

Refractaire of drug resistente of moeilijk behandelbare epilepsie: what's in a name?

Rosanne Blomme-Dorme

In België zijn er naar schatting 60.000 tot 100.000 mensen met epilepsie. Ongeveer twee derden van hen wordt/is aanvalsvrij met de huidige anti-epileptica (AE).

Ondanks het feit dat er steeds nieuwe anti-epileptica op de markt komen, zijn de aanvallen bij één derde van de mensen niet onder controle te krijgen met medicatie, of ervaren ze onaangename bijwerkingen. Het gaat hier dus om minstens 20.000 mensen met epilepsie in België.

‘Refractaire’, ‘drug resistente’ of ‘moeilijk behandelbare’ aanvallen

Wanneer iemand de diagnose ‘epilepsie’ krijgt, heeft hij meer dan 60% kans om aanvalsvrij te worden met één goed gekozen anti-epilepticum (AE). Wanneer dit niet lukt, is de kans om geen aanvallen meer te hebben met een tweede AE reeds verminderd tot 32%. Als deze tweede poging faalt, worden de kansen om aanvalsvrij te worden met AE heel gering.

Aanvallen zijn helaas niet altijd onder controle te krijgen met medicatie. Men spreekt dan van “oncontroleerbare”, “moeilijk behandelbare”, “refractaire” of “drug resistente (medicatie-resistente)” epilepsie.

Enkele feiten:

- Uit studies blijkt dat men in één derde van de gevallen de epilepsie niet snel onder controle krijgt, maar de echte frequentie hangt af van wat men “oncontroleerbaar” noemt.
- De meeste specialisten zijn het erover eens dat ‘refractaire’ epilepsie een epilepsie is waarbij de aanvallen zeer frequent en heftig zijn, of waarbij de vereiste behandeling heel veel nevenwerkingen geeft met een ernstige invloed op de kwaliteit van leven van de persoon.
- Wat zeker is, is dat men in de epilepsiewereld de laatste jaren sterk ijvert voor de best mogelijke controle met liefst volledige en blijvende aanvalsvrijheid.

Waarom kunnen aanvallen ‘oncontroleerbaar’ zijn?

Iemand kan oncontroleerbare aanvallen hebben om verschillende redenen.

Misschien is de diagnose niet correct gesteld, of gaat het om een verkeerde behandeling.

Ook kunnen – ondanks de beste behandeling - uitlokkende factoren of een ‘verkeerde’ levenswijze invloed hebben op de aanvalscontrole.

Zelfs met een juiste diagnose én de beste medische behandeling kunnen aanvallen mogelijks toch niet onder controle te krijgen zijn.



Let wel: we mogen niet alle oncontroleerbare aanvallen beschouwen als ‘refractair’ of ‘drug resistent’:

- Wanneer de diagnose correct is bijgesteld (bv. het juiste type aanval/epilepsie) en de aanvallen kunnen met een andere ‘passende’ behandeling/ander AE onder controle worden gebracht, dan gaat het hier niet om refractaire aanvallen.
- Of als men – door het vermijden van uitlokkende factoren of bepaalde negatieve factoren in de levensstijl – ‘doorbreek-aanvallen’ kan voorkomen, dan kan de medicatie optimaal werken. Ook hier mag men niet spreken van ‘drug resistente’ epilepsie. Wellicht kan hier een behandeling met

een ander anti-epilepticum een optie zijn, of kan een aanvullende niet-medicamenteuze therapie helpen om toch de aanvallen onder controle te krijgen.

Oncontroleerbare aanvallen als gevolg van een niet optimale behandeling

Behandeling met de ‘verkeerde’ medicatie:

Heel wat anti-epileptica werken goed voor een aantal types van aanvallen. Andere werken dan meer specifiek voor één bepaald type epilepsie/aanvallen. Het kan dus dat de diagnose ‘epilepsie’ correct is, maar dat de behandeling met een bepaald anti-epilepticum niet de beste of meest correcte behandeling is. Zo is bv. Carbamazepine (Tegretol) het meest aangewezen voor de behandeling van complex partiële aanvallen, maar niet voor absences – of Ethosuximide (Zarontin) werkt goed voor absences, maar niet voor complex partiële aanvallen. Vermits absences en complex partiële aanvallen soms met mekaar kunnen verward worden, bestaat de kans dat het ‘verkeerde’ anti-epilepticum gebruikt wordt.



Een onaangepaste of incorrecte dosis van de medicatie:

Iedereen reageert anders op een medicamenteuze behandeling. Bij ieder anti-epilepticum weet men dat dit het best werkt in een bepaalde dosis, maar deze vooropgestelde dosis is voor de ene té hoog en voor de andere té laag. Wanneer de dosis voor een bepaald iemand te hoog is, dan zal de persoon last hebben van te veel bijwerkingen. Anderzijds kan een dosis die te laag is, leiden tot meer aanvallen. Sommige mensen met tot dan oncontroleerbare aanvallen, zullen – mits verhoging van de dagelijkse dosis AE – aanvalsvrij worden. Anderen zullen zich beter voelen als de dosis verlaagd wordt, dus minder medicatie en minder nevenwerkingen. Een bloedspiegelbepaling van de AE kan helpen om de behandeling op punt te stellen, maar een grondige bevraging i.v.m. nevenwerkingen en aanvalscntrole zijn zo niet nog belangrijker.

Polytherapie (combinatie van verschillende AE) en toxiciteit:

Sommige mensen hebben meer dan één anti-epilepticum nodig om hun epilepsie onder controle te krijgen, maar men weet dat het toevoegen van meerdere AE zelden leidt tot aanvalsvrijheid. Studies toonden aan dat - als iemand niet aanvalsvrij is met één AE - een tweede AE toevoegen maar in 10% van de gevallen aanvalsvrijheid geeft. Het tweede AE zal wellicht helpen, maar zal zelden leiden naar volledige aanvalscntrole. Daarbij geven twee AE meer nevenwerkingen dan één, en drie meer dan twee.

Bij polytherapie kunnen er zoveel nevenwerkingen zijn dat men moeilijk de dosis van één van de AE nog kan verhogen. Daarbij kunnen interacties optreden tussen de verschillende AE waardoor de werking van één van de medicaties daalt of verhoogt – dit laatste kan leiden tot nog meer nevenwerkingen. Soms is het nodig om bij mensen met refractaire epilepsie die meerdere AE innemen de behandeling te ‘vereenvoudigen’ door een AE af te bouwen (“less can be more”), waardoor minder nevenwerkingen en de mogelijkheid om de dosis van het meest effectieve AE te verhogen. Dergelijke aanpassingen kunnen best moeilijk zijn en gepaard gaan met meer aanvallen tot de ‘nieuwe’ verbeterde behandeling optimaal is ingesteld.

Therapie-ontrouw:

Het niet naleven van de voorgeschreven behandeling – het ‘vergeten’ van een dosis (dosissen) kan leiden tot ‘doorbreek-aanvallen’. Iedereen kan wel eens vergeten zijn pillen in te nemen, vooral als het inname-schema ingewikkeld is. Men moet zich wel degelijk realiseren dat bij epilepsie therapietrouw écht nodig is. Een aanpassing van het innameschema of hulpmiddelen, bv. een alarm om te verwittigen wanneer de AE moeten ingenomen worden of een medicatiedoos waarbij men ziet of de dosis wel of niet is ingenomen, kunnen wellicht helpen.

Complicerende factoren:

Factoren die aanvalscntrole nog moeilijker kunnen maken zijn onder andere het doormaken van een ziekte, ernstig slaaptkort, extreme stress. Dit is echter verschillend van persoon tot persoon. Ook andere uitlokkende factoren kunnen een rol spelen. Alcoholgebruik, zware inspanningen, lichtflitsen (bij mensen die lichtflitsgevoelige epilepsie hebben), hyperventilatie, het verminderen of

afbouwen van de medicatie, de inname van sommige andere medicijnen, de menstruatiecyclus bij de vrouw, druggebruik, ... kunnen er voor zorgen dat er een aanval doorbreekt.

Wel aanvallen ... geen epilepsie

Het is niet eenvoudig om te weten of iemand een aanval van epilepsie heeft en om vast te stellen welk aanvalstype iemand heeft of over welk epilepsie syndroom het zou kunnen gaan.

Een onderzoek/studie in Engeland (Smith and colleagues) bracht aan het licht dat 13% van de mensen - doorverwezen naar een gespecialiseerd centrum omwille van een refractaire epilepsie – eigenlijk helemaal géén epilepsie hadden.

Wanneer de aanvallen niet onder controle te krijgen zijn, zou een eerste vraag moeten zijn: “Gaat het hier om echte epilepsieaanvallen?”. Andere aandoeningen kunnen immers ook gedragsveranderingen, abnormale bewegingen, sensaties, of bewustzijnsverlies veroorzaken wat verward kan worden met epilepsieaanvallen. Men noemt dit ‘epilepsie-imitators’.

Enkele ‘epilepsie-imitators’ zijn bijvoorbeeld:

- *Flauwvallen (syncope)*: dit plots, kort en spontaan voorbijgaand bewustzijnsverlies kan onjuist als een epilepsieaanval gezien worden. Soms is er een blazende ademhaling, draaien de ogen weg en zijn er schokkende spiertrekkingen die men kan verwarren met een epilepsieaanval.
- *Hypoglycemie*: een te lage bloedsuikerspiegel, met het optreden van enkele vervelende symptomen die kunnen lijken op epilepsieaanvallen.
- *Migraine*: sommige mensen zijn tijdens een migraineaanval verward, wat verkeerd begrepen kan worden als een epilepsieaanval
- *Slaapstoornissen*: aanvallen zoals bij narcolepsie (slaperigheid en haast onbedwingbare slaapaanvallen overdag), slaap-apneu (ademstilstand gedurende de slaap), nachtmerries, ... kunnen lijken op epilepsieaanvallen. Bij slaapstoornissen kan men echter de persoon tijdens zo’n episode wakker maken.
- *Bewegingsstoornissen*: zoals tics, tremor (beven of onwillekeurige ritmische bewegingen), dystonie (een motorische stoornis gekenmerkt wordt door aanhoudende spiercontracties) of andere bewegingsstoornissen kunnen lijken op focale epilepsieaanvallen.
- *Psychogene niet-epileptische aanvallen (PNEA)*: dit zijn zeer plots en aanvalsgewijze optredende veranderingen in gedrag, beweging en gewaarwording, die klinisch lijken op epilepsie maar niet gepaard gaan met de epileptiforme hersenactiviteit. PNEA wordt beschouwd als een uiting van psychologische stress, spanning of conflict bijvoorbeeld tgv. een onverwerkt trauma of emotioneel probleem. De psychogene niet-epileptische aanvallen zijn een vorm van verdedigingsmechanisme tegen dit psychologisch conflict. Het conflict veroorzaakt spanning en stress in het lichaam van de persoon, waardoor deze een aanval krijgt die een ontlading geeft van deze spanning.

Foto: ‘doolhof.jpg’

Epilepsie-imitators zijn soms heel moeilijk te onderscheiden van echte epilepsieaanvallen. Sommige patiënten staan reeds jaren ten onrechte onder behandeling met anti-epileptica voor symptomen die helemaal geen epilepsieaanvallen waren.

Wat is dan échte onbehandelbare of drugresistente epilepsie?

De ILAE (Internationale Liga tegen Epilepsie) stelt de volgende definitie van ‘**drug resistente**’ epilepsie voor, en wenst déze term te gebruiken in plaats van te spreken over ‘refractaire’ epilepsie:

- een persoon heeft een drug resistente epilepsie wanneer er geen aanvalsvrijheid is (én blijft) na 2 adequate behandelingspogingen met anti-epileptica
- hierbij werden de anti-epileptica heel nauwkeurig gekozen, passend bij het soort aanvallen van de persoon en door hem goed verdragen – dit in monotherapie (één AE) of in combinatie met andere AE

Het kan dus dat aanvallen moeilijk te controleren zijn omdat men de AE niet verdraagt (teveel last van de nevenwerkingen) of omdat de aanvallen niet ‘reageren’ op de medicatie. Het is alsof iets de

medicatie belemmert om optimaal te werken en de aanvallen onder controle te houden zonder nevenwerkingen.

Alle AE hebben bijwerkingen, maar de ene persoon is er gevoeliger aan dan de andere. Mensen die heel gevoelig zijn voor anti-epileptica zullen het moeilijker hebben om een medicatie te vinden die én weinig/geen nevenwerkingen geeft én de aanvallen stopt. Het kan dat sommige mensen 'drug-resistent' zijn bij verschillende medicaties omdat zij een metabolisme hebben dat vrij snel de AE inactiveert of isoleert, waardoor dit minder effectief kan werken.

Men kan ook een medicatie-tolerantie-niveau bereiken – d.w.z. dat de (nieuwe) medicatie enkele maanden werkt, maar dat de aanvallen dan tóch terugkomen. Dit kan zich herhalen bij ieder nieuw AE.

Tot slot

Vaak leggen mensen met een moeilijk behandelbare epilepsie zich neer bij een niet-succesvolle behandeling van hun epilepsie. Ze staan niet stil bij het gegeven dat er naast de medicamenteuze behandeling ook nog andere opties bestaan zoals epilepsiechirurgie, neurostimulatie, het ketogeen dieet, ... Er is geen garantie dat deze behandelmethoden leiden tot aanvalsvrijheid, maar in bepaalde gevallen is het overwegen van een andere behandelmethode de moeite waard. Bij dergelijke patiënten is een diagnostische en therapeutische oppuntstelling in een gespecialiseerd epilepsiecentrum aangewezen.

Bronnen:

- ILAE (Internationale Liga tegen Epilepsie) – Definition of Drug Resistent Epilepsy
www.ilae.org/.../Epigraph_Definitionofdrugresistantepilepsy.pdf
- Epilepsy Foundation (US) - <http://www.epilepsy.com/learn/refractory-epilepsy>
- Stanford Healthcare (US) 'Epilepsy imitators' - <https://stanfordhealthcare.org/.../epilepsy/symptoms/imitators.html>
- Epikrant jg.32 nr.2 PNEA (over 'psychogene niet-epileptische aanvallen')
- Epikrant jg.32 nr. 1 - Voordracht Prof. Dr. Vonck Epilepsiedag 2014 - Wat als de pillen niet helpen
- 'De diagnose en behandeling van moeilijk behandelbare epilepsie' – door prof. Dr. Boon – Referentiecentrum voor Refractaire Epilepsie – UZ Gent