

Teratogene effecten van lamotrigine bij vrouwen met een bipolaire stoornis

K. BERWAERTS, P. SIENAERT, J. DE FRUYT

ACHTERGROND Bij vrouwen met een bipolaire stoornis is de vraag of tijdens zwangerschap of na de bevalling de medicamenteuze behandeling aangepast moet worden en wat de risico's van deze behandeling voor de foetus zijn. Lithium zou nauwelijks teratogeen zijn, carbamazepine en valproïnezuur zijn wel teratogeen. Het anticonvulsivum lamotrigine wordt ook regelmatig gebruikt om bipolaire depressieve episoden te behandelen of te voorkomen.

DOEL Een overzicht bieden van de beschikbare literatuur over het vóórkomen van congenitale malformaties bij gebruik van lamotrigine tijdens de zwangerschap.

METHODE De Medline-database werd doorzocht met de zoekopdracht: 'pregnancy register' AND ('lamotrigine' [Substance name] OR 'anticonvulsants' [MeSH]).

RESULTATEN Er werden 10 studies en geboorteregisters geselecteerd met gegevens over het gebruik van lamotrigine bij vrouwen met epilepsie. Er werden geen gegevens gevonden over het gebruik van lamotrigine tijdens de zwangerschap bij vrouwen met een bipolaire stoornis. Het percentage majeure malformaties bij lamotriginegebruik varieerde tussen 1,0 en 4,0.

CONCLUSIE Er zijn geen sterke aanwijzingen voor een verhoogd voorkomen van congenitale afwijkingen bij het gebruik van lamotrigine tijdens de zwangerschap.

[TIJDSCHRIFT VOOR PSYCHIATRIE 51(2009)10, 741-750]

TREFWOORDEN bipolaire stoornis, lamotrigine, stemmingsstabilisatoren, teratogeniciteit, zwangerschap

De bipolaire stoornis is een hoog prevalentie aandoening waarvan de eerste episode zich meestal tijdens de jonge volwassenheid voordoet. Daardoor treft deze aandoening vaak vrouwen vóór of tijdens hun reproductieve levensfase. Vroeger nam men aan dat zwangerschap een beschermende factor zou zijn, maar inmiddels is duidelijk dat dit niet het geval is (Yonkers e.a. 2004). De meerderheid van de recente studies bevestigt dat zwangerschap een periode is met een verhoogd risico op recidief (Viguera e.a. 2007a). Bovendien is tijdens de post-partumperiode de kans op recidief eveneens aanzienlijk verhoogd, en de kans op een post-partumpsychose is bij vrouwen met een bipolaire stoornis tot honderd keer zo

groot als bij vrouwen zonder psychiatrische voorgeschiedenis (Burt & Rasgon 2004).

De clinicus krijgt dan ook regelmatig de vraag naar het al dan niet voortzetten van een medicamenteuze behandeling tijdens een zwangerschap. Verminderen of staken van de medicamenteuze behandeling verhoogt immers de kans op recidief (Biel e.a. 2007), maar wanneer men ervoor kiest om de medicamenteuze behandeling voort te zetten, dient men ook het risico op het vóórkomen van majeure congenitale malformaties (MCM's) in overweging te nemen. Andere elementen waarmee men rekening dient te houden, zijn het risico op spontane abortus en mors in

utero, de postnatale neuropsychologische ontwikkeling en neonatale toxiciteit.

Risico op MCM In dit artikel belichten wij alleen het risico op MCM's, omschreven als afwijkingen van een essentiële embryonale structuur die duidelijk behandeling vereisen (Morrow e.a. 2006). De prevalentie van MCM's bij nieuwgeborenen in de normale bevolking bedraagt 3 tot 4% (Newport e.a. 2008).

Tot op heden is lithium de veiligste onder de gedocumenteerde stemmingsstabilisatoren. De richtlijn Bipolaire stoornissen van de Nederlandse Vereniging voor Psychiatrie stelt dat bij gebruik van lithium tijdens de zwangerschap de kans op congenitale afwijkingen beduidend kleiner is dan bij carbamazepine of valproïnezuur (Nolen e.a. 2001). Ouder retrospectief onderzoek suggereerde een hoog lithiumgerelateerd teratogeen risico (anomalie van Ebstein). Recenter werd aangetoond dat het gebruik van lithium in het eerste trimester van de zwangerschap het relatieve risico op cardiovasculaire malformaties 10-20 keer verhoogt (Cohen 2007). Het absolute risico op anomalie van Ebstein bij het gebruik van lithium is 0,05 tot 0,1 (Yonkers e.a. 2004), wat een zeer laag risico is. Sommige auteurs suggereren dan ook, op basis van de beschikbare literatuurgegevens, dat lithium niet significant teratogeen is (Yacobi & Ornoy 2008).

Gebruik van carbamazepine tijdens het eerste zwangerschapstrimester hangt samen met een risico op neuralebuisdefecten van 1% (Grover e.a. 2006). Een globale MCM-graad tot 4% wordt gerapporteerd (Wide e.a. 2004). Gebruik van valproïnezuur tijdens de zwangerschap zou het risico op neuralebuisdefecten verhogen naar 1 tot 5%. (Grover e.a. 2006), met een globale MCM-graad tot 13,3% (Vajda e.a. 2007).

Lamotrigine is een anticonvulsivum waarvan de doeltreffendheid bij het behandelen en voorkomen van depressieve episoden bij patiënten met een bipolaire stoornis in gerandomiseerd placebo-gecontroleerd onderzoek werd aangetoond (Geddes e.a. 2009; Sienaert & De Fruyt 2007).

In dit artikel geven wij een overzicht van de recentste gegevens uit geboorteregisters en studies over de teratogene effecten van lamotrigine.

METHODE

Wij doorzochten de Medline-database (tot mei 2008) met de zoekopdracht: 'pregnancy register' AND ('lamotrigine' [Substance name] OR 'anticonvulsants' [MESH]). Deze zoekstrategie leverde 9 artikelen op, waarvan er slechts 3 geselecteerd werden. Criterium voor selectie was de rapportering van prevalentiecijfers van MCM's in verband met het gebruik van lamotrigine tijdens de zwangerschap.

Voorts schreven wij GlaxoSmithKline, producent van lamotrigine, aan en deze stelde ons het interimrapport van zijn zwangerschapsregister met gegevens tot 31 maart 2008 ter beschikking voor publicatie. In de geselecteerde artikelen bekeken wij tevens de referenties, waaruit 7 bijkomende registers werden geselecteerd. Dit bracht het totaal aantal bruikbare geboorteregisters en studies op 10.

RESULTATEN

De EURAP-studie (Battino 2007) is een prospectieve en retrospectieve studie waarin vrouwen worden geïncludeerd die, voor welke indicatie dan ook, blootgesteld werden aan anticonvulsiva tijdens de conceptie. De registratie van gegevens wordt via het internet continu aangevuld. Het recentste interimrapport van november 2007 raadpleegden wij voor dit artikel. Er werden 10.808 zwangerschappen geïncludeerd; 4833 vrouwen en hun kind werden gevolgd tot één jaar na de geboorte. Bijna alle vrouwen (99%) werden wegens epilepsie met anticonvulsiva behandeld; 928 vrouwen werden met lamotrigine als monotherapie behandeld tijdens de zwangerschap, 1294 met carbamazepine en 898 met valproïnezuur. Na blootstelling aan een anticonvulsivum in monotherapie werd bij 6,5% (n = 277) van de gevallen een MCM gerapporteerd. Wanneer vrouwen met een combinatie van middelen werden behandeld, was de

MCM-graad 9,8%. Het aantal malformaties per anticonvulsivum werd niet gerapporteerd, zodat geen uitspraak kan worden gedaan over de veiligheid van lamotrigine.

In het lamotriginezwangschapsregister (1992-2008) van GlaxoSmithKline (2008; Cunnington & Tennis 2005; Cunnington e.a. 2007) werden 3041 vrouwen met epilepsie geïncludeerd die behandeld waren met lamotrigine in mono- of polytherapie. Uitsluitend majeure uitwendig zichtbare defecten die in de eerste dagen na de geboorte werden vastgesteld, worden in dit register geregistreerd. Lamotrigine werd tijdens het eerste trimester van 1261 zwangerschappen als monotherapie toegediend. In 2,6% van de gevallen ($n = 33$) werden MCM's vastgesteld (95%-betrouwbaarheidsinterval: 1,8-3,7). Wanneer lamotrigine enkel tijdens het tweede trimester werd gebruikt ($n = 73$), werd in 5,5% van de gevallen ($n = 4$) een MCM genoteerd. Zestien vrouwen gebruikten lamotrigine tijdens het derde trimester; in één geval (6,3%) werd een MCM opgetekend.

Lamotrigine werd, in combinatie met valproïnezuur, gebruikt tijdens het eerste trimester van 146 zwangerschappen en dit gebruik resulteerde in 11% van de gevallen ($n = 16$) in een MCM (95%-BI: 6,6-17,5). Het gebruik van lamotrigine en valproïnezuur tijdens het tweede trimester ($n = 6$) resulteerde in 1 geval in een MCM (16,6%). Lamotrigine in combinatie met andere anticonvulsiva (382 zwangerschappen) resulteerde in een MCM-graad van 2,6% (95%-BI: 1,2-4,6) ($n = 10$). Er kon geen positief dosiseffect worden vastgesteld voor doses tot en met 400 mg per dag. Er waren onvoldoende data om het effect te kunnen onderzoeken voor doses hoger dan 400 mg per dag (Cunnington e.a. 2007).

Het VK-epilepsie- en zwangschapsregister (Morrow e.a. 2006) is een prospectieve observationele registratie- en follow-upstudie waarin zwangere vrouwen met epilepsie, al dan niet behandeld met anticonvulsiva, werden geïncludeerd. Data van 3607 zwangerschappen waren beschikbaar. Blootstelling aan lamotrigine vanaf het eerste trimester toonde bij 647 zwangerschappen een MCM-percentage van 3,2 (95%-BI: 2,1-4,9) ($n = 21$).

De afwijkingen werden vooral vastgesteld na het gebruik van doses die hoger zijn dan 200 mg per dag (tabel 1). Wanneer lamotrigine in combinatie met valproïnezuur werd gebruikt tijdens de zwangerschap, was de MCM-graad 9,6% (95%-BI: 5,7-15,7) ($n = 13$). Bij blootstelling aan de combinatie van lamotrigine en carbamazepine, in 118 zwangerschappen, werden geen afwijkingen genoteerd (95%-BI: 0,0-3,3) (Morrow e.a. 2006).

Maximale dosis in mg/dag	Aantal zwangerschappen	MCM (%)
< 100	151	2 (1,3)
100-200	208	4 (1,9)
> 200	279	15 (5,4)

MCM = majeure congenitale malformaties.

In het Australische geboorteregister (Vajda e.a. 2007) werden data verzameld van 1002 zwangerschappen. Blootstelling aan lamotrigine als monotherapie bij 164 zwangerschappen leidde tot een MCM-graad van 1,4% (95%-BI: 0,06-2,26) ($n = 2$). Er werd geen significant verband aangetoond tussen het voorkomen van MCM's en de gebruikte dosis lamotrigine, wat bij het gebruik van valproïnezuur wel het geval was.

Het Zweedse medische geboorteregister bevat gegevens van 536 vrouwen die lamotrigine in de vroege zwangerschap gebruikten. Tijdens 403 zwangerschappen werd lamotrigine in monotherapie gebruikt. Dit resulteerde in 14 gevallen in een MCM (3,5%). Dit betrof niet-gepubliceerde data, gerapporteerd door GlaxoSmithKline (2008).

In de Britse prescription-event monitoring- of PEM-studie (Mackay e.a. 1997) volgde men prospectief 5637 vrouwen die met lamotrigine (en daarnaast vaak nog met andere anticonvulsiva) werden behandeld, vooral wegens epilepsie. In de totale studieperiode werden van de totale groep van 5637 vrouwen 78 zwangerschappen opgetekend die resulteerden in 55 (70,5%) normale geboorten. Er waren 11 spontane abortussen en bij 3 (6,5%) van de levend geboren en was sprake van een MCM. Twee foetussen met spina bifida, waar-

voor de zwangerschap werd afgebroken, werden hierbij niet meegeteld. Bij 4 van deze 5 ernstige afwijkingen had de moeder tijdens de zwangerschap naast lamotrigine ook andere anticonvulsiva gebruikt.

Het Antiepileptic Drug-zwangerschapsregister in Noord-Amerika (Holmes e.a. 2006; 2008; Wyszynski e.a. 2005) bevat gegevens over 684 zwangerschappen van vrouwen die behandeld werden in het eerste zwangerschapstrimester met lamotrigine als monotherapie. Het voorkomen van MCM's in dit register was 2,3% (95%-BI: 1,7-4,3) (n = 16). In de controlegroep kinderen die in utero niet blootgesteld werden aan anticonvulsiva, was dit 1,6% (Holmes e.a. 2008). Het relatieve risico voor MCM's voor kinderen blootgesteld aan lamotrigine was niet statistisch significant verhoogd (RR: 1,4; 95%-BI: 0,9-2,3). Het voorkomen van een gespleten lip of gehemelte bedroeg 0,7% (n = 5) (Holmes e.a. 2008).

In de Deense multicenterstudie voor epilepsie en zwangerschap (Sabers e.a. 2003) wordt gerapporteerd over 138 vrouwen die in het eerste trimester van hun zwangerschap blootgesteld werden aan anticonvulsiva, van wie 51 aan lamotrigine als mono- of polytherapie. Er werden in de totale groep 4 gevallen van MCM (2,9%) gerapporteerd (95%-BI: 1,1-8,2). In 2 gevallen werd de moeder behandeld met valproïnezuur als monotherapie,

in één geval met oxcarbamazepine en in het vierde geval met oxcarbamazepine in combinatie met lamotrigine. Eén kind van de 51 die prenataal werden blootgesteld aan monotherapie met lamotrigine werd geboren met een mineure congenitale malformatie (95%-BI: 0,1-10,7) (Sabers e.a. 2003).

In het Taiwanese epilepsie- en zwangerschapsregister (Chang e.a. 2007) wordt over 38 vrouwen gerapporteerd. Er werd slechts één MCM (3,7%) opgetekend, bij een kind dat werd blootgesteld aan combinatie van fenytoïne en valproïnezuur. Bij 7 vrouwen die tijdens de zwangerschap lamotrigine als mono- of polytherapie gebruikten, werden geen gevallen van MCM vastgesteld (Chang e.a. 2007).

De Neurodevelopmental Effects of Antiepileptic Drugs (NEAD)-studie (Meador e.a. 2006) is een prospectieve observationele studie waarin men de gegevens van 323 moeders en hun 333 kinderen uit Noord-Amerika en het Verenigd Koninkrijk uit verschillende epilepsiecentra verzamelde. De focus in deze studie ligt op het voorkomen van MCM en foetale sterfte bij vrouwen met epilepsie die tijdens de zwangerschap monotherapie kregen met een anticonvulsivum. Bij vrouwen die lamotrigine als monotherapie gebruikten (n = 98), werd bij één kind een ventrikelseptumdefect vastgesteld (MCM 1,0%). In de carbamazepine-monotherapiegroep (n = 110) waren er 4 gevallen van

TABEL 2 Majeure congenitale malformaties bij blootstelling aan anticonvulsiva; n/totaal aantal zwangerschappen (%)

Register	lamotrigine-monotherapie	valproïnezuur-monotherapie	carbamazepine-monotherapie	lamotrigine + anticonvulsivum	controle-groep
Lamotrigine-zwangerschapsregister (GSK 2008)	38/1350 (2,8)	-	-	LMT+VLP 17/152 (11,2) LMT+AC* 10/382 (2,6)	-
VK-epilepsie- en zwangerschapsregister (Morrow e.a. 2006)	21/647 (3,2)	44/715 (6,2)	20/900 (2,2)	-	8/239 (3,5)
Australisch geboorteregister (Vajda e.a. 2007)	2/146 (1,4)	22/166 (13,2)	7/234 (3)	-	3/83 (3,6)
Zweeds geboorteregister (Wide e.a. 2004; GlaxoSmithKline 2008)	18/403 (4,5)	26/268 (9,7)	28/703 (4)	-	-
AED-zwangerschapsregister (Holmes e.a. 2008; Wyszynski e.a. 2005)	16/684 (2,3)	16/149 (10,7)	-	-	1,62%
NEAD-studiegroep (Meador e.a. 2006)	1/98 (1,0)	12/69 (17,4)	5/110 (4,5)		

*Geen valproïnezuur of carbamazepine.

VLP = valproïnezuur.

foetale sterfte en werd bij 5 kinderen een MCM vastgesteld (4,5%). Bij de groep vrouwen die tijdens de zwangerschap monotherapie valproïnezuur kregen (n = 69), waren er 2 gevallen van foetale dood en werd er bij 12 kinderen een MCM vastgesteld (17,4%). Voor valproïnezuur stelde men een positief dosiseffect vast (Meador e.a. 2006).

DISCUSSIE

De gegevens uit de besproken geboorteregisters hebben nagenoeg uitsluitend betrekking op vrouwen met epilepsie. Aangezien niet de aanwezigheid van epilepsie, maar wel de blootstelling aan bepaalde anticonvulsiva van belang is voor de teratogenese (Grover e.a. 2006), kunnen deze gegevens ook gegeneraliseerd worden naar vrouwen met een bipolaire stoornis.

Kans op MCM Data van de beschreven geboorteregisters en studies tonen aan dat de kans op een MCM bij blootstelling aan lamotrigine als monotherapie tijdens het eerste trimester tussen 1 en 4% ligt. Dit is niet hoger dan de kans op een congenitale afwijking bij de algemene bevolking (3 tot 4%) (Newport e.a. 2008). Lamotrigine is beduidend minder teratogeen dan valproïnezuur, dat een MCM-risico heeft van 6,2 tot 17,4% (zie tabel 2). Het MCM-risico bij gebruik van lamotrigine ligt in dezelfde orde van grootte als bij gebruik van carbamazepine (2,2 tot 4,5%) (zie tabel 2). Wanneer lamotrigine echter gecombineerd wordt met valproïnezuur, is er een beduidende verhoging van het teratogene risico (MCM 11,2%) (GlaxoSmithKline 2008).

Afwijkingen De verschillende afwijkingen die in de geboorteregisters worden gerapporteerd, zijn: gespleten gehemelte en lip, hydronefrose, mega-ureter, afwezige nier, polycystische nier, hypospadie, klompvoet, heupdislocatie, ventrikelseptumdefect, open foramen ovale, transpositie van de grote vaten, hypoplastisch linkerhartsyndroom, duodenale of oesofagale atresie, atresie van de anus, anencefalie, corticale

dysplasie, hernia diaphragmatica, gewebde tenen, torticollis en sacrococcygeaal teratoom.

Schisis In verschillende registers werd een samenhang met een gespleten lip of verhemelte gerapporteerd (Holmes e.a. 2008). De beschikbare gegevens uit de geboorteregisters over de prevalentie van deze afwijkingen bij kinderen prenatiaal blootgesteld aan monotherapie lamotrigine variëren van 0,2% (Morrow e.a. 2006) tot 1,1% (Wide e.a. 2004). In de algemene bevolking zou dit risico variëren tussen 0,07 en 0,2% (Holmes e.a. 2008; GlaxoSmithKline 2008). Holmes e.a. (2008) rapporteren uit het Noord-Amerikaanse register het voorkomen van gespleten lip of verhemelte bij 5 kinderen die prenatiaal werden blootgesteld aan monotherapie lamotrigine (0,7%). Een gespleten verhemelte kwam geïsoleerd voor in 3 gevallen, een gespleten lip in één geval. Bij één kind kwamen een gespleten lip en verhemelte samen voor. Alle 5 moeders hadden tijdens de zwangerschap foliumzuursupplementen (1 tot 3 mg/dag) gebruikt. De aan lamotrigine blootgestelde kinderen hadden een relatief risico van 10,4 (95%-BI: 4,3-24,9) op een gespleten lip of verhemelte in vergelijking met de controlegroep (n = 206.224), waarbij de prevalentie van geïsoleerde gespleten verhemelte of lip 0,07% was. Voor het geïsoleerd voorkomen van gespleten verhemelte vindt men zelfs een 21-voudige verhoging van het risico (95%-BI: 6,8-65,1). Voor het geïsoleerd voorkomen van een gespleten lip vindt men een relatief risico van 5,8 (95%-BI: 0,8-41,1), voor het samen voorkomen een relatief risico van 6,0 (95%-BI: 0,9-42,8).

Holmes e.a. (2008) vergelijken de resultaten uit het Noord-Amerikaanse register met die uit vijf andere registers, die ook in dit artikel aan bod komen. In de registers werd in de totale groep van 1623 kinderen die prenatiaal blootgesteld waren aan lamotrigine, bij 4 kinderen een gespleten lip en/of verhemelte vastgesteld. Dit komt overeen met een prevalentie van 0,25% (95%-BI: 1,4-10,0). In vergelijking met de eerder vermelde controlegroep komt dit overeen met een relatief risico van 3,5. De auteur besluit dan ook dat er wel degelijk

een verhoogd risico is op het geïsoleerd voorkomen van een gespleten lip of verhemelte bij kinderen die in het eerste trimester werden blootgesteld aan lamotrigine in monotherapie. (Holmes e.a. 2008). Een bijkomend argument voor de samenhang met gespleten lip of verhemelte is het feit dat deze afwijkingen meestal geïsoleerde afwijkingen waren en dus geen deel uitmaakten van een syndroom.

Morrow e.a. (2006) suggereren een samenhang met gastro-intestinale en genito-urinaire afwijkingen zoals duodenale of oesofagale atresie en hypospadie. Voor het zeer hoge percentage spontane en geïnduceerde abortussen bij het gebruik van lamotrigine in de PEM-studie (Mackay e.a. 1997) wordt geen verklaring gegeven.

Het effect op de ontwikkeling van cognitie en gedrag van kinderen die prenataal werden blootgesteld aan lamotrigine is niet bekend. De schaarse beschikbare gegevens hierover zijn echter geruststellend (Viguera e.a. 2007a).

Tijdstip van gebruik Volgens de gegevens in het zwangerschapsregister betreffende lamotrigine (GlaxoSmithKline 2008) lijkt het MCM-risico toe te nemen naarmate het middel later in de zwangerschap wordt gebruikt: respectievelijk 2,6% in het eerste, 5,5% in het tweede en 6,3% in het derde trimester. Hiervoor is geen verklaring. De stijgende cijfers kunnen berusten op toeval, gezien de kleine aantallen zwangerschappen met lamotrigineblootstelling in het tweede en derde trimester, resp. 73 en 16. Bovendien is bekend dat de lamotriginespiegel tijdens de zwangerschap 65 tot 90% kan dalen (Petrenaite e.a. 2005; Prakash e.a. 2007; Tran e.a. 2002) door een toename van de klaring. Na 32 weken neemt de klaring opnieuw af om in de post-partumperiode snel te normaliseren (Pennell e.a. 2004). De lamotriginespiegel zal dus in het begin van de zwangerschap het hoogst zijn, met het grootste risico op impact op de orgaanvorming van de foetus, wat zich niet in de MCM-cijfers van het GSK-register lijkt te weerspiegelen.

Dosering Er zijn geen richtlijnen over de noodzaak om de dosis te verhogen tijdens de zwangerschap bij vrouwen met een bipolaire stoornis. Aangezien de lamotriginespiegel drastisch daalt tijdens de zwangerschap, kunnen we een vermindering in effectiviteit veronderstellen (Yonkers e.a. 2004). Bij vrouwen met epilepsie werden doorbraakinsulten gerapporteerd door het dalen van de lamotriginespiegel (Battino & Tomson 2007). Er zijn geen gegevens over het optreden van manische of depressieve episoden door een verlaging van de lamotriginespiegel tijdens de zwangerschap bij vrouwen met een bipolaire stoornis. Het kan overwogen worden om bij een klinisch stabiele patiënte een lamotriginespiegel te bepalen vóór een geplande zwangerschap, en deze als streefwaarde te hanteren voor een eventuele dosisaanpassing tijdens de zwangerschap. Aangezien de besproken registers vooral een laag MCM-risico suggereren bij doses die lager of gelijk zijn aan 200 mg (zie tabel 1; Morrow e.a. 2006), dient men dan echter rekening te houden met een potentieel verhoogd risico. Er is echter geen overtuigend dosiseffect aangetoond voor doseringen tot 400 mg per dag (Cunnington e.a. 2007) en de meeste gegevens zijn gebaseerd op het gebruik van lamotrigine bij patiënten met epilepsie, die gemiddeld hogere doses gebruikten dan de voor psychiatrische indicaties gebruikelijke dosis van 200 mg.

Mechanisme De mechanismen waardoor lamotrigine MCM's kan veroorzaken, zijn niet bekend. Een verlaagde foliumzuurwaarde werd meermalen aangetoond bij vrouwen met epilepsie die behandeld werden met anticonvulsiva (Battino & Tomson 2007). Lamotrigine is een remmer van dihydrofolaatreductase en vermindert de foetale foliumzuurwaarde bij ratten. Tot op heden werd echter geen effect van lamotrigine op de serumwaarde van foliumzuur bij volwassenen aangetoond. Het effect van lamotrigine op de foetale foliumzuurconcentratie is niet bekend (GlaxoSmithKline 2008). Bovendien is het niet bewezen dat foliumzuursupplementen bij vrou-

wen die tijdens de zwangerschap behandeld worden met anticonvulsiva foetale afwijkingen voorkomen (Battino & Tomson 2007; Pennell 2006). In verschillende van de besproken studies (o.a. Holmes e.a. 2008; Sabers 2004; Vajda e.a. 2007) werden MCM's gerapporteerd bij vrouwen die foliumzuursupplementen gebruikten, en vergelijkende gegevens over het vóórkomen van MCM met of zonder gebruik van foliumzuursupplementen ontbreken. Het gebruik van foliumzuursupplementen ter preventie van neuralebuisdefecten wordt bij alle vrouwen tijdens de zwangerschap aanbevolen (Wilson e.a. 2008). Het spreekt dus voor zich dat deze aanbeveling des te meer geldt voor vrouwen die tijdens de zwangerschap anticonvulsiva gebruiken, en dat het in deze gevallen raadzaam is een dagdosis van 4-5 mg te gebruiken, vanaf enkele maanden voor conceptie (Pennell 2005).

Praktische consequenties Een belangrijke overweging bij de beslissing de stemmingsstabilisator(en) bij een vrouw met bipolaire stoornis voor of tijdens de zwangerschap al of niet te onderbreken is, naast het risico op teratogeniciteit, het risico op een terugval. Zwangerschap heeft geen beschermend effect: het globale risico op terugval tijdens de zwangerschap is 71% (Viguera e.a. 2007b). Vrouwen die de stemmingsstabiliserende medicatie staken tijdens de zwangerschap hebben een tweemaal grotere kans op terugval (37 versus 85%), en de terugval doet zich ook veel sneller voor (Viguera e.a. 2007b). Deze cijfers werden bevestigd in een recent onderzoek bij 26 vrouwen die met lamotrigine werden behandeld (Newport e.a. 2008). Het risico op terugval tijdens de zwangerschap was drie keer zo hoog bij vrouwen die de behandeling met lamotrigine staakten (100%) in vergelijking met degenen die het gebruik van lamotrigine continueerden (30%). De tijd tot recidief was vier keer korter wanneer de behandeling met lamotrigine werd stopgezet. Wanneer er een terugval was, was dit in 68% een depressieve episode (Newport e.a. 2008).

Wanneer een vrouw met een bipolaire stoornis de wens uit om zwanger te worden, is prenatale counseling bij de psychiater en huisarts van groot belang (Knoppert-van der Klein e.a. 1997). De risico's die samenhangen met medicatiegebruik tijdens zwangerschap, evenals de risico's die samenhangen met het staken van de medicatie, dienen overwogen te worden. In beide gevallen treffen deze risico's zowel de vrouw als het ongeborn kind (Burt & Rasgon 2004). Een zwangerschap zonder het gebruik van medicatie blijft de voorkeur genieten, hoewel bij patiënten met een verhoogd risico op terugval behandeling met een stemmingsstabilisator veilig voortgezet kan worden. Voor patiënten met een bipolaire II-stoornis of bij patiënten met vooral depressieve episoden die bij behandeling met lamotrigine zijn gestabiliseerd, kan monotherapie met dit middel een goede keuze zijn (Gentile 2006).

CONCLUSIE

Lamotrigine is een anticonvulsivum dat bij patiënten met een bipolaire stoornis vooral gebruikt wordt voor de preventie van terugval in depressieve episoden. De gegevens uit geboorteregisters en studies tonen aan dat de kans op MCM bij blootstelling aan lamotrigine als monotherapie tijdens het eerste trimester globaal gezien niet hoger is dan de kans op een congenitale afwijking bij de algemene bevolking, zeker wanneer een dagdosis van 200 mg niet wordt overschreden. Echter, er zijn ook aanwijzingen voor een verhoogd risico op het vóórkomen van een gespleten lip of verhemelte bij blootstelling aan lamotrigine in het eerste trimester. Lamotrigine in combinatie met valproïnezuur dient men ten zeerste te vermijden. Het blijft dus hoe dan ook van groot belang in elk individueel geval de risico's van het staken van lamotrigine voor en tijdens de zwangerschap versus het continueren ervan zorgvuldig af te wegen.

LITERATUUR

- Battino, D. (2007). EURAP: An International Antiepileptic Drugs and Pregnancy Registry. Interim Rapport, november 2007. www.eurapinternational.org
- Battino, D., & Tomson, T. (2007). Management of epilepsy during pregnancy. *Drugs*, 67, 2727-2746.
- Biel, M.G., Peselow, E., Mulcare, L., e.a. (2007). Continuation versus discontinuation of lithium in recurrent bipolar illness: a naturalistic study. *Bipolar disorders*, 9, 435-442.
- Burt, V.K., & Rasgon, N. (2004). Special considerations in treating bipolar disorder in women. *Bipolar disorders*, 6, 2-13.
- Chang, T.-Y., Lai, C.-W., Yu, H.-Y., e.a. (2007). Preliminary descriptive statistics of the Taiwanese registry of Epilepsy and pregnancy for the first 2 years. *The Taiwanese Journal of Obstetrics and Gynecology*, 46, 47-49.
- Cohen, L.S. (2007). Treatment of bipolar disorder during pregnancy. *Journal of Clinical Psychiatry*, 68, 4-9.
- Cunnington, M., Ferber, S., Quartey, G., e.a. (2007). Effect of dose on the frequency of major birth defects following fetal exposure to lamotrigine monotherapy in an international observational study. *Epilepsia*, 48, 1207-1210.
- Cunnington, M., & Tennis, P. (2005). International Lamotrigine Pregnancy Registry Scientific Advisory Committee. Lamotrigine and the risk of malformations in pregnancy. *Neurology*, 64, 955-960.
- Geddes, J.R., Calabrese, J.R., & Goodwin, G.M. (2009). Lamotrigine for treatment of bipolar depression: independent meta-analysis and meta-regression of individual patient data from five randomised trials. *The British Journal of Psychiatry*, 194, 4-9.
- Gentile, S. (2006). Prophylactic treatment of bipolar disorder in pregnancy and breastfeeding: focus on emerging mood stabilizers. *Bipolar Disorders*, 8, 207-220.
- GlaxoSmithKline (2008). International Lamotrigine pregnancy registry: Interim report. 1 September 1992-31 March 2008. Issue July 2008. Wilmington: Kendle International inc. <http://pregnancyregistry.gsk.com/documents/lam-report-spring2008.doc>
- Grover, S., Avasthi, A., & Sharma, Y. (2006). Psychotropics in pregnancy; weighing the risks. *Indian Journal of Medical Research*, 123, 497-512.
- Holmes, L.B., Baldwin, E.J., Smith, C.R., e.a. (2008). Increased frequency of isolated cleft palate in infants exposed to lamotrigine during pregnancy. *Neurology*, 70, 2152-2158.
- Holmes, L.B., Wyszynski, D.F., Baldwin, E.J., e.a. (2006). Increased risk for non-syndromic cleft palate among infants exposed to lamotrigine during pregnancy. *Teratology Society abstracts, TS/OTIS joint platform session 8*. Wiley InterScience.
- Knoppert-van der Klein, E.A.M., Kölling, P., van Gent, E.M., e.a. (1997). Consequenties van een bipolaire stoornis en gebruik van stemmingsstabilisatoren voor het beleid rond zwangerschap. *Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde*, 141, 1960-1965.
- Mackay, F.J., Wilton, G.L., Peace, S., e.a. (1997). Safety of long-term lamotrigine in epilepsy. *Epilepsia*, 38, 881-886.
- Meador, K.J., Baker, G.A., Finnell, R.H., e.a. (2006). NEAD study group. In utero antiepileptic drug exposure: fetal death and malformations. *Neurology*, 67, 407-412.
- Morrow, J., Russell, E., Guthrie, E., e.a. (2006). Malformation risks of antiepileptic drugs in pregnancy: a prospective study from the UK Epilepsy and Pregnancy Register. *The Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, 77, 193-198.
- Newport, D.J., Stowe, Z.N., Viguera, A.C., e.a. (2008). Lamotrigine in bipolar disorder: efficacy during pregnancy. *Bipolar disorders*, 10, 432-436.
- Nolen, W.A., Knoppert-van der Klein, E.A.M., Honig, A., e.a. (2001). Richtlijnen bipolaire stoornis. Richtlijncommissie bipolaire stoornissen van de Commissie Kwaliteitszorg van de Nederlandse Vereniging voor Psychiatrie. Amsterdam: Boom.
- Pennell, P.B. (2005). Using current evidence in selecting antiepileptic drugs for use during pregnancy. *Epilepsy Current*, 5, 45-51.
- Pennell, P.B. (2006). 2005 AES annual course: evidence used to treat women with epilepsy. *Epilepsia*, 47, 46-53.
- Pennell, P.B., Newport, D.J., Stowe, Z.N., e.a. (2004). The impact of pregnancy and childbirth on the metabolism of lamotrigine. *Neurology*, 62, 292-295.
- Petrenaite, V., Sabers, A., Hansen-Schwartz, J. (2005). Individual changes in lamotrigine plasma concentrations during pregnancy. *Epilepsy Research*, 65, 185-188.
- Prakash, Prabhu, L.V., Nasar, M.A., e.a. (2007). Lamotrigine in pregnancy: safety profile and the risk of malformations. *Singapore Medical Journal*, 48, 880-883.
- Sabers, A., Dam, M., A-Rogvi-Hansen, B., e.a. (2003). Epilepsy and pregnancy: lamotrigine as main drug used. *Acta Neurologica Scandinavica*, 109, 9-13.
- Sienaert, P., & De Fruyt, J. (Red.). (2007). Preventie van bipolaire stoornissen. Mechelen: Kluwer.
- Tran, T.A., Leppik, I.E., Blesi, K., e.a. (2002). Lamotrigine clearance during pregnancy. *Neurology*, 59, 251-255.
- Vajda, F.J., Hitchcock, A., Graham, J., e.a. (2007). The Australian Regis-

- ter of Antiepileptic Drugs in Pregnancy: the first 1002 pregnancies. *Australian and New Zealand Journal of Obstetrics & Gynaecology*, 47, 468-474.
- Viguera, A.C., Koukopoulos, A., Muzina, D.J., e.a. (2007a). Teratogenicity and anticonvulsants: lessons from neurology to psychiatry. *Journal of Clinical Psychiatry*, 68, 29-33.
- Viguera, A.C., Whitfield, T., Baldessarini, R.J., e.a. (2007b). Risk of recurrence in women with bipolar disorder during pregnancy: prospective study of mood stabilizer discontinuation. *The American Journal of Psychiatry*, 164, 1817-1824.
- Wide, K., Winbladh, B., Källén, B., e.a. (2004). Major malformations in infants exposed to antiepileptic drugs in utero, with emphasis on carbamazepine and valproic acid: a nation-wide, population-based register study. *Acta Paediatrica*, 93, 174-176.
- Wilson, R.D., Johnson, J.A., Wyatt, P., e.a. (2008). Pre-conceptional vitamin/folic acid supplementation 2007: the use of folic acid in combination with a multivitamin supplement for the prevention of neural tube defects and other congenital anomalies. *Journal of Obstetrics and Gynaecology of Canada*, 29, 1003-1026.
- Wyszynski, D.F., Nambisan, M., Surve, T., e.a. (2005). Increased rate of major malformations in offspring exposed to valproate during pregnancy. *Neurology*, 64, 961-965.
- Yacobi, S., & Ornoy, A. (2008). Is lithium a real teratogen? What can we conclude from the prospective versus retrospective studies? A review. *The Israel Journal of Psychiatry and Related Sciences*, 45, 95-106.
- Yonkers, K.A., Wisner, K.L., Stowe, Z., e.a. (2004). Management of bipolar disorder during pregnancy and the postpartum period. *The American Journal of Psychiatry*, 161, 608-620.

AUTEURS

K. BERWAERTS is psychiater, Psycho-Sociaal Centrum Leuven en Universitair Psychiatrisch Centrum - Katholieke Universiteit Leuven, campus Kortenberg.

P. SIENAERT is psychiater-psychotherapeut, Opnamedienst Stemmingsstoornissen en Dienst ECT, Universitair Psychiatrisch Centrum - Katholieke Universiteit Leuven, campus Kortenberg.

J. DE FRUYT is psychiater-psychotherapeut, Eenheid voor Psychiatrische Spoed Interventie en Angst- en Depressieaandpleging, Dienst Psychiatrie-Psychosomatiek, AZ Sint-Jan AV, Brugge.

Correspondentieadres: P. Sienaert, Leuvensesteenweg 517, 3070 Kortenberg, België.

E-mail: pascal.sienaert@uc-kortenberg.be.

Strijdige belangen: Sienaert en De Fruyt hebben honoraria ontvangen van GlaxoSmithKline voor voordrachten en adviesraden.

Het artikel werd voor publicatie geaccepteerd op 10-3-2009.

SUMMARY

Teratogenic effects of lamotrigine in women with bipolar disorder – K. Berwaerts, P. Sienaert, J. De Fruyt –

BACKGROUND There is some doubt whether medication for women who have bipolar disorder and are pregnant should be adjusted during pregnancy or following childbirth. It is possible that adjustment during pregnancy may damage the foetus. Lithium is hardly teratogenic, whereas carbamazepine and valproic acid are teratogenic. The anticonvulsant lamotrigine is also used regularly to treat or prevent bipolar depressive episodes.

AIM To provide an overview of the available literature concerning the prevention of congenital malformations following the use of lamotrigine (LMT) during pregnancy.

METHOD The Medline database was searched using the search terms: ‘pregnancy register’ AND (‘lamotrigine’ [Substance name] OR ‘anticonvulsants’[MeSH]).

RESULTS Ten studies and birth registers were selected which reported data concerning the use of LMT by women with epilepsy. There were no data concerning the use of LMT during the pregnancy of women with a bipolar disorder. The risk of a major congenital malformation (MCM) for LMT varied between 1 and 4.0%.

CONCLUSION There are no strong indications that the use of LMT during pregnancy results in an increased number of major congenital malformations.

[TIJDSCHRIFT VOOR PSYCHIATRIE 51(2009)10, 741-750]

KEY WORDS bipolar disorder, lamotrigine, mood stabilisers, pregnancy, teratogenicity