

Epilepsie en zwangerschap

T R E F W O O R D E N

EPILEPSIE, ZWANGERSCHAP, TERATOGENESIS, POLYCYSTEUS OVARIUMSYNDROOM, ONTWIKKELINGSSTOORNISSEN.

Y. Geerts, H.C.E. van Lambalgen, W.O. Renier en S.A.J. de Froe

Samenvatting

De meeste vrouwen met epilepsie moeten tijdens de zwangerschap anti-epileptica blijven gebruiken. Ondanks de mogelijke nadelige effecten van deze anti-epileptica bevat minstens 94% van gezonde kinderen die zich normaal zullen ontwikkelen. De wederzijdse beïnvloeding van epilepsie, aanvallen en anti-epileptica enerzijds en vruchtbaarheid, anticonceptie, zwangerschap en foetale ontwikkeling anderzijds vraagt om een intensieve begeleiding en zo nodig tijdige aanpassing van het beleid tijdens de verschillende fasen van de zwangerschap.

(*Tijdschr Neurol Neurochir* 2005;106(1):28-32)

Inleiding

Epilepsie is met een prevalentie van 0,6-1% een van de meest voorkomende chronische neurologische aandoeningen. Ongeveer 25% van de mensen met epilepsie zijn vrouwen in de reproductieve levensfase.¹ Reeds bij de aanvang van de anti-epileptica-behandeling dient bij vrouwen rekening gehouden te worden met factoren zoals het gebruik van orale anticonceptiva en latere kinderwens.

Ongeveer 0,4% van alle pasgeborenen heeft een moeder die anti-epileptica gebruikte gedurende de zwangerschap.^{2,3} Hoewel de meeste vrouwen met epilepsie na een ongecompliceerde zwangerschap bevallen van een gezond kind (94 à 96% tegenover 98% in de algemene bevolking) dient de zwangerschap met grote neurologische zorg te worden begeleid. Naast direct zichtbare teratogene effecten van anti-epileptica, waaronder ernstige en lichte aangeboren afwijkingen, zijn er ook aanwijzingen voor problemen die zich pas op latere leeftijd manifesteren zoals leerproblemen. Een follow-up op langere termijn is daarom zeer gewenst.

Epilepsie en anticonceptiva

De ideale situatie is een preconceptuele optimalisering van anti-epileptica maar vele zwangerschappen zijn niet gepland of zijn het gevolg van een onvoldoende anticonceptie. Anti-epileptica zoals carbamazepine, fenytoïne, fenobarbital en topiramaat induceren het cytochroom-P450-enzymstelsel waardoor het metabolisme van de contraceptieve steroïden verhoogd wordt.^{4,5} Daarnaast wordt de concentratie van het 'sex hormone binding globulin' (SHBG) verhoogd. Deze interactie is verantwoordelijk voor het feit dat het gebruik van orale anticonceptiva tot vijf keer vaker faalt bij vrouwen die deze anti-epileptica gebruiken.

Oxcarbazepine en felbamaat hebben bewezen milde enzyminducerende effecten en maken orale hormonale anticonceptie in normale doseringen minder betrouwbaar. Dit geldt niet voor valproaat, die het cytochroom-P450-enzymstelsel inhibeert. Ook vigabatrine, tiagabine, gabapentine, lamotrigine en levetiracetam interfereren niet met de hormonale anticonceptiva. Vrouwen die enzyminducerende anti-epileptica gebruiken wordt een combinatiepil met minstens 50 µg oestrogenen geadviseerd. Doorbraakbloedingen blijken de meest betrouwbare indicator voor falen van orale anticonceptiva te zijn en werden beschreven bij tweederde van de vrouwen die anti-epileptica gebruikten voordat anticonceptief falen werd vastgesteld.⁶

Daarnaast kunnen ook orale anticonceptiva via enzyminductie de serumconcentratie van sommige anti-epileptica beïnvloeden.

Epilepsie en vruchtbaarheid

Meerdere studies melden een verminderde vruchtbaarheid dan wel een lager kinderaantal bij vrouwen met epilepsie.^{7,8} Naast stoornissen in de fysiologische reproductieprocessen spelen ook psychosociale problemen mee: kleiner aantal relaties, angst voor complicaties gedurende de zwangerschap, sociale druk van de omgeving en angst voor aangeboren afwijkingen bij het kind.⁹

Bij vrouwen met epilepsie kunnen de reproductieprocessen verstoord worden zowel door de epilepsie als door de anti-epileptica.^{10,11} De aanvallen kunnen de werking van de hypothalamus en de hypothalamohypofysaire as verstoren waardoor onregelmatige en anovulatoire cycli kunnen optreden. Daarnaast kunnen sommige anti-epileptica ook endocrinolo-

gische processen beïnvloeden. Anti-epileptica die het cytochroom-P450-enzymstelsel induceren verlagen de hoeveelheid oestrogenen en androgenen wat gepaard kan gaan met seksuele functiestoornissen.^{12,13} Bovendien verhogen deze anti-epileptica de hoeveelheid SHBG waardoor de vrije fractie en dus de concentratie biologisch actieve steroïden daalt. Dit gaat gepaard met stoornissen in de cyclus en de voortplanting.

Ongeveer één op de drie vrouwen met epilepsie heeft anovulatoire menstruele cycli tegenover één op de tien vrouwen zonder epilepsie. Dit komt meer voor bij vrouwen met een idiopathisch gegeneraliseerde epilepsie dan bij vrouwen met een lokalisatiegebonden epilepsie.¹² Ook is valproaat hier vaker mee geassocieerd dan andere anti-epileptica.

In verband hiermee moet zeker aandacht besteed worden aan het polycysteus ovariumsyndroom.¹⁴ Het polycysteus ovariumsyndroom komt voor bij ongeveer 10% van de vrouwen in de vruchtbare leeftijd maar wordt vaker gevonden bij vrouwen met epilepsie. Het syndroom is gekenmerkt door oligo- of amenorroe en door klinische en/of biochemische tekenen van hyperandrogenisme en polycysteuze ovaria. Slechts twee van de drie kenmerken moeten aanwezig zijn volgens een consensusmeting in Rotterdam.¹⁵ Er bestaat controversie of het polycysteus ovariumsyndroom vaker voorkomt bij valproaatgebruik maar het is waarschijnlijk dat er een relatie bestaat.¹⁶⁻¹⁸

Anti-epileptica die gedurende de puberteit zijn gebruikt, lijken geen blijvende negatieve effecten op de endocrinologische processen van de voortplanting te hebben. In één studie bleek dat wanneer een jonge vrouw, na de puberteit, anti-epileptica blijft gebruiken het polycysteus ovariumsyndroom vaker voorkomt, zeker bij valproaatgebruik.¹⁹

Epilepsie en zwangerschap: onderlinge interactie

Gedurende de zwangerschap kan de aanvalsfrequentie veranderen.²⁰ Ongeveer 20-35% van de zwangere vrouwen ervaart een toename van de aanvalsfrequentie terwijl 50-55% geen duidelijke verandering opmerkt en 15-22% minder aanvallen heeft. De toename blijkt onafhankelijk van het aanvalstype of van de duur van de epilepsie en evenmin van de aanvalsfrequentie gedurende een voorafgaande zwangerschap. Factoren die een rol kunnen spelen zijn: de aanvalsfrequentie vóór de zwangerschap, veranderingen in de concentratie

van oestrogeen en progesteron, het metabolisme van de anti-epileptica, het slaappatroon en de 'compliance' met betrekking tot medicatiegebruik. Ook de epilepsie kan de zwangerschap beïnvloeden. In de literatuur wordt hierover echter geen eensgezindheid gevonden. Sommige studies, vaak retrospectief uitgevoerd, melden een verhoogd risico op toxemie, pre-eclampsie, placentabloedingen, premature weeën, verhoogde perinatale mortaliteit, neonatale bloedingen, ontwikkelingsvertraging en laag geboortegewicht.²¹ Daar waar tonisch-klonische aanvallen mogelijk schade kunnen teweegbrengen bij het ongeboren kind door hypoxie en acidose is dit niet het geval bij eenvoudig partiële, complex partiële of myoclonische aanvallen. Een status epilepticus betekent uiteraard én voor de moeder én voor het ongeboren kind een groot risico. Na gegeneraliseerde tonisch-klonische aanvallen zijn foetale intracraniale bloedingen, miskramen en doodgeboorten gerapporteerd.²²

Epilepsie en zwangerschap: behandelingsprincipes

Als eerste dient al bij de aanvang van de epilepsiebehandeling niet alleen aan de aanvalscntrole gedacht te worden maar ook aan mogelijke negatieve implicaties van de anti-epileptica. Hierbij wordt rekening gehouden met bijwerkingen van de medicatie maar eveneens met gevolgen op latere leeftijd in het bijzonder met betrekking tot de vruchtbaarheid van de vrouw, de betrouwbaarheid van eventuele anticonceptiva en risico's voor het kind. Vele patiënten worden aanvalsvrij met het eerst gekozen middel waardoor dit anti-epilepticum lange tijd gebruikt zal worden. Bij een geplande kinderwens kan de mogelijkheid van uitsluipen van anti-epileptica dan wel verminderen van de dagdosering overwogen worden. Veranderen van een succesvolle behandeling is echter meestal niet gemakkelijk vooral wanneer dit het risico van recidiefaanvallen met zich meebrengt die bovendien nog een gevaar voor het ongeboren kind kunnen betekenen. Een mogelijkheid is – wanneer de 'compliance' het toelaat – de dosering te verdelen over meerdere giften in de loop van de dag en het gebruik van 'slow release' of chronovormen waardoor de piekconcentraties van de anti-epileptica minder hoog oplopen. Het kan nuttig zijn uitgangswaarden voor de serumconcentraties van de anti-epileptica te hebben vóór het begin van de zwangerschap met het oog op eventuele noodzakelijke aanpassingen van de

doseringen. De reden hiervoor is dat het metabolisme van heel wat anti-epileptica verandert gedurende de zwangerschap, met name in het eerste en derde trimester.

De gastro-intestinale absorptie van de anti-epileptica kan verschillen als gevolg van braken. De farmacokinetiek verandert door water- en natriumretentie, vermindering van eiwitbinding en wijzigingen in leverfunctie. Nochtans dient de kliniek van de zwangere ons te leiden: een lagere bloedspiegel hoeft immers niet te resulteren in een hogere aanvalsfrequentie. Als dat wel het geval is, is aanpassing noodzakelijk. Nauwgezette controle na de partus is dan wenselijk gezien het gevaar van intoxicatie. Bijvoorbeeld bij lamotriginegebruik.

Het gebruik van foliumzuur wordt enkele maanden vóór en tijdens iedere zwangerschap aangeraden. De adviezen zijn verdeeld met betrekking tot de lage (0,5 mg) dan wel de hoge (5 mg) dosering per dag bij vrouwen met epilepsie. Tot nu toe is geen bewijs geleverd dat de hoge dosering beter beschermt tegen neurale buisdefecten bij gebruik van anti-epileptica. Dit is wel aangetoond wanneer tijdens een voorafgaande zwangerschap een neuraal buisdefect optrad.²⁰

Zwangerschap, anti-epileptica en 'outcome' van het kind

Reeds geruime tijd zijn de artsen vertrouwd met de mogelijke ernstige aangeboren afwijkingen door anti-epilepticagebruik gedurende de zwangerschap. Globaal beschouwd stijgt de prevalentie van ernstige en lichte aangeboren afwijkingen bij kinderen van vrouwen met epilepsie twee- tot driemaal in vergelijking met de algemene populatie.^{23,24} De verkregen resultaten verschillen nochtans naargelang de studie. Fenobarbital, fenytoïne en primidone kunnen congenitale hartafwijkingen en schisis veroorzaken. In combinatie is ook een achterstand in ontwikkeling beschreven. Valproaat en in mindere mate carbamazepine kan aanleiding geven tot neurale buisdefecten. Vele studies zijn echter retrospectief en methodologisch zijn er bij de meeste studies wel bezwaren aanwezig die nopen tot voorzichtigheid bij de interpretatie van de resultaten, onder andere wegens het kleine aantal geïncludeerde patiënten. Uit preliminaire resultaten van enkele prospectieve studies zoals 'North America Registration for Epilepsy and Pregnancy' en 'UK Epilepsy and Pregnancy Register', kan echter wel een trend ontdekt worden

dat valproaat meer risico geeft op ernstige malformaties in vergelijking met andere anti-epileptica. Meer evident is het grotere risico dat polytherapie tegenover monotherapie heeft. Algemene besluiten zijn echter niet mogelijk gezien het grote aantal mogelijke combinaties anti-epileptica.²⁵

Het gebruik van nieuwere anti-epileptica neemt toe. Gegevens over hun invloed op zwangerschap en het ongeboren kind ontbreken nog. Een bredere multinationale samenwerking zoals in de prospectieve EURAP-studie is noodzakelijk willen er ooit meer nauwkeurige gegevens beschikbaar komen.

Pas de laatste jaren wordt er aandacht besteed aan de late gevolgen van blootstelling aan anti-epileptica in utero.^{25,26} Ook hier is nader onderzoek noodzakelijk om het mogelijke aandeel van anti-epileptica in de leermoeilijkheden en in de cognitieve ontwikkeling al dan niet aan te tonen. Hier worden eveneens beperkingen gevonden zoals het retrospectieve karakter van studies, het niet in rekening brengen van sociaal-economische factoren, het ontwikkelingsniveau van de ouders, de aanvalsfrequentie tijdens de zwangerschap en het mogelijke dosiseffect van de gebruikte anti-epileptica.

Toch wordt ook hier een potentieel risico gevonden voor een kind dat in utero werd blootgesteld aan valproaat met betrekking tot de ontwikkeling en verstandelijke mogelijkheden maar lijken frequent optredende tonisch-klonische aanvallen gedurende de zwangerschap hetzelfde risico in te houden.²⁶ Op te merken is nog dat benzodiazepines met de nodige omzichtigheid gebruikt dienen te worden tijdens het laatste deel van de zwangerschap gezien hun remming van de 'dendrite sprouting'.²⁷

Epilepsie en partus

Epilepsie vormt een medische indicatie voor een klinische bevalling. Vrouwen met een actieve epilepsie hebben een kans van 1 à 2% op een tonisch-klonische aanval gedurende de bevalling en nog eens 1 à 2% van de vrouwen krijgt een aanval gedurende het eerste etmaal na de partus. Het toedienen van 10 mg vitamine K dd gedurende de laatste zwangerschapsmaand beschermt de neonat tegen bloedingen. Overlijden door perinatale bloedingen zijn in 30% van de gevallen te wijten aan factor-II-, -VII-, -IX- en -X-deficiëntie. Dit is een situatie die vaker voorkomt bij vrouwen die een enzyminducerend anti-epilepticum innemen gedurende de zwangerschap. Na de partus wordt 1 mg vitamine K intramusculair aan de pasgeborene toegediend.

AANWIJZINGEN VOOR DE PRAKTIJK

- 1 De optimale therapiekeuze begint reeds bij het eerste polikliniekbezoek en houdt rekening met meer dan alleen de aanvalscntrole.
- 2 Enzyminducerende anti-epileptica verminderen de effectiviteit van orale anticonceptiva.
- 3 Stoornissen in endocrinologische reproductieprocessen kunnen veroorzaakt worden door de epilepsie zelf of door de anti-epileptica.
- 4 Aangeboren afwijkingen kunnen in belangrijke mate voorkomen worden door het juiste therapiebeleid.
- 5 De effecten van de nieuwe anti-epileptica op het ongeboren kind zijn nog onvoldoende bekend. Hiermee dient bij de advisering rekening te worden gehouden.
- 6 Het verdient aanbeveling om vrouwen met epilepsie en anti-epilepticagebruik aan te melden bij de EURAP-registratie.

Epilepsie, postpartum en borstvoeding

Gezien de mogelijke veranderingen in het metabolisme na de bevalling kan aanpassing van de dagdosering van de anti-epileptica voor de aanvalsfrequentie en bloedspiegels noodzakelijk zijn. Uiteraard moeten voorzorgsmaatregelen genomen worden bij de verzorging van het kind door de moeder, bijvoorbeeld liever baden en verzorgen dicht bij de grond dan op een commode.

Aan de wens om borstvoeding te geven door vrouwen die anti-epileptica gebruiken, moet zoveel mogelijk tegemoet worden gekomen. Daar waar over het algemeen de concentratie van de anti-epileptica tijdens de zwangerschap bij het ongeboren kind even hoog is als bij de moeder is de concentratie in de moedermelk lager. De meeste anti-epileptica komen in de moedermelk terecht en de kleine hoeveelheid waaraan de neonat wordt blootgesteld is afhankelijk van factoren zoals de maternale serumconcentratie, de mate van uitscheiding in de moedermelk (omgekeerde relatie met eiwitbinding, moleculair gewicht, lipofiel karakter van het middel) en de opname door het kind.

Het metabolisme en de excretie van geneesmiddelen kan bij de zuigeling sterk verschillen en is ook afhankelijk van het anti-epilepticum. Sedatie en irritatie kunnen optreden bij gebruik van fenobarbital en benzodiazepines. Bij lamotrigine en ethosuximide kunnen serumwaarden bereikt worden waarbij farmacologische effecten waarneembaar zijn. Toch is de algemene richtlijn dat eerder dan borstvoeding te ontraden aan vrouwen met epilepsie, gewezen moet worden op de voordelen van borstvoeding met in-

achtname van een goede controle van het kind op eventuele bijwerkingen. Daarnaast is het aan te raden om bij borstvoeding vitamine K langere tijd te continueren (0,025 mg/d van de tweede week tot en met de derde maand).

Conclusie

De combinatie epilepsie en zwangerschap is een belangrijk aandachtspunt binnen de volksgezondheid. Wanneer de nodige aandacht besteed wordt bij het instellen van anti-epileptica in de diverse levensfasen van de vrouw kan de zwangerschap optimaal verlopen en worden mogelijke negatieve effecten op het ongeboren kind tot een minimum beperkt.

Referenties

1. Hauser WA, Annegers JF, Rocca WA. Descriptive epidemiology of epilepsy: contributions of population-based studies from Rochester Minnesota. *Mayo Clin Proc* 1996;71:576-86.
2. Lindhout D, Omtzigt JGC. Pregnancy and the risk of teratogenicity. *Epilepsia* 1992;33(Suppl 4):41-8.
3. Yerbi MS. Pregnancy, teratogenesis and epilepsy. *Neurol Clin* 1994;12:749-71.
4. Morrow JJ, Craig JJ. Anti-epileptic drugs in pregnancy: current safety and other issues. *Expert Opin Pharmacother* 2003;4:445-56.
5. Zahn C. Neurologic care of pregnant women with epilepsy. *Epilepsia* 1998;39(Suppl 8):26-31.
6. Foldvary N. Treatment of epilepsy during pregnancy. In: E. Wyllie, editor. *The treatment of epilepsy: Principles and*

practice. Philadelphia: Lippincott, Williams & Wilkins; 2001. p. 775-86.

7. Wallace H, Shorvon S, Tallis R. Age-specific incidence and prevalence rates of treated epilepsy in an unselected population of 2,052,922 and age-specific fertility rates of women with epilepsy. *Lancet* 1998;352:1970-3.

8. Olafsson E, Hauser WA, Gudmundsson G. Fertility in patients with epilepsy: a population-based study. *Neurol* 1998;51:71-3.

9. Jalava M, Sillanpaa M. Reproductive activity and offspring health of young adults with childhood-onset epilepsy: a controlled study. *Epilepsia* 1997;38:532-40.

10. Isojärvi JIT. Reproductive dysfunction in women with epilepsy. *Neurol* 2003;61(Suppl):27-34.

11. Morrell MJ. Reproductive and metabolic disorders in women with epilepsy. *Epilepsia* 2003;44(Suppl 4):11-20.

12. Morrell MJ, Giudice L, Flynn KL, Seale CG, Paulson AJ, Done SBA, et al. Predictors of ovaletory failure in women with epilepsy. *Ann Neurol* 2002;52:704-11.

13. Morrell MJ, Montouris G. Reproductive disturbances in patients with epilepsy. *Cleve Clin J Med* 2004;71(Suppl 2):19-24.

14. Bauer J, Isojärvi JIT, Herzog AG, Reuler M, Polson D, Tauboll E, et al. Reproductive dysfunction in women with epilepsy: recommendations for evaluation and management. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2002;73:121-5.

15. The Rotterdam ESHRE/ASRM-sponsored PCOS consensus workshop group. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome (PCOS). *Human Reproduction* 2004;19:41-7.

16. Genton P, Bauer J, Duncan S, Taylor AE, Balen AH, Eberle A, et al. On the association between valproate and polycystic ovary syndrome. *Epilepsia* 2001;42:295-304.

17. Isojärvi JIT, Tauboll E, Tapanainen JS, Pakarinen AJ, Laatikainen TJ, Knip M, et al. On the association between valproate and polycystic ovary syndrome: a response and an alternative view. *Epilepsia* 2001;42:305-10.

18. Herzog AG, Schachter SC. Valproate and the polycystic ovary syndrome: final thoughts. *Epilepsia* 2001;42:311-5.

19. Mikkonen K, Vainionpää LK, Pakarinen AJ, Knip M, Järvelä IY, Tapanainen JS, et al. Long-term reproductive endocrine health in young women with epilepsy during puberty. *Neurol* 2004;62:445-50.

20. Yerby MS, Kaplan P, Tran T. Risks and management of pregnancy in women with epilepsy. *Cleve Clin J Med* 2004;71(Suppl 2):25-38.

21. Yerby MS. Clinical care of pregnant women with epilepsy. *Epilepsia* 2003; 44(Suppl 3):33-40.

22. Pennell PB. Antiepileptic drug pharmacokinetics during pregnancy and lactation. *Neurol* 2001;61(Suppl 2):35-42.

23. Holmes L, Wyszyński D, Mittendorf R. Evidence for an increased risk of birth defects in the offspring of women exposed to valproate during pregnancy: findings from the AED pregnancy registry. *Am J Obstet Gynecol* 2003;187:286-91.

24. TenBerg K, Lindhout D. Antiepileptic drugs in pregnancy: options for the prevention of congenital abnormalities. *Community Genet* 2002;5:40-9.

25. Tomson T, Perucca E, Battino D. Navigating toward fetal and maternal health: The challenge of treating epilepsy in pregnancy. *Epilepsia* 2004;45:1171-5.

26. Adab N, Kini U, Vinten J, Ayres J, Baker G, Clayton-Smith J, et al. The longer term outcome of children born to mothers with epilepsy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2004;75:1575-83.

27. Swaab DF, Mirmiran M. The influence of chemicals and environment on brain development. In M. Marois, editor. *Behavioral teratology. Proceedings World Congr UNAPEI; Prevention of physical and mental congenital defects. Part B: Epidemiology, early detection and therapy, and environmental factors.* New York: Liss; 1985. p. 447-51.

Ontvangen 1 november 2004, geaccepteerd 13 december 2004.

Correspondentieadres auteurs:

Mw. drs. Y. Geerts, neuroloog-kinderneuroloog
Drs. H.C.E. van Lambalgen, neuroloog

Stichting Epilepsie Instellingen
Nederland (SEIN)
Locatie Zwolle
Dr. Denekampweg 20
8025 BV Zwolle
Tel: 038 455 71 95
E-mail: ygeerts@sein.nl

Prof. dr. W.O. Renier, neuroloog-kinderneuroloog

Universitair Medisch Centrum St Radboud
Instituut Neurologie, Afd. NSC 326
Postbus 9101
6500 HB Nijmegen

Drs. S.A.J. de Froe, neuroloog

Stichting Hans Berger Kliniek
Galderseweg 81
4836 AE Breda

Correspondentie graag richten aan de eerste auteur.

Belangenconflict: geen gemeld.
Financiële vergoeding: geen gemeld.