

Het teratogeen effect van geneesmiddelen bij epilepsie of “wat doet dit met mijn ongeboren kind?”

Door Claudine Van Daele, epilepsiemedewerker Oost-Vlaanderen



Vorig jaar kwam dit onderwerp terug volop in de belangstelling en de media: een aantal ouders trok aan de alarmbel toen bleek dat hun kind aan een vorm van autisme leed... en dit vermoedelijk te maken had met de inname van valproaat/valproïnezuur (Depakine) tijdens de zwangerschap. Is de arts hier in de fout gegaan? Hoe kan zo iets voorkomen worden? Is er altijd een keuze? Zijn er nu nog geen “volkomen veilige” medicijnen als iemand met epilepsie wil zwanger worden? Wordt daar wel voldoende onderzoek naar gedaan?

Op het Europese congres Epileptologie te Wenen (26 tot 30 augustus 2018) werd alvast duidelijk dat dit op alle niveaus (artsen, onderzoekers,...) die met epilepsie bezig zijn een hot item is: verschillende lezingen en posters behandelden dit onderwerp.



Een lezing van **Richard Finnell** (Baylor College of Medicine, Texas, USA) leerde ons hoe men momenteel in kaart probeert te brengen hoe mensen met epilepsie van elkaar verschillen (= bepaling van het fenotype) en of men kan voorspellen bij welke personen welke medicatie een negatieve invloed kan hebben tijdens de zwangerschap. Het analyseren hiervan is natuurlijk geen simpele zaak. Voor de (verre?) toekomst betekent dit dat bijna per vrouw zal kunnen uitgemaakt worden welk medicijn het beste past bij haar epilepsie en haar zwangerschapswens, zodat dit alleszins



een zorg minder is voor de betrokkene. Dit zou dan een mooi voorbeeld zijn van “gepersonaliseerde” geneeskunde.

Meir Bialer (Hebrew University School of Pharmacy, Jerusalem, Israël), een vermaard onderzoeker van dit onderwerp, gaf de lezing “Hoe kunnen we nieuwe anti-epileptica (AE) ontwikkelen met minder/geen teratogene effecten, rekening houdend met de huidige kennis van AE?” Ondertussen weten we immers dat alle AE een risico inhouden voor het ongeboren kind. (3,4 % in monotherapie), maar ook hier: hoe hoger de dosis, hoe hoger het risico. Van alle AE zijn valproaat (Depakine - met 6%) en topiramaat (Topamax – met 4,2%) de slechtst scorende en dus te mijden AE tijdens de zwangerschap. Leviracetam (Keppra) en lamotrigine (Lamictal) zouden de veiligste zijn. Polytherapie (= verschillende AE samen gebruiken) is liefst te vermijden, maar kan niet altijd. Van o.m. topiramaat zijn hierover al studies gepubliceerd die weinig gunstig zijn. Van een aantal andere toegevoegde medicijnen in polytherapie (bvb. met carbamazepine/Tegretol) zijn echter nog nauwelijks studies gebeurd en is het vergelijken dus bijna onmogelijk. Geweten is wel dat – indien toch moet gecombineerd worden - de beste combinatie leviracetam en lamotrigine is. Hoopgevend is dat op dit vlak opnieuw gezocht wordt naar nieuwe medicijnen die algemeen veiliger zijn. Helaas zullen die er morgen nog niet zijn...

Wereldwijd wordt deze topic opgevolgd. Verschillende posters op het congres getuigden hiervan. Torbjörn Tomsön (Karolinska Institutet, Stockholm, Zweden) bracht een boeiende uiteenzetting over de Eurap-studie. Eurap (European Registry of Antiepileptic Drugs and Pregnancy) is in 1999 ontstaan. Ondertussen registeren 42 landen systematisch alle gevolgen van het gebruik van AE tijdens de zwangerschap. De lezing ging specifiek over een onderzoek bij juveniele myoclonie epilepsie, maar geeft de heersende trend in het algemeen weer.

Sedert de start van de studie is er een opvallende daling in het gebruik van carbamazepine en valproaat. Ook polytherapie is gedaald: van 14% naar 8%, wat toch aangeeft dat neurologen deze richtlijnen – zo mogelijk – proberen opvolgen. Daarnaast is het gebruik van foliumzuur gestegen (van 33% naar 43%). Foliumzuur nemen, liefst al een periode vóór de zwangerschap, heeft immers voor alle ongeboren kindjes een beschermend effect voor open ruggetje of schedelafwijkingen. Voor vrouwen met epilepsie geldt dit des te sterker: sommige AE verstoren immers de hoeveelheid en werking van het eigen foliumzuur. Mooi is ook dat sedert 1999 het optreden van ernstige geboortefwijkingen sterk gedaald is, dit omwille van aangepast voorschrijfgedrag van AE, passend binnen de nieuwe kennis. Geruststellend om lezen zal voor de toekomstige mama met epilepsie het volgende zijn: 98% van alle bevallingen verliep probleemloos.

Conclusie: mits goede medicamenteuze begeleiding én planning van een zwangerschap, is zwanger worden met epilepsie absoluut mogelijk.

Een heel boeiend betoog hield **Simon Shorvon** (UCL Institute of Neurology, Londen, Verenigd Koninkrijk) over hoe dit onderwerp aangepakt wordt in de rechtbank. Er worden wereldwijd immers nogal wat klachten neergelegd:



1. Ofwel tegen het producerend bedrijf omdat die te weinig informatie aan zowel artsen als gebruikers gaven
2. Ofwel tegen de overheid omdat die te weinig reageert als een bepaald probleem ontdekt wordt bij een medicijn
3. Ofwel tegen de artsen die in gebreke worden gesteld omdat ze de “patiënt” te weinig inlichtten over grote en kleine geboortefwijkingen die kunnen ontstaan bij gebruik van medicijn x.

De beoordeling in de rechtbank is eigenlijk een soort “weging in de tijd”. Het is immers pas na lange termijnstudies bij de verschillende medicijnen dat een aantal mogelijke effecten duidelijk worden. Zo wist men bvb. over valproaat/valproïnezuur (Depakine) in eerste instantie niet dat het gebruik hiervan door de mama kon leiden tot een ontwikkelingsstoornis bij het ongeboren kind. Pas in 2008 kreeg men dit vermoeden, dat na verdere studies bevestigd werd. In 2014 werd dan ook de richtlijn gegeven dit te melden aan vrouwelijke Depakinegebruiksters met (mogelijke) zwangerschapswens.

In 2015 volgde eindelijk een soort samenvattende richtlijn, die de teratogene effecten van alle AE op een rijtje zette en dus een handige tool was voor de neurologen om hun patiënten in te lichten.

Dit inlichten gaat trouwens verder dan alleen maar het bovenstaande melden. Het is immers eveneens belang-

rijk om het risico op grote aanvallen tijdens de zwangerschap te bespreken: deze geven immers 10 maal hogere sterfte bij de bevalling dan in de algemene populatie. Is in zo’n geval dan toch Depakine te overwegen? Of bij vrouwen die ongepland zwanger worden en op Depakine staan: is overschakelen naar een ander middel dan evident?

Concluderend stelde Prof. Shorvon dat een arts slechts van “schuldig verzuim” kan beticht worden als hij niet wetenschappelijk bijgebeend blijkt te zijn en hij geen gemeenschappelijke beslissing maakt met zijn patiënt. Dit is dan ook de weging die de rechter maakt: voldeed de arts aan deze voorwaarden? Producenten hebben dan weer de plicht in hun bijsluiting op klare en duidelijke manier de mogelijke risico’s (verkregen na wetenschappelijk onderzoek) te vermelden, zo niet kunnen zij vervolgd worden.

Referenties :

Lezingen in parallel sessie “Teratogenicity of antiepileptic drugs (AEs)”, 27.8.2018

- How can we take advantage of contemporary genetic tools to find a genetic signature of susceptibility to use AEs with greater safety? – Richard Finnell, UK
- How the next generation should be developed knowing the problems of the existing AEs? – Meir Bialer, Israël
- Juvenile myoclonic epilepsy in pregnancy: update from EURAP on AE use, seizure control and pregnancy outcome -Torbjörn Tomson, Sweden
- Teratogenicity in law court –Simon Shorvon, UK

ECE Forum How do we safely stop, start and supervise the use of valproate in women with epilepsy, 28.8.2018, with cases from Tony Marson (UK), Helen Cross (UK), Reetta Kälviäinen (Finland), Torbjörn Tomson (Sweden)

Posters:

- Prenatal Valproate Exposure and Risk of Attention Deficit Hyperactivity Disorder (adhd) by Jacob Christensen (DK), Lard Pedersen (DK), Yuelian Sun(DK), Julie Werenberg Dreier (DK) and Seren Daisgaard (Norway)
- Report on the increase in polytherapy for women with epilepsy in pregnancy. Data from the Australian Pregnancy Register, Frank J.E.Vajda et al