

De medicamenteuze therapie bij epilepsie

door M. W. van Heycop ten Ham

Inleiding

De medicamenteuze therapie wordt bepaald door de vorm van epilepsie waaraan de patiënt lijdt. In dit artikel worden alleen de eerste-keuze medicijnen besproken. Het laatste goede anti-epilepticum dat op de markt kwam als valproaat (Depakine®, Propy-mal®), nu bijna tien jaren geleden. Deze tien jaren van rust maakten het mogelijk de werkzaamheid van de geneesmiddelen te vergelijken en de beste te selecteren. Bovendien kwamen nieuwe gegevens beschikbaar over de farmacokinetiek van oude geneesmiddelen, wat vooral voor fenytoïne van betekenis bleek.

Classificatie van de epilepsieën

De internationaal voorgestelde classificatie van de vormen van epilepsie is een goed uitgangspunt voor de keuze van het toe te passen geneesmiddel. Deze classificatie kent drie grote groepen van epilepsie:

- | | |
|---|------|
| I. gegeneraliseerde epilepsieën | |
| 1. primair gegeneraliseerde epilepsie | 30 % |
| 2. secundair gegeneraliseerde epilepsie (gewoonlijk)
een gevolg van diffuse of multifocale hersenlaesies | 10 % |
| II. focale (= partiële) epilepsieën | 60 % |

Ad I.1 – Bij primair gegeneraliseerde epilepsie bevorderen vooral hereditaire of constitutionele factoren het optreden van de epileptische verschijnselen. De epilepsie wordt niet veroorzaakt door een duidelijke plaatselijke afwijking in de hersenen. De electro-encefalografische-, pneumencefalografische-, arteriografische- en computertomografische onderzoeken tonen geen plaatselijke

M. W. van Heycop ten Ham is zenuwarts en als epileptologisch consulent verbonden aan een aantal woon- en verblijfseenheden van het I.v.E. Ook is hij zenuwarts van de polsoc Utrecht. Hij is auteur van een aantal publikaties over de medicamenteuze therapie in de epilepsiebestrijding.

afwijkingen. Ongeveer 30 % van alle patiënten met epilepsie lijdt aan deze vorm.

Ad I.2 – Bij secundair gegeneraliseerde epilepsie zijn op vele plaatsen in de hersenschors de functie en eventueel ook de structuur afwijkend, waardoor op vele plaatsen epileptische activiteit kan ontstaan. Deze vorm van epilepsie kan ook multifocaal genoemd worden. Congenitale toxoplasmose, ziekte van Sturge-Weber, tubereuze sclerose en het syndroom van Lennox-Gastaut zijn hier voorbeelden van. De epilepsie is een gevolg van – is secundair aan – een doorgemaakte of nog aanwezige ziekte. Met primair gegeneraliseerde epilepsie heeft deze vorm weinig gemeen; integendeel, hij is er als het ware het tegendeel van. Het tezamen onderbrengen van deze beide vormen van epilepsie onder ‘gegeneraliseerde epilepsieën’ is daardoor verwarrend.

Bij primair gegeneraliseerde epilepsie zijn de hersenen morfologisch intact, bij secundair gegeneraliseerde epilepsie daarentegen zijn zij op vele plaatsen misvormd, beschadigd of gestoord in hun functie. Veel van deze laatstgenoemde patiënten zijn daardoor oligophreen. Ongeveer 10 % van alle patiënten met epilepsie lijdt aan deze ernstigste en vaak therapie-resistente vorm.

Ad II – Partiële (of focale) epilepsie komt het meest voor. Bij deze patiënten ontstaat de epileptische activiteit in een min of meer omschreven gebied van de hersenschors, bij voorbeeld temporaal. Naar men aanneemt door een plaatselijke morfologische afwijking, al is die niet altijd aan te tonen met computertomografisch-, pneumencefalografisch- en arteriografisch onderzoek, noch etiologisch steeds te achterhalen in de anamnese. Electroencefalografisch is de plaatselijke afwijking meestal wel aan te tonen, zij het soms eerst na veelvuldig herhalen van dit onderzoek en na provocatie. Ongeveer 60 % van alle patiënten met epilepsie lijdt aan deze vorm.

De bovenvermelde presentatie van de vormen van epilepsie, als ook hun benamingen, zijn gekozen tijdens een ééndaagse bijeenkomst (Merlis 1970). Waarschijnlijk door de haast zijn zowel presentatie als naamgeving ondoordacht en ondoorzichtig. Duidelijker wordt de classificatie alleen al door die van onderen naar boven te lezen. Dus als volgt:

- | | |
|---|------|
| 1. focale epilepsie (= partiële) | 60 % |
| 2. multifocale epilepsie (= secundair gegeneraliseerde) | 10 % |
| 3. niet-focale epilepsie (= primair gegeneraliseerde) | 30 % |

De grens tussen focale en multifocale epilepsie is niet scherp, eerder vloeiend. De symptomatologie alsook de medicamenteuze behandeling van beide vormen van epilepsie tonen veel overeenkomst. Wel zijn de resultaten van de behandeling bij multifocale epilepsie veel minder goed. Geheel anders zijn de symptomatologie en behandeling van de niet-focale (= primair gegeneraliseerde) epilepsie.

Symptomatologie

Voor partiële epilepsie pleiten de volgende kenmerken:

anamnese	een ernstig hersenletsel (geboorte, meningitis, contusie), het optreden van de aanvallen in series ('clusteren'), het doorgemaakt hebben van een status epilepticus;
aanvalsverschijnselen	aanwezigheid van een aura, asymmetrie in de krampen, tonisch-clonische aanvallen tijdens de slaap, aanvallen met automatismen;
klinisch onderzoek	hemiparese, hemiatrofie, pathologische reflexen, linkshandigheid*;
laboratoriumonderzoek	plaatselijke afwijkingen bij het: electroencefalografische, computertomografische, pneumencefalografische en angiografische onderzoek.

* Dit kan wijzen op focale epilepsie, deze vorm komt bij deze groep tweemaal zo vaak voor als bij rechtshandigen.

De kenmerken die voor multifocale epilepsie pleiten zijn vaak dezelfde als die genoemd voor de focale epilepsie. Met nog daarnaast de oligophrenie van de patiënt en het frequent voorkomen van kortdurende aanvalletjes bij voorbeeld 5 tot 10 seconden durende tonische krampen, die dagelijks verscheidene malen optreden. Bij oligophrene kinderen van 4 tot 6 jaar kunnen de dagelijks vele malen optredende atone aanvalletjes heel karakteristiek zijn, waarbij het kind plotseling neerstort en meteen weer bij bewustzijn is.

Kenmerken die pleiten voor een niet-focale epilepsie (= primair gegeneraliseerde):

epilepsie bij een naast familielid (broer, zuster, ouder of kind);
afwezigheid van een aura;
absences (bij ongeveer 70% van de gevallen);
een tonisch-clonische aanval kort na het ontwaken;
zelden meer dan één tonisch-clonische aanval per etmaal;
electroencefalografisch: bilateraal synchrone piekgolfcomplexen van ongeveer 3 per seconde, of ook wel polypiekgolfcomplexen.

De behandeling

Focale epilepsie reageert goed op fenytoïne of carbamazepine (Tegretol®), zonodig gecombineerd. Waarschijnlijk ontlopen beide geneesmiddelen elkaar niet veel in effectiviteit.

Hoe een focale epilepsie zich klinisch uit is niet van belang voor de therapie. Tonisch-clonische aanvallen met een focaal begin (bij voorbeeld een aura), aanvalletjes met automatismen ('psychomotorische aanvalletjes'), en eenzijdige aanvallen volgens Jackson worden op dezelfde wijze behandeld.

Een behandeling met carbamazepine (Tegretol®) geeft weinig moeilijkheden. Meestal verdraagt een volwassen patiënt 3 tot 6 tabletten per dag. De meest voorkomende bijwerking bij overdosering is onschuldige: het optreden van perioden waarbij de patiënt dubbel ziet. Dit verdwijnt na een geringe vermindering van de dosering. Ernstiger maar zeldzaam is het optreden van een 'rash' over het gehele lichaam ongeveer 2 weken na het begin van de therapie. Bij deze overgevoeligheid moet de carbamazepine gestaakt worden.

Moeilijker is een behandeling met fenytoïne, want de optimale dosering ervan verschilt per individu. Er wordt gestreefd naar een dosering die leidt tot een serumgehalte van 10 tot 20 mg. fenytoïne per liter. De hiervoor benodigde orale dosering kan bij volwassenen variëren van 200 tot 450 mg. per dag. Er zit niets anders op dan de dosering individueel vast te stellen, met hulp van bepalingen van het serumgehalte.

Een tweede moeilijkheid bij het vinden van de optimale dagdosering is de volgende: de laatste verhogingen van fenytoïne veroorzaken een *onevenredig* sterke stijging van het serumgehalte. Dit komt omdat de uitscheiding van fenytoïne in de lever door één enzymstelsel gebeurt. Is dit enzymstelsel hierdoor volledig in beslag genomen, dan kan niet nog meer fenytoïne worden uitgescheiden en stijgt bij verhoging van de orale dosering het fenytoïne-serumgehalte heel sterk. Er treedt dan een intoxicatie op, gekenmerkt door ataxie, dysarthrie, nystagmus en sufheid. Bij sterke intoxicatie treedt braken op. De optimale serumgehalten (van 10 tot 20 mg. per liter) liggen net onder de toxische waarden. Reeds in dit optimale gebied treedt een sterke stijging van het serumgehalte op door toevoeging van kleine doseringen fenytoïne. Een toevoeging van 50 mg. per dag aan de orale dosering kan dan een aanzienlijk hoger serumgehalte aan fenytoïne veroorzaken. De optimale dagdosering voor een patiënt is daarom aan nauwe grenzen gebonden.

Een laatste moeilijkheid bij de behandeling met fenytoïne kan bij de patiënt liggen. Een goede behandeling met dit geneesmiddel is om bovengenoemde reden alleen mogelijk als de patiënt zijn dagelijkse dosering steeds geheel inneemt.

Als derde geneesmiddel is bij focale epilepsie waarschijnlijk valproaat het effectiefste. Fenobarbital is bij focale epilepsie meestal weinig werkzaam.

De behandeling van *multifocale epilepsie* is in veel gevallen dezelfde als van focale, en dit is logisch. Waarom zou de behandeling bij aanwezigheid van vele haarden anders zijn dan van één haard? Ook is het logisch dat deze vorm van epilepsie vaak therapieresistent is, want op vele en uitgebreide plaatsen in de hersenen

kunnen epileptische functiestoornissen optreden. Opmerkelijk is de soms goede, maar vaak tijdelijk gunstige werking van benzodiazepinen: chloorazepam (Tranxène®), chloordiazepoxide (Librium®), clonazepam (Rivotril®). De tijdelijk gunstige werking duurt enkele weken, soms enkele maanden.

De behandeling van *niet-focale epilepsie* (= primair gegeneraliseerde) is anders. De behandeling wordt hier bovendien bepaald door het klinische verschijnsel waarmee de epilepsie zich manifesteert: absences en/of tonisch-clonische aanvallen. Ethosuximide bij voorbeeld onderdrukt de absences, maar de tonisch-clonische aanvallen slechts in geringe mate. Fenobarbital en carbamazepine daarentegen onderdrukken tonisch-clonische aanvallen, maar geen absences. Alleen valproaat is zowel tegen absences als tegen de tonisch-clonische aanvallen van deze vorm van epilepsie sterk werkzaam. Om die reden is het waarschijnlijk het beste geneesmiddel bij primair gegeneraliseerde epilepsie. Het is het enige geneesmiddel dat men als mono-therapie tegen absences toe kan passen. Want kinderen die lijden aan absences moeten beschermd worden tegen het optreden van tonisch-clonische aanvallen. Ook bij het grote aantal patiënten dat zowel aan absences als aan tonisch-clonische aanvallen lijdt, is valproaat het enige geneesmiddel dat men kan geven als mono-therapie.

Na een maximale dosering van valproaat (6 tot 10 dragees van 300 mg. per dag) kan men, afhankelijk van de epileptische verschijnselen die overblijven, een tweede geneesmiddel toevoegen. Blijven er nog absences optreden, dan kan men het beste ethosuximide geven (Ethymal®, Zarontin®) in een dosering van 750-1500 mg per etmaal (3 tot 6 dragees, tabletten of capsules van 250 mg.). Blijven er nog tonisch-clonische aanvallen optreden, dan kan fenobarbital in lage dosering of carbamazepine worden toegevoegd. Bij niet-focale epilepsie is fenobarbital wel goed werkzaam, dit in tegenstelling tot focale- en multifocale epilepsie. Maar vrij vaak werkt fenobarbital pas afdoende in een dosering die de alertheid en de activiteit van de patiënt nadelig beïnvloedt. Behandeling van primair gegeneraliseerde epilepsie met alleen fenobarbital in hoge dosering moet daarom als obsoleet worden beschouwd.

Het staken van anti-epileptica

Bij patiënten die jaren vrij zijn van ieder epileptisch verschijnsel kan een poging tot staken van de medicatie overwogen worden. Uit enkele onderzoeken is gebleken dat dan de medicatie vaker wel dan niet gestaakt kan worden (Juul Jensen 1968; Holowach e.a. 1972; Oller-Daurella en Marquez 1972; Oller-Daurella e.a. 1976). Helaas kan van te voren niet gezegd worden bij wie dit wel zal gelukken en bij wie niet.

Zelf tracht ik de anti-epileptica geleidelijk te staken, nadat de patiënt vijf jaren vrij is van epileptische verschijnselen. Verdere voorwaarden daartoe zijn: de werkelijke instemming van de pa-

tiënt en zijn familieleden, het ontbreken van epileptische functiestoornissen op het electroencefalogram, het trouw voor controle komen van de patiënt, en een niet te hoge leeftijd. Het is onmogelijk een leeftijd aan te geven waarop een patiënt te oud is voor een poging tot het staken van de medicatie. Bij een 70-jarige man met een pace-maker voor zijn hart zal wel niemand een poging tot staken van de anti-epileptica willen doen. Want de levensverwachting van deze man ligt niet zo hoog en de gevolgen van een eventuele tonisch-clonische aanval zijn niet te overzien. Daarentegen heeft bij een 50-jarige man met een levensverwachting overeenkomstig zijn leeftijd een poging tot staken van de medicatie zin.

De motieven voor het staken van anti-epileptica zijn de volgende:

1. vaak betreft het jonge mensen met een levensverwachting van 40 tot 50 jaren; een onnodige medicatie gedurende deze lange periode moet zoveel mogelijk vermeden worden;
2. anti-epileptica hebben een, zij het geringe, teratogene werking; een onnodige medicatie bij een zwangere vrouw is daarom extra ongewenst;
3. anti-epileptica (fenobarbital en fenytoïne) verminderen waarschijnlijk de fertiliteit bij de man; de oorzaak hiervoor kan een verhoogd metabolisme van de steroïden zijn door enzym-inductie van de lever tengevolge van anti-epileptica (Christiansen en Lund 1976);
4. in psychisch opzicht is het weldadig voor een patiënt als het staken gelukt; bij sollicitaties en keuringen kan het een voordeel zijn.

De beslissing om een poging tot staken van de anti-epileptica te doen is moeilijk, zowel voor de patiënt als voor de arts. Een voorlichtend gesprek met de patiënt en zijn familieleden vooraf is noodzakelijk, evenals een intensief contact gedurende de gehele riskante periode waarin de medicatie verlaagd wordt. Tijdens het voorlichtende gesprek komen de volgende punten ter sprake:

1. van te voren is niet te zeggen welke patiënt wel en welke niet een recidief zal krijgen; de vorm van epilepsie, focaal of niet focaal, is daarbij merkwaardigerwijs van weinig betekenis; een uitzondering vormt de kleine groep patiënten die alleen aan absences hebben geleden; bij hen treden de minste recidieven op (Oller-Daurella e.a. 1976; Janz en Sommer-Burkhardt 1976);
2. ongeveer 1 op de 3 patiënten zal een recidief krijgen, meestal in de vorm van een tonisch-clonische aanval;
3. bij een eventueel recidiveren van de epilepsie is het altijd mogelijk om de verschijnselen weer geheel te onderdrukken met de vroegere medicatie;
4. een eventueel recidief zal meestal snel optreden: bij het terugnemen van de medicatie of kort na het staken ervan;
5. is iemand twee jaren aanvalsvrij gebleven zonder medicijnen dan is de kans op een recidief gering (om psychisch-hygiënische redenen ontsla ik daarna de patiënt van verdere controle, ook al blijft bij hem de kans op een epileptische aanval nog

heel lang groter dan voor gezonden (Janz en Sommer-Burkhardt, 1976);

6. het lijkt voorlopig verstandig om tijdens de gehele periode van dalen frequent electroencefalografische onderzoeken voor controle aan te vragen; zekerheid over het nut hiervan, in die zin dat bij weer optreden van epileptische functiestoornissen de medicatie beslist niet verder verlaagd kan worden, is er echter nog niet.

De onderzoeken naar het staken van anti-epileptica hebben aangetoond dat niet iedere patiënt met epilepsie levenslang medicijnen zal moeten innemen. Het is goed dringend te adviseren de medicijnen jarenlang zorgvuldig in te nemen, maar het perspectief van een herstel hoeft de patiënt niet ontnomen te worden.

Literatuur

- Christiansen, P., en M. Lund (1976), *Epileptology*, Proceedings Seventh Internationaal Symposium on Epilepsy. Ed. D. Janz, G. Thieme, 190-193.
- Holowach, J., D. L. Thurston en J. O'Leary (1972), *New Engl. J. Med.* 268, 169-174.
- Janz, D., en E. M. Sommer-Burkhardt (1976), *Epileptology*, Seventh International Symposium on Epilepsy. Ed. D. Janz, G. Thieme, 228-234.
- Juul Jensen, P. (1968), *Epilepsia* 9, 11.
- Merlis, J. K. (1970), *Epilepsia*, 11, 114-119.
- Oller-Daurella, L., en J. Marquez (1972), *Epilepsia*, 13, 169-174.
- Oller-Daurella, L., R. Pamies en L. Oller (1976), *Epileptology*, Proceedings Seventh International Symposium on Epilepsy. Ed. D. Janz, G. Thieme, 218-227.