

Epilepsie

Periodiek voor professionals

Actueel

Gerrit-Jan de Haan – De gevolgen van nieuwe regels voor autorijden met epilepsie | 3

Wetenschappelijk onderzoek

Veerle Visser-Vandewalle – Stimulatie van de nucleus anterior van de thalamus bij epilepsie | 5

Verantwoorde epilepsiezorg

Trilogie 'Goede zorg voor mensen met epilepsie: van Toeval naar Plan' | 9

Ton Tempels en Theo Heisen – Visie op goede zorg vanuit patiëntenperspectief | 9

Ton Tempels en Theo Heisen – Ton Tempels en Theo Heisen – De epilepsieconsulent | 13

Proefschriftbesprekingen

Ann Swijssen, Jean-Michel Rigo en Govert Hoogland – Febriele convulsies leiden tot functioneel veranderde GABA_A receptoren | 16

Kees Braun – MRI en MR spectroscopie van dierexperimentele epileptogenese | 18

Forum

Reina de Kinderen, Silvia Evers, Daniëlle Lambrechts en Marian Majoie – De methodologische kwaliteit van economische evaluaties | 20

Agenda | 24

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 Ligid kunt u zich aansluiten bij de SWO. De SWO levert een vaste bijdrage aan dit blad. De werkgroep

Netwerk

Multidisciplinaire 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 030 63 440 63 of mail naar info@epilepsieliga.nl.

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
Willem Alpherts
Cyrille Ferrier
Govert Hoogland
Robert ten Houten
Kees Braun
Ben Vledder
Odile van Iersel, bladmanager

Redactieraad:

Eleonora Aronica, Eva Brilstra, Hans Carpay, Peter Edelbroek, Paul Eling, Kitty Harrison, Theo Heisen, Jos Hendriksen, Loretta van Itersson, Vivianne van Kranen-Mastenbroek, Richard Lazeron, Marian Majoie, Willy Renier, Tineke van Rijn, Olaf Schijns, Ton Tempels, Roland Thijs, Geert Thoonen, Christian Vader, Rob Voskuyl.

Aan dit nummer werkten verder mee:

Sylvia Evers, Reina de Kinderen, Daniëlle Lambrechts, Jean-Michel Rigo, Ann Swijssen en Veerle Visser-Vandewalle.

Projectredactie:

Nationaal Epilepsie Fonds, Houten

Lay-out:

Duotone grafisch ontwerp, Utrecht

Drukwerk:

ZuidamUithof Drukkerijen, 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 redactie-secretariaat. 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
Odile van Iersel
Postbus 270, 3990 GB Houten
Telefoon 030 63 440 63
E-mail info@epilepsieliga.nl
www.epilepsieliga.nl

U kunt indien u meer informatie wenst rechtstreeks contact opnemen met de auteur of met het secretariaat.

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

ISSN 1571 - 0408



Van de redactie

Wat is goede zorg? Zorg, die wordt bepaald door de patiënt, door de behandelaar, door de zorgverzekeraar of door een combinatie van deze en andere actoren. Er wordt in toenemende mate een beroep gedaan op de patiënt bij het maken van een keuze voor behandeling. De 'actieve' patiënt moet zelf actief op zoek naar informatie over wat de beste behandeling is en waar die wordt aangeboden. Uiteraard staat de relatie tussen de (potentiële) behandelaar en patiënt centraal. In het huidige bestel is er ook een belangrijke rol weggelegd voor de zorgverzekeraar, die stuurt op betaalbaarheid en efficiëntie van de zorg. Goede zorg beperkt zich echter niet tot het medische handelen, maar heeft ook oog voor de relatie tussen de patiënt en de sociale omgeving, zeker als het om een chronische aandoening gaat zoals epilepsie. Dit is waar de Epilepsie Vereniging Nederland voor pleit en waar u over kunt lezen in dit nummer van 'Epilepsie'.

Pauly Ossenblok

OssenblokP@kempenhaghe.nl

De gevolgen van nieuwe regels voor autorijden met epilepsie

De regels voor autorijden met een aandoening worden geregeld bijgesteld. Dat gebeurt vaak als er nieuwe ontwikkelingen zijn, bijvoorbeeld als regels versoepeld kunnen worden. De laatste wijziging voor mensen met epilepsie was het invoeren van code 100/101. Dit is een aanscherping, die vooral gevolgen heeft voor mensen die beroepsmatig autorijden. Het is de vraag of de verkeersveiligheid ermee gebaat is.

Code 100/101

Code 100 en 101 worden sinds eind 2010 bij mensen met epilepsie toegevoegd aan het rijbewijs BE (rijbewijs voor personenauto met aanhangwagen). Voor code 100 geldt dat de gebruiker uitsluitend particulier gebruik van zijn rijbewijs mag maken. Met code 101 mag beperkt beroepsmatig gereden worden (maximaal vier uur en niet voor het vervoer van personen of het geven van rijlessen). Iemand met code 100 kan code 101 aanvragen bij het hoofd van het CBR (Centraal Bureau Rijvaardigheidsbewijzen). Op het eerste gezicht lijkt het niet onredelijk om strengere regels te hanteren voor mensen die vanwege hun beroep uren per dag achter het stuur zitten. Alleen al door het aantal uren zou de kans verhoogd zijn dat een onverhoopte aanval achter het stuur optreedt. Maar het hanteren van een generale tijdslimiet is niet alleen niet te handhaven zonder alle bedrijfsauto's met tachografen uit te rusten, maar zal nauwelijks bijdragen aan het bevorderen van de verkeersveiligheid. De hele logica rond het beoordelen van de rijgeschiktheid van mensen met epilepsie is gebaseerd op de lengte van aanvalsvrijheid. De kans op een nieuwe aanval neemt exponentieel af met de tijd.

In de eerste maand na een aanval is de kans het grootst. In die tijd zal men een behandeling zoeken, of zich beter aan leefregels houden, waardoor de kans op aanvallen sterk afneemt. Na drie maanden is de kans nog maar enkele procenten groter dan de kans dat een willekeurige andere persoon aanvallen krijgt, en na een jaar is het verschil niet meer in procenten uit te drukken, en zeker niet meer statistisch significant. Bij het vaststellen van de Europese regels voor rijden met epilepsie is men bij de simulaties uitgegaan van één uur per dag 'blootstelling' aan het verkeer. Daarbij zijn brede marges aangehouden. Ook als iemand acht uur per dag achter het stuur zit is het risico van een aanval achter het stuur nauwelijks hoger dan van een andere persoon.

Bezwaren tegen toepassing code 100/101

Het onlogische van code 101 is dat deze voor iedereen geldt die ooit de diagnose epilepsie heeft gehad. Een deel van de werkende mensen met epilepsie hebben in het verre verleden één of meer aanvallen gehad. Met medicatie bleven zij aanvalsvrij. Uit een (misplaatst?) gevoel van veiligheid is de medicatie soms decennia aangehouden. Dat zijn de mensen met de minste kans op een aanval achter het stuur. Het is zeer onlogisch om hen onder het code 100/101 regime te laten vallen. Er zou zelfs het risico op het opnieuw optreden van aanvallen geïntroduceerd kunnen worden, met nadelige gevolgen voor de verkeersveiligheid als deze mensen zouden stoppen met medicatie. Ook voor hen die korter geleden aanvallen hebben gehad, is niet goed te beredeneren waarom een beperking tot maximaal vier uur bijdraagt aan de verkeersveiligheid. De kans op een aanval is doorgaans toegenomen bij slaapttekort, in de nachtelijke uren en bij onafgebroken lange ritten naar verre vakantiebestemmingen. Dat zijn omstandigheden die men eerder associeert met privégebruik van de auto dan met beroepsmatig vervoer.

In oktober 2011 was bovenstaande aanleiding voor een overleg tussen vertegenwoordigers van de Gezondheidsraad, het ministerie van Verkeer en Waterstaat, het CBR, de Epilepsie Vereniging Nederland en de Nederlandse Liga tegen Epilepsie. De kritiek op de maatregel werd uitgebreid besproken. Met als resultaat dat door de vertegenwoordiger van de gezondheidsraad werd voorgesteld om de kwestie nogmaals onder de aandacht van de betreffende commissie te brengen. De vraag die ter discussie stond was: is er voldoende rekening gehouden met de grote groep van 'slappende' epilepsiepatiënten die de medicatie meer uit gewoonte slikt en bij wie de epilepsie mogelijk al lang in remissie is.

De bestaande regels rond het rijbewijs voor mensen met epilepsie zijn helder en scherp geformuleerd. Ze zijn

voldoende waarborg voor een veilig verkeer. Niets wijst er op dat er in de laatste achttien jaar onverantwoorde risico's zijn genomen. De Nederlandse richtlijnen zijn inhoudelijk vrijwel gelijk aan de Europese richtlijnen. In andere landen zijn geen plannen voor extra restricties voor het beroepsmatig gebruik van het kleine rijbewijs,

zo vernamen we van Mike Glynn, de voorzitter van het *International Bureau for Epilepsy*. Hij spreekt van een *unfair treatment* van mensen met epilepsie in Nederland, en van rechtsongelijkheid met andere Europese landen. Waarom zouden er in ons kleine landje aparte restricties opgelegd worden voor het beroepsmatig gebruik van het rijbewijs?

In dit voorjaar verscheen de aangepast versie van de brochure 'Epilepsie en Rijgeschiktheid', uitgegeven door het Nationaal Epilepsie Fonds. Daarin is duidelijk aangegeven wat de nieuwe richtlijn betekent en hoe te handelen als iemand:

- epilepsie heeft en voor het eerst een rijbewijs wil halen;
- epilepsie heeft en een rijbewijs heeft en wil blijven rijden;
- een rijbewijs heeft en voor het eerst epileptische aanvallen krijgt.

Via de site van het Nationaal Epilepsie Fonds (www.epilepsie.nl) kan de brochure worden gedownload en geprint. De verscherping van de richtlijn betreft vooral het beroepsmatig gebruik van een rijbewijs. De vermelding van code 100 op het rijbewijs betekent voor de rijbewijsbezitter dat het rijbewijs slechts geschikt is voor privégebruik. Op verzoek kan in individuele gevallen een uitzondering worden gemaakt op de beperking tot privégebruik. Het rijbewijs kan dan ook worden gebruikt voor beperkt beroepsmatig gebruik: maximaal vier uur per dag en geen vervoer van personen of het onder toezicht laten besturen door derden (autorijles geven). Deze beperking komt als code 101 op het rijbewijs.



Een verzoek voor code 101 kunt u schriftelijk aanvragen bij het CBR op postbusnummer 3014, 2280 GA Rijswijk, t.a.v. dhr. R.A. Bredewoud. Uit de Regelingen Coderingen Beperkingen Rijbevoegdheid:

- Code 100. Alleen tijdens privégebruik.
- Code 101. Tijdens privégebruik en tijdens beroepsmatig gebruik, niet zijnde vervoer van personen of het onder toezicht doen besturen van derden, voor maximaal vier uren per dag.

Voor aanvullende informatie kunt u terecht op de volgende websites:

- <http://wetten.overheid.nl/zoeken/> (zoekterm: REG 2000 en RCBR Werkgeversverklaring code 101 en
- <http://www.cbr.nl/brochure.pp?id=112>. Op deze website is een aangepaste richtlijn te vinden.

www.epilepsieliga.nl

Voor informatie over verschillende aspecten van de epilepsiezorg.

Stimulatie van de nucleus anterior van de thalamus bij epilepsie

Naar aanleiding van een recent uitgevoerde trial waarin de effecten van stimulatie van de nucleus anterior van de thalamus geëvalueerd werden bij patiënten lijdend aan refractaire epilepsie, heeft deze therapie een CE-markering gekregen. Op 14 november 2011 werd voor de eerste maal in Nederland een patiënt lijdend aan epilepsie middels diepe hersenstimulatie behandeld. Het protocol van deze behandeling wordt hier besproken.

Diepe hersenstimulatie (in het engels *deep brain stimulation*, afgekort DBS) is een techniek die sinds 1987 op grote schaal wordt toegepast bij patiënten lijdend aan therapie-resistente bewegingsstoornissen, zoals de ziekte van Parkinson en essentiële tremor. Tot op heden zijn er wereldwijd ongeveer 70.000 patiënten lijdend aan bewegingsstoornissen middels DBS geholpen (Vedam-Mai et al., 2011). Op basis van de ervaringen die opgedaan zijn in deze studies kan gesteld worden dat DBS een veilige techniek is met een laag risico op implantatie-gerelateerde complicaties (Franzini et al., 2011). Mede daardoor is er de laatste tien jaar een uitbreiding naar psychiatrische stoornissen, zoals de obsessief compulsieve stoornissen, het syndroom van Gilles de la Tourette, depressie, en sinds kort ook addictie.

Toepassing bij epilepsie

Therapieresistente epilepsie is een tot op heden relatief minder frequent indicatiegebied voor DBS. Eén reden daarvoor is dat, in tegenstelling tot bijvoorbeeld de ziekte van Parkinson, er meerdere bewezen veilige en efficiënte opties zijn binnen het chirurgisch therapeutisch arsenaal, zoals bijvoorbeeld de temporale lobectomie. Een tweede reden is dat er, althans tot voor kort, een gebrek was aan wetenschappelijk bewijs voor het effect van DBS bij epilepsie. Daar is echter verandering in gekomen door de publicatie van de SANTÉ-trial. De SANTÉ-trial (*Stimulation of the Anterior Nuclei of the Thalamus for Epilepsy*) staat voor een grote Amerikaanse studie met een inclusie van 157 patiënten uit zeventien centra, waarbij het effect van DBS van de nucleus anterior van de thalamus bij therapieresistente epilepsie op een gerandomiseerde, dubbelblinde manier werd aangetoond (Fisher et al., 2010). Naar aanleiding van deze publicatie heeft de firma Medtronic, wiens implantaten in de SANTÉ-trial zijn gebruikt, voor deze therapie een CE-markering gekregen (CE staat hierbij voor *Conformité Européenne*, wat zoveel betekent als in overeenstemming met de Europese regelgeving). Op 14 november 2011 werd

in het Maastricht Universitair Medisch Centrum (Maastricht UMC) de eerste patiënt in Nederland middels deze techniek geholpen. Deze eerste ingreep was het resultaat van een jarenlange samenwerking tussen het Maastricht UMC (het vroegere azM) en het epilepsiecentrum Kempenhaeghe (Kempenhaeghe). In dit artikel zal een beknopt overzicht worden gegeven van de SANTÉ-trial. Vervolgens zal het protocol dat gehanteerd wordt door de epilepsiechirurgiewerkgroep waarin Maastricht UMC en Kempenhaeghe samenwerken (KhazM-werkgroep), worden voorgesteld.

De SANTÉ-trial

De nucleus anterior van de thalamus neemt een centrale positie in binnen de diepgelegen limbische circuits (het circuit van Papez), en wordt daardoor verondersteld een effect te kunnen uitoefenen op de spreiding van epileptische aanvallen. Preklinisch onderzoek alsook klinische ongeblindeerde pilotstudies hebben deze hypothese bevestigd. De patiënten die deelnamen aan de trial waren ouder dan 18 en jonger dan 65 jaar, leden aan partiële aanvallen (al dan niet met secundaire veralgemening), met een minimum aanvalsfrequentie van zes per maand maar niet meer dan tien per dag. De patiënten waren therapieresistent met een minimum van drie anti-epileptica, met het gebruik van een tot vier anti-epileptica tijdens de studie-inclusie. Exclusiecriteria bestonden uit progressieve neurologische of andere fysieke aandoeningen, een IQ lager dan 70, en zwangerschap. Indien de patiënt een Nervus Vagus Stimulator (NVS) had, werd die verwijderd ter gelegenheid van de DBS-implantatie.

Studie opzet

De studie was prospectief en gerandomiseerd met een dubbelblind, parallel populatieonderzoek. De operatie werd uitgevoerd na een baseline van drie maanden met een stabiel medicatiebeleid. Tijdens deze ingreep wordt bilateraal een fijne elektrode tot in de nucleus anterior van de thalamus aangebracht en in het boorgat gefixeerd. Via

onderhuidse kabels worden deze elektroden verbonden aan een pulsgenerator, die subclaviculair wordt geïmplant. Eén maand postoperatief werden de patiënten gerandomiseerd in twee groepen. In de eerste groep werd gestimuleerd met een stroomsterkte van 5V met een pulsbreedte van 90 µsec en een frequentie van 145 Hz (1 minuut aan, 5 minuten uit). In de tweede groep werden dezelfde parameters gehanteerd maar met een stroomsterkte van 0V. De primaire uitkomstmaat bestond in het verschil in maandelijkse aanvalsfrequentie (vergeleken met de baseline) tussen de gestimuleerde en de niet-gestimuleerde groep. Na deze drie maanden werden alle patiënten gestimuleerd gedurende negen maanden, waarbij beperkte aanpassingen van de stimulatie parameters toegelaten waren.

Resultaat van de studie

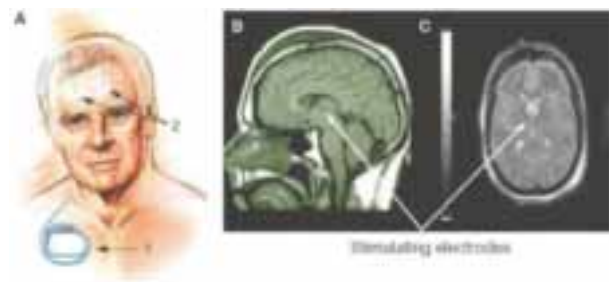
Een totaal van 110 patiënten onderging een bilaterale stimulatie. Daarvan had 60 procent een temporale aanvalsorigine, 27.3 procent had een origine in de frontaalkwab, en 9.1 procent een multifocale origine. Bijna 10 procent van de patiënten had tevoren resectieve chirurgie ondergaan, 29.1 procent een implantatie van een NVS, en 15.5 procent beide. Er werd aan het eind van de geblindeerde fase een significant ($p=0.0017$) verschil in aanvalsreductie aangetoond tussen de gestimuleerde (40.4 procent aanvalsreductie) en de controlegroep (14.5 procent aanvalsreductie). Dit significante verschil werd alleen aangetoond voor de patiënten met een temporale aanvalsorigine, alsook voor patiënten wiens aanvallen werden geduid als 'de meest ernstige'. Na een ongeblindeerde lange termijn follow-up was er een gemiddelde aanvalsreductie van 41 procent na 13 maanden, en van 56 procent na 25 maanden.

Bijwerkingen

In 8.2 procent van de geopereerde patiënten diende een heringreep te worden uitgevoerd wegens een inadequate positie van de elektroden. In 4.5 procent werden met behulp van CT- of MRI-onderzoek asymptotische bloedingen gedetecteerd. Infecties kwamen voor bij 14 patiënten (12.7 procent). Er kwamen overigens geen intracranieële infecties voor. Bij 9 van de 14 patiënten diende het materiaal (elektroden, verlengkabels, pulsgenerator) te worden verwijderd, bij drie daarvan werd dit later opnieuw geïmplant. Bij 20 patiënten kwamen er nieuwe epileptische aanvalstypes voor na de operatie. De meest frequente stimulatiegebonden nevenwerkingen in de geblindeerde fase bestonden uit een achteruitgang van het geheugen (voorkomend in 13 procent van de gestimuleerde groep vs 1.8 procent in de controlegroep) en depressieve neigingen (14.8 procent vs 1.8 procent respectievelijk).

De Nederlandse praktijk

De besluitvorming over toepassing van DBS vindt plaats



Figuur 1 The Medtronic Kinetra[®] device (Minneapolis, MN): Overgenomen uit: 'Technology Insight: neuroengineering and epilepsy-designing devices for seizure control', door W.C. Stacey en B. Litt, 2008, *Nature Clinical Practice Neurology*, 4, 190-201. A. Schematische voorstelling van het geïmplanteerde materiaal met elektroden (2) en subcutaan geplaatste pulsgenerator (1). B en C. Postoperative MRI scan van een patiënt die een DBS van de nucleus anterior van de thalamus heeft ondergaan met de elektrode (n) zichtbaar op een sagitale (B) en een axiale doorsnede (C).

in de KhazM-werkgroep. In deze werkgroep wordt elke patiënt die lijdt aan therapieresistente epilepsie besproken, dus ook de patiënten die eventueel in aanmerking komen voor een DBS. Als minimum aanvalsfrequentie wordt een tot twee aanvallen per maand gehanteerd. Een belangrijk criterium is dat de aanvallen invaliderend zijn. Niet alleen patiënten met een temporaal, maar ook met een extratemporale aanvalsbegint worden geïnccludeerd. De minimumleeftijdsgrens is 18 jaar, er is geen strikte bovengrens. Er is ook geen strikt criterium voor IQ. De neuropsycholoog oordeelt of de cognitieve toestand stabiel genoeg is om de operatie aan te kunnen. De NVS hoeft niet noodzakelijk verwijderd te worden, maar zal wel worden uitgezet.

Implantatie

De operatie wordt in het Maastricht UMC uitgevoerd volgens het algemeen DBS-protocol, met enkele aanpassingen. De operatie gebeurt stereotactisch waarbij het vastleggen van de target, alsook het intredpunt, wordt gedaan op een fusie van een MRI-scan die enkele dagen voor de operatie is uitgevoerd, met een CT-scan die uitgevoerd wordt na fixatie van het stereotactisch frame op het hoofd van de patiënt (figuur 1). De MRI wordt na toediening van een dubbele dosis contrast uitgevoerd zodat ook de kleine vaten goed gevisualiseerd worden en dus tijdens de trajectplanning kunnen vermeden worden. De operatie wordt onder algehele narcose uitgevoerd. Na implantatie van de elektroden, wordt in eenzelfde tijd de pulsgenerator geïmplant. De volgende dag wordt een controle CT-scan verricht.

Na implantatie

Op de tweede dag na de operatie wordt de patiënt, mits er geen problemen zijn, naar Kempenhaeghe vervoerd.

Daar volgt een verdere strikte observatie met blijvende speciale aandacht voor het mogelijk ontstaan van nieuwe epileptische aanvallen. Deze opname zal ongeveer een week duren. Na ongeveer zes weken wordt de patiënt opgeroepen voor een consult met de neurochirurg in het Maastricht UMC, en wordt ook een controle MRI en CT met dunne coupes verricht om de exacte positie van de elektroden te bepalen. Nadien wordt de patiënt opgenomen in Kempenhaeghe voor het instellen van de stimulatieparameters, andermaal onder strikte observatie voor het detecteren van stimulatiegeïnduceerde aanvallen. De verdere *follow-up* gebeurt in Kempenhaeghe, waarbij de lange termijn *follow-up* na twee jaar in de KhazM werkgroep besproken wordt.

De voor- en nadelen van DBS

DBS is in potentie een belangrijke verrijking van het therapeutisch arsenaal voor patiënten lijdend aan refractaire epilepsie. In de SANTÉ-trial werd na een geblindeerde stimulatie gedurende drie maanden een gemiddelde aanvalsreductie gezien van 40,4 procent vergeleken met de preoperatieve situatie, en van 56 procent na 25 maanden. Er werd alleen een significant verschil gezien voor de patiënten met een temporale aanvalsoorsprong en voor de aanvallen die als de ‘meest ernstige’ werden geïdentificeerd. De groep patiënten met een extratemporale aanvalsoorsprong was te klein om een potentieel significant verschil te detecteren. In 8,2 procent van de patiënten diende de elektrode te worden herpositioneerd, uni-, of bilateraal. Deze kwamen alle voor in de eerste helft van de studie en werden toegeschreven aan een onvoldoende ervaring met deze specifieke target (mondelling communicatie). Voor 8,2 procent van de patiënten diende de elektrode te worden herpositioneerd, unilateraal of bilateraal. Herpositionering was alleen noodzakelijk in de eerste helft van de studie en werd toegeschreven aan onvoldoende ervaring met deze specifieke target (mondelling communicatie). Bloedingen kwamen voor bij 4,5 procent van de patiënten, maar alle waren asymptomatisch. Bij 12,7 procent van de patiënten die deelnamen aan de trial kwamen infecties voor, die in bijna een derde conservatief konden behandeld worden. 20 van de 110 patiënten hadden na de operatie ‘nieuwe’ nog niet eerder vertoonde epileptische aanvallen. De stimulatie werd pas na een maand aangezet. Dit is ook de strategie van de KhazM-werkgroep. De reden is dat de stimulatie op zich, evenzeer als de operatie, aanvallen kan uitlokken (Pouratian et al., 2011; Fisher et al., 2010). Om deze reden verblijven de patiënten gedurende een week na de operatie, alsook tijdens het aanzetten van de stimulatie, op de EEG-video monitoring unit in Kempenhaeghe. Naast de risico's van de implantatie, dient rekening gehouden te worden met ongewenste stimulatiegebonden neveneffecten als mogelijke

complicatie. In de SANTÉ-trial zijn stimulatie geïnduceerde negatieve effecten op het geheugen en de stemming beschreven in respectievelijk 13 procent en 14,8 procent van de gestimuleerde patiënten. Over het algemeen geldt DBS voor de klassieke indicaties als *therapy of last resort*. Alleen patiënten die niet meer op een conservatieve, of minder invasieve, manier kunnen geholpen worden, komen in aanmerking voor DBS. Voor epilepsie kan men dit niet als dusdanig absoluut stellen. Wanneer een patiënt een goede kandidaat is voor resectieve chirurgie zoals bijvoorbeeld een temporaalkwabresectie met amygdalohippocampectomie in het geval van een temporale epilepsie, heeft deze therapie de voorkeur boven DBS, omdat ze bewezen goede resultaten heeft met weinig complicaties bij zorgvuldig geselecteerde patiënten (Tellez-Zenteno et al., 2005). Pas wanneer er contra-indicaties zijn voor een amygdalohippocampectomie door bijvoorbeeld een bilaterale betrokkenheid, kan aan DBS gedacht worden. Daarenboven is het een onderwerp van discussie of de patiënt eerst NVS moet worden aangeboden. De indicatiestelling is voor beide therapieën dezelfde, maar NVS is minder invasief, terwijl de resultaten minder goed zijn (Englot et al., 2011). Volgens het protocol dat wordt gehanteerd door de KhazM-werkgroep zullen per individuele casus de potentiële voor-, en nadelen worden afgewogen en een voor de patiënt specifiek besluit worden genomen. Hieruit blijkt des te meer de noodzaak van een multidisciplinaire bespreking, waarbij niet alleen de neuroloog, klinisch neurofysioloog, neurochirurg en radioloog een belangrijke rol spelen, maar ook de neuropsycholoog. Met de patiënt dienen namelijk goed de te verwachten resultaten te worden besproken en dient goed te worden overlegd of hij het als een duidelijke verbetering ziet als hij na drie maanden een aanvalsreductie heeft van 40 procent. Bovendien dient rekening gehouden te worden met een mogelijk negatieve impact op het geheugen en de stemming. Ten derde is het niet voor elke patiënt vanzelfsprekend te accepteren dat hij afhankelijk is van het in zijn lichaam geïmplanteerde materiaal.

Het vervolg

De SANTÉ-trial was een eerste grote stap in de verdere ontwikkeling van DBS bij epilepsie. Het is nu van groot belang dat er een vervolg komt met een inclusie van meer patiënten, zodat ook wetenschappelijke uitspraken kunnen worden gedaan over de resultaten voor epilepsie met een extratemporale aanvalsoorsprong. Bovendien dienen de resultaten op langere termijn te worden afgewacht. Als de trend die in de studie gezien wordt, namelijk dat de resultaten bij langere *follow-up* verbeteren, zich verderzet, zou DBS bij epilepsie na een *follow-up* van vijf jaar mogelijk tot uitstekende resultaten kunnen leiden. Door de firma Medtronic is als vervolg op de SANTÉ-trial, de

MORE-studie geïnitieerd. MORE staat voor: *Medtronic Observational Registry for Epilepsy* en omvat in essentie het bijhouden van een database van alle epilepsiepatiënten die in de participerende Europese centra thalamische DBS ondergaan. Er kan van worden uitgegaan dat MORE een antwoord zal bieden op de vragen die op dit moment nog onbeantwoord zijn.

Conclusie

De SANTÉ-trial heeft aangetoond dat DBS van de anterior nucleus van de thalamus een veelbelovende techniek is voor patiënten lijdend aan temporaalkwab epilepsie die op geen enkele andere manier, hetzij conservatief, hetzij door middel van resectieve chirurgie, kunnen worden geholpen. Een multidisciplinaire patiëntselectie is cruciaal. Hierbij kan ondermeer beslist worden of de patiënt al dan niet eerst NVS zal worden aangeboden alvorens tot DBS over te gaan. Vervolgstudies met inclusie van meer patiënten en langere follow-up zijn noodzakelijk om het gunstige effect op extratemporale epilepsie, alsook de effecten op langere termijn, aan te tonen.

Referenties

- Englot DJ, Chang EF, Auguste KI (2011) Vagus nerve stimulation for epilepsy: a meta-analysis of efficacy and predictors of response. *J Neurosurg* 115(6):1248-55.
- Fisher R, Salanova V, Witt T et al. (2010) Electrical stimulation of the anterior nucleus of the thalamus for treatment of refractory epilepsy. *Epilepsia* 51(5): 899-908.
- Franzini A, Cordella R, Messina G, et al. (2011). Deep brain stimulation for movement disorders. Considerations on 276 consecutive patients. *J Neural Transm.* 118(10):1497-510.
- Pouratian N, Reames DL et al. (2011) Comprehensive analysis of risk factors for seizures after deep brain stimulation surgery. *J Neurosurg* 115(2):310-5.
- Téllez-Zenteno JF, Dhar R, Wiebe S (2005) Long-term seizure outcomes following epilepsy surgery: a systematic review and meta-analysis. *Brain* 128(Pt 5):1188-98.
- Vedam-Mai V, Krock N, Ullman M et al. (2011) The national DBS brain tissue network pilot study: need for more tissue and more standardization. *Cell Tissue Bank* 12(3):219-3.

Smartphone-app voor mensen met epilepsie

Binnenkort lanceert het Nationaal Epilepsie Fonds (NEF) een smartphone-applicatie (app) voor mensen met epilepsie. De app moet patiënten meer controle geven over hun aandoening. De smartphone lijkt hiervoor een ideaal middel, omdat die altijd bij de hand is.

De applicatie maakt het mogelijk om heel snel en gemakkelijk aanvallen te registreren en medicatieschema's in te voeren. Verschillende mogelijke triggers voor een aanval kunnen worden ingevoerd en wanneer het tijd is om medicatie in te nemen, kan een gebruiker desgewenst een melding ontvangen.

Maar de app kan meer. Voelt de gebruiker een aanval aankomen, dan stelt hij het alarm in. Omstanders worden gewaarschuwd dat er sprake is van een epileptische aanval. De app vertelt hen wat wel en wat juist niet te doen om de patiënt bij te staan. Met een druk op de knop waarschuwt een omstander ouders of de partner van de patiënt. Ook houdt de app bij hoe lang een aanval al gaande is.

Alle bijgehouden informatie kan eenvoudig worden gedeeld met de behandelend arts. En wanneer medicijnen dreigen op te raken, mail je vanuit de app heel gemakkelijk de apotheker voor een herhaalrecept.

De nieuwe smartphone-applicatie, die zowel op de iPhone en de iPad, als op Androidtelefoons werkt, zal door het NEF gratis beschikbaar worden gesteld voor mensen met epilepsie. Terwijl de lancering van de eerste versie binnenkort gepland staat, wordt er ondertussen al hard gewerkt aan een tweede versie, waarin nog meer functionaliteit wordt opgenomen. Denk aan de mogelijkheid om je medicijndoosje te scannen om automatisch je medicatie op te nemen in de applicatie. Maar ook de mogelijkheid om ouders, verzorgers of partner toe te staan je GPS-locatie op te vragen in een periode waarin je voor een aanval vreest. De smartphone-app voor mensen met epilepsie, binnenkort in de Appstore en Android Market! Neemt u voor meer informatie contact op met Jorn van der Ent, e-mail: vdent@epilepsiefonds.nl.

Trilogie 'Goede zorg voor mensen met epilepsie: van Toeval naar Plan'

De Epilepsie Vereniging Nederland heeft een visie onder woorden gebracht op de epilepsiezorg in Nederland: 'Goede zorg voor mensen met epilepsie: van Toeval naar Plan'. Hier vindt u twee van de drie bijdragen: 'Visie op goede zorg vanuit patiëntenperspectief' en 'De epilepsieconsulent'. Het laatste deel van de 'trilogie' zult u in het volgende nummer van 'Epilepsie. Periodiek voor professionals' aantreffen.

Door: Ton Tempels (T.Tempels@epilepsievereniging.nl), Epilepsie Vereniging Nederland, Ede en Theo Heisen, Epilepsie Vereniging Nederland, Ede en Stichting Epilepsie Instellingen Nederland, Heemstede.

Visie op goede zorg vanuit patiëntenperspectief

De zorg voor mensen met een chronische aandoening is aan het veranderen. Enerzijds moet vanwege de stijgende kosten en het toenemend aantal mensen met een chronische aandoening 'anders' met het zorgaanbod worden omgegaan, anderzijds wordt ingezien dat goede behandeling alleen tot stand komt wanneer de patiënt toegerust is en zich verantwoordelijk voelt voor de zorg die hem geboden wordt.

De uitgangsgedachten bij goede zorg vanuit patiëntenperspectief zijn:

1. Het stimuleren van zelfmanagement en handreikingen bieden tot zelfmonitoring. Een goed resultaat van behandeling komt tot stand door een constructieve samenwerking tussen een kundig behandelende professional en een actieve, goed geïnformeerde patiënt. De startpositie is echter verschillend. De professional heeft kennis, de patiënt wordt overvallen door de diagnose, in onze situatie epilepsie. Het is de verantwoordelijkheid van de zorgverlener om, daar waar de patiënt het zelf niet kan, hem te helpen actief te zijn en geïnformeerd te worden.
2. De zorg niet laten berusten op toeval, maar op een planmatige multidisciplinaire aanpak (zorgstandaard). Bij een aantal chronische aandoeningen (diabetes, COPD en hartfalen) heeft men reeds een zorgstandaard als uitgangspunt voor behandeling en netwerkfinanciering. De epilepsiezorg loopt in deze ontwikkeling achter. De Epilepsie Vereniging Nederland (EVN) wil op basis van een gedeelde visie tussen patiënt en professional komen tot planmatige epilepsiezorg.
3. Waar vroeger in belangrijke mate de medisch professional de zorg bepaalde, zijn er nu meer 'spelers op het veld van zorgvraag en -aanbod'. Allereerst is de positie van de patiënt veranderd. Liet hij zich in het verleden aansturen door het zorgaanbod, nu is hij degene die meebepaalt welke zorg hij waar zal krijgen. Voorzien van informatie die hij verkregen heeft via de sociale media en patiëntenvereniging is de patiënt steeds meer op zoek naar voor hem goede zorg. Er is een tendens om op zoek te gaan naar de beste zorg. Ten tweede stuurt de overheid aan op een zorgstelsel waarin niet alle zorg door iedere zorginstelling geleverd hoeft te worden. Steeds meer ontwikkelen er zich landelijk zorgspecifieke eenheden op basis van kennis, omvang patiëntenpopulatie en planmatige zorg. De overheid, zorgverzekeraar en patiëntenvereniging vinden elkaar vanuit verschillende argumenten in deze ontwikkeling. Ten derde is de zorgverzekeraar, als uitvoerend financier van de zorg, gebaat bij goede zorg en een tevreden klant. De zorgverzekeraar laat zich informeren door de patiëntenvereniging, waarbij de kwaliteitscriteria vanuit patiëntenperspectief een belangrijke graadmeter zijn. Ten vierde is het belang van het zieken-

huis goede zorg te leveren en op die manier patiëntenstromen naar zich toe te trekken. Managers sturen de zorg aan en professionals leveren inhoudelijk goede zorg. De zorg is gebaat bij een balans tussen inhoud en financiën, tussen management en professional.

Kortom; de Nederlandse gezondheidszorg verandert. Het marktgericht denken en de vraag van de patiënt stuurt aan, de zorgverzekeraars sturen aan en de professionals worden uitgedaagd te denken in termen van proactief, kundig en passend bij de aard van de chronische aandoening. De professionals moeten het gesprek aangaan met de patiënt en patiëntenvereniging over 'goede zorg'. De patiënt dient uit zijn stoel te komen en mag niet zomaar alles slikken wat voorgeschreven wordt. Hij moet, zoveel als nodig is, geholpen worden de regie in eigen hand te houden.

Ontwikkelingen in de epilepsiezorg

De epilepsiezorg dient zich te ontwikkelen van goede zorg naar de beste zorg. In vergelijking met de zorg voor mensen met hartfalen, diabetes en COPD is de Nederlandse epilepsiezorg behoudend. De EVN heeft in 2004 het voortouw genomen met de *Invitational Conference* met de toenmalige minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport, de heer J.H. Hoogervorst. Aanwezig was een zestigtal in de epilepsiewereld vooraanstaande professionals. Men gaf zichzelf de opdracht te werken aan:

- een betere aansluiting tussen algemene en gespecialiseerde epilepsiezorg;
- meer aandacht voor de psychosociale impact van epilepsie;
- gedachtenvorming over het ideale traject van een integrale epilepsiebehandeling (zorgstandaard).

De EVN heeft vervolgens gewerkt aan de oprichting van de landelijke werkgroep Integrale Epilepsiezorg. Daarin zaten vertegenwoordigers van alle instellingen en organisaties die zich met de epilepsiezorg bezig houden. Na vier jaar kwam men tot de schrijvende conclusie dat er goed was gesproken, maar dat men niet tot een eensluidende visie op integrale epilepsiezorg kon komen. Daarop hebben de EVN en het Nationaal Epilepsie Fonds (NEF) besloten om een visie op zorg voor mensen met epilepsie vanuit patiëntenperspectief te ontwikkelen en deze te gebruiken als startpunt voor gesprekken met professionals, die werkzaam zijn in de algemene en gespecialiseerde epilepsiezorg. Dit heeft als eerste geleid tot de ontwikkeling van een nieuwe functie in de epilepsiezorg, de epilepsieconsulent (zie deel 2 Trilogie Goede Zorg, pagina 12). Maar dat is het niet alleen. Er is een visiedocument vanuit patiëntenperspectief ontwikkeld en de verwachting is dat in januari 2012 het document 'Kwaliteitscriteria goede epilepsiezorg vanuit patiëntenperspectief' uitkomt. (Dit document zal in de volgende uitgave van 'Epilepsie' als deel 3 van de 'Trilogie Goede Zorg' worden besproken.)

Kanttekeningen bij de huidige zorg

Vooropgesteld lijkt het introduceren van de term 'Goede zorg' een afkeuring van de huidige zorg. Dat is geenszins de bedoeling. Zonder een inhoudelijke beoordeling te geven over de kwaliteit van het werk dat professionals de afgelopen decennia geleverd hebben, zijn er over het traject van zorg een aantal kritische kanttekeningen te plaatsen. Met het beschrijven van een aantal stellingen willen we een aanzet tot verder denken geven.

Stelling 1. De Nederlandse epilepsiezorg is goed in aanvalsbehandeling, maar goede epilepsiebehandeling is niet hetzelfde als goede aanvalsbehandeling. Van de kant van de patiënt wordt vaak gehoord dat de impact die epilepsie heeft op het leven vaak meer belastend is dan de aanvallen.

Stelling 2. Niet 'het aanvalsvrij worden' moet het ultieme doel zijn van behandeling, maar behoud van kwaliteit van leven. In het kader van de behandeling moet zowel de patiënt als de behandelaar een afweging maken tussen het effect van medicijnen en het hebben van aanvallen. De uitkomsten van de met elkaar besproken afwegingen kunnen vastgelegd worden in het Epilepsie zorgplan (EZP).

Stelling 3. De huidige epilepsiezorg is gebaseerd op het model van: 'wachten op problemen'. De behandeling start en men wacht wat gaat gebeuren. Men verhoogt, verlaagt of vermeerdert de medicatie en wacht wat het effect is. Op het moment dat zich een probleem aandient, denkt men pas verder. In dit model wordt de medische en psychosociale kennis die aanwezig is in de gespecialiseerde zorg gebruikt als sluitpost. Na een weg van gemiddeld vijf tot zes jaar tobben, komt men tot de slotsom dat het eigen handelen haar beperkingen heeft.

Stelling 4. Praten in lijnen is denken in hokjes. In de epilepsiezorg moeten we af van het 'eerste-, tweede- en derdelijns denken', alsof je pas een lijn verder mag, als het voorafgaande geweest is. Beter is het uit te gaan van specifieke kennis in de algemene en gespecialiseerde epilepsiezorg. Ketenzorg betekent dat je werkt aan een betere aansluiting van algemene en gespecialiseerde zorg, waarbij men gebruik maakt van elkaars expertise.

Uitgaande van bovenstaande stellingen zijn we tot de conclusie gekomen dat de huidige Nederlandse epilepsiezorg zich moet ontwikkelen tot een proactief georganiseerde zorgverlening waarbij naast de aanvalsbehandeling er structureel aandacht gegeven wordt aan de psychosociale impact van epilepsie en waarbij de zorg gebaseerd is op plan en niet op toeval.

Visie op 'Goede epilepsiezorg'

Op de algemene ledenvergadering van de EVN in 2011 is het visiedocument 'Goede zorg voor mensen met epilepsie vanuit patiëntenperspectief' gepresenteerd.



In de toelichting werd gesteld dat dit visiedocument als basis moet dienen voor andere ontwikkelingen en een startdocument om het gesprek aan te gaan met professionals, zorgverzekeraar en overheid. Het uiteindelijke doel is te komen tot een Zorgstandaard Epilepsie, immers goede zorg berust niet op toeval, maar op plan. Het visiedocument is gebaseerd op drie elementen:

1. Epilepsie is een somatische aandoening met psychologische en sociale gevolgen;
2. De winst in de zorg moet behaald worden aan het begin van het traject van zorg;
3. Het gesprek tussen een kundig medisch behandelaar en een goed geïnformeerde patiënt is belangrijk voor het uiteindelijk resultaat.

In de zorg voor mensen met een chronische aandoening is het Chronic Care Model (CCM) een geaccepteerd en gevalideerd uitgangspunt om goede zorg te beschrijven. In dit model wordt uitgegaan van een kundig medisch professional, die proactief werkt en een actieve, goed geïnformeerde patiënt. De productieve interactie tussen beiden moet leiden tot verbeterde uitkomsten van de zorg. Het is duidelijk dat een patiënt, die de diagnose epilepsie te horen krijgt, niet geïnformeerd is en geneigd is te zeggen: 'Dit overvalt mij, dokter zegt u het maar'. Het is de taak van het zorgsysteem om mensen te stimuleren de regie in eigen hand te houden. Daarom is het van belang dat de epilepsieconsulent standaard na het stellen van de diagnose epilepsie met de patiënt gesprekken voert,

die - uitgaande van zijn mogelijkheden - gericht zijn op het stimuleren van zelfmanagement en behoud van kwaliteit van leven.

Visie op 'de beste epilepsiezorg'

De EVN gaat de komende tijd met professionals het gesprek aan om te komen tot verbetering van de zorg. Uitgangspunten zijn:

1. De winst moet behaald worden aan het begin van het traject van zorg;
2. Goede epilepsiezorg begint bij een diagnose die gesteld wordt door een in epilepsie kundig en ervaren medisch professional en met een intake door een in psychosociale processen vakbekwaam professional, de epilepsieconsulent;
3. De epilepsieconsulent wordt gepositioneerd naast de patiënt en is de bewaker van het traject van zorg;
4. De kwaliteitscriteria vanuit patiëntenperspectief worden leidend voor de medische en psychosociale zorg van mensen met epilepsie;
5. Goede epilepsiebehandeling heeft een startpunt en een eind.

Uitgaande van deze vijf punten komt de EVN tot de presentatie van de StartPoli Epilepsie.

Schema StartPoli Epilepsie

De behandeling van mensen met epilepsie is niet iets dat je 'erbij' doet, maar vraagt specifieke kennis. Epilepsiebehandeling is een specialisme. De EVN is van mening dat de

eerste diagnostiek en start van de behandeling basis is van 'goede zorg' en moet plaatsvinden op een StartPoli Epilepsie. Mensen waarbij sprake is van 'mogelijk epilepsie' worden aangemeld bij de StartPoli Epilepsie. Daar wordt conform bovenstaand model gewerkt. De medisch professional is verantwoordelijk voor de inhoud van de zorg. De epilepsieconsulent is samen met de patiënt verantwoordelijk dat het tijdspad van het traject van zorg doorlopen wordt. Vaste periodieke evaluatiemomenten zijn belangrijk om gestelde doelen te verwezenlijken. Behandel- en begeleidingsdoelen worden vastgelegd in een Epilepsie zorgplan. Enerzijds is dat van belang voor het evalueren van de voortgang, anderzijds is het Epilepsie zorgplan van belang indien men van de StartPoli Epilepsie overgaat naar vervolgbehandeling. Vanuit de StartPoli Epilepsie wordt verwezen naar andere kundige medische professionals, die in de regio werkzaam zijn. Door *coaching* door de epilepsieconsulent wordt het gehele traject van behandeling vervolgd. Op argumenten kan het team van de StartPoli besluiten de vervolgbehandeling zelf te doen.

Na de vervolgbehandeling is er een moment dat er sprake is van stabiliseren van de behandeling. Het meest haalbare is bereikt. Het onderhouden van het contact (minimaal eenmaal per jaar) en het uitschrijven van anti-epileptica kan door de huisarts gedaan worden. Mocht wijziging in behandeling wenselijk of noodzakelijk zijn, dan zijn korte lijnen van de huisarts naar de epilepsieconsulent en medisch professional van belang. Bij een aantal chronische aandoeningen, zoals hartfalen, diabetes en COPD, is het mogelijk om door het nakomen van leefregels, gezond eten en goed bewegen aan preventie te doen. Bij epilepsie ligt preventie in het voorkomen van vermijdbare impact. Door vroegtijdig goede zorg te leveren, aandacht te hebben voor de psychosociale impact van het hebben van aanvallen is het mogelijk de gevolgen voor het dagelijks leven te beperken tot het noodzakelijke. Het werken volgens het model van de StartPoli vraagt herschikking van de huidige epilepsiezorg. Het traject van behandeling en *coaching* is een doorlopend traject waarbij gebruik gemaakt wordt van de specifieke kennis van professionals. Goede behandeling is geen toeval, maar start vanaf het begin vanuit een geplande zorg.

Door: Ton Tempels (T.Tempels@epilepsievereniging.nl), Epilepsie Vereniging Nederland, Ede en Theo Heisen, Epilepsie Vereniging Nederland, Ede en Stichting Epilepsie Instellingen Nederland, Heemstede.

De epilepsieconsulent

Er is een nieuwe functie gecreëerd, te weten: de epilepsieconsulent. Deze functie is gebaseerd op de veranderende visie op de epilepsiezorg. De epilepsieconsulent is coach en geen behandelaar en neemt daarmee een unieke plaats in in het traject van diagnostiek en behandeling van mensen met epilepsie. In het navolgende een overzicht van de doelstellingen en ontwikkelingen ten aanzien van deze functie.

Kort samengevat zijn de uitgangspunten die de Epilepsie Vereniging Nederland (EVN) hanteert in haar visie op goede zorg voor mensen met epilepsie:

1. De winst moet behaald worden aan het begin van het traject van zorg;
2. Goede epilepsiezorg begint bij een diagnose die gesteld wordt door een in epilepsiekundig en ervaren medisch professional, en met een intake door een in psychosociale processen vakbekwaam professional, de epilepsieconsulent;
3. De epilepsieconsulent wordt gepositioneerd naast de patiënt en is de bewaker van het traject van zorg;
4. De kwaliteitscriteria vanuit patiëntenperspectief

worden leidend voor de medische en psychosociale zorg van mensen met epilepsie;

5. Goede epilepsiebehandeling heeft een start- en eindpunt.

Uitgaande van deze visie neemt de epilepsieconsulent in de praktijk een belangrijke plaats in.

Een functie in ontwikkeling

Nadat de werkgroep Integrale Epilepsiebehandeling in 2007 niet tot een eensluidende visie kon komen op het traject van zorg, hebbende de EVN en het Nationaal Epilepsie Fonds (NEF) het initiatief genomen tot de ontwikkeling van een nieuwe functie in de epilepsiezorg, te

weten de epilepsieconsulent. In een drie jaar durende pilot, genaamd het 'Project epilepsieconsulent'¹, is deze functie in de praktijk uitgevoerd en verder ontwikkeld. In de aanloop van het project heeft UCB Pharma B.V. zonder inhoudelijke inbreng gefungeerd als voorbereider en aanjager van het proces. Bij de introductie van de functie werden de volgende kerntaken geformuleerd:

1. Het stimuleren van vraaggestuurde zorg door het overdragen van informatie en kennis over epilepsie en hoe ermee om te gaan. De patiënt zodanig informeren, dat deze weet welke vragen hij kan stellen (patiënt *empowerment*) en hem stimuleren de regie zoveel mogelijk in eigen hand te houden.
2. Vroegtijdige aandacht voor psychosociale aspecten van epilepsie.
3. Met de patiënt meedenken over het ideale, individuele zorgtraject en in samenspraak met de behandelaar verwijzen naar of inschakelen van aanvullende zorg waar nodig. In het kader van planmatige zorg wordt de epilepsieconsulent structureel op tenminste twee momenten ingeschakeld, te weten:
 - Nadat de diagnose epilepsie gesteld is, start de behandelaar de medicamenteuze behandeling en vindt er standaard een gesprek plaats met de epilepsieconsulent. Dit contact kan beperkt blijven tot een eenmalig gesprek, maar kan ook, afhankelijk van de vraag van de patiënt, uit meerdere gesprekken bestaan
 - Maximaal één jaar na het stellen van de diagnose vindt er tussen de behandelaar, patiënt en epilepsieconsulent een evaluatie van de behandeling plaats. Doel is om na te gaan of de patiënt een optimale behandeling krijgt of dat er verwezen moet worden met vragen op het gebied van diagnostiek, medicamenteuze behandeling en psychosociaal functioneren.

Afhankelijk van de intake en van de ontwikkelingen in het zorgproces kunnen meerdere ontmoetingen plaatsvinden. De epilepsieconsulent wordt in het behandeltraject gepositioneerd naast de patiënt. Uitgaande van het uitwisselen van (ervarings)kennis, het verstrekken van keuzeondersteunende informatie en de inzet van ervaringsdeskundigen heeft de EVN een vergelijkbare positie.

Conform het *Chronic Care Model* wordt in het schema op de volgende pagina zichtbaar dat na het stellen van de diagnose de kundig medisch professional start met zijn behandeling en de epilepsieconsulent start met zijn intake. De patiënt staat centraal in de zorg. Hij wordt via het stimuleren van zelfmanagement en het aanleren van vaardigheden door de epilepsieconsulent en de EVN ge-

coacht om in zijn nieuwe situatie, te weten een leven met epilepsie, een passende houding te ontwikkelen. De patiënt, epilepsieconsulent en medisch professional bepalen gezamenlijk de inhoud van het zorgplan. De medisch professional op basis van specifieke kennis op het gebied van epilepsie, de patiënt op basis van kennis over zichzelf en zijn ervaringen met epilepsie, de epilepsieconsulent op basis van zijn deskundigheid als coach en bewaker van het traject van zorg.

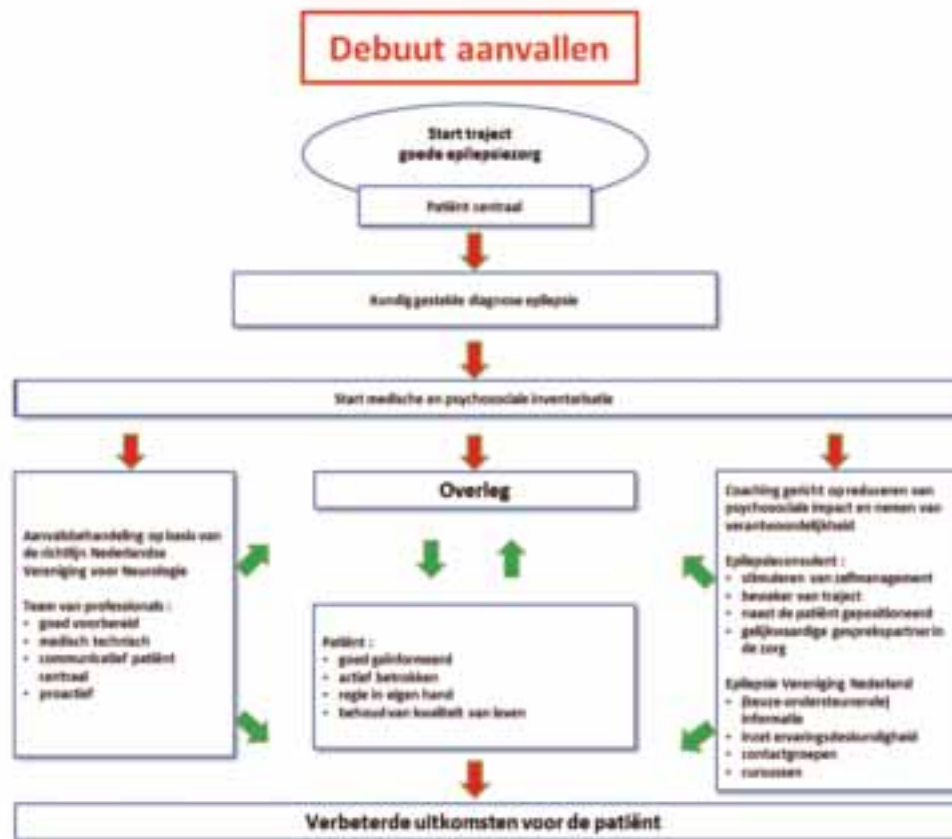
In dit project hebben we bewust gekozen voor de naam 'Epilepsieconsulent'. Daarmee willen we benadrukken dat er sprake is van een nieuwe functie gebaseerd op een veranderende visie op de huidige epilepsiezorg. De primaire taak en verantwoordelijkheid van de epilepsieconsulent is het stimuleren en bevorderen van zelfmanagement en het 'samen met de patiënt bewaken van het traject van zorg'. Andere professionals in de epilepsiezorg, zoals verpleegkundig specialisten, maatschappelijk werkers en ambulantly begeleiders, claimen dat zij ook gericht zijn op het zelfmanagement van de patiënt. Dat klopt ook. Het verschil is dat deze taak beschreven is als de primaire functie en verantwoordelijkheid in de taak- en functiebeschrijving van de epilepsieconsulent.

Een andere overweging van de keuze van de naam is dat de epilepsieconsulent gepositioneerd is naast de patiënt en niet naast de medisch behandelaar. De epilepsieconsulent heeft geen behandel functie, maar is coach en houdt toezicht op de geleverde zorg en het mogelijke zorgaanbod.

In de ontwikkeling van de nieuwe functie is uitgegaan van het gegeven dat de epilepsieconsulent standaard ingezet wordt meteen na het stellen van de diagnose epilepsie. Bij mensen die al langer bekend zijn met epilepsie zal er een inhaalslag gemaakt worden. In principe krijgt iedere 'oud gediagnosticeerde' minstens eenmaal contact met de epilepsieconsulent. Gedurende de drie jaar durende pilot (2008 – 2011) is er discussie geweest over de standaard evaluatiemomenten tijdens het traject van zorg. Een ieder onderschrijft het belang van het evalueren. Over de frequentie wordt wisselend gedacht. Vooral vanuit de bij het project betrokken kinderneurologen wordt een pleidooi gehouden om de evaluaties frequent te doen. Dit zal een punt van aandacht zijn bij het opstellen van de kwaliteitscriteria vanuit patiëntenperspectief, die begin 2012 zijn opgeleverd.

Aangezien de functie epilepsieconsulent nieuw is, hebben het NEF en EVN gedurende de gehele pilot de

¹ Het project epilepsieconsulent is financieel mogelijk gemaakt door: het Nationaal Epilepsie Fonds, de Epilepsie Vereniging Nederland, Stichting Epilepsie Instellingen Nederland, UCB Pharma B.V. en CZ-zorgverzekeringen.



‘epilepsieconsulenten van het eerste uur’ een op maat toegesneden training aangeboden. De taakopdracht die het project epilepsieconsulent zichzelf opgelegd had, was enerzijds het in de praktijk ontwikkelen van een nieuwe functie, anderzijds ervoor zorg dragen dat de functie na het beëindigen van het project en na bewezen meerwaarde structureel onderdeel zou uitmaken van de epilepsiezorg. Daarom is aan het Nivel (Nederlands Instituut voor onderzoek in de gezondheidszorg) gevraagd het project wetenschappelijk te volgen. Tevens is halverwege het project gestart met het leggen van contacten met de zorgverzekeraar om de wegen naar structurele financiering te verkennen. In dit contact werd duidelijk dat de zorgverzekeraars de ontwikkeling van de functie positief konden waarderen. Voor de eindbeoordeling werden drie punten van belang geacht:

1. De inzet van de epilepsieconsulent moet een zorgaanbod zijn dat door de medisch professional ondersteund wordt;
2. De resultaten van het Nivel-onderzoek moeten positief zijn;
3. De nieuwe functie moet passen in het visiedocument van de patiëntenvereniging.

Na beëindiging van het project is voor de tweede maal een gesprek geweest met de zorgverzekeraar. Gemeld kon worden dat aan alle drie de punten voldaan is.

Resultaten Nivel-onderzoek

De uitkomsten van het Nivel-onderzoek staan beschreven

in een lijvig rapport. Naast interviews met medisch behandelaar, epilepsieconsulent en patiënt, zijn de uitkomsten gebaseerd op een vragenlijstonderzoek tussen patiënten van de deelnemende ziekenhuizen en patiënten van controleziekenhuizen. Het onderzoek laat een aantal duidelijke uitkomsten en tendensen zien. Het belangrijkste resultaat staat beschreven op bladzijde vijf van het rapport en luidt: ‘Conclusie is dat de epilepsieconsulent een belangrijke, zo niet onmisbare schakel is tussen de patiënt en de behandelaar voor het realiseren van integrale, kwalitatief hoogwaardige epilepsiezorg. De nieuwe functie is een aanvulling op de medische zorg en past goed binnen huidige ontwikkelingen in de gezondheidszorg – gericht op het versterken van de eigen regie van patiënten. (Bind citaat bladzijde vijf van het rapport)’. Het is goed te constateren dat de patiënt de van te voren gestelde projectdoelen in de praktijk ook zo ervaart. De resultaten van de patiëntenenquête en de vergelijking met ‘care as usual’ (reguliere zorg zonder epilepsieconsulent) laat over het algemeen zien dat zorg met een epilepsieconsulent beter tegemoet komt aan de behoefte van mensen met epilepsie en hun naasten, en dientengevolge ook positiever lijkt te worden ervaren. Met de voorlichting, ondersteuning en activerende begeleiding leveren epilepsieconsulenten een duidelijke bijdrage aan:

1. *Wegwijs worden in de zorg*: vinden van een optimale behandeling; maken van keuzes omtrent de behandeling/medicijnen; inzicht in epilepsie, de behandeling en welke zorg/hulp nodig is; vinden van de weg in de (epilepsie) zorg.

2. **Leren omgaan met epilepsie:** grip op leven/gevoel het beter aan te kunnen; verwerken en accepteren van epilepsie; beperken van de gevolgen; oplossen van problemen in het dagelijks leven; leren omgaan met epilepsie; verminderen van angst voor een aanval.
3. **Empowerment en regie over de zorg:** voor jezelf opkomen in gesprekken met zorgverleners; afstemming zorg; aanvragen zorg/hulp voorzieningen; vragen stellen aan arts(en); eerder krijgen van de nodige zorg/hulp; bespreekbaar maken van epilepsie in omgeving.

De epilepsieconsulent in de praktijk

De acht epilepsieconsulenten, die in het project zijn aangesteld, zijn werkzaam in elf ziekenhuizen. In Zeeland deden vier ziekenhuizen mee en was er een volledige formatie epilepsieconsulenten. Op andere locaties is men uitgegaan van 0.4 formatie. In de contacten is onderscheid gemaakt tussen nieuw gediagnosticeerd en oud gediagnosticeerd. Bij de eerste groep vond een gesprek met de epilepsieconsulent plaats binnen een termijn van twee maanden na de diagnose. Bij de groep 'oud gediagnosticeerd', was de diagnose epilepsie ten tijde van het eerste gesprek langer dan twee maanden geleden gesteld. Bij alle nieuw gediagnosticeerde mensen vond een eerste gesprek plaats. Afhankelijk van de vraag van de patiënt vonden meer gesprekken plaats. Onderstaand een overzicht van de contactmomenten die in 2009 en 2010 plaatsvonden. In 2008 was het project aan het opstarten.

Gesteund door het visiedocument van de EVN, de wens van zowel de patiënt als professional en de gunstige uitkomsten van het Nivel-onderzoek wordt de functie epilepsieconsulent op alle locaties blijvend ingezet. In Alkmaar is de opvulling van de vacature om budgettaire redenen verschoven naar 2012. Vanuit de praktijk is er een aantal ontwikkelingen te noemen, waaronder:

1. Aan het begin van het project werd veel aandacht besteed aan het eerste gesprek. Gaandeweg werd duidelijk dat ook de vervolcontacten belangrijk zijn om de patiënt en zijn ontwikkelingen te volgen. Op basis van één gesprek kan geen vertrouwensband ontstaan op basis waarvan de epilepsieconsulent zijn taak als trajectbewaker kan uitvoeren.
2. De 'evaluatie-na-een-jaar' wordt door patiënten positief gewaardeerd. Het initiatief voor deze gesprekken kwam van de epilepsieconsulent. In de praktijk was het moeilijk een goede vorm te vinden. In de toekomst zal het evalueren van de behandeling samen met de patiënt en medisch behandelaar verder ontwikkeld moeten worden. De EVN zal in het kader van het vaststellen van kwaliteitscriteria en aan de hand van praktijkervaringen samen met de professionals verder na moeten denken over de frequentie van evaluatiemomenten.

Totaal aantallen	2009	2010
- 1 ^e gesprek		
recent	367	364
oud	292	239
- vervolgesprek	278	439
- telefoon	613	822
- mail	265	495
- correspondentie	156	352
- klinisch	12	27

Tabel 1 Overzicht van aantallen

3. De training voor de functie epilepsieconsulent bevat verschillende onderdelen. Naast kennis over epilepsie en het zorgaanbod wordt uitvoerig aandacht besteed aan de ontwikkeling van gesprekstechnische vaardigheden en coaching. Ook is er ruimte voor intervisie en het bespreken van casuïstiek. Aangezien het merendeel van de huidige groep epilepsieconsulenten een verpleegkundige achtergrond had, is in de afgelopen training het accent gelegd op coaching en gesprekstechniek. Bij een andere groepssamenstelling zal het aanbod andere accenten kunnen krijgen.
4. Geconstateerd is dat bij de kinderen die in behandeling zijn bij de academische ziekenhuizen vaak sprake is van een moeilijk instelbare epilepsie en een dreigende verstoring van de cognitieve ontwikkeling. Dit vraagt vaak een andere en een meer intensieve inzet van de epilepsieconsulent. Het betreft hier vrijwel altijd de coaching van ouders, die zorgen hebben over de ontwikkeling van hun kind.

Tot slot

Het volledig rapport van het Nivel is te lezen op www.epilepsieconsulent.nl. De conclusie is helder: de epilepsieconsulent is een onmisbare schakel in de zorg voor mensen met epilepsie.

Door: Ann Swijssen (ann.swijssen@uhasselt.be), Jean-Michel Rigo, Biomedical Research Instituut, Universiteit Hasselt en transnationale Universiteit Limburg, Diepenbeek, België en Govert Hoogland, neurochirurgie, School for Mental Health and Neurosciences, Maastricht Universitair Medisch Centrum.

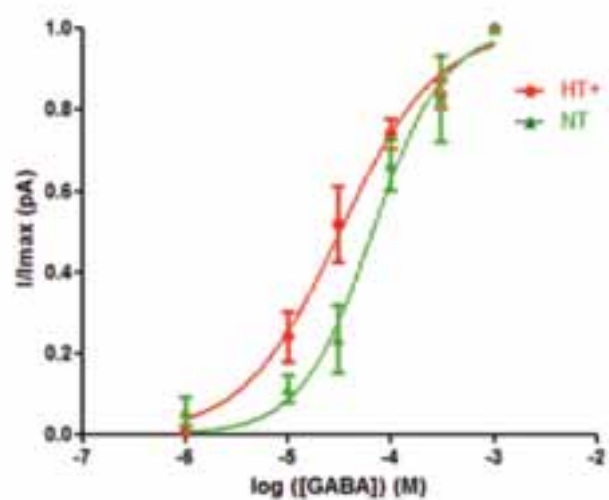
Febriele convulsies leiden tot functioneel veranderde GABA_A receptoren

Op 7 juli 2011 promoveerde Ann Swijssen aan de Universiteit van Hasselt op haar proefschrift 'The role of ligand-gated ion channels after early-life febrile seizures'¹. In een diermodel werd het lange termijn effect van febrile convulsies op GABA_A receptoren in de hippocampale gyrus dentatus gemeten².

Een klein aantal kinderen met febrile convulsies ontwikkelt later epilepsie. Door de lange latente fase is klinisch bewijs voor een relatie tussen febrile convulsies en epilepsie voornamelijk afkomstig van retrospectieve studies. Uit deze studies bleek dat vooral meerdere en langdurige aanvallen de kans op epilepsie vergroten. Echter, kennis over de epileptogenese is beperkt. Zo veronderstelt men dat febrile convulsies een langdurig effect hebben op de filterfunctie van de hippocampale gyrus dentatus en daarmee de hippocampale exciteerbaarheid veranderen. Om in relatief korte tijd en op gestandaardiseerde wijze prospectief onderzoek te doen zijn verschillende diermodellen ontwikkeld. Ann Swijssen heeft een dergelijk diermodel gebruikt om te onderzoeken welk effect febrile convulsies hebben op de functie en expressie van GABA_A receptoren in hippocampale gyrus dentatus cellen.

Diermodel

Het model dat voor deze studie is gebruikt, werd in een eerder promotieonderzoek bestudeerd (Lemmens et al., 2008, 2009). In dit onderzoek werden neonatale, 10-dagen oude ratten aan warme lucht blootgesteld, waardoor hun lichaamstemperatuur oploopt tot circa 41°C. Na dertig minuten gaan de pups weer terug naar het nest. Controle ratten (NT) ondergaan dezelfde behandeling, met als verschil dat de temperatuur van de lucht zodanig wordt gereguleerd dat ze normotherm blijven. Gedurende de laatste tien minuten van de hyperthermie behandeling vertoont circa 70 procent (anderen rapporteren zelfs 100 procent) van de ratten convulsies (HT+). Volwassen HT+ ratten hebben een verlaagde convulsiedrempel. Als de ratten zes maanden oud zijn heeft 35 procent epileptische



Figuur 1 GABA afhankelijkheid van GABA_A receptoren in gyrus dentatus cellen van ratten die niet (NT) of wel (HT+) febrile convulsies hebben gehad. Eén week na hyperthermie behandeling werden hersenplakjes gemaakt waarin hippocampale gyrus dentatus cellen met behulp van een pipet werden aangeprikt (patch-clamp techniek). Vervolgens werd de ionenstroom door GABA_A receptoren gemeten, waarbij de plakjes met verschillende concentraties GABA werden geïncubeerd. De GABA concentratie waarbij 50 procent van de GABA_A receptoren is geactiveerd (EC₅₀) was significant lager in HT+ ratten. Y-as: I/I_{max} geeft aan hoeveel GABA_A receptoren geactiveerd zijn.

aanvallen, dat wil zeggen epileptiforme hersenactiviteit met bijbehorende convulsies (Dube et al., 2006).

GABA_A receptor functie

Eén week na de hyperthermie behandeling werden hersenplakjes gemaakt waarin hippocampale gyrus

¹ Promotor: prof. dr. J-M. Rigo; co-promotor: dr. G. Hoogland.

² Dit onderzoek werd financieel mogelijk gemaakt door een subsidie van de transnationale Universiteit Limburg.

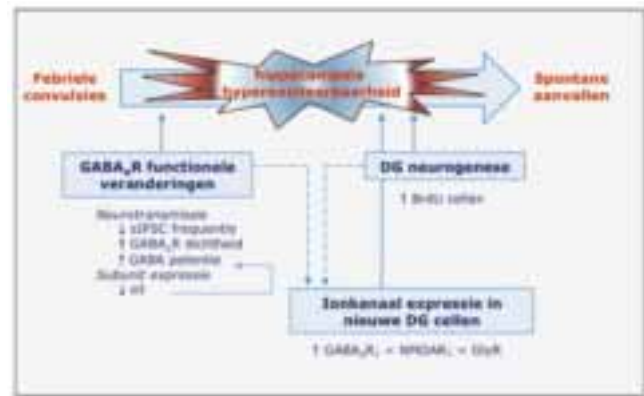
dentatus cellen met behulp van een pipet werden aangeprikt (*patch-clamp* techniek). Vervolgens werd de ionenstroom door GABA_A receptoren gemeten. In rusttoestand, dat wil zeggen wanneer het plakje niet wordt behandeld met farmaca, kunnen op deze manier spontane inhibitorische postsynaptische stromen worden geanalyseerd. De frequentie van deze stromen bleek significant lager te zijn in HT+ ratten. Dit zou kunnen bijdragen aan een verlaagde inhibitorische toestand van het hippocampale netwerk. Echter, als gevolg van het incuberen van de plakjes met verschillende concentraties GABA werden GABA_A receptoren in HT+ ratten tweemaal zo gevoelig (figuur 1, pagina 16). Met behulp van een kwantitatieve polymerase-kettingreactie werd aangetoond dat dit mogelijk veroorzaakt wordt door een verlaagde expressie van de $\alpha 3$ subeenheid van deze receptor. Door de maximale door GABA opgewekte stroom te delen door de capaciteit van de gemeten cel werd de receptor-dichtheid berekend. Deze bleek significant verhoogd te zijn in HT+ ratten.

Neurogenese

In de granulaire cellaag van de gyrus dentatus vinden celdeling en celdood continue plaats. Als de nieuwe cellen overleven en uitgroeien tot neuronen spreekt men van neurogenese. Dit mechanisme biedt de hippocampus de gelegenheid het fenotype van de neuronale populatie -en daarmee de exciteerbaarheid van het netwerk- te veranderen. In het tweede deel van deze studie werden de cellen die kort na een febrile convulsie ontstaan gelabeld en acht weken later middels immunohistochemie geanalyseerd op hun expressie van NMDA, glycine en GABA_A receptoren. In de eerdere studie werd gevonden dat experimentele febrile convulsies de overlevingskans van pasgeboren granulaire cellen vergroten, dat bijna alle overlevende cellen uitgroeien tot neuronen en dat een aanzienlijk kleiner deel van deze neuronen een glutamaat transporter bevat (Lemmens et al., 2008). De huidige studie toont aan dat het percentage nieuwe neuronen dat NMDA of glycine receptoren tot expressie brengt onveranderd is in HT+ ratten. Het percentage nieuwe neuronen dat GABA_A receptoren tot expressie brengt is echter verhoogd van circa 40 procent in NT controle ratten naar circa 60 procent in HT+ ratten.

Conclusie

Experimentele febrile convulsies leiden tot langdurige veranderingen in functie (afname spontane inhibitorische postsynaptische stromen, toename gevoeligheid voor GABA) en expressie (verhoogde receptor expressie, verlaagde expressie $\alpha 3$ subeenheid) van GABA_A receptoren in hippocampale gyrus dentatus cellen (figuur 2). Mogelijk dragen neuronen die na een febrile convulsie ontstaan bij aan deze veranderingen (Swijsen et al., 2009). Omdat



Figuur 2 Samenvatting van de veranderingen die na experimentele febrile convulsies werden gevonden, zoals beschreven in het proefschrift. Het functioneren van GABA_A receptoren in gyrus dentatus cellen werd één week na de febrile convulsie gemeten door middel van de *patch-clamp* techniek. Cellen die kort na de febrile convulsie ontstonden werden met BrdU gelabeld en acht weken later middels immunohistochemie geanalyseerd op hun expressie van NMDA, glycine en GABA_A receptoren; NMDAR = NMDA receptor; GlyR = glycine receptor; BrdU = 5-bromo-2'-deoxyuridine; DG = gyrus dentatus; ↑ = significant verhoogd ten opzichte van controle; ↓ = significant verlaagd ten opzichte van controle; = = onveranderd ten opzichte van controle.)

GABA_A receptoren in de neonatale fase van excitatoire naar inhibitorische neurotransmissie veranderen zal vervolgonderzoek moeten uitwijzen of de gevonden veranderingen epileptogenese bevorderen of juist compensatoir zijn.

Referenties

- Dube C, Richichi C, Bender RA et al. (2006) Temporal lobe epilepsy after experimental prolonged febrile seizures: prospective analysis. *Brain* 129:911-922.
- Lemmens EMP, Schijns OEMG, Beuls EAM et al. (2008) Cytogenesis in the dentate gyrus after neonatal hyperthermia-induced seizures: what becomes of surviving cells? *Epilepsia* 49(5):853-860.
- Lemmens E, Schijns O, Rijkers K et al. (2009) Lange-termijn effecten van febrile convulsies in de neonatale rat. *Epilepsie: periodiek voor professionals* 7(1):11-14.
- Swijsen A, Hoogland G, Rigo J-M (2009) Potential role for ligand-gated ion channels after seizure-induced neurogenesis. *Biochem. Soc. Trans* 37:1419-1422.

MRI en MR spectroscopie van dierexperimentele epileptogenese

Op 21 april 2011 promoveerde Pieter van Eijsden aan de Universiteit van Utrecht op zijn proefschrift 'Connectivity and Neurotransmission in Experimental Epileptogenesis'¹. Met hoge resolutie *in vivo* Magnetische Resonantie-technieken werden witte stofafwijkingen en veranderingen in hippocampale neurotransmitters gekarakteriseerd in een diermodel voor temporaalkwab epilepsie.

De mechanismen die verantwoordelijk zijn voor het ontstaan van hippocampale sclerose (HS), een veel voorkomende vorm van temporaalkwab epilepsie, zijn slechts gedeeltelijk opgehelderd. Veel onderzoek naar HS werd gedaan op hippocampi, uitgenomen tijdens epilepsiechirurgie. Dit betekent dat de kennis over HS voornamelijk is verkregen in het eindstadium van een langdurig proces, dat vaak ontstaat op de kinderleeftijd en in gang wordt gezet door atypische koortsstuipen. Minder is bekend over de structurele en neurotransmitter veranderingen in de hippocampus tijdens het langdurige proces van epileptogenese, nog voor het ontstaan van spontane aanvallen. Ook de gevolgen van epileptogenese voor de witte stof zijn nog nauwelijks onderzocht.

Diermodel

Het ontstaan van HS kan worden bestudeerd in een juveniel rattenmodel. De systemische injectie van pilocarpine op de leeftijd van 21 dagen leidt tot een status epilepticus die het proces van epileptogenese initieert. Dit proces werd in levende ratten in de latente fase, vier en acht weken na de inductie van status epilepticus, onderzocht. Na de latente fase van tien tot zestien weken ontstaan spontane aanvallen. In pre-epileptische en in gezonde controle ratten werd hoge resolutie *in vivo* magnetische resonantie imaging (MRI) en spectroscopie (MRS) verricht met een 9.4 Tesla magneet in het MR centrum van Yale University, New Haven. De bevindingen werden vergeleken met de resultaten van *ex vivo* histologische en immunohistochemische experimenten, die in hetzelfde diermodel op dezelfde tijdstippen, maar in een aparte serie ratten, werden verricht in het Rudolf Magnus Instituut voor Neurowetenschappen te Utrecht. Hieronder worden de belangrijkste resultaten van het promotieonderzoek samengevat.

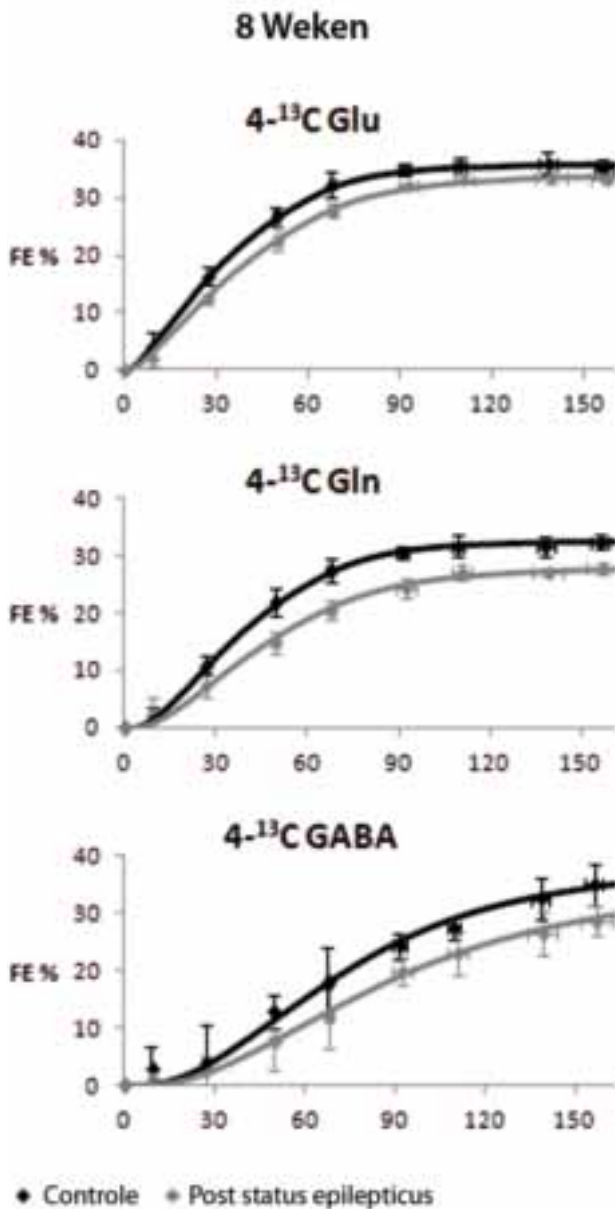
Witte stof

Met diffusie tensor imaging (DTI) kunnen microstructurele veranderingen van witte stof worden gekwantificeerd. Vier weken na de status-inductie bleken de diffusiekarakteristieken van het mediale corpus callosum en de fornix verlaagd. Na acht weken normaliseerde het corpus callosum, maar persisteerden afwijkingen in de fornix. *Ex vivo* luxol fast blue myeline kleuringen toonden na vier weken een afname in intensiteit en gelaagdheid in het corpus callosum, normaliserend na acht weken. In de fornix was de myeline ook na acht weken nog afwijkend. Axonale kleuringen bleven normaal (Van Eijsden et al., 2011). Witte stofafwijkingen na een status epilepticus en tijdens epileptogenese berusten dus grotendeels op een stoornis van myeline. Deze is deels reversibel en het gevolg van de status epilepticus. De chronische afwijkingen in de fornix suggereren een relatie met epileptogenese.

Hippocampale neurotransmissie

Met proton MRS werd een progressieve daling gemeten van GABA concentraties, en in mindere mate van glutamaat, in een voxel dat de gehele hippocampus omvatte. Het Glutamine niveau steeg na vier weken en normaliseerde na acht weken. MRS markers voor neuronale disfunctie en gliose (choline en myo-Inositol) waren op beide tijdstippen afwijkend. Deze resultaten corresponderden fraai met histologische en immunohistochemische studies. Er werd een nieuwe techniek ontwikkeld om de turnover van glutamaat en GABA te kwantificeren. Met behulp van deze dynamische ¹³C-MRS techniek kon de incorporatie van intraveneus toegediend ¹³C-gelabeld glucose in metabolieten van de citroenzuur- en neurotransmittercyclus worden gekwantificeerd (Van Eijsden et al., 2010). Metabole modellering van de incorporatiedata toonde aan dat de citroenzuurcyclus van het glu-

¹ De promotor van dit onderzoek was prof. dr. O. van Nieuwenhuizen. Co-promotoren: dr. K.P.J. Braun en dr. R.A. de Graaf.



Figuur 1 MRS incorporatiecurves van het ¹³C-label in glutamaat (Glu), glutamine (Gln) en GABA na status epilepticus (grijs) en bij controles (zwart). De fractionele verzadiging van de glutamine synthetase gemedieerde stappen in het glutamine en GABA metabolisme (labeling van respectievelijk 4-¹³C Gln en 4-¹³C GABA) is vertraagd.

tamaterge en GABAerge neuronale compartiment was verlaagd, in tegenstelling tot het gliale compartiment. Het metabolisme van glutamaat was normaal, terwijl dat van glutamine en GABA vertraagd was (figuur 1). Daarbij bleek de activiteit van de enzymen glutamaat decarboxylase (GAD) en glutamine synthetase (GS) na acht weken verlaagd, wat immunohistochemisch werd bevestigd. De dynamische MRS resultaten betreffen per definitie veranderingen in nog levende neuronale en gliale cellen waartussen actieve neurotransmitter cycling bestaat. In de pre-epileptische fase blijkt zowel de GABA-erge neurotransmissie als de GS-activiteit in een groot hippocampaal MRS voxel aangedaan, dus niet alleen in de hilus waar de meeste celdood optreedt.

Conclusie

Epileptogenese na een status epilepticus in de rat gaat gepaard met myelineschade in corpus callosum en fornix. Het neurotransmitter metabolisme is al in de pre-epileptische fase aangedaan. De GABA-glutamine cyclus is meer afwijkend dan de glutamaat-glutamine cyclus. Het gliale enzym GS speelt een cruciale rol in de neurotransmitter veranderingen tijdens epileptogenese. Deze zijn niet alleen toe te schrijven aan neuronale celdood in de hilus. *In vivo* MR biedt unieke mogelijkheden om het proces van epileptogenese nader te karakteriseren en kan ook in de mens worden toegepast.

Referenties

- Van Eijsden P, Behar KL, Mason GF et al. (2010) *In vivo* neurochemical profiling of rat brain by ¹H-¹³C NMR spectroscopy: cerebral energetics and glutamatergic/GABAergic neurotransmission. *J Neurochem* 112:24-33.
- Van Eijsden P, Otte WM, van der Hel WS et al. (2011) *In vivo* diffusion tensor imaging and ex vivo histologic characterization of white matter pathology in a post-status epilepticus model of temporal lobe epilepsy. *Epilepsia* 52:841-845.

In actie voor mensen met epilepsie: 'De Tegenaanval'

DE TEGENAANVAL

De Tegenaanval is een project waarbinnen iedereen, op zijn eigen manier acties kan starten om geld in te zamelen voor het Nationaal Epilepsie Fonds. Mensen kunnen hun eigen talenten inzetten op creatief, sportief en organisatorisch gebied.

Wilt u een actie organiseren voor De Tegenaanval? Of wilt u een actie steunen met uw hulp of geld? Kijk op www.detegenaanval.nl, en doe mee!

Met vragen over De Tegenaanval kunt u bellen met Rob van de Weerd op 030 63 440 63 of mailen naar info@epilepsiefonds.nl.

Door: Reina de Kinderen (KinderenR@kempenhaeghe.nl), Silvia Evers, Health Services Research, Universiteit Maastricht, Debby Postulart, Onderzoek en Ontwikkeling, Daniëlle Lambrechts, Neurologie, Kempenhaeghe, Heeze, Albert Aldenkamp, gedragswetenschappelijke dienst, Marian Majoie, neurologie, Kempenhaeghe, Heeze en Maastricht Universitair Medisch Centrum.

De methodologische kwaliteit van economische evaluaties

Economische evaluaties spelen meer en meer een belangrijke rol bij de besluitvorming van de overheid. Omdat invloedrijke beslissingen afhankelijk zijn van deze economische evaluaties, is het van belang dat de kwaliteit onbetwistbaar is. Op basis van de beschikbare literatuur hebben we gekeken naar de methodologische kwaliteit van economische evaluaties binnen epilepsieonderzoek.

Het doel van een goed gezondheidszorgbeleid is het realiseren van gezondheidswinst, ofwel het produceren van gezondheid. Om goede keuzes te maken in de zorg moeten beleidsmakers in toenemende mate een afweging maken tussen kosten en effecten van interventies. Economische evaluaties bieden een ondersteunend kader bij deze afweging. Ze verschaffen namelijk informatie over de relatieve efficiëntie indien er een keuze gemaakt kan worden tussen alternatieve interventies. In een 'volledige' economische evaluatie worden de additionele opbrengsten van een gezondheidszorgprogramma afgewogen tegen de extra kosten ten opzichte van een referentieprogramma. Denk hierbij bijvoorbeeld aan het besluitvormingsproces behorende bij de afweging wel of geen toelating van een nieuw geneesmiddel of opname van een specifieke aanspraak in het basispakket van de Zorgverzekeringswet

Belang van evaluatie

Economische evaluaties zijn op verschillende beleidsniveaus van belang. Het Ministerie van Volksgezondheid, Welzijn en Sport kan economische evaluaties gebruiken om te bepalen welke interventies in aanmerkingen komen voor opname in het basispakket. In sommige landen zijn economische evaluaties ondertussen zo belangrijk, dat een geneesmiddel niet vergoed wordt wanneer geen economische evaluatie is uitgevoerd. Het principe van economische evaluatie is heel eenvoudig: bepaal de ratio van kosten en opbrengsten en kies het programma waarvoor deze ratio het laagst is. Hoewel het principe eenvoudig lijkt, is het goed uitvoeren van een economische evaluatiestudie geen sinecure. Omdat invloedrijke beslissingen afhankelijk zijn van de resultaten van de economische evaluaties, moet de kwaliteit hoog zijn. Helaas blijkt dit niet altijd het geval. Levy publiceerde in 2002 een kritische review over de methodologische kwaliteit van economische

evaluaties van anti-epileptica. In verband met de grote heterogeniteit van de toegepaste methodieken bleken de resultaten van de economische evaluaties niet vergelijkbaar te zijn, waardoor een afweging van kosten en effecten tussen interventies niet mogelijk was. Wij gingen na of de kwaliteit van de economische evaluatiestudies binnen het epilepsieonderzoek is verbeterd.

Aanpak van de studie

Er is een zoekopdracht uitgevoerd binnen Pubmed en het Centre for Reviews and Dissemination databases om 'volledige' economische evaluaties over behandelingen voor refractaire epilepsie te vinden. Zoektermen als 'economic evaluation', 'cost-effectiveness', 'cost-utility', 'cost-benefit' en 'refractory epilepsy' of 'intractable epilepsy' werden afzonderlijk of in combinatie met elkaar gebruikt. Alleen Engelstalige, 'volledige' economische evaluaties, die gericht waren op interventies bij refractaire epilepsie van januari 2000 tot november 2011, werden geïnccludeerd. De kwaliteit van de economische evaluaties werd geëvalueerd op basis van een aantal kernpunten. Deze kernpunten zijn, (1) het perspectief van de economische evaluatie, (2) het type economische evaluatie en het design, (3) de uitkomstmaten van kosten en baten en de tijdshorizon waarin deze plaatsvinden, (4) het disconteren van kosten en baten, en (5) een gevoeligheidsanalyse. De kernpunten worden in het vervolg nader toegelicht.

Resultaat van de studie

In totaal werden 130 artikelen geïdentificeerd met onze eerdergenoemde zoekopdracht. Na het screenen van titels en samenvatting bleven er nog zeventien artikelen over. Hier van vielen er uiteindelijk nog vijf af, omdat het geen goede 'volledige' economische evaluaties waren. Uiteindelijk bleken twaalf artikelen te voldoen (Benedict et al., 2010; Blais et al., 2005; Bolin et al., 2010; Hawkins et al., 2005;

Knoester et al., 2005; Lorier et al., 2004; Maltoni en Messori, 2003; Remak et al., 2004; Spackman et al., 2007; Suh en Lee, 2009; Vera-Llonch et al., 2008; Verdian en Yi, 2010) aan de inclusiecriteria van de literatuurstudie.

Het perspectief

Het preferent gekozen perspectief bij economische evaluatiestudies is het maatschappelijk perspectief. Alle kosten en gezondheidseffecten worden bij dit perspectief meegenomen, ongeacht het antwoord op de vraag aan wie de kosten of effecten toevallen. Alternatieve perspectieven zijn die van de individuele patiënt, zorgverzekeraar, overheid of zorginstelling. Beoordeling vanuit het perspectief van de zorginstelling brengt met zich mee dat alléén de kosten en effecten worden meegenomen die voor deze individuele zorginstelling van belang zijn (bijvoorbeeld; personeelskosten, onderhoudskosten, hotelkosten etc.). Ter verduidelijking: stelt u zich voor dat een behandeling in totaal 250 euro kost waarvan 200 euro wordt vergoed. Vanuit het maatschappelijk perspectief wordt 250 euro in de berekening opgenomen, vanuit het perspectief van de zorgverzekeraar wordt 200 euro opgenomen en vanuit het perspectief van de individuele patiënt wordt 50 euro opgenomen in de economische evaluatie. Van de twaalf geïnccludeerde studies benoemden in totaal acht studies (Benedict et al., 2010; Blais et al., 2005; Hawkins et al., 2005; Lorier et al., 2004; Maltoni en Messori, 2003; Spackman et al., 2007; Suh en Lee, 2009; Verdian en Yi, 2010) het perspectief op basis waarvan de economische evaluatie was opgezet. Hiervan claimde maar één studie (Maltoni en Messori, 2003) dat zij het gewenste maatschappelijk perspectief hadden gekozen. Dit zou betekenen dat zij 'alle' kosten hebben gemeten, zoals vervoerskosten voor de patiënt en de kosten van vrij verkrijgbare geneesmiddelen. Toch hebben ook zij alleen directe gezondheidskosten meegenomen in de berekeningen en werd daarmee niet aan de voorwaarden van het maatschappelijk perspectief voldaan. Zes andere studies (Benedict et al., 2010; Blais et al., 2005; Hawkins et al., 2005; Lorier et al., 2004; Spackman et al., 2007; Verdian en Yi, 2010) zijn gebaseerd op het Engelse gezondheidszorgstelsel perspectief (Kosten die de Engelse overheid maakt) en één studie is gebaseerd op het perspectief van de zorgverzekeraar (Suh en Lee, 2009).

Type economische evaluatie

Economische evaluaties kunnen in verschillende typen worden onderscheiden, namelijk in een kosten-effectiviteitsanalyse (KEA), kosten-utiliteitsanalyse (KUA) en een kosten-batenanalyse (KBA). In een KEA worden de verschillkosten (tussen interventie en alternatief) vergeleken met de verschilleffecten in klinische effectmaten. In totaal hebben vier geïnccludeerde studies een KEA uitgevoerd (Benedict et al., 2010; Blais et al., 2005; Knoester et

al., 2005; Lorier et al., 2004). Deze studies gebruikte hierbij 'aantal aanvalsvrije dagen', 'aantal aanvalsvrije patiënten', en '50 procent of meer aanvalsreductie' als uitkomstmaat. Een KUA is een specifieke vorm van kosten-effectiviteitsanalyse waarbij de gezondheidseffecten worden gemeten in voor kwaliteit van leven gecorrigeerde levensjaren (Quality Adjusted Life Years; QALYs). Omdat QALY een generieke maat is kunnen alle economische evaluaties van verschillende interventies, bij verschillende ziektes met elkaar worden vergeleken. In totaal hebben zes studies een KUA uitgevoerd met QALYs als uitkomstmaat (Bolin et al., 2010; Hawkins et al., 2005; Maltoni en Messori, 2003; Remak et al., 2004; Spackman et al., 2007; Verdian en Yi, 2010).

Binnen economisch evaluatieonderzoek wordt vaak een combinatie van een KEA en een KUA uitgevoerd. Reden hiervoor is dat een KEA aansluit bij de medische praktijk, terwijl een KUA de vergelijkbaarheid met andere economische evaluatiestudies bevordert. Bijvoorbeeld, de kosten/effectiviteitsratio's van € 50,- per aanvalsvrije dag en € 45.000,- per aanvalsvrije patiënt passen goed binnen de medische praktijk, maar zijn moeilijk vergelijkbaar. Wanneer je beide ratio's in kosten per QALY uitdrukt, verdwijnt dit probleem van vergelijkbaarheid. Van de twaalf studies werd in twee studies een combinatie van een KEA en een KUA uitgevoerd (Suh en Lee, 2009; Vera-Llonch et al., 2008). Een KBA drukt kosten en baten van de verschillende alternatieven uit in monetaire eenheden. Deze zijn bij voorkeur gebaseerd op de bereidheid om te betalen voor levensverlenging en/of verbetering van de gezondheid. In onze review konden geen KBA studies worden geïdentificeerd.

Studie design

Economische evaluaties kunnen samen met een klinische studie worden uitgevoerd. Dit zijn *trial-based* economische evaluaties, waarbij gegevens over zorgconsumptie, mogelijke andere kosten en kwaliteit van leven worden gemeten. Dit heeft het voordeel van een hoge interne validiteit omdat kosten en effecten in dezelfde populatie worden geobserveerd. Een andere manier om economische evaluatiestudies uit te voeren, is het maken van een (simulatie) model. Hierbij worden data over gezondheidsuitkomsten, zoals kosten die verband houden met kwaliteit van leven of aanvalsfrequenties, en kosten uit verschillende bronnen samengevoegd en opgenomen in een mathematisch model. Het model heeft als voordeel dat lange termijnkosten en -effecten kunnen worden berekend. Omdat een model gebruik kan maken van alle tot dan beschikbare data, is de generaliseerbaarheid van de resultaten vaak ook beter dan bij een *trial-based* studie. Uiteraard hangt de betrouwbaarheid van de uitkomsten uit *model-based* studies af van de informatie die in een model wordt gebruikt. Als er onbetrouwbare informatie wordt ingevoerd, komt er ook onbetrouwbare

informatie uit. Van de vijftien studies zijn er tien studies (Benedict et al., 2010; Blais et al., 2005; Bolin et al., 2010; Hawkins et al., 2005; Lorier et al., 2004; Maltoni en Messori, 2003; Spackman et al., 2007; Suh en Lee, 2009; Vera-Llonch et al., 2008; Verdian en Yi, 2010) gebaseerd op een *model-based* economische evaluatie. De andere twee studies (Knoester et al., 2005; Remak et al., 2004) zijn gebaseerd op een *trial-based* economische evaluatie.

Tijdshorizon

De analyseperiode van evaluatiestudies moet lang genoeg zijn om de belangrijkste klinische en economische uitkomsten mee te kunnen nemen. In veel gevallen zou dit betekenen dat patiënten gedurende de rest van hun leven moeten worden gevolgd, wat in de praktijk meestal niet is te realiseren. Dit is een probleem bij *trial-based* studies. De geïncludeerde *trial-based* studies hadden een veel kortere tijdshorizon met een duur van zes en twaalf maanden. Echter het probleem van de korte tijdshorizon deed zich ook voor bij de *model* studies. Van deze tien studies hadden er zeven een tijdshorizon van niet langer dan drie jaar (Benedict et al., 2010; Blais et al., 2005; Bolin et al., 2010; Lorier et al., 2004; Suh en Lee, 2009; Vera-Llonch et al., 2008; Verdian en Yi, 2010).

Disconteren

Kosten en baten van zorgprogramma's zijn vaak gespreid over meerdere jaren. Op individuele basis wordt veelal de voorkeur gegeven aan baten die binnen afzienbare tijd beschikbaar komen en wordt het maken van kosten het liefst zo lang mogelijk uitgesteld. Om zorgprogramma's met verschillende tijdsprofielen voor kosten en effecten vergelijkbaar te maken worden de uitkomsten met een disconteringsfactor teruggerekend naar het heden (disconteren). Vaak wordt hiervoor een vast percentage van 4 procent gebruikt. Voor zes studies was disconteren niet nodig omdat zij een tijdshorizon van (korter dan) twaalf maanden hadden. Van de andere zes studies was er één die verzuimde te disconteren (Bolin et al., 2010).

Gevoeligheidsanalyse

In elke economische evaluatie worden keuzes gemaakt ten aanzien van het perspectief van de studie, de interventie en het alternatief, de berekening van kosten en effecten, de discontering en de tijdshorizon. Bij andere keuzes binnen een model of van een *trial-based* studie kunnen de resultaten in termen van kosten en effecten anders uitvallen. Daarom is het belangrijk om na te gaan in hoeverre de uitkomsten van de studie wijzigen bij andere veronderstellingen. Idealiter wordt deze gevoeligheidsanalyse grondig uitgevoerd, waarbij alle schattingen worden doorberekend. Van de twaalf geïncludeerde studies hebben er acht (Benedict et al., 2010; Blais et al., 2005; Bolin et

al., 2010; Hawkins et al., 2005; Maltoni en Messori, 2003; Spackman et al., 2007; Vera-Llonch et al., 2008; Verdian en Yi, 2010) een gevoeligheidsanalyse uitgevoerd op de kosten en effecten. De kwaliteit van deze analyses verschilde.

Discussie

Het doel van deze studie was het beoordelen van de methodologische kwaliteit van recente economische evaluaties van behandelingen voor refractaire epilepsie. Hierbij hebben we gekeken naar een aantal methodologische kernpunten. In totaal zijn er twaalf volledige economische evaluaties geïdentificeerd na een systematische zoekopdracht. Deze geïncludeerde studies verschillen te veel in methodologie waardoor het niet mogelijk is om ze direct met elkaar te vergelijken. Zo zijn bijvoorbeeld de kosten per aanvalsvrij jaar niet direct te vergelijken met de kosten per aanvalsvrije patiënt of per 'succesvol' behandelde patiënt. Ook wanneer er kosten per QALY berekend zijn, blijven studies onderling moeilijk vergelijkbaar vanwege de onderliggende heterogeniteit in onder andere het gekozen perspectief. Het komt ook voor dat de studies niet transparant zijn in hun beschrijving waardoor de lezer gedwongen wordt zelf invulling te geven aan onvolledige of zelfs ontbrekende informatie. Bij vijf geïncludeerde studies werd bijvoorbeeld niet genoemd vanuit welk perspectief de economische evaluatie werd uitgevoerd. Hierdoor bleef het onduidelijk wat deze studies nu gemeten hadden. De *model-based* economische evaluaties waren vaak onduidelijk over de methode van dataverzameling en hadden vaak een korte tijdshorizon. Hierdoor werd het methodologische voordeel van het modelmatig werken om lange termijnkosten en -effecten te berekenen teniet gedaan. De twee geïncludeerde *trial-based* artikelen waren gebaseerd op, respectievelijk een observationele en een pre-experimentele studie en hadden daardoor al een lager niveau van evidentie dan een gerandomiseerde gecontroleerde studie zou hebben. Hoewel een optimaal design soms niet mogelijk is, mag van de onderzoeker een extra inspanning worden verwacht ten aanzien van de betrouwbare berekening van de resultaten. Voor *trial-based* en voor *model-based* economische evaluaties geldt dan ook dat een uitgebreide gevoeligheidsanalyse uitgevoerd moet worden. De geïncludeerde studies vermelden allemaal dat een of meerdere (soorten van) sensitiviteitsanalyses uitgevoerd waren. Helaas zien we ook bij gevoeligheidsanalyses dat ze niet transparant worden gerapporteerd; sommige onderzoekers noemen een uitgebreide gevoeligheidsanalyse (Lorier et al., 2004; Suh en Lee, 2009), maar beschrijven niet daadwerkelijk wat gedaan is.

Conclusie

Vergeleken met de eerdere review van Levy (Levy, 2002) is de methodologische kwaliteit van economische evaluaties

van interventies bij refractaire epilepsie nog steeds niet optimaal. Er kan een kwaliteitsverbetering worden verkregen door het transparant beschrijven van gebruikte methodieken en door het simpelweg volgen van richtlijnen voor economische evaluaties (Drummond et al., 2005; Glick et al., 2007). Daarnaast is de kwaliteit van economische evaluaties die gebruikt worden in besluitvormingsprocessen nog (steeds) niet van een hoogstaand niveau. Een 'goede' economische evaluatiestudie vereist een nauwe samenwerking tussen klinici en economen. Helaas is die samenwerking blijkbaar nog steeds niet vanzelfsprekend.

Referenties

- Benedict A, Verdian L, Maclaine G (2010) The cost effectiveness of rufinamide in the treatment of Lennox-Gastaut syndrome in the UK. *Pharmacoeconomics* 28:185-199.
- Blais L, Sheehy O, St-Hilaire JM et al. (2005) Economic evaluation of levetiracetam as an add-on therapy in patients with refractory epilepsy. *Pharmacoeconomics* 23:493-503.
- Bolin K, Berggren F, Forsgren L (2010) Lacosamide as treatment of epileptic seizures - cost utility results for Sweden. *Acta Neurol Scand* 121:406-412.
- Drummond MF, O'Brien BJ, Sculpher MJ (2005) *Methods for the Economic Evaluation of Health Care Programmes*. Oxford University Press.
- Glick HA, Doshi JA, Sonnad SS et al. (2007) *Economic Evaluation in Clinical Trials*. Oxford University Press, New York.
- Hawkins N, Epstein D, Drummond M et al. (2005) Assessing the cost-effectiveness of new pharmaceuticals in epilepsy in adults: the results of a probabilistic decision model. *Med Decis Making* 25:493-510.
- Knoester PD, Boendermaker AJ, Egberts AC et al. (2005) Cost-effectiveness of add-on lamotrigine therapy in clinical practice. *Epilepsy Res* 67:143-151.
- Levy P (2002) Economic evaluation of antiepileptic drug therapy: a methodologic review. *Epilepsia* 43:550-558.
- Lorier JL, Godfroid P, Hart Y et al. (2004) Levetiracetam: an innovative and cost-effective add-on drug for refractory partial epilepsy. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res* 4:143-151.
- Maltoni S, Messori A (2003) Lifetime cost-utility analysis of patients with refractory epilepsy treated with adjunctive topiramate therapy : cost-effectiveness in refractory epilepsy. *Clin Drug Investig* 23:225-232.
- Remak E, Hutton J, Selai CB et al. (2004) A cost-utility analysis of adjunctive treatment with newer antiepileptic drugs in the UK. *Journal of Medical Economics* 7:29-40.
- Spackman DE, Yeates A, Rentz AM et al. (2007) The cost effectiveness of zonisamide as adjunctive therapy in adult partial seizure epilepsy. *Journal of Medical Economics* 10:455-473.
- Suh GH, Lee SK (2009) Economic Evaluation of Add-on Levetiracetam for the Treatment of Refractory Partial Epilepsy in Korea. *Psychiatry Investig* 6:185-193.
- Vera-Llonch M, Brandenburg NA, Oster G (2008) Cost-effectiveness of add-on therapy with pregabalin in patients with refractory partial epilepsy. *Epilepsia* 49:431-437.
- Verdian L, Yi Y (2010) Cost-utility analysis of rufinamide versus topiramate and lamotrigine for the treatment of children with Lennox-Gastaut Syndrome in the United Kingdom. *Seizure* 19:1-11.



Nederlandse Liga tegen Epilepsie

Algemene Ledenvergadering op donderdag 24 mei 2012

Het Bestuur van de Nederlandse Liga tegen Epilepsie heeft het genoegen u uit te nodigen voor de Algemene Ledenvergadering op donderdag 24 mei 2012 ten kantore van het Nationaal Epilepsie Fonds, De Molen 35 te Houten, aanvang 18.30 uur.

Wij hopen u te mogen verwelkomen op deze jaarvergadering.

Gerrit-Jan de Haan, voorzitter Nederlandse Liga tegen Epilepsie

Voor verdere inlichtingen en aanmelding:

Odile van Iersel (telefoon 030 63 440 63 of e-mail viersel@epilepsiefonds.nl).

Na aanmelding kunt u desgewenst de stukken van de Algemene Ledenvergadering inclusief routebeschrijving toegezonden krijgen.

6 - 10 mei 2012

11th Eilat Conference on New Antiepileptic Drugs

Locatie: Eilat, Israël

Informatie: www.eilat-aeds.com

20 - 23 mei 2012

5th International Epilepsy Colloquium

Locatie: Lyon, Frankrijk

Informatie: www.iec2012lyon.com/

8 juni 2012

Nationaal Epilepsie Symposium 'Epilepsiebehandeling: aanzien of doorpakken?'

Locatie: Spant, Bussum

Informatie: vdboogaard@epilepsiefonds.nl

10 - 17 juni 2012

6th Migrating Course on Epilepsy

Locatie: Oporto, Portugal

Informatie: epilepsia.pt/lpce/6th-migrating-course-on-epilepsy

21 - 23 juni 2012

1st African Epilepsy Congress

Locatie: Nairobi, Kenya

Informatie: www.epilepsynairobi2012.org/

8 - 13 juli 2012

6th Baltic Sea Summer School on Epilepsy

Locatie: Rostock, Duitsland

Informatie: www.epilepsiestiftung-wolf.de/

14 - 25 juli 2012

10th International Course on Epilepsy – Management of Seizures and epilepsies among Neonates and Infants

Locatie: Venetië, Italië

Informatie: www.ilae.org/

19 - 22 september 2012

3rd International Symposium on Dietary Therapies for Epilepsy & Other Neurological Disorders: Family Day

Locatie: Bloomingdale (IL), VS

Informatie: www.epilepsy-chicago.org/2012/

28 september - 3 oktober 2012

21st International Epilepsy Symposia

Locatie: Cleveland (OH), VS

Informatie: www.clevelandclinicmeded.com/

30 september - 4 oktober 2012

10th European Congress on Epileptology

Locatie: Londen, GB

Informatie: www.epilepsylondon2012.org

6 - 7 oktober 2012

45th Annual Congress of the Japan Epilepsy Society

Locatie: Niigata, Japan

Informatie: <http://square.umin.ac.jp/>

14 - 17 november 2012

7th LACE

Locatie: Quito, Ecuador

Informatie: www.epilepsiaquito2012.org

30 november - 4 december 2012

66st Annual Meeting of the American Epilepsy Society

Locatie: San Diego (CA), VS

Informatie: www.aesnet.org/

23 juni - 27 juni 2013

30th International Epilepsy Congress

Locatie: Montreal, Canada

Informatie: <http://epilepsycongress.org>

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



Nationaal Epilepsie Fonds