

# EURAP-NL

Nederlandse registratie van anti-epileptica & zwangerschap

Interim rapport december 2009

Dr. S. Bulk  
Prof. dr. D. Lindhout

## **ONDERZOEKSTEAM**

### **Onderzoeksteam UMC Utrecht**

Dr. S. Bulk, arts-epidemioloog (telefoon 088-755 3800)  
Prof. dr. D. Lindhout, hoogleraar medische genetica, klinisch geneticus, eindverantwoordelijk projectleider

J.C. van Kesteren, onderzoeksmedewerker  
I. van Lange, onderzoeksmedewerker, PR & voorlichting

Dr. A.C.C. van Oppen, gynaecoloog  
Dr. C.A. van Donselaar, neuroloog  
Dr. E.B. Samrén, arts-epidemioloog

### **Contactpersoon Stichting Epilepsie Instellingen Nederland**

Dr. G.J. de Haan, neuroloog (telefoon 023-558 8000)

### **Contactpersoon Epilepsiecentrum Kempenhaeghe**

Locatie Heeze: drs. D.A.J.E. Lambrechts, neuroloog (telefoon 040-227 9734)  
Locatie Oosterhout: drs. G.L. Wagner, neuroloog (telefoon 0162-481 800)

### **Begeleidingscommissie**

Drs. mr. M.V. Rademaker, neuroloog  
Dr. S.E. Buitendijk, arts-epidemioloog  
Dr. F.P.H.A. Vandenbussche, gynaecoloog  
Drs. R. Rodrigues Pereira, kinderarts  
T. Verburgt, verloskundige

## **ADRESGEGEVENS**

### **Bezoekadres**

UMC Utrecht, locatie WKZ  
Lundlaan 6  
3584 EA Utrecht

### **Postadres**

UMC Utrecht  
DBG Afdeling Medische Genetica  
Huispost KC 04.084.2  
Postbus 85090  
3508 AB Utrecht

Telefoon 088-755 3800  
Fax 088-755 3801  
E-mail [eurap@umcutrecht.nl](mailto:eurap@umcutrecht.nl)  
Website [www.eurap.nl](http://www.eurap.nl)

**EURAP is een internationaal samenwerkingsverband voor de registratie van zwangerschappen met blootstelling aan anti-epileptica. EURAP staat voor European Registry of Antiepileptic drugs and Pregnancy. De Nederlandse registratie (EURAP-NL) is in april 2002 van start gegaan. EURAP-NL wordt gecoördineerd vanuit het UMC Utrecht. De *catchment area* van dit cohort onderzoek beslaat heel Nederland.**

## **ACHTERGROND**

Al langer is bekend dat het gebruik van middelen tegen epilepsie (anti-epileptic drugs, AEDs) tijdens de zwangerschap gepaard gaat met een verhoogde kans op aangeboren afwijkingen bij de vrucht. Momenteel is er nog onvoldoende kennis van de oorzaken en factoren die daarbij een rol spelen. Dit is met name van belang, aangezien er nieuwe middelen op de markt zijn verschenen, waarvan nog onvoldoende informatie beschikbaar is voor wat betreft de teratogene effecten bij de mens. In internationaal verband worden daarom gegevens verzameld van vrouwen die tijdens hun zwangerschap AEDs gebruiken.

## **ONDERZOEKSDOEL**

Doel van EURAP is het evalueren van de teratogene risico's van oude en nieuwe AEDs, zowel afzonderlijk als in combinaties, het vaststellen van het type afwijkingen dat geassocieerd is met AEDs, en het opsporen van eventuele dosis-effectrelaties. De informatie die met het onderzoek wordt verkregen zal worden gebruikt voor verbetering van de voorlichting aan vrouwen met epilepsie (onder andere preconceptionele advisering) en de begeleiding van zwangere vrouwen die AEDs gebruiken (bijvoorbeeld prenatale diagnostiek).

## **METHODES**

EURAP is een observationele cohort onderzoek. Zwangere vrouwen die AEDs gebruiken tijdens de periode van conceptie, ongeacht de indicatie hiervoor, komen voor inclusie in aanmerking. Zwangerschappen, aangemeld vóór het eind van de 16<sup>de</sup> zwangerschapsweek én waarbij nog geen informatie over de foetale uitkomst beschikbaar is, worden prospectief geïnccludeerd. Zwangerschappen geïnccludeerd na de 16<sup>de</sup> zwangerschapsweek worden retrospectief in het onderzoek opgenomen en apart geanalyseerd. Zij zijn minder geschikt voor een vergelijkende risico-evaluatie, maar deze zwangerschappen leveren waardevolle informatie aan het onderzoek voor het verkrijgen van een beeld van alle zwangerschappen met blootstelling aan AEDs. Voor de grens van 16 weken is gekozen om de kans op inclusiebias te verkleinen, aangezien pas na deze termijn resultaten van prenatale diagnostiek bekend zijn.

De dataverzameling vindt plaats door middel van telefonische interviews en het opvragen van medische correspondentie na schriftelijke toestemming van de onderzoeksdeelnemers. De registratie betreft demografische gegevens en data betreffende type epilepsie, aanvalsfrequentie, familiair voorkomen van malformaties, medicatie en andere potentiële risicofactoren voor aangeboren afwijkingen. Follow-up gegevens worden vervolgens elke drie maanden tijdens de zwangerschap, een maand na de geboorte en een jaar na de bevalling verzameld. Het *case record* formulier voor een zwangerschap (CRF) bestaat hiervoor uit vijf subformulieren A tot en met E. Na het completeren van de afzonderlijke subformulieren worden deze verzonden naar de centrale registratie (EURAP-INT) in Milaan, Italië.

## **EVALUATIE**

De registratie van de verzamelde data op het CRF gebeurt op basis van beschrijving door de onderzoekers. De uiteindelijke beoordeling en classificatie van de aard van de afwijkingen

valt onder de verantwoordelijkheid van de *Central Project Commission*. Ter verkrijging van een uniforme en objectieve beoordeling van de aangeboren afwijkingen worden de gegevens voorgelegd aan de *Outcome Classification Committee*, een onafhankelijke commissie die geblindeerd is voor de prenatale blootstelling aan AEDs.

Resultaten ten aanzien van individuele geneesmiddelen dan wel combinaties van bepaalde geneesmiddelen komen pas beschikbaar nadat voldoende gegevens zijn verzameld voor een zinvolle statistische analyse. A priori is de voor statistische analyse noodzakelijke grootte van de onderzoeksgroep niet goed te voorspellen als gevolg van gebrek aan specifieke informatie over het voorschijfpatroon van de AEDs aan vruchtbare vrouwen en de prevalentie van aangeboren afwijkingen. Geschat wordt dat op internationaal niveau minimaal een aantal van 5.000 prospectief geïnccludeerde zwangerschappen met volledige follow-up tot en met het eerste levensjaar nodig is voor een eerste risico-evaluatie. Het internationale *Interim Report* bevat derhalve op dit moment nog niet voldoende data om uitspraken te kunnen doen ten aanzien van individuele AEDs in relatie tot aangeboren afwijkingen. De verwachting is dat in 2009 de eerste analyses op internationaal niveau zullen worden gedaan en vervolgens in 2010 en daaropvolgende jaren de resultaten daarvan kunnen worden aangeboden aan peer-reviewed Engelstalige tijdschriften en gecommuniceerd op nationale en internationale congressen en andere wetenschappelijke bijeenkomsten. Vanuit de Nederlandse EURAP-registratie is al wel gerapporteerd over enkele specifieke waarnemingen (case report, case series; zie paragraaf Publicaties).

## **INTERIM RAPPORT**

Dit interim rapport beschrijft de inclusie in de EURAP-NL registratie op 1 december 2009. Voor een verslag van de internationale registratie wordt verwezen naar het meest recente internationale *Interim Report* (November 2009, zie [www.eurap.nl](http://www.eurap.nl)).

## **INCLUSIE**

Op 1 december 2009 waren 1.588 zwangerschappen geregistreerd die aan de inclusiecriteria voldeden, waarvan 973 (61,3%) retrospectief en 615 (38,7%) prospectief.<sup>1</sup>

Van de prospectieve zwangerschappen was van 541 (88,0%) het onderzoek compleet tot en met één jaar follow-up na de geboorte.

Dit verslag richt zich verder uitsluitend op data van deze 541 prospectieve zwangerschappen met een levendgeboren kind die het onderzoek volledig, waaronder 18 meerlingen. In 516 (95,4%) van deze zwangerschappen was de vrouw van West-Europese afkomst. De maternale leeftijd ten tijde van de geboorte van het kind bedroeg  $30,2 \pm 4,3$  jaar (gemiddelde  $\pm$  SD), variërend van 18 tot 43 jaar.

De epilepsieclassificatie in de prospectieve zwangerschappen staat vermeld in tabel 1. Epilepsie vormde de indicatie voor behandeling in 525 (97,1%) van de zwangerschappen.

---

<sup>1</sup> Ten opzichte van eerdere rapporten is een marginaal andere indeling van een aantal variabelen aangehouden; dit heeft geen substantiële gevolgen voor de gepresenteerde data in dit rapport.

**Tabel 1.** Epilepsieclassificatie van epilepsie de prospectieve zwangerschappen (n=541)

<b>Epilepsieclassificatie</b>	<b>N</b>	<b>(%)</b>
Gegeneraliseerd	123	(22.7)
Lokalisatiegebonden	360	(66.5)
Niet bepaald	4	(0.7)
Onbekend	23	(4.3)
Niet gevraagd	15	(2.8)
Geen epilepsie	16	(3.0)
Totaal	541	(100.0)

De etiologie van de epilepsie staat beschreven in tabel 2.

**Tabel 2.** Etiologie van de epilepsie in prospectieve zwangerschappen (n=541)

<b>Etiologie</b>	<b>N</b>	<b>(%)</b>
Idiopathisch	122	(22.6)
Symptomatisch	108	(20.0)
Cryptogeen	248	(45.8)
Onbekend	32	(5.9)
Niet gevraagd	15	(2.8)
Geen epilepsie	16	(3.0)
Totaal	541	(100.0)

Het rangnummer van de geregistreerde zwangerschappen is weergegeven in tabel 3.

**Tabel 3.** Rangnummer van de prospectieve zwangerschappen (n=541)

<b>Rangnummer</b>	<b>N</b>	<b>(%)</b>
1 <sup>ste</sup> zwangerschap	242	(44.7)
2 <sup>de</sup> zwangerschap	180	(33.3)
3 <sup>de</sup> zwangerschap	94	(13.3)
4 <sup>de</sup> zwangerschap	33	(5.9)
≥ 5 <sup>de</sup> zwangerschap	20	(2.8)
Totaal	541	(100.0)

Onder de 541 prospectieve zwangerschappen, werden 50.5% meisjes en 49.5% jongens geboren. Het geboortegewicht van de kinderen bedroeg 3368 gram ± 625 gram (gemiddelde ± SD), variërend van 790 tot 5525 gram.

In 420 (77.6%) van de prospectieve zwangerschappen werd de vrouw behandeld met één AED. De blootstelling aan de verschillende AEDs in monotherapie in de prospectieve zwangerschappen is opgesomd in tabel 4.

**Tabel 4.** Prospectieve zwangerschappen met blootstelling aan AEDs in monotherapie (n=420)

<b>AED</b>	<b>N</b>	<b>(%)</b>
carbamazepine	123	(29.3)
lamotrigine	136	(32.4)
valproaat	68	(2016.2)
oxcarbazepine	35	(8.3)
levetiracetam	39	(9.3)
phenytoïne	2	(0.5)

topiramaat	4	(1.0)
clobazam	2	(0.5)
phenobarbital	3	(0.7)
ethosuximide	3	(0.5)
clonazepam	1	(0.2)
gabapentine	1	(0.2)
pregabaline	2	(0.5)
oxazepam	1	(0.2)
acetazolamide	1	(0.2)
clonazepam	1	(0.2)
Totaal	474	(100,)

## TERATOGENE UITKOMST

Tot 1 december 2009 zijn in totaal 48 (8.9%) gevallen van congenitale afwijkingen gerapporteerd in de prospectieve cohort van 541 zwangerschappen met een levendgeboren kind (tabel 5). Een van deze afwijkingen betroffen een chromosomale afwijking. Bij de chromosomale en twee van de monogene afwijkingen ging het om een *de novo* genetische afwijking, en er waren twee gevallen van autosomaal dominante afwijkingen die reeds in de familie bekend waren.

**Tabel 5.** Aard van de malformaties in het cohort prospectieve zwangerschappen

Malformatie	N	(%)
Multipele malformaties	5	(11.6)
Zenuwstelsel	1	(2.3)
Oog, oor, gelaat en nek	5	(11.6)
Cardiovasculair stelsel	3	(7.0)
Respiratoir stelsel	0	(0.0)
Open lip en gehemelte	2	(4.7)
Overig digestief stelsel	2	(4.7)
Urogenitaal stelsel	11	(25.6)
Skelet en spierstelsel	8	(18.6)
Huid en bindweefsel	6	(14.0)
Totaal	43	(100)

In 18 van de 475 zwangerschappen met AED monotherapie werden een of meer congenitale afwijkingen vastgesteld, in vergelijking met 2 van de 125 zwangerschappen met AED polytherapie (tabel 7).

Begin 2006 is een publicatie verschenen van de internationale EURAP-registratie, waarin ook gegevens uit het Nederlandse onderzoek zijn verwerkt (*Neurology* 2006;66:354-360). Dit artikel beschrijft de aanvalscntrole en de behandeling in bijna 2.000 prospectief geïnccludeerde zwangerschappen. Hieruit blijkt onder andere dat de kans op een status epilepticus in de zwangerschap weliswaar verhoogd is (2%), maar het daarmee gepaard gaande risico van foetale sterfte aanzienlijk lager (3%) dan voorheen werd gesuggereerd (50%). Het artikel vermeldt nog geen resultaten met betrekking tot de kans op aangeboren afwijkingen. De Nederlandse registratie heeft al wel enkele specifieke waarnemingen gepubliceerd (zie tabel 8). Een voorbeeld daarvan is de mogelijke associatie tussen levetiracetam en prenatale groeiachterstand (*Reprod Toxicol* 2005;20:175-178), die zich met name lijkt voor te doen wanneer levetiracetam wordt gebruikt in combinatie met andere anti-epileptica (*Birth Defects Res A Clin Mol Teratol* 2006;76:318).

Het percentage aangeboren afwijkingen bij de retrospectief geïnccludeerde zwangerschappen bedraagt 16%, ruim anderhalf keer zo hoog als bij de prospectief geïnccludeerde zwangerschappen (*Reprod Toxicol* 2008;26(1):62). Dit ligt in de lijn der verwachting vanwege selectieve verwijzing van gevallen met een afwijking. Het patroon van malformaties verschilt echter niet tussen de prospectieve en retrospectieve cohorten (*Reprod Toxicol* 2008;26(1):62). Deze bevindingen onderstrepen het belang van prospectieve registratie voor een juiste risicobepaling, terwijl ze tevens aantonen dat de retrospectief verkregen gegevens wel degelijk essentieel kunnen zijn bij het vroegtijdig in kaart brengen van het patroon van afwijkingen. Dit patroon kan immers voor een bepaald AED of bepaalde AED-combinatie specifieke afwijkingen van het gemiddelde vertonen en daarmee een belangrijke signaalfunctie voor teratogeniteit vervullen.

Ze recent zijn de resultaten verschenen over 4,798 geïnccludeerde zwangerschappen van de internationale EURAP-registratie, waarin ook gebruik werd gemaakt van de gegevens van de Nederlandse registratie (*Epilepsia* 2009, *Epub ahead of print*). Uit het onderzoek bleek dat er tussen de deelnemende landen duidelijke verschillen waren in het voorschrijfpatroon van AEDs. Zo varieerde het gebruik van nieuwe generatie AEDs van 3,5% der zwangerschappen in India tot 75% in Denemarken. Nieuwe generatie AEDs werden gedurende de looptijd van de studie (1999-2005) steeds frequenter voorgeschreven. De verschillen in voorschrijfpatronen reflecteren niet alleen de onduidelijkheden over de beste medicamenteuze behandeling van vrouwen in de vruchtbare leeftijd met epilepsie, maar worden waarschijnlijk ook beïnvloed door beschikbaarheid, vergoedingssystemen, en marketingstrategie. Het is duidelijk dat onderzoek zoals EURAP essentieel is om voor deze groep vrouwen die middelen te kunnen kiezen die bij gelijkwaardige werking met de minste bijwerkingen op de ongeboren vrucht gepaard gaan.

Thans worden in de internationale database de frequenties van aangeboren afwijkingen bij de verschillende monotherapieën geanalyseerd. De resultaten daarvan zullen worden verwerkt tot een manuscript en gecommuniceerd op het European Congress of Epileptology in 2010 (Rhodos).

## **ORGANISATIE**

De Nederlandse EURAP registratie wordt uitgevoerd door een onderzoeksteam van het Universitair Medisch Centrum Utrecht. De namen van de leden van het onderzoeksteam staan vermeld in de appendix.

Samenwerking vindt structureel plaats met de gespecialiseerde epilepsiecentra Kempenhaeghe en Stichting Epilepsie Instellingen Nederland (SEIN), het Rijksinstituut voor Volksgezondheid & Milieu (RIVM), de Werkgroep Prenatale Diagnostiek (WPD) en diverse afdelingen van academische en algemene ziekenhuizen. Daarnaast kan iedere hulpverlener zijn of haar medewerking te verlenen door het onderzoek onder de aandacht te brengen van de onderzoeksdoelgroep, zwangere vrouwen met AEDs.

## **'PUBLIC RELATIONS'**

Door middel van presentaties op wetenschappelijke bijeenkomsten, bezoeken aan poliklinieken voor epilepsie, informatiebrieven en folders voor patiënten, oproepen in tijdschriften en informatiemateriaal speciaal voor artsenbezoekers van farmaceutische bedrijven wordt het onderzoek in Nederland onder de aandacht gebracht. Inmiddels is drie keer een mailing rondgestuurd over EURAP aan alle neurologen, en één keer een mailing aan alle gynaecologen. Daarnaast biedt een website informatie over het onderzoek: van onderzoeksprotocol, interviewvragen en oordeel van de Medisch Ethische Toetsingscommissie tot aan de halfjaarlijkse nationale en internationale

voortgangsrapportage van het onderzoek. Hierop wordt ook een literatuurlijst bijgehouden van in het kader van het onderzoek gepubliceerde artikelen. Via de website kunnen patiënten zelf zich aanmelden voor deelname, of zich door hun behandelend arts laten aanmelden. Het internetadres is [www.eurap.nl](http://www.eurap.nl). Het aantal bezoekers van deze website ligt rond de 225 per maand.

Diverse andere websites met informatie over epilepsie, erfelijkheid, zwangerschap, of anti-epileptica verwijzen met een link naar de EURAP-website.

## **FINANCIERING**

De financiering van het onderzoek wordt verzorgd door het UMC Utrecht (Genvlag, basisfinanciering voor het project) en het Nationaal Epilepsie Fonds (project nr. 03-18). Een aantal farmaceutische industrieën (in alfabetische volgorde: Janssen-Cilag, GlaxoSmithKline, Pfizer en UCB Pharma) heeft financiële ondersteuning geboden voor de jaren 2002-2003; één van deze firma's heeft ook steun verleend over de periode 2004-2006. Deze firma's hebben geen zeggenschap over de uitvoering van het onderzoek. Het streven blijft om op langere termijn van drie of meer firma's en dus niet van slechts één firma onvoorwaardelijke financiële steun te ontvangen, ter neutralisatie van (tegengestelde) belangen.

## **PUBLICATIES**

Halfjaarlijks wordt de voortgang van het onderzoek beschreven in een Interim Rapport. Dit wordt toegezonden aan betrokken onderzoekers, sponsors en andere belangstellenden. De uiteindelijke resultaten van het onderzoek worden door middel van publicatie in medische tijdschriften openbaar gemaakt. Tabel 8 geeft een overzicht van de publicaties van het internationale en Nederlandse EURAP-onderzoek tot nu toe.

**Tabel 8.** Publicaties van de Nederlandse en internationale EURAP-registratie

JAAR	REFERENTIE
2009	Utilization of antiepileptic drugs during pregnancy: Comparative patterns in 38 countries based on data from the EURAP registry. The EURAP Study Group. <i>Epilepsia</i> 2009;50:2305-2309.
2008	Retrospective case series of birth defects can predict malformation patterns associated with prenatal antiepileptic drug exposure. Flipsen-ten Berg K, van Oppen ACC, Wentges-van Holthe JML, Bulk S, Lindhout D. <i>Reprod Toxicol</i> 2008;26(1):62.
2008	EURAP, eerste resultaten over zwangerschap en anti-epileptica. Flipsen-ten Berg K en Lindhout D. <i>Epilepsie</i> 2008;6(1):3-4.
2007	Neural tube defects associated with prenatal exposure to antiepileptic drugs. Flipsen-ten Berg K, van Oppen ACC, Wentges-van Holthe JML, Schielen PCJI, Lambrechts DAJE, Galjaard RJ and Lindhout D. <i>Reproductive Toxicology</i> 2007;24(1):60-61.
2006	Outcomes of human pregnancies after levetiracetam exposure. ten Berg K, van Oppen ACC, van Donselaar CA, Wentges-van Holthe JM, Koppe WM, Tamminga P, Lindhout D. <i>Birth Defects Res A Clin Mol Teratol</i> 2006;76(5):318.
2006	Status epilepticus in pregnancy. Battino D, Bonizzoni E, Craig J, Lindhout D, Perruca E, Sabers A, Tomson T, Vajda F. <i>Epilepsia</i> 2006;47(Suppl):28.
2006	How well are neural tube defects diagnosed prenatally when the mother is taking antiepileptic drugs? ten Berg K, Brink EJM, van Donselaar CA, van Oppen ACC, Schielen PCJI, Lindhout D. <i>Epilepsia</i> 2006;47(S3):118.
2006	Seizure control and treatment in pregnancy: observations from the EURAP Epilepsy Pregnancy Registry. The EURAP Study Group. <i>Neurology</i> 2006;66:354-360.
2005	Update from EURAP. Battino D, Bonizzoni E, Craig J, Lindhout D, Perucca E, Sabers A, Tomson T, Vajda F. <i>Epilepsia</i> 2005;46(Suppl 6):40.
2005	Levetiracetam: clinical experience in human pregnancy. ten Berg K, van Donselaar CA, van Oppen ACC, Lindhout D. <i>Reprod Toxicol</i> 2005;20:453.
2005	Levetiracetam use and pregnancy outcome. ten Berg K, Samrén EB, Van Oppen ACC, Engelsman M, Lindhout D. <i>Reprod Toxicol</i> 2005;20:175-8.
2005	Complex cardiac defect with hypoplastic right ventricle in a fetus with valproate exposure. ten Berg K, Van Oppen ACC, Nikkels PGJ, Gittenberger-de Groot AC, van der Voet GB, Brilstra EH, Lindhout D. <i>Prenat Diagn</i> 2005;25:156-8.
2004	Anti-epileptica en aangeboren afwijkingen: Betere voorlichting aan vrouwen met epilepsie noodzakelijk. ten Berg K, Van Donselaar CA, Van Oppen ACC, Lindhout D. <i>Medisch Contact</i> 2004;43:1697-9.
2004	EURAP: an international registry of antiepileptic drugs and pregnancy. Tomson T, Battino D, Bonizzoni E, Craig J, Lindhout D, Perucca E, Sabers A, Vajda F; Collaborative EURAP Study Group. <i>Epilepsia</i> 2004;45(11):1463-4.
2004	Congenital abnormalities in maternal epilepsy treated with lamotrigine-valproate combination: clinical assessment of a phenotype. ten Berg K, Veenstra-Knol HE, van Pinxteren-Nagler E, Engström LJ, Lindhout D. <i>Reprod Toxicol</i> 2004;18(5):721-2.
2004	Complex heart malformation after prenatal exposure to valproate. ten Berg K, Nikkels PGJ, Gittenberger-de Groot AC, van der Voet GB, Lindhout D, Van Oppen ACC, Brilstra EH. <i>Genetic Counseling</i> 2004;15(1):135-6.
2002	Concordance as well as discordance for congenital malformations in valproate-exposed half-siblings with parental consanguinity may indicate a specific gene-teratogen interaction. ten Berg K, Lindhout D. <i>Clin Dysmorphol</i> 2002;11(3):227-8.
2002	Antiepileptic drugs in pregnancy: options for the prevention of congenital abnormalities. ten Berg K, Lindhout D. <i>Community Genet</i> 2002;5(1):40-9.
2001	EURAP: An International Pregnancy Registry for the Evaluation of the Comparative Teratogenic Effects of Antiepileptic Drugs. Tomson T, Battino D, Beausart M, et al. <i>Epilepsia</i> 2001;42(Suppl 7):293.

Met opmaak: Engels (V.S.)