

# Tanddannelsesforstyrrelser hos børn, der prænatalt har været eksponeret for antiepileptisk medicin eller er født for tidligt

## En kohortebaseret undersøgelse af faktorer, der kan påvirke barnets tandudvikling under graviditeten.

Pernille Endrup Jacobsen, adjunkt, ph.d., Sektion for Pædagogik, Institut for Odontologi, Health, Aarhus Universitet, og Den Regionale Specialtandpleje, Regionshospitalet Viborg, Region Midt



Med en prævalens på godt 40 % er forskellige former for emaljedefekter den hyppigste form for tanddannelsesforstyrrelse i Danmark. Diagnostisk skelner man mellem hypoplasier, som er en kvantitativ defekt med manglende dannelse af emaljen, og opaciteter, der er en kvalitativ defekt med manglende mineralisering af emaljen. Opaciteter kan være enten diffuse eller velafgrænsede (Fig. 1). Udbredelsen af emaljedefekterne i de to tandsæt kan ofte relateres til varigheden af en eventuel skadelig eksponering.

Dental agenesi af de permanente tandanlæg er ligeledes en hyppigt forekommende tanddannelsesforstyrrelse (5-8 %) og kan være arveligt betinget.

Udefrakommende faktorer kan også medføre agenesi.

De primære og de først udviklede permanente tænder begynder deres dannelse allerede i fostertilværelsen. Derfor kan den prænatale udvikling og de faktorer, som barnet påvirkes af i denne periode, have betydning for dannelsen af tænderne. For tidligt fødte børn kan, hvis de fødes meget før termin, have problemer med calcium-metabolismen, ventilationen samt have en øget risiko for infektioner. Derudover kan en eksponering for fx medicin, tobak, alkohol eller andre teratogene faktorer medføre dårlig trivsel og dermed muligvis påvirke tanddannelsen. Mange studier har set på risikoen for udviklingen af emaljedefekter på baggrund af for tidlig fødsel, men konklusionerne er divergerende.

Antiepileptisk medicin (AED) har en velkendt teratogen effekt. Kvinder behandlet med AED har en forøget risiko for at føde børn for tidligt, børn med lav vægt eller føde børn med medfødte misdannelser. Risikoen er stærkt afhængig af, hvilket præparat der er anvendt, hvor mange præparater og i hvilken dosis. Valproat er det AED, der har vist sig at være det mest teratogene præparat. Nyere antiepileptika, såsom lamotrigin, har ikke en registreret teratogen effekt.

### Artikel I

Formålet var at undersøge, om der er en association mellem en prænatal påvirkning af AED og risikoen for at udvikle emaljedefekter. I alt blev 38 eksponerede og 129 ikke-eksponerede børn i alderen 6-10 år undersøgt med henblik på en registrering af forekomsten af opaciteter og hypoplasier. Studiet viste en signifikant forøget risiko for tilstedeværelsen af diffuse opaciteter i de primære tænder hos de eksponerede børn (OR = 3,0; [95 % CI: 1,0-8,7]) samt for forekomsten af velafgrænsede opaciteter i de permanente tænder (OR = 3,3; [95 % CI = 1,3-8,4]). Derudover viste yderligere analyser, at de børn, der havde været eksponeret for lamotrigin, havde en signifikant forøget risiko for at udvikle hypoplasier i de primære tænder (OR = 5,8; CI = 1 [95 % 2-28,5]).

### Artikel II

Formålet med dette registerstudium var at undersøge, om børn, der har været eksponeret for AED prænatalt, havde en forøget risiko for at udvikle dental agenesi i det permanente tandsæt, og om der evt. var en sammenhæng mellem agenesi og andre medfødte misdannelser. Tandlægejournalerne på 214 eksponerede børn samt

255 ikke-eksponerede børn i alderen 12-18 år blev undersøgt med henblik på en registrering af dental agenesi. Stratificerede analyser viste, at de børn, der havde været eksponeret for valproat (n = 70), havde en signifikant forøget risiko for udvikling af dental agenesi (OR = 3,1; [95 % CI = 1,3-7,4]). Det nærværende studium kunne ikke vise en sammenhæng mellem forekomsten af dental agenesi og udviklingen af andre medfødte misdannelser.

### Artikel III

Denne artikel var baseret på en systematisk gennemgang af den eksisterende litteratur vedrørende risikoen for udviklingen af emaljedefekter hos børn, der er for tidligt fødte. Det systematiske review inkluderede i alt 23 artikler, men kun 10 studier havde så høj validitet, at de kunne inkluderes i studiet med henblik på yderligere analyser. Konklusionen på reviewet var, at børn født for tidligt har en forøget risiko for udvikling af hypoplasier i de primære tænder, samt at børn født med en ekstremt lav fødselsvægt (< 1.500 g) har en forøget risiko for at udvikle opaciteter i de primære tænder. Der foreligger for få studier til at kunne drage konklusioner om risikoen for udviklingen af emaljedefekter i de permanente tænder hos for tidligt fødte børn.

### Forskellige typer af emaljedefekter



**Fig. 1.** A. Hvid/gul velafgrænset opacitet. B. Gul/brun opacitet. C. Emalje hypoplasia. D. Diffuse opaciteter.

#### Afhandling og delarbejder

Afhandlingen med titlen: "Dental anomalies in children born preterm or prenatally exposed to anti-epileptic drugs" omfatter 106 sider og bygger på følgende tre artikler:

- I. Jacobsen PE, Henriksen TB, Haubek D et al. Developmental enamel defects in children prenatally exposed to anti-epileptic drugs. PLoS One 2013; 8:e58213. doi: 10.1371/journal.pone.0058213.
- II. Jacobsen PE, Henriksen TB, Haubek D et al. Prenatal exposure to antiepileptic drugs and dental agenesi. Plos ONE 2014;9: e84420. doi.10.1371/journal.phone 0084420.
- III. Jacobsen PE, Haubek D, Henriksen TB et al. Developmental enamel defects in children born preterm; a systematic review. Eur J Oral Sci 2014;122:7-14.

#### Forsvar

Den afsluttende forelæsning med titlen: "Dental anomalies in children born preterm or prenatally exposed to anti-epileptic drugs" blev afholdt den 17. januar 2014 på Institut for Odontologi, Aarhus Universitet.

Bedømmelsesudvalget bestod af: professor Ann Wenzel, ph.d., dr.odont., Sektion for Oral Radiologi, Institut for Odontologi, Health, Aarhus Universitet, professor Ivar Espelid, ph.d., dr.odont., Afdeling for Pædagogik og adfærdsforskning, Fakultet for Odontologi, Oslo Universitet, Oslo, Norge, og overlæge Anne Sabers, MD, dr.med., Epilepsiklinikken, Afdeling for Neurologi, Københavns Universitetshospital, Rigshospitalet, København.

Vejledere på projektet var professor John Rosendahl Østergaard, ph.d., dr.med. (hovedvejleder), Center for Sjældne sygdomme, Børneafdel., Aarhus Universitetshospital, professor Tine Brink Henriksen, ph.d., dr.med., Neonatalafdel., Aarhus Universitetshospital, og professor Dorte Haubek, ph.d., dr.odont., Sektion for Pædagogik, Institut for Odontologi, Health, Aarhus Universitet.

Undersøgelserne var økonomisk støttet af Aarhus Universitets forskningsfond, DOFT's forskningsfond, samt KOF/Calcin-fonden.

Kopi af originalartikler kan rekvireres ved henvendelse til forfatteren, e-mail: pej@odont.au.dk