

geneesmiddelenbulletin

VERSCHIJNT EENMAAL PER VEERTIEN DAGEN

(wordt door het Ministerie van Sociale Zaken en Volksgezondheid aan alle praktizerende artsen en apothekers in Nederland toegezonden)

Redactieraad: Dr. G. Blomhert, 's-Gravenhage; Dr. J. Bijlmer, Deventer; R. Drion, Leidschendam; Prof. Dr. J. C. van Es, Utrecht; Prof. Dr. T. Huizinga, Groningen; Dr. K. F. Kerrebijn, Rotterdam; I. Ph. L. Koperberg, Utrecht; L. Kuenen, Leiden; J. B. Lenstra, Rotterdam; Prof. Dr. E. Mandema, Groningen; Dr. F. A. Nelemans, Leidschendam; Prof. Dr. E. L. Noach, Leiden; Prof. Dr. J. van Noordwijk, Utrecht; Dr. S. J. Nijdam, Utrecht; J. H. Pannekoek, Deventer; Dr. P. Siderius, Leidschendam; Dr. L. B. J. Stuyt, 's-Gravenhage; Dr. L. I. Swaab, Amsterdam; Dr. C. A. Teijgeler, Leidschendam; Prof. Dr. D. de Wied, Utrecht

Redactiestaf: H. Olthuis, Leidschendam; Dr. J. van der Meer, Leidschendam

Redactie-adres: Geneesmiddelenbulletin, Dokter Reijersstraat 10, Leidschendam. Telefoon 070-694211 tst. 2337. Telex: 32362 Soza-Lsdm. Copyright: Geneesmiddelenbulletin

Jaargang 3, nr. 23

19 december 1969.

EPILEPTICI onder behandeling (2) *

Werd in het voorgaande artikel over medicamenteuze epilepsiebehandeling aandacht besteed aan de complicaties waarmee de huisarts kan worden geconfronteerd, in dit artikel zijn van de afzonderlijke stoffen toepassingsgebied, dosering, bijwerkingen en toxische verschijnselen vermeld.

Van enkele veel gebruikte anti-epileptica is bekend in hoeverre de bloedspiegels samenhangen met de dosering en de therapeutische werking, zodat althans voor die stoffen een "vuistregel" voor de dosering kon worden opgesteld.

De frequentie van de toediening wordt zo mogelijk bepaald op grond van de gegevens over de eliminatiesnelheid. Van fenobarbital bv. wordt per 24 uur + 14% geëlimineerd, zodat men met een éénmalige dosering per etmaal kan volstaan (13); van fenytoïne wordt echter per 24 uur + 45% geëlimineerd, zodat het minstens twee maal per 24 uur moet worden gegeven. Een combinatie van fenobarbital + fenytoïne wordt twee maal daags toegediend. Bij kinderen dosere men steeds drie maal daags.

De anti-epileptica waarvan de eliminatiesnelheid niet bekend is, worden gewoonlijk drie maal per dag gegeven.

IN NEDERLAND VERKRIJGBARE ANTI-EPILEPTICA		
<i>Barbituraten en verwante stoffen</i>	fenobarbital heptobarbital = mephobarbital methylfenobarbital primidon	tabl. 10,15,20,25,30,50,60,75,100 mg en substantie substantie tabl. 30,50,75,100,200 mg en substantie Mysoline(R), tabl. 250 mg
<i>Hydantoïne-derivaten</i>	fenytoïne mefenytoïne ethotoïne methylfenytoïne fenytoïne-valerianaat	Epanutin(R), caps. 100 mg; amp. 250 mg + 5 ml oplosmiddel Diphantoïne(R) (Na-zout), tabl. 25,50,100 mg tabl. (Na- en Ca-zout) 25,100 mg en substantie Mesantoïne(R), tabl. 100 mg substantie substantie Methylfenytoïne/Katwijk(R), tabl. 25,50 mg Neo-Citrullamon(R), drag. en tabl. 50 mg
<i>Succinimiden</i>	ethosuximide mesuximide fensuximide	Emeside(R), caps. 150,250 mg; stroop 50 mg/ml Ethymal(R), caps. 125,250 mg; enteric coated drag. 125,250 mg; stroop 62,5 mg/ml; tabl. 125,250 mg (Mesentol(R), caps. 250 mg (uit de handel genomen)) Zarontin(R), caps. 250 mg; stroop 50 mg/ml Celontin(R), caps. 300 mg Succitimal(R), tabl. 300 mg
<i>Oxazolindinedionen</i>	ethadion trimethadion	Neo-Absentol(R), caps. 300 mg Absentol(R), caps. 300 mg Petidion(R), tabl. 300 mg
<i>Acetylxureumderivaten</i>	fenacemide ethylfenacemide	substantie Phetylureum(R), tabl. 500 mg Ethylfenacemide/Katwijk(R), tabl. 200 mg en substantie
<i>Diazepinen</i>	chloordiazepoxide diazepam nitrazepam	Librium(R), vial 100 mg (i.v., i.m.); drag. 5,10,25 mg Valium(R), amp. 10 mg/ml; tabl. en caps. 2,5,10 mg Hogadon(R), tabl. 5 mg; druppels (20 dr. = 1 ml = 5 mg)
<i>Overige</i>	carbamazepine sultiam acetazolamide	Tegretol(R), tabl. 200 mg Ospolot(R), tabl. 200 mg Diamox(R), vial 500 mg; tabl. 250 mg; 'sustets' 500 mg
<i>Combinaties</i>	sprobarbital 100 mg + barbital 100 mg ethylfenacemide 200 mg + fenytoïne 40 mg + fenobarbital 15 mg ethylfenacemide 50 mg + fenytoïne 10 mg + fenobarbital 10 mg	inj. barbamini, amp. 1 en 2 ml (100 mg a + 100 mg b/ml) Trinuride H forte(R), tabl. Trinuride H faible(R), tabl.

Fenobarbital

Indicatie: in principe alle vormen van epilepsie.

Dosering: 75-300 mg per 24 uur; therapeutische bloedspiegels 10-50 mcg per ml bloed; vuistregel: volwassenen A mg per kg lichaamsgewicht \rightarrow 10A mcg per ml bloed. Eliminatiegraad 11-16% per 24 uur.

Bijwerkingen: met name bij bloedspiegels boven 60 mcg/ml treden vaak op: sufheid, wankel lopen, nystagmus en dysarthrie. Exanthemen (morbilliform of urticarieel) en bloeddyscrasieën komen zelden voor. Het "fenobarbital-overgevoeligheid syndroom" - met hoge koorts, verwardheid, erytheem en beschadiging van parenchymateuze organen - komt zeer zelden voor; volgens sommige onderzoekers kan het risico nog aanmerkelijk afnemen door fenobarbital met nicotinezuur te combineren (14).

Aprobarbital en barbital

Indicatie: status epilepticus.

De oplossing van gelijke delen van deze twee barbituraten (200 mg/ml) wordt parenteraal toegepast bij status epilepticus (11), tegenwoordig wordt echter aan diazepam de voorkeur gegeven.

Heptobarbital en methylfenobarbital

Indicatie: als fenobarbital.

De werking van deze barbituraten is vrijwel identiek aan, doch het effect is geringer dan dat van fenobarbital; bij methylfenobarbital is de uitwerking ongeveer half zo groot als bij fenobarbital.

Primidon

Indicatie: gegeneraliseerde en partiële epilepsie; psychomotorische epilepsie.

Dosering: 375-1500 mg per 24 uur; het effect wordt waarschijnlijk mede bepaald door de spiegel van het omzettingsprodukt fenobarbital; het staat nog niet vast of de therapeutische werking van primidon die van zijn metabooliet fenobarbital overtreft; vuistregel: volwassenen A mg/kg \rightarrow 0,8A mcg primidon + 2,3A mcg fenobarbital/ml (de individuele spreiding is zeer groot). Eliminatiegraad 15-50% per 24 uur (grote individuele spreiding).

Bijwerkingen: behoudens de bijwerkingen die aan het gevormde fenobarbital zijn toe te schrijven, komen ook daarvan afwijkende reacties voor; het patroon vertoont grote individuele verschillen. Sommige patienten voelen zich bij het gebruik van primidon minder, anderen juist meer geremd en mat dan bij het gebruik van fenobarbital. De soms bij primidon optredende extreme sufheid, gebrek aan initiatief en verschijnselen zoals spierslapte, anorexie, braken, nystagmus, ataxie en dysarthrie, zijn gewoonlijk van tijdelijke aard. De spierverslapping die vaak optreedt kan bij baby's en kleuters slechte ventilatie en bijgevolg longinfecties in de hand werken. Door de dosis eerst te verlagen en daarna weer zeer geleidelijk te verhogen kan men de meeste bijwerkingen doen verdwijnen.

Tijdens het gebruik van primidon zijn huidafwijkingen en megaloblastaire anemie waargenomen.

Fenytoïne

Indicatie: eerste keuze bij partiële (focale) epilepsie.

Dosering: 75-400 mg per 24 uur; therapeutische bloedspiegels 5-15 mcg/ml; vuistregel: volwassenen A mg/kg \rightarrow 2,5A mcg/ml. Eliminatiegraad 35-55% per 24 uur.

Bijwerkingen: vaak ontstaan nystagmus en diplopie. Tot de ernstigste bijwerkingen behoort ataxie (in enkele gevallen ontstaat een blijvende stoornis van het cerebellum) alsmede de zelden optredende beschadiging van de bloedvormende organen, o.a. van het beenmerg. Tevens kan een lymfadenopathie optreden, die soms sterke gelijkenis vertoont met die bij Morbus Hodgkin; bij een patient met lymfadenopathie dient men steeds naar fenytoïnegebruik te informeren. Tandvleeshyperplasie (15) is een frequent voorkomende bijwerking, evenals constipatie. De toepassing van fenytoïne kan ook aanleiding geven tot amblyopie, ophthalmoplegie, alopecia en psychische stoornissen.

Mefenytoïne

Indicatie: partiële epilepsie, indien andere farmaca onvoldoende werkzaam zijn.

Dosering: 150-600 mg per 24 uur.

Bijwerkingen: beschadiging van de bloedvormende organen komt veel frequenter voor dan bij fenytoïne; vaak treedt sufheid op. Alleen ataxie, diplopie en dysarthrie worden bij het gebruik van mefenytoïne minder vaak gezien dan bij fenytoïne. In verband met de toxiciteit is terughoudendheid geboden.

Fenytoïne-valerianaat

Indicatie: als bij fenytoïne; het effect van het valerianaanzuur-derivaat van fenytoïne is namelijk vrijwel identiek aan dat van fenytoïne.

Dosering: de werkzaamheid van 50 mg fenytoïne-valerianaat komt volgens de fabrikant overeen met die van 37 mg fenytoïne.

Bijwerkingen: zouden minder frequent optreden dan bij fenytoïne zelf.

Ethosuximide

Indicatie: eerste keuze bij primair gegeneraliseerde epilepsie.

Dosering: 375-1500 mg per 24 uur.

Bijwerkingen: anorexie en misselijkheid (treden minder vaak op na het gebruik van "enteric coated" dragees), sufheid en hoofdpijn. Soms ontstaan psychotische reacties, waarbij optische hallucinaties optreden die gekenmerkt zijn door het waarnemen van vlammen.

Sporadisch, en dan na overdosering van ethosuximide, is een toxisch choreatisch syndroom ontstaan; enkele gevallen van beschadiging van de bloedbeleidende organen zijn beschreven (16).

Mesuximide

Indicatie: tweede keuze bij primair gegeneraliseerde epilepsie, met name indien de epilepsie met verschijnselen van hersenbeschadiging gepaard gaat; de standpunten over het indicatiegebied lopen overigens uiteen.

Dosering: 450-1200 mg per 24 uur.

Bijwerkingen: vele patienten, vooral kinderen, reageren slecht op mesuximide. Vaak treedt sufheid op; ook zijn bijwerkingen zoals misselijkheid en braken, hyperhydrosis, hoofdpijn, duizeligheid, diplopie, ataxie, hik, morbilliforme exanthenen en enkele gevallen van beenmergplasie beschreven.

Ethadion

Indicatie: bij primair gegeneraliseerde epilepsie wordt zowel ethadion als ethosuximide als "eerste keuze" beschouwd.

Dosering: 900-1800 mg per 24 uur.

Bijwerkingen: hierover is nog slechts weinig gepubliceerd; ethadion zou minder bijwerkingen geven dan trimethadion.

Trimethadion

Indicatie: tweede keuze bij primair gegeneraliseerde epilepsie ingeval met ethosuximide of ethadion geen bevredigende resultaten worden bereikt.

Bijwerkingen: fotofobie, hoofdpijn, prikkelbaarheid, sufheid en huidverschijnselen. Trimethadion kan ernstige afwijkingen van het bloed, de milt en de lever veroorzaken. Enkele gevallen van gegeneraliseerde erythematodes en van poly-arthropathie zijn beschreven.

Fenacemide

Fenacemide is de voorloper van ethylfenacemide en wordt vooral in verband met de mogelijkheid van ernstige lever- en beenmergbeschadiging zelden meer toegepast.

Ethylfenacemide

Indicatie: tweede keuze bij partiële epilepsie met psychomotorische verschijnselen; adjuvans bij de behandeling van kinderen met myoclonische vormen van epilepsie.

Dosering: 150-1200 mg per 24 uur. Ethylfenacemide wordt in combinatie met fenytoïne en fenobarbital gebruikt; het is zeer waarschijnlijk dat het effect van ethylfenacemide althans ten dele berust op een interactie tussen

de componenten, waarbij de eliminatie van zowel fenytoïne als fenobarbital door ethylfenacemide wordt geremd.

Chloordiazepoxide

Indicatie: alternatief of adjuvans bij de behandeling van epilepsieën. Vooral indien de epileptische verschijnselen door emoties worden geprovoceerd.

Dosering: 15-30 mg per 24 uur.

Bijwerkingen: sufheid, apathie, loopstoornissen t.g.v. geringere spiertonus, accommodatiestoornissen, diplopie, pseudo-hallucinatoire verwardheid.

Diazepam

Indicatie: eerste keuze bij status epilepticus; als adjuvans bij epilepsieën met myoclonische verschijnselen.

Dosering: 6-30 mg per 24 uur.

Bijwerkingen: sufheid, ataxie, dysarthrie, accommodatiestoornissen, diplopie; soms treedt ook duizeligheid op. Het optreden van tremoren of huidverschijnselen is beschreven, doch deze bijwerkingen lijken zeldzaam te zijn.

Nitrazepam

Indicatie: volgens sommigen verdient nitrazepam de voorkeur boven corticotrofine (ACTH) bij de behandeling van het syndroom van West (hypsaritmie, Salaamkrampen, "infantile spasms"); deze stof zou ook van nut zijn bij de behandeling van het syndroom van Lennox.

Dosering: 15-45 mg per 24 uur.

Bijwerkingen: slaperigheid, ataxie, diplopie en accommodatiestoornissen.

Carbamazepine

Indicatie: alternatieve "eerste keuze" bij partiële (focale) epilepsie.

Dosering: 800-1200 mg per 24 uur. Carbamazepine wordt in het lichaam omgezet in een aantal vooralsnog onbekende metabolieten, waarvan één door het toevoegen van fenyldiazon in de urine kan worden aangetoond (karakteristieke paarse kleur) (17).

Bijwerkingen: slaperigheid en ontremming (bij de aanvang van de behandeling); passagere klachten zoals zweverigheid of duizeligheid en hoofdpijn. Bij overdosering van carbamazepine ontstaan diplopie, accommodatiestoornissen, nystagmus en loopstoornissen. Bij de voor epilepsiebehandeling gebruikelijke doses kunnen aanhoudende sufheid, duizeligheid en hoofdpijn optreden; ook kunnen alle vormen van exantheem ontstaan. Enkele gevallen van aplastische anemie zijn beschreven, verhoging van de diastolische bloeddruk eveneens.

Sultiam

Indicatie: tweede keuze bij partiële epilepsie met psychomotorische verschijnselen.

Dosering: 200-600 mg per 24 uur.

Bijwerkingen: vaak treden paraesthesieën en hinderlijke tachypnoe op; de laatstgenoemde bijwerking komt met name frequent voor bij kinderen. Voorts kunnen slapeloosheid, prikkelbaarheid, accommodatiestoornissen, hoofdpijn, fotofobie, exantheemen, misselijkheid en braken optreden. Enkele malen werden psychotische reacties waargenomen. Sultiam bevordert het ontstaan van status epilepticus. In verband met de verwantschap tussen sultiam en sulfonamiden moet met kruisovergevoeligheid rekening worden gehouden.

Literatuur.

(13) Svensmark, O. en F. Buchthal. *Epilepsia* 4, (1963), 199.

(14) Livingston, S. *Drug therapy for Epilepsy*, (1966), 16, C.C. Thomas, Springfield U.S.A.1966.

(15) Kwast, W.H.M. van der. *Diss. Groningen*, 1956.

(16) Livingston, S. *Drug therapy for Epilepsy*, (1966), 67, C.C. Thomas, Springfield U.S.A.1966.

(17) Poullie, N.J. *klin.chem. Arnhem*, persoonlijke mededeling.

Erratum

In *Geneesmiddelenbulletin* 3, (1969), 92, 5e regel van boven te lezen: "fenobarbital, primidon, fenytoïne en carbamazepine optreden".