

## Folia Pharmacotherapeutica mei 2024

Medegedeeld door het Centrum voor Geneesmiddelenbewaking

### Valproïnezuur: mannen informeren over de risico's bij kinderwens

Bij zwangere vrouwen is het gebruik van valproaat gecontra-indiceerd omwille van een verhoogd risico op congenitale afwijkingen (oa. neuraalbuisdefecten) en neurologische ontwikkelingsstoornissen. Bij meisjes en vrouwen in de vruchtbare leeftijd mag valproïnezuur enkel gebruikt worden wanneer voldaan is aan strikte voorzorgsmaatregelen die deel uitmaken van een zwangerschapspreventieprogramma [zie Folia juni 2018 en het symbool ▼ t.h.v. de specialiteiten]. Volgend op de risicobeperkende maatregelen van het EMA in 2018 over gebruik van valproaat bij vrouwen, was aan de fabrikanten van geneesmiddelen op basis van valproaat gevraagd om de risico's van blootstelling aan valproaat bij mannen met kinderwens te onderzoeken. De resultaten van dat onderzoek suggereren een mogelijk verhoogd risico van neurologische ontwikkelingsstoornissen bij kinderen wiens vader 3 maanden vóór de conceptie behandeld werd met valproaat<sup>1</sup>. De studie was niet groot genoeg en had verschillende beperkingen waardoor een causaal verband niet kan bevestigd worden tussen gebruik van valproaat bij vruchtbare mannen en ontwikkeling van neurologische stoornissen bij hun kinderen. Naar aanleiding van deze studiegegevens heeft het Europees geneesmiddelenbewakingscomité PRAC de risico's van blootstelling aan valproaat bij vruchtbare mannen geëvalueerd en risico-beperkende maatregelen geformuleerd.

#### In het kort over de studie

Het gaat om een retrospectief observationeel onderzoek op basis van 3 Scandinavische registers. Dit onderzoek is nog niet gepubliceerd.

Het doel van de studie was het bestuderen van neurologische ontwikkelingsstoornissen bij kinderen van vaders die rond de conceptie werden behandeld met valproaat, in vergelijking met het risico bij kinderen van vaders die lamotrigine of levetiracetam hadden gekregen (allemaal in monotherapie).

De hazard ratio voor neurologische ontwikkelingsstoornissen bij de kinderen wiens vader met valproaat was behandeld ten opzichte van de kinderen wiens vader met lamotrigine of levetiracetam was behandeld bedroeg 1,5 (95% BI: 1,09-2,07).

Het risico op de ontwikkeling van neurologische ontwikkelingsstoornissen varieerde tussen 4,0% en 5,6% in valproaatgroep tussen 2,3 % en 3,2% in de lamotrigine/levetiracetam groep.

#### Belangrijkste conclusies van het PRAC

Het PRAC<sup>1</sup> besluit dat er mogelijk een verhoogd risico is op neurologische ontwikkelingsstoornissen (5 % tegenover 3 %) bij kinderen (van 0 tot 11 jaar) geboren met vaders die 3 maanden voorafgaand aan de conceptie behandeld werden met valproaat in monotherapie in vergelijking met mannen die met lamotrigine of levetiracetam behandeld werden. Al worden ook wel de beperkingen van de studie benadrukt, zoals de variatie in indicaties voor valproaatgebruik en de beperkte grootte van de onderzochte populatie.

#### Risicobeperkende maatregelen bij de vruchtbare man

Om blootstelling aan valproaat te vermijden bij de vruchtbare man, gelden nu de volgende risicobeperkende maatregelen<sup>1</sup>:

- Bij de start van een behandeling met valproaat bij mannen, is specialistische begeleiding aangewezen.
- De patiënten informeren over het potentiële risico van neurologische ontwikkelingsstoornissen en de noodzaak van doeltreffende anticonceptie, ook voor de vrouwelijke partner gedurende de ganse

duur van de behandeling en tot 3 maanden na stoppen.

- Regelmatige evaluatie van de behandeling om te bepalen of valproaat de meest geschikte behandeling voor de patiënt blijft.
- Bij mannen met kinderwens moet een specialist worden geraadpleegd. De behandeling met valproaat moet opnieuw worden geëvalueerd en alternatieve behandelopties moeten worden besproken.
- De patiënten informeren dat ze geen sperma mogen doneren tijdens de behandeling en gedurende ten minste 3 maanden na stoppen.
- Educatief materiaal over het teratogene risico zal worden verstrekt aan mannelijke patiënten [nog niet beschikbaar op 05/03/2024].

## Enkele commentaren

- Valproaat heeft als indicaties in de SKP de behandeling van bepaalde vormen van epilepsie alsook de behandeling van manische episodes bij bipolaire stoornis wanneer lithium gecontra-indiceerd is of niet wordt verdragen. Valproaat wordt ook off-label gebruik bij de profylactische behandeling van migraine.
- Lecrat stelt dat het op basis van de momenteel beschikbare gegevens en in afwachting van bijkomende informatie over deze studie niet gerechtvaardigd is om een behandeling met valproaat te wijzigen of te stoppen bij een man met kinderwens<sup>2</sup>.
- Lareb zet een kritische noot bij de interpretatie van het retrospectief observationeel onderzoek waarop het PRAC-advies is gebaseerd. Er is was in deze studie namelijk onduidelijkheid over welk type epilepsie de mannen hadden (met risico op confounding by indication) en de studie was in het algemeen niet groot genoeg om vast te stellen voor welke ontwikkelingsstoornissen het risico hoger was. Lareb benadrukt ook nog eens het feit dat het mogelijke risico bij gebruik van valproaat door de vader in deze studie (5 %) veel lager is dan het aangetoonde risico op ontwikkelingsstoornissen (30-40%) bij kinderen waarvan de moeder tijdens de zwangerschap valproaat heeft gebruikt<sup>3</sup>.
- Een andere studie (Tomson et al.<sup>4</sup>) vond dat de incidentie van autisme en verstandelijke beperkingen iets hoger was bij kinderen van vaders die valproaat gebruikten dan bij kinderen van vaders die geen anti-epileptica gebruikten. De risicotoename was in deze studie niet statistisch significant.
- La Revue Prescrire stelt dat deze resultaten een reden vormen om het gebruik van valproïnezuur in heroverweging te nemen bij mannen met kinderwens. Vooral wanneer er andere opties kunnen overwogen worden, zoals lamotrigine, levetiracetam, propranolol, amitriptyline en lithium, bij de behandeling van respectievelijk epilepsie, migraine en stemmingsstoornissen zoals bipolaire stoornis<sup>5</sup>.

## Specialiteitsnamen:

Valproaat: Depakine®, Valproate (zie Repertorium)

## Bronnen

- 1 EMA. <https://www.ema.europa.eu/en/news/potential-risk-neurodevelopmental-disorders-children-born-men-treated-valproate-medicines-prac-recommends-precautionary-measures>. Een DHPC werd rondgestuurd naar de zorgverstrekkers : via <https://geneesmiddelenbank.be/menselijk-gebruik> > zoekterm: valproaat > download de DHPC voor elke specialiteit via "DHPC"
- 2 CRAT. <https://www.lecrat.fr/1778/> geraadpleegd op 03/05/2023
- 3 Lareb. Valproïnezuur gebruik door de man met kinderwens. Geraadpleegd op 03/05/2024. Website van Lareb
- 4 Tomson T, Muraca G, Razac N. Paternal exposure to antiepileptic drugs and offspring outcomes: a nationwide population-based cohort study in Sweden. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2020;91(9):907-13. PMID:32651245
- 5 Exposition paternelle à l'acide valproïque avant la conception: troubles du développement neuropsychique chez les enfants? *Rev Prescrire* 2024; 44 (485): 190-192

## 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.