FOLIA PHARMACOTHERAPEUTICA JUNI 2022

Geneesmiddelenbewaking

Teratogeen risico en neuropsychiatrische stoornissen met de retinoïden: een rappel van de te nemen maatregelen

Teratogeen risico

Het is goed gekend dat de **orale retinoïden (isotretinoïne, acitretine, bexaroteen, tretinoïne)** een **hoog teratogeen risico** inhouden. Bij gebruik in het eerste zwangerschapstrimester is een verhoogd risico van o.a. craniofaciale en cardiovasculaire afwijkingen en van afwijkingen ter hoogte van het centrale zenuwstelsel waargenomen. Na gebruik van een oraal toegediend retinoïd treedt in ongeveer één op de drie gevallen een spontane abortus op. In **Folia van februari 2019** werd vermeld dat, naar aanleiding van de vaststelling dat zwangere vrouwen **nog steeds worden blootgesteld** aan orale retinoïden, **bijkomende maatregelen werden genomen voor isotretinoïne (herziening van het zwangerschapspreventieprogramma of "Pregnancy Prevention Program", PPP, symbool) en acitretine (toepassing van een PPP, symbool).**
Ondanks deze bijkomende maatregelen die begin 2019 zijn ingevoerd, worden er nog steeds gevallen van zwangerschap met blootstelling aan een retinoïd gemeld.
In **België** werden in 2020 twee gevallen van zwangerschap tijdens een behandeling met **isotretinoïne** gerapporteerd:

- In het eerste geval ging het om een 25-jarige vrouw die al enkele jaren regelmatig, maar niet continu, oraal isotretinoïne gebruikte (dosis onbekend) bij opflakkeringen van acne; dit stemt niet overeen met het in de SKP aanbevolen doseringsschema dat een continue behandeling gedurende 16 tot 24 weken aanbeveelt. De patiënte nam isotretinoïne in het begin van de zwangerschap (vermoedelijk na één tot twee weken zwangerschap). Na een gynaecoloog te hebben geraadpleegd, besloot zij de zwangerschap af te breken.
- Het tweede geval betreft een 26-jarige vrouw die isotretinoïne (dosering onbekend) tijdens het eerste zwangerschapstrimester innam. De echografie van de foetus bracht ernstige misvormingen aan het licht: complexe hartafwijking en cerebellaire vermis agenesie (agenesie van de kleine hersenen). De zwangerschap werd afgebroken.

Tijdens deze periode werden bij het Belgisch Centrum voor Geneesmiddelenbewaking geen gevallen met acitretine gerapporteerd.

In een recent artikel in ***La Revue Precrire***[1] wordt vermeld dat, ondanks de genomen maatregelen, **het aantal vastgestelde zwangerschappen bij vrouwen die met isotretinoïne worden behandeld niet gedaald is en in Frankrijk op ongeveer 175 per jaar blijft steken**.

> De schatting van 175 zwangerschappen per jaar bij vrouwen op isotretinoïne is gebaseerd op Franse gezondheidsgegevens. Terwijl het totale gebruik van isotretinoïne tussen 2015 en 2019 stabiel bleef, werd een toename van het gebruik geconstateerd bij vrouwen tussen 15 en 29 jaar en een daling bij mannen. Op Europees niveau was Frankrijk in 2019 de tweede grootste verbruiker van isotretinoïne. Voor België zijn er geen gegevens. Via het spontane meldingssysteem zijn in de periode 2012-2019 gemiddeld ongeveer 30 zwangerschappen per jaar gemeld in Frankrijk. [Bron: Compte-rendu ANSM, Comité scientifique permanent mixte de surveillance et pharmacovigilance de l'isotrétinoïne, Séance du 26 JANVIER 2021].

In het licht hiervan heeft het Franse Geneesmiddelenagentschap (ANSM) midden 2021 bijkomende maatregelen voor isotretinoïne aanbevolen, bovenop de op Europees niveau genomen maatregelen (website ANSM, mededeling van 05/05/2021).

Het ANSM heeft onder andere de volgende bijkomende maatregelen aanbevolen:
- een behandeling met isotretinoïne in twee fasen starten: eerste consultatie om de patiënte voor te lichten en tweede consultatie voor het voorschrift;
- systematisch noodanticonceptie en mannencondooms voorschrijven aan vrouwen die orale anticonceptie gebruiken.

Bovenstaande gegevens bevestigen het belang voor de voorschrijver om de voorwaarden in het zwangerschapspreventieprogramma (PPP) voor isotretinoïne en acitretine goed na te leven. De belangrijkste voorwaarden van het PPP zijn:

- een beoordeling van de kans dat de patiënte zwanger wordt;
- de vereisten inzake zwangerschapstests: vóór starten van de behandeling, tijdens de behandeling (bij voorkeur maandelijks) en na de behandeling (voor isotretinoïne: één test, 1 maand na stoppen; voor acitretine: een test om de 1 à 3 maanden gedurende een periode van drie jaar na stoppen);
- de vereisten inzake anticonceptie: vanaf tenminste 1 maand vóór starten van de behandeling, tijdens de behandeling, en gedurende één maand (isotretinoïne) of gedurende 3 jaar (acitretine) na stoppen. Qua anticonceptie: ofwel een gebruiker-onafhankelijke methode (IUD of implantaat), ofwel twee gebruiker-afhankelijke methoden (orale anticonceptie en barrièremethode).

Om er in de praktijk zeker van te zijn dat de patiënte het teratogene risico en de te nemen voorzorgsmaatregelen goed begrepen heeft, dient de voorschrijver een vragenlijst met de patiënte door te nemen, die door haar wordt ondertekend. **De documenten van het PPP worden ter beschikking gesteld via het symbool ter hoogte van de betrokken specialiteit in het Repertorium of via de website van het FAGG.**

Voor **bexaroteen** en **tretinoïne per os**, die in de oncologie worden gebruikt, is er geen zwangerschapspreventieprogramma (PPP) maar de SKP's geven een contra-indicatie voor hun gebruik tijdens de zwangerschap (geen absolute contra-indicatie in de SKP van tretinoïne oraal) en bij vrouwen in de vruchtbare leeftijd die geen doeltreffende anticonceptie gebruiken. In geval van behandeling met bexaroteen bij vrouwen in de vruchtbare leeftijd wordt bij gebruik van orale anticonceptie aangeraden om twee anticonceptiemethoden toe te passen omdat bexaroteen door enzyminductie mogelijk de doeltreffendheid van oestroprogestagene anticonceptiva kan verminderen.

De risico's van **lokaal toegepaste retinoïden (adapaleen, tretinoïne, trifaroteen)** zijn waarschijnlijk gering gezien hun zeer beperkte resorptie. Als voorzorgsmaatregel zijn deze retinoïden in de SKP's eveneens gecontra-indiceerd tijdens de zwangerschap. Voor lokaal toegepaste retinoïden bestaat er geen zwangerschapspreventieprogramma (PPP).

Neuropsychiatrische stoornissen

Depressie, verergering van depressie, angst, agressieve neigingen, stemmingswisselingen, psychotische symptomen en, zeer zelden, zelfmoordneigingen, zelfmoordpogingen en zelfmoord zijn gemeld bij patiënten behandeld met **orale retinoïden**. Het is volgens het Europees Geneesmiddelenagentschap (EMA) niet mogelijk om te bepalen of er een causaal verband bestaat tussen deze neuropsychiatrische stoornissen en retinoïden omwille van de beperkte gegevens en het feit dat huidaandoeningen dergelijke stoornissen kunnen bevorderen. Toch werden de waarschuwingen hieromtrent sinds 2019 versterkt in de SKP's en de bijsluiters van orale retinoïden:

- bijzondere aandacht besteden aan patiënten met een voorgeschiedenis van depressie;
- alle behandelde patiënten controleren op mogelijke symptomen van depressie;
- familie en vrienden van dit risico bewustmaken om de snelle detectie van eventuele stoornissen te bevorderen.

Dit neuropsychiatrische risico is niet aangetoond met **lokaal toegepaste retinoïden**.

Specifieke bron

1 Trop de grossesses exposées à l'isotrétinoïne orale : recommandation de prescrire en deux temps. La Revue Prescrire 2021 ; 41 : 902

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.

Hoofdredactie: (redactie@bcfi.be)

T. Christiaens (Universiteit Gent) en
Ellen Van Leeuwen (Universiteit Gent).

Verantwoordelijke uitgever:

T. Christiaens - Nekkersberglaan 31 - 9000 Gent.