

## Folia Pharmacotherapeutica juni 2018

Medegedeeld door het Centrum voor Geneesmiddelenbewaking

**Valproïnezuur en het teratogene risico: bijkomende maatregelen om blootstelling in utero te vermijden**

In verband met het teratogene risico van valproïnezuur zijn op Europees niveau een aantal bijkomende maatregelen genomen om blootstelling in utero te vermijden.<sup>1,2</sup> Bij zwangere vrouwen is valproïnezuur gecontra-indiceerd, tenzij in de zeldzame gevallen van epilepsie waarvoor geen andere behandeling doeltreffend is. Bij meisjes en vrouwen in de vruchtbare leeftijd mag valproïnezuur enkel gebruikt worden wanneer voldaan is aan strikte voorzorgsmaatregelen die deel uitmaken van een zwangerschapspreventieprogramma. Op de verpakkingen van de specialiteiten op basis van valproïnezuur wordt nu een waarschuwing over het teratogene risico vermeld.

Zoals besproken in de Folia van maart 2015 tonen de beschikbare gegevens consequent aan dat valproïnezuur, meer dan andere anti-epileptica, het risico van (majeure) congenitale afwijkingen verhoogt; daarenboven suggereren beperkte gegevens dat valproïnezuur, meer dan andere anti-epileptica, bij kinderen die in utero waren blootgesteld, het cognitief functioneren negatief kan beïnvloeden en het risico van gedragsstoornissen kan verhogen.



In verband met het risico van majeure congenitale afwijkingen versterkt een recente update van de analyse van het EURAP-zwangerschapsregister<sup>3</sup> de conclusie dat dit risico belangrijker is voor valproïnezuur dan voor andere anti-epileptica (carbamazepine, lamotrigine, levetiracetam, oxcarbazepine, fenobarbital, fenytoïne, topiramaat), en dat het risico van congenitale afwijkingen dosisafhankelijk is.

- De frequentie van majeure congenitale afwijkingen was het hoogst voor:
  - valproïnezuur > 650 mg p.d.: 11% (gaande tot 25% voor doses > 1.450 mg p.d.); voor doses ≤ 650 mg/dag werd een frequentie van 6% gevonden;
  - fenobarbital > 130 mg p.d.: 12%
  - carbamazepine > 700 mg p.d.: 7%
- De frequentie van afwijkingen was het laagst voor:
  - lamotrigine ≤ 325 mg p.d.: 2,5%
  - fenobarbital ≤ 80 mg/dag: 3% (op basis van zeer beperkte blootstellingen).

Zwangerschapsregisters zoals EURAP (*European and International Registry of Antiepileptic drugs in Pregnancy*) zijn een belangrijke bron van informatie, maar ze hebben een aantal inherente methodologische beperkingen, zoals het gebrek aan controlegroep.

Ondanks eerdere beperkende maatregelen om blootstelling in utero aan valproïnezuur te vermijden [zie Folia december 2014], is gebleken dat valproïnezuur nog steeds gebruikt wordt bij meisjes en vrouwen in de vruchtbare leeftijd, zonder dat ze tijdig en voldoende op de hoogte gesteld waren van het teratogene risico. Het Europees Geneesmiddelenbureau EMA nam daarom recent nog een aantal bijkomende maatregelen om blootstelling in utero aan valproïnezuur te vermijden.<sup>1,2</sup>

**De nieuwe beperkende maatregelen van het EMA i.v.m. valproïnezuur**

- I.v.m. de **indicatie “epilepsie”**:
  - *Zwangere vrouwen*: contra-indicatie, tenzij in de zeldzame gevallen van epilepsie waarvoor geen andere behandeling doeltreffend is, en mits strikte specialistische opvolging.
  - *Meisjes en vrouwen in de vruchtbare leeftijd*: enkel te gebruiken wanneer voldaan is aan strikte voorzorgsmaatregelen (zie verder).
- I.v.m. de **indicaties “bipolaire stoornis” en “preventie van migraine”** [nota: “preventie van migraine” wordt in België niet als indicatie vermeld in de SKP]:

- *Zwangere vrouwen*: absolute contra-indicatie.
- *Meisjes en vrouwen in de vruchtbare leeftijd*: enkel te gebruiken wanneer voldaan is aan strikte voorzorgsmaatregelen (zie verder).
- De strikte voorzorgsmaatregelen maken voortaan deel uit van een **zwangerschapspreventieprogramma**, met onder andere: een beoordeling van de kans dat de patiënte zwanger wordt; een zwangerschapstest vóór starten van de behandeling en, indien aangewezen, tijdens de behandeling; informatieverstrekking over het teratogene risico en de nood voor anticonceptie gedurende de ganse periode van behandeling; ten minste eenmaal per jaar een herevaluatie van de behandeling, met overlopen, samen met de patiënte, van een *risk acknowledgement form*. Het programma moet er beter toe leiden dat de patiëntes het teratogene risico en het belang van anticonceptie ten volle begrijpen.
- Herzien **educatief materiaal** voor artsen en patiënten zal ter beschikking worden gesteld (te consulteren via symbool ▼ op de BCFI-website). Een "**patient alert card**" bij de verpakking zal door de apotheker samen met de patiënte kunnen overlopen worden bij het afleveren van het geneesmiddel.
- Een **visuele waarschuwing** betreffende het teratogene risico wordt aanbevolen **op de verpakking** van de specialiteiten op basis van valproïnezuur. **Nota**: deze laatste maatregel werd in België reeds genomen, en een dergelijke waarschuwing (tekst + pictogram) staat nu op alle verpakkingen van de nieuwe loten van geneesmiddelen op basis van valproïnezuur.

## Specifieke bronnen

- 1 Valproate Article-31 referral - New measures to avoid valproate exposure in pregnancy endorsed. Via [www.ema.europa.eu](http://www.ema.europa.eu) > Advanced document search > zoekterm: "valproate", of klik hier (23/03/2018)
- 2 More recommendations to minimise exposure to valproate in pregnancy. DTB 2018;56;39-40 (doi: 10.1136/dtb.2018.4.0607)
- 3 Tomson T, Battino D, Bonizzoni E, Craig et al. Comparative risk of major congenital malformations with eight different antiepileptic drugs: a prospective cohort study of the EURAP registry. Lancet Neurol 2018, early online op 18 april 2018 ([http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422\(18\)30107-8](http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422(18)30107-8))

### Colofon

De *Folia Pharmacotherapeutica* worden uitgegeven onder de auspiciën en de verantwoordelijkheid van het *Belgisch Centrum voor Farmacotherapeutische Informatie* (Centre Belge d'Information Pharmacothérapeutique), vzw erkend door het Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten (FAGG).

De informatie die verschijnt in de *Folia Pharmacotherapeutica* mag niet overgenomen worden of verspreid worden zonder bronvermelding, en mag in geen geval gebruikt worden voor commerciële of publicitaire doeleinden.

### Hoofredactie: ([redactie@bcfi.be](mailto:redactie@bcfi.be))

T. Christiaens (Universiteit Gent) en  
J.M. Maloteaux (Université Catholique de Louvain).

### Verantwoordelijke uitgever:

T. Christiaens - Nekkersberglaan 31 - 9000 Gent.