

Door: Meike Schelhaas (m.schelhaas@students.uu.nl), Universiteit Utrecht, Utrecht; Ilse Wegner (iwegner@sein.nl), Neurologie, Stichting Epilepsie Instellingen Nederland, Zwolle; Mireille Edens (m.a.edens@isala.nl), Innovatie en Wetenschap, Isala Klinieken, Zwolle; Elisabeth Wammes-van der Heijden (e.wammes@jbz.nl), Klinische Farmacie, Viecuri, Venlo; Daniel Touw (daantouw@xs4all.nl), Klinische Farmacie en Farmacologie, Universitair Medisch Centrum Groningen, Groningen; Peter ter Horst (p.g.j.ter.horst@isala.nl), Klinische Farmacie, Isala Klinieken, Zwolle.

Levetiracetam en zwangerschap: relatie tussen concentraties en aanvallen

Optimale behandeling van epilepsie tijdens de zwangerschap is belangrijk voor zowel moeder als kind. De dosering van anti-aanvalsmedicatie moet soms worden aangepast vanwege een snellere eliminatie dan gebruikelijk. In een uitgebreide studie¹ werd de daling van serumconcentraties van levetiracetam en de consequenties hiervan voor de aanvalsfrequentie onderzocht.

Gebruik van anti-aanvalsmedicatie tijdens de zwangerschap brengt risico's met zich mee: te hoge serumconcentraties kunnen schadelijk zijn voor de embryonale ontwikkeling en te lage concentraties resulteren mogelijk in aanvalstoename (Meador et al., 2009; Pennell, 2006; Reisinger et al., 2013). In een gezamenlijke studie van Stichting Epilepsie Instellingen Nederland (SEIN), Isala en Universitair Medisch Centrum Groningen onderzochten we de daling van serumconcentraties levetiracetam (LEV) tijdens de zwangerschap. LEV is een van de meest voorgeschreven anti-aanvalsmiddelen tijdens de zwangerschap. Een belangrijke reden hiervoor is dat het middel relatief veilig is voor de ontwikkeling van het kind (Mawhinney et al., 2013; Vajda et al., 2014). Echter, meerdere studies laten zien dat LEV-concentraties significant afnemen gedurende de hele zwangerschap (Emanuela Voinescu et al., 2018; Tomson et al., 2013).

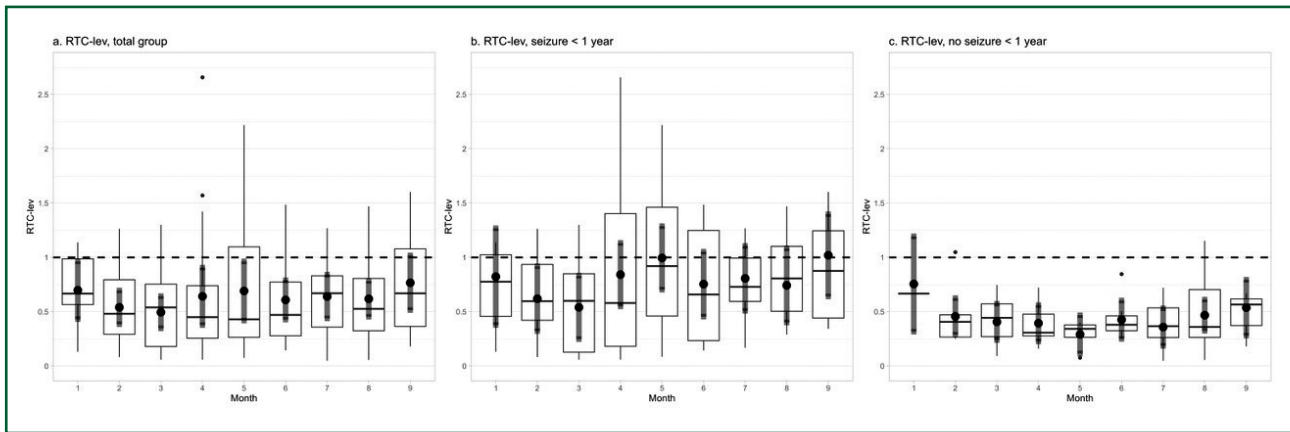
Methode

In deze studie onderzochten we 29 zwangerschappen van 27 patiënten die gedurende de volledige zwangerschap behandeld werden met LEV mono- of polytherapie. In onze analyses keken we zowel naar de hele groep patiënten als twee subgroepen: de groep die een jaar voor de zwangerschap wel of niet aanvalsvrij was. We wilden onderzoeken of ook in onze patiëntenpopulatie een spiegeldaling is waar te nemen. Dit deden we door de maandelijks geprikte LEV-concentraties (dalspiegels of bij uitzondering spiegel-

bepalingen op een ander vast tijdstip) te vergelijken met de op dat moment ingenomen dosis. Het monitoren van medicatieconcentraties, *Therapeutic Drug Monitoring*, is onderdeel van het zorgpad 'Zwangerschap & Epilepsie'. Door de concentraties gedurende de verschillende maanden van de zwangerschap niet alleen te vergelijken met de ingenomen dosis, maar ook met concentraties van voor de zwangerschap, konden we beoordelen tijdens welke maanden van de zwangerschap de LEV-spiegels daadwerkelijk verlaagd waren. Dit deden we door de spiegel van elke maand weer te geven als een percentage van de spiegel van voor de zwangerschap. Als er geen spiegel van voor de zwangerschap bekend was, werd een serumconcentratie van minimaal zes maanden na de bevalling gebruikt.

Naast de toegediende medicatie en serumconcentratie, wordt tijdens de zwangerschap ook de aanvalsfrequentie maandelijks besproken. Op basis van deze gegevens bepaalden we voor elke maand of het aantal aanvallen gelijk, verminderd, of toegenomen was in vergelijking met vóór de zwangerschap. Om te bepalen of hier een verband tussen is vergeleken we dit vervolgens met de corresponderende LEV-spiegel. Als laatste bepaalden we welke afname van de LEV-spiegel het best een verhoogde kans op aanvalstoename voorspelde. Dit deden we door te bepalen welke grenswaarde de hoogste som van specificiteit en sensitiviteit oplevert.

¹ Deze bijdrage is een bewerking van het originele artikel 'Association of Levetiracetam Concentration With Seizure Frequency in Pregnant Women With Epilepsy' (Schelhaas et al., 2023).



Figuur 1. Relatieve LEV-concentraties, berekend als concentratie van een specifieke maand ten opzichte van de concentratie van vóór de zwangerschap. (A) totale patiëntenpopulatie, (B) niet-aanvalsvrije patiënten, (C) aanvalsvrije patiënten. [RTC = ratio of target concentration (LEV-serumconcentratie van een specifieke maand in de zwangerschap/LEV serumconcentratie voor de zwangerschap)].

Resultaten

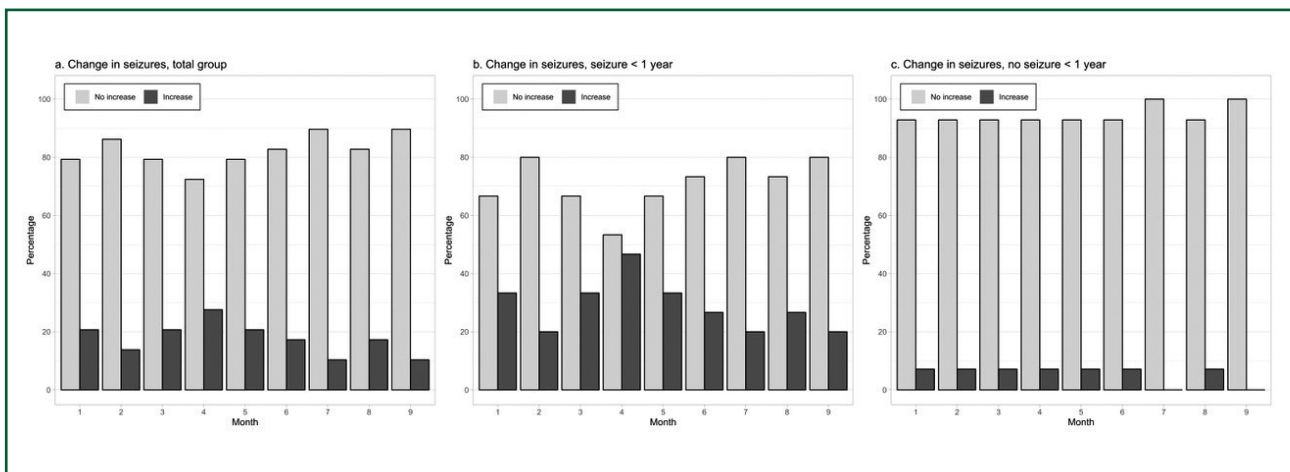
De ingenomen medicatie verdween significant sneller uit het lichaam tijdens maand twee tot negen in alle geïncludeerde zwangerschappen. Ook zijn tijdens alle zwangerschappen de LEV-spiegels lager in vergelijking met de periode voor de zwangerschap, hoewel dit verschil groter is in de aanvalsvrije dan in de niet-aanvalsvrije groep (figuur 1).

In de aanvalsvrije groep had maximaal 10% van de patiënten last van een toegenomen aanvalsfrequentie. In de niet-aanvalsvrije groep was dat iets minder dan 50%. Aanvalstoename kwam dus minder voor in de groep aanvalsvrije patiënten (figuur 2). Dit is opvallend, omdat de LEV-spiegels juist daar het sterkst daalden (zie figuur 1). Dit verschil werd ook waargenomen wanneer we een optimale grenswaarde voor LEV-spiegels probeerden vast te stellen. Op dit moment wordt in de kliniek meestal de grenswaarde van 0,65 aangenomen, wat betekent dat de serumconcentraties niet meer mogen dalen dan tot 65% van wat ze voor de zwangerschap waren. Deze waarde is gebaseerd op onderzoek naar lamotrigine-

spiegels tijdens de zwangerschap (Pennell et al., 2008). Op basis van de patiënten in deze studie zien we dat de 0,65 waarde inderdaad goed onderscheid kan maken tussen patiënten mét en zonder aanvalstoename in de niet-aanvalsvrije groep. Voor aanvalsvrije patiënten daarentegen kan het best een grenswaarde van 0,46 worden aangenomen.

Conclusie

In onze studie tonen we aan dat *Therapeutic Drug Monitoring* relevant is voor zowel aanvalsvrije als niet-aanvalsvrije patiënten die LEV gebruiken tijdens de zwangerschap. De reden hiervoor is dat in beide groepen LEV sneller geëlimineerd wordt en spiegels daarom lager zijn tijdens een groot deel van de zwangerschap. De grootste voorzichtigheid is gewenst in niet-aanvalsvrije patiënten; voor deze groep raden we aan de LEV-concentraties niet onder de 65% van voor de zwangerschap te laten dalen, terwijl bij aanvalsvrije patiënten een grenswaarde van 46% het best past (Schelhaas et al., 2023). Deze waarden moeten bevestigd en gespecificeerd worden met een groter en



Figuur 2. Verdeling van patiënten met en zonder toename aanvalsfrequentie tijdens de zwangerschap. (A) totale patiëntenpopulatie, (B) niet-aanvalsvrije patiënten, (C) aanvalsvrije patiënten.

prospectief onderzoek. Onze studie draagt echter ook in de huidige vorm bij aan een verbeterde zorg voor zwangere vrouwen met epilepsie.

Referenties

Emanuela Voinescu P, Park S, Chen LQ et al. (2018)

Antiepileptic drug clearances during pregnancy and clinical implications for women with epilepsy.

Neurology, 91(13), E1228–E1236. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000006240>.

Mawhinney E, Craig J, Morrow J et al. (2013) Levetiracetam in pregnancy: Results from the UK and Ireland epilepsy and pregnancy registers. *Neurology*, 80(4), 400–405. <https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e31827f0874>.

Meador KJ, Baker GA, Browning N et al. (2009) Cognitive Function at 3 Years of Age after Fetal Exposure to Anti-epileptic Drugs. *New England Journal of Medicine*, 360(16), 1597–1605. <https://doi.org/10.1056/nejmoa0803531>.

Pennell PB (2006) EURAP Outcomes for Seizure Control during Pregnancy: Useful and Encouraging Data. *Epilepsy Currents*, 6(6), 186–188. <https://doi.org/10.1111/j.1535-7511.2006.00140.x>.

Pennell PB, Peng L, Newport DJ et al. (2008) Lamotrigine in pregnancy: clearance, therapeutic drug monitoring, and seizure frequency. *Neurology*, 70(22 Pt 2), 2130–2136. <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000289511.20864.2a>.

Reisinger TL, Newman M, Loring DW et al. (2013) Antiepileptic drug clearance and seizure frequency during pregnancy in women with epilepsy. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2013.06.026>.

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. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000201348>.

Tomson T, Landmark CJ, Battino D (2013) Antiepileptic drug treatment in pregnancy: Changes in drug disposition and their clinical implications. In *Epilepsia* (Vol. 54, Issue 3, pp. 405–414). John Wiley & Sons, Ltd. <https://doi.org/10.1111/epi.12109>.

Vajda FJ E, O'Brien TJ, Lander CM, et al. (2014) The teratogenicity of the newer antiepileptic drugs-an update. *Acta Neurol Scand*, 130, 234–238. <https://doi.org/10.1111/ane.12280>.

Nieuwsbrief

m **Epilepsie**
periodiek voor professionals



'Epilepsie, periodiek voor professionals' is het vakblad van De Nederlandse Liga tegen Epilepsie. 'Epilepsie' verschijnt vier maal per jaar via open access op website:

www.epilepsiejournal.nl



Meld u aan voor de nieuwsbrief!