

Valproinsäure: neue Untersuchungen zur teratogenen Wirkung eines häufig angewandten Arzneimittels

Caroline Hofbeck, Ralf Stahlmann

Institut für Klinische Pharmakologie und Toxikologie, Charité - Universitätsmedizin Berlin

Valproinsäure wird seit mehr als 30 Jahren zur Therapie der Epilepsie angewandt - etwa ebenso lang ist auch die teratogene Wirkung des Arzneimittels bekannt. Die Relevanz der tierexperimentellen Befunde für den Menschen wurde bereits zu Beginn der 1980er Jahre durch klinische Beobachtungen und Fallberichte über fehlgebildete Kinder nach pränataler Exposition bestätigt. Zunächst waren es Berichte über Kinder mit Spina bifida, deren Mütter im ersten Drittel der Schwangerschaft mit Valproinsäure behandelt worden waren. Da in den bisher veröffentlichten Studien nur relativ wenige Patienten eingeschlossen wurden, liegen keine ausreichenden Daten über die Häufigkeit anderer grobstruktureller Anomalien bei Kindern nach intrauteriner Valproinsäure-Exposition vor.

In einer aktuellen Publikation wurden zunächst die Daten aus acht Studien zusammen ausgewertet, in denen 1565 Schwangerschaften mit Valproinsäure-Exposition erfasst worden waren.¹ Insgesamt wurden 118 (7,5%) kindliche Fehlbildungen beschrieben. Zum Vergleich wurden die Daten von EUROCAT (European Surveillance of Congenital Anomalies) herangezogen. In diesem Register wurden zwischen 1995 und 2005 3,8 Millionen Geburten in 14 Europäischen Ländern erfasst. Neben der häufigsten mit Valproinsäure assoziierten Fehlbildung, Spina bifida, waren die Häufigkeiten der folgenden Veränderungen ebenfalls statistisch signifikant erhöht: Vorhofseptumdefekt, Gaumenspalte, Hypospadie, Polydaktylie und Verwachsungen der Schädelknochen. Die Risiken für eine dieser Fehlbildungen nach Therapie mit

Valproinsäure waren 2- bis 7-mal höher, als bei Frauen, die nicht mit diesem Medikament behandelt worden waren. Das Risiko für Spina bifida war 12- bzw. 16-fach und damit am deutlichsten erhöht (je nach Kontrollgruppe wurden etwas unterschiedliche Risiken berechnet).

Obwohl die Risiken relativ deutlich erhöht sind, muss darauf hingewiesen werden, dass die Fehlbildungen absolut gesehen nur selten vorkommen. Da die „spontane“ Prävalenz der Spina bifida nur bei etwa 0,05% liegt, bedeutet eine 12-fache Risikoerhöhung durch Valproinsäure, dass eine Häufigkeit von etwa 0,6% besteht, wenn dieses Arzneimittel während der Schwangerschaft genommen wird.

Dosisabhängigkeit der embryo-fetalen Toxizität von Valproinsäure

Die Dosierung des Arzneimittels wurde in der beschriebenen Studie nicht berücksichtigt, frühere Auswertungen hatten jedoch eine Abhängigkeit der Risiken von der Dosis zeigen können. Auch die Veränderungen der kognitiven Funktionen werden durch Valproinsäure offenbar dosisabhängig beeinflusst. Der IQ (Intelligenzquotient) bei dreijährigen Kindern war signifikant reduziert im Vergleich mit Kindern, deren Mütter mit anderen Antiepileptika, wie Carbamazepin, Phenytoin oder Lamotrigin, behandelt worden waren.²

Hemmung der Histondeacetylasen

Valproinsäure hemmt Histondeacetylasen und damit wichtige Enzyme, die einen Einfluss auf die Chromatinstruktur und Genexpression besitzen. Eine Hemmung der Histondeacetylasen kann die Differenzierung, Proliferation und Apoptoserate von Zellen beeinflussen. Bei einem Vergleich der Valproinsäure mit 20 weiteren, chemisch nahe verwandten Verbindungen konnte *in vitro* gezeigt werden, dass die Hemmung der Histondeacetylasen mit der teratogenen Wirkung eng korreliert. Innerhalb weniger Minuten nach Zugabe von Valproinsäure wurde das Core-Histon H4 in den untersuchten F9-Zellen hyperacetyliert. Bei den Vergleichsubstanzen war dieser Effekt in Korrelation mit ihrer teratogenen Wirkung deutlicher oder weniger deutlich ausgeprägt.³

Fazit

Da eine Valproinsäure-Therapie in der Schwangerschaft zu Fehlbildungen und kognitiven Störungen beim Kind führen kann, sollte nach den Empfehlungen der *American Academy of Neurology* dieses Antiepileptikum - falls möglich - in der Schwangerschaft nicht angewandt werden.⁴ Falls das Mittel gegeben werden muss, weil im individuellen Fall kein gleich guter Therapieerfolg mit anderen Antiepileptika erwartet werden kann, sollte die niedrigste mögliche Dosierung verwendet werden.

- 1) Jentink, J. et al. Valproic acid monotherapy in pregnancy and major congenital malformations. *N Engl J Med* 2010; 362:2185-2193
- 2) Meador, K.J. et al. Cognitive function at 3 years of age after fetal exposure to antiepileptic drugs. *N Engl J Med* 2009; 360: 1597-1605
- 3) Eikel, D. et al. Teratogenic effects mediated by inhibition of histone deacetylases: evidence from quantitative structure activity relationships of 20 valproic acid derivatives. *Chem Res Toxicol* 2006; 19:272-278
- 4) Harden, C.L. et al. Management issues for women with epilepsy. *Epilepsia* 2009; 50:1237-1246