

Zwangerschap na isotretinoïnegebruik

Klaartje C. Manders, Loes C. de Vries en Frans J.M.E. Roumen

+ GERELATEERD ARTIKEL Ned Tijdschr Geneeskd. 2013;157:A6792

- ACHTERGROND** Acne is een veelvoorkomend probleem en wordt steeds vaker effectief behandeld met isotretinoïne, een sterk teratogeen middel. Volgens het zwangerschapspreventieprogramma dient anticonceptie te worden gebruikt tot minstens 1 maand na het staken van de medicatie.
- CASUS** Een 29-jarige vrouw raakte zwanger kort na het stoppen van isotretinoïne. Zij werd verwezen naar de gynaecoloog voor een zwangerschapsafbreking. Omdat zij de zwangerschap echter graag wilde behouden, kreeg ze een op maat gesneden advies over de kans op een congenitale afwijking van haar kind. Zij beviel van een gezonde zoon zonder congenitale afwijkingen.
- CONCLUSIE** Gezien de teratogeniciteit van isotretinoïne dient iedere vrouw tijdens het gebruik hiervan in de fertile levensfase anticonceptie te gebruiken. Als zij toch zwanger raakt, kan het individuele risico op een kind met een aangeboren afwijking zorgvuldig worden ingeschat door nauwkeurige bepaling van de tijdsrelatie tussen de echoscopisch berekende datum van conceptie en het tijdstip van stoppen van isotretinoïne.

5 % van de volwassenen heeft acne.¹ Deze multifactoriële aandoening kan effectief behandeld worden met orale isotretinoïne, een metaboliet van vitamine A.² Dit geneesmiddel is in Nederland sinds 1984 op de markt. In dierproeven van vóór die tijd is ernstige teratogeniciteit beschreven.³ Het gebruik van isotretinoïne vroeg in de zwangerschap gaat gepaard met een verhoogd risico op miskramen, vroeggeboorte, congenitale afwijkingen en mogelijk leerproblemen van het kind op latere leeftijd.⁴⁻⁷

Vanwege deze risico's is isotretinoïne opgenomen in het zwangerschapspreventieprogramma.^{8,9} Dit betekent dat alle vrouwen die in de fertile levensfase isotretinoïne gebruiken ten minste 1 vorm van anticonceptie dienen toe te passen, maar bij voorkeur 2 vormen, waaronder een barrièremiddel. Dit dient te gebeuren tot minstens 1 maand na het staken van isotretinoïne. Het is echter onduidelijk wat de consequenties zijn als er toch een gewenste zwangerschap optreedt.

Aan de hand van een casus laten wij zien hoe te handelen wanneer een patiënte die isotretinoïne gebruikt heeft zwanger blijkt te zijn en de zwangerschap graag wenst te behouden. Ook willen we wijzen op de dringende noodzaak voor het gebruik van anticonceptie, gezien de ernstige teratogeniciteit van dit medicament.

ZIEKTEGESCHIEDENIS

Patiënt A, een 29-jarige vrouw, werd door de dermatoloog verwezen naar de gynaecoloog voor een zwangerschapsafbreking. Ze was zwanger geworden kort na het

Elkerliek Ziekenhuis, afd. Gynaecologie en Obstetrie, Helmond.

Drs. K.C. Manders, gynaecoloog.

Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb, Teratologie Informatie Service, Den Bosch.

Drs. L.C. de Vries, arts.

Atrium Medisch Centrum Parkstad, afd. Gynaecologie en Obstetrie, Heerlen.

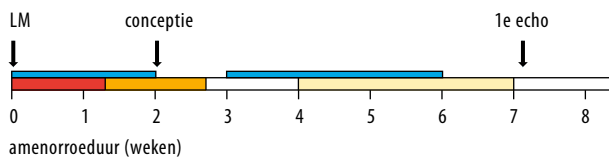
Dr. F.J.M.E. Roumen, gynaecoloog.

Contactpersoon: drs. K.C. Manders (kcommanders@elkerliek.nl).

stoppen van isotretinoïne 30 mg 1 dd. De zwangerschap was gewenst, maar de aanstaande ouders wilden uitgebreid geïnformeerd worden over de mogelijke risico's. Patiënte was 9 jaar eerder na een spontane zwangerschap bevallen van een gezonde dochter van 3500 g; 5 jaar daarna had zij een spontane miskraam gehad. De algemene voorgeschiedenis was blanco. Patiënte had gedurende de gehele periode dat zij isotretinoïne gebruikte, anticonceptie toegepast in de vorm van een vaginale anticonceptivering met ethinylestradiol en etonogestrel die 3 weken per maand in situ blijft; volgens eigen zeggen gebruikte ze deze ring correct volgens voorschrift. Zij combineerde dit echter niet met een barrièremiddel.

Zij bezocht de gynaecoloog voor het eerst een week na het uitblijven van de onttrekkingsbloeding tijdens gebruik van de vaginale anticonceptivering. Ze had tot 6 weken daarvoor isotretinoïne gebruikt. Bij echoscopisch onderzoek was er een vitale eenlinggraviditeit conform een amenorroeduur van 7 1/7 weken te zien. Op basis hiervan werd de conceptiedatum berekend op 5 dagen na het staken van isotretinoïne (figuur). Na uitgebreide counseling van patiënte en haar partner over de beschikbare gegevens uit de literatuur, besloten zij de zwangerschap te behouden.

Bij 12 weken amenorroeduur vond prenatale screening plaats die geen verhoogd risico gaf op het syndroom van Down of het syndroom van Edwards. Geavanceerd echoscopisch onderzoek bij 20, 30 en 36 weken toonde geen zichtbare afwijkingen van de foetus. De zwangerschap verliep ongecompliceerd. Bij een zwangerschapstermijn van 40 3/7 weken beviel patiënte spontaan van een gezonde zoon met een geboortegewicht van 3690 g en een schedelomtrek van 36 cm (+0,25 SD). Er waren geen dysmorphe kenmerken zichtbaar. Uitgebreid onderzoek door de kinderarts leverde geen afwijkingen op.



FIGUUR Tijdsrelatie tussen het gebruik van isotretinoïne (—), het gebruik van een vaginale anticonceptivering (—), de berekende conceptiedatum en de risicoperiode voor congenitale afwijkingen van de foetus (—). Gedurende gemiddeld 1 week na het staken van het gebruik van isotretinoïne zijn restanten hiervan en metabolieten nog in het lichaam aanwezig (—).

LM = veronderstelde 1e dag laatste menstruatie.

BESCHOUWING

Vanwege de ernstige teratogeniciteit van isotretinoïne besluiten veel vrouwen (40-84%) om hun zwangerschap tijdens of kort na het stoppen van deze medicatie af te laten breken in het eerste trimester.⁴⁻⁷ De meeste zwangerschapsafbrekingen worden verricht als isotretinoïne nog na de conceptie is gebruikt.⁵ In deze Duitse studie varieerde het percentage afbrekingen van 33 bij gebruik tot 1 week na de 1e dag van de laatste menstruatie tot 100 bij gebruik tot 8 weken en 75 bij gebruik vanaf 8 weken.⁵ Geen van de afbrekingen werd verricht vanwege echoscopische afwijkingen.⁵

CONGENITALE AFWIJINGEN

Het besluit om de zwangerschap af te breken is meestal het gevolg van het medisch advies om ten minste 1 maand vóór, tijdens en 1 maand na behandeling met isotretinoïne effectieve anticonceptie toe te passen, zodat met zekerheid alle werkzame bestanddelen uit het lichaam zijn verdwenen.^{8,9} Dit advies is gebaseerd op het in de literatuur beschreven verhoogde risico op een foetus met congenitale afwijkingen.⁴⁻⁷ De meest voorkomende afwijkingen zijn die van het centrale zenuwstelsel (hydrocefalie), afwijkingen aan de schedel en het gezicht (microtie en anotie), cardiovasculaire afwijkingen (conotruncale afwijkingen en afwijkingen van de aortaboog) en afwijkingen van de thymus (ectopie, hypoplasie en aplasie).

Het percentage kinderen met een aangeboren afwijking wisselt echter sterk, van 5,6 tot 30, afhankelijk van het tijdstip van blootstelling.⁴⁻⁷ In een Canadees cohortonderzoek bij 14 vrouwen die zwanger werden binnen 1 maand na het stoppen van isotretinoïne en die ervoor kozen om de zwangerschap te behouden, was er geen enkele foetus met een congenitale afwijking.⁴ Het is dan ook de vraag of de risico's in de 1e maand na het stoppen van de medicatie wel zo hoog zijn, zeker als er gekeken wordt naar de farmacokinetiek van isotretinoïne.

FARMACOKINETIEK

Het is primair de taak van de gynaecoloog om preconceptionele adviezen te geven en overleg te voeren over risico's in de zwangerschap bij medicatiegebruik of maternale ziekten. Hierbij dient voorzichtig te worden omgegaan met een zogenaamd 'negatief zwangerschapsadvies' en met adviezen over abortus. Vanwege de wens van onze patiënte om de zwangerschap te behouden werd in overleg met de Teratologie Informatie Service van het Lareb nagegaan wat hier de specifieke risico's waren.

Farmacokinetisch onderzoek leert dat de halfwaardetijd van de langst circulerende metaboliet van isotretinoïne

LEERPUNTEN

gemiddeld 29 h bedraagt en dat deze kan oplopen tot 50 h.^{9,10} Isotretinoïne en zijn metabolieten zijn gemiddeld na $5 \times 29 \text{ h} = 6$ dagen uit het lichaam verdwenen, en hoogstwaarschijnlijk na 10 dagen. Een grotere interindividuele spreiding is echter niet uitgesloten. Ook het tijdstip van blootstelling is belangrijk. Waarschijnlijk is de meest kritische periode van blootstelling 2-5 weken na conceptie, dus vanaf een amenorroeduur van 4 weken.⁷

ADVIES OP MAAT

Bij onze zwangere patiënte berekenden wij dat er een periode van 9-13 dagen lag tussen de dag waarop isotretinoïne uit haar lichaam verdwenen was en het begin van de kritische periode van blootstelling (zie de figuur). Op basis hiervan steunden wij haar keuze de zwangerschap te behouden, maar adviseerden haar wel frequente echoscopische controles (type 1-echo) te laten doen. Met name met het geavanceerde echo-onderzoek bij 20 weken kunnen de meest voorkomende congenitale afwijkingen worden opgespoord. Bij afwijkende bevindingen zou opnieuw overleg plaatsvinden over het al of niet continueren van de zwangerschap. Ondanks alle gunstige uitslagen ging de zwangerschap gepaard met veel onzekerheid en angst, waarvoor intensieve begeleiding werd gegeven. Deze casus is niet bedoeld om enige verandering teweeg te brengen in de belangrijke adviezen van het zwangerschapspreventieprogramma. Wel pleiten wij voor een advies op maat voor een vrouw die zwanger wordt kort na het stoppen van isotretinoïne en deze zwangerschap wenst te behouden. Door een zorgvuldige berekening

- **Isotretinoïne wordt gebruikt voor acne en heeft een sterk teratogeen effect.**
- **Er wordt geadviseerd ten minste 1 maand na het staken van isotretinoïne niet zwanger te worden.**
- **Isotretinoïne en zijn metabolieten zijn na 6-10 dagen uit het lichaam verdwenen. Volgens de huidige inzichten is isotretinoïne pas sterk teratogeen vanaf 2 weken na de conceptie.**
- **Bij zwangere vrouwen die isotretinoïne hebben gebruikt rond de conceptie kan een individueel advies gegeven worden over de kans op een kind met congenitale afwijkingen.**

kan het individuele risico op een kind met aangeboren afwijkingen nauwkeuriger worden ingeschat. Het afbreken van zwangerschappen binnen 1 maand na het stoppen van isotretinoïne zou hiermee deels kunnen worden vermeden.

Belangenconflict en financiële ondersteuning: geen gemeld.

Aanvaard op 18 september 2013

Citeer als: Ned Tijdschr Geneesk. 2013;157:A6567

 **KIJK OOK OP WWW.NTVG.NL/KLINISCHEPRAKTIJK**

LITERATUUR

- 1 White GM. Recent findings in the epidemiologic evidence, classification, and subtypes of acne vulgaris. *J Am Acad Dermatol.* 1998;39:S34-7.
- 2 Akman A, Durusoy C, Senturk M, Koc CK, Soyurk D, Alpsoy E. Treatment of acne with intermittent and conventional isotretinoin: a randomized, controlled multicenter study. *Arch Dermatol Res.* 2007;299:467-73.
- 3 Rosa FW. Teratogenicity of isotretinoin. *Lancet.* 1983;322:513.
- 4 Bérard A, Azoulay L, Koren G, Blais L, Perreault S, Oraichi D. Isotretinoin, pregnancies, abortions and birth defects: a population-based perspective. *Br J Clin Pharmacol.* 2007;63:196-205.
- 5 Schaefer C, Meister R, Weber-Schoendorfer C. Isotretinoin exposure and pregnancy outcome: an observational study of the Berlin Institute for Clinical Teratology and Drug Risk Assessment in Pregnancy. *Arch Gynecol Obstet.* 2010;281:221-7.
- 6 Yook JH, Han JY, Choi JS, et al. Pregnancy outcomes and factors associated with voluntary pregnancy termination in women who had been treated for acne with isotretinoin. *Clin Toxicol (Phila).* 2012;50:896-901.
- 7 Gerald G. Briggs, Roger K. Freeman, Sumner J. Yaffe. *Drugs in pregnancy and lactation. A reference guide to fetal and neonatal risk.* 9e gereviseerde dr. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins; 2011:777-9.
- 8 Richtlijn Acneïforme dermatosen. Utrecht: Nederlandse Vereniging voor Dermatologie en Venereologie; 2013.
- 9 Samenvatting van de productkenmerken van isotretinoïne. Utrecht: College ter Beoordeling van Geneesmiddelen; 2012.
- 10 Isotretinoin. DrugBank. www.drugbank.ca/drugs/DB00982, geraadpleegd op 24 september 2013.