



**AZ Klina**  
▶ voluit voor zorg

Back-to-basics: Anti-epileptica

Farmant 24/11/2015  
Dr F Couvreur

---

---

---

---

---

---

---

---

### Overzicht

1. Definitie, etiologie en pathogenese epilepsie
2. Classificatie en klinisch beeld epilepsie
3. Evaluatie eerste epileptisch insult
4. Rationale behandeling en behandelingsmogelijkheden
5. Anti-epileptica
  - Overzicht, spectrum
  - Werkingsmechanisme
  - Interacties
  - Neveneffecten
  - Generieken
  - Afleveren anti-epileptica
  - Andere klinische indicaties
6. Epilepsie en zwangerschap

---

---

---

---


---

---

---

---

### Epilepsie



- 2000 VC
- "heilige ziekte"
- Hippocrates: ziekte van de hersenen
- Stigma
- Pas sinds de 19<sup>e</sup> eeuw meer begrip

---

---

---

---

---

---

---

---

## Epilepsie: definities

□ **Epileptisch insult** = plotse gedragsverandering tgv cerebrale dysfunctie (elektrische verandering in het brein)

**Epilepsie**= recidiverende epileptische insulden tgv aangeboren of verworven hersenaandoening

**Status epilepticus** = aanhoudende epileptische insulden of zonder interictaal herstel van bewustzijn gedurende min 30 min

! Uitgelokte insulden ≠ epilepsie gezien vermijdbaar

□ Incidentie: 0.5 – 1 % van de bevolking

---

---

---

---

---

---

---

---

## Epilepsie: etiologie

□ > 50 % geen aantoonbare oorzaak (genetisch..)

□ < 50 % symptomatische epilepsie

- Posttraumatisch
- Cerebraal RIP
- Beroerte
- Intracerebrale infectie
- Neurodegeneratie
- Aangeboren cerebrale malformaties
- Aangeboren metabole aandoeningen

□ Etiologie varieert ifv leeftijd

---

---

---

---

---

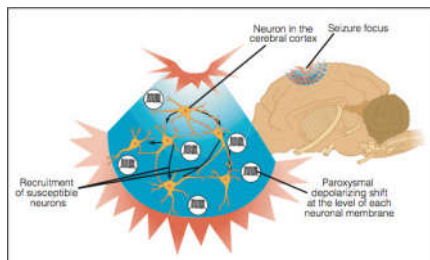
---

---

---

## Epilepsie: pathogenese

Onderliggend mechanisme is een elektrische hypersynchronisatie van neuronale netwerken in de cerebrale cortex.




---

---

---

---

---

---

---

---

## Epilepsie: pathogenese

- **Veralgemeende aanvallen:** rol van wederzijdse corticothalamische interactie
- **Partiële aanvallen:** lokale verstoring van het evenwicht tussen excitatie en inhibitie
- ↑ glutamaat (exciterende neurotransmitter)
- ↓ GABA (inhiberende neurotransmitter)

---

---

---

---

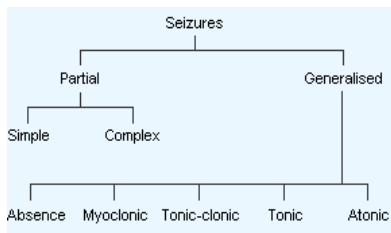
---

---

---

---

## Epilepsie: classificatie




---

---

---

---

---

---

---

---

## Epilepsie: klinisch beeld

Een aanval kan zich voordoen als een plotse kreet en val met

- Hypertonie gevolgd door veralgemeende convulsies
- Oppervlakkige of zelfs onderbroken ademhaling – cyanose
- Urine-en/of stoelgangsverlies
- Traag herstel van bewustzijn met langdurige vermoeidheid / verwardheid

→ beeld van **veralgemeend tonico-clonisch epileptisch insult of "grand mal"**

---

---

---

---

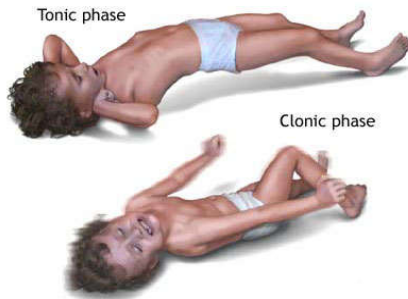
---

---

---

---

## Grand mal insult



---

---

---

---

---

---

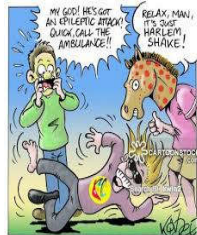
---

---

## Epilepsie:Klinisch beeld

Of een aanval kan zich voordoen als

- staren, smakken, knipperen...of andere doelloze repetitieve bewegingen
- dwalen, verwardheid, onsamenhangende spraak
- huilen, roepen, lopen, slaan



→ beeld van **complex partiële aanval**

---

---

---

---

---

---

---

---

## Epilepsie:klinisch beeld

Of een aanval kan zich voordoen als

- Visusstoornissen
- Migrerende gevoelsstoornissen
- Geïsoleerde clonieën lidmaat / gelaat
- Geïsoleerde spraakstoornissen

Steeds met behoud normaal bewustzijn!

→ **enkelvoudig partiële epileptische aanval**

---

---

---

---

---

---

---

---

### Epilepsie: evaluatie van eerste aanval

- Hetero-anamnese: verdacht? type aanval? uitlokkende factoren?
- Klinisch neurologisch onderzoek
- Labo, urine (toxicoscreening)
- MRI (CT) hersenen, soms lumbale punctie
- EEG
- Ev 24uursvideo-EEGregistratie

---

---

---

---

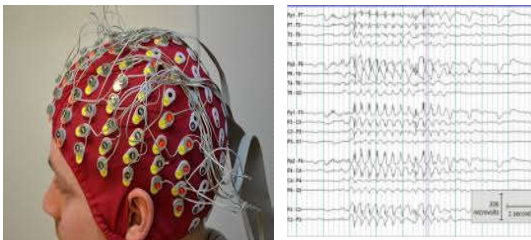
---

---

---

---

### Epilepsie: EEG



---

---

---

---

---

---

---

---

### Epilepsie: behandelingsmogelijkheden

- Medicatie: anti-epileptica
- Heelkunde
- Niet-farmacologisch:
  - Ketogeen dieet
  - N. vagusstimulator
  - Aanpassen levensstijl

---

---

---

---

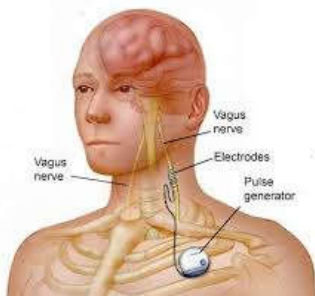
---

---

---

---

## Epilepsie:n. vagusstimulator




---

---

---

---

---

---

---

---

## Epilepsie: doel behandeling

- Patiënt helpen een zo normaal mogelijk en productief leven te leiden.
- Patiënt aanvalsvrij krijgen zonder belangrijke nevenwerkingen te veroorzaken.




---

---

---

---

---

---

---

---

## Beïnvloedende factoren behandeling

Aangewezen	Mss niet aangewezen
- Afwijkend EEG	- eerste aanval
- Partiële aanvallen	- jonge leeftijd
- Herhaalde aanvallen	- geen afwijkingen
- Rijbewijs	- vermijdbare uitlokkende factor
- Andere neurologische afwijkingen	
- ouderen	

---

---

---

---

---

---

---

---

## Epilepsie: wetgeving ivm rijbewijs

- Duidelijk wettelijk kader!
- Onderscheid groep 1 - groep 2
- Eerste aanval: 3 of 6 maanden
- Vanaf tweede niet uitgelokte aanval: steeds één jaar
- Vermijdbare uitlokkende factor: 3 maanden
- Geen rijverbod: zo enkel 's nachts min 2 jaar of geen bewustzijnsverandering /functionele weerslag




---

---

---

---

---

---

---

---

## Anti-epileptica

Factoren die keuze product beïnvloeden:

- Type epilepsie
- Mogelijke neveneffecten
- Leeftijd
- Zwangerschapswens
- Levensstijl
- Mogelijke interacties

---

---

---

---

---

---

---

---

## Anti-epileptica

Factoren die therapeutische respons beïnvloeden:

- Therapietrouw
- Dosis, werkingsmechanisme
- Type epilepsie

**aanvalscontrole**




---

---

---

---

---

---

---

---

## Anti-epileptica: producten

- Valproaat Depakine®
- Fenytoïne Diphantoïne®
- Fenobarbital Gardenal®
- Primidone Mysoline®
- Carbamazepine Tegretol®
- Oxcarbazepine Trileptal®
- Levetiracetam Keppra®
- Topiramaat Topamax®
- Lamotrigine Lamictal®
- Benzodiazepines
- Lacosamide Vimpat®
- Retigabine Trobal®
- Gabapentine Neurontin®
- Pregabaline Lyrica®
- Ethosuximide Zarontin®
- Tiagabine Gabitril®
- Vigabatrine Sabril®
- Felbamaat Taloxal®

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

## Anti-epileptica: producten

- Aantal sterk toegenomen
- Recentere producten:
  - Eenvoudige farmacokinetiek
  - Beperkt effect leverenzymen
    - minder neveneffecten
    - minder nood aan controle serumspiegels
    - minder interacties
  - efficiëntie vergelijkbaar

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

## Anti-epileptica

### Breed spectrum

- Valproaat
- Lamotrigine
- Levetiracetam
- Topiramaat

### Nauw spectrum

- Carbamazepine
- Oxcarbazepine
- Gabapentine
- Pregabaline
- Fenobarbital / primidone
- Fenytoïne
- Tiagabine
- Lacosamide
- retigabine

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---



## Primair veralgemeende epilepsie

### Absence epilepsie

- Ethosuximide
- Lamotrigine
- Levetiracetam
- Topiramaat
- Valproaat

### Myoclonie epilepsie

- Clonazepam
- Lamotrigine
- Levetiracetam
- Topiramaat
- Valproaat

---

---

---

---

---

---

---

---

## Partiële epilepsie

- Valproaat
- Levetiracetam
- Topiramaat
- Lamotrigine
- Carbamazepine / oxcarbazepine
- Gabapentine
- Fenobarbital / primidone
- Fenytoïne
- Felbamaat
- Tiagabine

---

---

---

---

---

---

---

---

## Anti-epileptica: farmacokinetische aspecten

- Meeste klassieke anti-epileptica vertonen gelijkaardige farmacokinetische eigenschappen:
  - Goede orale absorptie
  - Lage plasmaprotéïne-binding (uitz. valproaat, fenytoïne, BZD)
  - Omgezet in actieve metabolieten
- Modified-release preparaten bv. Tegretol CR: vertraagde absorptie: verlengd effect + ↓ fluctuatie serumspiegels

---

---

---

---

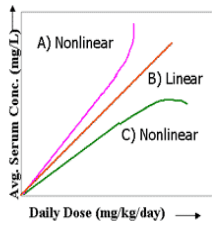
---

---

---

---

## Anti-epileptica: farmacokinetische aspecten



A) Nonlinear pharmacokinetics: (Michaelis-Menten type)  
Clearance decreases as dose increases

B) Linear pharmacokinetics:  
Clearance remains constant as dose increases  
FBM, LEV, OXC, TGB, TPM, ZNS

C) Nonlinear pharmacokinetics:  
Clearance increases with dose

---

---

---

---

---

---

---

---

## Anti-epileptica: serumspiegels

### patient-gerelateerde factoren

- Genetische / constitutionele factoren
- Absorptie
- Metabolisme
- Distributie
- Excretie

### medicamenteus

- Chemische samenstelling
- Interacties
- Moment bloedafname (dalspiegel)
- doseringsschema

---

---

---

---

---

---

---

---

## Anti-epileptica: serumspiegels

- Behandel geen spiegels maar patiënten met aanvallen !!!**
- Indicaties voor bepalen van serumspiegel:
  - Geen aanvalscntrole ondanks adequate dosering
  - Lever-/nierlijden
  - Vermoeden intoxicatie
  - Igv niet-lineaire kinetiek
  - Igv te verwachten interacties
- De patiënt bepaalt zelf zijn "therapeutische" of "toxische" dosis dus louter richtlijn

---

---

---

---

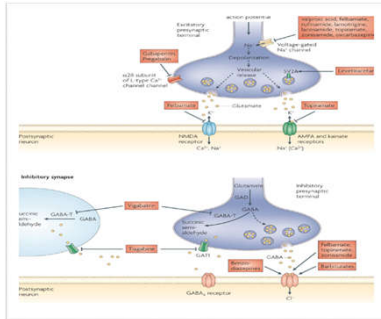
---

---

---

---

## Anti-epileptica: werkingsmechanisme




---

---

---

---

---

---

---

---

## Anti-epileptica met effect op de natriumkanalen

- Carbamazepine
- Fenytoïne
- Lamotrigine
- Oxcarbazepine
- Iacosamide

Blokken van de natriumkanalen / verlengen van geïnactiveerde fase  
 → stabilisatie van neuronale membraan  
 → inhibitie van neuronale excitatie

---

---

---

---

---

---

---

---

## Anti-epileptica met effect op de GABA-activiteit

- Benzodiazepines: clobazam, clonazepam, diazepam, lorazepam
- Fenobarbital
- Tiagabine
- Vigabatrine

Versterken het gaba-erg effect = postsynaptische inhibitie dmv

- Binden op GABA-receptor (fenobarbital - BZD)
- Inhibitie van GABA-reüptake (tiagabine)
- Inhibitie van GABA-transaminase (vigabatrine)

---

---

---

---

---

---

---

---

### Anti-epileptica met effect op calciumkanalen

- **Ethosuximide:** vermindert calciumstroom in thalamische neuronen
  
- enkel effectief bij absence-epilepsie
  
- **Gabapentine /pregabalin:** blokkeren voltage-dependente calciumkanalen

---

---

---

---

---

---

---

---

### Anti-epileptica met meerdere werkingsmechanismen

- **Valproaat:**
  - Blokkeert natriumkanalen
  - Verhoogt synthese en release van GABA
  - Vermindert calciumstroom
  
- **Topiramaat:**
  - Blokkeert natriumkanalen
  - Verhoogt gaba-erge activiteit
  - Blokkeert NMDA-glutamaat-receptor

---

---

---

---

---

---

---

---

### Anti-epileptica met specifieke werkingsmechanismen

- **Levetiracetam:** bindt aan SV2A, indirect effect GABA
  
- **Retigabine:** opent kaliumkanalen
  
- **Felbamaat:** blokkeert NMDA-receptoren

---

---

---

---

---

---

---

---

### Anti-epileptica: interacties

#### Enzym-inducerend/inhiberend

- Carbamazepine +
- Oxcarbazepine +
- Fenytoïne +
- Fenobarbital +
- Primidone +
- Valproaat + (-)
- Vigabatrine +
- Retigabine -
- Clobazam, topiramaat -, lacosamide -, lamotrigine +

#### Geen enzymatisch effect

- Ethosuximide
- Gabapentine
- Levetiracetam
- Pregabaline
- tiagabine

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

### Anti-epileptica: interacties onderling

Effects of the addition of

	FBM	GBP	LEV	LTG	CXC	TPM	TGB	VGB	ZNS	CBZ	ESM	PB	PHT	VPA
FBM	-													
GBP		-												
LEV			-											
LTG				-										
CXC					-									
TPM						-								
TGB							-							
VGB								-						
ZNS									-					
CBZ										-				
ESM											-			
PB												-		
PHT													-	
VPA														-

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

### AED: klinisch belangrijke interacties

#### Lamotrigine:

- Goede orale absorptie, lineaire kinetiek, 55 % plasmaprotéïnebinding
- Hepatische glucuronidatie
- **Valproaat:** inhibitie glucuronidatie:
  - ↑↑ plasmaconcentratie lamotrigine
- Fenytoïne, carbamazepine, fenobarbital, primidone en oestrogeen-bevattende orale contraceptiva: inductie glucuronidatie:
  - ↓ plasmaconcentratie
- **Zwangerschap:** ↑ clearance lamotrigine met 65 %!!

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

AED: Klinisch belangrijke interacties

□ Carbamazepine

- Potente en breedspectrum inductie lever, 75 % plasmaproteïnebinding, lineaire kinetiek
- Auto-inductie mogelijk: bepalen serumspiegel!
- ↓ effectiviteit orale contraceptie: hooggedoseerde oestrogeen bevattende preparaten vereist
- Talloze interacties met antibiotica, **pompelmoessap**

---

---

---

---

---

---

---

---

AED: klinisch belangrijke interacties

□ Fenytoïne

- Potente en breedspectrum inductie lever, 95 % plasmaproteïne-binding, niet-lineaire kinetiek
- Multipele interacties
- Competitie met plasmaproteïnebinding **valproaat**: in combinatie zijn serumspiegels niet betrouwbaar! Enkel eiwitgebonden fractie wordt gemeten
- Igv hypoproteïnemie serum: spiegels niet betrouwbaar!
- IV vorm enkel op te lossen in NaCl 0,9 %

---

---

---

---

---

---

---

---

AED: klinisch belangrijke interacties

□ Valproaat

- Matige breedspectrum inductie lever, 80-95 % eiwitbinding, lineaire kinetiek
- Orale contraceptie verhoogt valproaat klaring: ↓ serumspiegel
- Valproaat inhibeert glucuronidatie **lamotrigine**
- Competitie plasmaproteïnespiegel fenytoïne: serumspiegels niet betrouwbaar
- Slechte perorale absorptie in combinatie met sondevoeding

---

---

---

---

---

---

---

---

AED: vaak voorkomende nevenwerkingen

□ **Carbamazepine:**

Systemische neveneffecten: nausea, braken, diarree, rash, jeuk, hyponatriëmie, pancytopenie, AV-blok!

Neurotoxische neveneffecten: slaperig, suf, duizelig, wazig of dubbel zicht, hoofdpijn

Bij **intoxicatie:** diplopie, nystagmus, ataxie, suf, AV-blok

---

---

---

---

---

---

---

---

AED: vaak voorkomende nevenwerkingen

□ **Fenytoïne**

Systemische nevenwerkingen: rash, tandvleeshypertrofie, foliumzuurtekort, osteoporose

Neurotoxische nevenwerkingen: diplopie, ataxie, verwardheid, vertraagde spraak, neuropathie

Igv **IV toedoening**

- Enkel oplossen in NaCl 0,9 %
- Traag toedienen onder cardiale en bloeddrukmonitoring
- Weefselnecrose bij extravasatie

---

---

---

---

---

---

---

---

AED: vaak voorkomende nevenwerkingen

□ **Lamotrigine**

Systemische neveneffecten: rash, nausea

Neurotoxische neveneffecten: diplopie, tremor, duizeligheid

1/1000 **levensbedreigende rash**  
type Stevens-Johnson of toxisch epidermale necrolyse




---

---

---

---

---

---

---

---

### AED: vaak voorkomende nevenwerkingen

#### □ Valproaat:

Systemische nevenwerkingen: gewichtstoename, nausea, braken, haaruitval, leverfunctiestoornissen, trombopenie, hyponatriëmie, pancreatitis

Neurotoxische neveneffecten: tremor, duizeligheid, vermoeidheid, concentratiestoornissen

**Ernstige hepatotoxiciteit** is mogelijk:

- valproaat-gerelateerde hyperammonemische encefalopathie
- Ernstige toxische hepatitis met leverfalen (polyfarmacie, < 2 jaar, congenitale metabole aandoeningen)

---

---

---

---

---

---

---

---

### AED: vaak voorkomende nevenwerkingen

#### □ Topiramaat

Systemische nevenwerkingen: anorexie en vermagering, paresthesieën, smaakverandering

Neurotoxische nevenwerkingen: vermoeidheid, concentratiestoornissen, emotionele labiliteit, depressie, angst, coördinatieproblemen....

Alert zijn voor majeure **gedragveranderingen** zz paranoïde psychose

---

---

---

---

---

---

---

---

### AED: vaak voorkomende nevenwerkingen

#### □ Levetiracetam

Systemische nevenwerkingen: ...

Neurotoxische nevenwerkingen: vermoeidheid, depressie, irritabiliteit tot agressie

Alert zijn voor **agressie / psychose**

---

---

---

---

---

---

---

---



AED: vaak voorkomende nevenwerkingen

□ **Lacosamide**

Systemische nevenwerkingen: nausea, rash

Neurotoxische nevenwerkingen: ataxie, duizeligheid, diplopie, hoofdpijn

Opgelet met patiënten met **cardiaal lijden** of gelijktijdige inname van medicatie die het PR-interval verlengt.

---

---

---

---

---

---

---

---

AED: vaak voorkomende nevenwerkingen

□ **Retigabine**

Systemische nevenwerkingen: huid- en netvliespigmentatie, urinaire stoornissen, verlenging QT-interval

Neurotoxische nevenwerkingen: visuele hallucinaties

Ovw de nevenwerkingen best enkel bij **refractaire epilepsie!**

---

---

---

---

---

---

---

---

AED: vaak voorkomende nevenwerkingen

□ **Gabapentine**

Systemische nevenwerkingen: Geen

Neurotoxische nevenwerkingen: slaperigheid, duizeligheid, ataxie

---

---

---

---

---

---

---

---

### AED: vaak voorkomende nevenwerkingen

- **Pregabaline**

Systemische nevenwerkingen: gewichtstoename, perifeer oedeem, droge mond

Neurotoxische nevenwerkingen: slaperigheid, duizeligheid, tremor, ataxie

---

---

---

---

---

---

---

---

### AED: Quid generieken?

Vershil in biologische beschikbaarheid



Vershil in plasmaconcentraties



Verhoogde aanvalsfrequentie bij sommige patiënten

---

---

---

---

---

---

---

---

### AED: Quid generieken?

- **Toename aanvalsfrequentie**

Berg MJ, Gross RA, Tomaszewski KJ et al. Neurology 2008; 71:525.

- **Geen aantoonbaar verschil in aanvalsfrequentie bij systematische review en meta-analyse**

Kesselheim, Stedman, Bubrick et al. Drugs 2010; 70:605

---

---

---

---

---

---

---

---

### AED: generieken

#### Praktisch:

- Best na te vragen bij behandelende arts indien reeds behandeld
- Ikv opstarten kan bij voorkeur gekozen worden voor generisch produkt
- Overschakelen kan soms nauwkeurige monitoring vragen
- Patiënt op de hoogte brengen van het feit dat beperkte verschillen in farmacokinetisch profiel mogelijk de aanvalsfrequentie kunnen beïnvloeden.

---

---

---

---

---

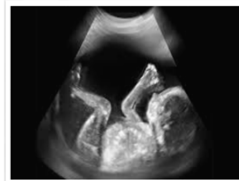
---

---

---

### AED: Epilepsie en zwangerschap

- Zijn anti-epileptica noodzakelijk?
- Welk effect kunnen AED hebben op de foetus?
- Welk effect zal epilepsie hebben op de foetus?
- Welk effect zal de zwangerschap hebben op de aanvallen?



---

---

---

---

---

---

---

---

### AED: epilepsie en zwangerschap

- Geen consensus welk produkt het meest teratogeen is
- Lamotrigine zou minst teratogeen zijn
- Uitzondering valproaat:**
  - Foetaal valproaatsyndroom
  - Neurale buisdefecten
  - Autismspectrum

Indien noodzakelijk voor aanvalscntrole: laagst effectieve dosis in 3-4 giften/d.

---

---

---

---

---

---

---

---

### AED: epilepsie en zwangerschap

- Preconceptie advies
- Hooggedoseerd foliumzuur
- Patiënte aanvalsvrij!
- Laagste effectieve dosis
- Monitoren plasmaspiegels
- Combinatietherapie vermijden (VPA, CBZ en FB)



---

---

---

---

---

---

---

---

### AED:noodzaak monitoring bij zwangerschap

- **Lamotrigine:** klaring x 2-3, vooral 2<sup>e</sup> trim
- **Levetiracetam:** klaring x 2, vooral 2<sup>e</sup> trim
- **Oxcarbazepine:** farmacokinetische veranderingen
- **Topiramaat:** ↓ serumspiegels 30 %
- **Fenytoïne / valproaat:** spiegels weinig betrouwbaar tgv ↓ proteïnebinding

---

---

---

---

---

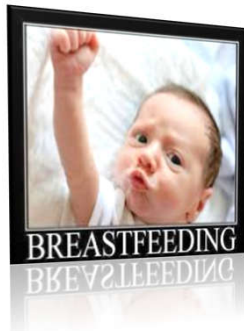
---

---

---

### AED: borstvoeding

- Wisselende aanwezigheid in moedermelk
- Contra-indicatie igv Lamictal, barbituraten, BZD
- In principe geen formele contra-indicatie voor de andere AED



---

---

---

---

---

---

---

---

### AED: andere indicaties

- **Migraine:** valproaat, topiramaat
- **Neuropathische pijn:** carbamazepine, gabapentine, pregabaline
- **Bipolaire stoornis:** lamotrigine, valproaat, carbamazepine
- **Angststoornis:** pregabaline

---

---

---

---

---

---

---

---

### Afleveren anti-epileptica

- Opgelet met afleveren generieken!
- Correcte dosering en posologie belangrijk
- Steeds traag op- en afbouwen: **START LOW GO SLOW**
- Goede therapietrouw essentieel
- Neveneffecten kunnen levensbedreigend zijn: patiënt erop wijzen arts te contacteren bij problemen

---

---

---

---

---

---

---

---



Dank u

---

---

---

---

---

---

---

---