

20-22 september 2006

Annual Scientific Meeting ILAE UK
 Locatie: Newcastle, Engeland
 Informatie: www.ilae-uk.org.uk/ASM.html

27-30 september 2006

Slovak and Czech Neurological and Epileptological Congress
 Locatie: Kosice, Slowakije
 Informatie: kongresy.azimut.sk/neurolog/en/

8-11 oktober 2006

13th Annual meeting of the American Neurological Association
 Locatie: Chicago, IL, VS
 Informatie: www.aneuroa.org

25-29 oktober 2006

Ninth Mediterranean Epilepsy Meeting
 Locatie: Beiroet, Libanon
 Informatie: neurologylebanon.org/congress

26-28 oktober 2006

Second Beijing International Epilepsy Forum
 Locatie: Peking, China
 Informatie: www.caae.org.cn

03-05 november 2006

Current Trends in Epilepsy: An International Symposium by AIIMS
 Locatie: New Delhi, India
 Informatie: www.aiims.edu/aiims/events/Neurology/currenttrends.htm

16-19 november 2006

6th Asian & Oceanian Epilepsy Congress
 Locatie: Kuala Lumpur, Maleisië
 Informatie: www.epilepsykualalumpur2006.org

24 november 2006

Nederlandse Vereniging van Hoofdpijn Patiënten: Migraine and Epilepsy: Differences & Similarities
 Locatie: Naarden
 Informatie: jcarpay@gooi-noord.nl

1-5 december 2006

1st North American Regional Epilepsy Congress
 Locatie: San Diego, CA, VS
 Informatie: www.aesnet.org

8 december 2006

Symposium: Epilepsie en EEG
 Locatie: UMC Utrecht
 Informatie: FLeijten@neuro.azu.nl

22 december 2006

Eindejaarsbijeenkomst SWO - Thema 'Onbehandelbare epilepsie'
 Locatie: UMC Utrecht
 Informatie: www.epilepsieliga.nl

2-4 maart 2007

First International Congress on Epilepsy, Mind & Brain
 Locatie: Praag, Tsjechië
 Informatie: www.kenes.com/epilepsy/

24-26 juni 2007

Epileptology: Comprehensive Review and Practical Exercises
 Locatie: Toledo, OH, VS
 Informatie: www.clevelandclinicmeded.com/epilepsy07

27-29 juni 2007

The 17th International Epilepsy Symposium: Epilepsy Surgery Techniques and Dissection Exercises
 Locatie: Cleveland, OH, VS
 Informatie: www.clevelandclinicmeded.com/epilepsy07

8-12 juli 2007

27th International Epilepsy Congress
 Locatie: Singapore, Maleisië
 Informatie: www.EpilepsySingapore2007.org

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



Epilepsie

Periodiek voor professionals

Nederlands onderzoek naar genetica van epilepsie	3
MRI bij patiënten met medicatie resistente epilepsie	5
Interacties met en door anti-epileptica: mechanismen en gevolgen	9
Monitoren van bijwerkingen van anti-epileptica	14
Bewegingsstoornissen bij patiënten met epilepsie	16
Diepe hersenstimulatie voor refractaire epilepsie	20
'Niet-epileptische origine': zeg niet wat het niet is, maar wat het wel is	23
Epilepsie: leven met risico's	26
Aanvalssignalering, van belletjes naar pop-ups	27
Alternatieve en complementaire behandeling van epilepsie	30
Richtlijnen Epilepsie geactualiseerd	32
Ingezonden berichten	34
Agenda	36



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 zich aansluiten bij de SWO. De SWO levert een vaste bijdrage aan dit blad. De werkgroep Multi-

Netwerk

disciplinaire Psychosociale Hulpverlening inventariseert en evalueert het psychosociale hulpverleningsaanbod. De commissie Epilepsieverpleegkundigen is een platform dat zich richt op de professionalisering van een relatief nieuwe beroepsgroep.

Maar het lidmaatschap biedt meer:

- Het vakblad 'Epilepsie'
- Korting op toegang Nationaal Epilepsie Symposium
- Korting op diverse internationale vakbladen

Bent u beroepsmatig werkzaam in de epilepsiezorg?

Dan zult u de Liga als een inspiratiebron ervaren. Als student of assistent in opleiding (AIO) bent u ook welkom.

Bel of mail naar info@epilepsieliga.nl, 030 63 440 63.

Kennis

Colofon

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

Redactie:

Pauly Ossenblok, hoofdredacteur
Gerrit-Jan de Haan
Boudewijn Gunning
Willem Alpherts
Eleonora Aronica
Kees van Huffelen
Joke van den Boogaard, secretariaat
Natascha den Hartog, bladmanager

Redactieraad:

Annemarie Beun, Paul Boon, Paul Bouma, Peter Edelbroek, Paul Eling, Theo Heisen, Marc Hendriks, Govert Hoogland, Geert-Jan Huiskamp, Loreta van Iterson, Quinten Leyten, Marian Majoie, Marion van Ool, Johan van Parys, Theo Rentmeester, Tineke van Rijn, Kees Stam, Geert Thoonen, Rob Voskuyl.

Aan dit nummer werkten verder mee:

Hans Carpay, Gert van Dijk, Iris Knotnerus, Gérard de Kort, Frances Tan, Christian Vader, Wim Weber, Frank van Wijk.

Projectredactie:

Nationaal Epilepsie Fonds, Houten

Lay-out:

Duotone grafisch ontwerpers, Utrecht

Lithografie en drukwerk:

Roto Smeets Grafiservices, Utrecht

'Epilepsie' verschijnt vier maal per jaar en wordt toegezonden aan iedereen die lid is van de Nederlandse Liga tegen Epilepsie. Jaarlijks komt er een speciaal nummer uit, dat tevens wordt toegezonden aan neurologen in Nederland en Vlaanderen. Het lidmaatschap kost € 25,- per jaar. Voor studenten en AIO's is dit € 12,50.

Wilt u reageren op de inhoud van dit blad? Laat dit dan binnen één maand ná verschijning weten aan het redactiesecretariaat. Ingezonden kopij wordt beoordeeld door de kernredactie, die zich het recht voorbehoudt om deze te weigeren of in te korten.

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

Secretariaat:

Nederlandse Liga tegen Epilepsie
Joke van den Boogaard
Postbus 270, 3990 GB Houten
Telefoon 030 63 440 63
Email info@epilepsieliga.nl

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

ISSN 1571 - 0408

Van de redactie

'Epilepsie' informeert over het gehele spectrum van diagnose tot behandeling en begeleiding van epilepsie. Eén maal per jaar is er een 'special' voor professionals, die in de praktijk geconfronteerd worden met een scala aan symptomen en zich afvragen of het epilepsie is of niet en hoe deze te behandelen.

We hebben voor u de meest in het oog springende ontwikkelingen uitgekozen, die van belang zijn wanneer u de diagnose epilepsie stelt en een keuze moet maken voor behandeling. Er is aandacht voor anti-epileptica en hun bijwerkingen, maar ook voor de vraag of nieuwe ontwikkelingen de patiënt (opnieuw) een kans bieden op een succesvolle operatie. Als de patiënt desondanks niet aanvalsvrij wordt, dan is het de vraag hoe deze zo goed mogelijk te begeleiden. Ook hierover kunt u lezen in dit speciale nummer van 'Epilepsie'. Uw reactie wordt zeer op prijs gesteld.

Pauly Ossenblok

OssenblokP@Kempinhaeghe.nl

Nederlands onderzoek naar genetica van epilepsie

De belangstelling van onderzoekers voor de erfelijkheid van epilepsie is van alle tijden. Hippocrates schreef in zijn monografie over de 'Heilige ziekte' dat het erfelijk karakter van epilepsie een bewijs vormde voor de aardse, dus niet-goddelijke herkomst van de aandoening. Daarmee hoopte hij het gras weg te maaien voor de voeten van bijgelovigen en spirituele gezegers.

Onderzoek naar een aantal zeldzame erfelijke epilepsie-syndromen heeft geleid tot een golf van publicaties over de moleculaire achtergronden van epilepsie. In enkele grote families belast met een dominant type epilepsie, is een koppeling aangetoond tussen de epilepsie (het fenotype) en bepaalde chromosoomregio's (loci). Er zijn anno 2006 enkele tientallen genen bekend die geassocieerd zijn met epilepsie. Het aantal waarbij functioneel bewijs bestaat, of waarvoor het plausibel is dat het een epilepsiegen betreft, is echter veel kleiner. Dit heeft vooral te maken met de ingewikkelde bewijsvoering. Als in bepaalde chromosoomloci een kandidaat-'epilepsiegen' is gevonden start de zoektocht naar mutaties van dit gen. Vervolgens rijst de vraag of de betreffende mutatie verantwoordelijk kan zijn voor het fenotype. Om deze vraag te beantwoorden moet de omgekeerde weg worden gevolgd. Dat wil zeggen dat eerst het gen met de mutatie tot expressie gebracht moet worden in een cel- of diermodel. Vervolgens moet aangetoond worden dat de prikkelbaarheid is veranderd van cellen waarin het gemuteerde eiwit aanwezig is. Pas dan is het waarschijnlijk dat het hier om een epilepsiegen gaat.

Verder moet worden opgemerkt dat erfelijkheid weliswaar bij veel epilepsievormen een rol lijkt te spelen, maar dat er in de praktijk zelden sprake is van de bovenbeschreven eenduidige relatie tussen gen en ziektebeeld. Mutaties in één gen kunnen aanleiding geven tot heel verschillende ziektebeelden. Zo kunnen mutaties in het CACNA1A gen leiden tot hemiplegische migraine, spinocerebellaire atrofie of tot epilepsie. Deze klinische variabiliteit kan het gevolg zijn van het type mutatie. Het gen kan bijvoorbeeld volledig uitgeschakeld zijn of er kan sprake zijn van een geringe disfunctie. Maar omgevingsfactoren en de 'genetische achtergrond' spelen ook een grote rol. Aan de andere kant is het mogelijk dat één bepaalde ziekte veroorzaakt kan zijn door afwijkingen in verschillende genen (genetische heterogeniteit).

Monogeen autosomaal dominante epilepsie

Kenmerk van een autosomaal dominante (AD) aandoening is dat een afwijking in één gen voldoende is om het ziektebeeld te veroorzaken. De aandoening gaat over van ouder op 50% van de kinderen. Dit percentage is lager wanneer het gen een gereduceerde penetrantie heeft, wat betekent dat de drager om onbekende reden de ziekte niet krijgt.

Vanaf midden jaren '90 zijn families beschreven met GEFS+ (Generalized Epilepsy and Febrile Seizures plus). Dit epilepsiefenotype wordt gekenmerkt door koortsstuipen op kleuterleeftijd, waarbij de aanvallen persisteren tot na het zesde levensjaar, en dan ook voorkomen zonder koorts. Er zijn een aantal grote families met dit syndroom beschreven, waarbij vooral opviel hoe heterogeen de epilepsievormen in deze families zijn. In sommige families komen uitsluitend typische koortskonvulsies voor en in andere ongeprovoceerde insulpen. In dezelfde families kwamen kinderen voor met het Dravet syndroom (ook wel 'Severe Myoclonus Epilepsy of Infancy' of SMEI genoemd). Bij SMEI is de ontwikkeling in de eerste maanden normaal. Daarna ontstaan langdurige convulsies bij koorts, terwijl na korte tijd ook ongeprovoceerde aanvallen optreden. Tegelijkertijd stagneert de psychomotorische ontwikkeling, en ontstaat een beeld van ernstige retardatie en myoclonus epilepsie. Behandeling van zowel de ontwikkelingsstoornis als van de epilepsie heeft nauwelijks effect, en het beeld is progressief. Overigens is SMEI vaak niet familiair, wat betekent dat het niet overgaat van ouder op kind.

De ziekteverschijnselen in de GEFS+ families bleken in een groot deel van de gevallen terug te voeren op mutaties in het SCN1A gen. Dit gen is een belangrijk onderdeel van het voltage-gevoelige natriumkanal. Dit natriumkanal is alom aanwezig in de membranen van neuronen en speelt een belangrijke rol bij de impulsgeleiding. Defecten in het SCN1A gen hebben gevolgen voor de

impulsgeleiding in alle neuronen.

Ook SMEI wordt vrijwel altijd door mutaties in het SCN1A gen veroorzaakt. In de niet-familiaire gevallen is er sprake van een functioneel ernstige mutatie in dit gen, die is ontstaan in het vroegste stadium van de embryonale ontwikkeling, vóór of kort na de bevruchting van de eicel. De gevolgen van deze SMEI mutaties zijn zo groot, dat er geen sprake kan zijn van reproductie, zodat de mutatie vrijwel nooit overgaat op een volgende generatie. Het spreekt vanzelf dat mutaties in het SCN1A gen die tot GEFS+ leiden doorgaans veel minder ernstig zijn. Daarnaast kan GEFS+ ook door mutaties in een subunit van de GABA receptor (GABRG2) ontstaan, of door mutaties in een van de kleinere subunits van het natriumkanaal (SCN1B of SCN2A). Dit is een voorbeeld van zowel genetische heterogeniteit - één ziekte veroorzaakt door meerdere genen - als van klinische variabiliteit; meerdere ziekten veroorzaakt door één gen (Figuur 1).

Epilepsie	Molecuul
GEFS+	SCN1B
SMEI	SCN1A
FS	SCN2A
SMEB	GABRG2

Figuur 1 Klinische variabiliteit versus genetische heterogeniteit (FS: febrile seizures; SMEB: Severe Myoclonic Epilepsy of Infancy, Benigne variant).

De aandoeningen GEFS+ en SMEI leren de clinicus dat insulden, die eerst bij koorts en later ongeprovoceerd optreden, kunnen wijzen op afwijkingen in het natriumkanaal. Bij GEFS+ is het daarbij belangrijk te letten op familiale belasting. SMEI is vaak geïsoleerd, maar een familiale belasting is niet uitgesloten.

Epilepsie met complexe erfelijkheid

Erfelijkheid lijkt een belangrijke rol te spelen bij het ontstaan van Idiopathisch Generaliseerde Epilepsie (IGE), getuige het hoge percentage (65-75%) monozygote tweelingen, dat concordant is voor deze vorm van epilepsie. In de laatste decennia zijn tientallen chromosoomloci en ongeveer tien kandidaat-genen met IGE met elkaar in verband gebracht. Sommige daarvan zijn plausibele kandidaten, van andere is dat nog niet duidelijk.

De resultaten van deze studies worden vaak niet bevestigd in onafhankelijk onderzoek (1,2).

In Nederland werken de afdeling genetica van het UMC Utrecht, de epilepsiecentra, en (kinder-) neurologische centra samen bij het onderzoek dat wordt gedaan naar de erfelijkheid van IGE (3). Hierbij wordt uitgegaan van een complexe erfelijkheid. Deze vorm van epilepsie wordt niet alleen veroorzaakt door verschillende genen, maar ook omgevingsfactoren dragen bij aan het ontstaan van IGE. Sommige genen veroorzaken een algemene vatbaarheid ('susceptibility') voor epilepsie. Andere genen lijken verantwoordelijk voor het IGE-subtype. Zo lijkt het erop dat leeftijdsgebonden expressie van genen zou kunnen bepalen welk IGE-subtype ontstaat.

In IGE families komen vaak meerdere vormen van epilepsie voor. Kinder Absence Epilepsie (CAE) en Juvenile Myoclonus Epilepsie (JME) zijn hiervan de meest voorkomende vormen. CAE debuteert op een leeftijd van 5-10 jaar, terwijl JME tussen 8 en 16 jaar begint. Bij CAE komen absences voor, en sporadisch een tonisch-clonische aanval, terwijl JME juist gekenmerkt wordt door myoclonieën. Bij JME komen meestal tonisch-clonische aanvallen voor en in mindere mate absences. Van JME lijken er verschillende subtypen te bestaan, die samenhangen met fotogevoeligheid (in 30-50% van de gevallen) en met absences (in 10% van de gevallen). Fotogevoeligheid komt in de bevolking veel voor en lijkt bijvoorbeeld bij te dragen aan de vatbaarheid voor JME. Het Nederlandse onderzoek concentreert zich daarom op de erfelijkheid van fotogevoeligheid en de rol die fotogevoeligheid speelt bij de complexe erfelijkheid van IGE.

Referenties

1. Suzuki T, Delgado-Escueta AV, Aguan K, et al. Mutations in EFHC1 cause juvenile myoclonic epilepsy. *Nat Genet* 2004;36(8):842-9.
2. Pinto D, Louwaars S, Volkens L, et al. Mutation analysis of EFHC1 in JME-related IGE families of Dutch origin. *Epilepsia* 2004 (supp 3):122-123.
3. Dalila Pinto, Dissecting the genetic basis of idiopathic epilepsies, PhD University Medical Centre Utrecht, Ponsen&Looijen b.v. Wageningen, 2006.
4. De Haan GJ, Clinical and genetic complexities of the generalized myoclonus epilepsies, PhD University Medical Centre Utrecht, SEIN Heemstede, 2005.

Door: Gérard de Kort, radioloog, Universitair Medisch Centrum, Utrecht.

MRI bij patiënten met medicatie resistente epilepsie

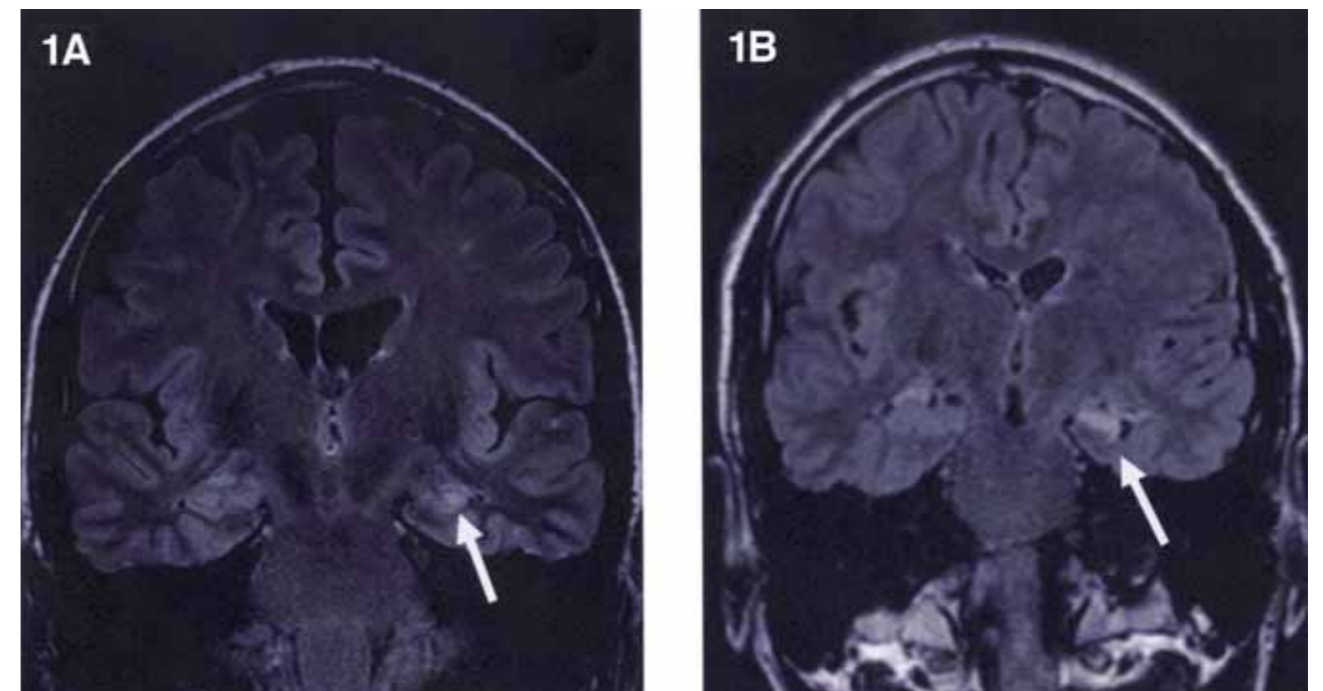
MR-beeldvorming is belangrijk bij de evaluatie van patiënten met medicatie resistente epilepsie. Bij een structurele laesie is de kans op operatie groter dan zonder laesie. Hier worden de MR-beelden van de meest voorkomende structurele laesies besproken.

MR-beeldvorming speelt een belangrijke rol bij de preoperatieve evaluatie van patiënten met medicatie resistente focale epilepsie. De diagnostische betekenis van de MRI is net zo groot als van het slaap deprivatie EEG, waarbij de kans op een operatie verder vergroot wordt indien beide testen positief zijn (1). Structurele laesies kunnen steeds beter aangetoond worden door gebruik te maken van speciale scansequenties en MR-scanners met een hoge veldsterkte (1,5 en 3 Tesla). Het belang van het vinden van een soms kleine structurele epileptogene laesie is groot, omdat een patiënt met een laesie vaak wel in aanmerking komt voor epilepsiechirurgie en een patiënt zonder laesie niet. De meest voorkomende epileptogene laesies bij patiënten die geopereerd worden zijn mesiale temporale sclerose (MTS) (50%), neuronale gliale tumo-

ren (15%), focale corticale dysplasie (10%) en het cavernus hemangioom (7%) (2).

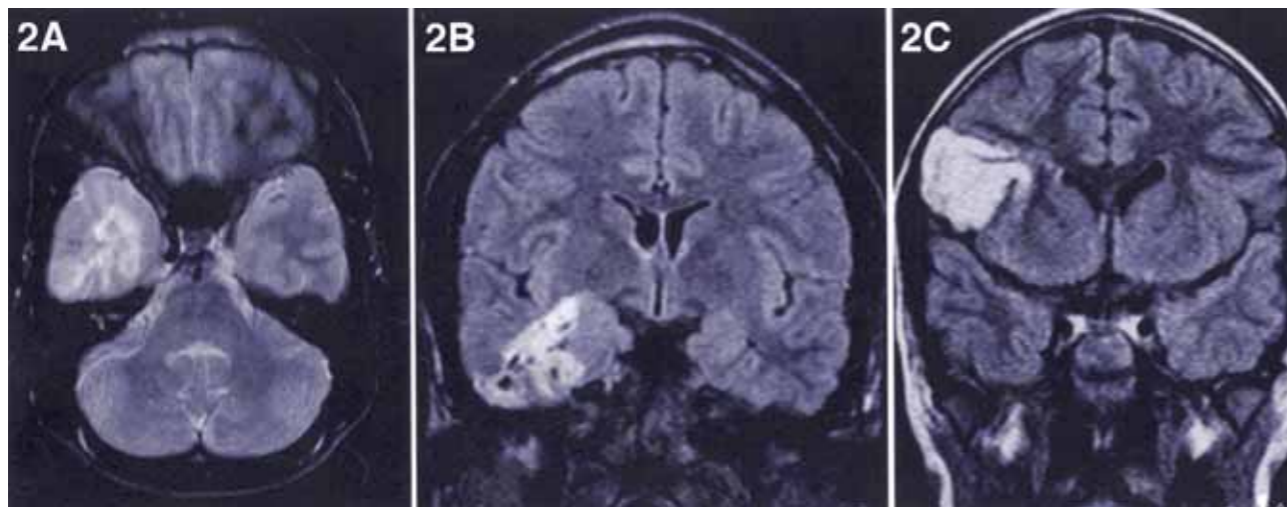
Mesiale temporale sclerose

Mesiale temporale sclerose (MTS) of hippocampale sclerose wordt gekenmerkt door verlies van neuronen en toename van astroglia-cellen in de hippocampus en omliggende structuren. De oorzaak wordt gezocht in anoxie of hypoxie, ten gevolge van perinatale asfyxie, meningitis of encefalitis, koortsconvulsies of langdurige epilepsie. Meestal komt MTS enkelzijdig voor, echter in 5% van de gevallen is sprake van dubbelzijdige afwijkingen. De afwijkingen die zichtbaar zijn in de MR-beelden zijn kenmerkend, met atrofie van de hippocampus en verhoogd signaal op T2-gewogen opnames (figuur 1A).



Figuur 1A Coronale FLAIR-opname met atrofie en verhoogd signaal van de hippocampus links (MTS).

Figuur 1B Coronale FLAIR-opname met tevens verminderde grijze-witte stof differentiatie en kleine temporaalkwab links.



Figuur 2A Transversale T2-opname met een ganglioglioom rechts temporaal.

Figuur 2B Coronale FLAIR-opname met een ganglioglioom rechts temporaal.

Figuur 2C Coronale FLAIR-opname met DNET rechts frontaal.

Vaak kunnen secundaire veranderingen in de ipsilaterale temporaalkwab worden gevonden in de vorm van vermindering van de differentiatie tussen grijze en witte stof, atrofie van de witte stof in de gyrus parahippocampalis of gyrus fusiformis en verkleining van de temporaalkwab (figuur 1B). Deze afwijkingen worden het best gevisualiseerd op T2-gewogen opnames (T2 SE of TSE) en op een coronale FLAIR opname (3).

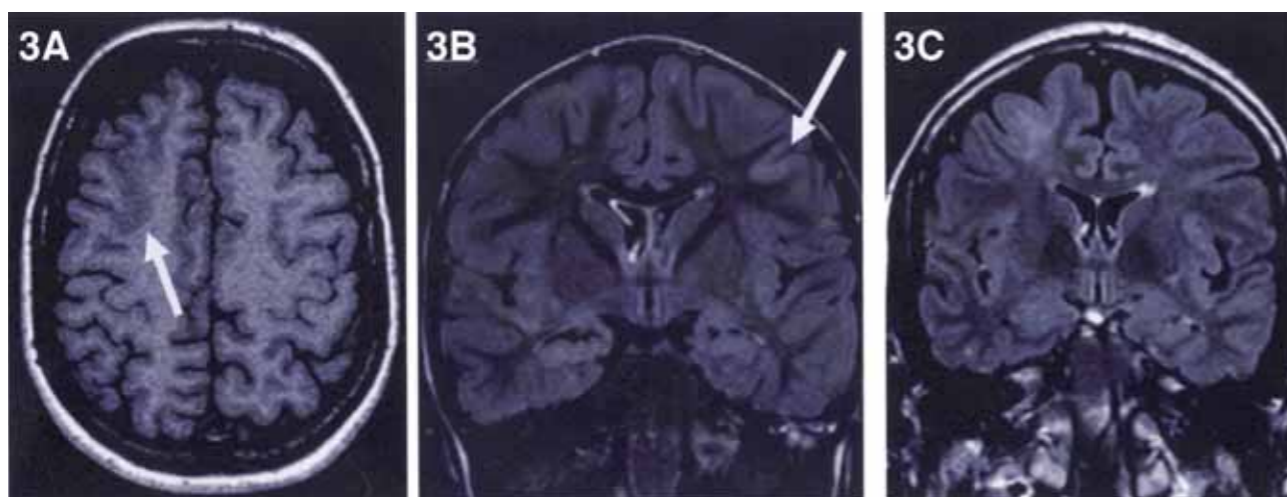
Neuronale gliale tumoren

De meest voorkomende tumoren zijn het ganglioglioom (figuur 2A en 2B) en de dysembryoplastische neuro-epitheliale tumor (DNET) (figuur 2C). Het zijn goedaardige tumoren, die radiologisch vrijwel niet van elkaar te onderscheiden zijn. Beide tumoren komen vooral temporaal voor, zijn goed afgrensbaar en meestal deels cysteus of multicysteus. Na gadolinium contrast toediening is er

wisselend aankleuring te zien van de solide component. De laesies hebben een hoge signaalintensiteit op T2-gewogen opnames. Een DNET is corticaal gelokaliseerd en is veelal geassocieerd met een corticale dysplasie. Differentiaal diagnostisch moet hierbij gedacht worden aan een laaggradig glioom, een pleomorf xantho-astrocytoma of een oligodendroglioom.

Focale corticale dysplasie

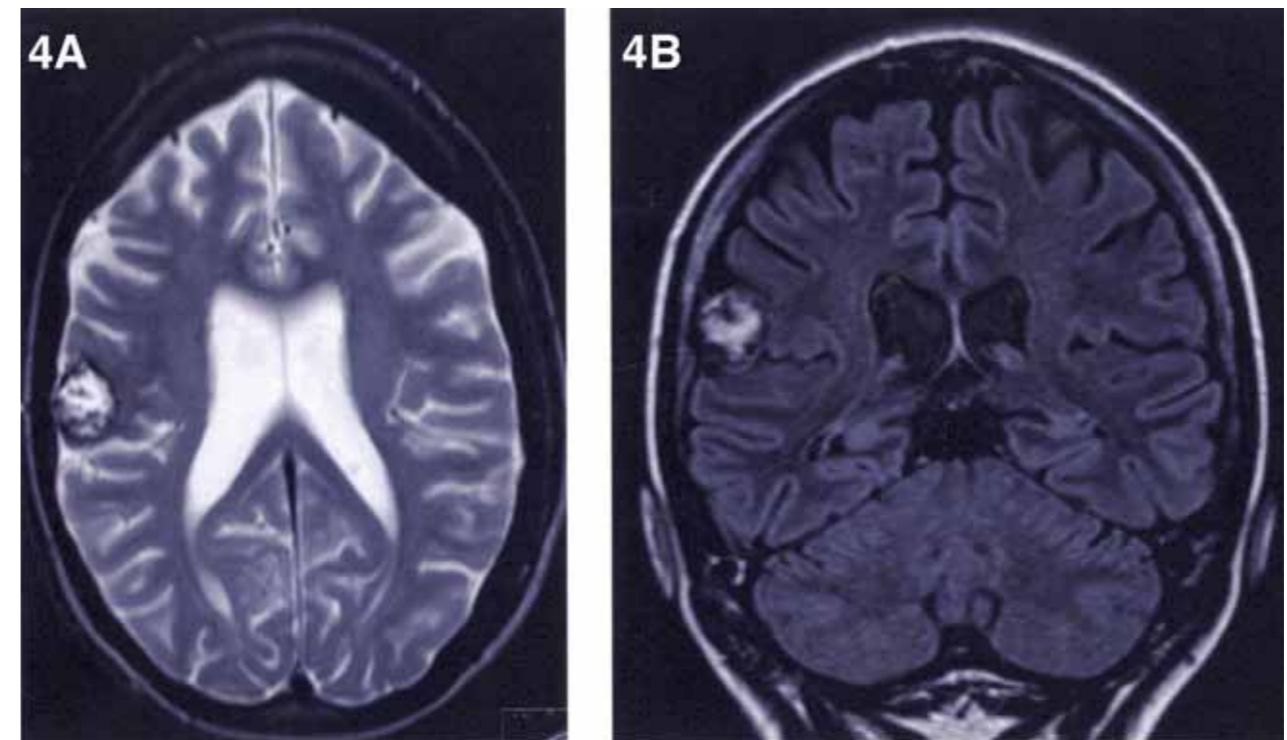
Anatomische beelden met een hoge resolutie zijn vooral van belang voor het opsporen van kleine focale corticale dysplasieën. Een focale corticale dysplasie die zich uitstrekt over een klein gebied is slechts te zien als een zeer subtiele afwijking bij beeldvorming. Daarom is vooral een T1 3D-volume serie met de mogelijkheid tot reconstructies in verschillende vlakken een goede aanvulling op het standaard scanprotocol. Afwijkingen die gezien worden



Figuur 3A Transversale reconstructie van T1 3D-volume serie met corticale dysplasie rechts frontaal gepaard gaand met verdikking van grijze stof.

Figuur 3B Coronale FLAIR-opname met subtiele corticale dysplasie links frontaal met verdikking en iets verhoogd signaal van de grijze stof.

Figuur 3C Coronale FLAIR-opname met corticale dysplasie rechts frontaal met verhoogd signaal in onderliggende witte stof (dezelfde patiënt als figuur 3A).



Figuur 4A Transversale T2-opname met cavernous hemangioom rechts parietaal.

Figuur 4B Coronale FLAIR-opname met cavernous hemangioom rechts parietaal.

bij een focale corticale dysplasie zijn: verdikking van de cortex of afwijkend gyriatiepatroon (figuur 3A), verhoogde signaalintensiteit van de aangedane cortex of onderliggende witte stof (figuur 3B), vervaging van de overgang van grijze naar witte stof en een band van verhoogde signaalintensiteit in de witte stof radiërend van ventrikel naar de cortex (trans-mantle dysplasia) (figuur 3C). De afwijkingen worden het best gezien op de FLAIR-opname en de T1 3D-volume serie. Nieuwe technieken zoals diffusie tensor imaging en beeldvorming met een 3 Tesla scanner bieden extra mogelijkheden om subtiele laesies op te sporen.

Cavernous hemangioom

Het cavernous hemangioom of cavernoom heeft karakteristieke signaleigenschappen en is daarom vaak goed herkenbaar op MRI. Doordat het cavernous hemangioom vrijwel altijd iets gebloed heeft (subklinisch) en deels thromboseert is er sprake van een laag signaal aan de rand (hemosiderine) en een hoog signaal in het centrum op T2-gewogen opnames (figuur 4A en 4B). De laesies zijn het best zichtbaar op gradiënt-echo opnames, zoals FFE of T2*, omdat deze sequenties het meest gevoelig zijn voor de artefacten van het hemosiderine. Door het typische beeld wordt de laesie ook wel 'popcorn' laesie genoemd.

Discussie

De laatste jaren is de rol van de beeldvorming bij de evaluatie van patiënten met medicatie resistente epilepsie steeds groter geworden. Kleine subtiele afwijkingen die

de oorzaak zijn van focale epilepsie kunnen door verbeterde technieken, speciale scanprotocollen en hogere resolutie van de MR-beelden beter opgespoord worden. Dit vraagt speciale aandacht van radiologen en neurologen/epileptologen. Een patiënt met een standaard MRI zonder afwijkingen verdient daarom een extra kans in een centrum met specifieke ervaring op het gebied van epilepsiechirurgie (4).

Referenties

1. Dellabadia Jr. J, Bell WL, Keyes JW, et al. Assessment of sleep-deprived EEG, MRI and PET in the prediction of surgical treatment for epilepsy. *Seizure* 2002;11:303-309
2. Urbach H, Hattingen J, von Oertzen J, et al. MR Imaging in the presurgical workup of patients with drug-resistant epilepsy. *Am J Neuroradiol* 2004;25:919-926
3. Meiners L, Witkamp T, de Kort G, et al. Relevance of temporal lobe white matter changes in hippocampal sclerosis. *Invest Radiol* 1999;34:38-45
4. von Oertzen J, Urbach H, Jungblut S, et al. Standard MRI is inadequate in patients with refractory focal epilepsy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2002;73:643-647



Wisselen van medicijn is een gok voor iemand met epilepsie.

“Men moet ernaar streven dat een voorgeschreven preparaat waarmee de aanvallen onder controle zijn gebracht, in dezelfde vorm (generiek of specialité) wordt gecontinueerd.”
 Farmacotherapeutisch Kompas 2005; 137.

Lamictal® zorgt al jaren voor stabiliteit bij veel epilepsie patiënten. In de loop van 2005 zijn er enkele generieke middelen op de markt gekomen. Deze medicijnen bevatten dezelfde werkzame stof. Zij kunnen echter een andere samenstelling hebben dan Lamictal waardoor het klinisch effect kan verschillen. Iedere patiënt wordt namelijk individueel ingesteld. En zomaar Lamictal

substitueren kan dan een grote impact hebben op de stabiliteit van de patiënt¹. Continuïteit van hetzelfde anti-epilepticum is dus van essentieel belang. En dat bereikt u door simpelweg Lamictal® te vermelden op het recept. Zo houdt u de controle over uw patiënt en de patiënt over zijn aanvallen.



Door: Christian Vader, ziekenhuisapotheker, Kempenhaeghe, Heeze en St. Annaziekenhuis, Geldrop¹.

Interacties met en door anti-epileptica: mechanismen en gevolgen

Geneesmiddelinteracties treden relatief vaak op bij patiënten met epilepsie. Een aantal van de farmacokinetische interacties berust op remming of juist inductie van het cytochroom-P450 systeem. Dit systeem draagt zorg voor omzetting van lichaamseigen en lichaamsvreemde stoffen via de lever. De remming dan wel inductie van dit systeem door een interactie kan een verhoging respectievelijk een verlaging van een geneesmiddelspiegel veroorzaken.

Hoofdrospelers bij de problemen die ontstaan door interactie van anti-epileptica vormen carbamazepine, fenytoïne, fenobarbital en (in mindere mate) valproïnezuur. Kennis van het mechanisme waardoor deze interacties optreden kan de kans op therapiefalen of juist toxische effecten voorspellen en daardoor voorkomen. In dit overzicht wordt ingegaan op de mechanismen die een rol spelen bij interacties met en tussen anti-epileptica. De interactiemechanismen worden geïllustreerd aan de hand van enkele voorbeelden.

Geneesmiddelinteracties

Bij veel patiënten met epilepsie is de kans op het optreden van interacties van geneesmiddelen groot. Een dergelijke interactie treedt op wanneer door combinatie van twee of meer geneesmiddelen een potentieel gevaarlijke situatie voor de patiënt ontstaat. Deze potentieel gevaarlijke situatie kan enerzijds ontstaan door het falen van therapie ten gevolge van de interactie (door interactie ontstaan lage geneesmiddelspiegels) of door het risico op toxische effecten (door interactie ontstaan hoge serumspiegels).

De toegenomen kans op interacties wordt enerzijds veroorzaakt door het veelvuldig toepassen van polytherapie bij patiënten met epilepsie, doordat:

- combinaties van anti-epileptica vaak een beter therapeutisch effect hebben;
- nieuwe anti-epileptica vaak als ‘add on’ therapie geregistreerd worden (toevoeging aan bestaande therapie) en pas daarna als monotherapie;
- patiënten co-morbiditeit kunnen hebben, wat het gebruik van geneesmiddelen met een andere indicatie noodzakelijk maakt.

Anderzijds geven de anti-epileptica zélf relatief vaak aanleiding tot klinisch relevante interacties:

- veel anti-epileptica induceren leverenzymen, waardoor de omzetting van geneesmiddelen wordt versneld;
- de meeste anti-epileptica grijpen aan op hetzelfde

enzymstelsel, waardoor een competitie ontstaat rond metabolisering;

- veel anti-epileptica hebben een nauwe therapeutische breedte, waardoor er slechts een kleine marge is tussen de therapeutische ondergrens en de toxische bovengrens.

Ondanks het feit dat de laatste jaren nieuwe anti-epileptica op de markt zijn verschenen met een gunstig interactieprofiel, blijft (poly-)therapie met anti-epileptica een bron van interacties.

Dit artikel gaat in op de achtergronden van interacties, en bespreekt enkele interacties van anti-epileptica die in de dagelijkse praktijk kunnen voorkomen².

Hoofdgroepen

Interacties worden in drie hoofdgroepen ingedeeld:

- Farmacodynamische interacties: beïnvloeding van de werking van geneesmiddelen via biologische mechanismen (bijv. versterking van een effect doordat geneesmiddelen op verschillende werkingsmechanismen aangrijpen). Hierbij blijven geneesmiddelspiegels gelijk.
- Farmacokinetische interacties: beïnvloeding van de effectiviteit door veranderingen in opname, verdeling en/of eliminatie van een geneesmiddel. Hierdoor verandert de geneesmiddelconcentratie.
- Farmaceutische interacties: meestal een neerslagvorming in een infuus of in het maagdarmkanaal, waarna het geneesmiddel slechter wordt opgenomen (bijv. fenytoïne en calciumzouten).

Farmacodynamische interacties blijven in dit artikel buiten beschouwing. De belangrijkste farmacokinetische interacties bij anti-epileptica komen tot stand via het cytochroom P450 systeem (1).

Het cytochroom P450 systeem

De meeste anti-epileptica zijn vetminnende (‘lipofiele’) verbindingen. Deze verbindingen kunnen niet onveranderd in de urine worden uitgescheiden. Om toch uitgescheiden

te kunnen worden, is een chemische omzetting nodig, waarbij een meer waterminnende ('hydrofiel') verbinding ontstaat. Deze omzettingen vinden veelal in de lever plaats, onder invloed van het cytochroom P450-enzymstelsel (CYP). Het CYP is een verzameling van enzymen die betrokken is bij het oxidatief metabolisme (omzetting) van diverse lichaamseigen en lichaamsvreemde stoffen, zoals geneesmiddelen. CYP-enzymen treden daarbij op als katalysator. CYP-enzymen worden op basis van de overeenkomst in volgorde in aminozuren ingedeeld in achttien verschillende 'families'. Iedere familie kan worden onderverdeeld in vijf subfamilies waarbinnen verschillende enzymen vallen, ieder met een eigen, soms overlappende, substratspecificiteit.

Farmacokinetische interacties via het CYP

De belangrijkste farmacokinetische interacties die bij het gebruik van anti-epileptica optreden worden veroorzaakt door enzyminductie en enzymremming.

Inductor	Stof die aanmaak van enzym stimuleert
Remmer	Stof die werking van enzym belemmert
Substraat	Stof die via een enzym wordt afgebroken

Door enzyminductie wordt een substraat via een bepaald CYP-enzym sneller omgezet. Bij enzymremming vindt er juist een remming van de omzetting plaats, en kunnen hogere bloedspiegels van het betreffende substraat worden verwacht. Enkele verschillen tussen enzyminductie en enzymremming worden in tabel 1 weergegeven (2).

CYP-enzymen die bij interacties met anti-epileptica betrokken zijn beperken zich voornamelijk tot 3 enzymgroepen: CYP2C9, CYP2C19 en CYP3A4 (figuur 1).

	Inductie	Remming
Start van het effect	ontwikkelt zich geleidelijk (in dagen tot weken); berust op extra aanmaak enzymen	manifesteert zich snel (in principe zodra de remmer in voldoende hoge concentratie aanwezig is)
Relatie met concentratie inductor/remmer	ontwikkelt zich geleidelijk bij chronische blootstelling aan een inductor	remming vanaf het moment dat een voldoende concentratie van de remmer aanwezig is
Verdwijnen van het effect	traag (weken); hangt af van de halfwaardetijd van het geïnduceerde enzym en de halfwaardetijd van de inductor	snel (dagen); hangt af van de halfwaardetijd van de remmer (remming is doorgaans een reversibel proces)

Tabel 1: Verschillen tussen enzyminductie en -remming

Daarnaast induceren carbamazepine en fenytoïne ook CYP1A2, betrokken bij de omzetting van bijvoorbeeld clozapine en olanzapine.

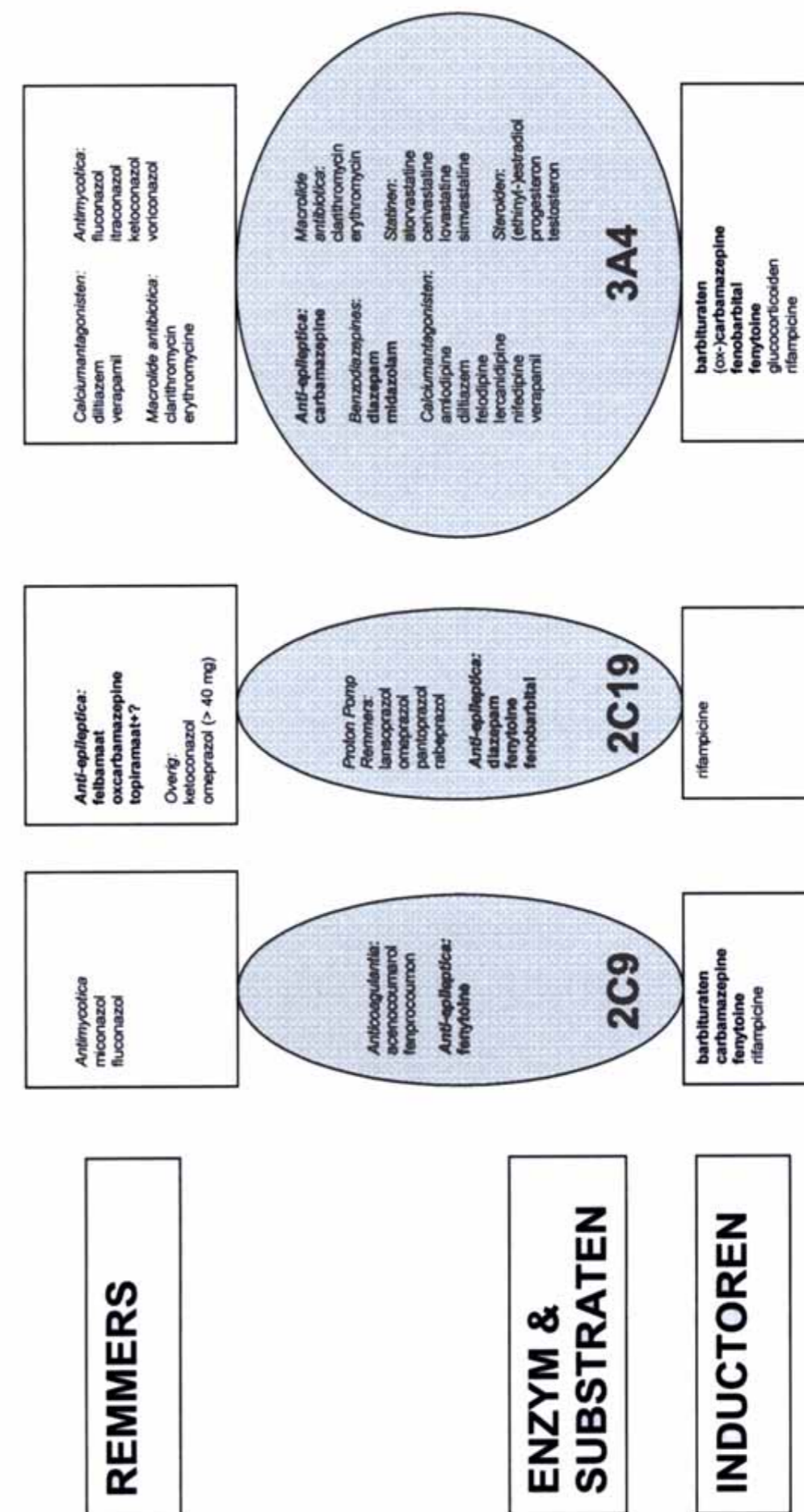
CYP-interacties met anti-epileptica in de praktijk

De belangrijkste anti-epileptica die bij interacties betrokken zijn, zijn de 'klassieke' anti-epileptica carbamazepine, fenytoïne, fenobarbital en valproïnezuur. Het onderstaande overzicht benoemt slechts enkele interacties. Een uitgebreid overzicht kan o.a. worden gevonden in Perucca e.a. (3).

Interacties tussen anti-epileptica

Door wederzijdse beïnvloeding kunnen spiegels van anti-epileptica stijgen of dalen. Stijging van anti-epileptica spiegels wordt voornamelijk gezien bij combinaties met valproïnezuur. Bij gecombineerd gebruik met fenobarbital, kan de fenobarbitalspiegel stijgen door de remmende invloed van valproïnezuur op CYP2C9 en/of CYP2C19. Een andere interactie waarbij valproïnezuur aanleiding geeft tot een spiegelstijging, is bij interactie met lamotrigine. De remming van het lamotrigine-metabolisme is al maximaal bij valproïnezuur doseringen van 500 mg per dag, en geeft aanleiding tot een verdubbeling van de lamotriginespiegel.

Veel vaker echter wordt een afname van de anti-epileptica spiegel gezien bij een interactie tussen twee anti-epileptica. Enzyminducerende anti-epileptica als carbamazepine, fenytoïne en fenobarbital verlagen de spiegels van onder andere valproïnezuur, ethosuximide, lamotrigine, topiramaat, oxcarbazepine en benzodiazepines. Vooral valproïnezuur, carbamazepine en lamotrigine zijn gevoelig voor interacties op basis van enzyminductie. Een overzicht van interacties tussen anti-epileptica is gegeven in tabel 2.



Figuur 1: Overzicht van de voor anti-epileptica belangrijkste CYP-enzymen, met substraten, remmers en inductoren.

	Invloed serumconcentratie	Bijzonderheden
Carbamazepine Fenytoïne Fenobarbital	Carbamazepine ↓ Ethosuximide ↓ Felbamaat ↓ Lamotrigine ↓ Oxcarbazepine ↓ Topiramaat ↓ Valproïnezuur ↓	Inductie van CYP-enzymen
Fenobarbital Topiramaat Oxcarbazepine	Fenytoïne ↑	Bij fenobarbital: wederzijdse inhibitie van het metabolisme → tevens stijging fenobarbitalspiegel
Valproïnezuur	Carbamazepine ↑ Fenobarbital ↑ Lamotrigine ↑	Remming van metabolisme
	Fenytoïne ↓	Combinatie van verdringing van fenytoïne van plasma-eiwitten en remming van het fenytoïnemetabolisme

Tabel 2: Overzicht interacties tussen anti-epileptica

Interacties tussen anti-epileptica en andere medicatie

Anti-epileptica en anticoagulantia

Probleem: cumarine-anticoagulantia (acenocoumarol en fenprocoumon) zijn substraten voor CYP2C9. Zowel fenytoïne als carbamazepine induceren CYP2C9. Bij gelijktijdig gebruik neemt de omzettingssnelheid van cumarine-anticoagulantia toe, waardoor de stollings-tijd afneemt.

Oplossingen/alternatieven: monitor (via de trombosdienst) de INR (International Normalized Ratio) van de patiënt, vooral rondom wijzigingen in de medicatie.

Anti-epileptica en orale anticonceptiva (OAC)

Probleem: De betrouwbaarheid van de anticonceptiepil, vooral bij producten met minder dan 50 µg ethinylestradiol, kan verminderd zijn tijdens het gebruik en tot tenminste vier weken na staken van enzyminducerende anti-epileptica (barbituraten), (ox-)carbamazepine, fenobarbital, fenytoïne, oxcarbazepine en topiramaat (> 200 mg/dag)). Enzyminducerende anti-epileptica induceren de omzetting van ethinylestradiol en progestagenen via CYP3A4.

Oplossingen/alternatieven: vervang de sub-50 pil door een monofasische 50-pil waarbij ook de progestageendosering hoger is dan de corresponderende sub-50 pil (Neogynon 21[®]). Als na drie maanden nog altijd doorbraakbloedingen optreden verhoog dan de dosering tot een pil met 30-37.5 µg ethinylestradiol twee maal per

dag; verhoog zo nodig de dosering nog verder tot 's morgens een pil met 30-37.5 µg ethinylestradiol en 's avonds een pil met 50 µg ethinylestradiol; zo nodig kan twee maal per dag een 50-pil worden gebruikt.

Fluctuaties lamotriginespiegels door 'stopweek'

Probleem: bij gecombineerd gebruik van Lamotrigine met OAC daalt de plasmaspiegel van lamotrigine met ongeveer de helft. In de pilvrije week verdubbelt dat niveau weer tot normale waarden. Deze fluctuaties zijn niet wenselijk. Bij 40% van de apotheken komt tenminste één patiënt voor waarbij deze interactie optreedt (4). Vermoedelijk is het probleem gelegen in een ander leverenzym wat bij omzetting van geneesmiddelen betrokken is, het uridine-difosfoglucuronyltransferase (UGT). **Oplossingen/alternatieven:** anticonceptiepil met continue werking.

Anti-epileptica en 'statinen'

Probleem: 'Statinen' (cholesterol-verlagers) zijn een substraat voor leverenzymen CYP3A4 (atorvastatine en simvastatine) of CYP2C9 (fluvastatine). Door inductie van CYP3A4 door carbamazepine worden deze lipideverlagende geneesmiddelen versneld afgebroken, wat zich kan uiten in onvoldoende lipideverlaging. **Oplossingen/alternatieven:** pravastatine wordt niet in een klinisch significante mate door CYP gemetaboliseerd.

Anti-epileptica en macrolide antibiotica

Probleem: het macrolide antibioticum erytromycine en in mindere mate claritromycine zijn remmers van CYP3A4. Bloedspiegels van carbamazepine kunnen hierdoor stijgen. **Oplossingen/alternatieven:** van azitromycine en roxitromycine is aangetoond dat zij de kinetiek van carbamazepine niet beïnvloeden.

Anti-epileptica en antimycotica

Probleem: Bij gelijktijdig gebruik met carbamazepine, kunnen de plasmaspiegels van ketoconazol, itraconazol of voriconazol dalen (CYP3A4 inductie), met als gevolg therapeutisch falen. Daarnaast kan de carbamazepinespiegel stijgen. Dit effect is echter klinisch niet relevant. **Oplossingen/alternatieven:** gebruik een ander antimycoticum (bijvoorbeeld nystatine)

Probleem: miconazol en fluconazol zijn CYP2C9 remmers. Hierdoor kan de fenytoïnespiegel sterk stijgen. **Oplossingen/alternatieven:** ketoconazol heeft geen effect op het fenytoïnemetabolisme (maar let op bij gelijktijdig gebruik van carbamazepine!)

Dit probleem speelt niet bij toepassing op de huid (bijvoorbeeld miconazol crème) maar wel bij de orale gel.

Anti-epileptica en calciumantagonisten

Probleem: zowel dihydropyridine-calciumantagonisten (o.a. felodipine en nimodipine) als diltiazem en verapamil worden gemetaboliseerd via CYP3A4. Fenytoïne, fenobarbital en carbamazepine verminderen via enzyminductie de werkzaamheid.

Oplossing/alternatieven: De mate waarin spiegels van calciumantagonisten dalen en de variatie tussen patiënten maken het welhaast onmogelijk om deze middelen met enzyminducerende anti-epileptica te combineren.

Probleem: diltiazem en verapamil veroorzaken een sterke stijging van carbamazepinespiegels, vermoedelijk via remming van CYP3A4; ook de fenytoïnespiegel kan stijgen.

Oplossingen/alternatieven: let op klinische symptomen van overdosering dan wel therapeutisch falen.

Anti-epileptica en corticosteroiden

Probleem: De werkzaamheid van corticosteroiden (dexamethason, (methyl)prednisolon, etc.) kan afnemen bij gelijktijdig gebruik van fenobarbital, carbamazepine en fenytoïne. Dit speelt een geringere rol bij (hydro)cortison.

Oplossingen/alternatieven: de duur van het corticosteroidgebruik is hierbij van belang:

Corticosteroidgebruik korter dan twee weken of een

stootkuur: geen problemen. Bij gebruik langer dan twee weken: indien nodig op geleide van het ziektebeeld de corticosteroiddosering verhogen.

Anti-epileptica en protonpompremmers:

Probleem: Omeprazol remt CYP2C19. Bij doseringen vanaf 40 mg nemen fenytoïnespiegels hierdoor met ongeveer 25% toe.

Oplossingen/alternatieven: pantoprazol remt CYP2C19 niet.

Conclusie

In de top-vijf van meest afgeleverde anti-epileptica staan nog altijd drie middelen met een hoog potentieel vermogen tot interactie (carbamazepine, valproïnezuur en fenytoïne) (4). Dit ondanks de komst van nieuwe anti-epileptica met andere aangrijpingspunten en een metabolisme wat minder interactiegevoelig is dan bij de 'traditionele' anti-epileptica. Door kennis van (beïnvloeding van) het metabolisme van anti-epileptica kunnen geneesmiddelinteracties voorspeld worden. Een juiste combinatie van middelen kan het optreden van therapiefalen of juist van overdoseringen voorkomen.

Referenties

- Bootsma HPR. Anti-epileptica en comediatie; handreikingen voor de praktijk. Tijdschr Neurol Neurochir 2004; 105 (1): 40-46
- Schalekamp T, Van den Brink G. Het belang van inzicht. Farmacokinetiek en interacties. Pharm Weekbl 2003; 138(22): 787-792
- Perucca E. Clinically relevant drug interactions with antiepileptic drugs. Br J Clin Pharmacol. 2006 Mar;61(3):246-55.
- Stichting Farmaceutische Kengetallen. Anti-epileptica en een ongewenste combinatie. Pharm Weekbl 2006; 141 (11): 361

¹ Belangenconflict: geen; Financiële vergoeding: geen.

² Voor uitgebreide achtergrondinformatie is de internetsite www.drug-interactions.com aan te bevelen.

Monitoren van bijwerkingen van anti-epileptica

De meerderheid van alle gebruikers van anti-epileptica heeft klachten die met de medicatie samenhangen. In de praktijk blijken neurologen hier gemakkelijk aan voorbij te gaan. Het zorgvuldig en actief opsporen van bijwerkingen van anti-epileptica biedt de kans om het resultaat van de behandeling te verbeteren.

De behandeling van epilepsie met anti-epileptica is gericht op het onderdrukken van aanvallen, met zo weinig mogelijk bijwerkingen. De informatie over bijwerkingen van anti-epileptica is vooral afkomstig van klinische trials. De rapportage van klinische trials over de ernst van de bijwerkingen is echter beperkt. De literatuur over klinische trials meldt bovendien vooral 'onacceptabele' bijwerkingen, bijvoorbeeld door het hanteren van het begrip retentie: het percentage patiënten dat een middel na een bepaalde periode nog gebruikt. Twee verschillende anti-epileptica met een identieke retentie kunnen toch belangrijk verschillen in de ernst van de bijwerkingen, mits die bijwerkingen maar geen reden waren om met het middel te stoppen.

Methoden versus uitkomst

In klinische trials gaat de rapportage over subjectieve klachten zoals vermoeidheid en misselijkheid zelden verder dan 'percentages met klacht X of Y'. Met meer systematische en betrouwbaardere methoden voor het opsporen en kwantificeren van bijwerkingen zou een nu vaak gelijkwaardige uitkomst van head-to-head studies (directe vergelijking van twee middelen) anders kunnen uitvallen. Head-to-head studies die meer gericht zijn op een optimale inventarisatie van bijwerkingen kunnen een nieuwe richting geven aan het nu vaak onduidelijke terrein van de selectie van een anti-epilepticum bij de initiële diagnose van epilepsie (nieuwe epilepsie).

Wat is de consequentie hiervan voor de keuze van behandeling en methode van follow-up bij iemand met nieuwe epilepsie? Er is weinig bewijs voor dat de keuze van een anti-epilepticum veel uitmaakt voor de mate van aanvalsccontrole. De meeste patiënten worden op ieder willekeurig anti-epilepticum aanvalsvrij. De kans is groter dat er in die grote groep starters die aanvalsvrij worden relevante verschillen optreden in (individuele gevoeligheid voor) bijwerkingen. Hieruit volgt dat het monitoren van bijwerkingen veelal belangrijker is dan het intensief controleren

op remissie van aanvallen. De vraag is vervolgens hoe we een optimale strategie kunnen ontwikkelen om in de praktijk bijwerkingen te signaleren?

Kwik-fit of grote beurt?

Onder de pakkende titel: *Bijwerkingen: afwachten of ervoor gaan?* beschreef Deckers (1) een studie waarin werd gekeken of het specifiek vragen naar bijwerkingen meer oplevert dan de meer gebruikelijke passieve signalering. Uit de studie bleek dat een actieve strategie meer klachten opleverde die aan de medicatie gerelateerd leken. Ook latere studies zoals die van Uijl (2) toonden aan dat een actieve strategie meer klachten aan het licht bracht die nadere aandacht verdienden. Ze maakte daarvoor gebruik van een vragenlijst met 46 mogelijke bijwerkingen (de 'SIDAED' genoemd – Side Effects of Anti-Epileptic Drugs). De behandelende neuroloog die geen gebruik maakte van deze vragenlijsten leek de ernst van de klachten niet optimaal in te kunnen schatten. In een 'community-based' studie naar klachten van medicatiegebruik bleek de meerderheid van de respondenten met epilepsie klachten te hebben die met het gebruik van anti-epileptica werden geassocieerd (3). Ook hier werd een checklist gebruikt met mogelijke bijwerkingen. Het hoge percentage mensen met klachten in deze studie was extra opvallend, omdat het ging om mensen die niet actief op zoek waren naar een specialistisch consult; 20% kwam zelfs alleen nog maar bij de huisarts voor een herhaalrecept.

Het is de vraag, of het verzamelen van klachten door middel van vragenlijsten niet juist klachten creëert en zelfs kan leiden tot ontevredenheid in de behandelrelatie. Om het simpeler te formuleren: wanneer de arts kan kiezen tussen een korte visite gericht op aanvalsccontrole ('geen aanvallen, dan een jaarrecept en tot ziens') en een uitgebreide visite waarbij duidelijk wordt dat de patiënt zich moe voelt en duizelig is, dat aan de medicatie toeschrijft en er wel van af zou willen, valt de keus vaak in het voordeel van het eerste (kwik-fit) model uit.

Er moet een goede reden zijn om dieper te willen graven.

Kans op winst voor de patiënt

Gilliam (4) beschreef een studie in de derde lijn (een epilepsie centrum in de USA) waarin een groep patiënten werd onderzocht op het voorkomen en de ernst van klachten en bijwerkingen. De onderzoekers gebruikten een checklist met vooral subjectieve bijwerkingen, waarop de ernst van klachten kon worden aangegeven. Ongeveer eenderde van de onderzochte patiënten had een score die men kon interpreteren als bewijzend voor 'toxiciteit'. Na randomisatie kon de neuroloog bij de helft van de patiënten de behandeling aanpassen op grond van de resultaten van de vragenlijst. In de controlegroep bleven de resultaten van de vragenlijst geheim. De onderzoekers vonden dat niet alleen zeer frequent op grond van de vragenlijst een aanpassing van de medicatie plaatsvond (bijna drie keer vaker dan in de controlegroep), maar ook dat deze aanpassingen resulteerde in een relatieve verbetering van de kwaliteit van leven. Er waren geen negatieve effecten zoals afname van de aanvalsccontrole, terwijl dit een onderzoekspopulatie was uit de derde lijn, die meestal grotendeels bestaat uit moeilijk instelbare patiënten.

Ook in Nederland wil men weten of het gebruik van een instrument om bijwerkingen op te sporen de behandeling kan verbeteren. Hiertoe is de SITE studie opgezet (Study to Improve the Treatment of Epilepsy). Deze studie kent een soortgelijke opzet als die van Gilliam (gerandomiseerd ingrijpen bij een op toxiciteit wijzende klachten score), maar richt zich op een meer algemene populatie patiënten met epilepsie. Uit het (voorlopige) resultaat kan worden afgeleid dat ook in de algemene ziekenhuizen winst kan worden behaald met het actief opsporen van bijwerkingen, en met een op deze inventarisatie afgestemd medicatiebeleid. In juli 2006 wordt de follow-up afgesloten en definitieve resultaten worden naar verwachting in 2007 gepubliceerd.

Resumerend: uit onderzoek in verschillende settings blijkt dat de meerderheid van de patiënten die medicatie gebruikt last heeft van bijwerkingen, dat de arts gemakkelijk aan de bijwerkingen voorbijgaat, en dat de patiënt er van profiteert wanneer men bijvoorbeeld probeert met een checklist de bijwerkingen te inventariseren. Daarom wordt het tijd dat behandelaars hun polikliniek zo gaan organiseren dat dit aspect van behandeling in voldoende mate aan bod kan komen. Er zou een systeem opgezet moeten worden waarbij alle cliënten die men anti-epileptica voorschrijft met enige regelmaat worden gescreend op klachten en bijwerkingen. Hiervoor kan men de SIDAED (2) of een soortgelijke lijst inzetten. Ook in een setting met minder personeel zou de behandelende neuroloog

moeten proberen voor het onderwerp bijwerkingen voldoende tijd te nemen en expliciet naar enkele problemen vragen, bijvoorbeeld toegespitst op wat men bij de medicatie kan verwachten. Hij zou bovendien meer geneigd moeten zijn om de medicatie aan te passen, juist bij de patiënt die gemakkelijk aanvalsvrij werd en qua effectiviteit van een medicatieverandering weinig te vrezen heeft.

Praktische haalbaarheid

Het is niet waarschijnlijk dat de gemiddelde tijd die een neuroloog kan besteden aan patiënten met epilepsie de komende jaren zal toenemen. Veel waarschijnlijker is het dat anderen, zoals 'nurse practitioners', specialistische taken zullen overnemen. Instrumenten zoals de SIDAED kunnen helpen om de 'nurse practitioner' op een nuttige manier in te zetten bij het opsporen van bijwerkingen. Bovendien mag van de patiënt worden verwacht dat hij zich actiever opstelt bij de behandeling, waarbij ook hoort dat hij zich gaat verdiepen in de bijwerkingen van medicatie en de mate waarin deze hem hinder bezorgen. De bereidheid om vragenlijsten in te vullen is doorgaans groot. Angst dat gedetailleerde en specifieke informatie over bijwerkingen van medicatie bij de patiënt tot overdreven klachten zal leiden is niet terecht.

Referenties

1. Deckers CL, Hekster YA, Keyser A, et al. Adverse effects in epilepsy therapy. Wait and see or go for it? *Acta Neurol Scand* 1997;95:248-52.
2. Uijl SG, Uiterwaal CS, Aldenkamp AP, et al. A cross-sectional study of subjective complaints in patients with epilepsy who seem to be well-controlled with anti-epileptic drugs. *Seizure* 2006;15:242-8.
3. Carpay JA, Aldenkamp AP, van Donselaar CA. Complaints associated with the use of antiepileptic drugs: results from a community-based study. *Seizure* 2005;14:198-206.
4. Gilliam FG, Fessler AJ, Baker G, et al. Systematic screening allows reduction of adverse antiepileptic drug effects: a randomized trial. *Neurology* 2004;62:23-7.

Bewegingsstoornissen bij patiënten met epilepsie

Wanneer patiënten met epilepsie bewegingsstoornissen vertonen is het de vraag of er sprake is van epileptische manifestaties of van bewegingsstoornissen van andere origine. Dit probleem wordt hier aan de hand van een aantal casus nader toegelicht. Ook wordt een voorstel gedaan voor de diagnostiek en behandeling van deze groep patiënten.

Frequent voorkomende bewegingsstoornissen

Ataxie is de meest voorkomende bewegingsstoornis bij patiënten die anti-epileptica (AE) gebruiken. Langdurige behandeling met hoge doses (en hoge serumconcentraties) van fenytoïne (PHT) is geassocieerd met irreversibele ataxie en cerebellaire atrofie. In hoeverre cerebellaire atrofie en ataxie veroorzaakt worden door epilepsie of door PHT wordt in de literatuur uitgebreid bediscussieerd.

Ook carbamazepine (CBZ) in hoge doseringen kan ataxie veroorzaken. Bij patiënten bij wie cerebellaire atrofie op de MRI is aangetoond, treedt ataxie op bij significant lagere serumconcentraties van CBZ. Een vergelijkbaar fenomeen is beschreven bij gabapentine (GBP), fenobarbital (PB) en primidon (PRM). Ataxie werd in premarketing studies van oxcarbazepine (OXC) bij 9 tot 31% van de patiënten gevonden. Bij 5,2% van de patiënten leidde dit tot het staken van deze medicatie. Als patiënten tijdens de behandeling met AE ataxie ontwikkelen, dient men het laatst toegevoegde AE of het AE met een hoognormale spiegel te stoppen of de dosering te verlagen.

Een dosisgerelateerde tremor treedt het meest frequent op bij behandeling met valproaat (VPA), meestal binnen een maand na aanvang van de toediening. In de meeste gevallen is er sprake van een houdings- en actietremor, soms is de tremor ook in rust aanwezig. Bij 20-25% van de patiënten die chronisch VPA gebruiken, is de tremor te diagnosticeren door directe registratie van de tremor. Slechts de helft van deze groep heeft ook klinische verschijnselen. De omzetting van standaard VPA naar een 'controlled release' preparaat kan verbetering geven (1). Daarnaast zijn propranolol, amantadine en acetazolamide als behandeling te overwegen.

Bewegingsstoornissen die zelden voorkomen

De overige bewegingsstoornissen komen relatief zelden

voor tijdens het gebruik van AE (tabel 1). Motorische en vocale tics zijn beschreven bij de behandeling met CBZ en een enkele keer ontstaat het syndroom van Gilles de la Tourette. Bij sommige patiënten is dit een voorbijgaand verschijnsel, bij anderen verdwijnen de tics pas na staken van de CBZ. Dyskinesieën (choreoathetose en orofaciale dyskinesieën) zijn vooral beschreven bij behandeling met PHT. In slechts 12% van de gevallen is er sprake van een structurele hersenbeschadiging. Choreoathetose kan optreden bij therapeutische bloedspiegels. Vaak is hierbij sprake van polyfarmacie.

Patiënt A is een 70 jarige man die op twaalfjarige leeftijd lokaliseringsgebonden epilepsie ontwikkelde, die therapieresistent bleek. Tot dan was er sprake van een normale psychomotorische ontwikkeling. In de daarop volgende jaren werd patiënt met verschillende AE behandeld: VPA, PHT, CBZ, clobazam (CLZ), topiramaat, lamotrigine (LMT) en vigabatrine (VGB). Eén maal al was er sprake van een PHT-intoxicatie. In 1997 werd bij neurologisch onderzoek een gestoorde coördinatie (dysmetrie) en scanderende spraak vastgesteld. Een CT-scan toonde atrofie van het cerebellum. De PHT werd daarop gestaakt. Recent werd patiënt opgenomen in ons centrum in verband met toename van de loopstoornissen en spraakproblemen. De toename van loopstoornissen was eerder dat jaar aanleiding om de VPA-medicatie te staken. Bij neurologisch onderzoek bleek er toename van cerebellaire functiestoornissen (dysmetrie links meer dan rechts en gestoorde rompbalans) en een hypokinetisch rigide syndroom (speekselvloed, afname ooglidslag frequentie, afname van pendelbeweging armen tijdens het lopen).

Dystonie wordt het meest frequent gezien bij PHT en CBZ. Bij PHT is er meestal sprake van een combinatie met andere dyskinesieën en betreft het patiënten met een preëxistente hersenbeschadiging. Dystonie bij CBZ treedt

meestal op bij toxische bloedspiegels en een preëxistente hersenbeschadiging en blijkt reversibel na staken van CBZ. De geleidelijke ontwikkeling van parkinsonisme wordt vooral beschreven bij gebruik van VPA. In een prospectieve studie bij 36 patiënten die minimaal 12 maanden VPA gebruikten bleek dat 75% drie of meer tekenen van parkinsonisme vertoonden (bradykinesie, tremor, rigiditeit en houdingsinstabiliteit); 96% van hen verbeterde na het staken van de VPA. Bekend is ook het optreden van een reversibel dopa-responsief parkinsonisme bij een tweetal oudere patiënten na meer dan vier jaar VPA-gebruik (4).

Differentiaal diagnose van epilepsie

Paroxysmale dyskinesieën kunnen voorkomen bij patiënten met epilepsie. Gezien het paroxysmale karakter verdienen ze een plaats in de differentiaal diagnose van epilepsie. Ook zijn patiënten beschreven waarbij beide syndromen binnen één persoon of familie voorkomen (2). Paroxysmale dyskinesieën die alleen tijdens slaap optreden worden paroxysmale nachtelijke dyskinesieën genoemd. Recente studies suggereren dat dit in sommige gevallen een vorm van frontaalkwab epilepsie is (5).

Patiënt B is een 58 jarige man met een verstandelijke handicap die sinds zijn vroege jeugd bekend is met cryptogene multifocale farmacotherapie resistente epilepsie. Op zijn 38^e ontwikkelde hij wringende bewegingen van zijn linker arm, schouder en aangezicht bij behouden bewustzijn. Later breidden deze bewegingen zich uit naar de voet. De bewegingen traden aanvankelijk op en duurden meestal een half tot een heel uur, soms ook de gehele dag. De aanvallen deden zich nooit voor tijdens slaap. De frequentie van de aanvallen bedraagt één tot vijf keer per maand en zij worden geprovoceerd door spanningen. Klinisch past het beeld bij een paroxysmale non-kinesiogene dyskinesie. Aanvullend onderzoek (laboratoriumonderzoek en beeldvorming) was normaal. Opeenvolgende interictale EEG's toonden occipitaal trage activiteit en sporadische (poly-)piekgolven tijdens slaap; links meer dan rechts frontotemporaal. De medicatie werd gesaneerd (staken van PB en VPA) en na toevoeging van biperideen deden de episoden zich niet meer voor.

Andere bewegingsstoornissen die onderscheiden dienen te worden van epilepsie zijn tics. In het algemeen onderscheiden tics zich door hun subjectieve perceptie, hun

Anti-epilepticum	Bewegingsstoornis
Fenytoïne (PHT)	Ataxie, Chorea, Orofaciale dyskinesie, Dystonie, Myoclonus, Tremor, Parkinsonisme, Asterixis, Akathisie, Restless legs syndroom
Valproaat (VPA)	Tremor, Chorea, Myoclonus, Parkinsonisme, Akathisie
Carbamazepine (CBZ)	Ataxie, Tremor, Dystonie, Chorea, Myoclonus, Tics, Akathisie
Oxcarbazepine (OXC)	Ataxie, Tremor
Fenobarbital (PB)	Ataxie, Chorea, Orofaciale dyskinesie, Dystonie
Ethosuximide (ESM)	Chorea
Benzodiazepine	Chorea, Dystonie
Lamotrigine (LMT)	Tics, Blefarospasme, Dystonie
Gabapentine (GBP)	Ataxie, Tremor, Chorea, Orofaciale dyskinesie, Dystonie
Felbamaat (FBM)	Chorea, Dystonie
Primidon (PRM)	Ataxie, Orofaciale dyskinesie

Tabel 1 Door AE geïnduceerde bewegingsstoornissen

grote mate van onderdrukbaarheid en door het gunstige effect van afleiding en concentratie. Patiënten ervaren hun tics vaak als een door henzelf gestuurde beweging om van innerlijke spanning of de lokale somato-sensibele sensaties af te komen (6).

Co-morbiditeit bij patiënten met epilepsie

De incidentie van de idiopathische ziekte van Parkinson bij mensen boven de 60 jaar is ongeveer één op 100 á 200. Daarmee is het een van de meest voorkomende neurodegeneratieve aandoeningen. De hoofdsymptomen bestaan uit hypo-/bradykinesie, rusttremor, rigiditeit en houdings- en evenwichtsstoornissen. Daarnaast kunnen ook stoornissen van het autonome zenuwstelsel, de cognitie en de stemming voorkomen. Bij de ziekte van Parkinson treedt er een degeneratie op van de neuronen in het pars compacta van de substantia nigra (6). In de literatuur is een negatieve epidemiologische associatie tussen epilepsie en de ziekte van Parkinson beschreven. Epileptische insul-ten zijn echter niet zeldzaam bij andere vormen van Parkinsonisme, zoals de ziekte van Wilson (4).

Patiënt C is een 68 jarige man die sinds zijn vierde jaar bekend is met een lokalisatiegebonden therapieresistente epilepsie. In de vroegste correspondentie wordt dubbelzijdige spasticiteit beschreven, mogelijk door perinatale asfyxie. Hij is behandeld met een breed scala aan AE, zoals PB, CLZ, PHT, CBZ, VGB en LMT. Bij lichamelijk onderzoek valt direct het "stooped posture" op. Het looppatroon kenmerkt zich door een circumductie van het rechter been en festinatie. Alternerende handbewegingen worden traag uitgevoerd. De tonus kenmerkt zich door spasticiteit met knipmes fenomeen; links meer dan rechts. Al met al voldoet deze patiënt aan de criteria voor de idiopathische ziekte van Parkinson.

Leidraad in deze complexe problematiek

In de anamnese zijn de volgende facetten van belang;

- Zijn de bewegingsstoornissen continue of aanvalsge-wijs aanwezig?
- Op welk moment ontstaan zij en wat is het verloop in de tijd?
- Is er een relatie met het opstarten van een bepaald AE?
- Zijn er provocerende factoren (relatie met inspanning, cafeïne etc.)?
- Komen vergelijkbare bewegingsstoornissen in de familie voor?

Bij het lichamelijk onderzoek kan er sprake zijn van ataxie (dysmetrie, dysdiadochokinese), een hypokinetisch-rigide syndroom (tandradfenomeen, stooped posture, pro- of retropulsie), tremor (in rust, houding of bij actie), chorea-athetose (snelle kortdurende ongewilde bewegingen, die

verspreid over het lichaam op kunnen treden en wisselen in ernst en intensiteit) en dystonie (verhoogde tonus in de spier, relatief langdurig, resulterend in draaiende, wrin-gende bewegingen en abnormale houding van de aange-dane lichaamsdelen). Voor iemand met ervaring met deze aandoeningen zijn deze beelden klinisch goed te dia-gnoscieren.

Het aanvullend beeldvormend onderzoek, bij voorkeur een MRI, is gericht op aanwijzingen voor een cerebellaire atrofie of structurele afwijkingen in de basale kernen. Bij het vermoeden op een hypokinetisch rigide syndroom kan een SPECT-scan van het cerebrale dopaminerge systeem verdere duidelijkheid bieden. De FpCIT-SPECT toont verminderde opname bij de idiopathische ziekte van Parkinson. Bij parkinsonisme ten gevolge van VPA is de FpCIT-SPECT normaal (3).

De idiopathische ziekte van Parkinson kan behandeld worden met dopamine-agonisten of levodopa.

Referenties

1. Rinnerthaler M, Luef G, Mueller J, et al. Computerized Tremor Analysis of Valproate-induced Tremor: A Comparative study of Controlled-release versus Conventional Valproate. *Epilepsia* 2005;46: 320-323
2. Vidailhet M. Paroxysmal dyskinesias as a paradigm of paroxysmal movement disorders. *Current Opinion in Neurology* 2000;13: 457-462
3. Easterford K, Clough P, Kellett M, et al. Reversible parkinsonism with normal beta-CIT-SPECT in patients exposed to sodium valproate. *Neurology* 2004;62: 1435-1437
4. Factor SA, Lang AE, Weiner WJ. Drug induced movement disorders. 2th ed. CA Blackwell Publishing, 2005.
5. Guerrini R, Aicardi J, Andermann F, et al. *Epilepsy and Movement Disorders*. 1th ed. Cambridge, CA: Cambridge University Press, 2002.
6. Wolters E, van Laar T. *Bewegingsstoornissen*. 1th ed. Amsterdam, CA: VU uitgeverij, 2002



EPILEPSIE

Een succesverhaal krijgt nog meer kleur



De nieuwe Depakine® Chronosphere® microgranulaat met geregleerde afgifte is neutraal van smaak. Je kunt het eenvoudig



innemen met water, yoghurt of vla. De nieuwe Depakine® Chronosphere® is makkelijk te doseren met handige strooisachets in 5 verschillende sterktes.

Nieuw
Depakine®
Chronosphere®
sodiumvalproaat/valproïnezuur



Diepe hersenstimulatie voor refractaire epilepsie

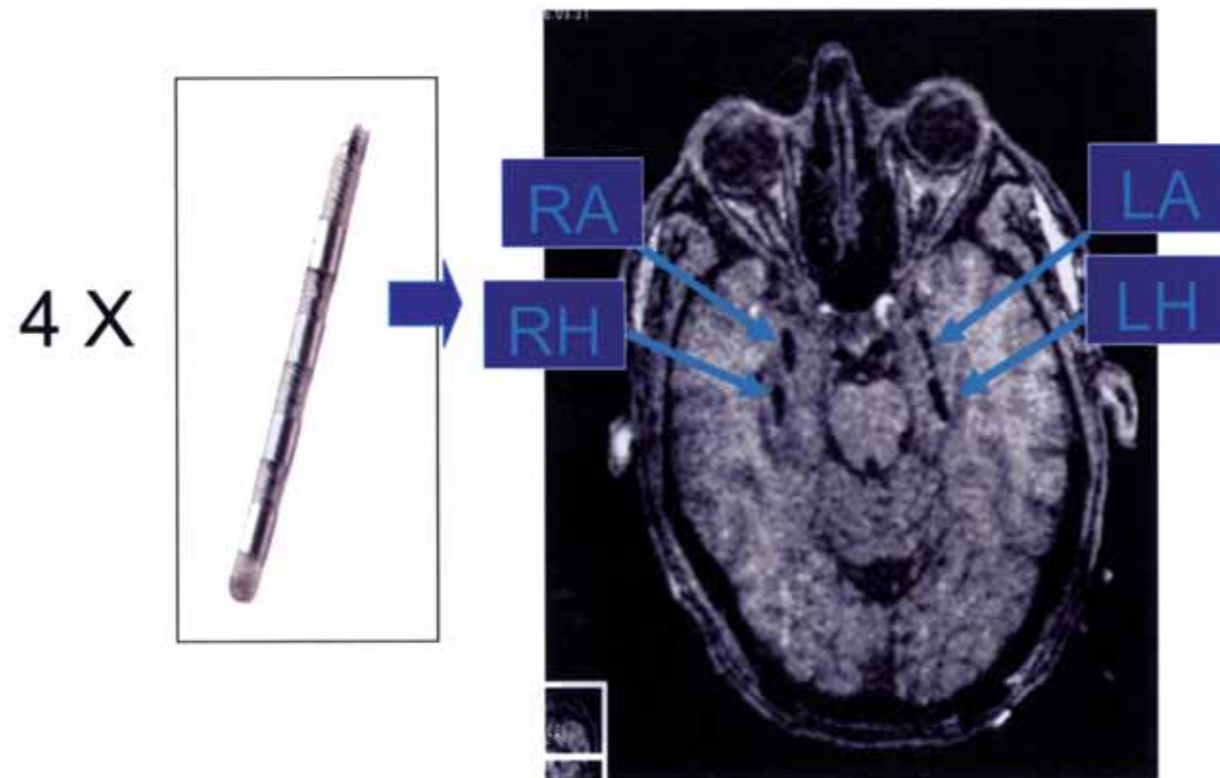
Het doel van diepe hersenstimulatie is het beïnvloeden van cruciale structuren van het epileptische netwerk. In lijn hiermee is het rechtstreeks stimuleren van de epileptogene zone. Een voorbeeld daarvan is stimulatie van de mediaal temporaal kwab (hippocampus en/of amygdala), die zoals bekend vaak betrokken is bij het ontstaan van refractaire complex partiële epilepsie. Hier een verslag van de ervaringen met deze vorm van diepe hersenstimulatie in het Universitair Ziekenhuis Gent.

In het Universitair Ziekenhuis te Gent wordt sinds 2000 intensief onderzoek gedaan naar diepe hersenstimulatie of 'deep brain stimulation (DBS) ter hoogte van de amygdala en hippocampus (1). Er werden tot op heden achttien patiënten behandeld met DBS. Deze patiënten kwamen in aanmerking voor invasieve registratie, omdat er twijfel was over de precieze locatie van de epileptogene zone, die was vastgesteld op basis van niet-invasief onderzoek. De elektroden voor DBS werden zowel gebruikt voor de registratie van epileptiforme activiteit als voor stimulatie van de mediaal temporaal kwab. De bijkomende ingreep, waarbij registratie-elektroden worden vervangen door chronische DBS elektroden, werd hierdoor vermeden. De

studie bood tevens de mogelijkheid om de veiligheid en de doeltreffendheid van chronische DBS in de amygdala en hippocampus te evalueren.

Implantatie en evaluatie

Tijdens een MRI-geleide stereotactische ingreep werden door occipitale boorgaten twee quadripolaire DBS elektroden (Model 3387; Medtronic, Minneapolis, MN, U.S.A.) geïmplanteerd in elke hemisfeer (figuur 1). De meest anterieure elektroden worden bilateraal in de amygdala geplaatst (RA en LA). Een tweede elektrode wordt meer posterieur geplaatst, bilateraal in het anterieure deel van de hippocampus (RH en LH).



Figuur 1 Lokalisatie van de elektroden in amygdala (RA en LA) en hippocampus (RH en LH).



Figuur 2 Procedure van implementatie.

Tijdens het verblijf op de Epilepsie Monitoring Eenheid (128-kanaals digitale video-EEG eenheid, Beehive; Grass-Telefactor, West Warwick, RI, U.S.A.) werden de anti-epileptica geleidelijk afgebouwd tot er habituele aanvallen werden geregistreerd. Op basis van de resultaten van diepte- en subdurale EEG registraties werd de epileptogene zone bepaald. Aan patiënten bij wie de epileptogene zone zich unilateraal of bilateraal, focaal (één of enkele contacten op één elektrode betrokken bij het aanvalsbegint) of regionaal (contacten op meerdere elektroden betrokken bij het aanvalsbegint) in de mediaal temporale kwab bevond, werd de mogelijkheid geboden amygdalohippocampale DBS te ondergaan. Na een proefperiode van één tot drie weken met een externe stimulator werden bij de patiënten bij wie de aanvallen en/of interictale ontladingen significant verminderd waren de verbindingsdraden geïnternaliseerd en een interne generator geïmplanteerd (Kinetra; Medtronic, Minneapolis, MN, U.S.A.). De methode en de procedure worden beschreven in figuur 2. De parameters voor stimulatie waren: output 3V; frequentie 130 Hz; pulsbreedte 450 μ s; continue stimulatie.

Registratie

Registraties met DBS elektroden toonden een typisch EEG-patroon van ictale hippocampale ontladingen. De kwaliteit van de geregistreerde signalen is vergelijkbaar met de signalen gemeten met conventionele diepte-EEG elektroden (figuur 3, boven) en met

subdurale elektroden (figuur 3, onder).

Resultaat en bijwerkingen van stimulatie

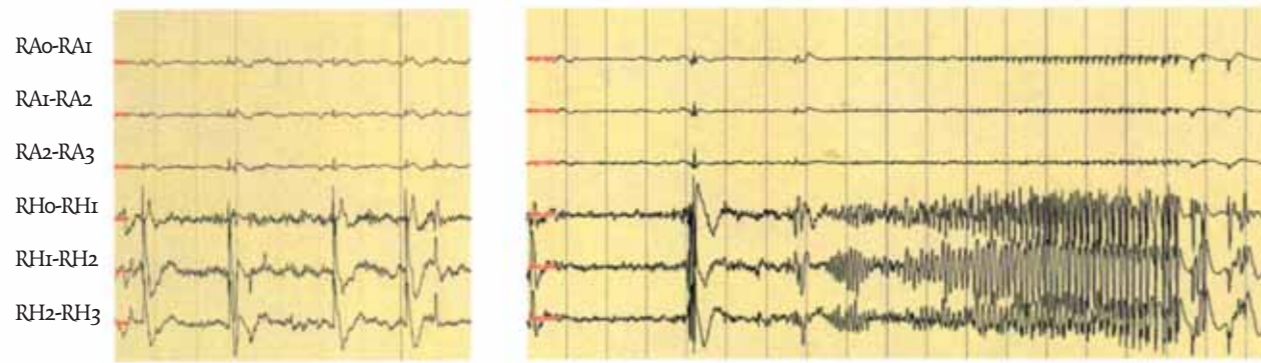
De follow-up van de eerste tien patiënten vond tussen de 46 en 52 weken plaats. Twee van deze patiënten zijn nu langdurig (> zes maanden) vrij van complex partiële aanvallen. De aanvalsreductie overschrijdt de 50% voor vijf patiënten, twee patiënten hebben een vermindering van aanvalsfrequentie van meer dan 30% maar minder dan 50% en één patiënt reageerde niet op de behandeling (2). Meer dan de helft van de patiënten die deelnamen aan de studie neemt één of twee medicijnen minder dan vóór de behandeling met DBS.

Geen van de patiënten meldde neveneffecten. Dagelijkse klinisch-neurologische onderzoeken en neuropsychologische tests, die elk jaar worden uitgevoerd, toonden geen globale veranderingen. Bij één patiënt werd een infectie vastgesteld rond de generator en dit leidde tot verwijdering van de generator en de verbindingskabel die na twee maanden werden vervangen. Bij een andere patiënt werd een asymptomatische kleine bloeding vastgesteld ter hoogte van de occipitale intredeplaats van één van de elektroden. Bij een controle MRI na twee weken was de bloeding verdwenen.

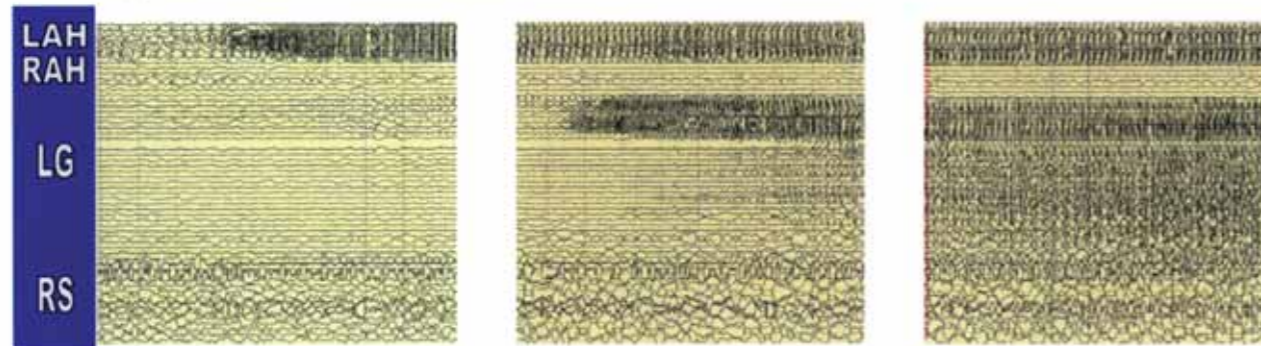
Discussie en conclusies

Dit onderzoek toont aan dat lokalisatie van de epileptogene zone en daaropvolgende DBS in mediaal temporaal kwab

• Registratie van interictaal diepte-EEG



• Registratie van ictaal EEG



Figuur 3 Resultaat van registratie van interictaal diepte-EEG (boven) en van subduraal gemeten ictaal EEG (onder). (RA: rechts amygdala; RH: rechts hippocampus; L/RAH: links/rechts amygdala hippocampus; LG: links grid; RS: rechts strips)

structuren haalbaar is met behulp van DBS-elektroden, geïmplanterd tijdens één enkele heelkundige ingreep. Uit deze open studie blijkt verder dat chronische DBS een effectieve en veilige procedure is die op significante wijze interictale EEG-afwijkingen en aanvallen reduceert. Bovendien gaf deze studie geen enkele aanleiding om te veronderstellen dat DBS bijkomende aanvallen ('kindling'-effect) veroorzaakt.

Wanneer de resultaten herhaald kunnen worden bij meer patiënten in een gecontroleerde studie en over een grotere tijdspanne, kan DBS mogelijk een alternatieve behandeling worden voor patiënten die minder geschikte kandidaten zijn voor epilepsiechirurgie. Er is immers te verwachten dat ondanks de toenemende mogelijkheden van beeldvorming en neurofysiologisch onderzoek er toch een groep patiënten zal zijn die niet in aanmerking komen voor resective epilepsiechirurgie.

De hier beschreven éénmalige heelkundige ingreep kan bijdragen tot de veiligheid van de huidige en toekomstige studies met DBS in grotere populaties. Het feit dat de patiënten DBS in amygdalohippocampale structuren niet voelen, maakt het ontwerpen van blinde gecontroleerde studies mogelijk. De eerste resultaten van een dergelijke

gecontroleerde studie met een cross-over design bij vier patiënten bevestigden de veiligheid en positieve respons op lange termijn (3). Op dit ogenblik lopen in verschillende epilepsiecentra pilotstudies met DBS in diverse hersenstructuren. Het is waarschijnlijk dat dit in de komende jaren zal leiden tot het beter bepalen van de precieze plaats van diepe hersenstimulatie ter behandeling van epilepsie.

Referenties

1. Vonck K, Boon P, Achten E et al. Long-term amygdalohippocampal stimulation for refractory temporal lobe epilepsy. *Ann Neurol* 2002;19:461-8
2. Boon P, Vonck K, Van Roost D, et al. Amygdalohippocampal deep brain stimulation (AH-DBS) for refractory temporal lobe epilepsy. *Rev Neurol* 2005;161(suppl 1): 19-21
3. Tellez-Zenteno JF, Mc Lachlan RS, Parrent A, et al. Hippocampal electrical stimulation in mesial temporal lobe epilepsy. *Neurology* 2006;1490-4

'Niet-epileptische origine': zeg niet wat het niet is, maar wat het wel is

Neurologen neigen ertoe wegrakingen alleen te bezien vanuit hun kennis van epilepsie, en lopen daarmee de kans vast te lopen als het niet om epilepsie gaat. Dat is spijtig, want kennis van de differentiële diagnose van epilepsie, zoals syncope, hoort ook tot het terrein van de neuroloog. Het volstaat niet om alleen vast te stellen dat de patiënt geen epilepsie heeft.

In de literatuur komt men geregeld het begrip 'NEAD' tegen, ofwel 'non-epileptic attack disorder'. Om maar met de deur in huis te vallen: de schrijver van dit stuk zou dit begrip zo snel mogelijk uitgeroeid willen zien en wel om de volgende reden. Als een ritmeciardioloog een indeling van aanvallen van bewusteloosheid moest maken kon dat wel eens uitkomen op ritmestoornissen enerzijds en 'non-arrhythmic attack disorders' anderzijds. Als deze redenering wordt voortgezet zou epilepsie heel goed beschouwd

kunnen worden als een 'non-arrhythmic attack disorder', of als een 'non-psychogenic attack disorder'! Veel van de literatuur over NEADs betreft psychogene aanvallen. Vanuit de epileptologie bezien zijn 'psychogene pseudo-epileptische aanval' of 'psychogene niet-epileptische aanval' echter helderder termen. Gezien het beladen karakter van psychische stoornissen kan men in plaats van deze namen ook de verzachtende term 'functioneel' gebruiken.

Syncope	<ul style="list-style-type: none"> • Tijdelijke stoornis in de autonome regulatie van de circulatie: reflex syncop (voorbeeld: vasovagale syncope, mictiesyncope) • Tekort schietende werking van het autonome zenuwstelsel: autonoom falen <ul style="list-style-type: none"> - primair (voorbeeld: multipale systeem atrofie, ziekte van Parkinson) - secundair (voorbeeld: diabetes mellitus, amyloïdose) - medicatie (voorbeeld: psychofarmaca, a-adrenerge blokkeerders) • Verminderd circulerend volume (voorbeeld: diuretica, bijnierschorsinsufficiëntie) • Verminderde pompfunctie van het hart <ul style="list-style-type: none"> - ritmestoornissen (voorbeeld: paroxysmale (supra)ventriculaire tachycardie) - structurele hartziekten (voorbeeld: obstructieve cardiomyopathie)
Gegeneraliseerd tonisch en/of clonisch insult	<ul style="list-style-type: none"> • Idiopathisch • Structureel hersenletsel (voorbeeld: hersentumor, beroerte) • Intoxicatie (voorbeeld: psychofarmaca, alcoholonttrekking) • Metabole stoornissen (voorbeeld: hyponatriëmie, leverfalen)
Zeldzame oorzaken	<p>Bijzondere vormen van epilepsie</p> <ul style="list-style-type: none"> • Myoclonieën (bewustzijn meestal intact) • Atone aanvallen (voornamelijk jonge kinderen) <p>Metabole stoornissen*</p> <ul style="list-style-type: none"> • Hypoglycemie • Hyponatriëmie <p>Stoornissen van de regionale cerebrale doorbloeding**</p> <ul style="list-style-type: none"> • Vertebrobasilaire TIA • Subclavian steal syndrome

Tabel 1 Indeling van wegrakingen naar onderliggend pathofysiologisch mechanisme. (* zelden, kortdurend of spontaan herstellend; ** wegraking met neurologische verschijnselen van uitsluitend vertigo, diplopie, dysarthrie, hemiparese of ataxie.)

Epilepsie heeft een enorme rijkdom aan verschijningsvormen, waardoor veel aandoeningen op epilepsie kunnen lijken. Deze bijdrage is beperkt tot die aanvallen waarbij het bewustzijn verloren is (wegrakingen) of lijkt te zijn.

Wegrakingen

Een wegraking is te definiëren als een tijdelijk bewustzijnsverlies zonder externe oorzaak (geen hersenschudding), die in korte tijd vanzelf overgaat. Wegrakingen zijn naar pathofysiologie te classificeren (Tabel 1). Een syncope is bijvoorbeeld een wegraking veroorzaakt door verminderde hersendoorbloeding (1). Psychogene aanvallen zijn aanvallen waarbij het bewustzijn verloren lijkt maar het niet echt is. Als ze op een insult lijken kan de patiënt bij een epileptoloog komen die van pseudo-insulten spreekt, en als ze op syncope lijken zal een autonoom deskundige van pseudo-syncope spreken.

Welke vormen van epilepsie een wegraking tot gevolg hebben hangt af van de definitie van 'bewustzijn'. Als men dit definieert als het zich bewust zijn van zichzelf en zijn omgeving, dan vallen ook absences en complex-partiële aanvallen onder bewusteloosheid. Maar meestal wordt het woord 'bewusteloosheid' volledig gereserveerd voor een verlies van de mate van bewustzijn ('arousal') waarbij de inhoud genegeerd wordt ('content'). Dit is wel zo praktisch: het bewustzijn tijdens een absence oogt zo anders dan bij een reflexsyncope dat ze niet in elkaars differentiële diagnose thuishoren. Voor wegrakingen komen dan alleen gegeneraliseerde insulten in aanmerking, en wel vooral de tonisch-clonische, tonische, en clonische aanvallen. Gelukkig komen 'astatische' aanvallen zelden voor. De symptomen van syncope kan men indelen naar verminderde hersenperfusie en naar symptomen die verbonden zijn met de oorzaak. De eerste tekenen van verminderde hersendoorbloeding kunnen lichtheid in het hoofd zijn, een verminderde visus, of de sensatie dat geluiden en gebeurtenissen zich op een afstand lijken af te spelen. Het bewustzijnsverlies leidt tot vallen. Veelal is dit slap, maar stijf omvallen is ook mogelijk. Er kunnen schokken optreden, maar dat hoeft niet. In een onderzoek waarbij bij gezonde studenten bewust syncope werd opgewekt traden bijna altijd schokken op. Observatie van flauwvallende bloeddonoren leverde veel lagere schattingen van 12% tot 46% op. Ook de aard van de schokken is van belang. Bij syncope zijn de schokken meestal asynchroon en minder grof van omvang dan bij epilepsie. Bij epilepsie kunnen de schokken voor de val beginnen, maar bij syncope niet. Het bijkomen na syncope is in de regel snel en vlot. Het achterhalen van de oorzaak berust vooral op bijkomende verschijnselen, meer dan op syncope zelf. De vier hoofdgroepen van syncope verschillen namelijk niet alleen in oorzaak, maar ook in presentatie (2).

Epilepsie versus syncope

Er zijn verschillende onderzoeken verricht naar de nauwkeurigheid van de anamnese voor het vaststellen van epilepsie of syncope (3). Belangrijke factoren die op epilepsie wijzen zijn een tongbeet (vooral lateraal; een beet van de tongpunt zegt minder). Ook langdurige bewusteloosheid en langdurige verwardheid nadien wijzen op epilepsie. Aanwijzingen die pleiten voor syncope zijn tekenen van 'autonome activatie'. Een probleem bij de differentiatie tussen epilepsie en syncope is echter dat het resultaat afhangt van de populatie die wordt onderzocht. In het onderzoek van Sheldon e.a. (3) bleken hallucinaties, een déjà-vu sensatie en abnormaal gedrag voorafgaand aan het bewustzijnsverlies sterk op epilepsie te wijzen. Deze verschijnselen treden echter niet bij alle typen epilepsie op. Nu bleken de meeste deelnemers aan het onderzoek complex partiële epilepsie te hebben, wat verklaart waarom juist die verschijnselen tot uiting kwamen. Evenzo komt autonome activatie niet bij elke vorm van syncope voor, maar vooral bij reflexsyncope. Men kan stellen dat differentiatie tussen epilepsie en syncope vooral berust op herkenning van het type syncope of het type epilepsie. In de literatuur komt overdiagnostiek van epilepsie vaak voor. Schattingen uit Engeland leveren schokkend hoge getallen op, zoals eenderde van door één kinderneuroloog behandelde kinderen met 'epilepsie', of 42% van 74 patiënten met niet-behandelbare of atypische aanvallen; op één patiënt na hadden zij syncope. Het 'Nederlands onderzoek naar epilepsie op de kinderleeftijd' leverde gelukkig betere resultaten op. Het vervolgonderzoek leverde slechts een onterechte diagnose van epilepsie op bij 4,6% (4). Dat men zich in dit onderzoek beperkte tot epilepsie is begrijpelijk. De vraag is echter wat de resultaten geweest zouden zijn als het probleem aangepakt was vanuit de syncope-kant, of, beter nog, vanuit een wegraking als probleem waarmee de patiënt zich meldt?

Hoe dan wel?

De conclusie is duidelijk: neurologen dienen breder te kijken dan alleen naar epilepsie. Hoe dat moet is onder andere aan de orde geweest op de Biemondcursus van dit jaar (2). Wat zeker nodig is, is kennis van bloeddrukregulatie en ritmestoornissen. Anamnestiche vaardigheden zijn cruciaal, en in het geval van syncope moet men deze vaak koppelen aan een kantelproef ("tilt table test"). De basisuitvoering houdt metingen in van het ECG en een continue slag-op-slag bloeddrukmeting. Er zijn diverse varianten, gericht op ouderen (sinus caroticus massage), reflexsyncope (nitroglycerineprovocatie) en bijzondere vormen (inspanning). De essentie is altijd dat men een aanval met klachtenherkenning tracht op te wekken. Overigens is de test ook nuttig voor pseudo-syncope, want psychogene aanvallen laten zich redelijk vaak opwekken. Maar soms

kan men al een diagnose stellen op basis van een simpele bloeddruk- en polsslagmeting tijdens of zo snel mogelijk na een aanval.

Referenties

1. Thijs RD, Granneman E, Wieling W, et al. Gebruikte termen voor 'voorbijgaande bewusteloosheid' op de Eerste Hulp; een inventarisatie. *Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde* 2005; 149: 1625-1630.

2. Van Dijk JG. Wegrakingen. In: *Aanval of toeval? Biemond cursus 2005*: 5-12.

3. Sheldon R, Rose S, Ritchie D, et al. Historical criteria that distinguish syncope from seizures. *Journal of the American College of Cardiology* 2002; 40: 142-148.

4. Stroink H, van Donselaar CA, Geerts AT, et al. The accuracy of the diagnosis of paroxysmal events in children. *Neurology* 2003; 60: 979-982.



Nationaal Epilepsie Fonds
De Macht van het Kleine

SUBSIDIES VOOR EPILEPSIEONDERZOEK

Het Nationaal Epilepsie Fonds stelt de indiening open voor nieuwe onderzoeksvorstellen over epilepsie en de bestrijding daarvan. Het Nationaal Epilepsie Fonds wil langs deze weg wetenschappelijk onderzoek stimuleren.

Bij het toekennen van subsidies voor onderzoek dat in 2008 begint, is naast de hoge kwaliteit ook de klinische en maatschappelijke relevantie een belangrijk beoordelingscriterium. De subsidie heeft in principe een aanvullend karakter. Uitgangspunt hierbij is dat de instelling waarbij de onderzoeker werkt een belangrijke inbreng in het te subsidiëren onderzoek heeft.

Projecten mogen de duur van vier jaar niet overschrijden. De subsidie bedraagt maximaal per project per jaar € 45.000.

Eind februari/begin maart 2006 wordt een besloten hoorzitting gehouden. Subsidieaanvragers kunnen uitgenodigd worden om hun onderzoeksvorstel aan de Wetenschappelijke Advies Raad van het Nationaal Epilepsie Fonds nader toe te lichten.

15 december 2006 is de uiterste inzenddatum voor de subsidieaanvragen.

Voor subsidieaanvraagformulieren en meer informatie:

Nationaal Epilepsie Fonds
secretariaat Wetenschappelijke Advies Raad
Postbus 270
3990 GB Houten
telefoon 030 - 63 440 63
email vdboogaard@epilepsiefonds.nl

Epilepsie: leven met risico's

Het leven met de kans op aanvallen is vaak meer belastend dan de aanval zelf. Een risico-inventarisatie met de checklist 'Wonen, epilepsie en risico' kan mensen bewust maken van de risico's die ze lopen.

Leven met de kans op aanvallen

Het hebben van epilepsie betekent niet alleen dat je aanvallen hebt, maar ook dat je aanvallen kunt krijgen. Voor een grote groep mensen is het moeten leven met de kans op aanvallen een grotere belasting dan de aanval zelf. Stel je voor dat je op ieder moment van de dag een aanval kunt krijgen. Dit kan bijvoorbeeld gebeuren op straat tijdens het oversteken, als je op de trein staat te wachten of als je de trap op moet omdat je drie hoog woont. De kans op een aanval is niet te berekenen. Het kan nu, maar het kan ook nooit. Je houdt er rekening mee in de hoop dat die aanval nooit komt. Dit kan indringende gevolgen hebben.

Nick is een jongen van nu dertien jaar. Op 3-jarige leeftijd heeft hij een status epilepticus doorgemaakt waar hij niet zelf uitkwam. Hij is toen opgenomen in het ziekenhuis en heeft twee weken op de intensive care gelegen. Ten gevolge van deze status heeft Nick een hersenbeschadiging opgelopen, waardoor hij nu een ontwikkelingsachterstand heeft. Met enige regelmaat heeft hij nog steeds een tonisch-clonische aanval, voornamelijk in de nacht. Voor de ouders is de eerste aanval uitermate traumatisch geweest. Zij dachten dat Nick doodging. Vooral de nachten zijn voor de ouders emotioneel belastend. Stel je voor dat Nick in de nacht een aanval krijgt waar hij niet uitkomt? Zij hebben toentertijd besloten om Nick 's nachts tussen hen in te nemen. Tien jaar nadien is dit nog steeds het geval.

Het voorbeeld van Nick staat niet op zichzelf. Mensen met epilepsie lopen meer risico op verwondingen ten gevolge van hun aanvallen. Ook hebben ze een verhoogde kans op overlijden. In Nederland werd onderzoek gedaan naar het voorkomen van epilepsie in een gezinsvervangend tehuis voor mensen met een lichte verstandelijke

beperking (1). Er werden gegevens verzameld van 90 mensen met een actieve epilepsie¹. Een kwart hiervan had in het jaar voorafgaand aan het onderzoek een verwonding opgelopen. Engels onderzoek leverde vergelijkbare resultaten op (2). Verwondingen aan het hoofd worden het meest gemeld, gevolgd door brandwonden, gebitsbeschadigingen en breuken.

Checklist 'Wonen, epilepsie en risico'

Met het doel mensen bewust te maken van de risico's die ze lopen is de checklist 'Wonen, epilepsie en risico' ontwikkeld (3). Een deskundige doorloopt het huis (keuken, WC, douche) en wijst op risico's en geeft adviezen voor veiligheid. Door mensen bewust te maken van de risico's, kun je ze leren ermee te leven. Inmiddels zijn ruim 5.000 exemplaren verspreid en wordt de checklist vaak gebruikt in de advisering rondom wonen. Gebruik van de checklist kan echter ook de angst vergroten of juist ten onrechte een veilig gevoel geven. In sommige gevallen zal het daarom zinvol zijn om de risico-inventarisatie uit te breiden met een op de woonsituatie toegesneden alarm, dat reageert wanneer er een aanval optreedt.

Referenties

1. Heisen ThWM, Van Parys JAP. Epilepsie: Leven met een kans op een aanval. *Epilepsie Bulletin* 1998; 26: 114-118.
2. Buck D, Baker G, Jacoby A, et al. Patients' experiences of injury as a result of epilepsy. *Epilepsia* 1997; 38: 439-444.
3. Stichting Epilepsie Instellingen Nederland. De checklist 'Wonen, epilepsie en risico' (1e druk 1998; in gebruik is de 5e druk 2004).

1 Een actieve epilepsie wil zeggen dat iemand de laatste twee jaar minimaal één aanval heeft gehad.

Aanvalssignalering, van belletjes naar pop-ups

Bij bepaalde categorieën patiënten worden epileptische aanvallen vaak gemist. Er zijn momenteel weinig detectoren die aanvallen betrouwbaar signaleren. Er wordt gezocht naar handzame detectoren, tezamen opgenomen in een multimodaal systeem, met alarm en reactie hierop door een zorgcentrale. Het zal nog enige jaren duren voordat een dergelijk systeem op de markt gebracht wordt.

Epilepsieaanvallen worden vaak niet onderkend

Er zijn patiënten die bij de neuroloog op de polikliniek komen, die aan kunnen geven hoeveel aanvallen ze hadden sinds het vorige polikliniekbezoek. Maar er zijn ook patiënten bij wie dit veel moeilijker ligt. Bijvoorbeeld bij kinderen of mensen met een verstandelijke beperking. Zij zijn (deels) afhankelijk van anderen die hun aanvallen waarnemen en hulp verlenen of hulp inroepen. Bijvoorbeeld 's nachts: veel patiënten hebben nachtelijke aanvallen, die vaak niet opgemerkt worden door de omgeving. Ze kunnen myoclonieën of tonische aanvallen hebben, die stil verlopen. Soms doen patiënten belletjes om de pols of aan het bed, die rinkelen als ze bewegen of als het bed schudt. Door dit geluid moeten anderen gewaarschuwd worden, bijvoorbeeld ouders via de babyfoon. Instellingen voor gehandicapten hebben vaak een complete infrastructuur met akoestische bewaking.

Helaas geeft dit een vals gevoel van veiligheid!

Kempenhaeghe heeft onderzoek gedaan naar gegevens van akoestische bewaking (1). Hieruit bleek dat nachtelijke geluiden vooral uit 'ruis' bestaan: snurken, draaien in bed, hoesten. Analyse van een willekeurige nacht liet zien dat slechts 1 op de 700 geluiden werkelijk met epilepsie te maken had. De zorgcentrale wordt dus meer dan 99% van de tijd geconfronteerd met een alarm dat niets te maken heeft met epilepsie.

Niet alleen 'lichtere' aanvallen worden gemist, ook klassieke tonisch-clonische aanvallen kunnen aan de aandacht ontsnappen, zo blijkt uit intern onderzoek van Kempenhaeghe. Patiënten maken bij (nachtelijke) tonisch-clonische aanvallen meestal wel geluid, maar in de helft van de gevallen gaat het om zacht geluid, niet luider dan fluisteren. In een instelling waar meerdere personen 'uitgeluisterd worden' bestaat de kans dat het geluid van de aanval verdrinkt tussen alle andere nachtelijke geluiden.

Hoe riskant is het om aanvallen te missen?

Voor sommige patiënten betekenen aanvallen 'alleen'

ongemak. Voor anderen is het missen van aanvallen bezwaarlijker. Bij hen moeten aanvallen, soms in een vroeg stadium, gecoupeerd worden om te voorkomen dat de epilepsie culmineert in een serie aanvallen of in een status epilepticus. Bij andere patiënten is er weliswaar geen vitale bedreiging, maar is informatie over aanvalsfrequentie essentieel voor de behandeling. Het is bijvoorbeeld lastig om medicijnen te 'titreren' als de aanvalsfrequentie een grote onbekende blijft.

Precieze informatie over aanvallen is verder wezenlijk voor ouders, en voor begeleiders van verstandelijk gehandicapten. Het is mogelijk dat de patiënt 's morgens suf en prikkelbaar is. Dan is het de vraag of deze 'dwars' is en men hem moet stimuleren tot activiteiten? Of zijn er nachtelijke aanvallen, die de slaap ernstig verstoren, en moet de patiënt nu juist rusten?

Methodes om aanvallen te signaleren

De gouden standaard blijft de combinatie EEG met video. Dit is prima in een kortdurende klinische situatie, maar niet geschikt om patiënten langere tijd te volgen. Deze methode is immers arbeidsintensief en daardoor kostbaar, terwijl patiënten de EEG-elektroden meestal niet voor langere tijd verdragen.

Epilepsiecentrum Kempenhaeghe heeft het voortouw genomen in diverse projecten om het detecteren van aanvallen te verbeteren. Samen met zusterorganisatie SEIN bundelt zij de kennis in een dit jaar opgericht platform EPISODE (EPILEpsy SOphisticated DETection) waar ook partijen als de technische universiteiten van Eindhoven en Twente en Het Roessingh R&D aan deelnemen.

- Zo wordt bijvoorbeeld de hartslag gebruikt als "verklapper" van aanvallen. Bij 90% van (vooral temporale) epilepsieaanvallen is sprake van een verandering in de hartfrequentie, een enkele keer een hartslagverlangzaming, maar meestal een hartslagversnelling (2). De hartslagversnelling treedt op, nog vóór dat de aanval zich mani-

festeert. Er wordt nog onderzocht in hoeverre het patroon van de hartslagversnelling zo beschreven kan worden dat ze zich onderscheidt van andere oorzaken van een hartslagversnelling, zoals inspanning.

- Plotselingen bewegingen worden ook gebruikt voor het detecteren van aanvallen, bijvoorbeeld door sensoren die aan het bed bevestigd worden en die alarmeren als het bed beweegt. Hoewel deze sensoren qua gevoeligheid instelbaar zijn, verhindert dat helaas niet dat er vaak vals alarm is. Een mens draait en keert immers geregeld in zijn slaap.
- Beweging kan ook op andere manieren gedetecteerd worden. Kempenhaeghe gebruikt zelfontwikkelde accelerometers, die bevestigd worden aan de extremiteiten (beide armen en benen). Voorlopige bevindingen wijzen uit dat het hiermee mogelijk is te differentiëren tussen myoclonieën en tonische en clonische aanvallen. Er wordt gewerkt aan de ontwikkeling van accelerometers voor ambulante gebruik. Minstens zo belangrijk is echter het ontwikkelen van algoritmes om het signaal van een accelerometer automatisch nauwkeurig te classificeren, bijvoorbeeld om te differentiëren tussen een fysiologische beweging of een beweging die samenhangt met epilepsie. Een volgende stap is differentiatie tussen verschillende soorten aanvallen.
- Ook andere (bio)signalen worden onderzocht op bruikbaarheid voor aanvalssignalering, zoals ademhaling en zuurstofsaturatie. Mogelijk is dit cruciaal als het gaat om vitale functies en vroegtijdige alarmering in geval van een dreigende SUDEP (Sudden Unexpected Death in Epilepsy). Als SUDEP veroorzaakt wordt door een centraal apnoe (hetgeen nog hypothetisch is), is het belangrijk een depressie van de ademhaling of een verlaging van de zuurstofsaturatie zo vroeg mogelijk te detecteren. Het is denkbaar dat in een dergelijk vroeg stadium nog ingegrepen kan worden. De validatie van dit soort detectoren is echter nog in de 'laboratoriumfase'.

Op basis van het voorlopig resultaat van het detecteren van aanvallen kan geconcludeerd worden dat de methodes niet alleen bruikbaar zijn voor 'bewaking' maar ook een diagnostische meerwaarde hebben, vooral bij moeilijk te diagnosticeren of moeilijk te herkennen epileptische aanvallen.

Welke devices kunnen patiënten nu al aanschaffen?

Helaas zijn er momenteel nauwelijks betrouwbare detectoren op de markt. Commercieel zijn er diverse devices verkrijgbaar die beweging detecteren. In tegenstelling tot

geneesmiddelen wordt vóór introductie op de markt nauwelijks onderzocht of de middelen waarmaken wat ze beloven. Geen enkele producent is in staat om op verzoek een studie te presenteren naar validiteit, sensitiviteit of positief voorspellende waarde van hun device. Een Deens onderzoek (3) wees recent uit dat de huidige generatie detectoren van beweging en zuurstofsaturatie te kort schiet in automatische detectie.

Toekomstmuziek

De verwachting is dat een multimodaal systeem tot de beste resultaten zal leiden. Dat wil zeggen een systeem dat – op maat van de patiënt – gebruik maakt van meerdere soorten signalen om afwijkingen te detecteren, de signalen slim combineert, met algoritmes analyseert en alarmsignalen doorgeeft. Een dergelijk multimodaal systeem wordt alleen breed geaccepteerd als het voldoet aan eigentijdse wensen van de patiënt. Het moet klein en licht zijn, comfortabel of verwerkt in 'intelligente kleding' en het moet draadloos zijn, zodat de patiënt over bewegingsvrijheid beschikt.

Wie reageert op het alarmsignaal? Bij patiënten thuis ligt het voor de hand dat het alarm naar ouders of een ander familielid geleid wordt. Bij patiënten bij wie dit niet mogelijk is of die in een zorginstelling verblijven, gaat het signaal naar een zorgcentrale. Als een visuele of akoestische 'pop-up' verschijnt dit alarm bij de centrale, die het doorgeleid naar een hulpverlener die tijdig en deskundig ingrijpt. In Kempenhaeghe wordt gewerkt aan een in 2006 te voltooien device op basis van hartslagversnelling, dat is uitgerust met GSM en GPS (Global Positioning System). Dit device bepaalt de positie van de patiënt, waardoor de hulpverlener de patiënt kan traceren.

Er is nog een lange weg te gaan, maar de ontwikkelingen stemmen hoopvol.

Referenties

1. Hendriksen D., *Evaluatie patiëntenbewakingssysteem en onderzoek naar gebruiksmogelijkheden t.b.v. diagnostiek*. Afstudeerrapport Fontys Eindhoven, 2003.
2. Leutmezer F, Scherthamer C, Lurger S, et al. *Electrocardiographic changes at the onset of epileptic seizures*. *Epilepsia* 2003; 44: 348-54.
3. Hansen CP. *Patient safety in the Danish Epilepsy Centre Dianalund*. Lezing voor de European Association of Epilepsy Centres, Januari 2006.

Fundament voor snelle Balans

NIEUW

Keppra® concentraat voor oplossing voor infusie

- geen oplaaddosis vereist¹
- piekplasmaconcentratie bereikt na 15 minuten^{1,2}
- geen cardiale of respiratoire neveneffecten¹
- geen dosisaanpassing nodig bij overgang van concentraat naar orale vormen en vice versa¹
- lineair farmacokinetisch profiel^{3,4}
- geen klinisch relevante interacties bekend^{5,6,7,8}
- voor volwassenen en kinderen (≥ 4 jaar)¹

Alternatieve en complementaire behandeling van epilepsie

We spreken van alternatieve behandeling van epilepsie als zij niet behoort tot een algemeen erkend en geïntegreerd deel van de conventionele reguliere gezondheidszorg (1). Complementaire behandeling duidt op aanvullende niet-medicamenteuze behandeling. Omdat veel patiënten niet melden dat ze naast de door de dokter voorgeschreven behandeling een alternatieve of complementaire behandeling volgen en veel dokters er ook nooit naar vragen, is het onduidelijk hoe vaak dit voorkomt.

Wél nieuw, maar niet alternatief

Is elke nieuwe behandeling van epilepsie een alternatieve of complementaire behandeling? Pas geleidelijk wordt een bepaalde behandeling meer algemeen geaccepteerd en evolueert ze van bijzonder naar normaal of standaard. Sommige behandelingen worden vervolgens weer ouderwets en verdwijnen geleidelijk. Dat geldt bijvoorbeeld voor stimulatie van het cerebellum, toegepast tot in de jaren '70 van de vorige eeuw. Behandeling met nervus vagus stimulatie zou gezien kunnen worden als een opvolger daarvan. Deze behandeling is overigens ook complementair aan de behandeling met anti-epileptica. Valt het ketogeen dieet onder alternatieve behandelingen? Ja en nee: het is een al lang bestaande therapie, waar opnieuw belangstelling voor is gekomen en waarnaar op verscheidene plaatsen in de wereld onderzoek gedaan wordt binnen het reguliere circuit (2). Waar het alternatieve circuit begint is dus een minder eenvoudige vraag dan op het eerste gezicht lijkt.

Folklore of alternatieve behandeling

Onlangs is een artikel verschenen waarin een verhoogde aanvalsfrequentie bij volle maan werd aangetoond (3), iets waar hulpverleners om meesmuilen. Vergelijkbare onwetenschappelijke kortsluitingen, waarbij een bevinding die een afgeleide is van een aandoening (piekgolven in het EEG is nog geen epilepsie, maar die twee hebben wel wat met elkaar), zijn te vinden in de 'bewijzen' dat meditatie effectief is tegen epilepsie omdat er aantoonbare veranderingen in het EEG optreden. Folklore of alternatieve behandeling: dezelfde vraag kan ook gesteld worden voor talloze niet 'evidence-based' behandelingen, zoals bijvoorbeeld de behandeling met kruiden. De werkzaamheid van Chinese kruiden, al millennia toegepast, staat opnieuw in de belangstelling. De behandeling zou veel minder aanleiding geven tot bijwerkingen en in sommige gevallen effectiever zijn, maar bewijs hiervoor ontbreekt. Om bijwerkingen te voorkomen

is er een ingewikkeld 'kookboek' gemaakt (4), waarin beschreven wordt hoe lang kruiden bewerkt moeten worden, onder welke omstandigheden en in welke sterkte gemengd. Voor een belangrijk deel blijkt de Chinese kruidentherapie dan ook polyfarmacie te zijn, waarbij een aantal middelen gecombineerd worden, o.a. met het doel bijwerkingen van de anti-epileptisch werkende planten en kruiden tegen te gaan¹.

De Ayurveda (traditionele Indische geneeskunde) staat momenteel in een kwaad daglicht wegens de bijmenging van lood en andere zware metalen die aanleiding kunnen geven tot ernstige toxiciteit (5). Van een aantal planten en kruiden is ook volgens de westerse normen van onderzoek de effectiviteit op epileptische aanvallen vastgesteld (4). De effectiviteit tegen aanvallen betekent helaas ook dat er een interactie kan zijn met anti-epileptica, bijvoorbeeld bij het sint-janskruid.

Complementaire behandeling

Van een aantal complementaire behandelingen is een gunstig effect op aanvallen merkbaar. Waar bij veel patiënten stress en spanning aanvalsprovocatief werken, kan ontspanning aanvalsonderdrukkend werken. Afhankelijk van de instelling van de patiënt kunnen die complementaire behandelingen gebaseerd zijn op non-verbale methodes, zoals massage of op meer verbale methodes, zoals autogene training en neurofeedback. Deze laatste vorm van behandeling vereist veelal ook een forse financiële investering. Veel relaxatie-oefeningen hebben het aantrekkelijke voordeel dat de patiënt ze zelf kan toepassen op bijna elk moment van de dag en daarmee heeft de patiënt in ieder geval een controle over het onvoorspelbare karakter van aanvallen. Trainingen waarbij de patiënt zich na de aanval steeds beter probeert te realiseren wat er onmiddellijk vóór en na de aanval gebeurde, en zich dus niet afkeert van de aanval, maar er juist nadrukkelijk zijn aandacht op

richt, zijn eventueel toepasbaar bij partiële beginnende aanvallen.

Aromatherapie werd aan het einde van de afgelopen eeuw door Betts gepropageerd (6). Reuk is een functie van het fylogenetisch oude deel van het limbisch systeem. Aan het limbische systeem wordt een belangrijke invloed op aanvalsregulatie toegeschreven. Geuren kunnen sterk conditionerend werken, vaak buiten het bewustzijn om. Het is dan ook niet verwonderlijk dat patiënten met aura's goed kunnen reageren op een sterke reukprikkel. De patiënt herinnert zich later de geur of associeert deze met de aanval waardoor hij deze kan onderdrukken. Het is bij geurbehandeling wel van belang te weten dat een aantal geurstoffen proconvulsief werken, zoals kamfer, salie, hysop, rosmarijn en venkel, terwijl jasmijn, kamille, bergamot, ylang ylang en lavendel aanvalsonderdrukkend lijken te werken.

Conclusie

Er zijn aanwijzingen dat een groot deel (een derde tot de helft) van de mensen met epilepsie wel eens zijn toevlucht neemt tot alternatieve behandelwijzen. Het is van het grootste belang dat de patiënt op de hoogte is van de risico's van een alternatieve behandeling. Het is ook nodig dat de behandelaar vraagt en weet of de patiënt 'er

nog iets bij slikt'. Complementaire, ontspannende therapieën zijn voor veel patiënten prettig en nuttig, al dienen ademhalingstechnieken met beleid toegepast te worden, zodat het hierdoor opwekken van bijvoorbeeld absences wordt vermeden.

Referenties

1. Sonnen AEH. *Alternative and Folk Remedies*. In: Engel J, Jr., Pedley TA, eds. *Epilepsy: A Comprehensive Textbook*. Philadelphia: Lippincott-Raven, 1998:1365-78.
2. Stafstrom CE. *Dietary approaches to epilepsy treatment: old and new options on the menu*. *Epilepsy Curr* 2004;4:215-22.
3. Polychronopoulos P, Argyriou AA, Sirrou V, et al. *Lunar phases and seizure occurrence: just an ancient legend?* *Neurology* 2006;66: 1442-3.
4. Devinsky O, Schachter SC, Pacia S, eds. *Complementary and alternative therapies for epilepsy*. New York: Demos Medical, 2005.
5. Kanen BLJ, Perenboom RM. *Chronische loodintoxicatie door ayurvedische kruiden*. *Ned Tijdschr Geneesk* 2005;149 :2893-6.
6. Betts T. *Use of aromatherapy (with or without hypnosis) in the treatment of intractable epilepsy - a two-year follow-up study*. *Seizure* 2003;12:534-8.

¹ Voor aanvullende actuele informatie over behandeling met kruiden kan de website www.uptodate.com worden geraadpleegd.

Uitnodiging

voor de eindejaarsbijeenkomst van de Sectie Wetenschappelijk Onderzoek van de Nederlandse Liga tegen Epilepsie

Datum: vrijdag 22 december 2006
Tijd: 10:00 - 17:15 uur
Locatie: benedenfoyer collegezalen UMC Utrecht
Last minute update: www.epilepsieliga.nl

Thema's

I. Financiering epilepsieonderzoek

II. Onbehandelbare epilepsie

- **Presentaties:** In relatie met het centrale thema 'onbehandelbare epilepsie' worden de volgende onderwerpen besproken: brain imaging, farmacologie, genetica en pathologie.
- **Datablitz:** Iedereen die een abstract voor een poster indient dat in lijn is met het centrale thema 'onbehandelbare epilepsie' wordt in de gelegenheid gesteld om zijn/haar werk in vijf minuten – met twee dia's – toe te lichten. Er is ook een 'open sessie' waar overige onderwerpen aan bod kunnen komen.

Iedereen is van harte welkom en kan zich aanmelden door een e-mail te sturen naar het volgende adres g.hoogland@np.unimaas.nl. Hier kunt u ook terecht voor meer informatie over deze bijeenkomst.

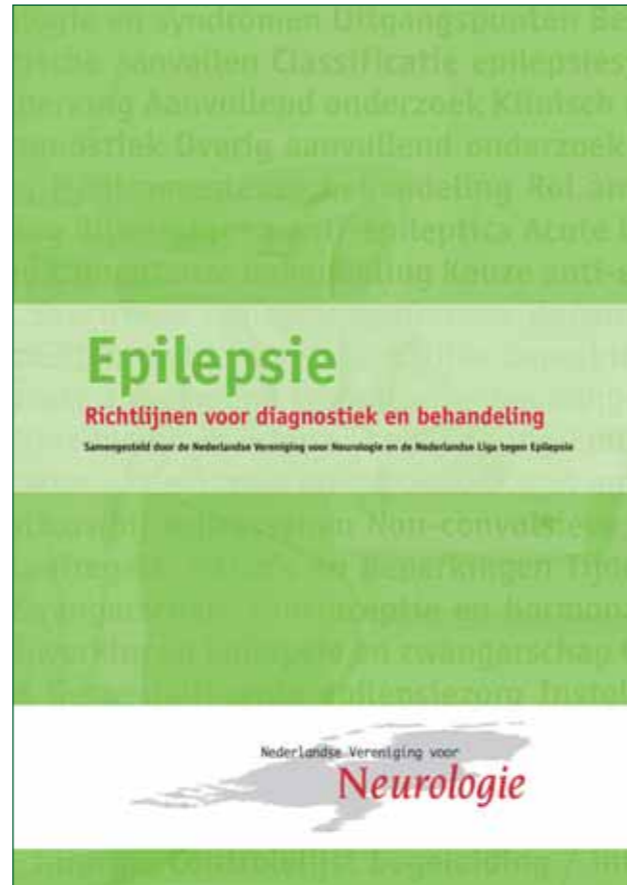
Richtlijnen Epilepsie geactualiseerd

Recent is de nieuwe richtlijnen Epilepsie goedgekeurd door de Nederlandse Vereniging voor Neurologie (NVN). Met 87 pagina's is het wederom een redelijk uitgebreid document geworden. De richtlijnwerkgroep heeft aan de NVN het plan voorgelegd om in de toekomst te komen met een webbased alternatief, dat handzamer is en dat vaker kan worden geactualiseerd.

De Richtlijnen voor diagnostiek en behandeling van Epilepsie zijn in januari 2006 goedgekeurd door de Nederlandse Vereniging voor Neurologie (NVN). 'Maar daaraan is natuurlijk heel wat werk voorafgegaan', stelt dr. J.A. Carpay, neuroloog in Ziekenhuis Gooi-Noord te Blaricum en eindredacteur van de richtlijnen. 'Deze richtlijnen beschrijven dus de stand van zaken van pakweg eind 2004. Herziening van de vorige richtlijnen uit 2001 was wenselijk, want die waren geschreven op basis van de wetenschappelijke kennis van 1999. In feite loop je met dergelijke richtlijnen altijd een beetje achter de feiten aan. Toch is het natuurlijk relevant om eens in de vijf jaar met een update te komen, want richtlijnen vormen voor behandelaars wel de basis waarop ze hun werk grondvesten en de basis waarop ze in een eventuele juridische procedure kunnen worden afgerekend.' Bijzonder grote ontwikkelingen hebben zich in die vijf jaar niet voorgedaan. 'Er is geen revolutie in de diagnostiek of behandeling van epilepsie geweest', verduidelijkt Hans Carpay, 'maar toch hebben in de tussenliggende jaren wel ontwikkelingen plaatsgevonden. In de eerste plaats komt ieder jaar of iedere paar jaar wel een nieuw anti-epilepticum op de markt. Het is natuurlijk vervelend als de positie van zo'n nieuw middel niet in de richtlijnen aan de orde wordt gesteld. In de nieuwe richtlijnen zijn de nieuwe middelen dus wel beschreven. Bovendien is de lijst van eerstekeusmiddelen verruimd van twee naar vier. De mogelijkheid voor de behandelaar om maatwerk te leveren is dus verbeterd.'

Accentverschuiving

Een tweede punt waarin verandering is opgetreden, betreft de accentverschuiving in de begeleiding van epilepsiepatiënten. Carpay: 'Aan de behandelaar worden steeds meer kwaliteitseisen gesteld. Bij de patiënten die medicamenteus goed in te stellen zijn om aanvallen te voorkomen, is dan ook meer aandacht gekomen voor de bijwerkingen van die middelen. Ook wordt meer dan voorheen stilgestaan bij de vraag hoe de behandelaar de patiënt het beste kan helpen om tot een zo goed mogelijke kwaliteit van leven te komen. In de richtlijnen vertaalt zich dit door



uitgebreid aandacht voor het aspect begeleiding.' Tot slot is de laatste jaren het besef ontstaan dat veel sneller kan worden overwogen om te opereren. 'Een aantal studies geeft aan dat hieraan sneller kan worden gedacht dan we voorheen deden', zegt Carpay. 'Als één of twee geneesmiddelen falen, is het zinvol om deze overweging te maken en om de patiënt dus door te sturen naar een gespecialiseerd centrum. De vernieuwde richtlijnen brengen dit verwijstraject dan ook helder in beeld. Op dit moment komen veel patiënten opvallend laat in het chirurgische traject terecht. Dat is echt wel een beetje een probleem en met deze richtlijnen hebben we daarom bewust geprobeerd om de behandelaars daarin enigszins te sturen.'

Kennis spiegelen

De inhoud van de vernieuwde richtlijnen overziend, stelt Carpay dat de omvang ervan met 87 pagina's 'misschien wel een beetje uit de hand gelopen' is. Zijn collega-eindredacteur prof. dr. C.A. van Donselaar, neuroloog in Medisch Centrum Rijnmond-Zuid in Rotterdam, nuanceert dit door op te merken: 'Over het carpaaltunnelsyndroom schrijven we 150 bladzijden. Epilepsie is nu eenmaal een breed onderwerp. Dat blijkt wel uit de overstelpende hoeveelheid literatuur die erover beschikbaar is. We hebben daarom niet gekozen voor een systematisch literatuuronderzoek of een meta-analyse. De richtlijnen voldoen dan ook niet aan de maximaal te stellen criteria van Appraisal of Guidelines for Research and Evaluation. Al zijn ze wel deels gebaseerd op de Britse richtlijnen, die wél aan deze criteria voldoen. Je kunt in dergelijke richtlijnen nu eenmaal niet veel meer doen dan de huidige kennis over epilepsie spiegelen. Kiezen voor een strikt wetenschappelijke aanpak kan alleen op deelgebieden. De Britten doen dit wel, maar ik geloof niet dat in Nederland de behoefte bestaat om ook die weg in te slaan. Wie dat wel wil, kan ook de Britse richtlijnen erop naslaan. Maar aan de andere kant valt er ook wel wat voor te zeggen om richtlijnontwikkeling in de toekomst in Europees verband aan te pakken. De indicaties zijn natuurlijk toch gedeels hetzelfde.'

Carpay vult aan: 'We hebben onszelf inderdaad wel afgevraagd in hoeverre de omvang van de richtlijnen invloed heeft op de mate waarin behandelaars die daadwerkelijk gaan lezen en er hun beleid op gaan richten. Maar het is natuurlijk niet aan ons als opstellers om dit te onderzoeken. Wellicht kan de NVN dit doen, of anders de overheid of de zorgverzekeraar. In ieder geval constateer ik wel dat veel tijd wordt gestoken in prestatie-indicatoren die kant noch wal raken, terwijl het handelen volgens de richtlijnen een belangrijke kwaliteitsindicator zou kunnen zijn.'

Snellere updates

De algemene tendens is in ieder geval dat de toepassing van richtlijnen in de praktijk een beetje tegenvalt. 'Misschien ligt dat ook wel aan het feit dat ze altijd alweer een beetje gedateerd zijn op het moment dat ze uitkomen', denkt Carpay hardop. 'We hebben in ieder geval als werkgroep het voorstel gedaan aan de NVN om de richtlijnen Epilepsie in de toekomst als internetversie aan te bieden. Dat maakt het veel eenvoudiger om een jaarlijkse update te doen¹.' Cees van Donselaar: 'Een alternatief hiervoor is te gaan werken met deelrichtlijnen, die heel gericht kunnen worden geupdate. Internetgebruik is daarbij zeker een optie.' In ieder geval is het zaak dat richtlijnen zo goed mogelijk aansluiten bij de dagelijkse praktijk van de behandelaar. Op goede gronden ervan afwijken mag natuurlijk, maar

ze vormen toch een toetsingskader. 'Ook voor de rechter als het eventueel tot een juridische procedure komt', waarschuwt Van Donselaar. 'Dus of je het nu leuk vindt of niet, je hebt als behandelaar toch met die richtlijnen te maken. Besteed je bijvoorbeeld niet systematisch aandacht aan bijwerkingen van geneesmiddelen, zoals de richtlijnen stellen, dan heb je wel degelijk een probleem als je patiënt naar de rechter stapt. Aan de andere kant bieden richtlijnen je als behandelaar natuurlijk ook juist bescherming. Wie in een juridische zaak kan aantonen dat hij volgens de richtlijnen heeft gehandeld, heeft niets te vrezen.'

De richtlijnen

Aan de totstandkoming van deze herziene versie werkten diverse partijen mee: de verenigingen voor neurologie, kinderneurologie en kindergeneeskunde, klinisch genetici en klinisch neurofysiologen. Carpay denkt dat de werkgroep voor de toekomst zou kunnen worden uitgebreid met geriateren en verpleeghuisartsen, met het oog op de vergrijzing en met artsen voor verstandelijk gehandicapten. Hij voegt hieraan toe: 'De werkgroep moet echter niet zo breed worden als bij de CBO-richtlijnen het geval is. Dat levert nog dikkere boeken op en het is de vraag of dat goed is.'

Bron: *De Neuroloog* (2006;3:17-19)

- 1 De Richtlijnen voor diagnostiek en behandeling van Epilepsie zijn op internet te raadplegen via www.neurologie.nl/uploads/136/454/RichtlijneEpilepsie_definitief1.pdf.

Het Nationaal Epilepsie Fonds geeft De Richtlijnen voor diagnostiek en behandeling van Epilepsie uit. Deze gedrukte versie is te bestellen bij het Nationaal Epilepsie Fonds op telefoonnummer 0900 821 24 11. De Richtlijnen zijn ook te vinden op de website van de Nederlandse Vereniging voor Neurologie: www.neurologie.nl onder Richtlijnen.

Epileptologieopleiding van Kempenhaeghe gecertificeerd

Onlangs is de deopleiding epileptologie van Kempenhaeghe, centrum voor epilepsie en slaap- en waakstoornissen, door de Medisch Specialisten Registratie Commissie (MRSC) erkend als keuzeonderdeel van de neurologieopleiding met als opleider dr. H.J.M. Majoie. Kempenhaeghe is daarmee het eerste categorale ziekenhuis in Nederland dat voor een deelspecialisme deze formele erkenning heeft verkregen.

De deopleiding epileptologie omvat een intensieve stage van een half jaar. De stage bestaat uit klinische en poliklinische activiteiten. Deze activiteiten zijn gericht op (differentiaal) diagnostiek van aanvallen, inzetten van medicamenteuze of niet-medicamenteuze behandeling van epilepsie, onderzoek naar c.q. behandeling van ongewenste neveneffecten van voorgeschreven therapie, bijkomende psychosociale aspecten en leer- en gedragsproblematiek. De populatie patiënten bestaat uit kinderen, pubers, (jong)volwassenen, ouderen en mensen met en zonder lichamelijke en/of verstandelijke handicaps. In Kempenhaeghe werken arts-assistenten in dagdiensten onder directe supervisie van de neurologische stafleden.

Behalve het zelfstandig participeren in de kliniek en polikliniek levert deelname aan diverse overlegvormen belangrijke leermomenten op. Het betreft casuïstiekbesprekingen, neuroradiologie- neurofysiologie- en epilepsiechirurgiebesprekingen, researchbesprekingen, richt-

Primidon weer in de handel, maar voor een hogere prijs

In Nederland gebruiken enkele honderden mensen met epilepsie primidon (Mysoline®). Het is in de vijftiger jaren van de vorige eeuw ontwikkeld als een verbetering op de toen bestaande medicatie. Sindsdien zijn vele nieuwe middelen in de handel gekomen en neemt primidon in de behandeling van epilepsie nog slechts een heel bescheiden plaats in. De enkele patiënt die nu nog primidon gebruikt is aanvalsvrij geworden met het middel, of heeft duidelijk minder bijwerkingen dan met andere medicatie. In 2004 besloot de leverancier dat het met primidon, na ruim 50 jaar, genoeg was geweest. De opbrengsten stonden niet meer in verhouding tot de kosten. Eerst werd gedacht dat men snel zou kunnen stoppen met de productie; de meeste patiënten zouden wel over kunnen stappen naar fenobarbital. Dat leidde echter tot veel bezwaren: patiënten hadden slechte ervaringen met fenobarbital, en neurologen zagen het niet als een goed alternatief. Uiteindelijk werd de firma Fagron bereid gevonden om de levering van primidon voort te zetten, maar tegen een veel

lijnsbesprekingen en refereerbijkomsten. In de twee laatstgenoemde vormen participeert de arts-assistent inhoudelijk door een bijdrage te leveren aan de evaluatie van medische richtlijnen en protocollen en door minimaal één referaat te verzorgen. Afhankelijk van de belangstelling van de arts-assistent is ruimte om extra aandacht te besteden aan kinderepilepsie, klinische neurofysiologie, neurologische aspecten van slaap- en waakstoornissen en wetenschappelijk onderzoek.

Tijdens de stageperiode is de arts-assistent lid van de opleidingscommissie. De opleiding in Kempenhaeghe is primair een keuzestage voor arts-assistenten die de basisopleiding neurologie hebben gevolgd. De opleiding is toegankelijk vanuit zowel A-opleidingsklinieken als B-opleidingsklinieken. De assistenten worden aangesteld op basis van detachering. De salariëring vindt plaats volgens de CAO ziekenhuizen.

hogere prijs dan de geclusterde maximumprijs. Het verschil zal door de patiënt als eigen bijdrage moeten worden bijbetaald.

Nu dreigt een merkwaardige situatie te ontstaan: patiënten, die soms al meer dan dertig jaar tevreden zijn over een behandeling, moeten ofwel een forse eigen bijdrage betalen, ofwel ze moeten overstappen op andere medicatie die mogelijk veel duurder is, maar die wel volledig vergoed wordt. De patiënt wil het laatste niet en de verzekeraar natuurlijk ook niet. De Nederlandse Liga tegen Epilepsie doet een beroep op de ziektekostenverzekeraars om een oplossing te vinden, bijvoorbeeld in de vorm van een collectieve afspraak om de primidon uit coulance te vergoeden voor mensen die meer dan zeg, vijf jaar naar tevredenheid zijn behandeld.

Gerrit-Jan de Haan, neuroloog

Voorzitter Nederlandse Liga tegen Epilepsie

MEER OVER LAMICTAL® DISPERS / Verkorte productinformatie

Samenstelling: Lamictal 2, 5, 25, 50, 100 en 200 Dispers bevatten per dispergeerbare tablet resp. 2, 5, 25, 50, 100 en 200 mg lamotrigine. **Indicaties:** volwassenen en kinderen >12 jaar: partiële epilepsie met of zonder generalisatie en primair generaliseerde epilepsie. **Kinderen >12 jaar:** als onderdeel van de behandeling van refractaire partiële epilepsie. **Volwassenen en kinderen vanaf 2 jaar:** het syndroom van Lennox Gastaut bij het falen van andere anti-epileptica. **Dosering:** volwassenen en kinderen >12 jaar: Monotherapie: startdosering 25 mg 1 dd gedurende 2 weken, gevolgd door 50 mg 1 dd gedurende 2 weken. Daarna de dagdosering iedere 1 a 2 weken opgevoerd met max. 50-100 mg. Onderhoudsdosering is 100-200 mg per dag in 1 of 2 giften. Add-on therapie zonder valproaat: 50 mg 1dd gedurende 2 weken, gevolgd door 100 mg per dag in 2 giften gedurende 2 weken. Daarna de dagdosering iedere 1 a 2 weken opgevoerd met max. 100 mg. Onderhoudsdosering is 200-400 mg per dag in 2 giften. Add-on therapie met valproaat: 25 mg om de dag gedurende 2 weken, gevolgd door 25 mg 1dd gedurende 2 weken. Daarna de dagdosering iedere 1 a 2 weken opgevoerd met max. 25-50 mg. Onderhoudsdosering is 100-200 mg in 2 giften. **Kinderen >12 jaar:** Add-on therapie zonder valproaat: 0,6 mg/kg/dag in 2 giften gedurende 2 weken gevolgd door 1,2 mg/kg/dag in 2 giften gedurende 2 weken. Daarna de dagdosering iedere 1 a 2 weken opgevoerd met max. 1,2 mg/kg tot een max. van 400 mg/dag. Onderhoudsdosering is 5-15 mg/kg per dag in 2 giften. Add-on therapie met valproaat: 0,5 mg/kg/dag 1dd gedurende 2 weken, gevolgd door 0,2 mg/kg/dag 1dd gedurende 2 weken. Daarna de dagdosering iedere 1 a 2 weken opgevoerd met max. 0,3 mg/kg, tot een max. van 200 mg/dag. Onderhoudsdosering is 1,5 mg/kg in 1 of 2 giften. **Herstarten:** lamotrigine langzaam tot de onderhoudsdosering titreren. Indien men langer dan 5 halfwaardetijden is gestopt, lamotrigine volgens het aanbevolen inluipschema optitreren. **Combinatie met orale hormonale anticonceptie:** Bij voorkeur een continu anticonceptivum gebruiken. **Patiënten op Lamictal die starten met orale anticonceptie en die geen enzyminduceerders gebruiken:** in de meeste gevallen wordt de onderhoudsdosering van lamotrigine verduubeld. **Plasmagiegeel lamotrigine vóór en na het starten van de anticonceptie meten en zodanig de dosis aanpassen** volgens het aanbevolen inluipschema. **Patiënten op een onderhoudsdosering Lamictal en orale anticonceptie, die stoppen met orale anticonceptie en die geen enzyminduceerders gebruiken:** in de meeste gevallen wordt de onderhoudsdosering van lamotrigine op geleide van de individuele klinische respons gehalveerd. **Aanpassing van de dosering dient ook te gebeuren op geleide van de individuele plasmagiegeel of/of de klinische respons.** **Plasmagiegeel lamotrigine vóór en na het stoppen van de anticonceptie meten en zodanig de dosis aanpassen.** **Na het stoppen met anticonceptie de dagelijkse dosis geleidelijk met 50 tot 100 mg per week verlagen, over een periode van 3 weken.** **Starten van lamotrigine bij een continu oraal anticonceptivum:** De normale doseringsschema's kunnen worden gebruikt. **Contra-indicaties:** Overgevoeligheid voor één van de bestanddelen. **Waarschuwingen:** het aanbevolen inluipschema bij instellen van de behandeling moet niet worden overschreden i.v.m. verhoogde kans op huiduitslag. **Hormonale orale anticonceptie verhoogt de klaring van lamotrigine met een factor twee;** tijdens de anticonceptiecyclus kan de lamotrigineconcentratie eerst halveren en daarna verdubbelen. **Variaties van de plasmagiegeel van anti-epileptica van deze grootte zijn niet aan te raden.** Het starten/stoppen van orale hormonale anticonceptie zonder aanpassing van de lamotriginedosering is geassocieerd met respectievelijk verlies van aanvvalscntrolle en het optreden van toxisgerelateerde bijwerkingen. **Daarom moet continue hormonale anticonceptie aanbevelen.** **Of lamotrigine in vivo op hormonale anticonceptie heeft is onbekend, maar verminderde contraceptieve werkzaamheid kan niet worden uitgesloten.** **Daarom dienen patiënten veranderingen in hun menstruele patroon meteen te melden.** **Gedurende de zwangerschap variëren de plasmagiegeel van lamotrigine aanzienlijk.** **Bij langdurige behandeling kan het folaatmetabolisme worden beïnvloed.** **De behandeling moet nooit abrupt worden gestaakt.** **Er zijn aanwijzingen dat de kans op ernstige huidafwijkingen bij kinderen jonger dan 12 jaar belangrijk hoger is dan bij volwassenen.** **Interacties:** Enzyminduceerders anti-epileptica (zoals fenytoïne, carbamazepine, fenobarbital en primidon) versnellen het metabolisme van lamotrigine. **Valproaat verlaagt het metabolisme en verduubelt bijna de halfwaardetijd van lamotrigine.** **Orale hormonale anticonceptie** kan de klaring van lamotrigine meten. **Zwangerschap:** Risico gebaseerd aan anti-epileptica in het algemeen: **risico met behandeling met anti-epileptica moet worden vermeden omdat dit kan leiden tot "doorbraak" insulinen die ernstige gevolgen kunnen hebben voor de vrouw en het ongeboren kind.** **Het risico op congenitale misvormingen is verhoogd met factor 1,3 bij kinderen behandeld met anti-epileptica in het algemeen** (van circa 3% in de algemene populatie). **De meest gemelde defecten zijn cheiloschiis, cardiovasculaire misvormingen en defecten van de neurale buis.** **Behandeling met meerdere anti-epileptica is geassocieerd met een hoger risico op congenitale misvormingen dan monotherapie en daarom moet indien mogelijk voor monotherapie worden gekozen.** **Risico gerelateerd aan lamotrigine:** Uit epidemiologische onderzoeken waarbij in totaal circa 2000 vrouwen die gedurende de zwangerschap waren blootgesteld aan lamotrigine monotherapie betrokken waren, is geen verhoogd risico op congenitale misvormingen gebleken. **Een registry heeft een verhoogde incidentie van schiel gemeld.** **Andere gegevens wijzen op de bevinding niet bevestigd.** **Als behandeling met lamotrigine tijdens de zwangerschap noodzakelijk wordt geacht, wordt de laagst mogelijke therapeutische dosering aanbevolen.** **Als gebruik van lamotrigine wordt aanbevolen, moet de foliumzuurtoediening en zou daarom kunnen leiden tot een verhoogd risico op embryofatale schade door verlaging van de foliumzuurpiegels.** **Foliumzuurtoediening:** De periode waarin men probeert zwanger te worden en gedurende de vroege zwangerschap. **Gebruik van veranderingen in de plasmagiegeel van lamotrigine tijdens de zwangerschap kunnen de lamotriginespiegels dalen, dit is geassocieerd met verlies van aanvvalscntrolle.** **Na de geboorte kan de plasmagiegeel van lamotrigine snel stijgen, met een risico op sinusritmestoornissen.** **Een registry heeft een verhoogde incidentie van schiel gemeld.** **Andere gegevens wijzen op de bevinding niet bevestigd.** **Als gebruik van lamotrigine wordt aanbevolen, moet de foliumzuurtoediening en zou daarom kunnen leiden tot een verhoogd risico op embryofatale schade door verlaging van de foliumzuurpiegels.** **Foliumzuurtoediening:** De periode waarin men probeert zwanger te worden en gedurende de vroege zwangerschap. **Gebruik van veranderingen in de plasmagiegeel van lamotrigine tijdens de zwangerschap kunnen de lamotriginespiegels dalen, dit is geassocieerd met verlies van aanvvalscntrolle.** **Na de geboorte kan de plasmagiegeel van lamotrigine snel stijgen, met een risico op sinusritmestoornissen.** **Een registry heeft een verhoogde incidentie van schiel gemeld.** **Andere gegevens wijzen op de bevinding niet bevestigd.** **Als gebruik van lamotrigine wordt aanbevolen, moet de foliumzuurtoediening en zou daarom kunnen leiden tot een verhoogd risico op embryofatale schade door verlaging van de foliumzuurpiegels.** **Foliumzuurtoediening:** De periode waarin men probeert zwanger te worden en gedurende de vroege zwangerschap. **Gebruik van veranderingen in de plasmagiegeel van lamotrigine tijdens de zwangerschap kunnen de lamotriginespiegels dalen, dit is geassocieerd met verlies van aanvvalscntrolle.** **Na de geboorte kan de plasmagiegeel van lamotrigine snel stijgen, met een risico op sinusritmestoornissen.** **Een registry heeft een verhoogde incidentie van schiel gemeld.** **Andere gegevens wijzen op de bevinding niet bevestigd.** **Als gebruik van lamotrigine wordt aanbevolen, moet de foliumzuurtoediening en zou daarom kunnen leiden tot een verhoogd risico op embryofatale schade door verlaging van de foliumzuurpiegels.** **Foliumzuurtoediening:** De periode waarin men probeert zwanger te worden en gedurende de vroege zwangerschap. **Gebruik van veranderingen in de plasmagiegeel van lamotrigine tijdens de zwangerschap kunnen de lamotriginespiegels dalen, dit is geassocieerd met verlies van aanvvalscntrolle.** **Na de geboorte kan de plasmagiegeel van lamotrigine snel stijgen, met een risico op sinusritmestoornissen.** **Een registry heeft een verhoogde incidentie van schiel gemeld.** **Andere gegevens wijzen op de bevinding niet bevestigd.** **Als gebruik van lamotrigine wordt aanbevolen, moet de foliumzuurtoediening en zou daarom kunnen leiden tot een verhoogd risico op embryofatale schade door verlaging van de foliumzuurpiegels.** **Foliumzuurtoediening:** De periode waarin men probeert zwanger te worden en gedurende de vroege zwangerschap. **Gebruik van veranderingen in de plasmagiegeel van lamotrigine tijdens de zwangerschap kunnen de lamotriginespiegels dalen, dit is geassocieerd met verlies van aanvvalscntrolle.** **Na de geboorte kan de plasmagiegeel van lamotrigine snel stijgen, met een risico op sinusritmestoornissen.** **Een registry heeft een verhoogde incidentie van schiel gemeld.** **Andere gegevens wijzen op de bevinding niet bevestigd.** **Als gebruik van lamotrigine wordt aanbevolen, moet de foliumzuurtoediening en zou daarom kunnen leiden tot een verhoogd risico op embryofatale schade door verlaging van de foliumzuurpiegels.** **Foliumzuurtoediening:** De periode waarin men probeert zwanger te worden en gedurende de vroege zwangerschap. **Gebruik van veranderingen in de plasmagiegeel van lamotrigine tijdens de zwangerschap kunnen de lamotriginespiegels dalen, dit is geassocieerd met verlies van aanvvalscntrolle.** **Na de geboorte kan de plasmagiegeel van lamotrigine snel stijgen, met een risico op sinusritmestoornissen.** **Een registry heeft een verhoogde incidentie van schiel gemeld.** **Andere gegevens wijzen op de bevinding niet bevestigd.** **Als gebruik van lamotrigine wordt aanbevolen, moet de foliumzuurtoediening en zou daarom kunnen leiden tot een verhoogd risico op embryofatale schade door verlaging van de foliumzuurpiegels.** **Foliumzuurtoediening:** De periode waarin men probeert zwanger te worden en gedurende de vroege zwangerschap. **Gebruik van veranderingen in de plasmagiegeel van lamotrigine tijdens de zwangerschap kunnen de lamotriginespiegels dalen, dit is geassocieerd met verlies van aanvvalscntrolle.** **Na de geboorte kan de plasmagiegeel van lamotrigine snel stijgen, met een risico op sinusritmestoornissen.** **Een registry heeft een verhoogde incidentie van schiel gemeld.** **Andere gegevens wijzen op de bevinding niet bevestigd.** **Als gebruik van lamotrigine wordt aanbevolen, moet de foliumzuurtoediening en zou daarom kunnen leiden tot een verhoogd risico op embryofatale schade door verlaging van de foliumzuurpiegels.** **Foliumzuurtoediening:** De periode waarin men probeert zwanger te worden en gedurende de vroege zwangerschap. **Gebruik van veranderingen in de plasmagiegeel van lamotrigine tijdens de zwangerschap kunnen de lamotriginespiegels dalen, dit is geassocieerd met verlies van aanvvalscntrolle.** **Na de geboorte kan de plasmagiegeel van lamotrigine snel stijgen, met een risico op sinusritmestoornissen.** **Een registry heeft een verhoogde incidentie van schiel gemeld.** **Andere gegevens wijzen op de bevinding niet bevestigd.** **Als gebruik van lamotrigine wordt aanbevolen, moet de foliumzuurtoediening en zou daarom kunnen leiden tot een verhoogd risico op embryofatale schade door verlaging van de foliumzuurpiegels.** **Foliumzuurtoediening:** De periode waarin men probeert zwanger te worden en gedurende de vroege zwangerschap. **Gebruik van veranderingen in de plasmagiegeel van lamotrigine tijdens de zwangerschap kunnen de lamotriginespiegels dalen, dit is geassocieerd met verlies van aanvvalscntrolle.** **Na de geboorte kan de plasmagiegeel van lamotrigine snel stijgen, met een risico op sinusritmestoornissen.** **Een registry heeft een verhoogde incidentie van schiel gemeld.** **Andere gegevens wijzen op de bevinding niet bevestigd.** **Als gebruik van lamotrigine wordt aanbevolen, moet de foliumzuurtoediening en zou daarom kunnen leiden tot een verhoogd risico op embryofatale schade door verlaging van de foliumzuurpiegels.** **Foliumzuurtoediening:** De periode waarin men probeert zwanger te worden en gedurende de vroege zwangerschap. **Gebruik van veranderingen in de plasmagiegeel van lamotrigine tijdens de zwangerschap kunnen de lamotriginespiegels dalen, dit is geassocieerd met verlies van aanvvalscntrolle.** **Na de geboorte kan de plasmagiegeel van lamotrigine snel stijgen, met een risico op sinusritmestoornissen.** **Een registry heeft een verhoogde incidentie van schiel gemeld.** **Andere gegevens wijzen op de bevinding niet bevestigd.** **Als gebruik van lamotrigine wordt aanbevolen, moet de foliumzuurtoediening en zou daarom kunnen leiden tot een verhoogd risico op embryofatale schade door verlaging van de foliumzuurpiegels.** **Foliumzuurtoediening:** De periode waarin men probeert zwanger te worden en gedurende de vroege zwangerschap. **Gebruik van veranderingen in de plasmagiegeel van lamotrigine tijdens de zwangerschap kunnen de lamotriginespiegels dalen, dit is geassocieerd met verlies van aanvvalscntrolle.** **Na de geboorte kan de plasmagiegeel van lamotrigine snel stijgen, met een risico op sinusritmestoornissen.** **Een registry heeft een verhoogde incidentie van schiel gemeld.** **Andere gegevens wijzen op de bevinding niet bevestigd.** **Als gebruik van lamotrigine wordt aanbevolen, moet de foliumzuurtoediening en zou daarom kunnen leiden tot een verhoogd risico op embryofatale schade door verlaging van de foliumzuurpiegels.** **Foliumzuurtoediening:** De periode waarin men probeert zwanger te worden en gedurende de vroege zwangerschap. **Gebruik van veranderingen in de plasmagiegeel van lamotrigine tijdens de zwangerschap kunnen de lamotriginespiegels dalen, dit is geassocieerd met verlies van aanvvalscntrolle.** **Na de geboorte kan de plasmagiegeel van lamotrigine snel stijgen, met een risico op sinusritmestoornissen.** **Een registry heeft een verhoogde incidentie van schiel gemeld.** **Andere gegevens wijzen op de bevinding niet bevestigd.** **Als gebruik van lamotrigine wordt aanbevolen, moet de foliumzuurtoediening en zou daarom kunnen leiden tot een verhoogd risico op embryofatale schade door verlaging van de foliumzuurpiegels.** **Foliumzuurtoediening:** De periode waarin men probeert zwanger te worden en gedurende de vroege zwangerschap. **Gebruik van veranderingen in de plasmagiegeel van lamotrigine tijdens de zwangerschap kunnen de lamotriginespiegels dalen, dit is geassocieerd met verlies van aanvvalscntrolle.** **Na de geboorte kan de plasmagiegeel van lamotrigine snel stijgen, met een risico op sinusritmestoornissen.** **Een registry heeft een verhoogde incidentie van schiel gemeld.** **Andere gegevens wijzen op de bevinding niet bevestigd.** **Als gebruik van lamotrigine wordt aanbevolen, moet de foliumzuurtoediening en zou daarom kunnen leiden tot een verhoogd risico op embryofatale schade door verlaging van de foliumzuurpiegels.** **Foliumzuurtoediening:** De periode waarin men probeert zwanger te worden en gedurende de vroege zwangerschap. **Gebruik van veranderingen in de plasmagiegeel van lamotrigine tijdens de zwangerschap kunnen de lamotriginespiegels dalen, dit is geassocieerd met verlies van aanvvalscntrolle.** **Na de geboorte kan de plasmagiegeel van lamotrigine snel stijgen, met een risico op sinusritmestoornissen.** **Een registry heeft een verhoogde incidentie van schiel gemeld.** **Andere gegevens wijzen op de bevinding niet bevestigd.** **Als gebruik van lamotrigine wordt aanbevolen, moet de foliumzuurtoediening en zou daarom kunnen leiden tot een verhoogd risico op embryofatale schade door verlaging van de foliumzuurpiegels.** **Foliumzuurtoediening:** De periode waarin men probeert zwanger te worden en gedurende de vroege zwangerschap. **Gebruik van veranderingen in de plasmagiegeel van lamotrigine tijdens de zwangerschap kunnen de lamotriginespiegels dalen, dit is geassocieerd met verlies van aanvvalscntrolle.** **Na de geboorte kan de plasmagiegeel van lamotrigine snel stijgen, met een risico op sinusritmestoornissen.** **Een registry heeft een verhoogde incidentie van schiel gemeld.** **Andere gegevens wijzen op de bevinding niet bevestigd.** **Als gebruik van lamotrigine wordt aanbevolen, moet de foliumzuurtoediening en zou daarom kunnen leiden tot een verhoogd risico op embryofatale schade door verlaging van de foliumzuurpiegels.** **Foliumzuurtoediening:** De periode waarin men probeert zwanger te worden en gedurende de vroege zwangerschap. **Gebruik van veranderingen in de plasmagiegeel van lamotrigine tijdens de zwangerschap kunnen de lamotriginespiegels dalen, dit is geassocieerd met verlies van aanvvalscntrolle.** **Na de geboorte kan de plasmagiegeel van lamotrigine snel stijgen, met een risico op sinusritmestoornissen.** **Een registry heeft een verhoogde incidentie van schiel gemeld.** **Andere gegevens wijzen op de bevinding niet bevestigd.** **Als gebruik van lamotrigine wordt aanbevolen, moet de foliumzuurtoediening en zou daarom kunnen leiden tot een verhoogd risico op embryofatale schade door verlaging van de foliumzuurpiegels.** **Foliumzuurtoediening:** De periode waarin men probeert zwanger te worden en gedurende de vroege zwangerschap. **Gebruik van veranderingen in de plasmagiegeel van lamotrigine tijdens de zwangerschap kunnen de lamotriginespiegels dalen, dit is geassocieerd met verlies van aanvvalscntrolle.** **Na de geboorte kan de plasmagiegeel van lamotrigine snel stijgen, met een risico op sinusritmestoornissen.** **Een registry heeft een verhoogde incidentie van schiel gemeld.** **Andere gegevens wijzen op de bevinding niet bevestigd.** **Als gebruik van lamotrigine wordt aanbevolen, moet de foliumzuurtoediening en zou daarom kunnen leiden tot een verhoogd risico op embryofatale schade door verlaging van de foliumzuurpiegels.** **Foliumzuurtoediening:** De periode waarin men probeert zwanger te worden en gedurende de vroege zwangerschap. **Gebruik van veranderingen in de plasmagiegeel van lamotrigine tijdens de zwangerschap kunnen de lamotriginespiegels dalen, dit is geassocieerd met verlies van aanvvalscntrolle.** **Na de geboorte kan de plasmagiegeel van lamotrigine snel stijgen, met een risico op sinusritmestoornissen.** **Een registry heeft een verhoogde incidentie van schiel gemeld.** **Andere gegevens wijzen op de bevinding niet bevestigd.** **Als gebruik van lamotrigine wordt aanbevolen, moet de foliumzuurtoediening en zou daarom kunnen leiden tot een verhoogd risico op embryofatale schade door verlaging van de foliumzuurpiegels.** **Foliumzuurtoediening:** De periode waarin men probeert zwanger te worden en gedurende de vroege zwangerschap. **Gebruik van veranderingen in de plasmagiegeel van lamotrigine tijdens de zwangerschap kunnen de lamotriginespiegels dalen, dit is geassocieerd met verlies van aanvvalscntrolle.** **Na de geboorte kan de plasmagiegeel van lamotrigine snel stijgen, met een risico op sinusritmestoornissen.** **Een registry heeft een verhoogde incidentie van schiel gemeld.** **Andere gegevens wijzen op de bevinding niet bevestigd.** **Als gebruik van lamotrigine wordt aanbevolen, moet de foliumzuurtoediening en zou daarom kunnen leiden tot een verhoogd risico op embryofatale schade door verlaging van de foliumzuurpiegels.** **Foliumzuurtoediening:** De periode waarin men probeert zwanger te worden en gedurende de vroege zwangerschap. **Gebruik van veranderingen in de plasmagiegeel van lamotrigine tijdens de zwangerschap kunnen de lamotriginespiegels dalen, dit is geassocieerd met verlies van aanvvalscntrolle.** **Na de geboorte kan de plasmagiegeel van lamotrigine snel stijgen, met een risico op sinusritmestoornissen.** **Een registry heeft een verhoogde incidentie van schiel gemeld.** **Andere gegevens wijzen op de bevinding niet bevestigd.** **Als gebruik van lamotrigine wordt aanbevolen, moet de foliumzuurtoediening en zou daarom kunnen leiden tot een verhoogd risico op embryofatale schade door verlaging van de foliumzuurpiegels.** **Foliumzuurtoediening:** De periode waarin men probeert zwanger te worden en gedurende de vroege zwangerschap. **Gebruik van veranderingen in de plasmagiegeel van lamotrigine tijdens de zwangerschap kunnen de lamotriginespiegels dalen, dit is geassocieerd met verlies van aanvvalscntrolle.** **Na de geboorte kan de plasmagiegeel van lamotrigine snel stijgen, met een risico op sinusritmestoornissen.** **Een registry heeft een verhoogde incidentie van schiel gemeld.** **Andere gegevens wijzen op de bevinding niet bevestigd.** **Als gebruik van lamotrigine wordt aanbevolen, moet de foliumzuurtoediening en zou daarom kunnen leiden tot een verhoogd risico op embryofatale schade door verlaging van de foliumzuurpiegels.** **Foliumzuurtoediening:** De periode waarin men probeert zwanger te worden en gedurende de vroege zwangerschap. **Gebruik van veranderingen in de plasmagiegeel van lamotrigine tijdens de zwangerschap kunnen de lamotriginespiegels dalen, dit is geassocieerd met verlies van aanvvalscntrolle.** **Na de geboorte kan de plasmagiegeel van lamotrigine snel stijgen, met een risico op sinusritmestoornissen.** **Een registry heeft een verhoogde incidentie van schiel gemeld.** **Andere gegevens wijzen op de bevinding niet bevestigd.** **Als gebruik van lamotrigine wordt aanbevolen, moet de foliumzuurtoediening en zou daarom kunnen leiden tot een verhoogd risico op embryofatale schade door verlaging van de foliumzuurpiegels.** **Foliumzuurtoediening:** De periode waarin men probeert zwanger te worden en gedurende de vroege zwangerschap. **Gebruik van veranderingen in de plasmagiegeel van lamotrigine tijdens de zwangerschap kunnen de lamotriginespiegels dalen, dit is geassocieerd met verlies van aanvvalscntrolle.** **Na de geboorte kan de plasmagiegeel van lamotrigine snel stijgen, met een risico op sinusritmestoornissen.** **Een registry heeft een verhoogde incidentie van schiel gemeld.** **Andere gegevens wijzen op de bevinding niet bevestigd.** **Als gebruik van lamotrigine wordt aanbevolen, moet de foliumzuurtoediening en zou daarom kunnen leiden tot een verhoogd risico op embryofatale schade door verlaging van de foliumzuurpiegels.** **Foliumzuurtoediening:** De periode waarin men probeert zwanger te worden en gedurende de vroege zwangerschap. **Gebruik van veranderingen in de plasmagiegeel van lamotrigine tijdens de zwangerschap kunnen de lamotriginespiegels dalen, dit is geassocieerd met verlies van aanvvalscntrolle.** **Na de geboorte kan de plasmagiegeel van lamotrigine snel stijgen, met een risico op sinusritmestoornissen.** **Een registry heeft een verhoogde incidentie van schiel gemeld.** **Andere gegevens wijzen op de bevinding niet bevestigd.** **Als gebruik van lamotrigine wordt aanbevolen, moet de foliumzuurtoediening en zou daarom kunnen leiden tot een verhoogd risico op embryofatale schade door verlaging van de foliumzuurpiegels.** **Foliumzuurtoediening:** De periode waarin men probeert zwanger te worden en gedurende de vroege zwangerschap. **Gebruik van veranderingen in de plasmagiegeel van lamotrigine tijdens de zwangerschap kunnen de lamotriginespiegels dalen, dit is geassocieerd met verlies van aanvvalscntrolle.** **Na de geboorte kan de plasmagiegeel van lamotrigine snel stijgen, met een risico op sinusritmestoornissen.** **Een registry heeft een verhoogde incidentie van schiel gemeld.** **Andere gegevens wijzen op de bevinding niet bevestigd.** **Als gebruik van lamotrigine wordt aanbevolen, moet de foliumzuurtoediening en zou daarom kunnen leiden tot een verhoogd risico op embryofatale schade door verlaging van de foliumzuurpiegels.** **Foliumzuurtoediening:** De periode waarin men probeert zwanger te worden en gedurende de vroege zwangerschap. **Gebruik van veranderingen in de plasmagiegeel van lamotrigine tijdens de zwangerschap kunnen de lamotriginespiegels dalen, dit is geassocieerd met verlies van aanvvalscntrolle.** **Na de geboorte kan de plasmagiegeel van lamotrigine snel stijgen, met een risico op sinusritmestoornissen.** **Een registry heeft een verhoogde incidentie van schiel gemeld.** **Andere gegevens wijzen op de bevinding niet bevestigd.** **Als gebruik van lamotrigine wordt aanbevolen, moet de foliumzuurtoediening en zou daarom kunnen leiden tot een verhoogd risico op embryofatale schade door verlaging van de foliumzuurpiegels.** **Foliumzuurtoediening:** De periode waarin men probeert zwanger te worden en gedurende de vroege zwangerschap. **Gebruik van veranderingen in de plasmagiegeel van lamotrigine tijdens de zwangerschap kunnen de lamotriginespiegels dalen, dit is geassocieerd met verlies van aanvvalscntrolle.** **Na de geboorte kan de plasmagiegeel van lamotrigine snel stijgen, met een risico op sinusritmestoornissen.** **Een registry heeft een verhoogde incidentie van schiel gemeld.** **Andere gegevens wijzen op de bevinding niet bevestigd.** **Als gebruik van lamotrigine wordt aanbevolen, moet de foliumzuurtoediening en zou daarom kunnen leiden tot een verhoogd risico op embryofatale schade door verlaging van de foliumzuurpiegels.** **Foliumzuurtoediening:** De periode waarin men probeert zwanger te worden en gedurende de vroege zwangerschap. **Gebruik van veranderingen in de plasmagiegeel van lamotrigine tijdens de zwangerschap kunnen de lamotriginespiegels dalen, dit is geassocieerd met verlies van aanvvalscntrolle.** **Na de geboorte kan de plasmagiegeel van lamotrigine snel stijgen, met een risico op sinusritmestoornissen.** **Een registry heeft een verhoogde incidentie van schiel gemeld.** **Andere gegevens wijzen op de bevinding niet bevestigd.** **Als gebruik van lamotrigine wordt aanbevolen, moet de foliumzuurtoediening en zou daarom kunnen leiden tot een verhoogd risico op embryofatale schade door verlaging van de foliumzuurpiegels.** **Foliumzuurtoediening:** De periode waarin men probeert zwanger te worden en gedurende de vroege zwangerschap. **Gebruik van veranderingen in de plasmagiegeel van lamotrigine tijdens de zwangerschap kunnen de lamotriginespiegels dalen, dit is geassocieerd met verlies van aanvvalscntrolle.** **Na de geboorte kan de plasmagiegeel van lamotrigine snel stijgen, met een risico op sinusritmestoornissen.** **Een registry heeft een verhoogde incidentie van schiel gemeld.** **Andere gegevens wijzen op de bevinding niet bevestigd.** **Als gebruik van lamotrigine wordt aanbevolen, moet de foliumzuurtoediening en zou daarom kunnen leiden tot een verhoogd risico op embryofatale schade door verlaging van de foliumzuurpiegels.** **Foliumzuurtoediening:** De periode waarin men probeert zwanger te worden en gedurende de vroege zwangerschap. **Gebruik van veranderingen in de plasmagiegeel van lamotrigine tijdens de zwangerschap kunnen de lamotriginespiegels dalen, dit is geassocieerd met verlies van aanvvalscntrolle.** **Na de geboorte kan de plasmagiegeel van lamotrigine snel stijgen, met een risico op sinusritmestoornissen.** **Een registry heeft een verhoogde incidentie van schiel gemeld.** **Andere gegevens wijzen op de bevinding niet bevestigd.** **Als gebruik van lamotrigine wordt aanbevolen, moet de foliumzuurtoediening en zou daarom kunnen leiden tot een verhoogd risico op embryofatale schade door verlaging van de foliumzuurpiegels.** **Foliumzuurtoediening:** De periode waarin men probeert zwanger te worden en gedurende de vroege zwangerschap. **Gebruik van veranderingen in de plasmagiegeel van lamotrigine tijdens de zwangerschap kunnen de lamotriginespiegels dalen, dit is geassocieerd met verlies van aanvvalscntrolle.** **Na de geboorte kan de plasmagiegeel van lamotrigine snel stijgen, met een risico op sinusritmestoornissen.** **Een registry heeft een verhoogde incidentie van schiel gemeld.** **Andere gegevens wijzen op de bevinding niet bevestigd.** **Als gebruik van lamotrigine wordt aanbevolen, moet de foliumzuurtoediening en zou daarom kunnen leiden tot een verhoogd risico op embryofatale schade door verlaging van de foliumzuurpiegels.** **Foliumzuurtoediening:** De periode waarin men probeert zwanger te worden en gedurende de vroege zwangerschap. **Gebruik van veranderingen in de plasmagiegeel van lamotrigine tijdens de zwangerschap kunnen de lamotriginespiegels dalen, dit is geassocieerd met verlies van aanvvalscntrolle.** **Na de geboorte kan de plasmagiegeel van lamotrigine snel stijgen, met een risico op sinusritmestoornissen.** **Een registry heeft een verhoogde incidentie van schiel gemeld.** **Andere gegevens wijzen op de bevinding niet bevestigd.** **Als gebruik van lamotrigine wordt aanbevolen, moet de foliumzuurtoediening en zou daarom kunnen leiden tot een verhoogd risico op embryofatale schade door verlaging van de foliumzuurpiegels.** **Foliumzuurtoediening:** De periode waarin men probeert zwanger te worden en gedurende de vroege zwangerschap. **Gebruik van veranderingen in de plasmagiegeel van lamotrigine tijdens de zwangerschap kunnen de lamotriginespiegels dalen, dit is geassocieerd met verlies van aanvvalscntrolle.** **Na de geboorte kan de plasmagiegeel van lamotrigine snel stijgen, met een risico op sinusritmestoornissen.** **Een registry heeft een verhoogde incidentie van schiel gemeld.** **Andere gegevens wijzen op de bevinding niet bevestigd.** **Als gebruik van lamotrigine wordt aanbevolen, moet de foliumzuurtoediening en zou daarom kunnen leiden tot een verhoogd risico op embryofatale schade door verlaging van de foliumzuurpiegels.** **Foliumzuurtoediening:** De periode waarin men probeert zwanger te worden en gedurende de vroege zwangerschap. **Gebruik van veranderingen in de plasmagiegeel van lamotrigine tijdens de zwangerschap kunnen de lamotriginespiegels dalen, dit is geassocieerd met verlies van aanvvalscntrolle.** **Na de geboorte kan de plasmagiegeel van lamotrigine snel stijgen, met een risico op sinusritmestoornissen.** **Een registry heeft een verhoogde incidentie van schiel gemeld.** **Andere gegevens wijzen op de bevinding niet bevestigd.** **Als gebruik van lamotrigine wordt aanbevolen, moet de foliumzuurtoediening en zou daarom kunnen leiden tot een verhoogd risico op embryofatale schade door verlaging van de foliumzuurpiegels.** **Foliumzuurtoediening:** De periode waarin men probeert zwanger te worden en gedurende de vroege zwangerschap. **Gebruik van veranderingen in de plasmagiegeel van lamotrigine tijdens de zwangerschap kunnen de lamotriginespiegels dalen, dit is geassocieerd met verlies van aanvvalscntrolle.** **Na de geboorte kan de plasmagiegeel van lamotrigine snel stijgen, met een risico op sinusritmestoornissen.** **Een registry heeft een verhoogde incidentie van schiel gemeld.** **Andere gegevens wijzen op de bevinding niet bevestigd.** **Als gebruik van lamotrigine wordt aanbevolen, moet de foliumzuurtoediening en zou daarom kunnen leiden tot een verhoogd risico op embryofatale schade door verlaging van de foliumzuurpiegels.** **Foliumzuurtoediening:** De periode waarin men probeert zwanger te worden en gedurende de vroege zwangerschap. **Gebruik van veranderingen in de plasmagiegeel van lamotrigine tijdens de zwangerschap kunnen de lamotriginespiegels dalen, dit is geassocieerd met verlies van aanvvalscntrolle.** **Na de geboorte kan de plasmagiegeel van lamotrigine snel stijgen, met een risico op sinusritmestoornissen.** **Een registry heeft een verhoogde incidentie van schiel gemeld.** **Andere gegevens wijzen op de bevinding niet bevestigd.** **Als gebruik van lamotrigine wordt aanbevolen, moet de foliumzuurtoediening en zou daarom kunnen leiden tot een verhoogd risico op embryofatale schade door verlaging van de foliumzuurpiegels.** **Foliumzuurtoediening:** De periode waarin men probeert zwanger te worden en gedurende de vroege zwangerschap. **Gebruik van veranderingen in de plasmagiegeel van lamotrigine tijdens de zwangerschap kunnen de lamotriginespiegels dalen, dit is geassocieerd met verlies van aanvvalscntrolle.** **Na de geboorte kan de plasmagiegeel van lamotrigine snel stijgen, met een risico op sinusritmestoornissen.** **Een registry heeft een verhoogde incidentie van schiel gemeld.** **Andere gegevens wijzen op de bevinding niet bevestigd.** **Als gebruik van lamotrigine wordt aanbevolen, moet de foliumzuurtoediening en zou daarom kunnen leiden tot een verhoogd risico op embryofatale schade door verlaging van de foliumzuurpiegels.** **Foliumzuurtoediening:** De periode waarin men probeert zwanger te worden en gedurende de vroege zwangerschap. **Gebruik van veranderingen in de plasmagiegeel van lamotrigine tijdens de zwangerschap kunnen de lamotriginespiegels dalen, dit is geassocieerd met verlies van aanvvalscntrolle.** **Na de geboorte kan de plasmagiegeel van lamotrigine snel stijgen, met een risico op sinusritmestoornissen.** **Een registry heeft een verhoogde incidentie van schiel gemeld.** **Andere gegevens wijzen op de bevinding niet bevestigd.** **Als gebruik van lamotrigine wordt aanbevolen, moet de foliumzuurtoediening en zou daarom kunnen leiden tot een verhoogd risico op embryofatale schade door verlaging van de foliumzuurpiegels.** **Foliumzuurtoediening:** De periode waarin men probeert zwanger te worden en gedurende de vroege zwangerschap. **Gebruik van veranderingen in de pl**