

Medicamenteuze behandeling van de oudere patiënt met epilepsie

De diagnosestelling van epilepsie bij de oudere patiënt is minder voor de hand liggend omdat de oorzaak (onderliggende etiologie) en het klinische beeld af kunnen wijken. De medicamenteuze behandeling van deze patiënten vereist daarom speciale aandacht. De balans tussen effectiviteit en bijwerkingen bij ouderen, veranderingen in farmacokinetiek en -dynamiek, co-morbiditeit en polyfarmacie beïnvloeden de keuze en dosering van het anti-epilepticum.

Na cerebrovasculaire ziekte en dementie is epilepsie de meest voorkomende neurologische ziekte onder oudere patiënten (meestal gedefinieerd als ouder dan 60 jaar of ouder dan 65 jaar). De incidentie en prevalentie van epilepsie op latere leeftijd zal gezien de demografische veranderingen in de bevolking geleidelijk verder stijgen.

Balans effectiviteit en bijwerkingen

Er is meestal sprake van een focale epilepsie bij nieuw gediagnosticeerde epilepsie op latere leeftijd. Dit heeft in principe invloed op de keuze van het anti-epilepticum. De richtlijn epilepsie van de Nederlandse Vereniging van Neurologie (<https://epilepsie.neurologie.nl>) geeft de voorkeur aan levetiracetam (LEV) en lamotrigine (LTG) voor de behandeling van epilepsie bij ouderen. Twee recente meta-analyses geven geen aanleiding dit te veranderen. In een meta-analyse van Lezaic et al. (2019) worden achtien studies met twaalf anti-epileptica vergeleken en komt naar voren dat LTG beter wordt verdragen dan carbamazepine (CBZ). Daarbij heeft LTG een beperkter negatief effect op cognitie bij oudere patiënten en is er mogelijk een stabiliserend effect op de stemming. Anderzijds was de kans op aanvalsvrijheid kleiner bij gebruik van LTG ten opzichte van LEV. LEV kan echter ook op oudere leeftijd tot potentieel zeer hinderlijke bijwerkingen leiden, zoals concentratieklachten, depressie en gedragsveranderingen (agressie). In een meta-analyse van Lattanzi et al. (2019) werden vijf randomised controlled trials (RCT) gericht op oudere patiënten met een nieuw gediagnosticeerde epilepsie vergeleken. De onderzochte anti-epileptica (monotherapie) waren CBZ, fenytoïne (PHT), gabapentine (GBP), lacosamide (LCM), LTG, LEV en valproaat (VPA). Hoewel geen significant verschil in aanvalsvrijheid bij zes en twaalf maanden, gaven LEV, LTG en LCM de grootste kans op aanvalsvrijheid. CBZ werd slechter verdragen.

Voor de toepassing van nieuwere anti-epileptica zoals LCM, brivaracetam (BRV) en perampanel (PMP) bij de oudere patiënt met epilepsie zijn slechts beperkte gegevens beschikbaar, omdat oudere patiënten ondervertegenwoordigd zijn in RCT's.

LCM heeft reeds een plaats in de richtlijn epilepsie van de NvN. Deze keuze wordt mede ondersteund door de eerder genoemde meta-analyse (Lattanzi et al., 2019). De beschikbare data bij ouderen suggereren een goede effectiviteit en vergelijkbaar bijwerkingenprofiel als bij de jongere patiënten. Gegevens over de effecten van LCM op de cognitie, stemming en *quality of life* van ouderen zijn echter zeer gering. In verband met mogelijk cardiale bijwerkingen (verlenging PR interval, AV block) kan voor start met LCM een ECG gemaakt worden. LCM geeft nauwelijks interacties met andere geneesmiddelen en is ook in een stroop en intraveneuze toedieningsvorm beschikbaar (Rohracher et al., 2021).

De beperkte gegevens over de toepassing van BRV bij ouderen laten een goede balans tussen effectiviteit en bijwerkingen zien. De meest gerapporteerde bijwerkingen waren hoofdpijn, paresthesiën en somnolentie. Gegevens over de effecten op cognitie ontbreken echter. BRV heeft een laag interactiepotentiël. Er zijn tevens drank en een intraveneuze toedieningsvorm beschikbaar (Rohracher et al., 2021).

Ook de zeer beperkte gegevens over gebruik van PMP bij ouderen laten bemoedigende resultaten zien op zowel het gebied van effectiviteit als verdraagzaamheid. De meest gerapporteerde bijwerkingen zijn duizeligheid en somnolentie. Evenals bij volwassenen wordt derhalve aanbevolen PMP voor de nacht in te nemen. Men dient ook alert te zijn op gedragsmatige bijwerkingen. De eenmaaldaagse toediening kan de therapietrouw bevorderen (Rohracher et al., 2021). Aangezien PMP grotendeels gemetaboliseerd

wordt door CYP₃A₄, kan de concentratie beïnvloed worden door comedatie die dit enzym remt of induceert. Het heeft derhalve een minder gunstig interactieprofiel dan LCM en BRV. Er is ook een suspensie beschikbaar.

Voor een nauwkeurige plaatsbepaling van deze anti-epileptica ten opzichte van de huidige eerste keuze anti-epileptica uit de richtlijn (LEV en LTG) is meer onderzoek nodig, bij voorkeur RCT's, die gericht zijn op oudere mensen met epilepsie. Deze onderzoeken worden onder andere bemoeilijkt door de heterogeniteit onder ouderen met epilepsie vooral met betrekking tot etiologie, zoals neurodegeneratieve en cerebrovasculaire ziekten.

Farmacokinetiek en farmacodynamiek

Door fysiologische en pathofysiologische veranderingen bij veroudering kunnen de farmacokinetiek (wat doet het lichaam met het geneesmiddel) en -dynamiek (wat doet het geneesmiddel met het lichaam) veranderen.

De belangrijkste farmacokinetische verandering bij veroudering is afname van de nierfunctie. Het verschil in achteruitgang van de nierfunctie tussen patiënten is echter groot (Bootsma et al., 2019). Bij onveranderd renaal geklaarde anti-epileptica (GBP, pregabaline (PGB)) en anti-epileptica die grotendeels onveranderd renaal worden geklaard (LEV, topiramaat (TPM), beide ca 66%), dient men er bij een verminderde nierfunctie alert op te zijn dat het middel langzamer uit het lichaam wordt verwijderd en er dus een lagere dosering nodig is (www.knmpkennisbank.nl). Daarnaast dient in dat geval de nierfunctie blijvend gecontroleerd te worden, aangezien verdere afname kan leiden tot een toename van bijwerkingen. Zo is een nierfunctiestoornis een risicofactor voor het ontstaan van (niet-epileptische) myoclonieën bij gebruik van GBP en PGB (Desai et al., 2019).

Vermindering van de nierfunctie kan ook bij middelen die voor minder dan de helft onveranderd renaal geklaard worden tot een klinisch relevante toename van de spiegel leiden (zoals LCM, oxcarbazepine (OXC) en zonisamide (ZNS)). Bij CBZ kan een toename van de epoxide metaboliet leiden tot een toename van bijwerkingen (www.knmpkennisbank.nl).

De schatting van de nierfunctie wordt veelal berekend met de MDRD- of de CKD-EPI formule. Men dient er rekening mee te houden dat beide formules uitgaan van een standaard normaal gewicht (lichaamsoppervlakte van 1.73m²) en het werkelijke gewicht niet meenemen bij de berekening. Als er sprake is van ondergewicht, wordt hierdoor de nierfunctie met beide formules overschat. In dat geval is het beter om de creatinineklaring te schatten met behulp van de Cockcroft-Gault formule. Deze formule houdt er wel rekening mee dat de gemeten creatininespiegel hoort bij een laag lichaamsgewicht. De formules, inclusief

een verwijzing naar de achtergrondinformatie van de formules en rekenmogelijkheden zijn terug te vinden op <https://www.knmp.nl/rekenmodules>.

De lever heeft een grote overcapaciteit om geneesmiddelen te metaboliseren. Veroudering lijkt geen klinisch relevant effect te hebben op het geneesmiddelmetabolisme door de lever. Pas wanneer een chronische leverziekte gevorderd is tot cirrose, zijn de veranderingen dermate groot dat dosisaanpassingen noodzakelijk kunnen zijn (Weersink et al., 2020). In dat geval dient niet gekozen te worden voor anti-epileptica die uitgebreid gemetaboliseerd worden in de lever zoals CBZ, PHT en VPA. Voorzichtigheid is geboden voor anti-epileptica die deels worden gemetaboliseerd door de lever. Overleg zo nodig met een apotheker of klinisch farmacoloog.

Ten gevolge van bijvoorbeeld ziekte, ondervoeding of lever- en nierfunctiestoornissen kan hypoalbuminemie optreden. Dit kan klinisch relevante gevolgen hebben voor anti-epileptica die sterk aan plasma-eiwitten gebonden zijn zoals PHT, VPA en PMP. Een toename van de vrije (werkzame) fractie kan bij deze middelen leiden tot toxiciteit (bij een totaalspiegel in het therapeutisch gebied) (Kemper et al., 2007; Ruiten-Visser et al., 2018). Ter verduidelijking, indien normaliter slechts 5% ongebonden (en dus werkzaam) is, betekent een vrije fractie van 10% ten gevolge van hypoalbuminemie direct een toename van 100% van de werkzame hoeveelheid van het anti-epilepticum. Het is nooit aangetoond dat het bepalen van bloedspiegels van anti-epileptica leidt tot een betere behandeling.

Bloedspiegels kunnen echter wel een beeld geven van de invloed van farmacokinetische veranderingen in de tijd. Het (regelmatig) bepalen van een individuele therapeutisch waarde, dus een bloedspiegel (dalspiegel) wanneer de patiënt goed is ingesteld, kan ook helpen bij de interpretatie van verandering van het klinisch beeld.

Er is weinig onderzoek verricht naar het effect van veroudering op de farmacodynamiek. Bij veroudering neemt voor veel receptoren de receptor-dichtheid af en de receptor-affiniteit toe. Ouderen zijn in het algemeen gevoeliger voor de effecten en bijwerkingen van medicatie. Dit geldt zeker ook voor anti-epileptica (Bootsma et al., 2019). Bovenstaande farmacokinetische en -dynamische veranderingen vragen een langzame titratie (*start slow*) en een lagere einddosering (*stay low*). Over het algemeen wordt een halvering van het titratieschema geadviseerd en de uiteindelijke dosering zou ook halverwege die van de jongere patiënt uit kunnen komen.

Co-morbiditeit en bijwerkingen

Mensen met epilepsie hebben een verhoogd risico op co-morbiditeit op verschillende terreinen, die vrijwel allen worden versterkt op latere leeftijd. Voorbeelden hiervan

zijn cognitieve, psychische, psychosociale en systemische co-morbiditeit. Bij de keuze van een anti-epilepticum dient rekening gehouden te worden met de co-morbiditeit. Bijwerkingen kunnen een positief, negatief of neutraal effect hebben op de co-morbiditeit. In Sen et al. (2020) is een tabel opgenomen met een overzicht van de specifieke overwegingen waarmee rekening gehouden dient te worden bij het voorschrijven van individuele anti-epileptica aan ouderen. Deze tabel is volgens ons goed bruikbaar in de klinische praktijk.

Bijna de helft van de patiënten met een hoge leeftijd bleek al voor de start met één anti-epilepticum stoornissen in de executieve functies te hebben (Witt et al., 2014). Bij deze kwetsbare groep heeft het de voorkeur anti-epileptica die de cognitieve negatieve beïnvloeden te vermijden (CBZ, topiramaat (TPM), ZNS, VPA) (Griffith HR et al., 2006). Het hebben van (ongecontroleerde) epileptische aanvallen leidt zeer vaak ook tot cognitieve achteruitgang, waarbij er geen scherp onderscheid kan worden gemaakt tussen de negatieve effecten van de epilepsie zelf en de bijwerkingen van gebruik van de anti-epileptica. Ten aanzien van de behandeling van epilepsie bij patiënten met de ziekte van Alzheimer is er nog weinig doorslaggevend bewijs. Een zeer recente klinische trial naar het gebruik van LEV bij patiënten met de ziekte van Alzheimer toonde ongeacht optreden van epileptiforme afwijkingen geen verbetering in cognitief functioneren (Vossel et al., 2021).

Over psychiatrische co-morbiditeit bij oudere patiënten met epilepsie is weinig bekend. In een beperkte *case-control* studie (Haut et al., 2009) werden hogere scores voor zowel depressie als angst gezien bij oudere patiënten met epilepsie ongeacht gebruik van anti-epileptica. Psychosociale effecten omvatten op latere leeftijd onder andere eenzaamheid/isolatie, stigma en beperkingen in autonomie, waardoor keuze van een anti-epilepticum beïnvloed kan worden. Denk hierbij aan beperkte therapietrouw bij eenzaamheid (vergeten van medicatie, verlies van overzicht) en beperkingen in rijgeschiktheid bij bepaalde anti-epileptica.

Systematische co-morbiditeit

Systemische co-morbiditeit komt vaker voor bij de oudere patiënt met epilepsie, waardoor de keuzemogelijkheid van een anti-epilepticum beperkt is. Een voorbeeld hiervan zijn natriumkanalblockers die de kans op cardiale ritmestoornissen vergroten. Hier moet aan worden toegevoegd dat het risico op cardiovasculaire ziekte ook wordt verhoogd door gebruik van een enzyminducerend anti-epilepticum ten gevolge van dyslipidemie. CBZ en OXC vergroten ook de kans op hyponatriëmie bij gebruik van een diureticum voor cardiovasculaire ziekte. In maart 2021 werd door de

Food and Drug Administration (FDA) een veiligheidswaarschuwing uitgebracht in verband met een verhoogd risico op hartritmestoornissen bij gebruik van LTG bij mensen met een cardiovasculaire ziekte.

Daarnaast leidt gebruik van verschillende anti-epileptica, vooral de anti-epileptica met een sterk enzyminducerend effect, tot een afname in botmineraaldichtheid, wat in combinatie met vallen (door epilepsie dan wel door bijwerkingen van gebruikte anti-epileptica of andere medicatie) leidt tot een verhoogd fractuurrisico. Vitamine D supplementie wordt geadviseerd, echter er ontbreken strikte richtlijnen met betrekking tot de hoeveelheid en toedieningsduur hiervan.

Door het frequenter optreden van systemische co-morbiditeit en meestal bijbehorende polyfarmacie is er een verhoogde kans op interacties tussen anti-epileptica en andere medicatie. Anti-epileptica met sterk enzyminducerende eigenschappen (CBZ, PHT, fenobarbital (PB), primidon (PRM)) kunnen het metabolisme van veel geneesmiddelen versnellen, waaronder kritische medicatie als anti-stollingsmedicatie, oncolytica en immunosuppressiva, psychofarmaca, antimicrobiële middelen en anti-aritmica. Na starten met toediening van een enzyminducerend middel, duurt het enkele weken tot het enzyminducerend effect maximaal is. Na staken duurt het ook weer enkele weken tot het inducerend effect helemaal verdwenen is. Dit maakt het instellen op een combinatie met een interacterend middel erg lastig. Bij enzymremming, zoals bijvoorbeeld remming van het enzym CYP2C9 door VPA, vindt de remming direct plaats. Na staken van de remmer, stopt de remming ook vrijwel direct (uiteraard mede afhankelijk van de halfwaardetijd van het remmende middel). Aangezien veel anti-epileptica in meer of mindere mate gemetaboliseerd worden door enzymen, kan de concentratie van verschillende anti-epileptica ook zelf beïnvloed worden door enzyminducerende/remmende comedicatie.

Bij de start van toediening van een enzyminducerend of -remmend middel gaan alarmbellen af in de elektronische voorschrijfsystemen en bij de apotheek, bij staken echter niet. Het staken van een middel wordt ook niet altijd direct vermeld of opgemerkt. Dit kan leiden tot ongewenste situaties, zoals het optreden van extrapyramidale bijwerkingen na staken van CBZ bij een patiënt die ingesteld was op de combinatie CBZ met risperidon (Takahashi et al., 2001). Daarom wordt geadviseerd om bij staken van een middel, dit ook ALTIJD duidelijk op het recept te vermelden. Ook kan de apotheker worden gevraagd of het staken van het betreffende inducerende of remmende middel invloed heeft op de comedicatie.

Indien sprake is van polyfarmacie kan behandeling met één van de nieuwere anti-epileptica, waarvoor vooralsnog

weinig tot geen drug-drug interacties bekend zijn, zeker overwogen worden (Motika et al., 2016).

Conclusie

Over de effectiviteit en bijwerkingen van anti-epileptica bij ouderen zijn beperkte gegevens beschikbaar. Men dient rekening te houden met farmacokinetische en -dynamische veranderingen, co-morbiditeit en polyfarmacie. LEV en LTG zijn een goede eerste keuze. Vanwege de slechte verdraagzaamheid, hoge kans op geneesmiddelinteracties en metabole bijwerkingen dienen de sterk enzyminducerende anti-epileptica vermeden te worden. Ondanks beperkt beschikbare gegevens kunnen LCM en BRV, mede gezien het gunstige farmacokinetische- en interactieprofiel, een goede keuze na LEV en LTG zijn. Om het risico op bijwerkingen zo laag mogelijk te houden geldt *start slow en stay low*.

Referenties

- Bootsma JEM, Cornelissen P et al (2019). Medicamenteuze behandeling van pijn bij ouderen. *Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde* 163:D2984.
- Desai A, Kherallah Y et al (2019). Gabapentin or pregabalin induced myoclonus: A case series and literature review. *Journal of Clinical Neuroscience* 61: 225–234
- Griffith HR, Martin RC, et al (2006). Older adults with epilepsy demonstrate cognitive impairments compared with patients with amnesic mild cognitive impairment. *Epilepsy Behav* 8(1):161-8.
- Haut SR, Katz M, et al. (2009) Seizures in the elderly: impact on mental status, mood, and sleep. *Epilepsy Behav* 14(3):540-4.
- Kemper EM, Kan van HJM et al (2007). Ernstige fenytoïne-intoxicatie bij patiënten met hypoalbuminemie. *Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde* 151:138-141.
- Lattanzi S, Trinka E, et al. (2019) Antiepileptic drug monotherapy for epilepsy in the elderly: A systematic review and network meta-analysis. *Epilepsia* 60(11):2245-2254.
- Lezaic N, Gore G, et al. (2019) The medical treatment of epilepsy in the elderly: A systematic review and meta-analysis. *Epilepsia*. 60(7):1325-1340.
- Motika PV, Spencer DC. (2016) Treatment of Epilepsy in the Elderly. *Curr Neurol Neurosci Rep* 16(11):96.
- Rohracher A, Kalls G et al (2021). New anti-seizure medication for elderly patients – a critical narrative review. *Expert Opinion on Pharmacotherapy* 22: 621-634.
- Ruiter-Visser R, Dols A et al (2018). Valproïnezuurintoxicatie door misinterpretatie van plasmaspiegel. Verhoogde ongebonden fractie door nierfunctiestoornis. *Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde* 162:D2719.
- Sen A, Jette N, et al. (2020) Epilepsy in older people. *Lancet* 395(10225):735-748.
- Takahashi H, Yoshida K et al (2001). Development of parkinsonian symptoms after discontinuation of carbamazepine in patients concurrently treated with risperidone: two case reports. *Clinical Neuropharmacology* 24:358-360.
- Vossel K, Ranasinghe KG, et al. (2021) Effect of Levetiracetam on Cognition in Patients With Alzheimer Disease With and Without Epileptiform Activity: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Neurol* 27:e213310.
- Weersink RA, Drenth JPH et al (2020). Veilig voorschrijven bij levercirrose: 5 misvattingen. *Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde* 164:D4952.
- Witt JA, Werhahn KJ, et al. (2014) Cognitive-behavioral screening in elderly patients with new-onset epilepsy before treatment. *Acta Neurol Scand* 130(3):172-7.