

Behandelingsstrategie in de praktijk

Effectiviteit en bijwerkingen

Paul Bouma
Tergooziekenhuizen
Blaricum en Hilversum

12 juni 2009

SEPION



Onthulling

- Paul Bouma heeft geen zakelijke belangen, investeringen, of aandelen in farmaceutische bedrijven.
- Hij heeft wel voor vergoeding (conform GCP en RCG richtlijnen) onderzoek, presentaties en adviezen verzorgd voor de volgende firma's:

- | | |
|------------------------|-------------------|
| • Almirall | Janssen Cilag |
| • Astra-Zeneca | Menarini |
| • Bayer-Schering | Merck Sharp Dohme |
| • Biogen-Idec | PCM |
| • Boehringer-Ingelheim | Pfizer |
| • E-Wise | Serono |
| • GlaxoSmithKline | TEVA Aventis |
| | UCB Pharma |

12 juni 2009

SEPION



Inhoud van deze presentatie

- Overwegingen bij het starten
- Keuzecriteria
- Speciale patientengroepen



- Tenzij expliciet anders vermeld, is de inhoud conform de "Richtlijn Epilepsie" van de Ned Ver Neurologie, en AAN richtlijnen
- De tekst "antiepileptica" in het Farmacotherapeutisch kompas is niet gevolgd

12 juni 2009

SEPION



Inhoud van deze presentatie

- Overwegingen bij het starten
 - Waarom behandelen?
- Keuzecriteria
 - Effectiviteit
 - Patientenfactoren
 - Eigenschappen van de middelen
- Speciale patientengroepen
 - Kinderen
 - Vrouwen
 - Ouderen

12 juni 2009

SEPION



Waarom behandelen?

- Antiepileptica
 - Genezen niet en beïnvloeden de prognose niet
 - Onderdrukken aanvallen
 - Voorkomen waarschijnlijk status epilepticus
 - Kunnen bijwerkingen hebben
 - Kunnen nadelig zijn voor de gezondheid

12 juni 2009

SEPION



Keuzecriteria

1. effectiviteit
2. weinig voorkomende bijwerkingen
3. geen interacties
4. rationele combinaties mogelijk
5. geen monitoring nodig
6. geen titratie nodig

12 juni 2009

SEPION



AEDs oud en nieuw: effectiviteit

- Vanaf KaliumBromide (1856) gelijkblijvende effectiviteit
- Toxiciteit/bijwerkingen en verdraagbaarheid sterk verbeterd in de loop van de 20e eeuw
- LEV en TPM evident betere effectiviteit

Bourin PAD, Peters ACB, Pediatrics 1988;81:46-7
Hovinga CA, Pharmacotherapy 2001;21:1375-88

12 juni 2009

SEPION



Effectiviteit en bijwerkingen

- Elk eerste middel geeft meer dan 60% aanvalsvrijheid
- Onvoldoende effectiviteit bij 20%
- Bijwerkingen bij 25%
- Bij onvoldoende effect: ander middel.
Daarna: 3% kans op aanvalsvrijheid

12 juni 2009

SEPION



Behandeling: keuzecriteria

- | | |
|---|--|
| <ul style="list-style-type: none">• Kinetiek• absorbtie• diffusie• metabolisme• klaring• Interacties• enzyminductie• enzyminhibitie• eiwitbinding | <ul style="list-style-type: none">• Bijwerkingen• cognitie• alertheid• gedrag• endocrien• gewicht• idiosyncrasie• intoxicaties• insulden |
|---|--|

12 juni 2009

SEPION



Behandeling: keuzecriteria

- | | |
|---|---|
| <ul style="list-style-type: none">• AED factoren– toedieningsvorm– doseringsschema– interacties– effectiviteit– veiligheid– tolerabiliteit– toepasbaarheid | <ul style="list-style-type: none">• Patiënten factoren– leeftijd– geslacht– leverziekten– nierziekten– maagdarfstoornissen– voedingstoestand– lichaamsgewicht– zwangerschap |
|---|---|

12 juni 2009

SEPION

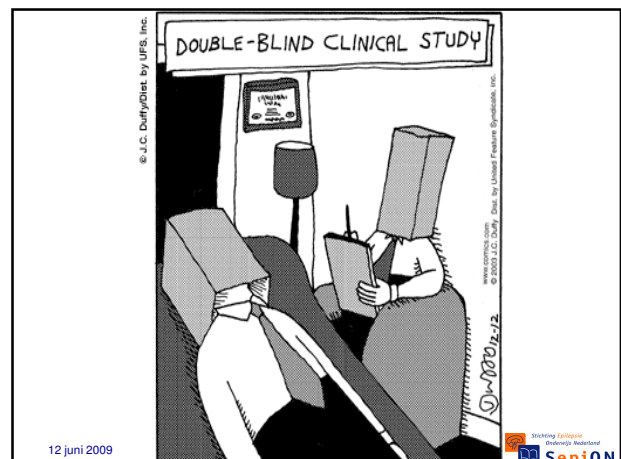


Keuzecriteria: aanvalsvorm

- Absence epilepsie
 - VPA, ESX, LTG wel
 - CBZ, TGB, PHT, GBP niet
- Juveniele myoclonus
 - VPA, LEV, CLB, CLZ wel
 - CBZ, VGB, PHT, LTG niet

12 juni 2009

SEPION



12 juni 2009



Antiepileptica – oud of nieuw

- Phenobarbital
- Phenytoïne
- Sulthiame
- Primidon
- Ethosuximide
- Carbamazepine
- Valproaat
- Oxcarbazepine

12 juni 2009

SEPION



Antiepileptica – oud of nieuw

- Phenobarbital 1912
- Phenytoïne 1938
- Sulthiame 1950
- Primidon 1952
- Ethosuximide 1960
- Carbamazepine 1962
- Valproaat 1963
- Oxcarbazepine 1970

12 juni 2009

SEPION



Antiepileptica – oud of nieuw

- Phenobarbital 1912
- Phenytoïne 1938
- Sulthiame 1950
- Primidon 1952
- Ethosuximide 1960
- Carbamazepine 1962
- Valproaat 1963
- Oxcarbazepine 1970
- Vigabatrin 1989
- Lamotrigine 1991
- Gabapentin 1993
- Topiramaat 1995
- Tiagabine 1998
- Felbamaat 1998
- Levetiracetam 2000
- Stiripentol 2001
- Zonisamide 2002
- Pregabaline 2004
- Harkaseride 2006
- Lacosamide 2008

12 juni 2009

SEPION



Werkingsmechanismen AEDs

PHB	GABA mim	remt Glut afgifte
PHT	Na kanalen	
ESX	L-type Ca kanalen	
VPA	Ca kanalen, remt Glut, Nor, subst P	
CBZ	P/Q Na kanalen, L-type Ca kanalen	
OXC	P/Q Na kanalen, K kanalen	
LTG	P/Q Na kanalen, remt Glut en Aspt	
GBP	L-type Ca kanalen	
TPM	P/Q Na kanalen, GABA, AMPA, Glut, Ca inhib	
LEV	SV2A modulering Ca beschikbaarheid	
ZNS	P/Q Na kanalen, T-Ca kanalen, Ca inhib	
PGB	A2d subunit modulering Ca kanalen	

12 juni 2009

SEPION



Kenmerken AEDs

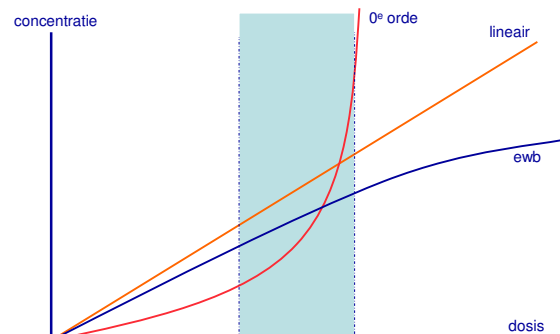
	Kind	Volw	Senior	Spectrum	Metab.	FK
PHB	-	+	-	Smal	CYP	Prot
PHT	-	+	+/-	Smal	CYP	0-kin
ESX	+	+/-	-	Smal	CYP	Prot
VPA	++	+	+	Breed	CYP	Prot
CBZ	+	+	+/-	Smal	CYP	Prot
OXC	+/-	+	+/-	Smal	CYP	Prot
LTG	+	+	+	Breed	UGT	Lineair
GBP	+/-	+	+	Breed	Ren	Lineair
TPM	++	+	+	Breed	Ren	Lineair
LEV	++	+	++	Breed	Ren	Lineair
ZNS	++	+/-	+	Breed	CYP	Prot
PGB	+/-	+	+	Breed	Ren	Lineair

12 juni 2009

SEPION



FK: farmacokinetiek

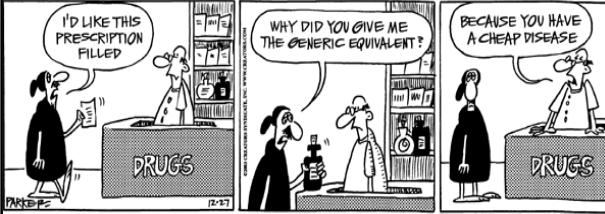


12 juni 2009

SEPION



AEDs niet zonder meer uitwisselbaar



Copyright © 2003 Creators Syndicate, Inc.

12 juni 2009

SEPION



Nadelen AEDs

	Leverenz	Toxiciteit	Gewicht	Fertiliteit	Zw.schap	Osteopor	specifiek
PHB	inductie	CNS	↑	↓	-	+	Ontr
PHT	inductie	CNS	=	↓	-	+	CZS
ESX	inhib	Lever	=	↓	-	=	
VPA	inhib	Lever	=	↓	-	+	CZS, AHN, gewicht
CBZ	inductie	Lever	↑	↓	0	+	Electr
OXC	inductie	Lever	=	↓	-	+	Electr
LTG	-	-	=	=	0	-	SJS
GBP	-	-	↑	=	?	-	gewicht
TPM	-	-	↓	=	?	-	Parest
LEV	-	-	=	=	?	-	stemming
ZNS	inductie	Lever	↑	=	-	?	Parest
PGB	-	-	↑	=	?	-	gewicht

12 juni 2009

SEPION



Keuzecriteria: metabole effecten

	PHT/CBZ	VPA	LTG/LEV/PGB/TPM
Calcium	↓	↓	↔
Fosfaat	↓	↔	↔
AFosfatase	↑	↔	↔
25(OH)D	↓	↔	↔
blasten	↑	↓	↔
clasten	↑	↔	↔
turnover	↑	↑	↔

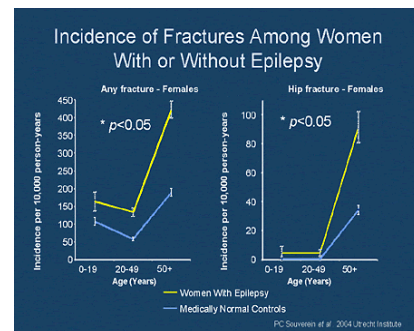
Pack AM, Morrell MJ, Marcus R, et al. Ann Neurol 2005;57:292-7

12 juni 2009

SEPION



Verhoogd fractuur risico



12 juni 2009

SEPION



Speciale patientengroepen

- **Kinderen**
 - Leeftijdsafhankelijke syndromen
 - Groei en rijping bepalen doseringen
 - (zuigelingen: PHB)
- **Vrouwen**
 - Hormonale effecten: OAC, gewicht
 - zwangerschap
- **Ouderen**

12 juni 2009

SEPION



Zwangerschap en AEDs

North American Registry for Epilepsy and Pregnancy

Results

- 123 pregnant women using VPA enrolled
- 8.9% MCMs vs 2.8% other AEDs as monotherapy¹
- MCMs were **5.5 times** more common with VPA¹
- 65 pregnant women using PHB monotherapy enrolled
- 7.8% MCMs vs 1.6% no AED exposure²
- MCMs were almost **5 times** more common with PHB²
- Update ECE Vienna 2004

1. Holmes et al. Neurology 2004 (in press)
2. Holmes et al. Annals Neurol 2004

12 juni 2009

SEPION



Zwangerschap en AEDs

Australian Independent Prospective Pregnancy Registry (Dec 31st 2003)

- Established in 1998
- 630 women enrolled with 555 pregnancy outcomes

Monotherapy Results

- VPA = 16.8% (n=113; p<0.005)
- CBZ = 3.9% (n=152)
- LTG = 0% (n=61)
- No AED = 2.5% (n=40)

Vajda et al. AAN. 2004

12 juni 2009

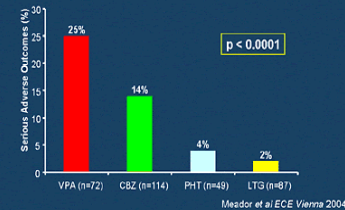
SEPION



Effecten AEDs in utero

Neurodevelopmental Effects of Antiepileptic Drugs (NEAD) Study

- Ongoing prospective study across UK and USA
- Effects of *in utero* exposure to AEDs on long-term cognitive and behavioural neurodevelopment



12 juni 2009

SEPION



Effecten AEDs in utero

Major Congenital Malformation Rates

	N	%	(95% CI)
No AED	199	2.9	(1.3 – 6.2)
Monotherapy	2035	3.7	(3.0 – 4.6)
Polytherapy	595	6.6	(4.8 – 8.8)
Total Group	2829	4.3	(3.6 – 5.1)

12 juni 2009

SEPION



Speciale patientengroepen

- **Kinderen**
- **Vrouwen**
 - Hormonale effecten: OAC, gewicht (VPA, PHT niet!)
 - Zwangerschap: LTG (CBZ) veiligste keuze
- **Ouderen**

12 juni 2009

SEPION



Speciale patientengroepen

- **Kinderen**
- **Vrouwen**
- **Ouderen**
 - Gevoeligheid bijwerkingen neemt toe
 - Polyfarmacie beperkt veilige keuzen
 - Comorbiditeit idem
 - LEV veiligste keuze

12 juni 2009

SEPION



Hoe nu te kiezen ?

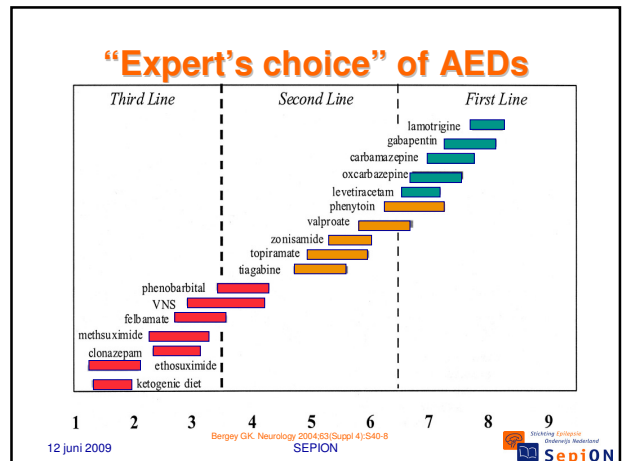
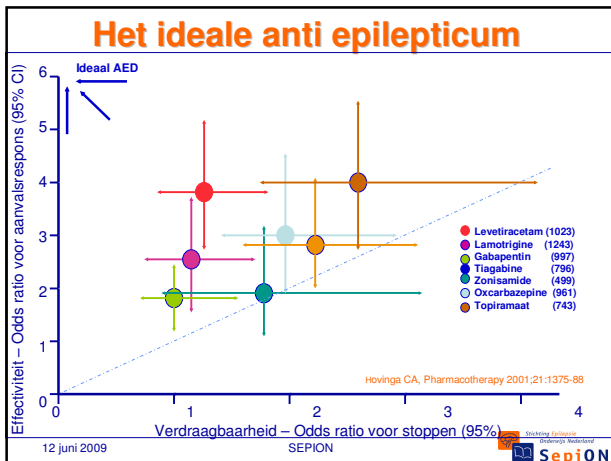


Copyright © 2002 Creators Syndicate, Inc.

12 juni 2009

SEPION





Zo, klaar. Vragen?

FRED DIDN'T BELIEVE IN TAKING DRUGS

HE BELIEVED "LAUGHTER WAS THE BEST MEDICINE..."

UNFORTUNATELY, HE HAD ABSOLUTELY NO SENSE OF HUMOR

Copyright © 2002 Creators Syndicate, Inc.

12 juni 2009

SEPION