

Door: Inge Brummelhuis (ibrummelhuis@sein.nl) en Ilse Wegner (iwegner@sein.nl), Neurologie, Stichting Epilepsie Instellingen Nederland, Zwolle.

# Begeleiding van vrouwen met epilepsie en een kinderwens

De begeleiding en behandeling van vrouwen met epilepsie rondom de zwangerschap vraagt om maatwerk. Hierbij is het balanceren tussen enerzijds zo min mogelijk blootstelling van de foetus aan anti-aanvalsmedicatie en anderzijds het risico op aanvallen bij de moeder beperken. Het zorgpad ‘Zwangerschap & Epilepsie’ levert dit maatwerk vóór, tijdens en na de zwangerschap.

## Casus

Een dertigjarige vrouw komt voor een preconceptionele counseling bij de verpleegkundig specialist, vanwege een kinderwens. Zij is bekend met een refractaire focale epilepsie, mogelijk vanuit rechts frontaal, zich uitend in nachtelijke focale aanvallen met intacte gewaarwording en in het verleden focaal naar bilateraal tonisch-clonische aanvallen. De MRI hersenen laat geen afwijkingen zien. Zij wordt behandeld met 200 mg/dag lamotrigine, 1500 mg/dag oxcarbazepine, 150 mg/dag lacosamide en 10 mg clobazam. In het verleden zijn onder andere levetiracetam en carbamazepine geprobeerd zonder voldoende resultaat. Gemiddeld heeft zij één cluster aanvallen per maand, altijd in de nacht. Zij dient zichzelf hierbij altijd noodmedicatie, 10 druppels clonazepam, toe. Dit aanvalsbeeld is hanteerbaar en acceptabel voor mevrouw.

## Epilepsiezorg voor de zwangerschap

Preconceptionele counseling van vrouwen met epilepsie is essentieel, zodat vrouwen goed voorbereid en met een goed behandelplan de zwangerschap in kunnen gaan. Het geschikte moment voor een preconceptionele counseling is wisselend, verschilt van persoon tot persoon en is afhankelijk van een aantal factoren zoals onder andere de huidige aanvalsfrequentie, het type aanvallen en het medicatiegebruik. Onderwerpen die in het zorgpad ‘Zwangerschap & Epilepsie’ bij een preconceptionele counseling worden besproken betreffen: het effect van de zwangerschap op de epilepsie en de anti-aanvalsmedicatie en vice versa, de risico’s van aanvallen gedurende de zwangerschap en na de bevalling, teratogeniteit van anti-aanvalsmedicatie, verandering in farmacokinetiek gedurende de zwangerschap en foliumzuurgebruik.

## Anti-aanvalsmedicatie en zwangerschap

Therapietrouw is een belangrijk aspect tijdens de zwangerschap. Sommige vrouwen zijn bang voor de teratogene invloed van de medicatie en verminderen of stoppen medicatie, zonder overleg. De kans op (gevaarlijke) aanvallen neemt hierdoor toe. Goede aanvalscntrole en consequente inname van medicatie tijdens de zwangerschap is belangrijk en voorlichting helpt hierbij. Elke vrouw heeft een risico van gemiddeld twee tot drie procent op een kind met een belangrijke aangeboren afwijking (Tomson & Battino, 2012). Het gebruik van anti-aanvalsmedicatie tijdens de zwangerschap kan dit risico doen toenemen, de mate waarin verschilt echter per middel. Bij de voorlichting hierover maken we gebruik van recente data die onder andere verkregen worden uit de zwangerschapsregisters. De Nederlandse data worden geanalyseerd door EURAP (European Register of Antiepileptic drugs and Pregnancy). De verzameling van gegevens vindt plaats door Moeders van Morgen, onderdeel van Bijwer-kingencentrum Lareb ([www.lareb.nl/tis-knowledge](http://www.lareb.nl/tis-knowledge)). In 2018 publiceerde EURAP de uitkomsten van een longitudinale prospectieve cohort studie waarbij 7355 zwangerschappen van vrouwen werden gevolgd die één van de acht (in de landen van de EURAP studie) meest gebruikte anti-epileptica in monotherapie gebruikten, namelijk carbamazepine, lamotrigine, fenobarbital, natriumvalproaat, levetiracetam, oxcarbazepine, topiramaat en fenytoïne (Tomson et al., 2018). Primaire doel was om de risico’s op belangrijke aangeboren afwijkingen bij het in utero aan de medicatie blootgestelde kind op de leeftijd van één jaar met elkaar te vergelijken. Indien er een dosis-effect relatie werd vastgesteld, werden ook de risico’s van de verschillende doses met elkaar vergeleken. In tabel 1 en 2 zijn de uitkomsten hiervan weergegeven. Tabel 2 illustreert dat ook de dosering van anti-epileptica moet worden meegenomen in de afweging ten aanzien van het risico op teratogeniteit.

Anti-epileptica gebruik tijdens de zwangerschap kan niet alleen leiden tot een verhoogd risico op aangeboren afwijkingen bij de foetus, maar kan ook de cognitieve ontwikkeling en het gedrag nadelig beïnvloeden. Dit is met name aangetoond voor blootstelling aan hoge doseringen valproaat tijdens de zwangerschap. Ook hierbij wordt een relatie met de gebruikte dosis gezien (Meador et al., 2013; Baker et al., 2015). Tevens werd er een verhoogd risico gevonden op een vertraagde ontwikkeling, een verhoogd risico op het autisme spectrumstoornis en een mogelijk verhoogd risico op ADHD gerelateerd aan blootstelling aan valproaat tijdens de zwangerschap (Bromley et al., 2013; Christensen et al., 2013; Veiby et al., 2013).

Vanwege het hoge risico op zowel aangeboren afwijkingen als ontwikkelingsstoornissen moet het gebruik van valproaat door vrouwen met epilepsie in de vruchtbare leeftijd zo veel mogelijk beperkt worden. Er zijn echter uitzonderingen op deze regel mogelijk (Tomson et al., 2015) welke in richtlijnen zijn vastgelegd ([https://richtlijnen-database.nl/richtlijn/epilepsie/startpagina\\_-\\_epilepsie.html](https://richtlijnen-database.nl/richtlijn/epilepsie/startpagina_-_epilepsie.html)). Lamotrigine en levetiracetam zijn voorkeursmiddelen voor gebruik tijdens de zwangerschap, liefst monotherapie in een zo laag mogelijke dosering. Probeer in het algemeen piekconcentraties te voorkomen waarbij goede verdeling over de dag en gebruik van retard vorm kan helpen. Lamotrigine en levetiracetam zijn echter niet bij iedereen effectief en zonder bijwerkingen. In dat geval moet gezocht worden naar een zo effectief mogelijk middel of combinatie van middelen met zo min mogelijk risico op teratogeniteit. Dit zijn soms lastige afwegingen waarin samen met de patiënte en haar partner uiteindelijk naar een goede balans moet worden gezocht. In het algemeen geldt dat bij polytherapie de risico's van beide middelen afzonderlijk bij elkaar opgeteld moeten worden.

Een uitzondering hierop is het gebruik van valproaat/lamotrigine in combinatietherapie alsmede topiramaat in polytherapie: bij deze combinaties is het risico op aangeboren afwijkingen hoger dan op basis van beide middelen afzonderlijk verwacht mag worden.

Tijdens de zwangerschap neemt de klaring van alle anti-epileptica toe. Bij een aantal anti-epileptica wordt er een forse daling van de bloedspiegels gezien. Bij vrouwen met een zwangerschapswens die deze anti-epileptica gebruiken zal vóór de conceptie de dalspiegel moeten worden vastgelegd, liefst twee maal, waarna vervolgens tijdens de zwangerschap minimaal maandelijks monitoring plaatsvindt. Dit geldt in elk geval voor lamotrigine, oxcarbazepine en levetiracetam (Schelhaas et al., 2023). Daarnaast valt het te overwegen om ook een uitgangswaarde voor topiramaat, zonisamide en fenytoïne (vrije fractie) te bepalen en zo mogelijk te monitoren.

Onderstaand een opsomming van aandachtspunten voor enkele van de in Nederland meest gebruikte anti-epileptica tijdens de zwangerschap:

#### Lamotrigine

Bij gebruik van lamotrigine bestaat er een verband tussen de hoogte van de dosering en de kans op aangeboren afwijkingen. Bij een dosering lamotrigine <325mg/dag is er een risico van 2,5 % (95% CI 1,8 – 3,3%) op een kind met ernstige aangeboren afwijkingen. Bij gebruik van een dosering lamotrigine >325 mg/dag bedraagt het risico op aangeboren afwijkingen 4,3% (95% CI 2,9 – 6,2%) (tabel 2). Bij het gebruik van lamotrigine in monotherapie wordt als gevolg van inductie van de glucuronidering een forse daling van de spiegels gezien. Dit heeft een verhoogd risico op epileptische aanvallen tot gevolg. De mate

	Dosisbereik (mg/dag)	Aantal blootgestelde zwangerschappen	Aantal ernstige aangeboren afwijkingen	Prevalentie ernstige aangeboren afwijkingen (95% CI)
Lamotrigine	25–1300	2514	74	2,9% (2,3–3,7)
Carbamazepine	50–2400	1957	107	5,5% (4,5–6,6)
Valproaat	100–3000	1381	142	10,3% (8,8–12,0)
Levetiracetam	250–4000	599	17	2,8% (1,7–4,5)
Oxcarbazepine	75–4500	333	10	3,0% (1,4–5,4)
Fenobarbital	15–300	294	19	6,5% (4,2–9,9)
Topiramaat	25–500	152	6	3,9% (1,5–8,4)
Fenytoïne	30–730	125	8	6,4% (2,8–12,2)

Tabel 1. Prevalentie van ernstige aangeboren afwijkingen bij kinderen die tijdens de zwangerschap zijn blootgesteld aan een van deze acht anti-epileptica in monotherapie (Tomson et al., 2018).

	Aantal blootgestelde zwangerschappen	Aantal ernstige aangeboren afwijkingen	Prevalentie ernstige aangeboren afwijkingen (95% CI)	P-waarde
<b>Lamotrigine</b>				
≤ 325 mg/dag	1870	46	2,5% (1,8-3,3)	0,0145
> 325 mg/dag	644	28	4,3% (2,9-6,2)	..
<b>Carbamazepine</b>				
≤ 700 mg/dag	1276	58	4,5% (3,5-5,8)	0,0140
> 700 mg/dag	681	49	7,2% (5,4-9,4)	..
<b>Valproaat</b>				
≤ 650 mg/dag	600	38	6,3% (4,5-8,6)	< 0,0001
> 650 tot ≤ 1450 mg/dag	666	75	11,3% (9,0-13,9)	..
> 1450 mg/dag	115	29	25,2% (17,6-34,2)	..
<b>Fenobarbital</b>				
≤ 80 mg/dag	73	2	2,7% (0,3-9,5)	0,0390
> 80 tot ≤ 130 mg/dag	161	10	6,2% (3,0-11,1)	..
> 130 mg/dag	60	7	11,7% (4,8-22,6)	..

Tabel 2. Associatie tussen prevalentie van ernstige aangeboren afwijkingen en blootstelling aan een van de vier monotherapieën waarbij een dosis-effectrelatie gevonden werd.

waarin zwangerschap de farmacokinetiek van lamotrigine beïnvloedt is onvoorspelbaar door een grote mate van individuele variatie (De Haan et al., 2004). Een daling van de lamotrigine spiegel onder 65% van de waarde van de spiegel vóór de zwangerschap, is een significante voorspeller voor een toename van de aanvalsfrequentie (Pennell et al., 2008).

#### Levetiracetam

Gebruik van levetiracetam lijkt bij monotherapie gepaard te gaan met een relatief laag risico op congenitale afwijkingen. Zo is er bij doseringen van 250-4000 mg een risico van 2,8% (95% CI 1,7-4,5%) op een kind met ernstige aangeboren afwijkingen (tabel 1). Ook bij levetiracetam is sprake van een forse spiegel daling die bij dit middel wordt veroorzaakt door een toegenomen renale klaring tijdens de zwangerschap. Bij vrouwen die niet-aanvalsvrij zijn is het advies om met behulp van aanpassing van de dosis te voorkomen dat de serumspiegel daalt onder 65% van de uitgangswaarde. Bij zwangere vrouwen die al meer dan een jaar aanvalsvrij zijn, kan een grenswaarde van 46% gehanteerd worden (Schelhaas et al., 2023).

#### Lacosamide

Er zijn nog onvoldoende gegevens bekend om uitspraken te doen over het teratogene effect van lacosamide en over

het effect van de zwangerschap op de serumspiegels. Aanpassing van de dosering is afhankelijk van de klinische presentatie.

#### Oxcarbazepine

De grootte van de groep met gebruik van oxcarbazepine in monotherapie tijdens de zwangerschap bedroeg bij de laatste EURAP publicatie 333 vrouwen en is dus beperkt. Er is een risico bij doseringen van 75-4500 mg 3% (95% CI 1,4-5,4%) op een kind met een ernstige aangeboren afwijking (tabel 1). De bloedspiegel daalt gedurende de zwangerschap met name in het tweede en derde trimester (Wegner et al., 2010). Een daling van de oxcarbazepine spiegel onder 65% van de waarde van de spiegel vóór de zwangerschap, is een significante voorspeller voor een toename van de aanvalsfrequentie (Arfman et al., 2020). Om deze reden dient monitoring en zo nodig ophoging van de dosis plaats te vinden.

#### Carbamazepine

Bij het gebruik van carbamazepine bestaat een aangetoond verband tussen de dosering en de kans op aangeboren afwijkingen. Variërend van 4,5% (95% CI% 3,5-5,8%) bij gebruik van een dosering <700 mg/dag en 7,2% (95% CI 5,4-9,4%) bij dosering > 700 mg/dag (tabel 2). Er is op dit moment geen wetenschappelijke ondersteuning voor

het monitoren van de bloedspiegels tijdens de zwangerschap (Arfman et al., 2020).

### Clobazam

Er moet worden gestreefd naar afbouw of staken van de clobazam voor of in het begin van de zwangerschap. Clobazam kan tijdens de zwangerschap kortdurend/eenmalig gebruikt worden. Bij frequent gebruik kan er gewenning en afhankelijkheid optreden bij zowel moeder als het ongeboren kind. Ademhalingsdepressie kan het gevolg zijn van gebruik van clobazam aan het einde van de zwangerschap. Het dient zo kort mogelijk en in een lage dosering toegepast te worden, alleen als er geen andere mogelijkheden zijn. Omdat dit middel niet langdurig in monotherapie wordt gebruikt in de behandeling van epilepsie zijn er geen harde data over teratogeniteit.

### Foliumzuur

Het effect van foliumzuursuppletie op teratogeniteit van anti-epileptica is nooit onderzocht in gerandomiseerde en gecontroleerde studies, waarbij foliumzuuraanvulling wordt vergeleken met placebo of waarbij een hoge dosis wordt vergeleken met een lage dosis foliumzuur. Aan vrouwen die anti-epileptica gebruiken en een actuele zwangerschapswens hebben wordt geadviseerd tenminste een maand voor de conceptie te starten met foliumzuur in een dosering van 0.4 of 0.5 mg per dag, zoals gebruikelijk voor alle vrouwen in Nederland. Een hogere dosering foliumzuur (5mg/dag) wordt alleen geadviseerd als een eerder kind een neurale buisdefect had, er een aangetoonde foliumzuurdeficiëntie is of een foliumzuurafhankelijke

aandoening, zoals hyperhomocysteïnemie bestaat ([https://richtlijndatabase.nl/richtlijn/epilepsie/startpagina\\_-\\_epilepsie.html](https://richtlijndatabase.nl/richtlijn/epilepsie/startpagina_-_epilepsie.html)).

### Epilepsiezorg tijdens de zwangerschap

Wat is het effect van epilepsie op zwangerschap en vice versa? Bij de meeste vrouwen met epilepsie blijft de aanvalsfrequentie tijdens de zwangerschap ongewijzigd. Voor een minderheid van de vrouwen (ongeveer 10%) geldt dat de aanvalsfrequentie afneemt, terwijl er bij een derde tot een vierde van de zwangere vrouwen een toename ontstaat van de aanvallen tijdens de zwangerschap (Battino et al., 2013). Mogelijk ligt de oorzaak voor een toename in de aanvalsfrequentie hormonaal (toename serumspiegel oestrogenen), metabool (toegenomen water- en natriumretentie), psychologisch (verminderde compliance anti-epileptica, toename angst en stress) fysiologisch (slaap-tekort), of farmacokinetisch (daling serumspiegels anti-epileptica). Vrouwen die voor de zwangerschap langere tijd aanvalsvrij waren blijven dat meestal ook tijdens de zwangerschap. De invloed van epilepsie op de zwangerschap is afhankelijk van het type en beloop van de aanvallen. Direct risico van de aanvallen is er met name bij tonische en tonisch-clonische aanvallen die lang aanhouden. Er bestaat dan een risico op het ontstaan van een zuurstoftekort bij de zwangere en het ongeboren kind. Om dit te voorkomen moeten er vooraf afspraken worden gemaakt over onder andere het (coupeer)beleid.

Gynaecologische begeleiding bij zwangerschap en bevalling dient in het ziekenhuis plaats te vinden. Vrouwen die behandeld worden met anti-epileptica komen tijdens de zwangerschap in aanmerking voor uitgebreide prenatale diagnostiek, om aangeboren afwijkingen op te sporen. De regie voor het onderzoek ligt bij de betrokken gynaecoloog. Het wordt aangeraden om met patiënte afspraken te maken over vervolgccontroles van de foetus na het doormaken van een aanval.

Bij lamotrigine, oxcarbazepine en levetiracetam dienen de (dal)bloedspiegels maandelijks gemonitord te worden vanwege het toenemen van de klaring. Ook bij topiramaat, zonisamide en fenytoïne valt te overwegen om de spiegels te monitoren en zo nodig de dosering aan te passen. Van de overige nieuwe generatie anti-epileptica zoals pregabaline, lacosamide, perampanel en briveracetam zijn nog geen data bekend (Arfman et al., 2020; Tomson et al., 2013). Voor lamotrigine en oxcarbazepine wordt gestreefd naar een serumconcentratie boven 65% van de uitgangswaarde (spiegel voor de zwangerschap) (Pennell et al., 2008). Voor levetiracetam is de grenswaarde bij vrouwen die nog niet aanvalsvrij zijn 65%. Bij vrouwen die al meer dan een jaar geen aanvallen hebben doorgemaakt kan een grenswaarde van 46% worden aangehouden (Schelhaas et al., 2023).

### Vervolg casus

Vanwege polytherapie werd ruim twee jaar voor de zwangerschap, op afwisselende momenten, geprobeerd de clobazam, lacosamide en oxcarbazepine te staken. Oxcarbazepine staking zorgde voor het terugkeren van nachtelijke focaal naar bilateraal tonisch-clonische aanvallen. Afbouw van Lacosamide zorgde voor een toename van clusters focale aanvallen met intacte gewaarwording, maar leidde niet tot focaal naar bilateraal tonisch-clonische aanvallen. Afbouw van Clobazam gaf geen aanvalstoename. Uiteindelijk werd besloten om clobazam en lacosamide te staken en de huidige dosering lamotrigine en oxcarbazepine te continueren resulterend in een aanvalsfrequentie van twee clusters per maand. Patiënte werd ongeveer twee jaar na de preconceptionele counseling zwanger. Besproken onderwerpen tijdens de preconceptionele counseling werden herhaald en er werd gestart met maandelijks monitoring van de bloedspiegel.



Na de bevalling keert de klaring van de anti-epileptica meestal binnen twee weken terug naar de situatie voor de zwangerschap. In het derde trimester dienen er afspraken gemaakt te worden over de afbouw van de opgehoogde anti-epileptica na de bevalling, zodat intoxicatie door een te hoge spiegel kan worden voorkomen. Inspanning, vermoeidheid, pijn en stress zorgen dat het risico op het doormaken van een epileptische aanval tijdens de bevalling verhoogd is. Geadviseerd wordt dit te bespreken met de gynaecoloog en dit op te nemen in het bevallingsplan. Medicatietrouw is rondom de bevalling erg belangrijk. De eerste 24 uur postpartum is het risico op aanvallen verhoogd. Het is daarom belangrijk om voor voldoende rust en toezicht te zorgen.

Is er een effect van de suppletie van vitamine K op het optreden van bloedingen bij de neonaat?

Er is geen duidelijk wetenschappelijk bewijs dat de kans op dergelijke bloedingen afneemt door vitamine K te geven aan de moeder als die enzym-inducerende anti-epileptica gebruikt (Harden et al., 2009). Wel luidt het advies van de Nederlandse Vereniging voor Kindergeneeskunde in de richtlijn voor vitamine K-toediening aan de neonaat als volgt: Pasgeborenen met risicofactoren (= gebruik van enzym-inducerende anti-epileptica door de moeder, bijvoorbeeld carbamazepine, fenytoïne, fenobarbital) krijgen eenmalig 1 mg vitamine K intramusculair en daarna niet meer, ook niet als er borstvoeding gegeven wordt. Gezonde voldragen neonaten zonder risicofactoren krijgen 1 mg vitamine K per os vlak na de geboorte en vervolgens bij borstvoeding dagelijks 150 µg per os gedurende de eerste twaalf weken (<https://nvk.nl/themas/kwaliteit/richtlijnen/>).

### Vervolg casus

Gedurende de zwangerschap dalen zowel de lamotrigine als de oxcarbazepine spiegels en treedt er meerdere keren een aanvalstoename op van meerdere clusters focale aanvallen in de week, waarvoor beide doseringen werden opgehoogd tot 550 mg/dag lamotrigine en 2100mg/dag oxcarbazepine. Mevrouw bevalt na 38 weken en twee dagen. Haar gezonde dochter is door de kinderarts medisch onderzocht vanwege medicatiegebruik van de moeder tijdens de zwangerschap. Er werd in het derde trimester een afbouwschema post-partum afgesproken. Met haar werd afgesproken dat zij op dag 3, 7 en 10 postpartum de lamotrigine afbouwt naar 475 mg/dag en oxcarbazepine naar 1800 mg/dag. Verdere afbouw vond de eerste maanden post-partum plaats op geleide van spiegelbepaling en aanvalsbeeld. Mevrouw combineerde borst- met flesvoeding.

### Adviezen met betrekking tot zorg en veiligheid

In de kraamperiode is het van belang om rekening te houden met voldoende rust. Slaaptekort en oververmoeidheid kunnen een aanvalsprovocerend effect hebben. Het verde-len van de zorg voor het kind met de partner (vooral 's nachts) en bijslapen in de vorm van een rustmoment in de middag kan dit risico verminderen. Ouders met epilepsie wordt geadviseerd om voorzorgsmaatregelen in acht te nemen met betrekking tot de zorg voor hun kind.

Adviezen rondom het baden, verzorgen, voeden en ver-plaatsen van de baby binnenshuis zouden voor de beval-ling besproken moeten worden. Veel van deze informatie is voor de aanstaande ouders terug te vinden in de volgen-de patiëntenfolders:

Bron: EpilepsieNL

- Vrouwen en epilepsie: <https://www.epilepsie.nl/over-epilepsie/vrouwen-en-epilepsie>
- Zwangerschap en medicatie: <https://www.epilepsie.nl/over-epilepsie/zwangerschap>
- Ouderschap en epilepsie: <https://www.epilepsie.nl/over-epilepsie/zorgen-voor-een-kind-als-je-epilepsie-hebt>

Bron: Tips en adviezen SEIN/Kempenhaeghe

- Borstvoeding en anti-epileptica: [https://www.sein.nl/media/opmlzufli/pdf\\_zwangerschap-en-medicatie.pdf](https://www.sein.nl/media/opmlzufli/pdf_zwangerschap-en-medicatie.pdf)

### Conclusie

Voor vrouwen met epilepsie en gebruik van anti-epileptica is een goede planning van de zwangerschap essentieel. Omdat de zorg voor zwangere vrouwen met epilepsie complex kan zijn, is in de epilepsiecentra het boven beschreven zorgpad ontwikkeld, zodat de begeleiding van deze vrouwen gestructureerd kan plaatsvinden. Hierbij is er aandacht voor voorlichting, begeleiding en behandeling vóór, tijdens en na de zwangerschap en adviezen over ouderschap en epilepsie. De neuroloog werkt hierbij nauw samen met verpleegkundig specialisten. Patiënten kunnen op de gebruikelijke manier worden verwezen voor ofwel een eenmalig advies of een kort-durend begeleidingstraject.

Deze bijdrage is een bewerking van: Wegner I (2021)

Vrouw en epilepsie. Syllabus Biemond cursus Nederlandse Vereniging voor neurologie "Epilepsie en slaapstoornis-sen", pp 41-52. ISBN 978-90-76756-99-8.

### Referenties

- Arfman IJ, Wammes-van der Heijden EA, Ter Horst PG et al. (2020) Therapeutic Drug Monitoring of Antiepileptic Drugs in Women with Epilepsy Before, During, and After Pregnancy. *Clin. Pharmacokinetics*, 59(4):427-445.
- Baker GA, Bromley RL, Briggs M et al. (2015) IQ at 6 years after in utero exposure to antiepileptic drugs: a controlled cohort study. *Neurology*, 84(4), 382-390.

Battino D, Tomson T, Bonizzoni E et al. (2013) Seizure control and treatment changes in pregnancy: observations from the EURAP epilepsy pregnancy registry. *Epilepsia*, 54(9),1621-7.

Bromley R L, Mawer GE, Briggs M et al.(2013) The prevalence of neurodevelopment disorders in children prenatally exposed to antiepileptic drugs. *J. Neurol Neurosurgery Psychiatry*, 84(6):637-43.

Christensen JGT, Christensen J, Gronborg TK et al. (2013) Prenatal Valproate Exposure and Risk of Autism Spectrum Disorders and Childhood Autism. *JAMA*, 309(16):1696-703

De Haan GJ, Edelbroek P, Segers J et al. (2004) Gestation-induced changes in lamotrigine pharmacokinetics: a monotherapy study. *Neurology*, 63:571-3.

Harden CL, Pennell PB, Koppel BS et al. (2009) Management issues for women with epilepsy-focus on pregnancy (an evidence-based review): III. Vitamin K, folic acid, blood levels, and breast-feeding: Report of the Quality Standards Subcommittee and Therapeutics and Techn. Ass. Subcommittee of ANN. *Epilepsia*, 50(5), 1247-55.

Meador KJ, Baker GA, Browning Net al. (2013) Fetal antiepileptic drug exposure and cognitive outcomes at age 6 years (NEAD study): a prospective observational study. *Lancet Neurology*, 12(3):244-52.

Pennell PB, Peng L, Newport DJ et al. (2008) Lamotrigine

in pregnancy: clearance, therapeutic drug monitoring, and seizure frequency. *Neurology*, 70:2130-6.

Schelhaas M, Wegner I, Edens M et al. (2023) Association of Levetiracetam Concentration With Seizure Frequency in Pregnant Women With Epilepsy. *Neurology* 100(2), e172–e181.

Tomson T, Battino D (2012)Teratogenic effect of antiepileptic drugs. *Lancet Neurol* 11:803-13.

Tomson T, Landmark CJ,Battino D (2013) Antiepileptic drug treatment in pregnancy: changes in drug disposition and their clinical implications. *Epilepsia*, 54(3):405-14.

Tomson T, Marson A, Boon P et al. (2015) Valproate in the treatment of epilepsy in girls and women of childbearing potential. *Epilepsia*, 1006-1019.

Tomson T, Battino D, Bonizzoni E et al. (2018) Comparative risk of major congenital malformations with eight different antiepileptic drugs: a prospective cohort study of the EURAP registry. *Lancet Neurology*, 17(6):530-538.

Veiby G, Daltveit AK, Schjolberg S(2013) Exposure to antiepileptic drugs in utero and child development: A prospective population based study. *Epilepsia*, 54(8):1462-1472.

Wegner I, Edelbroek P, de Haan GJ et al.(2010) Drug monitoring of lamotrigine and oxcarbazepine combination during pregnancy. *Epilepsia*, 51(12):2500-2.

# M

De Nederlandse Liga tegen Epilepsie biedt zorgprofessionals relevante kennis en informatie over epilepsiezorg. Wilt u op de hoogte blijven en uw vak goed uitoefenen?

## Word dan lid van de Liga

En profiteer van de vele voordelen die het lidmaatschap heeft te bieden!

[www.epilepsieliga.nl](http://www.epilepsieliga.nl)



## Publicaties

Helder overzicht van de recentste wetenschappelijke onderzoeken die nu lopen.

## Actueel

De laatste informatie omtrent medicatie, seminars, opleidingen en trainingen.