

EPILEPSIE: voor VROUWEN is het anders!

Dr. Lut Goossens, AZ St. – Lucas, UZ – Gent

Informatienamiddag vzw IKAROS - 13 april 2013 te Gent

Inleiding

Epilepsie is één van de meest voorkomende neurologische chronische aandoeningen ter wereld.

Ongeveer 1 op de 150 mensen hebben een of andere vorm van epilepsie, wat neerkomt op zo'n 40.000 Vlamingen, waarvan ongeveer de helft vrouwen!

Het hebben van epilepsie kan ingrijpende gevolgen hebben in het leven van de vrouw. Vrouwen maken immers een eigen biologische, psychologische, sociaal-emotionele en maatschappelijke ontwikkeling door, waardoor die epilepsie andere gevolgen heeft voor hen dan voor mannen. Denk bijvoorbeeld aan de bijwerkingen van de medicatie op het uiterlijk, het effect van de menstruatiecyclus op het aanvalspatroon, of de mogelijke bijwerkingen van de anti-epileptica op het ongeboren kind.

Maar ook rond seksualiteit, veiligheid, beroepskeuze of carrièreplanning kunnen problemen rijzen.

Bovendien kan de onvoorspelbaarheid van de aanvallen een zware psychische belasting vormen voor zowel de vrouw met epilepsie als haar omgeving.

Uit een onderzoek in Nederland bij vrouwen met epilepsie bleek dat zij nauwelijks op de hoogte waren van de specifieke problematiek die bij hen kan voorkomen. In Vlaanderen is dit zeker niet anders.

Om een actieve rol te kunnen spelen in je behandel- en begeleidingstraject moet je als vrouw met epilepsie goed geïnformeerd zijn!

EPILEPSIE is een aandoening van het centraal zenuwstelsel, van de hersencortex (grijze stof).

Een epilepsieaanval ontstaat door een overdreven ontlading van teveel hersencellen tegelijkertijd waardoor er gedragsveranderingen optreden.

Epilepsie is eigenlijk het herhaaldelijk voorkomen van epilepsieaanvallen zonder duidelijk uitlokkende factor.

Epidemiologie (voorkomen en verspreiding)

Epilepsie komt tamelijk frequent voor (*prevalentie*): tussen de leeftijd van 20 tot 50 jaar heeft 0,5 % epilepsie, dus 1 op 200 (algemeen neemt men aan dat het gaat om 1 op 150 op de totale bevolking).

Het proportioneel aantal nieuwe gevallen per jaar (*cumulatieve incidentie*) is op de leeftijd van 10 jaar 0,5 %, op 20 jaar 1 %, op 80 jaar 3 %.

Ongeveer 5% van de totale bevolking heeft ooit in zijn leven een eenmalige aanval.

EPILEPSIE BIJ DE VROUW

Catameniale epilepsie is het type epilepsie dat gelinkt is aan de menstruatiecyclus.

De menstruatiecyclus kan een belangrijke invloed hebben op de epilepsieaanvallen bij de vrouw. Menstruatie en eisprong worden gestuurd door de hormonen oestrogeen en progesteron. Schommelingen in deze hormonen kunnen zorgen voor problemen.

Er is een duidelijke toename van de aanvalsfrequentie in een bepaalde fase van de hormonale cyclus, vooral perimenstrueel maar ook rond de ovulatie.

Oestrogeen is *epilepsiebevorderend* terwijl progesteron *epilepsieremmend* werkt.

(Androgenen hebben geen duidelijk effect op de epilepsie).

Normaal is het oestrogeenniveau hoog tijdens de eisprongfase terwijl het progesteronniveau daalt juist voor of tijdens de menstruatie, waardoor de vrouw minder beschermd is tegen aanvallen in die periode.

Wat te doen?

Benzodiazepines zoals Frisium of Rivotril kunnen tijdens deze periode helpen om de aanvallen te onderdrukken.

Een hormonale behandeling (prikpil, hormonenspiraaltje, subcutane pilimplantatie (progestageen) gebeurt best in overleg met de gynecoloog.

Contraceptie

Sommige anti-epileptica hebben een negatieve invloed op de werking van de pil.

Ze werken **enzym-inducerend** d.w.z. dat ze het metabolisme van hormonen in de lever versnellen waardoor de veiligheid van 'de pil' vermindert!

Bij de combinatie van de pil met de anti-epileptica fenobarbital (Luminal, Gardenal, Mathoine, Vethoine), primidone (Mysoline), fenytoïne (Diphantoïne), carbamazepine (Tegretol), oxcarbazepine (Trileptal) in mindere mate, topiramate (Topamax) krijgt men een verminderde efficiëntie van de pil !!!

Er zijn trouwens ook anti-epileptica die geen stimulerende werking op de lever uitoefenen en die dus geen invloed hebben op de werking van de pil, daar horen valproaat (Depakine), gabapentine (Neurontin), levetiracetam (Keppra), vigabatrine (Sabril), en pregabaline (Lyrica) bij.

De contraceptieve pil zal de concentratie van het anti-epilepticum lamotrigine (Lamictal) in het bloed doen halveren, een dosisaanpassing zal dus nodig zijn.

Het is zeker aangewezen om bij een jonge vrouw die de pil wenst te nemen, na te gaan welke anti-epileptica ze neemt.

Fertiliteit

Bij de vrouw met epilepsie is de vruchtbaarheid (fertiliteit) lichtjes gedaald door een hormonale verstoring veroorzaakt door

- epilepsie-aanvallen (verstoorde werking van de hypothalamus en hypofyse)
- enzyminducerende anti-epileptica die een versneld metabolisme van oestrogeen en progesteron (zie boven) veroorzaken. Valproaat (Depakine) remt het metabolisme van androgenen (mannelijke geslachtshormonen).

Het Polycystische Ovaria Syndroom (POS) is een aantal samenhangende afwijkingen, waarbij vaak (kleine) cysten in de eierstokken aanwezig zijn. De afwijkingen worden waarschijnlijk veroorzaakt door, en/of gaan gepaard met hormonale afwijkingen. Hierdoor ontwikkelen zich in de eierstokken (ovarium) meerdere (poly) cystes. De eicellen groeien niet of onregelmatig, waardoor er geen of onregelmatig een eisprong optreedt en vrouwen onregelmatig of niet menstrueren. Doordat de eisprong onregelmatig of geheel niet plaatsvindt zijn deze vrouwen verminderd of niet vruchtbaar.

Klinische kenmerken van POS:

- Oligo-amenorroe (onregelmatige menstruatiecyclus)
- Anovulatoire infertiliteit (verminderde vruchtbaarheid of onvruchtbaarheid door onregelmatige eisprong of afwezigheid van)
- Hirsutisme (toegenomen lichaamsbehaaring), acne (vette huid), alopecie (abnormaal haarverlies)
- Obesitas (overgewicht vooral rond het middel)

Hormonale afwijkingen

- Verhoogd testosteron
- Verhoogd LH (luteïniserend hormoon) - de primaire functie van LH is het vrijgeven van een rijpe eicel in de eierstokken, normaal FSH (follikel stimulerend hormoon)
- Insuline-resistentie (diabetes type 2) met hyperinsulinisme (abnormaal hoog insulinegehalte in het bloed)
- Cysten in de ovaria (eierstokken), toename van ovarieel bindweefsel

Lichaamsgewicht

De meeste anti-epileptica hebben geen effect op het lichaamsgewicht.

- Bij *valproaat* (Depakine) is er gewichtstoename (verstoring insuline) bij genetische predispositie.
 - *Topiramaat* (Topamax) heeft als nevenwerking verminderde eetlust en vermageren
 - Het metabolisme van *lamotrigine* (Lamictal) wordt afgeremd door valproaat (Depakine) en wordt versneld door oestrogeen/progesteron -
- bloedspiegelbepaling is hier belangrijk !

Osteoporose of botontkalking

Osteoporose is verminderde botmassa met normale verhouding kalk/bindweefsel.

Bij *osteomalacie* is er een normale hoeveelheid bot maar met gedaalde verhouding kalk / bindweefsel. In beide gevallen kunnen anti-epileptica de oorzaak zijn.

Enzyminductie door de anti-epileptica is nadelig voor het vitamine D- en kalkmetabolisme.

Anti-epileptica verstoren het evenwicht tussen osteoblasten (bouwen het bot op) en osteoclasten (breken bot af). Bij osteoporose ligt het evenwicht te ver naar de osteoclasten.

Tot op vandaag zijn er nog geen richtlijnen voor preventie of behandeling - zonlicht, vitamine D-inname én bewegen zijn sterk aangewezen.

Zwangerschapswens

Ja, maar een goede begeleiding is nodig!

Praat **eerst** met de neuroloog, want er kunnen zich specifieke problemen voordoen.

Een her-evaluatie van diagnose en behandeling is aangewezen en dit vóór men wenst zwanger te worden, dit houdt in:

- onderzoek naar soort epilepsie
- nagaan welke de oorzaak is van de epilepsie
- is behandeling nog nodig?
- moet de behandeling geoptimaliseerd of bijgestuurd worden? (bv. kan het veranderen van anti-epilepticum aangewezen zijn)

Effect van de zwangerschap op de epilepsie

De frequentie van de aanvallen in de zwangerschap is onvoorspelbaar en wisselend. Een eventuele toename van de aanvallen tijdens de zwangerschap wordt aan een aantal factoren toegeschreven:

- hormonale veranderingen
- daling van de anti-epilepticaspiegels door verminderde absorptie, gewichtstoename, versneld metabolisme zoals bij lamotrigine (Lamictal) en waarschijnlijk ook bij levetiracetam (Keppra).

Men neemt als referentie de bloedspiegel vóór de conceptie, en volgt maandelijks tot trimesteriëel op.

Algemeen is er bij 50 % van de zwangere vrouwen geen wijziging van aanvallen, bij 25 % is er een toename, bij 25 % is er een afname van de aanvallen.

Effect van epilepsieaanvallen op de foetus

- Bij absences en partiële aanvallen is er waarschijnlijk geen gevaar voor het ongeboren kind.
- Val-aanvallen kunnen het risico inhouden op een trauma bij de foetus.
- Bij grand-mal aanvallen (tonisch-clonische) is er gevaar voor trauma, en kan foetale hypoxie (te laag zuurstofgehalte) en acidose (verzuring van het bloed) optreden.
- Een status epilepticus vormt de ernstigste bedreiging en leidt in 30 tot 50 % van de gevallen tot een miskraam.

Kans op epilepsie bij het kind

Het is niet voor alle vormen van epilepsie duidelijk hoe en in welke mate erfelijkheid meespeelt.

Als de epilepsie *door een erfelijke aandoening* of syndroom wordt veroorzaakt, geldt de manier van overerven van dat syndroom.

Van sommige vormen van epilepsie is bekend dat ze autosomaal dominant of autosomaal recessief overerven (*).

Voorbeelden van erfelijke aandoeningen waarbij epilepsie voorkomt:

- Tubereuze Sclerose (autosomaal dominant): 50% kans op epilepsie bij het kind
- Lafora body disease (autosomaal recessief)
- periventr. Bandheterotopie (X-gebonden – vrouwen zijn drager)
- MERFF, MELAS,... (afwijkingen in het mitochondriaal DNA– wordt enkel doorgegeven via de vrouw)

(* *Autosomaal*: de erfelijke aanleg komt bij zowel mannen als vrouwen voor, omdat de oorzaak niet op de geslachtschromosomen (X of Y), maar op één van de algemene chromosomen ligt (=autosomaal).

Dominant betekent dat een mutatie op één gen van een paar al voldoende is om de ziekte tot uiting te brengen.

Recessief betekent dat beide genen van een paar een mutatie moeten bezitten om de ziekte tot uiting te brengen.

Epilepsie kan ook *multifactorieel overerven*. Dan spelen zowel erfelijke factoren als omgevingsfactoren een rol bij het ontstaan van de aandoening.

Stamboom van man en vrouw

- 1 ouder heeft epilepsie: risico 4 -10 %
- 1 ouder en 1 broer/zus met epilepsie: 10 %
- Beide ouders met epilepsie: risico 15 - 30 %

Risico op congenitale afwijkingen

Bij de algemene bevolking is het risico op een kind met aangeboren afwijkingen 1 tot 3 %.

Bij moeders met epilepsie bedraagt het 3 tot 9 %.

Misschien komt dit door het hebben van epilepsie, maar meer waarschijnlijk is het door de inname van anti-epileptica (teratogeen effect).

Mogelijke afwijkingen kunnen zijn: spina bifida, congenitaal hartgebrek, gespleten lip of verhemelte, urogenitale afwijkingen (hypospadië), klompvoetje, enz.

Hoe risico op congenitale afwijkingen beperken?

- Stamboom nagaan van man en vrouw
- Is er sprake van consanguïteit of bloedverwantschap (nicht/neef/achterneef...)?
- Voorgeschiedenis nagaan ivm miskramen, perinatale sterfte (dood van het kind vlak voor of kort na de geboorte), ...
- Monotherapie is veiliger dan polytherapie
- Piekconcentraties vermijden bv. door de inname te verspreiden over verschillende tijdstippen
- Alcohol, nicotine en koffie vermijden

Teratogene risico's zijn voor de verschillende anti-epileptica niet gelijk.

Observaties van groepen vrouwen geven volgende cijfers:

- Fenobarbital, primidone, fenytoïne: 6 %
- Valproaat : 6 – 10% (2% spina bifida)
- Carbamazepine: 2,5 % (1% sp.bifida)
- Lamotrigine (mono): 2,2 % (1% gespleten lip/verhemelte)
- Lamotrigine + valproaat: 10 % !!!!

Bij de nieuwe anti-epileptica moet onderzoek via zwangerschapsregisters nog meer duidelijkheid brengen over de risico's voor het ongeboren kind.

Hoe risico verminderen?

- Door inname van foliumzuur (4mg/dag) reeds vóór de conceptie en tot einde van de 1ste trimester kan het risico op spina bifida doen dalen
- *Bepaling a-FP (alfa foeto proteïne of foetale albumine)* en *echografie* op 16 weken ivm spina bifida, op 20-24 weken kan nuttig zijn voor het opsporen van afwijkingen van hart, aangezicht en ledematen
- *Vruchtwaterpunctie* gebeurt alleen op gynecologisch advies in gespecialiseerde centra.

Spina bifida ontstaat 28 dagen na laatste menses, gespleten lip na 36 dagen en hartseptumdefect 6 weken na laatste menses.

Daarom: **Licht op groen laten zetten VOORAF** en **Foliumzuur starten VOOR de zwangerschap!**

Risico op cognitieve problemen bij het kind

- Bij gebruik van valproaat (Depakine) door de moeder zou er een verhoogd risico zijn op cognitieve problemen bij het kind (kans op autisme stijgt), bij carbamazepine (Tegretol) zou dit minder zijn - waarschijnlijk is het effect dosisafhankelijk
 - Fenytoïne (Diphantoïne) en fenobarbital (Luminal, Gardenal, ...) zijn op dit vlak ongunstig
- Besluit: verder onderzoek is nodig!

Problemen bij de geboorte

Er is een verhoogd risico op prematuriteit (vroeggeboorte), maar er is zelden een sectio of keizersnede nodig

Aanbevelingen ivm de bevalling: - bevallen in het ziekenhuis; - met waakinfuus; - anti-epileptica niet vergeten innemen; - er is geen contra-indicatie voor epidurale; - er is een verhoogd risico op hemorrhagie (inwendige bloedingen) bij de baby

Dit komt vooral voor bij enzyminducerende anti-epileptica – toedienen van vitamine K 1mg I.M. aan de pasgeboren baby is aangewezen (en herhalen bij borstvoeding) - Bloedspiegelbepaling na de partus (bevalling) en na 1 - 2 maand en eventueel de dosis terug laten zakken !

Zorgen voor de zuigeling

- Borstvoeding mag, maar beter niet als de behandeling van de epilepsie gebeurt met ethosuximide, fenobarbital, primidone, benzodiazepines.
- Lamotrigine (Lamictal), levetiracetam (Keppra), topiramate (Topamax) zullen meer in moedermelk aanwezig zijn dan de oudere anti-epileptica.

- Borstvoeding geven kan vermoeiend zijn en overdreven moeheid kan aanvallen induceren of uitlokken .
- Vermijd situaties waarbij de baby kan vallen of in gevaar komt wanneer u een aanval zou krijgen:
 - geef het kindje niet op uw eentje een badje
 - leg het verzorgingskussen op de grond in plaats van op een tafel
 - zorg dat de papa of iemand anders aanwezig is in situaties die gevaar zouden kunnen opleveren
- gebruik bv. een draagzak, ...

Besluit:

Hebt u een kinderwens, dan is het belangrijk dat u dit ruim op voorhand – nog voor u stopt met voorbehoedsmiddelen – bespreekt met uw behandelende arts. Op die manier kan uw arts zo nodig de behandeling aanpassen en verder opvolgen zodat de kans op eventuele complicaties vermindert.

Neem foliumzuur van vóór de zwangerschap.

Overleg tussen neuroloog, gynecoloog en huisarts is een 'must'!

Tot slot: de kans op een normale, gezonde baby is meer dan 90 %!