

Folia Pharmacotherapeutica februari 2024

Medegedeeld door het Centrum voor Geneesmiddelenbewaking

Topiramaat en teratogeen risico: bijkomende maatregelen

Topiramaat heeft als indicaties in de SKP de behandeling van bepaalde vormen van epilepsie alsook de profylaxe van migraine bij volwassenen.

Zoals besproken in de Folia van april 2023 bestaat er een verband tussen het gebruik van topiramaat tijdens de zwangerschap en *gespleten lip* met of zonder gespleten gehemelte. Ook tonen klinische gegevens dat het gebruik van topiramaat tijdens de zwangerschap het risico van *laag geboortegewicht* verhoogt.

Recente studiegegevens¹ suggereren voor topiramaat ook een risico van **neurologische ontwikkelingsstoornissen** bij blootstelling in utero aan topiramaat. Naar aanleiding van deze studiegegevens heeft het **Europees geneesmiddelenbewakingscomité (PRAC)** van het Europees geneesmiddelenagentschap (EMA) **de risico's van in utero blootstelling aan topiramaat geëvalueerd en risico-beperkende maatregelen geformuleerd**.²

Belangrijkste conclusies

- Het PRAC² besluit dat de incidentie van **neurologische ontwikkelingsstoornissen** (autismespectrumstoornis, verstandelijke beperking, aandachtstekortstoornis met hyperactiviteit) **potentieel 2 tot 3 keer hoger** is bij kinderen van epileptische moeders die in utero zijn blootgesteld aan topiramaat dan bij kinderen van epileptische moeders die niet zijn blootgesteld. Het PRAC komt tot dit besluit na analyse van 3 observationele studies, waarvan 2 een risicotename tonen en 1 studie geen toename.



- De **eerste studie**¹ werd reeds besproken in de Folia van april 2023. Het gaat om 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 8^{ste} levensjaar gevolgd werden. Van die kinderen waren er 471 blootgesteld aan topiramaat. Die groep bleek een hoger risico van autismespectrumstoornis 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 **autismespectrumstoornis** ging het om 3,3% van de kinderen die intra-uterien blootgesteld waren aan topiramaat, versus 0,8% in de algemene populatie.
- De **tweede studie**³ maakte gebruik van gegevens uit dezelfde Scandinavische registers en omvatte 38 661 kinderen die in utero werden blootgesteld aan ten minste één anti-epilepticum. Dit onderzoek includeerde uitsluitend moeders met epilepsie. In het geval van topiramaat leidde blootstelling in utero (waarbij 290 kinderen betrokken waren) tot ongeveer een verdubbeling van het risico van **aandachtstekortstoornis met hyperactiviteit (ADHD)**. Voor topiramaat werden de kinderen gevolgd tot de leeftijd van 10 jaar.
- De **derde studie**⁴ was een Amerikaanse cohortstudie (2 469 kinderen blootgesteld aan topiramaat, waarvan 1 030 kinderen van moeders met epilepsie). De studie vond geen toename van neurologische ontwikkelingsstoornissen bij de kinderen van moeders met epilepsie, blootgesteld aan topiramaat, vergeleken met kinderen van moeders met epilepsie, die niet waren blootgesteld aan een anti-epilepticum. De kinderen werden gevolgd tot de leeftijd van 8 jaar.

- Het PRAC¹ bevestigt het **risico van congenitale afwijkingen** (o.a. gespleten lip en gehemelte en hypospadië) **en van foetale groeivertraging**. De gegevens wijzen op een dosis-afhankelijk effect.



- De zuigelingen die waren blootgesteld in utero aan topiramaat (in monotherapie) in het 1ste zwangerschapstrimester hadden een ongeveer 3-voudige verhoging van het risico van **ernstige congenitale afwijkingen** (o.a. gespleten lip en gehemelte en hypospadie) ten opzichte van zuigelingen die in utero niet waren blootgesteld aan anti-epileptische middelen: per 100 vrouwen die tijdens de zwangerschap topiramaat hadden genomen, waren er 4 tot 9 kinderen met congenitale afwijkingen, ten opzichte van 1 tot 3 kinderen per 100 vrouwen die geen anti-epilepticum hadden gekregen⁵. Een verhoogd risico werd enkel gezien met de hoge doses (> 125 - 600 mg p.d.), niet met de lage dosis (25 - 125 mg p.d.).
- Wat het risico van foetale **groevertraging en laag geboortegewicht** betreft: per 100 kinderen die in utero waren blootgesteld aan topiramaat waren er 18 kinderen met een geboortegewicht en lengte die lager waren dan normaal. Bij kinderen van niet-epileptische moeders die geen anti-epileptica namen, bedroeg de incidentie 5 op 100 kinderen⁶.

Risicobeperkende maatregelen

Om blootstelling in utero aan topiramaat te vermijden, gelden nu volgende risicobeperkende maatregelen²:

- **Voor de indicatie “preventie van migraine”:** topiramaat is gecontra-indiceerd tijdens de zwangerschap en bij vrouwen in de vruchtbare leeftijd die geen doeltreffende anticonceptie nemen. Deze maatregel is niet nieuw, maar wordt nog eens bevestigd.
- **Voor de indicatie “behandeling van epilepsie”:** topiramaat is gecontra-indiceerd tijdens de zwangerschap, tenzij er geen alternatief is.
- **Voor beide indicaties:** topiramaat mag niet gebruikt worden bij meisjes en vrouwen in de vruchtbare leeftijd tenzij voldaan is de voorwaarden van het **zwangerschapspreventieprogramma**:
 - Een zwangerschapstest uitvoeren vóór starten van de behandeling.
 - De patiënte informeren over de risico's voor de foetus en over de noodzaak van een **doeltreffende anticonceptie** (bv. een intra-uterien device of twee aanvullende methoden waaronder een barrièremethode) gedurende de ganse duur van de behandeling en tot 4 weken na stoppen.
 - Gezien het risico van **interactie** van topiramaat met hormonale anticonceptie (topiramaat is een enzyminductor en versnelt de afbraak van oestrogenen en progestagenen) wordt een **tweede anticonceptiemethode** (type barrièremethode) aanbevolen [nota van de redactie van het BCFI: in Folia november 2021 worden volgende maatregelen aanbevolen om interactie te vermijden: (1) bij kortdurende behandeling (< 2 maanden) met een enzyminductor: de oestroprogestatieve associatie verderzetten en aanvullende anticonceptie (condoom) gebruiken tot en met één maand na stoppen van de enzyminductor; (2) bij langdurige behandeling (> 2 maanden) met een enzyminductor: indien mogelijk overschakelen op een niet-enzyminducerend geneesmiddel; indien vervanging van de enzyminductor onmogelijk is: overschakelen op koperspiraaltje, hormoonspiraaltje of prikpil.
 - Jaarlijks samen met de patiënte het formulier over de risico's van topiramaat overlopen, om zo zeker te zijn dat de patiënte het teratogene risico van topiramaat begrijpt.
 - Bij zwangerschapswens of als een vrouw zwanger is of vermoedt dat ze zwanger is, moet een specialist worden geraadpleegd. De behandeling met topiramaat moet opnieuw worden geëvalueerd en alternatieve behandelingsopties worden besproken.
- **Educatief materiaal** over het teratogene risico van topiramaat en over de maatregelen om blootstelling in utero te vermijden zal ter beschikking worden gesteld voor de gezondheidswerkers en de patiënten. Het gaat om een gids voor de gezondheidswerkers (met een formulier dat kan gebruikt worden om jaarlijks de risico's te overlopen), een gids voor de patiënten en een patiëntenkaart [nog niet beschikbaar op 01/01/2024].
- Een **waarschuwing (pictogram + korte tekstuele waarschuwing)** betreffende het teratogene risico zal worden aangebracht op de buitenverpakking van de specialiteiten op basis van topiramaat.

Specialiteitsnamen:

- Topiramaat: Topamax®, Topiramate EG® (zie Repertorium)

Specifieke bronnen

- 1 Bjork M.H., Zoega H. et al. Association of Prenatal Exposure to Antiseizure Medication With Risk of Autism and Intellectual Disability, *Jama Neurology*, mei 2022;79:672-681.
- 2 EMA. Topiramate-referral. via <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/referrals/topiramate>, met onder andere "Assessment report" (18/10/2023). Een DHPC werd rondgestuurd naar de zorgverstrekkers : via <https://geneesmiddelenbank.be/menselijk-gebruik> > zoekterm: topiramaat > download de DHPC voor elke specialiteit via "DHPC"
- 3 Dreier JW, Bjørk M, Alvestad S, et al. Prenatal Exposure to Antiseizure Medication and Incidence of Childhood- and Adolescence-Onset Psychiatric Disorders. *JAMA Neurol.* 2023 Jun 1;80(6):568-577. doi: 10.1001/jamaneuro.2023.0674.
- 4 Hernandez-Diaz S, Straub L, Bateman B, et al. Topiramate During Pregnancy and the Risk of Neurodevelopmental Disorders in Children. In: ABSTRACTS of ICPE 2022, the 38th International Conference on Pharmacoepidemiology and Therapeutic Risk Management (ICPE), Copenhagen, Denmark, 26–28 August, 2022. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*, 2022; 31 Suppl 2:3-678, abstract 47
- 5 Cohen JM, Alvestad S, Cesta CE, et al. Comparative Safety of Antiseizure Medication Monotherapy for Major Malformations. *Ann Neurol.* 2023; 93(3):551-562.
- 6 Hernandez-Diaz S, McElrath TF, Pennell PB et al. Fetal Growth and Premature Delivery in Pregnant Women on Anti-epileptic Drugs. *Registre nord-américain des grossesses sous médicaments antiépileptiques. Ann Neurol.* 2017 Sept;82 (3):457-465. doi:10.1002/ana.25031. PMID:28856694.

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.

Hoofdredactie: (redactie@bcfi.be)

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

Verantwoordelijke uitgever:

T. Christiaens - Nekkersberglaan 31 - 9000 Gent.