

Vitamine K prenataal bij leverenzym-inducerende anti-epileptica?

drs. R.H.P. Schreurs *anios interne geneeskunde Atrium MC, Heerlen*
 dr. N.A.C. Smeets *gynaecoloog Atrium MC, Heerlen*
 dr. K. Hamulyák *hematoloog MUMC+, Maastricht*

Van de zwangeren heeft 0,5-1,0% epilepsie¹. Hier- van gebruikt 80% anti-epileptica. De aanvals- frequentie bij zwangere vrouwen is onvoorspel- baar en wisselend, maar bij de meeste zwangeren stijgt de frequentie van aanvallen niet t.o.v. de fre- quentie van vóór de zwangerschap.² Prognostisch ongunstig voorspellende factoren zijn: ernstige aanvallen voor de zwangerschap, focale epilepsie, slechte instelling van de medicatie, polytherapie en slechte therapietrouw.³ De kans op een epi- leptische aanval durante partu is ongeveer 3,5%.⁴ Epilepsie in de voorgeschiedenis is een indicatie voor begeleiding en partus in de tweede lijn.

Achtergrond

Teratogene effecten van anti-epileptica op de foetus

Anti-epileptica hebben op verschillende manieren een teratogeen effect op de foetus.

1. Ten eerste kunnen anti-epileptica een foliumzuur- deficiëntie induceren middels enerzijds malabsorptie en anderzijds inductie van leverenzymen.⁵ Met name leverenzym-inducerende anti-epileptica zoals Carbamazepine, Fenobarbital, Fenytoïne en Primidon en in mindere mate Oxcarbamazepine, Topiramaat en Eslicarbamazepine zijn hiervoor verantwoordelijk.
2. Vitamine K passeert in geringe mate de placenta. Vitamine K wordt op die manier opgenomen in de foetale circulatie en getransporteerd naar de foetale lever. In de foetale lever fungeert het vita- mine K als co-enzym waarbij posttranslationele modificaties aangebracht worden aan eiwitten. Bij dit proces worden GLA-domeinen ingebouwd die essentieel zijn voor de functie van vitamine-K- afhankelijke eiwitten. Ook voor de bloedstolling belangrijke eiwitten zoals de foetale stollingsfac- toren II,VII,IX en X worden zodanig gemodificeerd. Bij gezonde à terme neonaten zijn de concentraties van vitamine K gemiddeld 50% ten opzichte van de waarden bij volwassenen. Aangenomen wordt dat bij gezonde à terme neonaten de vitamine-K-voor- raad net voldoende is, maar dat er niet veel voor nodig is om deficiënt te worden zoals bijvoorbeeld

bij gebruik van uitsluitend borstvoeding. Anti-epi- leptica antagoneren de aanmaak van vitamine-K- afhankelijke stollingsfactoren door inductie van het microsomaal P450 in de foetale lever en inductie van maternale leverenzymen waardoor een oxi- datieve degradatie van vitamine K ontstaat.⁶ Vita- mine-K-waarden in navelstrengbloed zijn onder normale omstandigheden erg laag, zo laag zelfs dat ze vrijwel niet direct te bepalen zijn. Er is wel een indirecte meting van de vitamine-K-waarde moge- lijk middels de bepaling van PIVKA(II)-waarden of middels bepaling van het percentage gecarboxy- leerd protrombine. Bij afwezigheid van vitamine K, zijn de PIVKA-(II)waarden verhoogd.⁷ Deze testen in het algemeen niet erg sensitief.

3. Daarbij is er nog een derde teratogeen effect waar- bij de anti-epileptica worden omgezet in interme- diaire metaboliëten. Deze metaboliëten zijn de primair teratogene agentia. Deze agentia binden direct aan embryonale moleculen waardoor aan- geboren afwijkingen kunnen ontstaan.

In de jaren 70 en 80 zijn verschillende studies gepu- bliceerd die een mogelijke relatie beschrijven tussen het gebruik van anti-epileptica, vitamine-K-defici- enties en bloedingscomplicaties bij neonaten.^{8,9} In 1998 concludeerde de American Academy of Neuro- logy dat dagelijkse prenatale, orale toediening van 10 mg vitamine K in de laatste vier weken bij zwange- ren met epilepsie aanbevolen dient te worden. Wan- neer we echter Lareb (het Nederlandse Bijwerkingen Centrum www.lareb.nl/teratologie) raadplegen, wordt vitamine-K-prenataal niet aanbevolen maar ook niet afgeraden bij het gebruik van leverenzym- inducerende anti-epileptica in de zwangerschap.

Klinische vraagstelling

Voorkomt het voorschrijven van vitamine K (vanaf een zwangerschapsduur van 36 weken) aan zwange- ren met epilepsie die leverenzym-inducerende anti- epileptica gebruiken bloedingscomplicaties bij de neonaat?

Patient: zwangeren die leverenzym-inducerende anti-epileptica gebruiken

Intervention: vitamine K prenataal vanaf 36 weken zwangerschapsduur

Comparison: geen vitamine K prenataal

Outcome: bloedingscomplicaties postpartum bij de neonat

Zoekstrategie

Gebruikte zoektermen op Pubmed (maart 2013): ("pregnancy"[Mesh] OR pregnancy) AND ("anti-convulsants"[MeSH] OR "anti-epileptic drugs" [All fields] OR "anticonvulsants" [All fields]) AND "prenatal vitamin K" [All fields]. Limits: engels of nederlands geschreven literatuur. Uitkomst: 38 artikelen, waarvan 7 artikelen over vitamine K/PIVKA-waarden bij anti-epileptica gebruik in de zwangerschap. Daarbij werd in de Cochranedatabase gezocht onder de zoekterm "prenatal vitamin K". Hierbij werd slechts één artikel gevonden met als onderwerp prenataal vitamine K bij preterme neonaten. Bij bestudering van de titels en/of abstracts van deze artikelen moest geconcludeerd worden geen enkel artikel daadwerkelijk geschikt was ter beantwoording van deze onderzoeksvraag. Als gevolg daarvan hebben wij besloten de PICO in te delen in drie deelvragen zodat een overzichtelijk, klinisch georiënteerd beeld gegeven kan worden als beantwoording op de vraagstelling. De herindelung is als volgt:

- Geeft het gebruik van leverenzym-inducerende anti-epileptica in de zwangerschap een hogere kans op een vitamine-K-deficiëntie bij de neonat?
- Geeft het gebruik van leverenzym-inducerende anti-epileptica in de zwangerschap een hogere kans op bloedingscomplicaties bij de neonat?
- Is het gebruik van vitamine-K-prenataal bij vrouwen met leverenzym-inducerende anti-epileptica gebruik geïndiceerd ter voorkoming van bloedingscomplicaties?

Bevindingen

Deelvraag I

Yamasmit et al. publiceerde een review met 3 observationele studies. Na een Medline search werden alle artikelen tussen 1966 en juli 2004 geïnccludeerd, limits: humane studies en Engelstalig.¹⁰

De eerste studie is een studie van Howe et al. Deze studie vergelijkt PIVKA-II-waarden en totale protrombineconcentraties van navelstrengbloed bij zwangeren die anti-epileptica gebruikten en een controlegroep. Deze studie concludeert dat het gebruik van Carbamazepine geassocieerd is met hogere PIVKA-II waarden, en een lagere totale protrombine concentratie bij zwangeren die anti-epileptica gebruikten.¹¹ De tweede geïnccludeerde studie is een studie van Cornelissen et al. Dit is een multi-centre observationele studie die een vergelijking maakt tussen PIVKA-II-waarden en vitamine-K-waarde in zowel het navelstrengbloed als

het maternale bloed van vrouwen blootgesteld aan anti-epileptica versus een controlegroep. Hieruit blijkt dat PIVKA-II voorkomt in het navelstrengbloed van 54% van de groep zwangeren blootgesteld aan anti-epileptica versus 20% in de controlegroep ($p=0.01$). Ook de vitamine-K-concentratie in het maternale bloed is lager in de anti-epilepticagroep dan in de controlegroep. PIVKA-II-waarden waren in het maternale bloed van beiden groepen zeer laag.

Conclusie t.a.v. deelvraag 1

Uit deze studie van matige methodologische kwaliteit kunnen we concluderen dat het gebruik van anti-epileptica in de zwangerschap gepaard gaat met een hoger PIVKA-II-waarde in het navelstrengbloed en een lagere vitamine-K-waarde in het maternale bloed.¹² Hierbij moet vermeld worden dat ook de studie van Kajaa et al.¹³ in deze review geïnccludeerd was. Dit artikel wordt later in deze PICO meegenomen als primair artikel in deelvraag 3.

Deelvraag II

Kajaa et al. beschrijft een prospectieve studie (januari 1980 tot september 1998). Er werden 662 zwangeren met gebruik van anti-epileptica geïnccludeerd met in totaal 667 neonaten. Deze vrouwen gebruikten in de meerderheid van de gevallen carbamazepine ($n=463$), fenytoïne ($n=212$) of fenobarbital ($n=44$). 528 zwangeren (78,7%) waren ingesteld op monotherapie en 142 zwangeren (21,3%) op polytherapie. De controlegroep bestond uit 1324 vrouwen met 1334 neonaten. De vrouwen kregen geen prenataal vitamine K, maar alle neonaten van zowel de anti-epilepticagroep als de controlegroep kregen 1 mg vitamine K i.m. postpartum. De primaire uitkomst was bloedingscomplicaties postpartum bij de neonat. In beide groepen werd alleen nadere diagnostiek gedaan bij een klinische verdenking op een bloedingscomplicatie. Bij intra-uteriene sterfte werd obductie verricht.

Wat opviel was dat er in de anti-epilepticagroep significant meer lager opgeleide vrouwen deelnamen ($p<0,001$) en significant meer alcoholgebruik ($p=0,002$). De uitkomst van deze studie is dat er geen significant verschil ($p=0,32$) is tussen bloedingscomplicaties in de anti-epilepticagroep (0,7%) en de controlegroep (0,4%). Alle bloedingen uit de anti-epilepticagroep waren intracranieel, één bloeding ontstond in utero, één bij de geboorte, één vier uur postpartum en de andere twee vier dagen postpartum. Van deze neonaten waren drie kinderen geboren bij een amenorroeduur van < 34 weken, en de overige twee kinderen hadden een predispositie (sepsis resp. het foetale alcoholyndroom). Geen van de moeders van kinderen met een bloeding had een grand mal seizure tijdens de zwangerschap. De bloedingscomplicaties bij de neonaten uit de controlegroep waren eveneens allemaal intracranieel en ontstonden allemaal binnen

twee uur postpartum. Er werd ook geen significant verschil ($p=0,60$) gevonden tussen bloedingscomplicaties voor 32 weken amenorroeduur. Geconcludeerd kan dus worden dat er geen klinisch relevante extracranieële bloedingen werden vastgesteld.

118 van de geïncludeerde zwangeren (17.8%) van de anti-epilepticagroep maakten een grand mal aanval door tijdens de onderzoeksperiode.

Logistische regressieanalyse laat zien dat bloedingscomplicaties geassocieerd zijn met geboorte <32 weken (adjusted Odds ratio: 13 (2,7-64) $p=0,001$) en maternaal alcoholgebruik (adjusted Odds ratio: 17 (1,8-162) $p=0,01$) maar niet met het gebruik van anti-epileptica (adjusted Odds ratio: 1,1 (0,3-4,6) $p=0,8$).¹³ Het artikel is van redelijke methodologische kwaliteit.

De conclusie t.a.v. deelvraag II

Uit deze prospectieve studie van redelijke methodologische kwaliteit blijkt dat er geen support is om vitamine K prenataal te geven in de laatste vier weken van de zwangerschap bij vrouwen die anti-epileptica gebruiken.

Deelvraag III

Harden et al. publiceerde een systematische review met hierin zes onderzoeksvragen. Artikelen tussen 1985 en oktober 2007 werden geïncludeerd door een 20 leden tellend comité opgesteld door de American Academy of Neurology. Hierbij werden 876 abstracts geïncludeerd. Twee panelleden screenen alle abstracts en hieruit werden 285 artikelen geïncludeerd voor beantwoording van de zes onderzoeksvragen.^{14,15} Opzet en kwaliteit van de afzonderlijke artikelen is niet duidelijk. De conclusie van deze review is dat er niet voldoende evidence is om vitamine-K-supplementen te adviseren prenataal.

Daarbij deed Cornelissen et al. een kleine studie naar het gebruik van 10 mg oraal vitamine K prenataal gedurende de laatste vier weken van de zwangerschap. Hierbij kregen 17 zwangeren met anti-epileptica gebruik wel prenataal vitamine K en 20 controle zwangeren met anti-epileptica gebruik geen prenataal vitamine K.

Conclusie deelvraag III

Er worden significant minder PIVKA's in het navelstrengbloed gevonden bij vrouwen die anti-epileptica gebruiken met additioneel prenataal gebruik van vitamine K in vergelijking met de groep vrouwen die alleen anti-epileptica gebruiken.¹²

Resultaten en conclusies

De aanbeveling van de American Academy of Neurology in 1998 berust op evidence uit een aantal case reports en een aantal kleine observationele studies die concluderen dat er een verhoogd aantal bloe-

dingscomplicaties zou voorkomen bij neonaten van moeders die tijdens de zwangerschap anti-epileptica gebruiken. Ook de grotere studies zoals Kajaa et al. concluderen dat er geen significant verschil is in bloedingscomplicaties, tussen de neonaten in de anti-epilepticagroep en de controlegroep. Daarbij waren er in deze studies bij alle neonaten met bloedingscomplicaties in de anti-epilepticagroep andere predisponerende factoren aanwezig. De auteurs geven aan dat het tegengestelde resultaat van deze studie en eerder gepubliceerde case reports en case series kan liggen in het feit dat: de meeste case reports zich gericht hebben op polytherapie zonder adequate opvolging van de medicatiewaardes in het bloed (hogere medicatiewaardes geven namelijk een verhoogde kans op bloedingscomplicaties), daarbij werd vroeger meer fenobarbital en fenytoïne voorgeschreven dan tegenwoordig. Tegenwoordig krijgen patiënten vaak monotherapie met carbamazepine.

In 2009 concludeerde de American Academy of Neurology dan ook dat er onvoldoende evidence is om het gebruik van prenataal vitamine K aan te bevelen, maar ook niet genoeg evidence om vitamine K prenataal niet aan te bevelen.¹⁴ Als we naar de Nederlandse richtlijnen kijken samengesteld door de Nederlandse Vereniging voor Neurologie (NVDN) en de Nederlandse Liga tegen Epilepsie in 2006 wordt vitamine K 10 mg prenataal in de laatste 4 weken van de zwangerschap nog wel aanbevolen bij alle zwangeren die anti-epileptica gebruiken. Uit deze PICO blijkt dat er onvoldoende bewijslast is om het advies van de NVDN gegrond te verklaren.

Er is geen nieuwe evidence om het gebruik van vitamine K prenataal aan te bevelen bij zwangeren die anti-epileptica gebruiken. Derhalve geven wij een expert opinion om de drempel niet te hoog te leggen voor het individualiseren van het prenataal voorschrijven van vitamine K (1 dd 10 mg per dag in de laatste 4 weken van de zwangerschap) indien er additionele problemen spelen zoals sepsis of maternaal alcoholgebruik. In de zwangerschap moet tijdig een risico-analyse worden verricht, het voorgestelde beleid wordt met de patient besproken en genoteerd in het dossier.

Aanbevelingen

Wij adviseren vitamine K prenataal 10 mg per dag vanaf 36 weken amenorroeduur bij zwangeren die leverenzym inducerende anti-epileptica gebruiken én additionele risico's hebben zoals: polytherapie, sepsis en maternaal alcoholgebruik.

Referenties

- Russell, A.J., H. Macpherson, V. Cairnie & M.J. Brodie, *The care of pregnant women with epilepsy—a survey of obstetricians in Scotland*. *Seizure: the journal of the British Epilepsy Association*. 1996 Dec;5(4):271-7. PubMed PMID: 8952012.
- Vajda, F.J., A. Hitchcock, J. Graham, et al. *Seizure control in antiepileptic drug-treated pregnancy*. *Epilepsia*. 2008 Jan;49(1):172-6. PubMed PMID: 18031551.
- Thomas, S.V., U. Syam, J.S. Devi, Predictors of seizures during pregnancy in women with epilepsy. *Epilepsia*. 2012 May;53(5):e85-8. PubMed PMID: 22429269.
- Group, E.S., *Seizure control and treatment in pregnancy: observations from the EURAP epilepsy pregnancy registry*. *Neurology*. 2006 Feb 14;66(3):354-60. PubMed PMID: 16382034.
- Chanarin, I., D. Rothman, A. Ward & J. Perry, *Folate status and requirement in pregnancy*. *British medical journal*. 1968 May 18;2(5602):390-4. PubMed PMID: 5648998. Pubmed Central PMCID: 1986006.
- Davies, V.A., A.D. Rothberg, A.C. Argent, et al., *Precursor prothrombin status in patients receiving anticonvulsant drugs*. *Lancet*. 1985 Jan 19;1(8421):126-8. PubMed PMID: 2857211.
- Dituri, F., G. Buonocore, A. Pietravalle, et al. *PIVKA-II plasma levels as markers of subclinical vitamin K deficiency in term infants*. *The journal of maternal-fetal & neonatal medicine : the official journal of the European Association of Perinatal Medicine, the Federation of Asia and Oceania Perinatal Societies, the International Society of Perinatal Obstet*. 2012 Sep;25(9):1660-3. PubMed PMID: 22280352.
- Holmes, L.B., E.A. Harvey, K.S. Brown, A.M. Hayes & S. Khoshbin, *Anticonvulsant teratogenesis: I. A study design for newborn infants*. *Teratology*. 1994 Mar;49(3):202-7. PubMed PMID: 8059427.
- Mountain, K.R., J. Hirsh & A.S. Gallus, *Neonatal coagulation defect due to anticonvulsant drug treatment in pregnancy*. *Lancet*. 1970 Feb 7;1(7641):265-8. PubMed PMID: 4189292.
- Yamasmit, W., S. Chaitongwongwatthana & J.E. Tolosa, *Prenatal vitamin K1 administration in epileptic women to prevent neonatal hemorrhage: is it effective?* *The Journal of reproductive medicine*. 2006 Jun;51(6):463-6. PubMed PMID: 16846083.
- Howe, A.M., D.J. Oakes, P.D. Woodman & W.S. Webster, *Prothrombin and PIVKA-II levels in cord blood from newborn exposed to anticonvulsants during pregnancy*. *Epilepsia*. 1999 Jul;40(7):980-4. PubMed PMID: 10403223.
- Cornelissen, M., R. Steegers-Theunissen, L. Kollee, et al., *Supplementation of vitamin K in pregnant women receiving anticonvulsant therapy prevents neonatal vitamin K deficiency*. *American journal of obstetrics and gynecology*. 1993 Mar;168(3 Pt 1):884-8. PubMed PMID: 8456897.
- Kaaja, E., R. Kaaja, R. Matila & V. Hiilesmaa, *Enzyme-inducing antiepileptic drugs in pregnancy and the risk of bleeding in the neonate*. *Neurology*. 2002 Feb 26;58(4):549-53. PubMed PMID: 11865131.
- Harden, C.L., P.B. Pennell, B.S. Koppel, C.A. Hovinga, B. Gidal, K.J. Meador et al. *Practice parameter update: management issues for women with epilepsy—focus on pregnancy (an evidence-based review): vitamin K, folic acid, blood levels, and breastfeeding: report of the Quality Standards Subcommittee and Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology and American Epilepsy Society*. *Neurology*. 2009 Jul 14;73(2):142-9. PubMed PMID: 19398680. Pubmed Central PMCID: 3475193.
- Harden, C.L., J. Hopp, T.Y. Ting, P.B. Pennell, J.A. French, W.A. Hauser, et al. *Practice parameter update: management issues for women with epilepsy—focus on pregnancy*

(an evidence-based review): obstetrical complications and change in seizure frequency: report of the Quality Standards Subcommittee and Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology and American Epilepsy Society. *Neurology*. 2009 Jul 14;73(2):126-32. PubMed PMID: 19398682. Pubmed Central PMCID: 3475195.

Samenvatting

Leverenzyminducerende anti-epileptica antagoneren de werking van vitamine K afhankelijke stollingsfactoren. De vraag is of het noodzakelijk is om het vitamine K prenataal te supplementeren om bloedingscomplicaties bij de neonaat te voorkomen. Na opdeling van de hoofdvraag in deelvragen leverde een search op Pubmed over dit onderwerp twee reviews en een prospectieve studie op. Uit deze PICO blijkt dat er onvoldoende bewijslast is om vitamine K prenataal vanaf 36 weken amenorroe -duur te starten bij vrouwen die leverenzyminducerende anti-epileptica gebruiken. Bij additionele problemen zoals sepsis, polytherapie en maternaal alcoholgebruik, zouden wij wel het advies geven prenataal vitamine K voor te schrijven in een dosering van 10 mg per dag vanaf 36 weken amenorroeduur.

Trefwoorden

Vitamine K, prenataal, anti-epileptica, leverenzyminductie, bloedingscomplicaties neonaat

Summary

Hepatic enzyme inducing antiepileptic drugs antagonize the action of vitamin K dependent coagulation factors. The question is whether it is necessary to prescribe vitamin K prenatally from 36 weeks of gestation in order to prevent bleeding complications in the neonate. After division of the main question into sub-questions we performed a Pubmed search and found two reviews and a prospective study. This PICO shows that there is insufficient evidence to start with vitamin K prenatally from 36 weeks gestational age in women taking hepatic enzyme inducing antiepileptic drugs. We would only advise prenatal vitamin K (10 mg) from 36 weeks gestational age in women with additional problems such as sepsis, polytherapy and maternal alcohol consumption in pregnancy.

Keywords

Vitamin K, prenatal, antiepileptic drugs, hepatic enzyme induction, neonatal bleeding complications

Correspondentie

Dr. N.A.C. Smeets (e n.smeets@atriummc.nl)

Belangenverstrengeling

De auteurs verklaren dat er geen sprake is van (financiële) belangenverstrengeling.