

Epilepsie

Periodiek voor professionals

Actueel

Weg van epilepsie

Maryse van 't Klooster, Sandra van der Salm

| 3

Casuïstiek

Stretch syncope, een 'mimic' van focale epilepsie

Francis Saridin, Jorien van Hoey Smith

| 5

Verantwoorde epilepsiezorg

Begeleiding van vrouwen met epilepsie en een kindwens

Inge Brummelhuis, Ilse Wegner

| 8

Levetiracetam en zwangerschap: relatie tussen concentraties en aanvallen

Meike Schelhaas, Ilse Wegner, Mireille Edens, Elisabeth Wammes-van der Heijden, Daniel Touw, Peter ter Horst

| 14

Anti-epileptica en borstvoeding, hoe veilig is dat?

Danielle Klein Koerkamp, Carly Jansen

| 17

Ingezonden berichten

De taal van de dokter: dichterbij de patiënt?

Frans Leijten

| 22

Agenda | 23

Inspiratie

De inbreng van de overheid en de medische en maatschappelijke veranderingen in de epilepsiezorg vragen aandacht. U wilt op de hoogte blijven en uw vak goed uitoefenen. Verpleegkundigen, maatschappelijk werkers, medewerkers uit het onderwijs, (kinder)neurologen, kinderartsen, psychologen, neurochirurgen en andere professionals binnen de epilepsiezorg hebben de weg naar de Liga inmiddels gevonden.

Eén van de speerpunten van de Liga is het stimuleren van en informeren over wetenschappelijk onderzoek naar epilepsie. De Liga slaat daarbij een brug tussen wetenschap en praktijk. Speciaal voor dit doel is de Sectie Wetenschappelijk Onderzoek (SWO) opgericht. Als Ligalid kunt u

Netwerk

zich aansluiten bij de SWO. De SWO levert een vaste bijdrage aan dit blad. Het Netwerk Epilepsie Zorg (NEZ) is een netwerk bestaande uit consultants, verpleegkundigen en verpleegkundig specialisten die in diverse ziekenhuizen en gespecialiseerde centra werkzaam zijn.

Maar het Liga-lidmaatschap biedt meer:

- het vakblad 'Epilepsie'
- korting op toegang Nationaal Epilepsie Symposium
- korting op diverse internationale vakbladen

Alle informatie over de Liga, het lidmaatschap en aanmelden als lid vindt u op www.epilepsieliga.nl.

Kennis

Colofon

'Epilepsie' is een uitgave van de Nederlandse Liga tegen Epilepsie, de Nederlandse afdeling van de International League Against Epilepsy.

Eindredactie

Pauly Ossenblok (hoofdredeacteur);
Larina Mac Donald (bladmanager)

Redactie

Charlotte van Asch, Eva Brilstra,
Ingrid Daey Owens, Dederieke Festen,
Eveline Hagebeuk, Gerrit-Jan de Haan,
Govert Hoogland, Loretta van Itersson,
Maryse van 't Klooster, Richard Lazeron,
Marian Majoie, Bea Martens,
Vincent Roelfsema, Ilse van Straaten.

Aan dit nummer werkten verder mee:

Inge Brummelhuis, Mireille Edens,
Jorien van Hoey Smith, Peter ter Horst,
Carly Jansen, Danielle Klein Koerkamp,
Frans Leijten, Sandra van der Salm,
Francis Saridin, Meike Schelhaas,
Daniel Touw, Elisabeth Wammes-van der
Heijden, Ilse Wegner.

Lay-out:

studio dop, Utrecht

'Epilepsie' verschijnt vier maal per jaar via open access op website:

www.epilepsiejournal.nl. Op de website of via [deze link](#) kunt u zich aanmelden

voor de nieuwsbrief om op de hoogte te blijven van de nieuwste publicaties.

Wilt u reageren op de inhoud van dit blad? Laat dit dan binnen één maand na verschijning weten via e-mail (info@epilepsieliga.nl) aan het redactiesecretariaat. Ingezonden kopij wordt door derden beoordeeld en door de redactie, die zich het recht voorbehoudt om kopij te weigeren of in te korten.

Indien u meer informatie wenst, kunt u rechtstreeks contact opnemen met de auteur of met het redactiesecretariaat.

Redactiesecretariaat:

Nederlandse Liga tegen Epilepsie
E-mail info@epilepsieliga.nl
www.epilepsieliga.nl

De redactie is niet verantwoordelijk voor de inhoud van bijdragen die onder auteursnaam zijn opgenomen.

Niets uit deze uitgave mag zonder voorafgaande, schriftelijke toestemming van de uitgever worden overgenomen of vermenigvuldigd.

ISSN 1571 - 0408



Van de redactie

Het is regelmatig in het nieuws: de meeste medische onderzoeken zijn gericht op de zogenaamde standaardman. Spelen man-vrouw verschillen ook een rol bij het onderkennen van symptomen van epilepsie of bij de behandeling van epilepsie? Het eerste lijkt me niet waarschijnlijk, maar bij de behandeling van epilepsie spelen bij vrouwen zeker andere onderwerpen. Evident vrouwspecifiek is bijvoorbeeld de begeleiding en behandeling van vrouwen met epilepsie én een kindervens, of de begeleiding en behandeling tijdens en na een zwangerschap. In dit nummer van 'Epilepsie' alles over de precare balans tussen het toedienen van anti-aanvalsmedicatie en de invloed die dit kan hebben op het ongeboren kind. Ook aandacht voor het zorgpad 'Zwangerschap en Epilepsie' dat in het leven is geroepen om professionals voor te lichten over hoe om te gaan met epilepsie en zwangerschap. Het is vooral de professional die vrouwen kan ondersteunen bij het nemen van belangrijke beslissingen rondom zwangerschap. De rubriek 'Verantwoorde epilepsiezorg' praat u bij.

Pauly Ossenblok (hoofdredeacteur)
possenblok@sein.nl

Door: Maryse van 't Klooster (m.a.vantklooster-2@umcutrecht.nl) en Sandra van der Salm (s.m.a.vandersalm@umcutrecht.nl), Functionele Neurochirurgie & Epilepsie, Universitair Medisch Centrum Utrecht.

Weg van epilepsie

Maeike Zijlmans is per 1 april 2022 benoemd als hoogleraar 'Geavanceerde Neurofysiologie bij Epilepsiechirurgie' aan de Universiteit Utrecht. Ze werkt als neuroloog en onderzoeker bij Stichting Epilepsie Instellingen Nederland en het Universitair Medisch Centrum Utrecht. Op 15 maart 2023 sprak zij haar oratie uit, getiteld 'Weg van epilepsie'.

Waarheen leidt de weg

Onder de klanken van dit lied loopt het cortège de aula van het academiegebouw te Utrecht binnen. In de eerste passage schetst de kersverse hoogleraar waarom ze koos voor neurologie en epilepsiechirurgie in het bijzonder. 'Waarheen leidt de weg' werd gedraaid tijdens de begrafenis van een patiënt. Er was een handvol mensen aanwezig en deze krappe opkomst raakte haar omdat het liet zien hoe epilepsie levens verstoort. Voorts schetst ze haar liefde voor de hersenen en hoe epilepsie en de diagnostiek rondom epilepsiechirurgie, zoals de elektrische stimulaties bij invasief EEG, haar de mogelijkheid geeft de hersenen en dus onszelf als mens beter te begrijpen.

Filosofie van epilepsie

Bij intra-operatieve elektro-cortico-grafie speelt een basale vraag: is het nodig om te kijken naar aanvallen om te weten hoe en waar aanvallen beginnen? Het klinkt logisch om te kijken naar het zichtbare aanvalsbegin, maar wellicht is het nog logischer om in het EEG tussen aanvallen door te zoeken naar aanwijzingen waar dit signaal neigt naar instabiliteit.

Wat is epilepsie nu echt? De hoogleraar maakt een filosofisch uitstapje met als voorbeeld een ei. Parmenides zei: niets verandert echt en alles is een illusie, een ei is niet meer dan een illusie. Heraclitus zei: alles beweegt, en alles wat we zien, bestaat. Plato zei: een ei bestaat, omdat wij een idee hebben van een ei. Dat idee zit voor gebakken in ons hoofd en als we dan vervolgens een ei zien, dan zeggen we 'ah, een ei'. En Aristoteles zei: een ei is een echte entiteit en een ei bestaat omdat een ei nu eenmaal bestaat. Socrates zou alle andere mensen vragen hoe het zit.

Als Socrates de mensen zou bevragen, dan vindt de ene persoon de MRI het meest belangrijk, de ander het EEG. Er zit een beetje extra hoop in het EEG, te weten hoogfrequente oscillaties (HFOs), waarvan Parmenides zou zeggen dat het slechts illusies zijn. De gedachte is dat HFOs het gevolg zijn van uit fase vurende groepjes van

hypersynchroon vurende neuronnen. Toen deze werden ontdekt, hoopten we dat ze de letterlijke representatie van epileptisch weefsel waren. De HFO-trial leerde ons dat we HFOs tijdens een operatie kunnen zien en wellicht ook gebruiken om een afwijking af te grenzen, maar dat er ook gezonde HFOs voorkomen, bijvoorbeeld mesiotemporale. HFOs lijken dus een teken van ziek weefsel, maar of we ze zien, hangt ook af van hoe en waar we meten. Het is zoals Heraclitus redeneerde: HFOs bestaan, omdat we ze zien.

Maeike Zijlmans gelooft dat we verder moeten kijken en dat epileptisch weefsel continu een net wat ander signaal afgeeft. Hiertoe wordt terug gegrepen naar drie kenmerken van HFOs en aanvallen: 1) ze treden plots op, 2) er is spreiding door de hersenen en 3) ze zijn gevoelig voor veranderingen in de omgeving en kunnen uitgelokt worden. Deze karakteristieken zijn een leidraad voor een optimale meting en analyse van het signaal vanuit de gedachte dat zo een soort epileptische handtekening te vinden moet zijn. Deze handtekening is een concept a la Plato: het bestaat, omdat er een idee is dat het bestaat. Belangrijke stappen hierin zijn met weinig ruis en hoge densiteit meten en met stimulaties signalen uitlokken.

Artificiële intelligentie, ofwel AI, kan ook toegepast worden op het EEG signaal, door een computermodel onderscheid te laten maken tussen signaal van ziek en gezond weefsel. Het bijzondere aan AI is dat het aan de ene kant leert als een mens, maar dat het ook ziet wat wij als mensen niet zien. Na trainen van een model, kan explainable AI uitleggen waarom het model het zieke weefsel van gezond weefsel onderscheidt. Zo laat recent onderzoek zien dat een werkend AI-model met hoge frequenties voorspelt dat weefsel epileptisch is en met lage frequenties voorspelt dat ander weefsel normaal is. Het menselijke oog kijkt naar dat wat afwijkt, AI ziet ook hoe het afwijkende zich in het gezonde netwerk manifesteert. Een andere stap is het hersenzenuwnetwerk zelf nabouwen met wiskundige modellen om vervolgens

de verstoring die epilepsie geeft precies te begrijpen. Hier komen we aan bij Aristoteles: er is een harde entiteit “epilepsie”. Maeike Zijlmans hoopt door met voldoende input en rekenkracht deze te kunnen herkennen als ware entiteit.

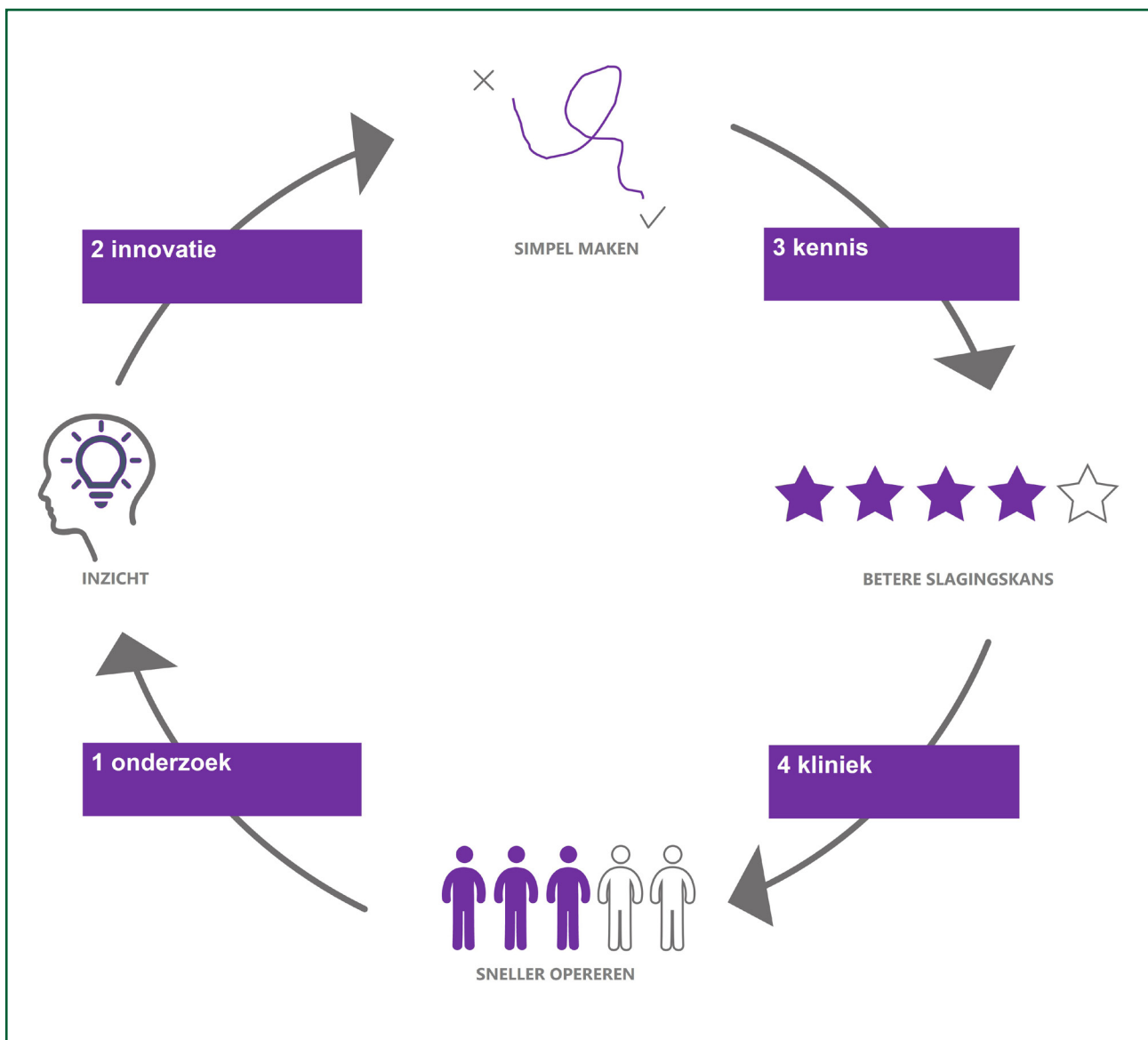
Nadat de bron van epilepsie van dichtbij kan worden waarnemen, is het van belang om ook uit te zoomen en de diagnostiek van buitenaf te verbeteren. Ook op dat terrein vinden technische ontwikkelingen plaats. Bijvoorbeeld draagbare magnetische sensoren, met minder ruis en meer meetpunten dan standaard EEG. Wellicht dan weer te combineren met prikkeling van de hersenen van buitenaf, met magnetische stimulaties.

Doorbreek de cirkel

Vooruitgang op het gebied van epilepsiechirurgie zit klem in een vicieuze cirkel (figuur 1). We hebben weinig en zeer diverse data. De ziekte en behandeling is complex

en diagnostiek varieert. We hebben niet de hulpmiddelen om data simpel weer te geven. De huidige succeskans is 60-80%. Een operatie wordt vaak als laatste redmiddel ingezet, als de ziekte juist al complex is. Daardoor blijft de hoeveelheid goed bruikbare data beperkt.

Maeike Zijlmans leerstoel ‘geavanceerde neurofysiologie bij epilepsie chirurgie’ gaat deze cirkel op vier punten aanpakken: 1) onderzoek om veel data uniform te meten en algoritmes te optimaliseren; 2) het ontwikkelen van een neurochirurgisch product om data weergave te versimpelen en klinisch te gebruiken; 3) verspreiding van kennis om toepassing te vergroten; en 4) meer operaties en dus meer data. Hiermee beoogt de leerstoel samen een positieve impuls te geven en de diagnostiek rondom epilepsiechirurgie te verbeteren om te zorgen dat focale epilepsie stopt met verstoren van levens.



Figuur 1. De vier positieve impulsen van de leerstoel ‘Geavanceerde Neurofysiologie bij Epilepsiechirurgie’.

Door: Francis Saridin en Jorien van Hoey Smith (jvhoeysmith@sein.nl), Neurologie, Stichting Epilepsie Instellingen Nederland, Zwolle.

Stretch syncope, een ‘mimic’ van focale epilepsie

Er is een brede differentiaaldiagnose voor wegrakingen, zoals vasovagale syncope, cardiale syncope, epilepsie en psychogene wegrakingen. Deze bijdrage gaat over een patiënt die werd verwezen met de vraagstelling epilepsie, bij wie er verrassend genoeg sprake bleek van een zeldzame epilepsie-*mimic*: “stretch syncope”. We nemen u mee naar de casus van deze patiënt en naar de theorieën over de onderliggende pathofysiologische mechanismen.

Stretch syncope is een stereotype, episodische verandering van het bewustzijn, die wordt geïnduceerd door het uitrekken van de romp en hyperextensie van de nek, al dan niet met een laterale rotatie van het hoofd. De symptomen kunnen lijken op die van een focale epileptische aanval met verminderde gewaarwording. Het onderliggend pathofysiologisch mechanisme van stretch syncope is nog niet bekend, de verschillende hypothesen worden hier besproken. De behandeling van stretch syncope is eenvoudig en bestaat uit psycho-educatie.

Casus

Een elfjarige jongen, met een normale ontwikkeling, presenteert zich in verband met wegrakingen, die beginnen met een niet-definieerbare sensatie, gevolgd door de drang om zich uit te rekken en te gapen. Hierna treedt een korte bewustzijnsdaling op, waarbij hij soms kortdurend schokt met de armen. Na enkele seconden komt hij weer bij, moet hij zich kortdurend heroriënteren, is hij moe, warm en/of misselijk of heeft hij hoofdpijn. De aanvalsfrequentie is drie tot vier keer per week, zonder duidelijke uitlokkende factoren. Zijn voorgeschiedenis vermeldt *breath-holding spells*. De familieanamnese is niet belast voor koortsstuipen, epilepsie of cardiale aandoeningen.

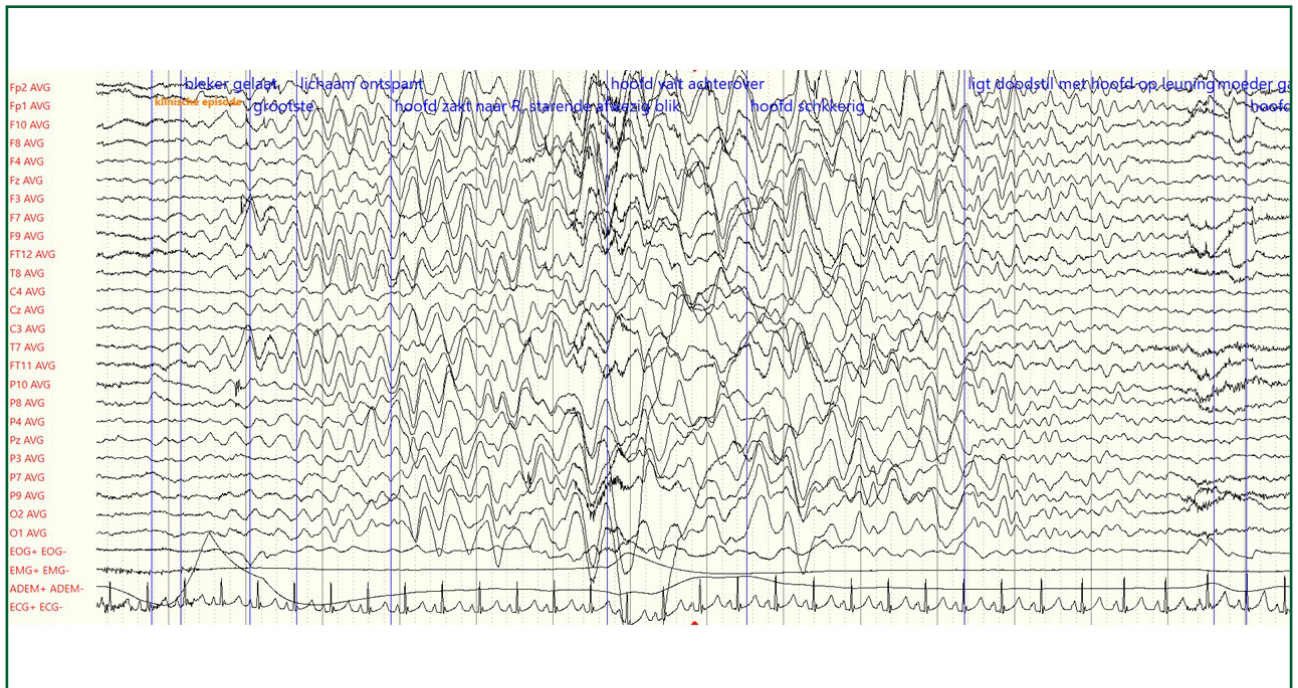
In het verwijzend ziekenhuis werd een kanteltafelonderzoek verricht, om te onderzoeken hoe de bloeddruk en de bloedsomloop worden gereguleerd bij houdingsveranderingen. Er werd een stijging van de polsfrequentie met meer dan 40 slagen per minuut vastgesteld tijdens het kantelen, zonder informatie over de bloeddrukmetingen. Patiënt kreeg aan het eind van dit onderzoek een vasovagale syncope, met bijkomende klachten die niet herkenbaar waren voor hem. Patiënt wordt verwezen naar de polikliniek van Stichting Epilepsie Instellingen Nederland (SEIN), met de vraagstelling of epilepsie de oorzaak is van zijn wegrakingen.

Beloop

Bij SEIN wordt een 24-uurs video-EEG gemaakt, dat geen (epileptiforme) afwijkingen toonde. Vanuit vaak treden er negen herkenbare en vergelijkbare klinische episoden op, wisselend in heftigheid en in de mate van EEG-verandering. Tijdens deze episodes wordt uitrekken van de romp gezien met het horizontaal optillen van één of beide gebogen arm(en). Er is een versie van het hoofd naar links of rechts, waarbij er vaak ingeademd lijkt te worden (soms gapend) waarna de adem wordt vastgehouden. Soms is er wat geforceerd uitademen. Op het ECG wordt dan een versnelling van de hartslag gezien. Vervolgens krijgt patiënt een bleker gelaat. Tijdens drie episoden zakt zijn hoofd naar rechts of naar achteren, gevolgd door een korte wegraking. Op het EEG is er een diffuse vertraging gedurende enkele tot dertien seconden te zien waarna de curve herstelt en de ECG-frequentie vertraagt (figuur 1). Op basis van de bevindingen van de aanvalsregistratie wordt de diagnose stretch syncope gesteld.

Bespreking

Stretch syncope wordt beschreven als stereotype, episodische verandering van het bewustzijn, die wordt geïnduceerd door het uitrekken van de romp en hyperextensie van de nek, al dan niet met een laterale rotatie van het hoofd (Sarrigiannis et al., 2011; Routier et al., 2020). Deze wegrakingen kunnen bij langdurige of diepe bewustzijnsdaling gepaard gaan met enkele schokken. Hierdoor kunnen de aanvallen fout worden geïnterpreteerd als epileptische aanvallen. De literatuur over stretch syncope is beperkt en beschrijft vooral jonge adolescenten, vaak jongens (Sturzenegger et al., 1995; Sarrigiannis et al., 2011; Mazucca et al., 2007; Pelekanos et al., 1990; Routier et al., 2020; Villamar et al., 2022), en sporadisch jongere kinderen (Routier et al., 2020). De diagnose wordt vaak gesteld op basis van een gedetailleerde (hetero)-anamnese



Figuur 1. EEG-bevindingen ten tijde van een stretch syncope. Weergegeven zijn het EEG ten opzichte van de gemiddelde referentie (AVG), het EOG, EMG, de ademhaling en het ECG. Het betreft een herkenbare episode, waarbij er op het moment van de wegraking een diffuse vertraging van de hersenactiviteit wordt gezien.

en een beschrijving van de wegrakingen door omstanders. Hierbij is de beschrijving van de stereotype houdingsverandering met uitrekken van de romp en hyperextensie van de nek, voorafgaand aan de wegraking, inzichtgevend. Indien de (hetero)-anamnese niet-conclusief is, is een aanvalsregistratie van de wegraking middels een video-EEG onmisbaar.

Tot op heden is het onderliggend mechanisme van stretch syncope niet opgehelderd (Thijs et al., 2007). Er zijn verschillende pathofysiologische hypothesen.

- Ten eerste wordt gedacht dat uitrekken leidt tot vasculaire compressie van de arteria carotis interna door de processus transversus van de atlas als gevolg van hyperextensie van de nek. Evaluatie van een meisje van zeven jaar met stretch syncope liet echter tijdens het rekken geen hemodynamische veranderingen en geen perifere en centrale deoxygenatie zien (Routier et al., 2020). Een andere studie toonde geen veranderingen in de bloedstroom van de arteria cerebri media tijdens stretch syncope (Sarrigiannis et al., 2011).
- Een tweede mogelijkheid is dat bij stretch syncope, het uitrekken van de romp (soms samen met gapen en inhouden van de adem) een verhoogde intrathoracale druk kan veroorzaken net als bij het toepassen van valsalva manoeuvre met als gevolg een verminderde cardiale veneuze toevoer, welke leidt tot hypovolemie en krachtige contractie van de linker ventrikel. Dit kan daarmee zorgen voor verminderde cerebrale perfusie en bij sommige mensen is dit voldoende om klachten van hypoperfusie (even licht in het hoofd, zwart voor de ogen zien) te induceren.
- Deze signalen (verminderde cardiale veneuze toevoer en krachtige contractie van de linker ventrikel) worden vervolgens via de cardiale mechanoreceptoren doorgegeven aan de hersenstam, welke dan zorgt voor activatie van de vagale tonus en de-activatie van de sympathische activiteit. De activatie van de vagale tonus en de-activatie van de sympathische tonus resulteren dan in een daling in de systemische bloeddruk en een vertraging van de hartslag (sinusbradycardie), wat kan leiden tot vasovagale syncope. In een van de studies werden echter niet de sinusbradycardie en verhoogde vagale tonus geregistreerd die deze hypothese kan ondersteunen (Routier et al., 2020). De cardiovasculaire reactie op uitrekken en valsalva manoeuvre in personen met stretch syncope is bij onderzoek ook niet verschillend van dat van gezonde personen (Pelekanos et al., 1990).
- Een derde hypothese is een psychiatrische origine. Deze hypothese is niet waarschijnlijk gezien de stereotypische handelingen die optreden, evenals de geregistreerde diffuse vertraging op het EEG tijdens de wegraking die ook bij onze patiënt is geobserveerd.
- De laatste (vierde) hypothese betreft tijdelijke ischaemie van de hersenstam, door compressie van de arteria basilaris door diep gelegen spieren, tijdens hyperextensie van de nek (Mazucca et al., 2007). Er is echter onvoldoende bewijs om deze hypothese te ondersteunen door de afwezigheid van informatie

betreffende de bloedstroom in de arteria cerebri posterior bij patiënten met stretch syncope.

In de beperkte literatuur over stretch syncope is er vooral aandacht voor het ontrafelen van het pathomechanisme. Er wordt weinig tot geen informatie gegeven over de behandeling van stretch syncope.

Terug naar de casus

Tijdens het eerste contact met de patiënt was er nog een vermoeden op een focale vorm van epilepsie. Dit kwam doordat hij zijn klachten omschreef als “het ervaren van een onbedwingbare drang tot uitrekken en gapen gevolgd door een wegraking”. Dit werd geïnterpreteerd als een stereotype aanval, beginnend met prodromale verschijnselen gevolgd door een wegraking. De focus van de diagnostiek lag derhalve op een aanvalsregistratie met video-EEG, waardoor er behoudens een ECG-registratie geen andere cardiovasculaire of hemodynamische informatie beschikbaar is. Hierdoor kunnen wij bij deze casus het pathofysiologische mechanisme van stretch syncope niet verder evalueren. Echter, het EEG met diffuse trage activiteit (zie figuur 1) toont een beeld dat past bij hypoperfusie van de hersenen. De bleekheid in het gelaat suggereert dat er sprake is van een tensiedaling. Bij elkaar is dat suggestief voor het optreden van (vasovagale) syncope, waarschijnlijk conform de hierboven beschreven tweede hypothese over het pathofysiologisch mechanisme.

Wat betreft de behandeling zijn patiënt en ouders gerustgesteld met het gegeven dat de aanvallen geen epileptische origine hebben. Er is uitgelegd dat de aanvallen optreden op basis van passagère cerebrale hypoxie, mechanisch uitgelokt door het (langdurig) uitrekken. Met deze bewustwording is patiënt gaan letten op zijn houding en zijn de aanvallen hierna nog maar sporadisch opgetreden.

Conclusies

De klachtenpresentatie bij stretch syncope kan lijken op

die van een focale epilepsie met een verminderde gewaarwording. Bij de differentiaaldiagnose is een aanvalsregistratie middels een video-EEG met bloeddrukmeting en ECG de aanbevolen diagnostiek.

De behandeling van stretch syncope is eenvoudig en bestaat uit het geven van goede voorlichting en houdingsadviezen, namelijk bewustwording van, en niet toegeven aan, de drang tot uitrekken en gapen.

Referenties

- Mazzuca M, Thomas P (2007) Self-induced stretch syncope of adolescence: a video-EEG documentation. *Epileptic Disord.* 9(4):413-7. doi: 10.1684/epd.2007.0133.
- Pelekanos JT, Dooley JM, Camfield PR (1990) Stretch syncope in adolescence. *Neurology.* 40(4):705-7. doi: 10.1212/wnl.40.4.705.
- Routier L, Bourel-Ponchel E, Heberle C (2020) Stretch syncope or epileptic seizure? A pathologic hypothesis for self-induced stretch syncope. *Neurophysiol Clin.* 50(5):383-386. doi: 10.1016/j.neucli.2020.08.002.
- Sarrigiannis PG, Randall M, Kandler RH (2011) Stretch syncope: reflex vasodepressor faints easily mistaken for epilepsy. *Epilepsy Behav.* 20(3):450-3. doi: 10.1016/j.yebeh.2010.12.013.
- Sturzenegger M, Newell DW, Douville CM (1995) Transcranial Doppler and angiographic findings in adolescent stretch syncope. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 58(3):367-70. doi: 10.1136/jnnp.58.3.367.
- Thijs RD, van Dijk JG, Stephenson JBP (2007) Mind-stretching faints. *Epileptic Disord.* 9(4):418-23. doi: 10.1684/epd.2007.0134.
- Villamar MF, Taylor JA, Hamner JW (2022) Clinical Reasoning: A Young Man With Daily Episodes of Altered Awareness. *Neurology.* 15;98(11):e1197-e1203. doi: 10.1212/WNL.000000000200049.

Lees het actuele overzicht
van congressen over epilepsie.

Kijk voor meer informatie op www.epilepsieliga.nl.

Door: Inge Brummelhuis (ibrummelhuis@sein.nl) en Ilse Wegner (iwegner@sein.nl), Neurologie, Stichting Epilepsie Instellingen Nederland, Zwolle.

Begeleiding van vrouwen met epilepsie en een kinderwens

De begeleiding en behandeling van vrouwen met epilepsie rondom de zwangerschap vraagt om maatwerk. Hierbij is het balanceren tussen enerzijds zo min mogelijk blootstelling van de foetus aan anti-aanvalsmedicatie en anderzijds het risico op aanvallen bij de moeder beperken. Het zorgpad ‘Zwangerschap & Epilepsie’ levert dit maatwerk vóór, tijdens en na de zwangerschap.

Casus

Een dertigjarige vrouw komt voor een preconceptionele counseling bij de verpleegkundig specialist, vanwege een kinderwens. Zij is bekend met een refractaire focale epilepsie, mogelijk vanuit rechts frontaal, zich uitend in nachtelijke focale aanvallen met intacte gewaarwording en in het verleden focaal naar bilateraal tonisch-clonische aanvallen. De MRI hersenen laat geen afwijkingen zien. Zij wordt behandeld met 200 mg/dag lamotrigine, 1500 mg/dag oxcarbazepine, 150 mg/dag lacosamide en 10 mg clobazam. In het verleden zijn onder andere levetiracetam en carbamazepine geprobeerd zonder voldoende resultaat. Gemiddeld heeft zij één cluster aanvallen per maand, altijd in de nacht. Zij dient zichzelf hierbij altijd noodmedicatie, 10 druppels clonazepam, toe. Dit aanvalsbeeld is hanteerbaar en acceptabel voor mevrouw.

Epilepsiezorg voor de zwangerschap

Preconceptionele counseling van vrouwen met epilepsie is essentieel, zodat vrouwen goed voorbereid en met een goed behandelplan de zwangerschap in kunnen gaan. Het geschikte moment voor een preconceptionele counseling is wisselend, verschilt van persoon tot persoon en is afhankelijk van een aantal factoren zoals onder andere de huidige aanvalsfrequentie, het type aanvallen en het medicatiegebruik. Onderwerpen die in het zorgpad ‘Zwangerschap & Epilepsie’ bij een preconceptionele counseling worden besproken betreffen: het effect van de zwangerschap op de epilepsie en de anti-aanvalsmedicatie en vice versa, de risico’s van aanvallen gedurende de zwangerschap en na de bevalling, teratogeniteit van anti-aanvalsmedicatie, verandering in farmacokinetiek gedurende de zwangerschap en foliumzuurgebruik.

Anti-aanvalsmedicatie en zwangerschap

Therapietrouw is een belangrijk aspect tijdens de zwangerschap. Sommige vrouwen zijn bang voor de teratogene invloed van de medicatie en verminderen of stoppen medicatie, zonder overleg. De kans op (gevaarlijke) aanvallen neemt hierdoor toe. Goede aanvalscntrole en consequente inname van medicatie tijdens de zwangerschap is belangrijk en voorlichting helpt hierbij. Elke vrouw heeft een risico van gemiddeld twee tot drie procent op een kind met een belangrijke aangeboren afwijking (Tomson & Battino, 2012). Het gebruik van anti-aanvalsmedicatie tijdens de zwangerschap kan dit risico doen toenemen, de mate waarin verschilt echter per middel. Bij de voorlichting hierover maken we gebruik van recente data die onder andere verkregen worden uit de zwangerschapsregisters. De Nederlandse data worden geanalyseerd door EURAP (European Register of Antiepileptic drugs and Pregnancy). De verzameling van gegevens vindt plaats door Moeders van Morgen, onderdeel van Bijwer-kingencentrum Lareb (www.lareb.nl/tis-knowledge). In 2018 publiceerde EURAP de uitkomsten van een longitudinale prospectieve cohort studie waarbij 7355 zwangerschappen van vrouwen werden gevolgd die één van de acht (in de landen van de EURAP studie) meest gebruikte anti-epileptica in monotherapie gebruikten, namelijk carbamazepine, lamotrigine, fenobarbital, natriumvalproaat, levetiracetam, oxcarbazepine, topiramaat en fenytoïne (Tomson et al., 2018). Primaire doel was om de risico’s op belangrijke aangeboren afwijkingen bij het in utero aan de medicatie blootgestelde kind op de leeftijd van één jaar met elkaar te vergelijken. Indien er een dosis-effect relatie werd vastgesteld, werden ook de risico’s van de verschillende doses met elkaar vergeleken. In tabel 1 en 2 zijn de uitkomsten hiervan weergegeven. Tabel 2 illustreert dat ook de dosering van anti-epileptica moet worden meegenomen in de afweging ten aanzien van het risico op teratogeniteit.

Anti-epileptica gebruik tijdens de zwangerschap kan niet alleen leiden tot een verhoogd risico op aangeboren afwijkingen bij de foetus, maar kan ook de cognitieve ontwikkeling en het gedrag nadelig beïnvloeden. Dit is met name aangetoond voor blootstelling aan hoge doseringen valproaat tijdens de zwangerschap. Ook hierbij wordt een relatie met de gebruikte dosis gezien (Meador et al., 2013; Baker et al., 2015). Tevens werd er een verhoogd risico gevonden op een vertraagde ontwikkeling, een verhoogd risico op het autisme spectrumstoornis en een mogelijk verhoogd risico op ADHD gerelateerd aan blootstelling aan valproaat tijdens de zwangerschap (Bromley et al., 2013; Christensen et al., 2013; Veiby et al., 2013).

Vanwege het hoge risico op zowel aangeboren afwijkingen als ontwikkelingsstoornissen moet het gebruik van valproaat door vrouwen met epilepsie in de vruchtbare leeftijd zo veel mogelijk beperkt worden. Er zijn echter uitzonderingen op deze regel mogelijk (Tomson et al., 2015) welke in richtlijnen zijn vastgelegd (https://richtlijnen-database.nl/richtlijn/epilepsie/startpagina_-_epilepsie.html). Lamotrigine en levetiracetam zijn voorkeursmiddelen voor gebruik tijdens de zwangerschap, liefst monotherapie in een zo laag mogelijke dosering. Probeer in het algemeen piekconcentraties te voorkomen waarbij goede verdeling over de dag en gebruik van retard vorm kan helpen. Lamotrigine en levetiracetam zijn echter niet bij iedereen effectief en zonder bijwerkingen. In dat geval moet gezocht worden naar een zo effectief mogelijk middel of combinatie van middelen met zo min mogelijk risico op teratogeniteit. Dit zijn soms lastige afwegingen waarin samen met de patiënte en haar partner uiteindelijk naar een goede balans moet worden gezocht. In het algemeen geldt dat bij polytherapie de risico's van beide middelen afzonderlijk bij elkaar opgeteld moeten worden.

Een uitzondering hierop is het gebruik van valproaat/lamotrigine in combinatietherapie alsmede topiramaat in polytherapie: bij deze combinaties is het risico op aangeboren afwijkingen hoger dan op basis van beide middelen afzonderlijk verwacht mag worden.

Tijdens de zwangerschap neemt de klaring van alle anti-epileptica toe. Bij een aantal anti-epileptica wordt er een forse daling van de bloedspiegels gezien. Bij vrouwen met een zwangerschapswens die deze anti-epileptica gebruiken zal vóór de conceptie de dalspiegel moeten worden vastgelegd, liefst twee maal, waarna vervolgens tijdens de zwangerschap minimaal maandelijks monitoring plaatsvindt. Dit geldt in elk geval voor lamotrigine, oxcarbazepine en levetiracetam (Schelhaas et al., 2023). Daarnaast valt het te overwegen om ook een uitgangswaarde voor topiramaat, zonisamide en fenytoïne (vrije fractie) te bepalen en zo mogelijk te monitoren.

Onderstaand een opsomming van aandachtspunten voor enkele van de in Nederland meest gebruikte anti-epileptica tijdens de zwangerschap:

Lamotrigine

Bij gebruik van lamotrigine bestaat er een verband tussen de hoogte van de dosering en de kans op aangeboren afwijkingen. Bij een dosering lamotrigine <325mg/dag is er een risico van 2,5 % (95% CI 1,8 – 3,3%) op een kind met ernstige aangeboren afwijkingen. Bij gebruik van een dosering lamotrigine >325 mg/dag bedraagt het risico op aangeboren afwijkingen 4,3% (95% CI 2,9 – 6,2%) (tabel 2). Bij het gebruik van lamotrigine in monotherapie wordt als gevolg van inductie van de glucuronidering een forse daling van de spiegels gezien. Dit heeft een verhoogd risico op epileptische aanvallen tot gevolg. De mate

	Dosisbereik (mg/dag)	Aantal blootgestelde zwangerschappen	Aantal ernstige aangeboren afwijkingen	Prevalentie ernstige aangeboren afwijkingen (95% CI)
Lamotrigine	25-1300	2514	74	2,9% (2,3-3,7)
Carbamazepine	50-2400	1957	107	5,5% (4,5-6,6)
Valproaat	100-3000	1381	142	10,3% (8,8-12,0)
Levetiracetam	250-4000	599	17	2,8% (1,7-4,5)
Oxcarbazepine	75-4500	333	10	3,0% (1,4-5,4)
Fenobarbital	15-300	294	19	6,5% (4,2-9,9)
Topiramaat	25-500	152	6	3,9% (1,5-8,4)
Fenytoïne	30-730	125	8	6,4% (2,8-12,2)

Tabel 1. Prevalentie van ernstige aangeboren afwijkingen bij kinderen die tijdens de zwangerschap zijn blootgesteld aan een van deze acht anti-epileptica in monotherapie (Tomson et al., 2018).

	Aantal blootgestelde zwangerschappen	Aantal ernstige aangeboren afwijkingen	Prevalentie ernstige aangeboren afwijkingen (95% CI)	P-waarde
Lamotrigine				
≤ 325 mg/dag	1870	46	2,5% (1,8-3,3)	0,0145
> 325 mg/dag	644	28	4,3% (2,9-6,2)	..
Carbamazepine				
≤ 700 mg/dag	1276	58	4,5% (3,5-5,8)	0,0140
> 700 mg/dag	681	49	7,2% (5,4-9,4)	..
Valproaat				
≤ 650 mg/dag	600	38	6,3% (4,5-8,6)	< 0,0001
> 650 tot ≤ 1450 mg/dag	666	75	11,3% (9,0-13,9)	..
> 1450 mg/dag	115	29	25,2% (17,6-34,2)	..
Fenobarbital				
≤ 80 mg/dag	73	2	2,7% (0,3-9,5)	0,0390
> 80 tot ≤ 130 mg/dag	161	10	6,2% (3,0-11,1)	..
> 130 mg/dag	60	7	11,7% (4,8-22,6)	..

Tabel 2. Associatie tussen prevalentie van ernstige aangeboren afwijkingen en blootstelling aan een van de vier monotherapieën waarbij een dosis-effectrelatie gevonden werd.

waarin zwangerschap de farmacokinetiek van lamotrigine beïnvloedt is onvoorspelbaar door een grote mate van individuele variatie (De Haan et al., 2004). Een daling van de lamotrigine spiegel onder 65% van de waarde van de spiegel vóór de zwangerschap, is een significante voorspeller voor een toename van de aanvalsfrequentie (Pennell et al., 2008).

Levetiracetam

Gebruik van levetiracetam lijkt bij monotherapie gepaard te gaan met een relatief laag risico op congenitale afwijkingen. Zo is er bij doseringen van 250-4000 mg een risico van 2,8% (95% CI 1,7-4,5%) op een kind met ernstige aangeboren afwijkingen (tabel 1). Ook bij levetiracetam is sprake van een forse spiegeldaling die bij dit middel wordt veroorzaakt door een toegenomen renale klaring tijdens de zwangerschap. Bij vrouwen die niet-aanvalsvrij zijn is het advies om met behulp van aanpassing van de dosis te voorkomen dat de serumspiegel daalt onder 65% van de uitgangswaarde. Bij zwangere vrouwen die al meer dan een jaar aanvalsvrij zijn, kan een grenswaarde van 46% gehanteerd worden (Schelhaas et al., 2023).

Lacosamide

Er zijn nog onvoldoende gegevens bekend om uitspraken te doen over het teratogene effect van lacosamide en over

het effect van de zwangerschap op de serumspiegels. Aanpassing van de dosering is afhankelijk van de klinische presentatie.

Oxcarbazepine

De grootte van de groep met gebruik van oxcarbazepine in monotherapie tijdens de zwangerschap bedroeg bij de laatste EURAP publicatie 333 vrouwen en is dus beperkt. Er is een risico bij doseringen van 75-4500 mg 3% (95% CI 1,4-5,4%) op een kind met een ernstige aangeboren afwijking (tabel 1). De bloedspiegel daalt gedurende de zwangerschap met name in het tweede en derde trimester (Wegner et al., 2010). Een daling van de oxcarbazepine spiegel onder 65% van de waarde van de spiegel vóór de zwangerschap, is een significante voorspeller voor een toename van de aanvalsfrequentie (Arfman et al., 2020). Om deze reden dient monitoring en zo nodig ophoging van de dosis plaats te vinden.

Carbamazepine

Bij het gebruik van carbamazepine bestaat een aangetoond verband tussen de dosering en de kans op aangeboren afwijkingen. Variërend van 4,5% (95% CI% 3,5-5,8%) bij gebruik van een dosering <700 mg/dag en 7,2% (95% CI 5,4-9,4%) bij dosering > 700 mg/dag (tabel 2). Er is op dit moment geen wetenschappelijke ondersteuning voor

het monitoren van de bloedspiegels tijdens de zwangerschap (Arfman et al., 2020).

Clobazam

Er moet worden gestreefd naar afbouw of staken van de clobazam voor of in het begin van de zwangerschap. Clobazam kan tijdens de zwangerschap kortdurend/eenmalig gebruikt worden. Bij frequent gebruik kan er gewenning en afhankelijkheid optreden bij zowel moeder als het ongeboren kind. Ademhalingsdepressie kan het gevolg zijn van gebruik van clobazam aan het einde van de zwangerschap. Het dient zo kort mogelijk en in een lage dosering toegepast te worden, alleen als er geen andere mogelijkheden zijn. Omdat dit middel niet langdurig in monotherapie wordt gebruikt in de behandeling van epilepsie zijn er geen harde data over teratogeniteit.

Foliumzuur

Het effect van foliumzuursuppletie op teratogeniteit van anti-epileptica is nooit onderzocht in gerandomiseerde en gecontroleerde studies, waarbij foliumzuuraanvulling wordt vergeleken met placebo of waarbij een hoge dosis wordt vergeleken met een lage dosis foliumzuur. Aan vrouwen die anti-epileptica gebruiken en een actuele zwangerschapswens hebben wordt geadviseerd tenminste een maand voor de conceptie te starten met foliumzuur in een dosering van 0.4 of 0.5 mg per dag, zoals gebruikelijk voor alle vrouwen in Nederland. Een hogere dosering foliumzuur (5mg/dag) wordt alleen geadviseerd als een eerder kind een neurale buisdefect had, er een aangetoonde foliumzuurdeficiëntie is of een foliumzuurafhankelijke

aandoening, zoals hyperhomocysteïnemie bestaat (https://richtlijndatabase.nl/richtlijn/epilepsie/startpagina_-_epilepsie.html).

Epilepsiezorg tijdens de zwangerschap

Wat is het effect van epilepsie op zwangerschap en vice versa? Bij de meeste vrouwen met epilepsie blijft de aanvalsfrequentie tijdens de zwangerschap ongewijzigd. Voor een minderheid van de vrouwen (ongeveer 10%) geldt dat de aanvalsfrequentie afneemt, terwijl er bij een derde tot een vierde van de zwangere vrouwen een toename ontstaat van de aanvallen tijdens de zwangerschap (Battino et al., 2013). Mogelijk ligt de oorzaak voor een toename in de aanvalsfrequentie hormonaal (toename serumspiegel oestrogenen), metabool (toegenomen water- en natriumretentie), psychologisch (verminderde compliance anti-epileptica, toename angst en stress) fysiologisch (slaap-tekort), of farmacokinetisch (daling serumspiegels anti-epileptica). Vrouwen die voor de zwangerschap langere tijd aanvalsvrij waren blijven dat meestal ook tijdens de zwangerschap. De invloed van epilepsie op de zwangerschap is afhankelijk van het type en beloop van de aanvallen. Direct risico van de aanvallen is er met name bij tonische en tonisch-clonische aanvallen die lang aanhouden. Er bestaat dan een risico op het ontstaan van een zuurstoftekort bij de zwangere en het ongeboren kind. Om dit te voorkomen moeten er vooraf afspraken worden gemaakt over onder andere het (coupeer)beleid.

Gynaecologische begeleiding bij zwangerschap en bevalling dient in het ziekenhuis plaats te vinden. Vrouwen die behandeld worden met anti-epileptica komen tijdens de zwangerschap in aanmerking voor uitgebreide prenatale diagnostiek, om aangeboren afwijkingen op te sporen. De regie voor het onderzoek ligt bij de betrokken gynaecoloog. Het wordt aangeraden om met patiënte afspraken te maken over vervolgccontroles van de foetus na het doormaken van een aanval.

Bij lamotrigine, oxcarbazepine en levetiracetam dienen de (dal)bloedspiegels maandelijks gemonitord te worden vanwege het toenemen van de klaring. Ook bij topiramaat, zonisamide en fenytoïne valt te overwegen om de spiegels te monitoren en zo nodig de dosering aan te passen. Van de overige nieuwe generatie anti-epileptica zoals pregabaline, lacosamide, perampanel en briveracetam zijn nog geen data bekend (Arfman et al., 2020; Tomson et al., 2013). Voor lamotrigine en oxcarbazepine wordt gestreefd naar een serumconcentratie boven 65% van de uitgangswaarde (spiegel voor de zwangerschap) (Pennell et al., 2008). Voor levetiracetam is de grenswaarde bij vrouwen die nog niet aanvalsvrij zijn 65%. Bij vrouwen die al meer dan een jaar geen aanvallen hebben doorgemaakt kan een grenswaarde van 46% worden aangehouden (Schelhaas et al., 2023).

Vervolg casus

Vanwege polytherapie werd ruim twee jaar voor de zwangerschap, op afwisselende momenten, geprobeerd de clobazam, lacosamide en oxcarbazepine te staken. Oxcarbazepine staking zorgde voor het terugkeren van nachtelijke focaal naar bilateraal tonisch-clonische aanvallen. Afbouw van Lacosamide zorgde voor een toename van clusters focale aanvallen met intacte gewaarwording, maar leidde niet tot focaal naar bilateraal tonisch-clonische aanvallen. Afbouw van Clobazam gaf geen aanvalstoename. Uiteindelijk werd besloten om clobazam en lacosamide te staken en de huidige dosering lamotrigine en oxcarbazepine te continueren resulterend in een aanvalsfrequentie van twee clusters per maand. Patiënte werd ongeveer twee jaar na de preconceptionele counseling zwanger. Besproken onderwerpen tijdens de preconceptionele counseling werden herhaald en er werd gestart met maandelijks monitoring van de bloedspiegel.

Na de bevalling keert de klaring van de anti-epileptica meestal binnen twee weken terug naar de situatie voor de zwangerschap. In het derde trimester dienen er afspraken gemaakt te worden over de afbouw van de opgehoogde anti-epileptica na de bevalling, zodat intoxicatie door een te hoge spiegel kan worden voorkomen. Inspanning, vermoeidheid, pijn en stress zorgen dat het risico op het doormaken van een epileptische aanval tijdens de bevalling verhoogd is. Geadviseerd wordt dit te bespreken met de gynaecoloog en dit op te nemen in het bevallingsplan. Medicatietrouw is rondom de bevalling erg belangrijk. De eerste 24 uur postpartum is het risico op aanvallen verhoogd. Het is daarom belangrijk om voor voldoende rust en toezicht te zorgen.

Is er een effect van de suppletie van vitamine K op het optreden van bloedingen bij de neonaat?

Er is geen duidelijk wetenschappelijk bewijs dat de kans op dergelijke bloedingen afneemt door vitamine K te geven aan de moeder als die enzym-inducerende anti-epileptica gebruikt (Harden et al., 2009). Wel luidt het advies van de Nederlandse Vereniging voor Kindergeneeskunde in de richtlijn voor vitamine K-toediening aan de neonaat als volgt: Pasgeborenen met risicofactoren (= gebruik van enzym-inducerende anti-epileptica door de moeder, bijvoorbeeld carbamazepine, fenytoïne, fenobarbital) krijgen eenmalig 1 mg vitamine K intramusculair en daarna niet meer, ook niet als er borstvoeding gegeven wordt. Gezonde voldragen neonaten zonder risicofactoren krijgen 1 mg vitamine K per os vlak na de geboorte en vervolgens bij borstvoeding dagelijks 150 µg per os gedurende de eerste twaalf weken (<https://nvk.nl/themas/kwaliteit/richtlijnen/>).

Vervolg casus

Gedurende de zwangerschap dalen zowel de lamotrigine als de oxcarbazepine spiegels en treedt er meerdere keren een aanvalstoename op van meerdere clusters focale aanvallen in de week, waarvoor beide doseringen werden opgehoogd tot 550 mg/dag lamotrigine en 2100mg/dag oxcarbazepine. Mevrouw bevalt na 38 weken en twee dagen. Haar gezonde dochter is door de kinderarts medisch onderzocht vanwege medicatiegebruik van de moeder tijdens de zwangerschap. Er werd in het derde trimester een afbouwschema post-partum afgesproken. Met haar werd afgesproken dat zij op dag 3, 7 en 10 postpartum de lamotrigine afbouwt naar 475 mg/dag en oxcarbazepine naar 1800 mg/dag. Verdere afbouw vond de eerste maanden post-partum plaats op geleide van spiegelbepaling en aanvalsbeeld. Mevrouw combineerde borst- met flesvoeding.

Adviezen met betrekking tot zorg en veiligheid

In de kraamperiode is het van belang om rekening te houden met voldoende rust. Slaaptekort en oververmoeidheid kunnen een aanvalsprovocerend effect hebben. Het verdeelen van de zorg voor het kind met de partner (vooral 's nachts) en bijslapen in de vorm van een rustmoment in de middag kan dit risico verminderen. Ouders met epilepsie wordt geadviseerd om voorzorgsmaatregelen in acht te nemen met betrekking tot de zorg voor hun kind.

Adviezen rondom het baden, verzorgen, voeden en verplaatsen van de baby binnenshuis zouden voor de bevalling besproken moeten worden. Veel van deze informatie is voor de aanstaande ouders terug te vinden in de volgende patiëntenfolders:

Bron: EpilepsieNL

- Vrouwen en epilepsie: <https://www.epilepsie.nl/over-epilepsie/vrouwen-en-epilepsie>
- Zwangerschap en medicatie: <https://www.epilepsie.nl/over-epilepsie/zwangerschap>
- Ouderschap en epilepsie: <https://www.epilepsie.nl/over-epilepsie/zorgen-voor-een-kind-als-je-epilepsie-hebt>

Bron: Tips en adviezen SEIN/Kempenhaeghe

- Borstvoeding en anti-epileptica: https://www.sein.nl/media/opmlzufli/pdf_zwangerschap-en-medicatie.pdf

Conclusie

Voor vrouwen met epilepsie en gebruik van anti-epileptica is een goede planning van de zwangerschap essentieel. Omdat de zorg voor zwangere vrouwen met epilepsie complex kan zijn, is in de epilepsiecentra het boven beschreven zorgpad ontwikkeld, zodat de begeleiding van deze vrouwen gestructureerd kan plaatsvinden. Hierbij is er aandacht voor voorlichting, begeleiding en behandeling vóór, tijdens en na de zwangerschap en adviezen over ouderschap en epilepsie. De neuroloog werkt hierbij nauw samen met verpleegkundig specialisten. Patiënten kunnen op de gebruikelijke manier worden verwezen voor ofwel een eenmalig advies of een kortdurend begeleidingstraject.

Deze bijdrage is een bewerking van: Wegner I (2021)

Vrouw en epilepsie. Syllabus Biemond cursus Nederlandse Vereniging voor neurologie "Epilepsie en slaapstoornissen", pp 41-52. ISBN 978-90-76756-99-8.

Referenties

- Arfman IJ, Wammes-van der Heijden EA, Ter Horst PG et al. (2020) Therapeutic Drug Monitoring of Antiepileptic Drugs in Women with Epilepsy Before, During, and After Pregnancy. *Clin. Pharmacokinetics*, 59(4):427-445.
- Baker GA, Bromley RL, Briggs M et al. (2015) IQ at 6 years after in utero exposure to antiepileptic drugs: a controlled cohort study. *Neurology*, 84(4), 382-390.

Battino D, Tomson T, Bonizzoni E et al. (2013) Seizure control and treatment changes in pregnancy: observations from the EURAP epilepsy pregnancy registry. *Epilepsia*, 54(9),1621-7.

Bromley R L, Mawer GE, Briggs M et al.(2013) The prevalence of neurodevelopment disorders in children prenatally exposed to antiepileptic drugs. *J. Neurol Neurosurgery Psychiatry*, 84(6):637-43.

Christensen JGT, Christensen J, Gronborg TK et al. (2013) Prenatal Valproate Exposure and Risk of Autism Spectrum Disorders and Childhood Autism. *JAMA*, 309(16):1696-703

De Haan GJ, Edelbroek P, Segers J et al. (2004) Gestation-induced changes in lamotrigine pharmacokinetics: a monotherapy study. *Neurology*, 63:571-3.

Harden CL, Pennell PB, Koppel BS et al. (2009) Management issues for women with epilepsy-focus on pregnancy (an evidence-based review): III. Vitamin K, folic acid, blood levels, and breast-feeding: Report of the Quality Standards Subcommittee and Therapeutics and Techn. Ass. Subcommittee of ANN. *Epilepsia*, 50(5), 1247-55.

Meador KJ, Baker GA, Browning Net al. (2013) Fetal antiepileptic drug exposure and cognitive outcomes at age 6 years (NEAD study): a prospective observational study. *Lancet Neurology*, 12(3):244-52.

Pennell PB, Peng L, Newport DJ et al. (2008) Lamotrigine

in pregnancy: clearance, therapeutic drug monitoring, and seizure frequency. *Neurology*, 70:2130-6.

Schelhaas M, Wegner I, Edens M et al. (2023) Association of Levetiracetam Concentration With Seizure Frequency in Pregnant Women With Epilepsy. *Neurology* 100(2), e172–e181.

Tomson T, Battino D (2012)Teratogenic effect of antiepileptic drugs. *Lancet Neurol* 11:803-13.

Tomson T, Landmark CJ,Battino D (2013) Antiepileptic drug treatment in pregnancy: changes in drug disposition and their clinical implications. *Epilepsia*, 54(3):405-14.

Tomson T, Marson A, Boon P et al. (2015) Valproate in the treatment of epilepsy in girls and women of childbearing potential. *Epilepsia*, 1006-1019.

Tomson T, Battino D, Bonizzoni E et al. (2018) Comparative risk of major congenital malformations with eight different antiepileptic drugs: a prospective cohort study of the EURAP registry. *Lancet Neurology*, 17(6):530-538.

Veiby G, Daltveit AK, Schjolberg S(2013) Exposure to antiepileptic drugs in utero and child development: A prospective population based study. *Epilepsia*, 54(8):1462-1472.

Wegner I, Edelbroek P, de Haan GJ et al.(2010) Drug monitoring of lamotrigine and oxcarbazepine combination during pregnancy. *Epilepsia*, 51(12):2500-2.

M

De Nederlandse Liga tegen Epilepsie biedt zorgprofessionals relevante kennis en informatie over epilepsiezorg. Wilt u op de hoogte blijven en uw vak goed uitoefenen?

Word dan lid van de Liga

En profiteer van de vele voordelen die het lidmaatschap heeft te bieden!

www.epilepsieliga.nl



Publicaties

Helder overzicht van de recentste wetenschappelijke onderzoeken die nu lopen.

Actueel

De laatste informatie omtrent medicatie, seminars, opleidingen en trainingen.

Door: Meike Schelhaas (m.schelhaas@students.uu.nl), Universiteit Utrecht, Utrecht; Ilse Wegner (iwegner@sein.nl), Neurologie, Stichting Epilepsie Instellingen Nederland, Zwolle; Mireille Edens (m.a.edens@isala.nl), Innovatie en Wetenschap, Isala Klinieken, Zwolle; Elisabeth Wammes-van der Heijden (e.wammes@jbz.nl), Klinische Farmacie, Viecuri, Venlo; Daniel Touw (daantouw@xs4all.nl), Klinische Farmacie en Farmacologie, Universitair Medisch Centrum Groningen, Groningen; Peter ter Horst (p.g.j.ter.horst@isala.nl), Klinische Farmacie, Isala Klinieken, Zwolle.

Levetiracetam en zwangerschap: relatie tussen concentraties en aanvallen

Optimale behandeling van epilepsie tijdens de zwangerschap is belangrijk voor zowel moeder als kind. De dosering van anti-aanvalsmedicatie moet soms worden aangepast vanwege een snellere eliminatie dan gebruikelijk. In een uitgebreide studie¹ werd de daling van serumconcentraties van levetiracetam en de consequenties hiervan voor de aanvalsfrequentie onderzocht.

Gebruik van anti-aanvalsmedicatie tijdens de zwangerschap brengt risico's met zich mee: te hoge serumconcentraties kunnen schadelijk zijn voor de embryonale ontwikkeling en te lage concentraties resulteren mogelijk in aanvalstoe-name (Meador et al., 2009; Pennell, 2006; Reisinger et al., 2013). In een gezamenlijke studie van Stichting Epilepsie Instellingen Nederland (SEIN), Isala en Universitair Medisch Centrum Groningen onderzochten we de daling van serumconcentraties levetiracetam (LEV) tijdens de zwangerschap. LEV is een van de meest voorgeschreven anti-aanvalsmiddelen tijdens de zwangerschap. Een belangrijke reden hiervoor is dat het middel relatief veilig is voor de ontwikkeling van het kind (Mawhinney et al., 2013; Vajda et al., 2014). Echter, meerdere studies laten zien dat LEV-concentraties significant afnemen gedurende de hele zwangerschap (Emanuela Voinescu et al., 2018; Tomson et al., 2013).

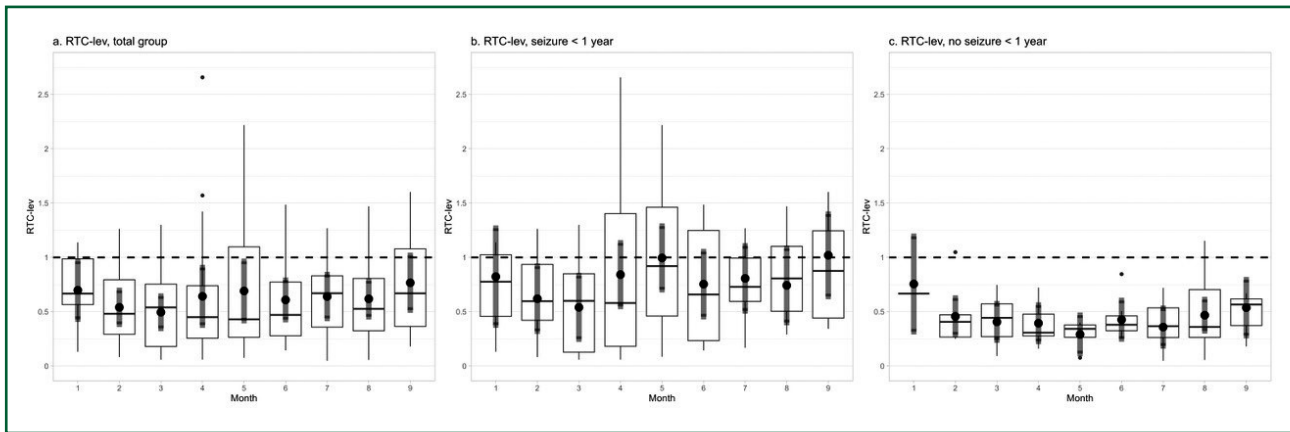
Methode

In deze studie onderzochten we 29 zwangerschappen van 27 patiënten die gedurende de volledige zwangerschap behandeld werden met LEV mono- of polytherapie. In onze analyses keken we zowel naar de hele groep patiënten als twee subgroepen: de groep die een jaar voor de zwangerschap wel of niet aanvalsvrij was. We wilden onderzoeken of ook in onze patiëntenpopulatie een spiegeldaling is waar te nemen. Dit deden we door de maandelijks geprikte LEV-concentraties (dalspiegels of bij uitzondering spiegel-

bepalingen op een ander vast tijdstip) te vergelijken met de op dat moment ingenomen dosis. Het monitoren van medicatieconcentraties, *Therapeutic Drug Monitoring*, is onderdeel van het zorgpad 'Zwangerschap & Epilepsie'. Door de concentraties gedurende de verschillende maanden van de zwangerschap niet alleen te vergelijken met de ingenomen dosis, maar ook met concentraties van voor de zwangerschap, konden we beoordelen tijdens welke maanden van de zwangerschap de LEV-spiegels daadwerkelijk verlaagd waren. Dit deden we door de spiegel van elke maand weer te geven als een percentage van de spiegel van voor de zwangerschap. Als er geen spiegel van voor de zwangerschap bekend was, werd een serumconcentratie van minimaal zes maanden na de bevalling gebruikt.

Naast de toegediende medicatie en serumconcentratie, wordt tijdens de zwangerschap ook de aanvalsfrequentie maandelijks besproken. Op basis van deze gegevens bepaalden we voor elke maand of het aantal aanvallen gelijk, verminderd, of toegenomen was in vergelijking met vóór de zwangerschap. Om te bepalen of hier een verband tussen is vergeleken we dit vervolgens met de corresponderende LEV-spiegel. Als laatste bepaalden we welke afname van de LEV-spiegel het best een verhoogde kans op aanvalstoe-name voorspelde. Dit deden we door te bepalen welke grenswaarde de hoogste som van specificiteit en sensitiviteit oplevert.

¹ Deze bijdrage is een bewerking van het originele artikel 'Association of Levetiracetam Concentration With Seizure Frequency in Pregnant Women With Epilepsy' (Schelhaas et al., 2023).



Figuur 1. Relatieve LEV-concentraties, berekend als concentratie van een specifieke maand ten opzichte van de concentratie van vóór de zwangerschap. (A) totale patiëntenpopulatie, (B) niet-aanvalsvrije patiënten, (C) aanvalsvrije patiënten. [RTC = ratio of target concentration (LEV-serumconcentratie van een specifieke maand in de zwangerschap/LEV serumconcentratie voor de zwangerschap)].

Resultaten

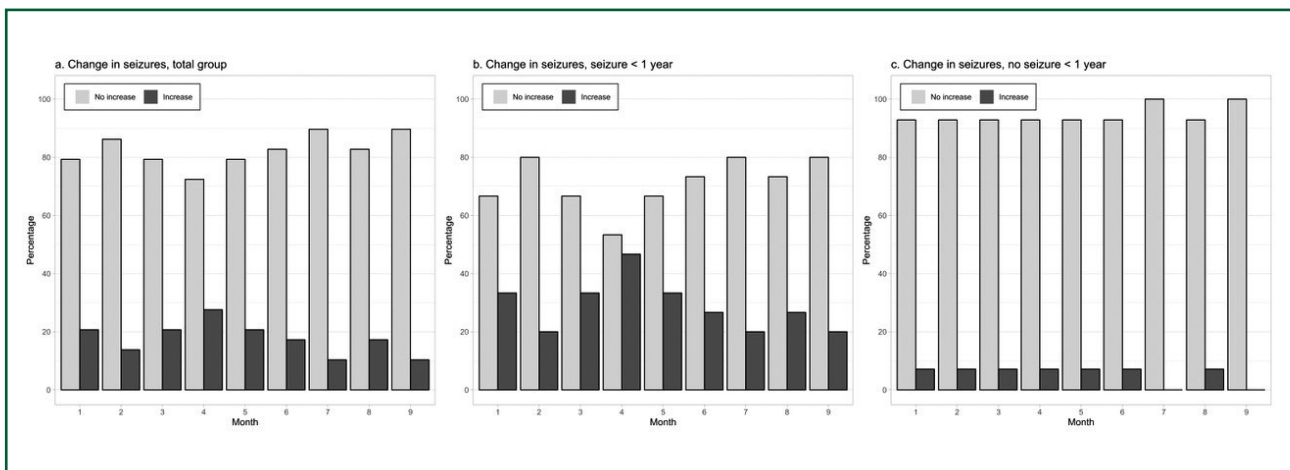
De ingenomen medicatie verdween significant sneller uit het lichaam tijdens maand twee tot negen in alle geïncludeerde zwangerschappen. Ook zijn tijdens alle zwangerschappen de LEV-spiegels lager in vergelijking met de periode voor de zwangerschap, hoewel dit verschil groter is in de aanvalsvrije dan in de niet-aanvalsvrije groep (figuur 1).

In de aanvalsvrije groep had maximaal 10% van de patiënten last van een toegenomen aanvalsfrequentie. In de niet-aanvalsvrije groep was dat iets minder dan 50%. Aanvalstoename kwam dus minder voor in de groep aanvalsvrije patiënten (figuur 2). Dit is opvallend, omdat de LEV-spiegels juist daar het sterkst daalden (zie figuur 1). Dit verschil werd ook waargenomen wanneer we een optimale grenswaarde voor LEV-spiegels probeerden vast te stellen. Op dit moment wordt in de kliniek meestal de grenswaarde van 0,65 aangenomen, wat betekent dat de serumconcentraties niet meer mogen dalen dan tot 65% van wat ze voor de zwangerschap waren. Deze waarde is gebaseerd op onderzoek naar lamotrigine-

spiegels tijdens de zwangerschap (Pennell et al., 2008). Op basis van de patiënten in deze studie zien we dat de 0,65 waarde inderdaad goed onderscheid kan maken tussen patiënten mét en zonder aanvalstoename in de niet-aanvalsvrije groep. Voor aanvalsvrije patiënten daarentegen kan het best een grenswaarde van 0,46 worden aangenomen.

Conclusie

In onze studie tonen we aan dat *Therapeutic Drug Monitoring* relevant is voor zowel aanvalsvrije als niet-aanvalsvrije patiënten die LEV gebruiken tijdens de zwangerschap. De reden hiervoor is dat in beide groepen LEV sneller geëlimineerd wordt en spiegels daarom lager zijn tijdens een groot deel van de zwangerschap. De grootste voorzichtigheid is gewenst in niet-aanvalsvrije patiënten; voor deze groep raden we aan de LEV-concentraties niet onder de 65% van voor de zwangerschap te laten dalen, terwijl bij aanvalsvrije patiënten een grenswaarde van 46% het best past (Schelhaas et al., 2023). Deze waarden moeten bevestigd en gespecificeerd worden met een groter en



Figuur 2. Verdeling van patiënten met en zonder toename aanvalsfrequentie tijdens de zwangerschap. (A) totale patiëntenpopulatie, (B) niet-aanvalsvrije patiënten, (C) aanvalsvrije patiënten.

prospectief onderzoek. Onze studie draagt echter ook in de huidige vorm bij aan een verbeterde zorg voor zwangere vrouwen met epilepsie.

Referenties

Emanuela Voinescu P, Park S, Chen LQ et al. (2018)

Antiepileptic drug clearances during pregnancy and clinical implications for women with epilepsy.

Neurology, 91(13), E1228–E1236. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000006240>.

Mawhinney E, Craig J, Morrow J et al. (2013) Levetiracetam in pregnancy: Results from the UK and Ireland epilepsy and pregnancy registers. *Neurology*, 80(4), 400–405. <https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e31827f0874>.

Meador KJ, Baker GA, Browning N et al. (2009) Cognitive Function at 3 Years of Age after Fetal Exposure to Anti-epileptic Drugs. *New England Journal of Medicine*, 360(16), 1597–1605. <https://doi.org/10.1056/nejmoa0803531>.

Pennell PB (2006) EURAP Outcomes for Seizure Control during Pregnancy: Useful and Encouraging Data. *Epilepsy Currents*, 6(6), 186–188. <https://doi.org/10.1111/j.1535-7511.2006.00140.x>.

Pennell PB, Peng L, Newport DJ et al. (2008) Lamotrigine in pregnancy: clearance, therapeutic drug monitoring, and seizure frequency. *Neurology*, 70(22 Pt 2), 2130–2136. <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000289511.20864.2a>.

Reisinger TL, Newman M, Loring DW et al. (2013) Antiepileptic drug clearance and seizure frequency during pregnancy in women with epilepsy. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2013.06.026>.

Schelhaas M, Wegner I, Edens M et al. (2023) Association of Levetiracetam Concentration With Seizure Frequency in Pregnant Women With Epilepsy. *Neurology*, 100(2), e172–e181. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000201348>.

Tomson T, Landmark CJ, Battino D (2013) Antiepileptic drug treatment in pregnancy: Changes in drug disposition and their clinical implications. In *Epilepsia* (Vol. 54, Issue 3, pp. 405–414). John Wiley & Sons, Ltd. <https://doi.org/10.1111/epi.12109>.

Vajda FJ E, O'Brien TJ, Lander CM, et al. (2014) The teratogenicity of the newer antiepileptic drugs-an update. *Acta Neurol Scand*, 130, 234–238. <https://doi.org/10.1111/ane.12280>.

Nieuwsbrief

m **Epilepsie**
periodiek voor professionals



'Epilepsie, periodiek voor professionals' is het vakblad van De Nederlandse Liga tegen Epilepsie. 'Epilepsie' verschijnt vier maal per jaar via open access op website:

www.epilepsiejournal.nl



Meld u aan voor de nieuwsbrief!

Danielle Klein Koerkamp (dkleinkoerkamp@sein.nl), verpleegkundig specialist, Stichting Epilepsie Instellingen Nederland, Zwolle; Carly Jansen (jansenc@kempenhaeghe.nl), verpleegkundig specialist, Academisch Centrum voor Epileptologie, Kempenhaeghe, Heeze.

Anti-epileptica en borstvoeding, hoe veilig is dat?

Het zorgpad ‘Zwangerschap & Epilepsie’ is in het leven geroepen om vrouwen met epilepsie van informatie te voorzien over aan zwangerschapgerelateerde onderwerpen. Het al dan niet geven van borstvoeding is één van de belangrijke onderwerpen van voorlichting. Er is een interactieve folder ontwikkeld ter ondersteuning van *shared decision making* bij borstvoeding en gebruik van anti-epileptica.

Vrouwen met epilepsie die onder behandeling zijn bij één van de expertisecentra voor epilepsie (Stichting Epilepsie Instellingen Nederland (SEIN) of het Academisch Centrum voor Epileptologie (ACE) Kempenhaeghe) en een kindervens hebben of zwanger zijn worden begeleid door een verpleegkundig specialist conform het zorgpad ‘Zwangerschap & Epilepsie’. Het zorgpad bestaat uit voorlichting, begeleiding en behandeling tijdens de verschillende fases van kindervens, zwangerschap tot opvolging postpartum. In dit zorgpad komen onder andere de volgende onderwerpen aan bod: vruchtbaarheid, teratogene effecten van anti-epileptica, mogelijke effecten van zwangerschap op aanvalsfrequentie, monitoren van bloedspiegels tijdens de zwangerschap in relatie tot behoud van aanvalscontrole, counseling rondom bevalling, het geven van borstvoeding dan wel flesvoeding, mogelijke ontwenningverschijnselen bij de pasgeborene en de zorg voor een kind wanneer je als ouder epilepsie hebt.

Waarom een zorgpad ‘Zwangerschap & Epilepsie’?

De behandeling van epilepsie bestaat voornamelijk uit langdurig gebruik van anti-epileptica ter voorkoming van epileptische aanvallen. Dit betekent dat de vrouw met epilepsie zowel gedurende de zwangerschap als tijdens het geven van borstvoeding anti-epileptica gebruikt en daarmee haar kindje blootstelt aan medicatie.

De keuze die vrouwen moeten maken in het geven van borst- of flesvoeding wordt beïnvloed door persoonlijke omstandigheden en voorkeuren en door adviezen die door professionals gegeven worden en de informatie/kennis die men tot zijn beschikking heeft [5]. Voor vrouwen met epilepsie betekent dit dat zij een weloverwogen keuze moeten maken omtrent het geven van borstvoeding dan wel flesvoeding in relatie tot het gebruik van medicatie

voor hun aanvallen. Het geven van borstvoeding wordt in zijn algemeenheid beschouwd als zijnde de optimale voeding voor een zuigeling. Daarnaast is er ook op andere gebieden sprake van mogelijke gezondheidswinst zoals:

- gezondheidseffecten voor zowel moeder als kind;
- moeder- kind relatie: veiligheid en binding;
- mogelijke reductie risico op postpartumdepressie en economische aspecten.

Uit een veldonderzoek bij SEIN naar de problemen die vrouwen ervaren bij het kiezen voor borst- dan wel flesvoeding zijn de volgende bevindingen naar voren gekomen:

- 1) Vrouwen met epilepsie krijgen verschillende adviezen over het gebruik van anti-epileptica in combinatie met het geven van borstvoeding.
- 2) Vrouwen weten niet waar ze informatie moeten vinden over de anti-epileptica die zij gebruiken in combinatie met het geven van borstvoeding.
- 3) Niet alles wat verteld wordt tijdens voorlichting over borstvoeding en gebruik van anti-epileptica wordt onthouden.
- 4) Vrouwen geven aan dat ze informatie op papier willen hebben over het gebruik van anti-epileptica in combinatie met het geven van borstvoeding.
- 5) Enkele vrouwen geven aan geen behoefte te hebben aan extra informatie omdat ze al een keuze gemaakt hebben met betrekking tot het geven van borstvoeding.
- 6) Verpleegkundig specialisten geven vanuit praktijkervaring aan dat vrouwen veelal niet zelf op zoek gaan naar informatie over anti-epileptica en het geven van borstvoeding, maar dat zij afgaan op wat de specialist zegt. Er is geen gebundelde informatie beschikbaar over alleen borstvoeding en anti-epileptica.
- 7) Verpleegkundig specialisten hebben behoefte aan een folder/brochure met *evidence based* informatie en



Figuur 1. Interactieve folder anti-epileptica en borstvoeding.

praktijkervaringen over anti-epileptica en borstvoeding. Om zodoende de vrouw een duidelijk en helder overzicht te geven, zodat zij een weloverwogen beslissing kan nemen omtrent het geven van wel of geen borstvoeding.

Geconcludeerd kan worden dat vrouwen met epilepsie problemen ervaren bij het vinden van de juiste informatie, zodat zij een weloverwogen beslissing kunnen nemen om wel/niet borstvoeding te geven tijdens het gebruik van anti-epileptica. Bij zowel de vrouwen als bij de verpleegkundig specialisten bleek een behoefte aan toegankelijke en betrouwbare informatie te bestaan ter ondersteuning in de afweging om fles- of borstvoeding te geven. Om aan dit hiaat in informatievoorziening tegemoet te komen werd het initiatief gestart een interactieve folder te ontwikkelen betreffende het gebruik van anti-epileptica in relatie tot het geven van borstvoeding (figuur 1).

Werkwijze bij het onderzoek

Om de gewenste informatie te verzamelen werd een literatuurstudie gedaan. Op Pubmed werd door middel van de zoektermen anti-epileptica, borstvoeding en lactatie gezocht naar relevante wetenschappelijke literatuur gepubliceerd in de periode van 2000 tot het moment van

onderzoek (oktober 2020). Op basis van de abstracts werden achttien onderzoeken geselecteerd. Hiervan vielen er na nadere bestudering vijf af, omdat deze niet voldeden aan de criteria. Criteria waar het artikel aan moest voldoen waren beschrijving van gebruik van (één of meerdere) van de meest voorkomende anti-epileptica bij een zwangerschap, aanwezige medicatie in de borstvoeding en mogelijke bijwerkingen bij de pasgeborene bij het geven van borstvoeding op het moment dat de moeder anti-epileptica gebruikt. De volgende anti-epileptica zijn beschreven: lamotrigine, levetiracetam, carbamazepine, oxcarbazepine, natriumvalproaat, benzodiazepinen (clobazam, clonazepam, diazepam en midazolam). Natriumvalproaat wordt ten strengste ontraden bij vrouwen in de vruchtbare leeftijd. Er zijn echter nog altijd een aantal vrouwen die niet zonder dit anti-epilepticum kunnen. Op basis hiervan werd besloten om natriumvalproaat in dit onderzoek mee te nemen.

Van ieder afzonderlijk anti-epilepticum werden de uitkomsten van wetenschappelijk onderzoek verzameld en in kaart gebracht. Naast deze bronnen werd ook gebruik gemaakt van een aantal aanvullende bronnen waaronder Lareb (www.lareb.nl) en de Drugs and Lactation Database (Lactmed) (www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK5022/).

Anti-epilepticum	Bevindingen	Meldingen
Lamotrigine	<p>Gaat in relatief grote hoeveelheden over in borstvoeding: er bestaat een verband tussen de concentratie bij de moeder en de concentratie bij de zuigeling [2], [12], [13].</p> <p>Mediane percentage kind-moeder concentratie (gemiddelde verhouding van de gemeten bloedspiegel van het kind en de moeder) bedroeg 28.9% (range 0.6% - 90.3%) [2].</p> <p>Kan mogelijk tot farmacologische effecten leiden [2], [12].</p> <p>Pasgeborenen hebben een beperkte capaciteit om lamotrigine te metaboliseren via glucuronidering [12], [13].</p> <p>Nadelige effecten bij de zuigelingen zeldzaam en meestal mild: huiduitslag, sufheid, slecht drinken [2], [12].</p> <p>Geen ongunstige effecten op cognitieve ontwikkeling [8], [14].</p>	<p>Apneu bij een zuigeling waargenomen (bij een maternale dosering van 850 mg per dag) [2], [12], [13], [3], [10].</p> <p>Tijdelijke stijging van de leverenzymwaarden [2].</p> <p>Milde trombocytose [2], [12].</p>
Levetiracetam	<p>Beperkte ervaring [7].</p> <p>Gaat over in moedermelk, lage plasmaconcentratie bij zuigeling [7], [13].</p> <p>Mediane percentage kind-moeder concentratie bedroeg 5.3% [2].</p>	<p>Hypothonie: samen met fenytoïne en valproïnezuur [13].</p> <p>Sedatie: in combi met clobazam [7].</p>
Carbamazepine	<p>Matig hoge graad eiwit gebonden middel, komt in lage concentratie bij zuigeling terug [12].</p> <p>Mediane percentage kind-moeder concentratie bedroeg 5.7% [2].</p> <p>Bijwerkingen worden nauwelijks gerapporteerd [13].</p> <p>Er zijn geen ongunstige effecten op cognitieve ontwikkeling naar voren gekomen [8].</p>	<p>Leverdisfunctie met geelzucht en verhoogde leverenzymen [12].</p> <p>Verminderde zuigkracht [12], [1].</p> <p>Verminderde gewichtstoename [12].</p> <p>Psychomotore ontwikkelingsachterstand [14].</p>
Oxcarbazepine	<p>Eiwitgebonden middel, komt in relatief lage hoeveelheid terug in de borstvoeding [4], [12].</p> <p>Mediane percentage kind-moeder concentratie bedroeg 0.3% [11].</p>	<p>Geen [4], [13].</p>
Natriumvalproaat	<p>Bijna volledig eiwit gebonden; gaat slechts in kleine hoeveelheden over in moedermelk [2].</p> <p>Mediane percentage kind-moeder concentratie bedroeg 21.4% [2].</p>	<p>Leverstoornis [2].</p> <p>Thrombocytopenie, anemie en purpura [2], [1].</p>
Benzodiazepines	<p>Benzodiazepinen komen (in geringe mate) in de moedermelk terecht [7].</p> <p>Vanwege lange halfwaardetijd bij langdurig gebruik een grote kans op accumulatie bij de zuigeling [7], [4], [13].</p> <p>Kans op bijwerkingen: sufheid, slecht drinken en het niet toenemen van gewicht [7].</p> <p>Na langdurig gebruik is er een kans op ontweningsverschijnselen bij het kind [7].</p> <p>Kortdurend gebruik van clobazam, clonazepam, diazepam en midazolam waarschijnlijk veilig [7].</p> <p>Een eenmalige dosis van een benzodiazepine is geen reden om de borstvoeding te staken [7].</p>	<p>Onregelmatige ademhaling, apnoe en cyanose [4].</p>

Tabel 1. Bevindingen en meldingen van anti-epileptica in relatie met het geven van borstvoeding.

Resultaten

De verschillende onderzoeken concluderen dat het geven van borstvoeding veilig is mits er voldoende aandacht is voor observatie van de zuigeling op bijwerkingen in de eerste twee maanden na de geboorte. Zelfs als definitieve en complete bewijsvoering nog ontbreekt. Borstvoeding moet niet beschouwd worden als “verondersteld schadelijk”, er zijn tenslotte slechts een handjevol anti-epileptica die, na strenge screening, als gecontra-indiceerd worden beschouwd bij het geven van borstvoeding [4; 6; 11]. Een andere gemeenschappelijke conclusie is dat vrouwen die borstvoeding geven of zij die een wens tot het geven van borstvoeding hebben, heldere en eenduidige informatie moeten krijgen over het lactatierisico van het voorgeschreven medicijn. Dit houdt in dat zij geïnformeerd moeten worden over de sterkte van bewijs betreffende risico's en voordelen [8]. Een belangrijke rol hierin is weggelegd voor haar behandelaar; deze wordt gezien als één van de belangrijkste beïnvloedende factoren bij het kiezen voor fles- dan wel borstvoeding. Bovendien wordt aanbevolen dat zorgprofessionals hun inspanningen vergroten om het geven van borstvoeding aan te moedigen. Dit moet aangevuld en gecombineerd worden met een meer systematische benadering waarbij de sociale omgeving wordt betrokken. Partners en andere significante figuren in de levens van de vrouwen zouden actief betrokken moeten worden in de aanmoediging en facilitering van borstvoeding, zowel pre- als postpartum omdat deze personen het belangrijkste zijn in het al dan niet geven van borstvoeding [5].

De onderzoeken die in de geselecteerde artikelen werden beschreven, onderzochten de effecten van anti-epileptica op borstvoeding vanuit een verschillend perspectief en zijn daarom onderling moeilijk met elkaar te vergelijken. Sommige onderzoeken richtten zich puur op de mate waarin het anti-epilepticum in de borstvoeding voorkomt. Andere onderzoeken richtten zich op de hoogte van de concentratie in het bloed van de pasgeborene in relatie tot de concentratie in de borstvoeding of op de hoeveelheid van ingenomen voeding en de mate van aanwezigheid in het bloed van de pasgeborene tijdens de borstvoeding. Eén artikel beschrijft de effecten op de neurocognitieve ontwikkeling van het kind dat blootgesteld werd aan anti-epileptica vanwege borstvoeding bij de moeder [8]. Bovendien zijn er slechts kleine aantallen kinderen betrokken bij de afzonderlijke onderzoeken waardoor de wetenschappelijke relevantie beperkt is. Tabel 1 geeft een overzicht van de bevindingen uit de geraadpleegde literatuur welke tot steun kunnen zijn bij het nemen van een beslissing tot het al dan niet geven van borstvoeding. Het betreft steeds monotherapie. Over de effecten van polytherapie en borstvoeding is minder bekend.

Ontwikkeling van interactieve folder

De behoefte aan overzichtelijke, begrijpelijke en betrouwbare informatie betreffende het geven van borstvoeding bij gebruik van anti-epileptica en de mogelijke effecten daarvan op de pasgeborene, heeft geleid tot het ontwikkelen van een interactieve folder (zie figuur 1). In deze interactieve folder is de verzamelde informatie teruggebracht naar de meest wezenlijke elementen die bijdragen aan het maken van een weloverwogen keuze door de aanstaande moeder. In de interactieve folder wordt zowel algemene als specifieke informatie gegeven over het geven van borstvoeding bij gebruik van anti-epileptica. Per anti-epilepticum wordt benoemd wat de bevindingen en de waarschuwingen zijn. Op basis van deze informatie kunnen vrouwen een weloverwogen afweging maken. De inhoud van de interactieve folder is ter beoordeling en advisering voorgelegd aan collega verpleegkundig specialisten en neurologen met als specialisatie ‘vrouwen met epilepsie’. De feedback werd verwerkt in het eindproduct.

Gezien de lange doorlooptijd van de ontwikkeling van de interactieve folder (2020-2022) werd medio 2022 de literatuurstudie herhaald. Doel hiervan was om eventuele nieuwe inzichten te signaleren en deze mee te nemen in het eindproduct. Vanuit deze studie zijn echter geen nieuwe bevindingen naar voren gekomen; er zijn dan ook geen wijzigingen nodig geweest in de interactieve folder.

Praktijkervaringen

Inmiddels wordt de interactieve folder door de verpleegkundig specialisten in het begeleidingstraject van de zwangere vrouw gebruikt. In het derde trimester van de zwangerschap vindt met de vrouw een gesprek plaats ter voorbereiding op de bevalling en de zorg voor een kind na de geboorte. Het onderwerp borst-/flesvoeding komt hierbij aan de orde waarbij de ontwikkelde interactieve folder ondersteunend is bij het geven van informatie over de relatie van het anti-epilepticum met borstvoeding. De interactieve folder kan vervolgens per email toegestuurd worden, in het eigen online patiëntendossier geplaatst worden of later alsnog op de website van SEIN of Kempenhaeghe nagelezen worden.

De eerste ervaringen in het gebruik van de interactieve folder zijn positief. De vrouwen met epilepsie vinden het een fijn hulpmiddel bij het maken van een keuze om wel of geen borstvoeding te geven. Het komt voor dat de vrouw schrikt van de genoemde bijwerkingen – die vaak zeldzaam zijn – met als gevolg zij de keus maakt om geen borstvoeding te geven. Enkele vrouwen komen terug op hun keuze en willen alsnog borstvoeding gaan geven in plaats van flesvoeding. Vrouwen zijn opgelucht dat ze

toch borstvoeding kunnen geven en zeiden: “Had ik dit maar geweten bij mijn andere kinderen”. In de meeste gevallen geeft de interactieve folder duidelijkheid en motiveert het de vrouw om achter haar keus te blijven staan om borstvoeding te geven. Dit ondanks de soms afwijzende houding door andere specialisten en het advies om het niet te doen.

Tot slot

De keuze om borstvoeding of flesvoeding te gaan geven aan haar pasgeborene is een keuze die de vrouw met epilepsie zelf moet maken. Met de interactieve folder worden de voor- en nadelen van het geven van borstvoeding, bij gebruik van anti-epileptica, op een overzichtelijke wijze naast elkaar gezet. De vrouw met epilepsie kan op basis van deze informatie, aangevuld met de toelichting van de verpleegkundig specialist, haar eigen keuze maken. De interactieve folder maakt duidelijk dat er in de meeste gevallen gewoon borstvoeding gegeven kan worden en dat de afweging aan de zwangere vrouw zelf is om dit wel of niet te doen. Elke keuze is juist wanneer ze gemaakt wordt op basis van de juiste informatie, de eigen overtuigingen en met ruimte voor de beweegredenen van de vrouw zelf. De keuze die de vrouw met epilepsie maakt is daarmee een weloverwogen keuze geworden.

Referenties

- 1 Bar-Oz B, Nulman I et al. (2000): Anticonvulsants and breast feeding: a critical review. *Paediatr Drugs*. 2(2):113-26.
- 2 Birnbaum AK, Meador KJ et al. (2020) MONEAD Investigator Group. Antiepileptic Drug Exposure in Infants of Breastfeeding Mothers With Epilepsy. *JAMA Neurol*. 77(4):441-450.
- 3 Dalili H, Nayeri F et al. (2015) Lamotrigine effects on breastfed infants. *Acta Med Iran*. 53(7):393-4.
- 4 Davanzo R, Dal Bo S et al. (2013) Antiepileptic drugs and breastfeeding. *Ital J Pediatr*. 28;39:50.
- 5 Geller S, Yagil Y et al. (2013) Breastfeeding with epilepsy: mothers' experiences and the role of professionals, family, and friends. *Breastfeed Med*. 8(4):424-5.
- 6 Ito S (2014) Chronic illness and the breastfeeding mother. *J Popul Ther Clin Pharmacol*. 21(3):e565-8. Epub 2014 Dec 11.
- 7 Lareb (2020) Diverse anti-epileptica tijdens de borstvoedingsperiode. Geraadpleegd op 20 oktober 2020, van <https://www.lareb.nl/mvm-kennis-pagina?id=61#:~:text=Bij%20gebruik%20van%20meerdere%20anti,prikkelbaarheid%20en%20een%20verminderde%20zuigreflex>.
- 8 Meador KJ, Baker et al. (2014) Neurodevelopmental Effects of Antiepileptic Drugs (NEAD) Study Group. Breastfeeding in children of women taking antiepileptic drugs: cognitive outcomes at age 6 years. *JAMA Pediatr*. 168(8):729-36. PMC4122685.
- 9 National Library of Medicine (2020) Drugs and Lactation Database. Geraadpleegd op 20 oktober 2020, van <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK501922/>.
- 10 Nordmo E, Aronsen L et al. (2009) Severe apnea in an infant exposed to lamotrigine in breast milk. *Ann Pharmacother*. 43(11):1893-7.
- 11 Pennell PB (2016) Use of Antiepileptic Drugs During Pregnancy: Evolving Concepts. *Neurotherapeutics*. 13(4):811-820.
- 12 Tomson T, Battino D et al. (2018) EURAP Study Group. Comparative risk of major congenital malformations with eight different antiepileptic drugs: a prospective cohort study of the EURAP registry. *Lancet Neurol* 17(6):530-538.
- 13 Veiby G, Bjørk M et al. (2015) Epilepsy and recommendations for breastfeeding. *Seizure*. 28:57-65.
- 14 Veroniki AA, Rios P et al. (2017) Comparative safety of antiepileptic drugs for neurological development in children exposed during pregnancy and breast feeding: a systematic review and network meta-analysis. *BMJ Open*. 2017 Jul 20;7(7):e017248. doi: 10.1136/bmjopen-2017-017248.
- 15 Voedingscentrum (2020) *Borstvoeding*. Geraadpleegd op 20 oktober 2022, van <https://mobiel.voedingscentrum.nl/Assets/Uploads/voedingscentrum/Documents/Consumenten/Mijn%20kind%20en%20oik/Borstvoeding/Factsheet%20Borstvoeding2020.pdf>.
- 16 VZinfo (Volksgezondheid en Zorg 2022) *Epilepsie als chronische aandoening*. Geraadpleegd op 27 oktober 2022, van <https://www.vzinfo.nl/epilepsie/leeftijd-en-geslacht>.



Openjournals provides a professional OpenAccess publishing platform for scholarly, peer-reviewed journals.

www.epilepsiejournal.nl



Door: Frans Leijten, Neurologie, Universitair Medisch Centrum Utrecht, Utrecht.

De taal van de dokter: dichterbij de patiënt?

Dit is een bewerking van een bijdrage in Medisch Contact over inzagerecht van patiënten in hun medisch dossier dat ander taalgebruik vereist van de behandelaar¹.

Neurologie is voor een groot deel een poliklinisch vak en dat geldt zeker voor de zorg voor epilepsiepatiënten. Het dossier van de typische patiënt bevat een sectie ‘Correspondentie’, die (als het goed is) als een vervolghet verhaal leest. Dit is simpel te bewerkstelligen door na de gebruikelijke aanhef en datum in een of twee regels de patiënt en de epilepsie ‘neer te zetten’, liefst rekening houdend met de nieuwste classificatie (epilepsie, aanvalse-type(s), etiologie, zo mogelijk syndroom). En dan te vervolgen met “Mijn laatste brief is van...” en dan een kopje ‘Beloop’. Wat onder beloop staat, volgt dan duidelijk op de vorige datum.

Voor wie schrijven we een brief?

Ik doe dat vooral voor mezelf, zodat ik me snel kan voorbereiden op een vervolgspraak. Natuurlijk doen we het allemaal voor de verwijzer en de huisarts, misschien nog voor een medebehandelaar. Minder snel zullen we het doen voor de patiënt. Maar die patiënt kijkt wel mee (in zijn of haar EPD) en heeft mijns inziens nog wel het meeste recht op een brief. Daar is niet iedereen het mee eens, zoals bleek uit reacties op mijn bijdrage hierover in Medisch Contact². Ik denk dat er veel te winnen is als we er vanuit gaan dat een medische brief ook bedoeld is voor de patiënt. Tegenwoordig maak ik bij belangrijke brieven een apart onderdeel “Voor de patiënt zelf”, waarin ik in eenvoudige taal probeer uit te leggen wat mijn visie is op de medische en psychosociale situatie. Ik vind een brief belangrijk, wanneer ik lang met de patiënt heb zitten praten of wanneer ik op het punt ben aangeland dat ik een duidelijke toekomstvisie kan formuleren.

Uit onderzoek blijkt dat een patiënt een lang gesprek met

veel uitleg niet kan onthouden. Vaak blijkt één boodschap overgekomen te zijn, terwijl alle nuances langs iemand heen zijn gegaan. Die ene boodschap gaat dan een eigen leven leiden en veroorzaakt onnodige stress. Het kost ook meer hulpverlenerstijd, omdat de patiënt zich als gevolg van het onbegrip gaat richten op de verpleegkundig specialist of bij je terugkomt voor een nieuw consult. Dit is te voorkómen door je visie voor de patiënt op papier te zetten. Dat moet in begrijpelijke taal, zonder te overdrijven. Begrijpelijke taal is een tekst die voor een twaalfjarige leesbaar is. Ik heb gemerkt dat dit met enige oefening niet zo moeilijk is. Misschien moeten we het gaan doceren in de geneeskunde-opleiding.

Wat levert het de hulpverlener op?

U denkt natuurlijk dat dit extra tijd gaat kosten, terwijl die er niet is. Maar inmiddels heb ik de gewoonte om de rubriek “Voor de patiënt zelf” te veranderen in “Mede voor de patiënt zelf”. Het is als huisarts namelijk ook heel prettig om in gewoon Nederlands te lezen wat een specialist over iemand met epilepsie denkt. Het is geen schande om in minder dure taal met elkaar als professionals te communiceren. Dat vakjargon waar sommigen zo aanhangen², is namelijk vooral potsierlijk en inefficiënt, in tegenstelling tot wat we onszelf wijs maken¹. Door er een kern in te verduidelijken die voor iedereen leesbaar is, ontstaan er geen dubbele onderdelen. Let wel, de brief kan nog steeds eindigen met een diagnose, gesteld in anatomische (Latijnse) termen.

Tot slot

Het zou mooi zijn als we voortaan elke brief konden beginnen met “Geachte collega, beste patiënt”.

1 Leijten F. Inzagerecht vereist ander taalgebruik met patiënt. Medisch Contact 2022; 4:36-37.

2 <https://www.medischcontact.nl/nieuws/laatste-nieuws/artikel/inzagerecht-vereist-ander-taalgebruik-met-patient>.

De weergegeven data van de congressen en cursussen kunnen wijzigen. U doet er goed aan om deze te verifiëren.

20 juni 2023

**Drug-resistant epilepsy in the 21st century:
From molecular mechanisms to precision therapies**

Locatie: Praag, Tsjechië

Informatie: <https://www.ilae.org/congresses/drug-resistant-epilepsy-in-the-21st-century-from-molecular-mechanisms-to-precision-therapies>

13 – 15 juli 2023

**ASEPA Workshop on Video-EEG Monitoring and
Presurgical Evaluation**

Locatie: Bangkok, Thailand

Informatie: <https://www.ilae.org/congresses/asepa-workshop-on-video-eeg-monitoring-and-presurgical-evaluation>

17– 28 juli 2023

19th Advanced San Servolo Epilepsy Course

Locatie: San Servolo, Venetië, Italië

Informatie: <https://www.ilae.org/congresses/19th-advanced-san-servolo-epilepsy-course>

19 – 22 juli 2023

**12th ILAE School for Neuropathology and Neuroimaging
in Epilepsy (INES 2023)**

Locatie: Campinas, Brazilië

Informatie: <https://www.ilae.org/congresses/12th-ilae-school-for-neuropathology-and-neuroimaging-in-epilepsy-ines-2023>

8 – 12 augustus 2023

**XVI Reunión Anual del Capítulo Mexicano de la Liga
Internacional Contra la Epilepsia (CAMELICE) 2023**

Locatie: León, Guanajuato, Mexico

Informatie: <https://camelice.org/>

24 – 26 augustus 2023

13th ILAE School for Neuropathology and Epilepsy Surgery

Locatie: Wenen, Oostenrijk

Informatie: <https://www.ilae.org/congresses/13th-ilae-school-for-neuropathology-and-epilepsy-surgery>

28 augustus – 1 september 2023

**XVII Workshop on Neurobiology of Epilepsy
(WONOEP 2023)**

Locatie: Kildare, Ierland

Informatie: <https://www.ilae.org/congresses/xvii-workshop-on-neurobiology-of-epilepsy-wonoep-2023>

2 – 6 september 2023

35th International Epilepsy Congress

Locatie: Dublin, Ierland

Informatie: <https://www.ilae.org/congresses/35th-international-epilepsy-congress>

13 – 16 september 2023

20th International Congress of Neuropathology

Locatie: Berlijn, Duitsland

Informatie: <https://www.ilae.org/congresses/20th-international-congress-of-neuropathology>

17 – 21 september 2023

8th Global Symposium on Ketogenic Therapies

Locatie: San Diego, Californië, V.S.

Informatie: <https://www.ilae.org/congresses/8th-global-symposium-on-ketogenic-therapies>

18 – 22 september 2023

**15th International Epilepsy Colloquium: Ictal Semiology
and its Value in Epilepsy Surgery**

Locatie: Cleveland, Ohio, V.S.

Informatie: <https://www.ilae.org/congresses/15th-international-epilepsy-colloquium-ictal-semiology-and-its-value-in-epilepsy-surgery>

1 – 5 december 2023

AES Annual Meeting 2023

Locatie: Orlando, Florida, V.S.

Informatie: <https://www.ilae.org/congresses/aes-annual-meeting-2023>

7 – 11 september 2024

15th European Epilepsy Congress

Locatie: Rome, Italië

Informatie: <https://www.ilae.org/congresses/15th-european-epilepsy-congress>

De productie van dit blad is mede mogelijk gemaakt door financiële ondersteuning van:

