

RISICO VAN VALPROÏNEZUUR EN ANDERE ANTI-EPILEPTICA TIJDENS DE ZWANGERSCHAP

Bij toediening tijdens de zwangerschap is er voor vele anti-epileptica een teratogeen risico, maar vaak is het bij vrouwen met epilepsie niet mogelijk om het anti-epilepticum te stoppen tijdens de zwangerschap. Slechts voor valproïnezuur, carbamazepine, lamotrigine, fenytoïne en fenobarbital zijn er voldoende gegevens om een duidelijk zicht te hebben op hun teratogene risico. De meeste gegevens tonen op consistente wijze dat valproïnezuur, meer dan andere anti-epileptica, het risico van congenitale afwijkingen verhoogt, en dat het bij kinderen die in utero zijn blootgesteld, het cognitieve functioneren negatief kan beïnvloeden en het risico van gedragsstoornissen kan verhogen. Voor de nieuwere anti-epileptica zijn meer gegevens nodig om een duidelijk zicht te hebben op hun teratogene risico. Bij vrouwen op anti-epileptica in de vruchtbare leeftijd zonder zwangerschapswens is doeltreffende anticonceptie aangewezen, met aandacht voor de mogelijke interacties. Bij vrouwen op anti-epileptica in de vruchtbare leeftijd met zwangerschapswens is evaluatie van de behandeling, in overleg met de vrouw en liefst lang genoeg vóór de conceptie, belangrijk. Bij zwangere vrouwen met epilepsie bij wie de behandeling wordt voortgezet, dient waar mogelijk te worden gekozen voor één enkel anti-epilepticum aan de laagst mogelijke dosis; valproïnezuur dient enkel gebruikt te worden wanneer andere behandelingen niet doeltreffend zijn of niet verdragen worden.

De uitkomst van de zwangerschap bij vrouwen met epilepsie, al dan niet behandeld, is minder gunstig dan in de algemene populatie. Er is een verhoogde incidentie van doodgeboorte, miskraam, vroeggeboorte, laag geboortegewicht en congenitale afwijkingen. De factoren verantwoordelijk voor deze ongunstigere uitkomst zijn complex, en betreffen mogelijk de aandoening zelf, de frequentie van epilepsie-aanvallen tijdens de zwangerschap, socio-economische factoren en, waarschijnlijk als belangrijkste factor, de anti-epileptica. Voor vele anti-epileptica bestaat er inderdaad een risico van teratogeniteit. Vaak echter mag men bij vrouwen met epilepsie de medicatie niet stoppen, en

moet het teratogene risico afgewogen worden tegenover het risico voor de foetus bij het optreden van epileptische aanvallen bij de moeder¹. In dit artikel wordt, als aanvulling aan de Folia van april 2002 en december 2006, een update gegeven inzake de teratogeniteit van de anti-epileptica, met bijzondere aandacht voor valproïnezuur. In verband met de recente Europese herevaluatie van het risico van valproïnezuur tijdens de zwangerschap, zie Folia december 2014.

Beperkingen van de beschikbare gegevens

De gegevens over gebruik van geneesmiddelen tijdens de zwangerschap zijn

1 Hoewel een eenmalige veralgemeende aanval op zich in het algemeen geen klinische gevolgen heeft voor het kind, bestaat de mogelijkheid van trauma's ten gevolge van de aanval (vallen, accident...). Daarenboven kan een convulsieve *status epilepticus* ernstige gevolgen hebben voor moeder en kind, met een foetale mortaliteit van 50%.

vooral afkomstig uit dierstudies en uit observationeel klinisch onderzoek (casuïstiek, cohortstudies, patiënt-controlestudies, zwangerschapsregisters²), met hun inherente methodologische beperkingen. Dierstudies geven inzicht in o.a. het mechanisme van toxiciteit, maar de resultaten zijn slechts zeer beperkt te extrapoleren naar de mens. In observationeel onderzoek zijn bias en verstoringe variabelen (o.a. familiale antecedenten van congenitale afwijkingen, type epilepsie, rook- en drinkgedrag, comorbiditeit) mogelijk, waardoor het moeilijk is te besluiten of er een causaal verband bestaat tussen een geneesmiddel en een teratogeen effect. Zwangerschapsregisters zijn zeker een belangrijke bron van informatie, maar ze hebben het nadeel dat er vaak geen controlegroep is en dat ze onderling moeilijk te vergelijken zijn door verschillen in methodologie, bv. qua rekrutering van de vrouwen, definiëring van “majeure congenitale afwijking”, of leeftijd van het kind waarop de afwijking wordt gediagnosticeerd.

Majeure congenitale afwijkingen

- Er wordt aangenomen dat het basisrisico op een kind met een majeure congenitale afwijking, dus zonder inname van geneesmiddelen tijdens de zwangerschap, 2 tot 4% van de levend geboren kinderen bedraagt, indien gemeten direct na de geboorte; dit percentage is hoger als men dit later berekent omdat sommige afwijkingen niet bij de geboorte kunnen worden vastgesteld.

- Of epilepsie op zich het risico van majeure congenitale afwijkingen verhoogt, is ondui-

delijk; als er een risico is, neemt men aan dat dit zeer gering is.

- Het risico van majeure congenitale afwijkingen bij vrouwen die anti-epileptica nemen, wordt geschat op 6 tot 12%. Afwijkingen geassocieerd met verschillende anti-epileptica zijn cardiale afwijkingen, neuraalbuisdefecten, urogenitale afwijkingen, craniofaciale afwijkingen en gespleten lip/gehemelte.

- Enkel voor valproïnezuur, carbamazepine, lamotrigine, fenytoïne en fenobarbital zijn de gegevens op dit ogenblik voldoende uitgebreid om een zicht te hebben op hun teratogene risico. De gegevens tonen op consistente wijze dat bij blootstelling in *utero* in het 1^{ste} trimester van de zwangerschap, valproïnezuur waarschijnlijk meer dan andere anti-epileptica aanleiding geeft tot majeure congenitale afwijkingen. In zes studies, op basis van verschillende zwangerschapsregisters, werden volgende frequenties van majeure congenitale afwijkingen gevonden.

- Valproïnezuur: 5 tot 11%
- Fenobarbital: 6 tot 7%
- Fenytoïne: 3 tot 7%
- Carbamazepine: 2 tot 6%
- Lamotrigine: 2 tot 3%

- Het risico van majeure congenitale afwijkingen is waarschijnlijk dosisafhankelijk. Gegevens van het EURAP-zwangerschapsregister (zie voetnoot 2) over het risico van majeure congenitale afwijkingen met carbamazepine, lamotrigine, fenobarbital en valproïnezuur tonen het volgende.

- De frequentie van afwijkingen was het hoogst voor:

² Zwangerschapsregisters werden 10 à 20 jaar geleden opgestart met als doel grote aantallen zwangere vrouwen met epilepsie of zwangere vrouwen op anti-epileptica (omwille van epilepsie of andere indicaties) prospectief op te volgen over de uitkomst van de zwangerschap. Voorbeelden zijn de *UK Epilepsy and Pregnancy Register*, de *North American AED Pregnancy Register (NAAPR)*, de *European and International Registry of Antiepileptic drugs in Pregnancy (EURAP)*.

- valproïnezuur \geq 700 mg p.d.
- fenobarbital \geq 150 mg p.d.
- carbamazepine \geq 1 g p.d.
- De frequentie van afwijkingen was het laagst was voor:
 - lamotrigine $<$ 300 mg p.d.
 - carbamazepine $<$ 400 mg p.d.

- In het algemeen kan gesteld worden dat voor de nieuwere anti-epileptica de gegevens te beperkt zijn om een gefundeerde uitspraak te doen over hun teratogene risico. Voor topiramaat wordt op basis van gegevens bij de mens een geringe toename van het risico van gespleten lip/gehemelte en hypospadië gesuggereerd. Levetiracetam wordt in sommige bronnen naar voren geschoven als veilig; de gegevens bij de mens tonen inderdaad geen toename van het risico van majeure congenitale afwijkingen, maar de gegevens zijn te beperkt om een goede inschatting te hebben van het risico en er zijn aanwijzingen van groeivertraging in utero.

- Behandeling met meer dan één anti-epilepticum (zeker bij associëren met valproïnezuur) verhoogt het risico van congenitale afwijkingen waarschijnlijk veel meer dan monotherapie.

Functionele afwijkingen en gedrags- en ontwikkelingsstoornissen

- Terwijl de cruciale periode voor structurele congenitale afwijkingen ten gevolge van geneesmiddelen beperkt is tot het eerste zwangerschapstrimester, is de risicoperiode voor functionele afwijkingen en gedrags- en ontwikkelingsstoornissen min-

der duidelijk, en betreft deze mogelijk de ganse duur van de zwangerschap.

- Er zijn aanwijzingen dat blootstelling in *utero* aan bepaalde anti-epileptica een negatieve impact heeft op het cognitieve functioneren op lange termijn en op het ontstaan van gedragsstoornissen. Dit wordt vooral voor valproïnezuur, fenobarbital en fenytoïne gemeld, waarbij valproïnezuur het grootste risico lijkt te hebben.

- In een recente prospectieve studie³ was op de leeftijd van 6 jaar, het IQ lager bij kinderen wiens moeder tijdens de zwangerschap valproïnezuur \geq 1 g per dag had genomen dan bij kinderen wiens moeder tijdens de zwangerschap valproïnezuur $<$ 1 g per dag, lamotrigine, carbamazepine of fenytoïne had genomen: gemiddeld IQ 94 versus 104 tot 107 afhankelijk van het anti-epilepticum.

- In een andere recente studie werd een hogere incidentie van autismespectrumstoornis gevonden bij kinderen wiens moeder tijdens de zwangerschap valproïnezuur had genomen dan bij kinderen wiens moeder geen valproïnezuur had genomen⁴: 4,42 % versus 1,53 % (Relatief Risico of RR: 2,9; 95%-BI 1,7 tot 4,9). Voor autisme bedroegen deze cijfers 2,5 % versus 0,48 % (RR: 5,2; 95%-BI 2,7 tot 10). De studie toonde geen statistisch significante toename van het risico met de andere onderzochte anti-epileptica: carbamazepine, oxcarbazepine, lamotrigine, clonazepam.

Er dient te worden benadrukt dat de gegevens over een effect van anti-epileptica op het cognitieve functioneren en op het ont-

3 Niet-gecontroleerde studie bij 224 kinderen; moeders werden geïncludeerd uit 25 epilepsiecentra in het Verenigd Koninkrijk en de Verenigde Staten.

4 De cohort betrof kinderen geboren in Denemarken tussen 1996 en 2006: \pm 655.000 niet-blootgestelde kinderen en 508 kinderen blootgesteld aan valproïnezuur. Gemiddelde leeftijd van de kinderen op het einde van de follow-up: 8,8 jaar (range 4-14 jaar).

staan van gedragsstoornissen beperkt zijn, en dat voor vele anti-epileptica gegevens ontbreken. Hoewel deze studies door hun methodologisch karakter geen definitieve besluiten toelaten, geven de resultaten in verband met valproïnezuur zeker reden tot waakzaamheid.

Enkele commentaren

Vrouwen in de vruchtbare leeftijd zonder zwangerschapswens

Bij vrouwen die anti-epileptica nemen en geen zwangerschapswens hebben, is doeltreffende anticonceptie aangewezen, met aandacht voor een aantal belangrijke interacties.

- Carbamazepine, fenytoïne, fenobarbital en primidon zijn sterke inductoren van CYP3A4, waardoor de doeltreffendheid van oestroprogestagene anticonceptiva kan verminderen. Vrouwen op deze anti-epileptica schakelen bij voorkeur over naar een anticonceptiemethode die niet wordt beïnvloed door enzyminductoren (koperspiraalje, levonorgestrel-IUD of prikpil); wanneer toch gekozen wordt voor een oraal oestroprogestageen anticonceptivum, wordt aanbevolen een preparaat met minstens 50 µg ethinylestradiol (max. 70 µg door inname van twee comprimés aan 35 µg) te gebruiken en het preparaat gedurende een drietal cycli continu te gebruiken, gevolgd door een pilvrije periode van 4 dagen.⁵

- De plasmaconcentraties van lamotrigine kunnen dalen door orale anticonceptiva en door enzyminductoren zoals carbamazepine, fenytoïne, fenobarbital, primidon en rifampicine.

Vrouwen in de vruchtbare leeftijd met zwangerschapswens

- Bij vrouwen met zwangerschapswens dient reeds vóór de conceptie de anti-epi-

leptische behandeling te worden geëvalueerd. Discussie met de vrouw over de risico's is belangrijk. Bij vele vrouwen blijft een anti-epileptische behandeling tijdens de zwangerschap noodzakelijk.

- Waar mogelijk wordt behandeld met één enkel anti-epilepticum, en dit aan de laagst mogelijke dosis.

- De huidige gegevens wijzen erop dat ten opzichte van valproïnezuur, het teratogene risico geringer is voor lamotrigine in lage dosis (< 300 mg p.d.) en voor carbamazepine in lage dosis (< 400 mg p.d.). Valproïnezuur dient enkel gebruikt te worden wanneer andere behandelingen niet doeltreffend zijn of niet verdragen worden, en doses ≥ 1 g per dag moeten zeker vermeden worden. Wanneer valproïnezuur niet kan gestopt worden, raden sommige bronnen aan om piekwaarden te vermijden door de dagdosis te verdelen over meerdere innames, of een preparaat met vertraagde vrijstelling te gebruiken, maar dit advies is weinig onderbouwd en niet unaniem.

- Tijdens de zwangerschap neemt de klaring van sommige anti-epileptica toe, met gedaalde plasmaconcentraties tot gevolg; dit is in het bijzonder beschreven voor lamotrigine, fenytoïne en carbamazepine, maar ook voor levetiracetam en oxcarbazepine. Voor valproïnezuur, fenobarbital, primidon en ethosuximide ontbreken gegevens hierover. Plasmaconcentratie monitoring, met eventueel aanpassen van de dosis kan aangewezen zijn. Indien de dosis van het anti-epilepticum werd verhoogd, moet de dosis binnen de twee weken na de bevalling opnieuw worden verlaagd om intoxicatie te voorkomen.

- Ook bij vrouwen die anti-epileptica nemen in het kader van andere indicaties zoals

⁵ Stockley's Drug Interactions (elektronische versie)

bipolaire stoornis, migraine of neuropathische pijn⁶, moet bij zwangerschapswens de risico-batenverhouding opnieuw geëvalueerd worden. Topiramaat is in het kader van migraineprofylaxis gecontra-indiceerd bij zwangere vrouwen en vrouwen in de vruchtbare leeftijd die geen anticonceptie nemen. Ook valproïnezuur, dat *off-label* gebruikt wordt ter preventie van migraine, is bij deze vrouwen gecontra-indiceerd [zie ook Folia december 2014].

- Het is algemeen bekend dat toediening van foliumzuur rond de conceptie (8 weken vóór de conceptie tot minstens 8 weken na de conceptie) het risico van neuraalbuisde-

fecten vermindert. Hoewel er bij vrouwen op anti-epileptica weinig onderbouwing bestaat over het effect van foliumzuur op het door het anti-epilepticum geïnduceerde risico van neuraalbuisdefecten en over de optimale dosis foliumzuur, wordt bij deze vrouwen meestal extra inname van 4 à 5 mg per dag aanbevolen. Tijdens behandeling met anti-epileptica blijft ook prenatale diagnostiek (echografie, bepaling van het alfa-foetoproteïne rond week 16, eventueel vruchtwaterpunctie) aangewezen.

Nota

De referentielijst kan geraadpleegd worden via www.bcfi.be

6 Andere indicaties vermeld in de SKP, zijn:

- neuropathische pijn: carbamazepine, gabapentine, pregabaline;
- bipolaire stoornis: carbamazepine, lamotrigine, valproïnezuur;
- profylaxis van migraine: topiramaat;
- veralgemeende angst: pregabaline.

Recente informatie februari 2015

▼: geneesmiddel onder aanvullende monitoring, waarvoor het melden van ongewenste effecten aan het Belgisch Centrum voor Geneesmiddelenbewaking wordt aangemoedigd.

Anoro▼ (hoofdstuk 4.1.3.2.) is een vaste associatie van **umeclidiniumbromide** (een nieuw langwerkend anticholinergicum) + **vilanterol** (een langwerkend β_2 -mimeticum; zie 4.1.1.), voorgesteld in inhalatie voor de onderhoudsbehandeling van COPD. De associatie van een langwerkend β_2 -mimeticum en een langwerkend anticholinergicum is enkel zinvol indien één van deze twee bestanddelen onvoldoende doeltreffend is. De ongewenste effecten zijn deze van de twee bestanddelen. Zoals de andere anticholinergica voor in-

halatie, geeft umeclidinium anticholinerge ongewenste effecten (zie 4.1.2.), en voorzichtigheid is geboden bij patiënten met een instabiele cardiovasculaire aandoening of gesloten-hoekglaucoom. Er is geen bewijs van meerwaarde van de associatie van umeclidinium + vilanterol ten opzichte van de andere associaties van langwerkende bronchodilatoren.¹

- De specialiteit **Pre-Par**® op basis van ritodrine, een β_2 -mimeticum dat gebruikt werd als tocolyticum, is uit de markt genomen in januari 2015.

1 *Pharma Selecta* 2014; 30:62-4; *Australian Prescriber*, First published online 19 december 2014