

Veiligheid van anti-epileptica bij zwangere vrouwen, buiten het kader van epilepsie

Bepaalde anti-epileptica zijn teratogeen. Ondanks de naam van deze klasse van geneesmiddelen, worden ze voor meerdere aandoeningen gebruikt en beperkt het probleem van de teratogeniteit zich niet tot epilepsiepatiënten. Alle vrouwelijke patiënten in de vruchtbare leeftijd moeten bij de start van de behandeling duidelijke informatie krijgen over het risico van teratogeniteit. Ook mogelijke interacties met hormonale anticonceptiva moeten besproken worden.

Bepaalde anti-epileptica zijn teratogeen. Met teratogeniteit bedoelen we in dit artikel niet alleen de congenitale afwijkingen (CA's) maar ook neurologische ontwikkelingsstoornissen (NOS) (zie "+ meer info").

Tal van anti-epileptica hebben ook andere indicaties dan epilepsie (zie "+ meer info"). Vrouwen met epilepsie zijn dus niet de enigen voor wie anti-epileptica een risico van teratogeniteit met zich brengen. Toch hebben veruit de meeste beschikbare epidemiologische gegevens over het gebruik van anti-epileptica tijdens de zwangerschap betrekking op vrouwen met epilepsie.

De anti-epileptica die in dit artikel besproken worden, hebben allemaal een *officiële indicatie buiten het kader van epilepsie*. We zullen het hier **niet** hebben over fenytoïne, levetiracetam en anti-epileptica die gebruikt worden bij zeldzame epileptische syndromen. Levetiracetam heeft een werkingsmechanisme dat sterk verschilt van dat van andere anti-epileptica en heeft geen andere officiële indicatie dan epilepsie waarbij het werkzaam is en behoort tot de meest veilige anti-epileptica tijdens de zwangerschap.



- In de groep van de *congenitale afwijkingen (CA)*, die dus aanwezig zijn bij de geboorte, maken we een onderscheid tussen enerzijds majeure CA's, waaronder cardiale afwijkingen, afwijkingen van de neurale buis, gespleten lip en gehemelte en hypospadias, en anderzijds mineure CA's, al dan niet zichtbare structurele afwijkingen zonder belangrijke medische gevolgen⁴.

Neurologische ontwikkelingsstoornissen, die tijdens de ontwikkeling van het kind optreden, omvatten ontwikkelingsachterstand, aandachtstekortstoornis met of zonder hyperactiviteit (ADHD), en autismespectrum-stoornissen⁷.

- Tal van anti-epileptica hebben ook *andere indicaties dan epilepsie*, die opgenomen zijn in de SKP (Samenvatting van de Kenmerken van het Product). Sommigen worden ook *off-label* voorgeschreven voor de behandeling van neuropathische pijn, migraine of bipolaire stoornis.

1. Teratogene risico's

Topiramaat

Indicatie(s) buiten epilepsie: profylaxe van migraine bij volwassenen (SKP).

Het risico van CA bij kinderen die tijdens het eerste trimester van de zwangerschap intra-uterien blootgesteld worden aan topiramaat (4 tot 5%) is hoger dan het risico bij kinderen van wie de moeder (met of zonder epilepsie) niet blootgesteld werd aan anti-epileptica tijdens de zwangerschap (2 tot 3% in de algemene populatie).^{3,4,15} Er zijn aanwijzingen voor een dosis-effectrelatie, maar dat moet nog bevestigd worden; geen enkele dosis is helemaal veilig gebleken.^{3,7,14}

Er bestaat een verband tussen topiramaat en *gespleten lip* met of zonder gespleten gehemelte.^{4,13,14,15} Het risico is sterker verhoogd bij vrouwen met epilepsie, die hogere dosissen topiramaat gebruikten, dan bij vrouwen die topiramaat in een andere indicatie gebruiken.¹²

Klinische gegevens tonen dat het gebruik van topiramaat tijdens de zwangerschap het risico van *laag geboortegewicht* verhoogt.^{3,13,14}

Tot dusver waren er erg weinig gegevens beschikbaar over het risico van **NOS** door topiramaat. Een recente publicatie vestigt echter de aandacht op een 3-voudige verhoging van het risico van NOS bij

kinderen die intra-uterien blootgesteld zijn aan topiramaat^{2,7,14} (zie meer info). Als gevolg daarvan worden de risico's van NOS bij kinderen van wie de moeders tijdens de zwangerschap topiramaat gekregen hebben momenteel op Europees niveau (EMA) geëvalueerd (zie meer info).



- De recente publicatie waarin melding gemaakt wordt van een verhoogd risico van NOS met topiramaat is een cohortstudie op basis van gegevens afkomstig uit meerdere Scandinavische registers. Er werden 24.825 kinderen opgenomen die intra-uterien minstens aan één anti-epilepticum blootgesteld waren (65% met epilepsie als indicatie) en die gemiddeld tot hun 8e levensjaar gevolgd werden. Van die kinderen waren er 471 blootgesteld aan topiramaat. Die groep bleek een hoger risico van autismespectrum-stoornis en verstandelijke beperking te vertonen. *Voor verstandelijke beperking* bedroegen de cumulatieve incidenties op de leeftijd van 8 jaar 2,0% bij kinderen die intra-uterien blootgesteld waren en 0,3% in de algemene populatie. Voor *autismespectrum-stoornis* ging het om 3,3% van de kinderen die intra-uterien blootgesteld waren aan topiramaat, versus 0,8% in de algemene populatie².

- Op basis van de resultaten van die studie is het PRAC (Pharmacovigilance Risk Assessment Committee), het risicobeoordelingscomité voor geneesmiddelenbewaking van het Europees Geneesmiddelenbureau, in juli 2022 gestart met een evaluatie van de risico's van NOS bij kinderen van wie de moeders tijdens de zwangerschap topiramaat ingenomen hebben. De aanbevelingen van het PRAC zijn nog niet beschikbaar (situatie op 15/04/23).

Gabapentine

Indicatie(s) buiten epilepsie :

- behandeling van neuropathische pijn (SKP) (zie Folia januari 2023).
- *off-label*, zonder veel argumenten, voor de behandeling van chronische lage rugpijn (zie Folia februari 2018).

Er zijn slechts beperkte gegevens gepubliceerd over vrouwen die tijdens het eerste trimester van de zwangerschap gabapentine in monotherapie namen, en tot dusver kon geen enkele specifieke **CA** aan dat geneesmiddel toegeschreven worden^{3,4,7,13,14,15,16}. Er is melding gemaakt van een hoger risico van prematuriteit, een laag geboortegewicht en ontweningsverschijnselen in geval van blootstelling tijdens het 2e en/of 3e trimester van de zwangerschap^{3,13,14}. Er zijn geen gegevens beschikbaar over een dosis-effectrelatie⁷.

Tot dusver zijn er nagenoeg geen gegevens beschikbaar over het risico van **NOS** na intra-uteriene blootstelling aan gabapentine, waardoor evaluatie niet mogelijk is^{3,7,14}.

Over de risico's van CA's en NOS blijft er nog twijfel bestaan.

Pregabalin

Indicatie(s) buiten epilepsie :

- behandeling van neuropathische pijn bij volwassenen (SKP).
- behandeling van veralgemeende angststoornis bij volwassenen (SKP).
- *off-label*, zonder veel argumenten, voor de behandeling van chronische lage rugpijn (zie Folia februari 2018) en het rusteloze benensyndroom (*restless legs syndrome*, zie Folia februari 2015).

Voor 2020 waren er slechts beperkte gegevens beschikbaar over het risico van **CA's** na intra-uteriene blootstelling aan pregabalin, en de resultaten daarvan waren tegenstrijdig^{6,7,13} (zie meer info). In 2020 kwam er een signaal van een verhoogd risico van CA's (afwijkingen van het centrale zenuwstelsel, de ogen, het urogenitale stelsel en schisis⁵ (zie "+ meer info"). Volgens sommige bronnen is er tot dusver echter geen enkele verhoging van het risico van misvormingen aangetoond na inname van pregabalin tijdens het eerste zwangerschapstrimester^{13,14}. Er zijn geen gegevens beschikbaar over een dosis-

effectrelatie⁷.

Gezien de zeer beperkte gegevens over het risico van **NOS** na intra-uteriene blootstelling aan pregabaline alleen kunnen er op dat vlak geen conclusies getrokken worden^{3,7,13,14} (zie “+ meer info”).



- Niet-eenduidige resultaten over het risico van CA's komen uit een prospectieve studie: kinderen die intra-uterien blootgesteld waren aan pregabaline liepen drie keer meer risico van misvormingen dan niet-blootgestelde kinderen, een statistisch significant verschil⁶.
- Wat de aanwijzingen voor een verhoogd risico van CA's betreft: die zijn gebaseerd op de resultaten van een veiligheidsstudie na het in de handel brengen die betrekking had op meer dan 2.700 blootstellingen aan pregabaline in het eerste trimester⁵. Het gemeten risico van CA's (5,9%) was iets hoger dan in de niet-blootgestelde groep (geen enkel anti-epilepticum) (4,1%), maar het verschil was niet significant (verhouding van de prevalentie 1,14, 95% BI 0,96-1,35). Ten opzichte van de controlegroepen die blootgesteld waren aan lamotrigine of duloxetine was dat verschil niet significant⁵. Gezien het kleine aantal misvormingen en de mogelijke invloed van andere factoren, is het onmogelijk om duidelijke conclusies te trekken¹⁴.
- Wat het risico van NOS betreft: een van onze bronnen vermeldt dat uit een studie bij meer dan 1.600 kinderen die intra-uterien blootgesteld werden geen verhoogd risico bleek op mentale retardatie, spraakstoornissen en PDD-NOS (*Pervasive Developmental Disorder-Not Otherwise Specified*, een term die soms gebruikt wordt om een minder specifieke en lichtere vorm van autismespectrum-stoornis aan te duiden).

Valproaat (valproïnezuur)

Indicatie(s) buiten epilepsie :

- behandeling van bipolaire stoornis (niet alle SKP's).
- *off-label*, met enig aantal bewijzen, als profylactische behandeling van migraine.

Vrij snel nadat het in 1970 op de markt gebracht werd, verschenen er in de literatuur meldingen over een mogelijk risico van teratogeniteit bij intra-uteriene blootstelling aan valproaat, met rapporten over een reeks CA's^{4,15}. De incidentie van CA's bij kinderen van epileptische moeders die tijdens hun zwangerschap valproaat in monotherapie kregen, bedraagt 10 tot 11% (verhoging van de totale frequentie van misvormingen met een factor 4-5)⁷ (zie “+ meer info”).

Later werd aangetoond dat valproaat het risico van **NOS** sterk kan verhogen (incidentie van 30 tot 40% bij kinderen die intra-uterien blootgesteld worden aan valproaat), met een bewezen risico van *ontwikkelingsachterstand, een lager IQ en autismespectrum-stoornissen*^{3,4,7,13,14,15,16} (zie Folia maart 2015).

Net zoals het risico van misvormingen is het risico van NOS bewezen en hoog⁷. De gegevens over een verhoging van het risico van *aandachtstekortstoornis met of zonder hyperactiviteit* (ADHD) bij kinderen die intra-uterien blootgesteld werden aan valproaat (en ten opzichte van niet-blootgestelde kinderen) zijn niet eenduidig^{4,7,13,14,16}.

Elke dosis van valproaat houdt een risico in, maar uit de gegevens blijkt dat de risico's van CA's en NOS toenemen naarmate de dosis van valproaat hoger is^{3,9,13,14}.



Het EURAP (European Registry of Antiepileptic Drugs and Pregnancy) heeft een grote cohortstudie gepubliceerd en heeft bewijzen geleverd voor de teratogeniteit van valproaat⁸. De misvormingen die vaak gezien worden met valproaat zijn neuralebuisdefecten (vooral spina bifida); dysmorphie van het gezicht, gespleten lip en gehemelte, craniostenose; cardiale, renale en urogenitale misvormingen; misvormingen van de ledematen en het skelet (vooral bilaterale aplasie van de radius) en polymalformatieve syndromen^{4,7,13,14,15,16}.

Lamotrigine

Indicatie(s) buiten epilepsie: preventie van depressieve episoden bij patiënten met een bipolaire stoornis

(SKP).

Uit de meeste gegevens (> 5.000 zwangerschappen met blootstelling in monotherapie tijdens het eerste trimester) blijkt dat lamotrigine het risico van **CA's** niet verhoogt^{3,4,7,13,14}. In één studie is melding gemaakt van gespleten lip, maar aangezien dat niet bevestigd is in andere studies, is dat risico niet bewezen^{4,7,15}.

Uit de beschikbare gegevens over **NOS** na intra-uteriene blootstelling aan lamotrigine blijkt geen verhoogd risico van NOS, maar de gegevens zijn te beperkt om een conclusie te trekken^{3,7,13,14}.

In één studie is melding gemaakt van een dosis-effectrelatie, maar die werd niet teruggevonden in drie andere, even grote, studies^{4,7,8}.

Carbamazepine

Indicatie(s) buiten epilepsie :

- trigeminusneuralgie en glossofaryngeale neuralgie (SKP).
- bipolaire stoornis (SKP).

Er zijn veel gegevens over vrouwen die tijdens het eerste zwangerschapstrimester carbamazepine namen^{4,14}. Het risico van **CA's** is hoger (driemaal hogere frequentie ten opzichte van de algemene populatie) dan bij kinderen van epileptische moeders die tijdens de zwangerschap niet blootgesteld werden aan anti-epileptica^{3,4,7,13,16} (zie “+ meer info”).

De gegevens wijzen op een dosis-effectrelatie, met, afhankelijk van de studies, een sterk verhoogd risico van misvormingen bij een dosis van meer dan 700 mg/dag¹³, of meer dan 1000 mg/dag^{3,4,7,14,16}.

De studies naar het risico van **NOS** bij kinderen die intra-uterien blootgesteld zijn aan carbamazepine zijn tegenstrijdig en maken het niet mogelijk om een risico uit te sluiten^{7,13,14,16}.



Uit de gegevens die momenteel beschikbaar zijn, blijkt dat kinderen die intra-uterien blootgesteld zijn aan carbamazepine een hoger risico lopen van neuralebuisdefecten, en met name *spina bifida*, dan kinderen die niet aan anti-epileptica blootgesteld zijn^{4,7,13,14,16}. Er zijn geen eenduidige gegevens over het risico van *cardiale misvormingen*, *lip- en gehemeltepeet*, *hypospadias*, *dysmorphie van het gezicht* en *hypoplasie van de vingers* bij kinderen die intra-uterien blootgesteld zijn aan carbamazepine^{4,7,13,14,16}. Er is melding gemaakt van een *foetaal carbamazepinesyndroom*, dat gekenmerkt wordt door lichte craniofaciale afwijkingen, nagelhypoplasie en een ontwikkelingsachterstand. Over die laatste afwijking is echter nog discussie; in bepaalde studies werd een lichte mentale retardatie gezien en in andere niet¹⁵.

De risico's van verlies en groeivertraging van de foetus zijn onzeker³. Theoretisch gezien kan de enzyminducerende werking van carbamazepine stollingsstoornissen veroorzaken bij pasgeborenen (vroeg neonatale hemorragie) door een afname van de vitamine K-afhankelijke factoren¹⁴.

2. Gebruik van anti-epileptica tijdens de zwangerschap

- Vrouwen in de vruchtbare leeftijd die geen zwangerschapswens hebben, moeten tijdens de behandeling een doeltreffende anticonceptiemethode gebruiken^{16,17}. In het geval van een zwangerschapswens verdient het aanbeveling om voor de conceptie alternatieve behandelingen te overwegen¹⁶.
- **Valproaat** is formeel gecontra-indiceerd bij niet-epileptische vrouwen met een zwangerschapswens die geen anticonceptie gebruiken¹⁶. Als er geen zwangerschapswens is, moet er bij inname van valproaat een doeltreffende anticonceptiemethode gebruikt worden, en moet er daarnaast een reeks strikte voorzorgsmaatregelen genomen worden^{3,14}. Die maatregelen maken deel uit van een zwangerschapspreventieprogramma (zie Folia juni 2018 en DHPC december 2018 voor meer details) (zie “+ meer info”).
- Volgens tal van literatuurgegevens en gespecialiseerde organisaties is **lamotrigine** het veiligste anti-epilepticum als een zwangere vrouw een behandeling nodig heeft¹³. Als behandeling met lamotrigine

nodig geacht wordt tijdens de zwangerschap, wordt de laagst mogelijke therapeutische dosis aanbevolen^{14,16}.

- Voor profylaxe van migraine is **topiramaat** gecontra-indiceerd tijdens de zwangerschap^{13,14,16}. Migraineaanvallen zijn minder uitgesproken bij zwangere vrouwen en de behoefte aan profylactische behandeling is dan ook minder groot (zie Folia april 2022).
- Volgens de SKP en andere bronnen mogen **gabapentine**, **pregabaline** en **carbamazepine** niet gebruikt worden tijdens de zwangerschap, tenzij ze absoluut noodzakelijk zijn (als de voordelen voor de moeder duidelijk opwegen tegen de mogelijke risico's voor de foetus)^{7,14,15,16}. Volgens sommige bronnen is het echter niet gerechtvaardigd om een patiënte die tijdens het 1e zwangerschapstrimester blootgesteld is aan pregabaline ongerust te maken, mag gabapentine tijdens de zwangerschap gebruikt worden ongeacht de indicatie, en mag carbamazepine gebruikt worden vanaf 10 weken amenoroe¹⁴.



- Dit zwangerschapspreventieprogramma is opgesteld door het Europees geneesmiddelenbureau: zie Folia juni 2018 en DHPC december 2018 voor meer details. Het symbool ▼ bij de specialiteiten bevat een link naar het RMA-materiaal.

3. Interacties tussen anti-epileptica en hormonale anticonceptie en noodanticonceptie

- Als gevolg van het enzyminducerende effect kunnen **carbamazepine** en **topiramaat** (vooral in dosissen ≥ 200 mg/d) de werkzaamheid van hormonale en noodanticonceptie verlagen^{7,14,16,19} (zie Folia november 2021) (zie “+ meer info”). Volgens een van onze bronnen moet topiramaat ongeacht de dosis als een enzyminductor beschouwd worden¹⁸.
- Het valt niet uit te sluiten dat **lamotrigine** de werkzaamheid van hormonale anticonceptie verlaagt. De juiste mechanismen zijn nog onduidelijk en de bewijzen beperken zich tot orale anticonceptiva^{1,7,16}. Volgens sommige van onze bronnen is dat effect mogelijk ook van toepassing voor de hormonale transdermale en vaginale anticonceptiva, voor de minipil en het progestageenimplantaat^{18,19}.
- **Valproaat**, **gabapentine** en **pregabaline** verminderen de werkzaamheid van hormonale anticonceptie niet⁷.
- Het oestrogeen in orale hormonale anticonceptie en ook het zwanger zijn zelf, kan de werkzaamheid van **lamotrigine** en misschien ook die van **topiramaat** en **valproaat** verminderen omdat het de plasmaspiegels ervan verlaagt via inductie van de klaring^{13,14,16,19}. Het kan nodig zijn om de dosis aan te passen^{13,16}. Dat is niet het geval voor gabapentine, pregabaline en carbamazepine^{7,16,19}.



- **De vermindering van de werkzaamheid van hormonale anticonceptiva** heeft betrekking op: orale, vaginale en transdermale oestroprogestativa, orale progestagenen (syn. minipil), progestageen-implantaat (etonogestrel), en noodanticonceptiva (levonorgestrel, ulipristal). CYP3A4 heeft echter geen invloed op anticonceptie in de vorm van een injectie met medroxyprogesteron of van een IUD met levonorgestrel (hormoonspiraaltje) (zie Folia van november 2021).

4. Opmerkingen en conclusies

Met het oog op het voorkomen van complicaties bij het ongeboren kind, spelen de voorschrijvende arts, ongeacht of die huisarts of specialist is, en de apotheker een belangrijke rol in de verspreiding van duidelijke informatie over de teratogeniteit van anti-epileptica.

Bij vrouwen in de vruchtbare leeftijd zonder zwangerschapswens die anti-epileptica innemen is een doeltreffende anticonceptie onontbeerlijk, en moet er rekening gehouden worden met de mogelijke interacties met de anticonceptiva. Bij vrouwen met een zwangerschapswens moet er voor de conceptie nagegaan worden wat de mogelijke alternatieve behandelingen zijn.

Volgens de huidige kennis is valproaat het meest teratogene anti-epilepticum^{7,14} (zie ook Folia maart

2015).

Lamotrigine is het veiligste anti-epilepticum voor inname tijdens de zwangerschap en bij vrouwen in de vruchtbare leeftijd die geen doeltreffende anticonceptie gebruiken^{13,14,16}.

Specifieke bronnen

- 1 Tomson T. (2016). Reproductive aspects of epilepsy treatment (hoofdstuk 23). In The treatment of epilepsy,[S. Shorvon, E. Perucca, & J. Engel, editor]: John Wiley & sons.
- 2 Bjork M.H., Zoega H. et al. Association of Prenatal Exposure to Antiseizure Medication With Risk of Autism and Intellectual Disability, *Jama Neurology*, mai 2022;79:672-681.
- 3 NICE guidelines april 2022 – epilepsies in children, young people and adults.
<https://www.gov.uk/government/publications/public-assessment-report-of-antiepileptic-drugs-review-of-safety-of-use-during-pregnancy/antiepileptic-drugs-review-of-safety-of-use-during-pregnancy>
- 4 Weston J, and others. Monotherapy treatment of epilepsy in pregnancy: congenital malformation outcomes in the child. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2016 Nov 7;11(11).
- 5 Toft G, Ehrenstein V. et al. A Population-based Cohort Study of Pregabalin to Characterize Pregnancy Outcomes. Pfizer, juin 2020, Non-interventional final study report abstract.
- 6 Winterfeld et al., 2016. Pregnancy outcome following maternal exposure to pregabalin may call for concern. *Neurology* 2016 Jun 14;86:2251-7.
- 7 Rapport 2019 ANSM : Antiépileptiques au cours de la grossesse <https://ansm.sante.fr/uploads/2020/10/29/20201029-rapport-antiepileptiques-grossesse-avril-2019-synthese-v2-pdf-2019-07-04.pdf> 10. PMID: 36216945; PMCID: PMC9556320.
- 8 Tomson T et al. Dose-dependent risk of malformations with antiepileptic drugs: an analysis of data from the EURAP epilepsy and pregnancy registry. *Lancet Neurology* 2011 Jul;10(7):609-17.
- 9 Tanoshima M., et al, Risks of congenital malformations in offspring exposed to valproic acid in utero: A systematic review and cumulative meta-analysis. *Clinical Pharmacology and Therapeutics*, juin 2015.
- 10 Tomson T. et al, Comparative risk of major congenital malformations with eight different antiepileptic drugs: a prospective cohort study of the EURAP registry. *Lancet Neurol.*, 2018, vol. 17(2), p. 530–538.
- 11 Tomson T. et al, Antiepileptic drug treatment in pregnancy: Changes in drug disposition and their clinical implications. *Epilepsia*, 2013, 54(3):405–414.
- 12 Hernandez-Diaz S., et al, Topiramate use early in pregnancy and the risk of oral clefts - A pregnancy cohort study, *Neurology* 2018;90:e342-e351.
- 13 Bijwerkingen Centrum Lareb, <https://www.lareb.nl/>
- 14 Centre de Référence sur les Agents Tératogènes Leccrat, <https://leccrat.fr/>
- 15 Briggs Drugs in Pregnancy and Lactation
- 16 Résumés des Caractéristiques du Produit (RCP)
- 17 Safety updates | Therapeutic Goods Administration (TGA)
- 18 . Faculty of the Royal College of the Obstetricians and Gynaecologists (FSRH) <https://www.fsrh.org/home/>
- 19 Stockley's Drug Interactions

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)

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

Verantwoordelijke uitgever:

T. Christiaens - Nekkersberglaan 31 - 9000 Gent.

