

GENEESMIDDELENBULLETIN

Redactieadres: Dokter Reijersstraat 10, 2265 BA Leidschendam, tel. 070-209260 tst. 2313

Jaargang 16, nr 3

25 februari 1982

ANTI-EPILEPTICA (II)*

BIJZONDERE ASPECTEN VAN DE BEHANDELING

Dosering tijdens de zwangerschap

Tijdens de zwangerschap zijn voor eenzelfde anticonvulsief effect vaak hogere doses vereist. Oorzaken daarvan kunnen zijn: verminderde resorptie uit het maagdarmkanaal dan wel een verhoogde afbraak doordat de metaboliserende leverenzymen door hogere concentraties progesteron en oestrogenen worden geactiveerd.

Een intensieve controle, met name van de bloedspiegels, is daarom gewenst.

Aangeboren afwijkingen

Uit recente onderzoeken is gebleken dat kinderen van met anti-epileptica behandelde vrouwen ongeveer 1,6 maal zo vaak met aangeboren afwijkingen ter wereld komen als kinderen van vrouwen die geen epilepsie hebben. De oorzaak hiervan is nog niet opgehelderd; met name is niet uitgemaakt of deze afwijkingen te wijten zijn aan de geneesmiddelen dan wel aan de epilepsie.

Wel zijn aanwijzingen gevonden voor een genetische samenhang tussen epilepsie en bepaalde aangeboren afwijkingen waaronder cheilognathopalatoschisis.

In een prospectief onderzoek werd bij 20% van de nakomelingen van met anti-epileptica behandelde vrouwen belangrijke congenitale afwijkingen gevonden. Daarbij bestond een positieve relatie tussen het optreden van deze afwijkin-

gen en de hoogte van de concentratie van de anti-epileptica in het bloed. Hierbij dient echter te worden aangekend dat de hoogte van de bloedspiegel vaak samenhangt met de ernst van de epilepsie.

Het is echter ook denkbaar dat de farmacaca die ter behandeling van epilepsie worden toegepast een mogelijke aanleg voor congenitale afwijkingen manifesteren. Met dit al is het vraagstuk van de anti-epileptica niet opgelost. De huidige inzichten pleiten niet voor een specifiek teratogeen effect van één van de zeven hier besproken anti-epileptica, alhoewel de meningen hierover nog niet eensluidend zijn (dit geldt m.n. voor fenytoïne). Anderzijds brengen epileptische aanvallen en zeker status epilepticus ernstige risico's mee voor de foetus. Er zijn daarom onvoldoende argumenten aanwezig om de goed ingestelde medicamenteuze behandeling, om wille van de zwangerschap, te wijzigen. Door intensieve controle via bepaling van de bloedspiegel kan tegenwoordig de laagst mogelijke effectieve dosis van het anti-epilepticum worden vastgesteld. Over de preventieve toepassing van foliumzuur tijdens de zwangerschap zijn de opvattingen nog sterk verdeeld.

Perinatale problemen

Anti-epileptica die door de moeder tijdens de zwangerschap zijn gebruikt, zullen ook hun invloed doen gelden op

* Drs M.C.T.F.M. de Krom en prof. dr P.J.M. van der Lugt, onder medeverantwoordelijkheid van de Redactiecommissie

de pasgeborene. Is dit middel fenytoïne of fenobarbital dan kunnen de eerste 24 uur post partum tekenen van verhoogde bloedingsneiging worden waargenomen. De oorzaak hiervan moet waarschijnlijk worden gezocht in een competitieve remming van de werking van vitamine K of in mogelijke activering van de leverenzymen waardoor de stollingsfactoren sneller worden afgebroken. Het verdient daarom aanbeveling de laatste vier weken voor de partus (anderen adviseren echter alleen bij het begin van de weeën) vitamine K₁ per os aan de moeder toe te dienen en direct na de bevalling stollingsonderzoek bij de pasgeborene te verrichten. Eventueel zal aan het kind vitamine K₁ gegeven moeten worden. Bij pasgeborenen kan na circa zes dagen een barbituraat-onthoudingssyndroom ontstaan wanneer de moeder is behandeld met fenobarbital. Een dergelijk syndroom kan ook optreden met diazepam.

Anderzijds moet men er rekening mee houden dat verschillende anti-epileptica (fenobarbital, fenytoïne, diazepam) slechts langzaam uit het lichaam van de pasgeborene worden geëlimineerd. De oorzaak hiervan is dat de metaboliserende leverenzymen nog niet voldoende zijn ontwikkeld.

Borstvoeding en anti-epileptica

Er is in de regel geen bezwaar tegen borstvoeding door vrouwen die anti-epileptica gebruiken. Een uitzondering vormt het gebruik van diazepam. Door de hoge concentraties van diazepam en desmethyldiazepam in de moedermelk en de beperkte tot afwezige afbraakmogelijkheden hiervan voor de pasgeborene, is intoxicatie een reële mogelijkheid. De eerste weken dient men in elk geval bedacht te blijven op intoxicatiesymptomen, daar het kind deze anti-epileptica nog slechts traag kan metaboliseren.

Anti-epileptica en orale anticonceptie

Bij vrouwen die orale anticonceptiva gebruiken en tevens met anti-epileptica (met name fenobarbital en fenytoïne) worden behandeld komen doorbraakbloedingen betrekkelijk vaak voor, waarbij het risico voor het ontstaan van zwangerschap is verhoogd. Vooral na invoering van de sub-50-pil (met 30 mcg ethinylestradiol) werd een toename van het aantal doorbraakbloedingen geconstateerd. De verklaring wordt

voornamelijk gezocht in de stimulering van de leverenzymen waardoor de hormonen sneller worden geïnactiveerd. Het lijkt daarom zinvol in deze gevallen een combinatiepreparaat voor te schrijven dat tenminste 50 mcg ethinylestradiol bevat.

Treden desondanks doorbraakbloedingen op dan kan men twee wegen bewandelen: er kan worden overgeschakeld op een ander anti-epilepticum, waarvan geen enzyminductie bekend is, zoals valproïnezuur (tenminste als dit mogelijk is) of er moet worden gekozen voor een andere vorm van anticonceptie.

STAKEN VAN DE BEHANDELING MET ANTI-EPILEPTICA

Als een medicamenteus behandelde epilepsiepatiënt gedurende een aantal jaren geen aanvallen heeft gehad, kan men overwegen de therapie te staken. Hiernaar werd de laatste jaren gericht onderzoek uitgevoerd. Uit één van deze onderzoeken blijkt dat ongeveer de helft van de onderzochte patiënten na beëindiging van de medicatie met anti-epileptica, twintig jaar na het stellen van de diagnose epilepsie (alle vormen) gedurende vijf jaar of langer vrij van aanvallen is gebleven. In een ander onderzoek (leeftijd van de patiënten tussen 6-22 jaar) bedroeg het percentage patiënten dat vijf jaar na het staken van de medicamenteuze behandeling vrij van aanvallen bleef, zelfs 69%.

De leeftijd van de patiënt waarop de therapie wordt gestaakt (met name in de puberteit) speelt overigens geen rol bij de kans op recidief.

Over de factoren die de prognose mede bepalen, zijn nog onvoldoende gegevens bekend, maar hiernaar vindt onderzoek plaats. Tot nog toe is de ervaring dat ernstige neurologische afwijkingen, een aanzienlijk gestoord EEG, frequente aanvallen in het verleden en een debuut van epilepsie vóór het tweede jaar of ná het zestigste jaar de kans op succes nadelig kunnen beïnvloeden. Wanneer recidief optreedt heeft hervatting van de oude medicatie in de regel weer volledige vrijheid van aanvallen tot gevolg. Het staken van de therapie dient in het algemeen te worden voorafgegaan door een periode van geleidelijke vermindering van de medicatie.

OVERZICHT VAN DE ZEVEN MEEST GEBRUIKTE ANTI-EPILEPTICA

stofnaam	(handels)preparaat	toedieningsvorm	dosering per kg/lich.gewicht/dag	halfwaardetijd (uren)	therapeutische plasmaconcentratie
carbamazepine	Tegretol	tabl. 200 mg stroop 20 mg/ml	8-12 mg ¹	initieel: 20-50 later : 8-16	4-8 mg/l
clonazepam	Rivotril	tabl. 0,5 en 2 mg drupp.vlst. 2,5 mg/ml inj.vlst. 1 mg/ml ² + 1 ml verduunningsvlst. ²	0,02-0,1 mg ¹	12-36	30-60 mcg/l
diazepam	Diazepam FNA Stesolid Valium	inj.vlst. 5 mg/ml ² inj.vlst. 5 mg/ml ² rectiolen 2 en 4 mg/ml inj.vlst. 5 mg/ml ²	0,15 mg	24-38 30-80 ³	600 mcg/l
ethosuximide	Emeside Ethymal Zarontin	caps. 150 en 250 mg stroop 50 mg/ml caps. 125 en 250 mg caps. 125 en 250 mg ⁴ tabl. 125 en 250 mg stroop 62,5 mg/ml poeder 500 mg/g caps. 250 mg stroop 50 mg/ml	8-12 mg	35-50	40-120 mg/l
fenobarbital	Fenobarbital FNA	tabl. 10, 15, 25, 30, 50, 50, 75, 100 mg drank 4 mg/ml inj.vlst. 50 en 100 mg/ml	2-5 mg ¹	72-96	20-40 mg/l
fentyoïne	Diphantoïne Epanutin Fentyoïnenatrium FNA	tabl. 25, 50, 75, 100 mg flac.subst. 250 mg + 5 ml oplosmiddel inj.vlst. 50 mg/ml tabl. 25 en 100 mg	5-7 mg ⁵	13-35 ⁶	8-16 mg/l
valproïnezuur	Depakine* Depakine Enteric* Depakine Retard* Depakinezuur [†] Propymal* Propymal Enteric*	drupp.vlst. 300 mg/ml stroop 60 mg/ml tabl. 300 mg tabl. 150, 300, 500 mg ⁴ tabl. 300 mg (met vertraagde afgifte) ⁴ caps. 125, 250 en 500 mg ⁴ tabl. 300 mg (met vertraagde afgifte) caps. 150, 300, 450, 600 mg ⁴	20-30 mg ⁷	8-16	40 tot mogelijk 120 mg/l

¹ Beginnen met lage doses en deze langzaam verhogen op geleide van de bloedspiegel
² Ter behandeling van status epilepticus langzaam intraveneus (clonazepam 1 mg, diazepam 10 mg; bij kinderen in aangepaste dosering, of d.m.v. de rectiole); zo nodig te herhalen. Cave ademhalingsdepressie
³ Halfwaardetijd van de metaboliet desmethyldiazepam
⁴ Maagbestendige toedieningsvorm
⁵ Dosereren op geleide van de bloedspiegel (zie tekst)
⁶ Afhankelijk van co-medicatie, b.v. fenobarbital
⁷ Beginnen met lage doses en deze langzaam verhogen om maagdarmsbezwaren te vermijden
[†] Na-zout van valproïnezuur (natriumvalproaat)
[‡] Binnenkort beschikbaar

Gebu¹'82

KEUZE VAN HET MEDICAMENT

Op empirische gronden wordt een aantal van de besproken anti-epileptica gerangschikt als middel van eerste en tweede keus.

Partiële aanvallen

Eerste keus: *carbamazepine*

Tweede keus: *fentyoïne*

Gegeneraliseerde aanvallen

Eerste keus: *valproïnezuur of carbamazepine*

Tweede keus: *fenobarbital* (geldt niet voor absences)

Status epilepticus

diazepam of clonazepam.

CONCLUSIE

De afgelopen twaalf jaar werd een duidelijke vooruitgang geboekt in de behandeling van patiënten met epilepsie. Gebleken is dat veelal met één anti-epilepticum kan worden volstaan. Door de mogelijkheid bloedspiegels te bepalen ontstond meer inzicht in de farmacokinetiek van anti-epileptica en kwamen objectieve gegevens beschikbaar over bijwerkingen en interacties, zowel onderling als met andere geneesmiddelen. Bovendien werd hiermee de mogelijkheid geschapen het anti-epilepticum nauwkeurig te doseren en indien het beoogde effect uitblijft, de medicatie tijdig bij te stellen of te wijzigen.

Naar thans blijkt, is het waarschijnlijk niet altijd nodig dat anti-epileptica levenslang worden gecontinueerd. Verder is over de consequenties van deze farmacotherapie in bijzondere situaties, zoals zwangerschap, borstvoeding

en orale anticonceptie, meer bekend geworden. Vaste richtlijnen zijn daarbij echter niet te geven. Steeds moeten de repercussies van de behandeling worden afgewogen tegen de risico's van epilepsie.

Enkele literatuurbronnen voor algemene informatie:

- Guelen, P.J.M. & E. van der Kleijn, Rational anti-epileptic drug therapy, 128, Elsevier/North-Holland Biomedical Press, Amsterdam 1978.
Heycop ten Ham van, M.W. Huisarts Wetensch. 23 (1980) 309
Complete recovery from epilepsy?
Meinardi, H. Mod. Med. (1981) 279-285
Nieuwe ontwikkelingen in de farmacotherapie.
Schobben, A.F.A.M., Pharmacokinetics and therapeutics in epilepsy, Thesis, Nijmegen 1979.
Sonnen, A.E.H. Mod. Med. (1981) 267-276
Man, vrouw, kind en epilepsie.

De volledige literatuurlijst is op aanvraag verkrijgbaar

Geneesmiddelenbulletin

Adviesraad:

Prof. Dr T. Huizinga (voorzitter), Groningen	Dr H.A. van Geuns, Leidschendam	Prof. Dr M.F. Michel, Rotterdam
P.C.M. van den Berg, Amsterdam	Prof. Dr F.W.J. Gribnau, Nijmegen	Prof. Dr A.S.J.P.A.M. van Miert, Utrecht
Prof. Dr A.J. Dunning, Amsterdam	Dr F. Kalsbeek, 's-Gravenhage	Mw Dr B.C.P. Polak, Rotterdam
S. Flikweert, Nijkerk	Prof. Dr G.J. Kloosterman, Amsterdam	Prof. Dr F. Schwarz, Utrecht
	Dr J.F.F. Lekkerkerker, Enschede	Dr P. Siderius, Leidschendam
	Dr J. Lubsen, Rotterdam	Prof. Dr H.K.A. Visser, Rotterdam
	Dr H. Mattie, Leiden	R.W. Zaadnoordijk, 's-Gravenhage

Redactiecommissie: Prof. Dr T. Huizinga (voorzitter); Mw Th.J. Bouwman, Rotterdam; Prof. Dr E. van der Does, Rotterdam; Dr M.N.G. Dukes (adv. lid), Leidschendam; Dr J.P. Nater, Groningen; Dr C.A. Teijgeler (adv. lid), Leidschendam

Redactiestaf/-secretariaat: J.H. de Haan, Mw H.H. Kortland-Brinkman / Mw M. Brouwer-Klopper, Mw J.J. Doorschodt-van der Steenhoven

Copyright: Geneesmiddelenbulletin

Uitgave: Ministerie van Volksgezondheid en Milieuhygiëne

Verschijnt eenmaal per veertien dagen