

PÄIVI RUOKONIEMI, ERKKI ELONEN, ANNIKA KALLIOKOSKI, JORMA LAHTELA, ESA LEINONEN, MARIA PAILE-HYVÄRINEN, JAANA PUHAKKA, JORI RUUSKANEN
paivi.ruokoniemi@fimea.fi

EIJA GAILY
dosentti, lastenneurologian
erikoislääkäri, osastonylilääkäri
HYKS, Lasten ja nuorten sairaala

Uutta tietoa lasten valproaattihoidosta

- Raskaudenaikainen valproaattihoito lisää sikiön kehityshäiriöiden riskiä.
- Valproaattihoidon aloittaminen nuorelle tytölle edellyttää tarkkaa epilepsiaoireyhtymädiagnoosia ja perusteellista harkintaa.
- Valproaatti on ensisijaislääke useissa lapsuusiän epilepsiaoireyhtymissä sukupuolesta riippumatta.
- Valproaatin metaboliaan vaikuttavat sekä geneettiset että ulkoiset tekijät.
- Vakavat haittavaikutukset ovat harvinaisia, mutta POLG- ja Twinkle-geenimutaatiot lisäävät niiden riskiä.

Valproaatti nousi huomion kohteeksi syksyllä 2014, kun Euroopan lääkevirasto (EMA) tiukensi lääkkeen käyttörajoituksia. EMAn suosituksen mukaan valproaattia voi käyttää tytöille ja naisille epilepsialääkkeenä vain, jos muut hoidot eivät ole tehokkaita tai sopivia (1).

Varoituksen tarkoituksena oli ennaltaehkäistä raskaudenaikaisen valproaattialtistuksen aiheuttamia sikiön kehityshäiriöitä, joista on viime vuosina saatu lisää tutkimustietoa. Epämuodostumia todetaan yli 600 mg:n vuorokausiannoksille sikiöaikana altistuneilla lapsilla merkittävästi enemmän kuin lapsilla, jotka ovat altistuneet muille yhtä hyvin tutkituille epilepsialääkkeille, karbamatsepiinille ja lamotrigiinille

Valproaatti on edelleen ensisijaislääke monissa lapsuusiän epilepsiaoireyhtymissä.

(2). Myös neurokognitiivisten kehityshäiriöiden riski on lisääntynyt: altistuminen yli 800 mg:n vuorokausiannoksille vähentää lapsen 6 vuoden iässä mitattua älykkyyttä keskimäärin 8–11 pistettä verrattuna altistumiselle karbamatsepiinille ja lamotrigiinille (3). Äidin aikaisemmista raskauksista syntyneiden lasten kehityshäiriöt ennustavat keskimääräistäkin isompaa alttiutta valproaatin teratogeenisille vaikutuksille (4).

Valproaatin käyttöä hedelmällisessä iässä olevilla naisilla on äskettäin käsitelty Suomen Lääkärilehdessä (5). Lääkeviranomaisen tiedonannon sanamuoto aiheutti kuitenkin monen lapsipotilaitakin hoitavan lääkärin mielessä epävarmuutta siitä, milloin valproaattihoito voidaan lopulta katsoa tyttölapsilla tarkoituksenmukaiseksi. Pitääkö epilepsiaan sairastuneille

tytöille ennen valproaattia kokeilla sopivuuden osalta kaikki muut lääkevaihtoehdot niissäkin oireyhtymissä, joissa valproaatti nykytiedon mukaan on tehokkain lääke?

Valproaatin perusteltu käyttö lapsuusiän epilepsioissa

Valproaatti on yksi yleisimmin käytetyistä epilepsialääkkeistä kaikenikäisillä potilailla. Tietämys valproaatin, kuten muidenkin epilepsialääkkeiden, hyödyistä lapsuusiän epilepsioiden hoidossa perustuu suurimmalta osalta kontrolloimattomiin tutkimuksiin ja asiantuntijoiden konsensukseen (6). Lapsuus- ja nuoruusiässä esiintyy kuitenkin useita epilepsiaoireyhtymiä, joissa valproaattia voidaan perustellusti pitää ensisijaislääkkeenä (taulukko 1). Suurimmassa osassa näitä oireyhtymiä epilepsia myös joko paranee ennen fertiili-ikää tai raskaaksi tulemisen todennäköisyyttä vähentävät potilaan muut neurologiset oireet, kuten vaikea kehitys- tai liikuntavammaisuus.

Ottaen huomioon tiukennetut käyttörajoitukset valproaatin käyttö ei yleensä ole perusteltua ensisijaislääkkeenä lasten paikallisalkuisissa epilepsioissa, koska muitakin tehokkaita vaihtoehtoja on käytettävissä (3). Poikkeuksena ovat kuitenkin ne lapsuusiän fokaaliset epilepsiat, joihin liittyy taipumus jatkuvaan unenaikaiseen purkaukseen (ESES eli electric status epilepticus in sleep tai CSWS eli continuous spike-waves in sleep). Selvin esimerkki näistä on epätyypillinen lapsuusiän hyvänlaatuinen paikallisalkuinen epilepsia. Myös rakenteellisesta vauriosta johtuvassa paikallisalkuisessa epilepsiasa on ESESin vaara, jos vaurio on laaja (esimerkiksi keskimmäisen aivovaltimon perinataalisen infarktin jälkitila) ja ulottuu talamuksen alueelle. Näitä potilaita on perusteltua hoitaa

TAULUKKO 1.

Lapsuusiän epilepsiaoireyhtymät, joissa valproaattia voi perustellusti pitää ensisijaislääkkeenä.

Taulukko on mukautettu Tomsonin ym. (5) artikkelin taulukon pohjalta. Näytön aste B = yksi tasokas tutkimus, C= vähintään yksi kontrolloitu tutkimus, D = potilassarjoja, tapauselostuksia ja asiantuntijoiden konsensus.

Oireyhtymä	Näytön aste	Kommentti
Lapsuusiän poissaoloepilepsia	B	Etosuksimidi on yhtä tehokas mutta paremmin siedetty. 2/3 potilaista paranee epilepsiasta ennen aikuisikää
Nuoruusiän yleistyneet epilepsiat: myokloninen epilepsia, poissaoloepilepsia, vain tajuttomuus-kouristuskohtauksin oireileva epilepsia	C	Tutkimuksissa on huomioitu vain kohtaustyyppi, ei epilepsiaoireyhtymiä
Imeväisiän myokloninen epilepsia	D	Paranee lapsuusiällä
Epättyypillinen lapsuusiän hyvänlaatuinen paikallisalkuinen epilepsia	D	Paranee murrosikään mennessä
Poissaoloepilepsia, jossa on silmäluomimyoklonioita	D	Epävarma ennuste sekä kohtausten että kehityksen suhteen
Epilepsia, jossa on myoklonisia poissaolo-kohtauksia	D	Epävarma ennuste sekä kohtausten että kehityksen suhteen
Myoklonis-atooninen epilepsia (ns. Doosen oireyhtymä)	D	Epävarma ennuste sekä kohtausten että kehityksen suhteen
CSWS-oireyhtymä ja Landau-Kleffnerin oireyhtymä	D	Jatkuva unenaikainen purkaus häviää EEG:stä murrosikään mennessä
Etenevät myokloniset epilepsiat	D	Valproaatti on vasta-aiheinen useimmissa mitokondriaalisissa oireyhtymissä, ks. teksti
Dravet'n oireyhtymä	D	Näytön aste B stiripentolin, valproaatin ja klobatsaamin yhdistelmästä
Lennox-Gastaut'n oireyhtymä	D	Yhdistelmälääkitys on aina tarpeen

valproaatilla, koska paikallisalkuisen epilepsian ensisijaislääkkeet, kuten okskarbatsepiini tai karbamatsepiini, voivat lisätä purkaustaipumusta. ESES-löydökseen voi myös liittyä kognitiivisen kehityksen hidastuminen tai taantuminen, joka jää pysyväksi monilla potilailla (7). ESES-taipumus häviää yleensä viimeistään murrosikään mennessä, jolloin valproaatin käyttö ei ole enää tarpeen.

Lapsuusiässä aloitetun valproaattihoidon riskit, jotka vaikuttavat myöhempään raskauksiin, koskevat eniten nuoruusiän yleistyneisiin epilepsiaoireyhtymiin sairastuneita tyttöjä. Kokeusperäisen tiedon mukaan valproaatti on näissä epilepsioissa kuitenkin useimmille potilaille tehokkain lääke (3,5). Diagnoosin jälkeen potilaan ja hänen vanhempiensa kanssa on käytävä huolellisesti läpi valproaattihoidon hyödyt ja haitat sekä muut hoitovaihtoehdot. Sen jäl-

keen potilas ja hoitava lääkäri tekevät yhdessä päätöksen joko valproaatin aloittamisesta ensimmäisenä lääkkeenä tai muiden lääkkeiden kokeilemisestä ensin (3,5).

Metabolia ja annostelu

Lapsilla valproaatin metabolia tapahtuu pääasiassa maksan sytokromi P450 (CYP) -entsyymien kautta (8), kun taas aikuisilla glukuronidaatio ja beetaoksidaatio ovat merkittävämpiä tekijöitä. CYP2C9-geeni koodaa CYP2C9-entsyymiä ja säätelee valproaatin aineenvaihduntaa. Prospektiivisessä tutkimuksessa, jossa oli mukana 99 alle 15-vuotiasta potilasta, selvitettiin, hyötyykö potilas siitä, että valproaattihoidon suunnitellaan CYP2C9-statusen perusteella (8). Tutkimusryhmässä oli 52 potilasta, joiden geenistatus oli tiedossa. Niille lapsille, joiden CYP2C9-alleelit ennustivat heikkoa metaboliaa, annettiin pientä annosta (10–20 mg/kg/vrk), väli-ryhmä sai tavanomaista annosta (30–40 mg/kg/vrk), ja tehokkaiksi metaboloijiksi ennustetuille lapsille annettiin annosta yli 40 mg/kg/vrk. Verrokkiryhmä koostui 47 lapsesta, joiden geenistatus oli tuntematon. He saivat tavanomaista annosta. Merkittäviä tai vakavia haittavaikutuksia (yleisin oli hyperammonemia) ja viitealueen ulkopuolella olevia pitoisuuksia todettiin merkitsevästi enemmän verrokkiryhmässä kuin tutkimusryhmässä. Kohtausten esiintymisessä ei ollut eroa.

Lupaavista tutkimustuloksista huolimatta käytännön elämässä on vielä matkaa siihen, että geenitestejä voitaisiin hyödyntää lääkeannosten suunnittelussa. Myös ei-geneettiset tekijät, kuten ravitsemus tai muu lääkehoito, muuttavat geenien ekspressiota, lääkkeiden imeytymistä ja muita farmakologisia parametrejä. Uusi tieto antaa kuitenkin aihetta aloittaa valproaattihoidon joka tapauksessa pienellä annoksella tarpeettomien haittavaikutusten välttämiseksi ja edetä annosta suurennettaessa varovasti, lapsen vointia tarkasti seuraten. Lapsen annosta ei ole aina tarpeen suurentaa 30 mg:aan/vrk, ja tätä suurempia annoksia tulisi käyttää vain hyvin harkiten.

Valproaatilla on runsaasti tunnettuja, lääketietokannoissa mainittuja yhteisvaikutuksia muiden epilepsialääkkeiden kanssa. Vähemmän tunnettu on Dravet'n oireyhtymässä käytetyn harvinaislääkkeen, stiripentolin, valproaattipitoisuutta suurentava vaikutus. Se on tullut sti-

KIRJALLISUUTTA

- 1 http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Referrals_document/Valproate_and_related_substances_31/Recommendation_provided_by_Pharmacovigilance_Risk_Assessment_Committee/WC500175214.pdf
- 2 Tomson T, Battino D, Perucca E. Valproic acid after five decades of use in epilepsy: time to reconsider the indications of a time-honoured drug. *Lancet Neurol* 2016; 15: 210–8.
- 3 Tomson T, Marson A, Boon P, Canevini MP, Covanis A, Gaily E, Kälviäinen R, Trinka E. Valproate in the treatment of epilepsy in girls and women of childbearing potential. *Epilepsia* 2015;56:1006–19.
- 4 Vajda FJE, O'Brien TJ, Lander CM, Graham J, Roten A, Eadie MJ. Teratogenesis in repeated pregnancies in antiepileptic drug-treated women. *Epilepsia* 2013;54:181–6.
- 5 Keränen T, Virta L, Kälviäinen R. Valproaatin käytön rajoituksia tarkennetaan raskaudenaikaisten riskien takia. *Suom Lääkäril* 2015;70:572–5.
- 6 <http://www.kaypahoito.fi/web/kh/suosituksset/suositus?id=hoi50059>
- 7 Liukkonen E, Kantola-Sorsa E, Paetau R, Gaily E, Peltola M, Granström ML. Long-term outcome of 32 children with encephalopathy with status epilepticus during sleep, or ESES syndrome. *Epilepsia* 2010;51:2023–32.
- 8 Büdi T, Tóth K, Nagy A ym. Clinical significance of CYP2C9-status guided valproic acid therapy in children. *Epilepsia* 2015;56:849–55.
- 9 Patsalos PN. Drug interactions with the newer Antiepileptic Drugs (AEDs) — Part 1: Pharmacokinetic and pharmacodynamic interactions between AEDs. *Clin Pharmacokinet* 2013;52:927–66.
- 10 Hakonen AH, Isohanni P, Rantamäki M ym. Mitokondriaalinen resessiivinen ataksiasyndrooma ja valproaattihoidon toksisuus. *Aikakauskirja Duodecim* 2010;126:1552–9.
- 11 Lönnqvist T. IOSCA Imeväissä alkava pikkuaivo- ja selkäydinperäinen ataksia. *Aikakauskirja Duodecim* 2011;127:1460–9.
- 12 Uusimaa J, Gowda V, McShane A ym. Prospective study of POLG mutations presenting in children with intractable epilepsy: Prevalence and clinical features. *Epilepsia* 2013;54:1002–11.

ripentolin aloittamisen jälkeen esiin monilla suomalaisilla lapsipotilailla, vaikka stiripentolin vaikutusta valproaattipitoisuuteen pidetään vähäisenä aikuisilla tehtyjen tutkimusten perusteella (9). Haittavaikutusten välttämiseksi valproaattiannosta on yleensä syytä pienentää, kun stiripentoli aloitetaan. Useimmat lapsipotilaat eivät siedä stiripentolin kanssa samanaikaisesti valproaattiannoksia, jotka ovat yli 20 mg/kg/vrk.

Vakavan maksavaurion vaara

Jo ennen molekyylogeneettisten tutkimusten tuomaa tietoa havaittiin, että valproaattihoitoon liittyvän hengenvaarallisen maksavaurion vaara on suurin (1:600) alle 2-vuotiailla yhdistelmä-lääkehoitoa saavilla lapsilla (2). Riski on erityisesti kohonnut, jos taaperolla on viivästynyt kehitys ja aineenvaihduntasairaus. Maksavaurio saattaa kuitenkin ilmaantua myös vanhemmille lapsille ja aikuisille.

Maksavaurion ensimmäiset oireet voivat olla vaikeatulkintaisia, kuten vireystilan laskua, oksentelua ja ruokahaluttomuutta, mutta myös keltaisuutta, verenvuotoja ja turvotuksia voi esiintyä. Useimmiten oireet ilmaantuvat 1–2 kuukautta valproaattihoidon alkamisesta.

Nykyään tiedämme, että valproaatti on huomattavan maksavaurioriskin vuoksi vasta-aiheinen niillä potilailla, joilla on POLG- tai Twinklegeenin homotsygoottinen mutaatio tai heterotsygoottinen yhdistelmämutaatio. POLG-mutaatio voi aiheuttaa varhaislapsuudessa alkavan vaikean epilepsian ja enkefalopatian (10). Sairaus voi ilmetä myös myöhemmällä iällä migreeni-epilepsiaoirein tai ataksiana (mitokondriaalinen resessiivinen ataksiasyndrooma eli MIRAS). Twinkle-mutaatiot aiheuttavat suomalaisen tautiperintöön kuuluvan harvinaissairauden IOSCA:n (11), jonka oireita ovat toisella ikävuodella ilmaantuvat ataksia ja pakkoliikkeet, sen jälkeen vähitellen heikentyvä kuulo, liikuntavammaisuus, kognitiiviset ongelmat ja murrosiän jälkeen epilepsia.

POLG-geenin tutkimista suositellaan, jos lapsella on tuntemattomasta syystä johtuva vaikeahoitoinen epilepsia ja selkäydinnesteen lisääntynyt laktaattipitoisuus vähintään yhdessä näytteessä tai mitokondriosairauteen sopivia muutoksia aivojen magneettikuvassa (12). Valproaattia on syytä välttää jo ennen geenitutkimuksia ainakin pienillä lapsilla, joilla on oireiden tai lähisukulaisen sairauden (esimerkiksi

MIRAS) perusteella syytä epäillä olevan mitokondriosairaus.

Lopuksi

Valproaatin vakavien, sikiöön kohdistuvien haittavaikutusten vuoksi raskauden mahdollisuus on aina otettava huomioon, kun valproaattihoitoa harkitaan nuorille tytöille ja naisille. Jos fertiili-ikäiselle naiselle päädytään valitsemaan valproaattihoito, pyritään mahdollisuuksien mukaan välttämään yli 600 mg:n vuorokausiannoksia (5).

Suurin osa valproaatile raskauden aikana altistuneista lapsista syntyy terveinä. Valproaatti ei erityy merkittävästi äidinmaitoon, ja imetystä voidaan suositella. Jos vastasyntyneellä todetaan epämuodostuma, perhe ohjataan perinnöllisyyslääkärille epämuodostuman synn ja myöhempiin raskauksiin liittyvien riskien arvioimiseksi sekä lastenneurologille kehitysseurantaa varten. Myös ne lapset, joilla syntymän jälkeen todetaan kasvuhäiriö, neurologisia oireita tai enemmän kuin kolme dysmorfista piirrettä, ohjataan kehitysseurantaan lastenneurologille. Jos valproaatile raskauden aikana altistuneella lapsella ei havaita mitään poikkeavaa vastasyntyneenä, seuranta voidaan järjestää tavalliseen tapaan lastenneuvolassa. Lastenneuvola ohjaa lapsen tarvittaessa lisätutkimuksiin, jos myöhempi kehitys ei etene normaalin aikataulun mukaisesti.

Valproaatti on edelleen ensisijaislääke monissa lapsuusiän epilepsiaoireyhtymissä. Lapsipotilaiden alttius valproaatin haittavaikutuksille vaihtelee mm. geneettisistä ominaisuuksista johtuen. Annoksia suurennetaan varoen, koska kaikki lapset eivät siedä tavanomaisia annoksia. Joissakin mitokondriosairauksissa valproaatti on vasta-aiheinen. ●

Oikaisu

DPP-4:n estäjiä käsittelevässä artikkelissa Lääkeinfo-palstalla Lääkärilehdessä 14/2016 (s. 1005) todettiin virheellisesti, että vuonna 2014 Kela-korvausta maksettiin yli 83 000 suomalaiselle DPP-4:n estäjän käyttäjälle. Oikea luku tuolta vuodelta on yli 117 000 henkilöä, kun otetaan huomioon Kelaston tiedoissa erikseen ilmoitetut sekä metformiinia että DPP-4:n estäjiä käyttävät potilaat.