienterne var rekrutteret fra en forældregruppe under Dansk Epilepsiforening, som på eget initiativ havde samlet forældre til børn med forsinket udvikling, hvor moderen havde fået valproat under graviditeten. Børnene var vurderet som udviklingsforsinkede efter undersøgelse og udredning på lokale børneafdelinger. Gruppen bestod af otte forældrepar og var i hovedsagen etableret via forældrenes annoncering i patientforeningens medlemsblad.

Alle mødrene modtog mundtlig og skriftlig information om deltagelse i projektet. En kvinde ønskede ikke at deltage, og i alt blev syv kvinder med ni børn inkluderet i projektet i perioden 2001-2002. Projektet blev udført på Epilepsihospitalet i Dianalund, hvor alle mødrenes tidligere journalmateriale blev gennemgået. Børnene blev undersøgt af en neuropædiater og neuropsykologisk testet af en børneneuropsykolog. De børn (i alt fem), hvor neuropædiatrisk undersøgelse ikke kunne bekræfte mistanken om føtal valproatsyndrom, blev ekskluderet fra projektet.

Der blev foretaget blodprøve med henblik på screening for 677C-T-mutation hos mødrene. Blodprøverne blev taget på Epilepsihospitalets laboratorium og analyseret samme sted i henhold til protokol, som beskrevet af *Schneider et al* [14].

Protokollen var godkendt af den lokale Videnskabsetiske Komite.



Profilbillede af case 1.

Resultater

Fire børn af fire forskellige mødre opfyldte kriterierne for at have føtal valproatsyndrom med karakteristisk kraniofacial dysmorfisme (**Tabel 1**). Alle havde stor pande, hypoplastisk midtansigt og dermed relativt stor hage (case 1 og case 3 havde underbid), meget smal overlæbe, mere fyldig underlæbe, glat filtrum (udslettet hos case 1 og 2), og hos case 1 og 3 var kraniet mere fyldigt fortil end bagtil (**Figur 1**). Alle fire havde medfødte strukturelle misdannelser, særligt morbus cordis og lettere ekstremitetsmisdannelser, hvor der hos alle fire sås hypoplasi af distale ekstremiteters muskelgrupper og hos case 1 og 3 mindre misdannelser af fingre og tæer. Alle fire havde betydelig generel forsinket psykomotorisk udvikling uden anden kendt ætiologisk forklaring. Alle fire børn havde været eksponeret for valproat i monoterapi fra konception og gennem hele graviditeten.

Af de øvrige fem børn var to alderssvarende udviklede og søskende til case 2 og 4, hvoraf den ene havde skoliose. Et barn var mentalt retarderet uden symptomer på føtal valproatsyndrom, et barn blev ekskluderet på grund af andre symptomer og blev derfor ikke neuropædiatrisk undersøgt, og et barn blev ekskluderet på grund af manglende fremmøde.

Oplysninger om mødrenes epilepsi, anfald og behandling under graviditeten, tidligere aborter og medfødte misdannelser samt resultatet af de neuropædiatriske og neuropsykologiske undersøgelser fremgår af **Tabel 2**. En af mødrene (case 1) havde haft tre spontane aborter før den aktuelle graviditet, og en anden (case 3) havde haft en tidligere graviditet, som blev afbrudt i uge 19 på grund af påvist myelomeningocele.

VIDENSKAB OG PRAKSIS | ORIGINALARTIKEL

Tabel 2. Data vedrørende mødrenes epilepsi og medicinering.

	Case 1	Case 2	Case 3	Case 4
Moderens alder, år	30	32	34	32
Epilepsitype	Idiopatisk generaliseret epilepsi	Idiopatisk generaliseret epilepsi	Idiopatisk generaliseret epilepsi	Idiopatisk generaliseret epilepsi
Antald under graviditeten	Enkelte absencer	Et generaliseret krampeanfald i TM 1 Flere absencer i TM 1, 2, 3	Nej	Nej
Andre sygdomme/medicinering	Nej	Nej	Gestationel diabetes	Nej
Daglig dosis valproat under graviditet, mg	2.000	1.500 TM 1 1.800 TM 2 2.600 TM 3	4.000 ^a	2.700
Tidligere aborter/ børn med misdannelser	Tre spontane aborter	En spontan abort	Provokeret abort efter påvist myelomeningocele	Provokeret abort efter påvist myelomeningocele
Folinsyretilskud, mg	5 i TM 1	Nej	Nej	5 i hele graviditeten

TM: trimester.

a) Moderen havde på egen hånd øget dosis til 4.000 mg valproat inden graviditeten og havde ikke modtaget rådgivning før graviditeten.

Hun blev på daværende tidspunkt behandlet med valproat 1.800 mg. Af de fire mødre var kun en heterozygot for mutationen (CT, n = 1/4). Ingen var homozygot (TT, n = 0/4).

Diskussion

I denne gruppe, som var etableret i patientforeningsregi, fandt vi, at fire af syv undersøgte børn havde ansigts-, knogle og/eller organdeformiteter samt forsinket udvikling, som var foreneligt med føtalt valproatsyndrom. Hos alle børnene, som opfyldte kriterierne for at have syndromet, fandt vi, at den kognitive udviklingsforstyrrelse var særligt påvirket med hensyn til den sproglige funktion, hvilket er foreneligt med, hvad man har vist i andre undersøgelser [15].

Prævalensen af føtalt valproatsyndrom er ikke kendt. I herværende studie er der tale om lille selekteret gruppe, hvor alle børnene var psykologisk og pædiatrisk vurderet på den lokale børneafdeling, inden de indgik i studiet. Kun et af børnene i undersøgelsen havde fået stillet diagnosen føtalt valproatsyndrom. Hos de øvrige tre børn var der ingen diagnose angivet i de pædiatriske journaler. Man må derfor antage, at føtalt valproatsyndrom er en tilstand, som i væsentlig grad underdiagnostiseres.

Valproat er og har i mange år været et meget hyppigt anvendt AED. Ved flere epilepsier, der debuterer i barne- eller ungdomsårene, er valproat ofte førstevalgspræparat, fordi præparatet er effektivt, bredspektret, nemt at bruge, relativt billigt, og fordi der er et langt erfaringsgrundlag. Inden for de sidste ca. ti år synes det dog at have vundet udbredelse i Danmark i henhold til nationale anbefalinger at undgå valproat til kvinder i fødedygtig alder dels på baggrund af rapporter

om risikoen for teratogenicitet, men også på grund af risikoen for hormonforandringer [16].

Det var karakteristisk i herværende studie, at mødrene havde været behandlet med meget høje doser af valproat (1.500 – 4.000 mg daglig i 1. trimester). Ingen af de fire mødre havde fået tilskud af folinsyre før graviditeten, og to af dem havde ikke taget folinsyretilskud på noget tidspunkt af graviditeten. Patienten (case 3), der fik en meget høj dosis valproat (4.000 mg daglig), havde ikke fået/opsøgt information forud for graviditeten. Da hun tidligere havde haft et foster med myelomeningocele, burde hun alene af denne årsag have fået folinsyreprofylakse, da det er vist, at gentagelsesfrekvensen af neuralrørsdefekter kan nedbringes med 70% ved profylaktisk tilskud af mindst 4 mg folinsyre startende før konception [17].

Et nyligt dansk studie har vist, at tilskud af folinsyre hos patienter, som behandles med leverenzyminducerende antiepileptika (carbamazepin, phenytoin, phenemal og primidon), nedsætter, men ikke eliminerer forekomsten af medfødte misdannelser [18]. Det er ikke vist, at folinsyre beskytter mod valproatinduceret teratogenicitet, og der foreligger ingen systematisk sammenlignede undersøgelser mellem forekomsten af medfødte misdannelser og tilskud af folinsyre ved anvendelse af de forskellige antiepileptika. Det er ej heller undersøgt, hvilke doser af folinsyre der har en potentiel profylaktisk effekt. Det er imidlertid vist, at folinsyreniveauet falder både ved behandling med valproat og carbamazepin [19], og det har derfor i Danmark gennem en årrække været anbefalet at give et daglig tilskud af højdosisfolinsyre på 5 mg til kvinder med ønske eller planer om graviditet, som behandles med valproat og leverenzyminducerende AED [20].

VIDENSKAB OG PRAKSIS | ORIGINALARTIKEL

I herværende studie fandt vi, at kun en af de undersøgte mødre var heterozygot for 677C-T-mutationen og ingen var homozygot. Selv om vores materiale er meget småt, betyder det, at denne mutation ikke synes at være anvendelig i klinikken som genetisk markør for prædisponering af syndromet. Det udelukker dog langt fra, at andre genetiske mutationer kan være involveret i teratogenesen, hvilket bør følges op i kommende undersøgelser.

Konklusion

Adskillige casebaserede observationer og mindre studier og har gennem de sidste 20-25 år vist, at valproat er forbundet med en væsentlig teratogen risiko og derfor bør undgås under graviditet. Der er imidlertid nogle patienter, som ikke har kunnet opnå tilfredsstillende anfallskontrol med anden antiepileptisk medicinering, eller som ikke har ønsket omstilling af behandlingen, ligesom nogle patienter bliver utilsigtet gravide. Derfor vil der også fremover være patienter, som bliver gravide under behandling med valproat. Der synes at være nogen evidens for, at risikoen for teratogenicitet mindskes, hvis dosis af valproat kan reduceres til < 1.000 mg om dagen. Selv om der endnu ikke er evidens for den profylaktiske effekt af folinsyre, bør der, indtil resultaterne af igangværende undersøgelser foreligger, fortsat gives tilskud af folinsyre, og tilskuddet bør startes allerede inden graviditeten.

Det føtale valproatsyndrom er et symptomkompleks, som formentlig underdiagnostiseres. Den reelle hyppighed er ikke kendt, men syndromet bør indgå i de diagnostiske overvejelser ved udredning af børn med udviklingsforstyrrelser, hvor moderen har været i behandling med valproat i graviditeten.

Det ville være hensigtsmæssigt, om man som led i rådgivningen før graviditet kunne udpege, hvilke 10-20% af de patienter, som behandles med valproat, der udgør en særlig risikogrube for at få et barn med medfødte misdannelser. Den undersøgte 677C-T-mutation i dette studie var ikke relevant, men yderligere undersøgelser kan eventuelt påvise en anden genetisk markør.

Der er på nuværende tidspunkt ingen større sammenlignende studier, der har vist hvilke AED, der kan gives med mindst risiko for teratogenicitet, men resultaterne af store internationale prospektive registerundersøgelser – herunder *European and International Registry of Antiepileptic Drugs in Pregnancy* – som Danmark deltager i, forventes inden for de nærmeste år.

Korrespondance: Anne Sabers, Epilepsiklinikken, Glostrup Hospital, DK-2600 Glostrup. E-mail: anns@glo.regionh.dk.

Antaget: 2. oktober 2008

Interessekonflikter: Anne Sabers har modtaget honorar som underviser og konsulent for Eisai A/S, UCB Pharma, Novartis Healthcare, Janssen-Cilag og Glaxo-SmithKline. Katja Larsen har modtaget legatstøtte til forskning fra UCB Pharma.

Litteratur

1. Holmes LB, Harvey EA, Coull BA et al. The teratogenicity of anticonvulsant drugs. *N Engl J Med* 2001;344:1132-8.
2. Fried S, Kozar E, Nulman I et al. Malformation rates in children of women with untreated epilepsy. *Drug Safety* 2004;27:197-202.
3. Fonager KM, Larsen H, Pedersen L et al. Medfødte misdannelser og interuterin væsken hos børn eksponeret for antiepileptika in utero. *Ugeskr Læger* 2001;163:6279.
4. Samren EB, van Duijn CM, Koch S et al. Maternal use of antiepileptic drugs and the risk of major congenital malformations: a joint European prospective study of human teratogenesis associated with maternal epilepsy. *Epilepsia* 1997;38:981-90.
5. Wyszynski DF, Nambisan M, Surve T et al. Increased rate of major malformations in offspring exposed to valproate during pregnancy. *Neurology* 2005;64:961-5.
6. DiLiberti JH, Farndon PA, Dennis NR et al. The fetal valproate syndrome. *Am J Med Genet* 1984;19:473-81.
7. Jäger-Roman E, Deichl A, Jakob S et al. Fetal growth, major malformations, and minor anomalies in infants born to women receiving valproic acid. *J Pediatr* 1986;108:997-1004.
8. Dalens B, Raynaud EJ, Gaulme J. Teratogenicity of valproic acid. *J Pediatr* 1980;97:332-3.
9. Bjerkedal T, Czeizel A, Goujard J et al. Valproic acid and spina bifida. *Lancet* 1982;13:1096.
10. Van der Put NM, Eskes TK, Blom HJ. Is the common 677C-->T mutation in the methylenetetrahydrofolate reductase gene a risk factor for neural tube defects? A meta-analysis. *QJM* 1997;90:111-5.
11. Botto LD, Yang Q. 5, 10-Methylenetetrahydrofolate reductase gene variants and congenital anomalies: a HuGE review. *Am J Epidemiol* 2000;151:862-77.
12. Wald N, Sneddon J, Densem J et al. Prevention of neural tube defects: Results of the Vitamin Study Research Group. *Lancet* 1991;338:131-7.
13. Dean JC, Moore SJ, Osborne A et al. Fetal anticonvulsant syndrome and mutation in the maternal MTHFR gene. *Clin Genet* 1999;56:216-20.
14. Schneider JA, Rees DC, Liu YT et al. Worldwide distribution of a common methylenetetrahydrofolate reductase mutation. *Am J Hum Genet* 1998;62:1258-60.
15. Gaily E, Kantola-Sorsa E, Hiilesmaa V et al. Normal intelligence in children with prenatal exposure to carbamazepine. *Neurology* 2004;62:28-32.
16. Isojarvi JI, Laatikainen TJ, Pakarinen AJ et al. Polycystic ovaries and hyperandrogenism in women taking valproate for epilepsy. *N Engl J Med* 1993;329:1383-8.
17. MRC Vitamin Study Research Group. Prevention of neural tube defects: Results of the Medical Research Council Vitamin Study. *Lancet* 1991;338:131-7.
18. Kjær D, Horvath-Puhó E, Christensen J et al. Antiepileptic drug use, folic acid, supplementation, and congenital abnormalities: a population-based case-control study. *BJOG* 2008;115:98-103.
19. Hendel J, Dam M, Gram L et al. The effects of carbamazepine and valproate on folate metabolism in man. *Acta Neurol Scand* 1984;69:226-31.
20. Friis ML, Pedersen SA, Peitersen B et al. Vejledning vedrørende behandling af gravide med epilepsi og deres børn. *Ugeskr Læger* 2000;162(suppl 5).