

Nieuwe anti-epileptica

New antiepileptic drugs

Dr. C.L.P. Deckers

SAMENVATTING

Het aantal beschikbare anti-epileptica is in de afgelopen 25 jaar meer dan verdubbeld. Dit artikel biedt een overzicht van beschikbare data ten aanzien van de werkzaamheid, bijwerkingen en farmacokinetiek van de nieuwe anti-epileptica. Aan de hand hiervan wordt de positie van de verschillende nieuwe anti-epileptica binnen de huidige behandeling van epilepsie besproken.

(TIJDSCHR NEUROL NEUROCHIR 2019;120(6):218-25)

SUMMARY

The number of available antiepileptic drugs has more than doubled in the past 25 years. An overview is presented of available data on efficacy, tolerability and pharmacokinetics of new antiepileptic drugs. The position of these different new antiepileptic drugs within the current treatment of epilepsy is discussed.

INLEIDING

Tot 1990 waren er 7 middelen voor onderhoudsbehandeling van epilepsie in gebruik in Nederland. Sindsdien zijn er 15 anti-epileptica bijgekomen, van oxcarbazepine in 1991 tot brivaracetam als meest recente in 2016. Vanwege bepaalde bijwerkingen en/of werkzaamheid bij een specifiek epilepsiesyndroom worden enkele van deze nieuwe middelen inmiddels hoofdzakelijk voor speciale indicaties voorgeschreven. Dit betreft vigabatrine voor het syndroom van West, felbamaat en rufinamide voor het syndroom van Lennox-Gastaut en stiripentol voor het syndroom van Dravet. Retigabine is wereldwijd uit de handel genomen.

De farmacotherapeutische mogelijkheden voor epilepsie zijn ondanks de genoemde ontwikkelingen dus minstens verdubbeld. Verder ontstond er door de komst van de nieuwe middelen meer aandacht voor ongewenste bijwerkingen van oudere middelen, zoals de risico's van valproaatgebruik tijdens de zwangerschap, geneesmiddeleninteracties bij enzyminducerende middelen als carbamazepine, fenytoïne en fenobarbital, en chronische bijwerkingen van laatstgenoemde 2 middelen. In de richtlijn *Epilepsie* van de Nederlandse Vereniging voor Neurologie zijn inmiddels een aantal nieuwe anti-epileptica opgenomen als eerste keuze voor fo-

cale en/of gegeneraliseerde epilepsie, namelijk lamotrigine en levetiracetam.¹ De meeste nieuwe anti-epileptica zijn vooralsnog middelen van tweede keuze.

Door het grote aantal anti-epileptica kan de keuze voor het meest geschikte middel in de praktijk lastig zijn. Dit artikel geeft een overzicht van beschikbare data ten aanzien van de werkzaamheid, bijwerkingen en farmacokinetiek van de nieuwe anti-epileptica. Aan de hand hiervan worden adviezen gegeven ten aanzien van het gebruik in de dagelijkse praktijk.

EFFECTIVITEIT BIJ NIEUW-GEDIAGNOSTICEERDE EPILEPSIE

Van nieuwe middelen voor epilepsie moet de effectiviteit bevestigd worden bij patiënten met moeilijk behandelbare epilepsie voordat ze geregistreerd/toegelaten kunnen worden. Na registratie zijn ze te gebruiken als zogeheten 'add-on' middel, dat wil zeggen als middel dat kan worden toegevoegd aan de medicatie als de eerstelijnsmiddelen niet voldoende effectief zijn gebleken.

Verder wordt na registratie van een nieuw anti-epilepticum de effectiviteit van het middel onderzocht als monotherapie bij patiënten met nieuw-gediagnosticeerde epilepsie. Dit zijn

Arts, SEIN locatie Zwolle.

Correspondentie graag richten aan: dhr. dr. C.L.P. Deckers, SEIN, Dokter Denekampweg 20, 8025 BV Zwolle, e-mailadres: cdeckers@sein.nl

Belangenconflict/financiële ondersteuning: geen gemeld.

Dankwoord: De auteur wil dr. Gerrit-Jan de Haan danken voor behulpzame suggesties ten aanzien van het manuscript.

Trefwoorden: anti-epileptica, moeilijk behandelbare epilepsie, nieuw-gediagnosticeerde epilepsie.

Keywords: antiepileptic drugs, drug-resistant epilepsy, newly diagnosed epilepsy.

ONTVANGEN 25 MAART 2019, GEACCEPTTEERD 15 AUGUSTUS 2019.

TABEL 1. Trials waarin een nieuw anti-epilepticum wordt vergeleken met een gevestigd anti-epilepticum als behandeling van patiënten met nieuw-gediagnosticeerde epilepsie.

Nieuw middel	Versus	1° auteur (referentie)	Patiënten	Startdosis (mg/dag)	Titratie	Onderhoudsdosis	Aanvalsvrij	Gestopt wegens bijwerkingen
LCS	CBZ	Baulac (2)	886 patiënten met de novo epilepsie; ≥12 jaar	LCS: 100 CBZ: 200	onderhoudsdosis LCS: 200-600 onderhoudsdosis CBZ: 400-1.200	Flexibel	LCS: 74% CBZ: 70%	LCS: 11% CBZ: 16%
LTG	CBZ	Brodie (3)	260 patiënten met de novo focale aanvallen en/of tonisch-clonische aanvallen; ≥12 jaar	LTG: 50 CBZ: 200	LTG: 50 mg/week CBZ: 200 mg/week	Flexibel	LTG: 39% CBZ: 38%	LTG: 15% CBZ: 27%
LEV	CBZ	Brodie (4)	579 patiënten met de novo focale aanvallen en/of tonisch-clonische aanvallen; ≥16 jaar	LEV: 1.000 CBZ: 400	2 weken voor beide groepen	Flexibel	LEV: 50% CBZ: 53%	LEV: 14% CBZ: 19%
LEV	CBZ VPA	Trinka (5)	1.688 patiënten met de novo epilepsie; ≥16 jaar; ingedeeld door clinicus naar CBZ of VPA; vervolgens randomisatie naar ingedeeld medicament of LEV	LEV: 500 VPA: 500 CBZ: 200	Titratie 2 weken naar LEV 1.000 mg/dag; VPA 1.000 mg/dag of CBZ 600 mg/dag; zo nodig daarna verhogen	Flexibel	LEV: 54% CBZ/VPA: 60%	LEV: 8,4% VPA: 4,6% CBZ: 18,8%
OXC	VPA	Christe (6)	212 patiënten met de novo epilepsie; 15-65 jaar	OXC: 300 VPA: 300	Geen vast schema; kwamen uit op 900-2.400 mg van OXC of VPA	Flexibel	OXC: 57% VPA: 54%	OXC: 12% VPA: 8%
TPM	CBZ VPA	Privitera (7)	623 patiënten met de novo epilepsie; ≥6 jaar; ingedeeld door clinicus naar CBZ of VPA; vervolgens randomisatie naar ingedeeld medicament of LEV	TPM: 25 CBZ: 200 VPA: 250	TPM: 25 mg/week (100 mg groep; 25 mg 2e week; daarna 50 mg/week (200 mg groep); CBZ: 200 mg/2 weken VPA: 250 mg/week	100 of 200	TPM 100: 49% TPM 200: 44% CBZ: 44% VPA: 44%	TPM 100: 19% TPM 200: 28% CBZ: 25% VPA: 23%

CBZ=carbamazepine, LEV=levetiracetam, LTG=lamotrigine, LCS=lacosamide, OXC=oxcarbazepine, TPM=topiramaat, VPA=valproïnezuur.

in de regel trials waarin het middel wordt vergeleken met een van de gevestigde c.q. oudere anti-epileptica zoals bijvoorbeeld carbamazepine of valproïnezuur. In Tabel 1 zijn de belangrijkste gegevens van een selectie van deze trials bij patiënten met de novo epilepsie opgenomen.²⁻⁷ De belangrijkste uitkomst lijkt te zijn dat de werkzaamheid van de nieuwe anti-epileptica in deze patiëntencategorie niet lijkt te verschillen van de klassieke anti-epileptica. Wel werden er in enkele trials verschillen gevonden voor wat betreft bijwerkingen; meer mensen moesten stoppen met het klassieke middel dan met het nieuwe middel.

Een trial waarin nieuwe middelen ‘head-to-head’ werden vergeleken is de SANAD-studie.⁸ Dit betreft een studie met een arm voor patiënten met focale epilepsie en een arm voor patiënten met gegeneraliseerde epilepsie. In de arm voor focale epilepsie werden patiënten gerandomiseerd naar carba-

mazepine, gabapentine, lamotrigine, oxcarbazepine of topiramaat. In deze trial bleek dat carbamazepine effectiever was dan andere middelen. Er vielen echter ook meer patiënten die carbamazepine gebruikten uit ten gevolge van bijwerkingen. Uiteindelijk bleek het percentage patiënten die hun medicatie bleven gebruiken hoger bij lamotrigine dan bij carbamazepine en bij andere middelen. De conclusie van de onderzoekers was dat lamotrigine het beste middel was voor nieuw-gediagnosticeerde focale epilepsie. In de arm voor patiënten met gegeneraliseerde epilepsie bleek dat valproïnezuur effectiever was dan lamotrigine en topiramaat, wat leidde tot de conclusie dat valproïnezuur het beste middel was voor gegeneraliseerde epilepsie.⁹

Er zijn slechts enkele andere trials waarin nieuwe anti-epileptica ‘head-to-head’ zijn vergeleken. Tabel 2 (op pagina 220) toont de belangrijkste gegevens van 2 van deze tri-

TABEL 2. Trials waarin een nieuw anti-epilepticum wordt vergeleken met een ander nieuw anti-epilepticum als behandeling van patiënten met nieuw-gediagnosticeerde epilepsie.

Nieuw middel	Versus	1 ^e auteur (referentie)	Patiënten	Startdosis (mg/dag)	Titratie	Onderhoudsdosis	Aanvalsvrij	Gestopt wegens bijwerkingen
PGB	LTG	Kwan (10)	660 patiënten met de novo epilepsie; ≥12 jaar	Informatie niet voorhanden	Targetdosering LTG: 100 Targetdosering PGB: 150 Zo nodig verder ophogen	Flexibel	LTG: 68% PGB: 52%	Geen significant verschil
LEV	LTG	Rosenow (11)	409 patiënten met de novo epilepsie; ≥12 jaar	LEV 500 LTG 25	Targetdosering LEV: 2.000 Targetdosering LTG: 200	Flexibel	LEV: 45% LTG: 48%	LEV: 8% LTG: 4% (p=0,07)

LEV=levetiracetam, LTG=lamotrigine, PGB=pregabalin.

als.^{10,11} In de studie van Kwan et al. leek pregabalin minder werkzaam te zijn dan lamotrigine voor de behandeling van nieuw-gediagnosticeerde focale aanvallen bij volwassenen.¹⁰ In de studie van Rosenow werden ook patiënten geïncludeerd die eerder een ander middel gebruikten.¹¹ In deze studie werden geen verschillen gevonden in werkzaamheid tussen lamotrigine en levetiracetam. In de levetiracetamgroep viel een hoger percentage patiënten uit wegens bijwerkingen dan in de lamotriginegroep, maar dit verschil was niet significant (p=0,07).

De onderzoekers van SANAD zijn de SANAD II-studie gestart, waarin lamotrigine wordt vergeleken met levetiracetam en zonisamide voor focale epilepsie en valproïnezuur met levetiracetam voor gegeneraliseerde epilepsie. De inclusie is inmiddels gesloten. De follow-up van deelnemers loopt nog.

WERKZAAMHEID BIJ MOEILIK BEHANDELBARE EPILEPSIE

In 'add-on' trials bij patiënten met moeilijk behandelbare epilepsie wordt het nieuwe middel of een placebo toegevoegd aan de bestaande medicatie. Deze patiënten moeten minimaal een aanvalsfrequentie hebben van 4 per maand in de periode voorafgaand aan de studie. In Tabel 3 staan de belangrijkste gegevens van deze trials bij moeilijk behandelbare epilepsie.¹²⁻²⁰ De meeste middelen halen een 'responder rate' van meer dan 30%; 'responders' zijn patiënten bij wie een aanvalsreductie van meer dan 50% ten opzichte van baseline werd bereikt. Er zijn meerdere meta-analyses gedaan om de effectiviteit van de anti-epileptica die werden onderzocht in deze trials te vergelijken.²¹⁻²³ Bij dergelijke meta-analyses zijn meerdere methodologische aanmerkingen te maken. Zo komen de doseringen die in de trials werden gebruikt niet altijd overeen met de doseringen die in dagelijkse praktijk worden gebruikt, of worden middelen betrok-

ken in de meta-analyse die in de dagelijkse praktijk niet meer worden gebruikt voor focale epilepsie.²⁴ Verder kunnen er andere methodologische aspecten zijn die invloed hebben op de uitkomsten. Zo was in een van de fase 3-trials waarin lamotrigine werd onderzocht het gebruik van valproïnezuur een exclusiecriteria. De effectiviteit van lamotrigine is echter juist vaak hoger met valproïnezuur.²⁵ Het blijft dan ook lastig om de werkzaamheid bij de patiënten met moeilijke behandelbare epilepsie te vergelijken.

Een van de factoren die van invloed kan zijn op het succes van medicamenteuze therapie bij patiënten met moeilijk behandelbare epilepsie, is het verschil in werkingsmechanisme van de verschillende middelen. Er zijn aanwijzingen dat combinaties van anti-epileptica met verschillende werkingsmechanismen effectiever zijn dan combinaties van middelen met hetzelfde werkingsmechanisme.^{25,26} Als bijvoorbeeld de natriumkanalblokkeerder lacosamide wordt toegevoegd aan andere natriumkanalblokkeerders lijkt de werkzaamheid minder goed en treden er meer bijwerkingen op dan bij toevoeging aan anti-epileptica met een ander werkingsmechanisme.^{27,28}

Een relevante vraag is of de prognose van epilepsie is veranderd ten gevolge van de komst van de nieuwe anti-epileptica. Er is geen populatie-onderzoek voorhanden waarin deze specifieke vraag is onderzocht. In 2 retrospectieve studies uit dezelfde epilepsiekliniek werd een zeer lage kans gevonden om aanvalsvrij te worden na het falen van 2 middelen in monotherapie, namelijk 4-6%. Dit verbeterde niet door de komst van nieuwe anti-epileptica.^{29,30} In studies uit andere (ook meestal gespecialiseerde) centra werd echter aangetoond dat er na falen van meerdere middelen nog een redelijke kans bestaat om aanvalsvrij te worden na toevoegen van een nieuw middel.³¹⁻³⁴ Ook uit de SANAD-studie bleek de prognose na falen van het eerste middel niet slecht; 75% van deze patiënten bereikte een aanvalsvrije periode van 12 maanden.³⁵

TABEL 3. Resultaten van placebogecontroleerde onderzoeken naar de effectiviteit van nieuwe anti-epileptica bij patiënten met moeilijk behandelbare focale epilepsie.

Mid-del	1 ^e auteur	Dosis (mg)	Design	Aantal patiënten	Titratie (mg/dag)	Patiënten met 50% aanvalsreductie	Gestaakt vanwege bijwerkingen
BRV	Ryvlin (12)	20, 50 of 100	Vaste dosis en placebogecontroleerd	398	Patiënten startten vanaf dag 1 met gerandomiseerde dosis	Placebo: 20% 20 mg: 27% 50 mg: 27% 100 mg: 36%	Placebo: 4% 20 mg: 4% 50 mg: 5% 100 mg: 5%
LCS	Halasz (13)	200 of 400	Vaste dosis en placebogecontroleerd	485	100 mg/week	Placebo: 26% 200 mg: 35% 400 mg: 41%	Placebo: 5% 200 mg: 6% 400 mg: 15%
LTG	Matsuo [#] (14)	300 of 500	Vaste dosis en placebogecontroleerd	216	100 mg/week	Placebo: 18% 300 mg: 20% 500 mg: 34%	Placebo: 1% 300 mg: 4% 500 mg: 14%
LEV	Cereghino (15)	1.000 of 3.000	Vaste dosis en placebogecontroleerd	294	Beide doseringen met 2 tussenschappen opgebouwd (binnen 14 dagen)	Placebo: 11% 1.000 mg: 33% 3.000 mg: 40%	Placebo: 5% 1.000 mg: 6% 3.000 mg: 7%
OXC	Barcs (16)	600, 1.200 of 2.400	Vaste dosis en placebogecontroleerd	694	Dosis in 2 weken opgebouwd	Placebo: 13% 600 mg: 27% 1.200 mg: 41% 2.400 mg: 50%	Placebo: 9% 600 mg: 12% 1.200 mg: 36% 2.400 mg: 67%
PGB	Arroyo (17)	150 of 600	Vaste dosis en placebogecontroleerd	287	Dosis binnen 4 resp. 8 dagen opgebouwd	Placebo 6% 600 mg: 43,5%	Placebo: 6% 150 mg: 10% 600 mg: 18,5%
PRP	Krauss (18)	2, 4 of 8	Vaste dosis en placebogecontroleerd	706	2 mg/week	Placebo: 18% 2 mg: 21% 4 mg: 29%; 8 mg: 35%	Placebo: 4% 2 mg: 7% 4 mg: 3% 8 mg: 7%
TPM	Faught (19)	200, 400 of 600	Vaste dosissen en placebogecontroleerd	181	100 mg/week	Placebo: 18% 200 mg: 27% 400 mg: 47% 600 mg: 46%	Placebo: 16% 200 mg: 9% 400 mg: 20% 600 mg: 29%
ZNS	Faught (20)	100, 200 of 400	Vaste dosissen en placebogecontroleerd	203	100 mg/week	Placebo vs. 400 mg: 22% vs 43% Placebo vs. 100/200 mg: 11% vs. 25%	Placebo: 8% ZNS: 10%

BRV=brivaracetam, LCS=lacosamide, LTG=lamotrigine, LEV=levetiracetam, OXC=oxcarbazepine, PGB=pregabalin, PRP=perampanel, TPM=topiramaat, ZNS=zonisamide.

[#] valproaat geëxcludeerd

De richtlijn *Epilepsie* adviseert om patiënten bij wie 2 anti-epileptica onvoldoende werkzaam zijn gebleken door te verwijzen naar de gespecialiseerde epilepsiezorg.¹ Aldaar kan ook een inschatting worden gemaakt van de mogelijkheid van epilepsiechirurgie. Bij bepaalde etiologieën lijkt de kans op aanvalsvrijheid door medicamenteuze behandeling namelijk überhaupt kleiner.^{36,37}

BIJWERKINGEN

Omdat er weinig tot geen trials zijn verricht waarin nieuwe anti-epileptica 'head-to-head' zijn vergeleken, is het lastig harde uitspraken te doen over verschillen wat betreft bijwer-

kingen. Ook op dit gebied zijn meta-analyses verricht.³⁸ Vanwege de al genoemde methodologische bezwaren tegen dit soort analyses, moeten conclusies van deze artikelen over verschillen in de mate van bijwerkingen met voorzichtigheid worden geïnterpreteerd.

De meeste middelen kunnen slaperigheid/sufheid, dubbelzien en duizeligheid veroorzaken.³⁹ Dit kan zeker optreden als een middel wordt toegevoegd aan een ander anti-epilepticum, bijvoorbeeld bij het combineren van 2 natriumkanalblokkeerders.⁴⁰⁻⁴² Dit betekent niet per se dat het nieuwe middel moet worden gestaakt; verlagen van de dosis van het bestaande middel kan de bijwerkingen doen afnemen.

TABEL 4. Belangrijkste farmacokinetische gegevens nieuwe anti-epileptica.

Middel	Eigenschappen	Interacties	Referentiewaarden bloedspiegels
Brivaracetam	Lineair; 35% EW-binding; 90% omgezet in lever; hoofdzakelijk door CYP-onafhankelijke hydrolyse; T _{1/2} 7-8 uur	Lagere spiegels bij CBZ (30%), PHT en PB; BRV verhoogt epoxide-metabooliet van CBZ	Voorgesteld 0,2-2,0 mg/l
Lacosamide	Lineair; 14% EW-binding; vrijwel volledig omgezet in lever m.n. door CYP2C19, maar CYP3A4 en CYP2C9 kunnen betrokken zijn; T _{1/2} 12-14 uur	30% lagere spiegels: CBZ, PB, PHT	Voorgesteld 3-10 mg/l
Lamotrigine	Lineair; 66% EW-binding; vrijwel volledig omgezet in lever m.n. door UGT1A4, maar UGT1A1 en UGT2B7 dragen bij; T _{1/2} 15-35 uur	Hogere spiegels door FBM en m.n. VPA (±50%); lagere spiegels door OXC, CBZ, PB, PHT en door oestrogeencomponent van orale anticonceptiva	2-15 mg/l
Levetiracetam	Lineair; 3% EW-binding; 30% omgezet in lever m.n. hydrolyse; T _{1/2} 6-8 uur	20-30% lagere spiegels door OXC, CBZ, PB en PHT	5-25 mg/l
Oxcarbazepine	Lineair; 40% EW-binding; snel en volledig omgezet naar 1-hydroxycarbamazepine; T _{1/2} van 10-hydroxycarbamazepine is 8-15 uur	15-35% lagere spiegels door CBZ, PB en PHT	10-35 mg/l
Perampanel	Lineair; 98% EW-binding; vrijwel volledige omzetting in lever door CYP3A4; T _{1/2} 48 uur	Lagere spiegels door OXC, CBZ, TPM en PHT	Voorgesteld 0,18-0,98 mg/l
Pregabaline	Lineair; 0% EW-binding; volledige renale klaring; T _{1/2} 5-7 uur	Lagere spiegels bij GBP en PHT	Voorgesteld 2-8 mg/l
Topiramaat	Lineair; 20% EW-binding; 50% omgezet in lever door niet-geïdentificeerde CYP-enzymen; T _{1/2} 20-30 uur	Lagere spiegels door OXC, CBZ, PB, PHT, VPA	2-20 mg/l
Zonisamide	Lineair; 40% EW-binding; omzetting in lever door acetylatie en reductie door CYP3A4; T _{1/2} 50-70 uur	Lagere spiegels door CBZ, PB en PHT	Voorgesteld 10-40 mg/l

CBZ=carbamazepine, PHT=fenytoïne, PB=fenobarbital, BRV=brivaracetam, FBM=felbamaat, VPA=valproïnezuur, OXC=oxcarbazepine, TPM=topiramaat, GBP=gabapentine.

Het risico op geneesmiddelgeïnduceerde huiduitslag is relatief hoog bij lamotrigine.⁴³ Daarom wordt de dosering bij de start van dit middel langzaam opgebouwd. Dit geldt in het bijzonder als patiënten reeds valproïnezuur gebruiken. Het toevoegen van lamotrigine aan valproïnezuur kan ook tot een toename van de door valproïnezuur geïnduceerde tremor van de handen leiden.⁴⁴

Verder brengen de meeste nieuwe anti-epileptica enig risico op stemmings- en gedragsmatige verandering met zich mee. Er zijn echter verschillen in de frequentie van optreden: in een review werd geconcludeerd dat het risico op psychiatrische en gedragsmatige bijwerkingen het hoogst was bij levetiracetam en zonisamide en het laagst bij gabapentine, lamotrigine en oxcarbazepine.⁴⁵ In een andere review luidde de slotsom dat er een verhoogd risico op agressief gedrag is bij gebruik van levetiracetam, perampanel, topiramaat en zonisamide.⁴⁶ Bij patiënten met gedragsmatige bijwerkingen van levetiracetam kan worden overwogen te switchen naar het gerelateerde brivaracetam.^{47,48}

Er zijn relatief weinig publicaties waarin de cognitieve effecten van de nieuwe anti-epileptica zijn vergeleken. De meeste nieuwe middelen lijken een beperkt effect te hebben op de cognitie, maar topiramaat en zonisamide zijn middelen die op dit gebied wel negatieve effecten hebben.⁴⁹⁻⁵¹

FARMACOKINETIEK

De meeste nieuwe anti-epileptica hebben een lineaire kinetiek. Er zijn verschillen in de manier van klaring; door de lever en/of door de nier. De belangrijkste farmacokinetische gegevens staan samengevat in Tabel 4.⁵²⁻⁵⁴

Alle nieuwe anti-epileptica in de tabel, dus ook levetiracetam en lacosamide, hebben lagere bloedspiegels bij gelijktijdig gebruik van de enzyminducerende anti-epileptica carbamazepine, fenytoïne en fenobarbital. De mate waarin de bloedspiegels verlaagd zijn, kan verschillen.

Voor de nieuwste middelen is er nog weinig literatuur die vastgestelde referentiewaarden voor de bloedspiegels van deze middelen onderbouwt. In het algemeen geeft de onder-

grens van de referentiewaarden de bloedspiegelwaarde aan die de meeste patiënten nodig hebben om effect van het middel te hebben; bij spiegels boven de bovengrens van de referentiewaarden is er een grote kans op bijwerkingen. Dit betekent overigens niet dat patiënten met een spiegel onder de bovengrens geen bijwerkingen kunnen krijgen.

Bloedspiegelbepalingen zijn geïndiceerd voor het controleren van de compliance bij onvoldoende effect ondanks een gangbare onderhoudsdosis, bij polyfarmacie en voor monitoring van bloedspiegels tijdens zwangerschap. Het checken van de bloedspiegels tijdens de zwangerschap geldt in het bijzonder bij gebruik van lamotrigine en oxcarbazepine; bij deze middelen adviseert de richtlijn *Epilepsie* maandelijks de spiegel te controleren en bij een te sterke daling van de bloedspiegels de dosering preventief te verhogen.¹ Voor de overige anti-epileptica geldt dat de bloedspiegels over het algemeen minder sterk dalen.⁵⁵ Dit geldt echter niet voor levetiracetam, waarbij de bloedspiegels tijdens de zwangerschap ook significant kunnen afnemen. In een recente studie werden 59 patiënten die levetiracetam gebruikten tijdens hun zwangerschap gevolgd. Ongeveer 30% van de levetiracetam-bloedspiegels bleek lager te zijn dan de referentiewaarden.⁵⁶ Op basis van deze gegevens en de verdere literatuur lijkt routinematig monitoren van de levetiracetambloedspiegels tijdens de zwangerschap (1 keer in de 1-2 maanden) aan te bevelen.

Voor de nieuwe anti-epileptica brivaracetam, lacosamide en perampanel zijn nog onvoldoende gegevens over verandering in bloedspiegels tijdens zwangerschap. Voor deze middelen geldt dat het checken van de compliance momenteel de enige indicatie is voor het bepalen van bloedspiegels.¹

GEBRUIK BIJ SPECIALE PATIËNTENGROEPEN

Over het gebruik van de nieuwe anti-epileptica bij vormen van gegeneraliseerde epilepsie, zoals absence-epilepsie en juveniele myoclonusepilepsie, is nog relatief weinig vergelijkend onderzoek gedaan. In een grote studie werden kinderen met absence-epilepsie gerandomiseerd naar ethosuximide, lamotrigine of valproïnezuur. Lamotrigine bleek op korte (16 weken) en lange termijn minder werkzaam te zijn dan de andere 2 middelen.^{57,58} Er waren verschillen voor wat betreft uitvallers vanwege bijwerkingen. Er zijn kleinere studies, deels retrospectief, waarin aanwijzingen zijn gevonden dat levetiracetam, perampanel, topiramaat en zonisamide effectief zijn bij gegeneraliseerde epilepsiesyndromen.⁵⁹⁻⁶⁴

Het gebruik van anti-epileptica bij vrouwen staat meer onder de aandacht, vanwege de risico's op aangeboren afwijkingen

en de negatieve effecten op de cognitie van kinderen van wie de moeder valproïnezuur gebruikte tijdens de zwangerschap.⁶⁵ De richtlijn voor het gebruik van dit middel bij vrouwen van vruchtbare leeftijd zijn dan ook aangescherpt. Het gebruik moet worden vermeden en voorschrijvers moeten patiënten uitgebreid informeren over de risico's.¹

Duidelijkheid over de risico's op aangeboren afwijkingen van nieuwe anti-epileptica ontstaat pas in de loop van jaren door het registreren van uitkomsten in zwangerschapsregisters. Voor wat betreft teratogene risico's vallen de nieuwe anti-epileptica levetiracetam, lamotrigine en oxcarbazepine in de categorie die een laag risico geven.⁶⁶ Topiramaat geeft een hoger risico dan levetiracetam en lamotrigine.⁶⁷ Hierbij moet worden aangetekend dat het teratogene risico van lamotrigine dosisafhankelijk is (risico bij doseringen boven 300 mg/dag duidelijk hoger dan bij doseringen onder 300 mg/dag). Over de andere middelen zijn nog onvoldoende gegevens beschikbaar. Het gebruik van de enzyminducerende middelen oxcarbazepine en topiramaat heeft effect op de betrouwbaarheid van orale anticonceptiva. Gebruik van orale anticonceptiva in combinatie met lamotrigine leidt tot lagere bloedspiegels tijdens de pilweken.^{68,69} Adviezen over het gebruik van anticonceptie in combinatie met nieuwe anti-epileptica is te vinden in de richtlijn.¹

Oudere patiënten lijken gevoeliger te zijn voor de bijwerkingen van anti-epileptica.^{44,70} In de praktijk betekent dit dat lagere doseringen/bloedspiegels reeds effectief kunnen zijn. Het advies luidt om anti-epileptica langzamer te introduceren en lagere initiële onderhoudsdoseringen te gebruiken, om uitval vanwege bijwerkingen te voorkomen. Er zijn meerdere gerandomiseerde onderzoeken gedaan naar de effectiviteit van nieuwe anti-epileptica bij ouderen met nieuw-gediagnosticeerde epilepsie. Levetiracetam en lamotrigine presteerden in deze onderzoeken beter dan carbamazepine en/of gabapentine.⁷¹⁻⁷⁵ Over het gebruik van de andere nieuwe anti-epileptica bij ouderen zijn nog onvoldoende gegevens voorhanden.

CONCLUSIE

De nieuwe anti-epileptica hebben een duidelijke vooruitgang gebracht voor wat betreft de medicamenteuze behandeling van epilepsie. De nieuwe middelen zijn niet per se effectiever dan de oudere middelen, maar door de combinatie van een goede werkzaamheid en minder bijwerkingen slaat de balans bij de keuze uit de verschillende anti-epileptica inmiddels vaak door naar de nieuwe middelen.

Bij de behandeling van nieuw-gediagnosticeerde focale epilepsie zijn 2 nieuwe middelen inmiddels eerste keuze, namelijk levetiracetam en lamotrigine. Indien daar argumenten

AANWIJZINGEN VOOR DE PRAKTIJK

- 1 De afgelopen 25 jaar is het arsenaal aan anti-epileptica meer dan verdubbeld.**
- 2 Vanwege de goede werkzaamheid in combinatie met minder bijwerkingen zijn lamotrigine en levetiracetam eerste keuze bij de behandeling van focale epilepsie.**
- 3 Deze 2 middelen zijn ook de eerste keuze bij de behandeling van vrouwen met epilepsie op de vruchtbare leeftijd en van ouderen met epilepsie.**
- 4 Andere nieuwe middelen zijn voornamelijk middelen van tweede keuze.**

voor zijn, bijvoorbeeld in verband met de voorgeschiedenis of comedicaatie, kan ook worden gekozen voor carbamazepine, oxcarbazepine of valproïnezuur als middel van eerste keuze. Levetiracetam en lamotrigine zijn, naast valproïnezuur, ook middelen van eerste keuze bij volwassenen met tonisch-clonische aanvallen in het kader van gegeneraliseerde epilepsie (lamotrigine niet als er ook sprake is van myoclonieën). Voor valproïnezuur geldt terughoudendheid ten aanzien van het gebruik bij vrouwen van vruchtbare leeftijd. De andere nieuwe middelen hebben voornamelijk een plaats als tweedelijnsmiddel bij focale en eventueel gegeneraliseerde epilepsie. Dit heeft enerzijds te maken met gebrek aan gerandomiseerd onderzoek waarin deze middelen zijn vergeleken met eerstelijnsmiddelen bij patiënten met nieuw-geïdiagnosticeerde epilepsie. Anderzijds kan het ook te maken hebben met een lagere werkzaamheid of met hun bijwerkingenprofiel.

Gezien het gunstige profiel wat betreft teratogeniteit zijn lamotrigine en levetiracetam middelen van eerste keuze bij vrouwen op de vruchtbare leeftijd. Dezelfde 2 middelen zijn bewezen effectiever dan carbamazepine bij oudere patiënten met nieuw-geïdiagnosticeerde epilepsie.

Het is voornamelijk onduidelijk wat de komst van de nieuwe middelen betekent voor het percentage aanvalsvrije patiënten, met andere woorden, wat de impact van de nieuwe middelen is op de prognose van epilepsie. Na falen van 2 middelen vanwege onvoldoende werkzaamheid kunnen andere middelen, als monotherapie of wellicht eerder in combinatie, nog tot aanvalsvrijheid leiden. De kans op aanvalsvrijheid wordt echter lager naarmate er meer middelen onvoldoende werkzaam zijn gebleken.

REFERENTIES

1. Nederlandse Vereniging voor Neurologie. Richtlijn Epilepsie. 2018. Beschikbaar via: <https://epilepsie.neurologie.nl/cmssite/index.php>
2. Baulac M, et al. *Lancet Neurol* 2017;16:43-54.
3. Brodie MJ, et al. *Lancet* 1995;345:476-9.
4. Brodie MJ, et al. *Neurology* 2007;68:402-8.
5. Trinka E, et al. *J Neurol Neurochir Psychiatry* 2013;84:1138-47.
6. Christe W, et al. *Epilepsy Res* 1997;26:451-60.
7. Privitera MD, et al. *Acta Neurol Scand* 2003;107:165-75.
8. Marson AG, et al. *Lancet* 2007;369:1000-15.
9. Marson AG, et al. *Lancet* 2007;369:1016-26.
10. Kwan P, et al. *Lancet Neurol* 2011;10:881-90.
11. Rosenow F, et al. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2012;83:1093-8.
12. Ryvlin P, et al. *Epilepsia* 2014;55:47-56.
13. Halasz P, et al. *Epilepsia* 2009;50:443-53.
14. Matsuo F, et al. *Neurology* 1993;43:2284-91.
15. Cereghino JJ, et al. *Neurology* 2000;55:236-42.
16. Barcs G, et al. *Epilepsia* 2000;41:1597-607.
17. Arroyo S, et al. *Epilepsia* 2004;45:20-7.
18. Krauss GL, et al. *Neurology* 2012;78:1408-15.
19. Faught E, et al. *Neurology* 1996;46:1684-90.
20. Faught E, et al. *Neurology* 2001;57:1774-9.
21. Boodia PN, et al. *Br J Clin Pharmacol* 2013;76:649-67.
22. Otoul C, et al. *Clin Neuropharmacol* 2005;28:72-8.
23. Slater J, et al. *Epilepsy Res* 2018;143:120-9.
24. Zaccara G, et al. *Eur J Clin Pharmacol* 2014;70:647-54.
25. Deckers CL, et al. *Epilepsia* 2000;41:1364-74.
26. Margolis JM, et al. *JAMA Neurol* 2014;71:985-93.
27. Sake JK, et al. *CNS Drugs* 2010;24:1055-68.
28. Villanueva V, et al. *Epilepsy Behav* 2012;23:298-304.
29. Kwan P, et al. *New Engl J Med* 2000;342:314-9.
30. Chen Z, et al. *JAMA Neurol* 2018;75:279-86.
31. Choi H, et al. *Epilepsia* 2016;57:1152-60.
32. Luciano AL, et al. *Ann Neurol* 2007;62:375-81.
33. Makinen J, et al. *Epilepsy Res* 2017;132:15-20.
34. Schiller Y, et al. *Neurology* 2008;70:54-65.
35. Bonnett LJ, et al. *Neurology* 2014;83:552-60.
36. Semah F, et al. *Neurology* 1998;51:1256-62.
37. Stephen LJ, et al. *Epilepsia* 2001;42:357-62.
38. Zaccara G, et al. *Eur J Clin Pharmacol* 2017;73:811-7.
39. Zaccara G, et al. *Seizure* 2008;17:405-21.
40. Besag FM, et al. *Epilepsia* 1998;39:183-7.
41. Novy J, et al. *Epilepsy Behav* 2011;20:20-3.
42. Sisodiya SM, et al. *Epilepsy Res* 2002;48:217-9.

43. Arif H, et al. *Neurology* 2007;68:1701-9.
44. Arif H, et al. *Epilepsia* 2011;52:1905-13.
45. Chen B, et al. *Epilepsy Behav* 2017;76:24-31.
46. Brodie MJ, et al. *Pharmacol Rev* 2016;68:563-602.
47. Hirsch M, et al. *Seizure* 2018;61:98-103.
48. Steinig I, et al. *Epilepsia* 2017;58:1208-16.
49. Arif H, et al. *Epilepsy Behav* 2009;14:202-9.
50. Meador KJ. *Epilepsy Res* 2006;68:63-7.
51. Park SP, et al. *Epilepsy Behav* 2008;12:102-8.
52. Patsalos PN, et al. *Ther Drug Monit* 2018;40:526-48.
53. Stockis A, et al. *Epilepsy Res* 2015;113:19-27.
54. Svendsen T, et al. *Neurochem Res* 2017;42:2077-83.
55. Tomson T, et al. *Epilepsia* 2013;54:405-14.
56. Berlin M, et al. *Ther Adv Chronic Dis* 2019;10:2040622319851652.
57. Cnaan A, et al. *Neurology* 2017;88:182-90.
58. Glauser TA, et al. *N Engl J Med* 2010;362:790-9.
59. Chowdhury A, et al. *Epilepsy Res* 2016;119:62-6.
60. Levisohn PM, et al. *Epilepsy Behav* 2007;10:547-52.
61. Sala-Padro J, et al. *Clin Neuropharmacol* 2016;39:299-301.
62. Velizarova R, et al. *Epilepsy Res* 2014;108:1263-6.
63. Verrotti A, et al. *Dev Med Child Neurol* 2008;50:850-3.
64. Villanueva V, et al. *Epilepsia* 2018;59:1740-52.
65. Meador KJ, et al. *Lancet Neurol* 2013;12:244-52.
66. Tomson T, et al. *Lancet Neurol* 2018;17:530-8.
67. Weston J, et al. *Cochrane Database Syst Rev* 2016;11:CD010224.
68. Herzog AG, et al. *Neurology* 2009;72:911-4.
69. Wegner I, et al. *Neurology* 2009;73:1388-93.
70. Ramsay RE, et al. *Neurology* 2004;62(5 Suppl 2):S24-9.
71. Brodie MJ, et al. *Epilepsy Res* 1999;37:81-7.
72. Rowan AJ, et al. *Neurology* 2005;64:1868-73.
73. Saetre E, et al. *Epilepsia* 2007;48:1292-302.
74. Pohlmann-Eden B, et al. *BMC Neurol* 2016;16:149.
75. Werhahn KJ, et al. *Epilepsia* 2015;56:450-9.