

Epilepsie

Periodiek voor professionals

Themanummer: Nieuwe richtlijn Epilepsie

Inleiding

Dynamische richtlijn diagnostiek en behandeling van epilepsie | 3
Marian Majoie

Oude modules in een nieuw jasje

Keuze anti-epileptica | 7
Cees van Donselaar

Epilepsiesyndromen bij kinderen: het Panayiotopoulos syndroom | 10
Vincent Roelfsema en Joost Nicolai

Nieuwe modules

Immunologie onder de loep | 12
Inge Gommans en Maarten Titulaer

Psychogene niet-epileptische aanvallen | 16
Richard Lazeron en Nynke Bodde

Epilepsie na een beroerte en bij een hersentumor - state of the art behandeling | 19
Jordie van Tuijl en Rob Rouhl

Multidisciplinaire modules

Een dilemma bij het geven van advies over borstvoeding | 21
Carla van Oppen en Ilse Wegner

Convulsieve status epilepticus bij kinderen | 23
Bianca Panis en Hans Stroink

Lacunes

Richtlijnen - lacunes in kennis | 25
Gerrit-Jan de Haan

Epiloog

Patiëntenparticipatie in de richtlijn Epilepsie | 28
Ton Tempels en Marian Majoie

Agenda | 32

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
Govert Hoogland
Robert ten Houten
Kees Braun
Ben Vledder
Marian Majoie
Odile van Iersel, bladmanager

Redactieraad:

Eleonora Aronica, Lydia van de Berg,
Eva Brilstra, Renée Dabekaussen-
Spiering, Paul Eling, Anita Geertsema,
Loretta van Iterson, Richard Lazeron,
Olaf Schijns, Hans Stroink, Ton Tempels,
Roland Thijs, Mariëlle Vlooswijk, Rob
Voskuyl en Al de Weerd.

Aan dit nummer werkten verder mee:

Nynke Bodde, Cees van Donselaar,
Inge Gommans, Joost Nicolai, Carla van
Oppen, Bianca Panis, Maarten Titulaer,
Jordie van Tuijl, Vincent Roelfsema,
Rob Rouhl en Ilse Wegner.

Projectredactie:

Epilepsiefonds, Houten

Lay-out:

Duotone grafisch ontwerp, De Bilt

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. 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 030 634 40 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

Het speciale nummer van 'Epilepsie, periodiek voor professionals' heeft als thema: richtlijn diagnostiek en behandeling van epilepsie (richtlijn Epilepsie). Wat is nu eigenlijk een richtlijn en hoe moet die worden gebruikt? Een richtlijn bevat normaliter aanwijzingen, normeert gedrag en kan al dan niet bindend zijn, afhankelijk van wie de richtlijn heeft gemaakt en voor wie de richtlijn is bedoeld. In de richtlijn Epilepsie worden, zoals u kunt lezen in dit nummer van 'Epilepsie', vooral aanbevelingen gedaan of wordt een bepaalde richting voor behandeling in overweging gegeven. In de praktijk kan er echter een spanningsveld zijn tussen professional judgment waarop de richtlijnen zijn gebaseerd en judgment van een professional, gelet op de (eind)verantwoordelijkheid van de behandelaar. De discussie hierover en uw bijdrage hieraan is in het belang van een verantwoorde epilepsiezorg.

Pauly Ossenblok
ossenblokpk@kempenhaeghe.nl

Dynamische richtlijn diagnostiek en behandeling van epilepsie

De nieuwe richtlijn diagnostiek en behandeling van epilepsie (richtlijn Epilepsie) is toegesneden op de wensen van de moderne generatie van richtlijngebruikers: snellere updates, betere toegankelijkheid en meer mogelijkheden voor inbreng van patiënten en patiëntenverenigingen.

Tot dusver was het gebruikelijk dat een groep experts beschreef welke wetenschappelijke literatuur over een bepaald ziektebeeld beschikbaar was. Die informatie werd op papier vastgelegd waardoor een omvangrijk handboek ontstond. Die werkwijze voldoet niet langer nu



Marian Majoie

steeds meer ziektebeelden bekend worden met specifieke diagnostiek en therapie. De tijd ontbreekt om bijvoorbeeld uit te zoeken wat volgens het laatste wetenschappelijke bewijs het beste anti-epilepticum is. De meest recente wetenschappelijke inzichten moeten bovendien direct toegankelijk zijn zodat de richtlijn actueel blijft en we niet vijf jaar of nog langer moeten wachten op een herziening ervan.

De nieuwe richtlijn Epilepsie gaat uit van de richtlijn uit 2006 die volledig geactualiseerd is. Nieuw is echter dat de richtlijn geformuleerd is rond uitgangsvragen en het format heeft van een website: <http://epilepsie.neurologie.nl>. Binnen deze website zijn zoekstrategieën ontwikkeld om snel relevante literatuur te traceren. Gebruikers worden uitgenodigd om nieuwe uitgangsvragen aan te leveren. De interne indicatoren die enige jaren geleden voor epilepsie zijn ontwikkeld zijn aangepast in overeenstemming met de nieuwe richtlijn. In plaats van een eenmalige update om de vijf jaren vindt nu continue actualisatie plaats.

Modulaire opbouw

Om continue actualisatie mogelijk te maken is de richtlijn

opgedeeld in thematische modulen. Elke module geeft antwoord op een of meer specifieke kernvragen, ook wel 'uitgangsvragen' genoemd. De richtlijn is dus gericht op klinische vragen en is niet langer een encyclopedische rubriek die volledigheid pretendeert.

Alle vraagstukken die in de richtlijn Epilepsie 2006 aan de orde zijn geweest, zijn vertaald naar specifieke uitgangsvragen en zijn aan de hand van gericht literatuuronderzoek geactualiseerd. Een aantal modulen is nieuw. Zo zijn de specifieke patiëntengroepen uitgebreid met 'epilepsie na een beroerte' en 'epilepsie bij de oncologische patiënt'. Bij de bespreking van epilepsiesyndromen bij kinderen is uitgegaan van de meest voorkomende syndromen. Bij de medicamenteuze behandeling wordt nu ook aandacht besteed aan de nieuwe anti-epileptica en aan farmacogenetisch onderzoek. Het aanvullend onderzoek is uitgebreid met immunologisch onderzoek. Ten opzichte van de vorige richtlijn is ook de module 'psychogene niet-epileptische aanvallen' nieuw.

Uitgangsvragen

Uitgangsvragen zijn kernvragen die elke neuroloog zich stelt en die door de richtlijn beantwoord moeten worden. Zo luidt de uitgangsvraag bij de nervus vagus stimulatie (NVS): welke patiënten komen ervoor in aanmerking? De richtlijn behoort die vraag te beantwoorden op basis van bewijs dat in de literatuur voorhanden is. Die antwoorden worden vervolgens gepresenteerd in de vorm van aanbevelingen die voor iedere neuroloog gemakkelijk toegankelijk zijn.

De richtlijn bevat geen kernvraag over mogelijke bijwerkingen van NVS. Het is onmogelijk om alle bewijs daarover in detail te presenteren. In de herziene richtlijn wordt hier uiteraard wel iets over gezegd omdat het een belangrijke topic is, en wel onder het kopje 'Overwegingen'. Wat over mogelijke bijwerkingen van NVS is beschreven in

Kwaliteit	Studiedesign	Kwaliteit verlagen	Kwaliteit verhogen
Hoog (4)	Randomized controlled trials (RCT)	1. Studiebeperkingen -1 ernstig -2 zeer ernstig 2. Inconsistentie -1 ernstig -2 zeer ernstig 3. Indirectheid -1 ernstig -2 zeer ernstig 4. Inprecisie -1 ernstig -2 zeer ernstig 5. Publicatiebias -1 waarschijnlijk -2 zeer waarschijnlijk	1. Groot effect +1 groot +2 zeer groot 2. Dosis-respons relatie +1 bewijs voor relatie 3. Plausibele confounding +1 zou het effect onderschatten +1 zou het effect overschatten als er geen effect was aangetoond
Matig (3)			
Laag (2)	Observationele vergelijkende studie (bijvoorbeeld: patiëntencontrole onderzoek, cohortonderzoek)		
Zeer laag (1)	Niet-systematische klinische observaties (bijvoorbeeld: case series of case reports)		

RCTs (randomized controlled trials) beginnen 'hoog' (4), observationele studies beginnen 'laag' (2).
 Bij RCTs: vb. totaal 1 punt downgraden: dan van hoog (4) naar matig (3); bij RCTs: vb. totaal 2 punten downgraden: dan van hoog (4) naar laag (2); bij RCTs: in totaal \geq punten downgraden van hoog (4) naar zeer laag (1).
 Bij observationele studies: vb. 1 punt upgraden: dan van laag (2) naar matig (3).

Tabel 1 Indeling van kwaliteit van studies per uitkomstmaat.

'Overwegingen' is gebaseerd op klinische consensus en niet op een uitputtende analyse van alle wetenschappelijke literatuur.

Onder datzelfde kopje 'Overwegingen' wordt alle informatie besproken die niet op wetenschappelijke bewijsvoering berust en worden overwegingen bediscussieerd die van belang worden geacht voor het formuleren van een aanbeveling, zoals de expertise van de werkgroepleden, voorkeuren van patiënten, kosten, beschikbaarheid van voorzieningen of organisatorische zaken.

Literatuuronderzoek

Naast de uitgangsvragen als vertrekpunt voor de herziene richtlijn Epilepsie, is ook de modulaire aanpak een vernieuwing in vergelijking met de encyclopedische aanpak van vorige 'generaties' neurologische richtlijnen. Dit houdt in dat alle hoofdstukken uit de oude richtlijn zijn vertaald naar thematische modules, zoals de modules 'anti-epileptica', 'status epilepticus', 'zwangerschap en hormonen', maar ook een nieuw onderwerp als 'psychogene niet-epileptische aanvallen'. Een groep experts richt

zich in haar literatuurstudie vervolgens op één van deze modules. Het voordeel daarvan is dat zo per module of per deelonderwerp veel sneller dan vroeger nieuwe wetenschappelijke ontwikkelingen op de voet kunnen worden gevolgd.

Voor elke module wordt om de drie maanden een literatuursearch uitgevoerd. Als dat nieuw wetenschappelijk bewijs oplevert, wordt dat opgenomen in de richtlijn onder het kopje 'Nieuwe literatuur'. Door de literatuur in een zogenaamde 'evidence tabel' te presenteren, kan deze direct op kwaliteit getoetst worden. Eens per jaar wordt de nieuwe literatuur in de richtlijn verwerkt. Met een herziening van de richtlijn hoeft dus niet meer vijf jaar te worden gewacht, maar kunnen de meest recente wetenschappelijke inzichten direct worden getoond en vervolgens jaarlijks worden ondergebracht in de betreffende richtlijnmodule.

'Evidence based'

De databases waarin is gezocht, de zoekactie of gebruikte trefwoorden van de zoekactie en de gehanteerde

Bewijs niveau	Interventie	Diagnostisch accuratesse onderzoek	Schade of bijwerkingen, etiologie, prognose
A1	Meta-analyse van min. 2 onafhankelijk van elkaar uitgevoerde onderzoeken van A2 niveau		
A2	Gerandomiseerd dubbelblind vergelijkend klinisch onderzoek van goede kwaliteit en voldoende omvang	Onderzoek t.o.v. een referentietest ('gouden standaard') met tevoren gedefinieerde afkappwaarden en onafhankelijke beoordeling van resultaten, met voldoende grote serie van opeenvolgende patiënten die allen de index- en referentietest hebben gehad	Prospectief cohort onderzoek van voldoende omvang en follow-up, waarbij adequaat gecontroleerd is voor 'confounding' en selectieve follow-up voldoende is uitgesloten
B	Vergelijkend onderzoek, maar niet met alle kenmerken als genoemd onder A2 (ook patiënt-controle onderzoek, cohort onderzoek)	Onderzoek t.o.v. een referentietest, maar niet met alle kenmerken die onder A2 zijn genoemd	Prospectief cohort onderzoek, maar niet met alle kenmerken als genoemd onder A2 of retrospectief cohort onderzoek of patiënt-controle onderzoek
C	Niet-vergelijkend onderzoek		
D	Mening van deskundigen		

Tabel 2 EBRO-indeling van methodologische kwaliteit van individuele studies.

Niveau	Conclusie gebaseerd op
Hoog	Onderzoek van niveau A1 of tenminste twee onafhankelijk van elkaar uitgevoerde onderzoeken
Matig	Eén onderzoek van niveau A2 of ten minste twee onafhankelijk van elkaar uitgevoerde onderzoeken van niveau B
Laag	Eén onderzoek van niveau B of C
Zeer laag	Mening van deskundigen

Tabel 3 Niveau van bewijskracht van de conclusie op basis van het aan de conclusie ten grondslag liggend bewijs.

selectiecriteria zijn per uitgangsvraag beschreven. Voor een aantal vragen is de recente Engelse *evidence based* richtlijn 'The epilepsies' van het NICE (National Institute of Clinical Excellence) als basis gebruikt. Individuele studies zijn systematisch beoordeeld op basis van op voorhand opgestelde methodologische kwaliteitscriteria, om zo het risico op vertekende studieresultaten (bias) te kunnen inschatten. Deze beoordelingen worden gepresenteerd in zogenaamde *evidence* tabellen.

Voor interventievragen is de power van het wetenschappelijke bewijs bepaald volgens de GRADE-methode

(tabel 1, pagina 4). GRADE staat voor 'Grading Recommendations Assessment, Development and Evaluation' (Grade, 2013), (Atkins et al., 2004). Voor vragen over diagnostische tests, schade of bijwerkingen, etiologie en prognose kan GRADE (nog) niet gebruikt worden. Bij deze uitgangsvragen is uitgegaan van de gebruikelijke EBRO-methode (Van Everdingen et al., 2004).

Het niveau van bewijs is voor alle conclusies weergegeven als hoog/matig/laag/zeer laag, waarbij EBRO niveau 1 is vertaald naar hoog, 2 naar matig, 3 naar laag en 4 naar zeer laag (tabel 3).

Een uitgebreide omschrijving van de gehanteerde methodiek is te vinden in de richtlijn: <http://epilepsie.neurologie.nl>.

Patiëntenparticipatie

De toenemende rol van patiënten bij de ontwikkeling van richtlijnen dwingt de neurologen tot vernieuwing. Binnen de wetenschappelijke verenigingen bestaat consensus dat patiënten en patiëntenverenigingen een stem behoren te krijgen in de ontwikkeling van richtlijnen, al is nog niet duidelijk hoe dat het best vorm kan krijgen. Om voor de patiëntenzorg relevante richtlijnen te ontwikkelen waarbij ook rekening wordt gehouden met de unieke patiënt, moet aan een aantal voorwaarden worden voldaan: 1) De patiënt moet in de gelegenheid worden gesteld relevante kernvragen aan te leveren. 2) In de richtlijn moet plaats zijn om naast de strikt medische bewijsvoering ook een nuancering aan te brengen. Nut en noodzaak ('heb ik het nodig' en 'wat heb ik er vervolgens aan') moeten helder zijn. In het nieuwe concept is hiermee rekening gehouden. Patiënten kunnen voorstellen doen voor nieuwe uitgangsvragen en per uitgangsvraag wordt niet alleen naar de strikt medische wetenschappelijke bewijsvoering gekeken, maar wordt ook een rubriek 'Overwegingen' toegevoegd. Hierin kan het patiëntenperspectief verwerkt worden. De uiteindelijk aanbeveling wordt vervolgens gebaseerd op zowel de wetenschappelijke bewijsvoering als op de overwegingen.

Lacunes

De werkgroep zoekt met de herziene richtlijn Epilepsie nadrukkelijk het contact met alle gebruikers van de richtlijn. De richtlijn gebruikers kunnen hun eigen kernvragen aan ons voorleggen. Ongetwijfeld zijn bepaalde vragen niet behandeld die wel van belang zijn voor de klinische praktijk. Wanneer de richtlijngebruikers ons hun uitgangsvragen voorleggen, kunnen we die lacunes trachten weg te nemen door literatuurstudie. Dat heeft als bijkomend voordeel dat de richtlijn zo eigendom wordt van de gehele beroepsgroep, en niet alleen van een groepje werkgroepdeskundigen. De richtlijnen zijn er voor iedereen.

Referenties

- Atkins D, Best D, Briss PA et al. (2004) GRADE Working Group. Grading quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ* 19, 328(7454):1490.
- GRADE 'Grading Recommendations Assessment, Development and Evaluation'. <http://www.gradeworking-group.org>.
- National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) (2012) *The Epilepsies: the diagnosis and management of the epilepsies in adults and children in primary and secondary care, Nice Clinical Guideline 137*. London: National Institute for Health and Clinical Excellence.
- Van Everdingen JJE, Burgers JS, Assendelft WJJ et al. (2004) *Evidence-based richtlijnontwikkeling*. Bohn Stafleu Van Loghum.

Werkgroepleden

- Dr. H.J.M. Majoie (voorzitter), neuroloog, Kempenhaeghe Heeze en Maastricht Universitair Medisch Centrum+
- Prof. dr. A.P. Aldenkamp, neuropsycholoog, Kempenhaeghe Heeze en Maastricht Universitair Medisch Centrum+
- P.B. Augustijn, kinderneuroloog, SEIN Heemstede
- Dr. J.A. Carpay, neuroloog, Tergooiziekenhuizen Blaricum
- Dr. C.A. van Donselaar, neuroloog, Maasstad Ziekenhuis Rotterdam
- Dr. G.J. de Haan, neuroloog, SEIN Heemstede (plaatsvervangend voorzitter)
- Dr. R.H.C. Lazon, neuroloog, Kempenhaeghe Heeze
- Dr. F. Leijten, neuroloog, UMC Utrecht
- Prof. dr. D. Lindhout, kinderarts & klinisch geneticus, UMC Utrecht
- Dr. J. Nicolai, kinderneuroloog, Kempenhaeghe Heeze en Maastricht Universitair Medisch Centrum+
- Dr. B. Panis, kinderarts, kinderneuroloog io, Maastricht Universitair Medisch Centrum+
- Dr. V. Roelfsema, kinderarts-kinderneuroloog, Sint Franciscus Gasthuis Rotterdam
- Dr. H. Stroink, kinderneuroloog, Canisius Wilhelmina Ziekenhuis Nijmegen
- J. H. van Tuijl, neuroloog, St. Elisabeth ziekenhuis Tilburg, (AIOS van dec. 2003 tot febr. 2011)
- M.J.B.M. Veendrick, AVG arts, Kempenhaeghe Heeze
- I. Wegner, neuroloog, SEIN Zwolle en Leeuwarden
- Dr. G.J.M. Zijlmans, neuroloog in opleiding, UMC Utrecht, (AIOS van 2004 tot 15 juli 2013)

Met ondersteuning van:

- A. Buenen, web-ontwikkelaar, Buenen en Teuwen ICT-oplossingen, Heeze
- I. Gijssels, bibliothecaresse, Kempenhaeghe Heeze

- D.M.A.L. Jenniskens, voorlichter, Epilepsiefonds Houten
- Dr. M.A. Pols, arts/epidemioloog, beleidsmedewerker Kwaliteit NVN, senior adviseur Kennisinstituut van Medisch Specialisten Utrecht
- K. Venhorst MSc, junior adviseur, Kennisinstituut van Medisch Specialisten Utrecht
- L. Witteman, stagiaire bij het Epilepsiefonds, studente UMC Utrecht

Consortium

De volgende verenigingen en organisaties hebben medewerking verleend aan de totstandkoming van de richtlijn (in alfabetische volgorde):

- Epilepsiefonds
- Nederlands Instituut van Psychologen, sectie neuropsychologie (NIP)
- Nederlandse Liga tegen Epilepsie
- Nederlandse Vereniging Artsen voor Verstandelijk Gehandicapten (NVAVG)
- Nederlandse Vereniging voor Kindergeneeskunde (NVK)
- Nederlandse Vereniging voor Neurologie (NVN)
- Nederlandse Vereniging voor Kinderneurologie (NVKN)
- Vereniging Klinische Genetica Nederland (VKGN)

Met (op onderdelen) advies van:

- Epilepsie Vereniging Nederland (EVN)
- Koninklijke Nederlandse Maatschappij ter bevordering der Pharmacie (KNMP)
- Nederlandse Vereniging van Spoedeisende Hulp Artsen (NVSHA)
- Nederlandse Vereniging voor Obstetrie & Gynaecologie (NVOG)

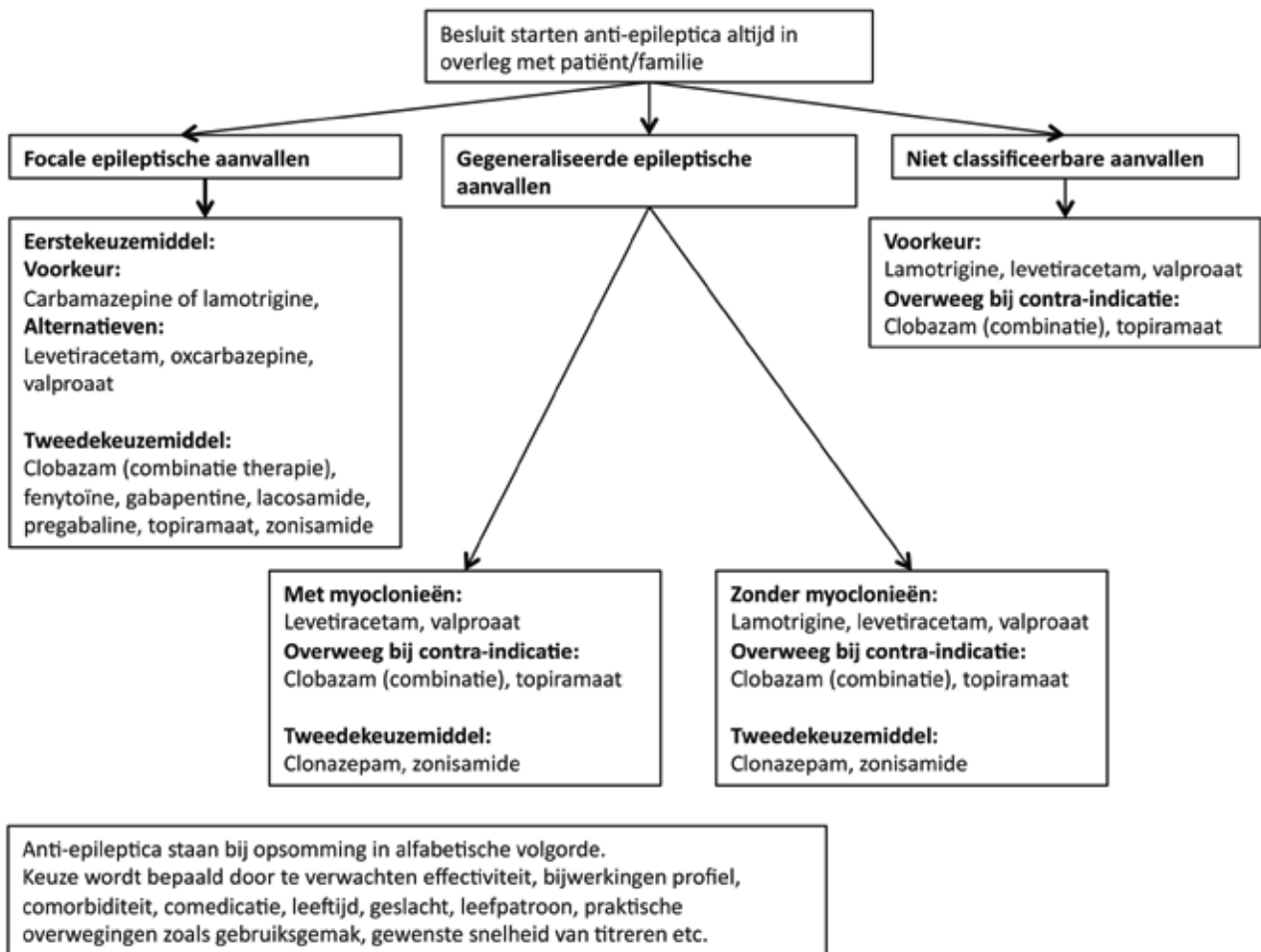
Door: Cees van Donselaar (cees@vandonselaar.net), neurologie, Maasstad Ziekenhuis, Rotterdam.

Keuze anti-epileptica

In deze bijdrage wordt de keuze van anti-epileptica in de nieuwe richtlijn Epilepsie door een van de auteurs nader toegelicht en worden (ingewikkelde) overwegingen ‘vertaald’ in praktische adviezen voor de algemene praktijk.

Bij de behandeling van epilepsie is er sprake van een *treatment gap*. We beschikken over een groot arsenaal aan anti-epileptica met verschillende werkingsmechanismen. Van steeds meer vormen van epilepsie kennen we het onderliggende pathofysiologische mechanisme, maar de behandeling is vaak gebaseerd op *trial and error* (Glauser et al., 2013). We weten wel wat we niet moeten doen, bijvoorbeeld geen carbamazepine geven bij absences, maar weten vaak niet heel goed wat we dan wel moeten doen. Wat is nu het eerstekeuzemiddel bij de behandeling van focale epileptische aanvallen? Eén van de problemen is dat klinisch onderzoek naar de effectiviteit van anti-epileptica

ons maar ten dele verder heeft gebracht. De meeste studies zijn geïnitieerd door de farmaceutische industrie en ontworpen om registratie mogelijk te maken. Meestal wordt het onderzoeksprogramma gestart met een placebo gecontroleerde trial bij patiënten met ernstige vormen van epilepsie. Het nieuwe middel blijkt dan effectiever te zijn dan het placebo. Als volgende stap wordt het nieuwe middel onder streng gecontroleerde omstandigheden vergeleken met een oud middel volgens het *non-inferiority* principe. Onderzocht wordt of het nieuwe middel tenminste even effectief is als het oude middel. Als belangrijkste uitkomstmaat wordt dan de *treatment retention time*



Figuur 1 Stroomschema ten aanzien van de aanbevelingen voor het voorschrijven van anti-epileptica.

gebruikt. Dat is op zich wel een correcte uitkomstmaat omdat hierbij ‘stoppen vanwege onvoldoende aanvalscntrole’ of ‘stoppen vanwege het optreden van onaanvaardbare bijwerkingen’ beide evenredig meetellen. De uitkomst is meestal dat het nieuwe middel tenminste even effectief is als het oude middel en minder bijwerkingen heeft. Probleem is dat wij geen gouden standaard hebben om bijwerkingen te meten en te vergelijken. De manier waarop het optreden van bijwerkingen in een dergelijke trial wordt onderzocht kan de resultaten beïnvloeden. Dergelijk trials duren bovendien maar relatief kort, terwijl epilepsie meestal een chronische ziekte is. Om mee te mogen doen moet de patiënt aan een groot aantal voorwaarden voldoen wat vragen oproept over de generaliseerbaarheid van de bevindingen. We weten van de onderzochte anti-epileptica wel dat ze werken maar eigenlijk nog niet goed wat we er aan hebben.

Een uitzonderlijke studie

De grote uitzondering op de eerder genoemde studies is de SANAD studie uit Liverpool (Marson et al., 2007a en 2007b). In een pragmatische, niet blinde studie werden alle patiënten met epilepsie opgenomen bij wie de behandelende dokter wilde starten met anti-epileptica. De patiënten werden in twee groepen verdeeld: bij de ene

groep had de dokter voorkeur voor carbamazepine en bij de andere groep voor valproaat. Achteraf betrof dat dan meestal patiënten met partiële versus gegeneraliseerde of niet classificeerbare epilepsieën. In de eerste groep ‘won’ lamotrigine en in de tweede groep valproaat. Levetiracetam deed niet mee. Toch is de vertaling van deze resultaten naar de alledaagse praktijk ingewikkeld. Lamotrigine is blijkbaar een goed middel voor de behandeling van focale vormen van epilepsie, maar de dosering daarvan moet relatief langzaam worden opgebouwd. Bij monotherapie duurt het tenminste vijf weken voor een dosering van 100 mg per dag is bereikt. Dat kan in de praktijk zo bezwaarlijk zijn dat voor een ander middel wordt gekozen. Valproaat is een effectief middel bij bijvoorbeeld idiopathische gegeneraliseerde epilepsievormen maar kent een aantal bezwaren zoals sterk verhoogde teratogeniciteit en verhoogde kans op gewichtstoename. Daarom zal het toch vaak geen eerstekeuzemiddel zijn.

Werkwijze vormgeven richtlijn

De nieuwe richtlijn is primair gebaseerd op eerder verschenen richtlijnen voor de behandeling van epilepsie. We hebben vooral gebruik gemaakt van de in 2012 verschenen Engelse NICE richtlijn (NICE, 2012). Daarnaast hebben we gekeken welke relevante literatuur is gepubliceerd na

verschijnen van bovengenoemde richtlijn. Die literatuur is apart beoordeeld en meegewogen in de uiteindelijke aanbevelingen. De richtlijn is uitsluitend *webbased* toegankelijk. De richtlijn zal periodiek worden geactualiseerd. Bij ieder hoofdstuk wordt bovendien aangegeven welke relevante literatuur verschenen is na de laatste actualisatie.

Aanbevelingen

De nieuwe richtlijn geeft geen simpele kookboekrecepten wanneer je wel of niet moet starten of welk anti-epilepticum je bij een bepaald type epileptische aanval of bij een specifiek epilepsiesyndroom moet voorschrijven. De richtlijn benadrukt dat je eigenlijk bij iedere patiënt een individuele afweging moet maken. Bij de keuze van een anti-epilepticum spelen daarbij naast het type epileptische aanval en epilepsiesyndroom ook een aantal andere overwegingen een rol zoals: leeftijd, geslacht, co-medicatie, bijwerkingenprofiel, gewenste duur van opbouw dosis, gebruiksgemak et cetera.

Aantal aanbevelingen:

- Maak de keuze wel of niet **starten** met anti-epileptica in overleg met de patiënt, zijn of haar familie of verzorgers waarbij alle voor- en nadelen dienen te worden besproken. Geef na een eerste insult de voorkeur aan een afwachtend beleid maar overweeg starten met anti-epilepticum wanneer de kans op een volgende aanval erg groot is zoals bij symptomatische epilepsie of wanneer het EEG duidelijke epileptiforme afwijkingen laat zien.
- Bij **focale epileptische aanvallen** hebben carbamazepine en lamotrigine (alfabetische volgorde) de voorkeur. Maar ook levetiracetam, oxcarbazepine en valproaat (alfabetische volgorde) kunnen als eerstekeuzemiddel worden overwogen wanneer daar aanleiding voor is op grond van het bijwerkingenprofiel, de co-morbiditeit, de co-medicatie, de leeftijd, geslacht of gebruiksgemak. Tweedekeuzemiddelen zijn clobazam (als combinatietherapie), fenytoïne, gabapentine, lacosamide, pregabaline, topiramaat en zonisamide (alfabetische volgorde).
- Bij **gegeneraliseerde tonisch-clonische aanvallen met myoclonieën** zijn valproaat en levetiracetam (alfabetische volgorde) eerstekeuzemiddelen. Clobazam (in combinatietherapie) en topiramaat (alfabetische volgorde) zijn tweedekeuzemiddelen. Wanneer deze middelen ineffectief zijn of indien er een contra-indicatie is, overweeg dan clonazepam of zonisamide (alfabetische volgorde).
- Bij **gegeneraliseerde tonisch-clonische aanvallen zonder myoclonieën** zijn lamotrigine, levetiracetam en valproaat (alfabetische volgorde) eerstekeuzemiddelen met clobazam (in combinatietherapie) en topiramaat (alfabetische volgorde) als tweede keus. Wanneer deze

middelen ineffectief zijn of indien er een contra-indicatie is, overweeg dan clonazepam of zonisamide (alfabetische volgorde).

- Bij **niet classificeerbare aanvallen** zijn lamotrigine, levetiracetam en valproaat (alfabetisch volgorde) eerstekeuzemiddelen en clobazam of topiramaat (alfabetische volgorde) tweedekeuzemiddelen.
- Bij gebruik van **carbamazepine** dient bij patiënten met een Oost-Aziatische afkomst een verhoogd risico voor aan allergische reactie te worden uitgesloten (HLA-B*1502).
- Overweeg **staken** van de anti-epileptica bij alle volwassen patiënten die tenminste twee jaar aanvalsvrij zijn en bij alle kinderen die één jaar aanvalsvrij zijn. Ook hierbij gaat het om een individuele afweging waarbij alle voor- en tegens moeten worden besproken. Spreek dan ook een terugvalplan af in geval van een recidief.
- **Substitutie** van anti-epileptica (overzetten van een specialité naar een generiek middel of overzetten van het ene generieke middel naar het andere generieke middel) is niet wenselijk. Overweeg het voorschrijven van een generiek middel bij starten van een nieuw anti-epilepticum maar dan moet de apotheek wel kunnen garanderen dat daarna niet van fabrikant wordt gewisseld. Verander in principe niet van specialité naar generiek bij patiënten die aanvalsvrij zijn. Indien de apotheek kan garanderen dat steeds hetzelfde generieke middel wordt afgeleverd neemt men met één keer wisselen naar een generiek middel een verantwoord risico. In de praktijk zal de apotheek een dergelijke garantie overigens niet kunnen geven. Het standpunt dat substitutie bij anti-epileptica niet wenselijk is, werd recentelijk onderschreven door de KNMP (Handleiding geneesmiddelen substitutie, 2013).

De rode draad in het deel van de richtlijn, dat gaat over het gebruik van anti-epileptica is dat er geen simpele kookboekoplossingen zijn. Steeds zal een individuele afweging moeten worden gemaakt of het nu gaat om starten of stoppen van anti-epileptica of de keuze voor een specifiek anti-epilepticum. Die afwegingen en keuzes zul je steeds samen met de patiënt en soms met zijn familie of verzorgers moeten maken.

We hebben er niet voor gekozen om zelf een analyse te maken van alle beschikbare data. Voor epilepsie is dat door de grote verscheidenheid aan onderwerpen ook bijna onmogelijk. We hebben gekozen om uit te gaan van bestaande richtlijnen om niet steeds het wiel opnieuw te moeten uitvinden. De opzet van de richtlijn maakt actualisatie gemakkelijker. Recent verscheen bijvoorbeeld de *Updated ILAE evidence review* over initiële monotherapie met anti-epileptica (Glauser et al., 2013). Daarin wordt een overzicht gegeven van alle gepubliceerde trials.

De belangrijkste conclusies zullen we in de volgende actualisatie meenemen. Deze ILAE richtlijn zal overigens de belangrijkste aanbevelingen waarschijnlijk maar beperkt wijzigen. We verwachten dat we tot een 'levende' richtlijn kunnen komen. Ook omdat er steeds nieuwe, relevante literatuur aan de richtlijn wordt toegevoegd biedt raadplegen van de richtlijn inzicht in de actuele stand van zaken.

Referenties

Glauser T, Ben-Menachem E, Bourgeois B. (2013)

Updated ILAE evidence review of antiepileptic drug efficacy and effectiveness as initial monotherapy for epileptic seizures and syndromes. *Epilepsia* 54(3):551-63.

Handleiding geneesmiddelen substitutie (2013) Uitgave KNMP Geneesmiddel Informatie Centrum. <http://www.knmp.nl/downloads/producten-diensten/farmacotherapie/handleiding-substitutie>.

www.knmp.nl/downloads/producten-diensten/farmacotherapie/handleiding-substitutie.

Marson AG, Al-Kharusi AM, Alwaidh M et al. (2007a) The SANAD study of effectiveness of valproate, lamotrigine, or topiramate for generalised and unclassifiable epilepsy: An unblinded randomised controlled trial. *Lancet* 24;369(9566):1016-26.

Marson AG, Al-Kharusi AM, Alwaidh M et al. (2007b) The SANAD study of effectiveness of carbamazepine, gabapentin, lamotrigine, oxcarbazepine, or topiramate for treatment of partial epilepsy: An unblinded randomised controlled trial. *Lancet* 24;369(9566):1000-15.

NICE (National Institute for Health and Clinical Excellence) (2012) *The epilepsies: The diagnosis and management of the epilepsies in adults and children in primary and secondary care*. London: NICE.

Door: Vincent Roelfsema (vroelfsema@gmail.com), kinderneurologie, Sint Franciscus Gasthuis, Rotterdam en Joost Nicolai, kinderneurologie, Maastricht Universitair Medisch Centrum+.

Epilepsiesyndromen bij kinderen; het Panayiotopoulos syndroom

Recent is de nieuwe Nederlandse richtlijn Epilepsie verschenen. In de richtlijn is de module 'epilepsiesyndromen bij kinderen' anders van opzet dan in de richtlijn uit 2006. Wij presenteren een casus waarbij de behandeling van een kind besproken wordt vanuit de hier besproken literatuur en vanuit de conclusies en aanbevelingen van de nieuwe richtlijn.

Ziektegeschiedenis

Een 3-jarige jongen heeft sinds juli 2012 driemaal een aanval gehad. De aanvallen hadden een identiek verloop en kwamen met een interval van 1 tot 2 maanden. Moeder beschrijft de aanval als volgt: hij komt naar haar toe en zegt dat hij zich niet lekker voelt. Vervolgens wordt hij slap, trekt wit weg, krijgt blauwe lippen en wordt klam. Moeder vertelt dat hij dan wel reageert op aanspreken en probeert zijn ogen te openen. Hierbij staart hij in de verte. Er zijn geen trekkingen en geen tongbeet of urineverlies. Een aanval duurt ongeveer 10 minuten. Daarna blijft hij echter nog zeker een uur moe en klaagt over hoofd- en buikpijn. Vervolgens is hij weer de oude. Hij heeft geen koorts.

De voorgeschiedenis vermeldt geen bijzonderheden en de ontwikkeling verliep normaal. De ouders zijn van Turkse

origine en niet consanguin. Moeder heeft eenmalig een syncope na bloedprikken doorgemaakt. Er komt geen epilepsie voor in de familie, ook geen koortsconvulsies, cardiale problemen of plotselinge hartdood.

Bij onderzoek op de spoedeisende hulp na de derde aanval wordt een niet-zieke, angstige jongen gezien, zonder koorts en met normale cardiorespiratoire parameters. Bij algemeen lichamelijk en neurologisch onderzoek worden geen afwijkingen gevonden. Differentiaal diagnostisch wordt gedacht aan een syncope (vasovagaal bij buikpijn dan wel cardiaal) of een epileptische aanval. Het ECG is normaal. Bloedonderzoek toont een normaal glucose, elektrolyten en bloedbeeld.

Het enige dagen later verrichte EEG toont een occipitaal

ritme van 7 tot 9 Hz. Epileptiforme activiteit in de vorm van piekgolven komt voornamelijk links occipitaal voor. Hyperventilatie toont geen evidente veranderingen. Bij fotostimulatie wordt beiderzijds een respons gezien. Tijdens het EEG doen zich geen klinische verschijnselen voor. Bij evaluatie door de kinderneuroloog wordt geconcludeerd dat de aanvallen passen bij een vorm van epilepsie, het ‘Panayiotopoulos syndroom’. Er wordt besloten geen beeldvorming te verrichten en geen anti-epileptica te starten gezien de lage aanvalsfrequentie. Wel wordt een plan gemaakt voor aanvalsbehandeling.

Bespreking: aanpak volgens de richtlijn

Panayiotopoulos syndroom (PS) is een relatief frequent voorkomend epilepsiesyndroom met een debuutleeftijd tussen de drie en zes jaar, maar de spreiding is groot. Bij 6 procent van de kinderen van 1 tot 14 jaar met één of meer non-febriële epileptische aanvallen gaat het om PS en bij zelfs 13 procent van de kinderen van 3 tot 6 jaar.

PS is een lokalisatiegebonden vorm van epilepsie. Het merendeel van de aanvallen treedt op in slaap of bij het ontwakken. Aanvallen met autonome verschijnselen zijn kenmerkend voor de diagnose. Bij een recent onderzoek werden bij 77 procent van de patiënten verschijnselen van braken, bleekheid of blozen gevonden (Specchio et al., 2010). Daarnaast kunnen mydriasis en veranderingen in hartritme, ademhaling en temperatuur voorkomen.

Kenmerkend is dat de epileptische aanvallen, indien onbehandeld, vaak lang duren, bij meer dan de helft van de aanvallen zelfs langer dan 30 minuten. De meeste patiënten hebben 1-5 aanvallen. Slechts een derde van de patiënten heeft meer dan 5 aanvallen.

PS is door de International League Against Epilepsy (ILAE) voorgesteld als formele naam. Eerdere beschrijvende termen als ‘benigne epilepsie met occipitale pieken’ zijn verlaten. De EEG afwijkingen zijn veel meer multifocaal en het aanwezig zijn van occipitale EEG afwijkingen is geen voorwaarde. Daardoor is de oude term ‘benigne epilepsie met occipitale pieken’ misleidend met betrekking tot de diagnose, lokalisatie en pathofysiologie van PS.

Medicamenteuze behandeling

Profylaxe/ anti-epileptica:

De nieuwe richtlijn geeft antwoord op de vraag ‘Is medicamenteuze behandeling bij kinderen met het PS geïndiceerd?’

Op basis van de afweging dat 1) ongeveer 60 procent van de kinderen met PS niet aanvalsvrij zal zijn na behandeling met anti-epileptica en 2) het merendeel van de kinderen

met het PS slechts één of hooguit enkele aanvallen krijgt, wordt de volgende aanbeveling gedaan: ‘Overweeg deze groep kinderen geen anti-epileptica te geven. Overweeg behandeling van kinderen met een PS bij frequente aanvallen.’

Hierbij is gekozen voor de woordkeuze ‘overweeg’ omdat het wetenschappelijk bewijs voor de aanbeveling laag is omdat het gebaseerd is op slechts één retrospectieve studie van 93 kinderen (Specchio et al., 2010).

De huidige aanbeveling is anders dan die in de 2006 richtlijn (zie pagina 14 in de richtlijn 2006). Hier staat: ‘Wanneer zich twee of meer aanvallen binnen één jaar, of één status epilepticus, hebben voorgedaan wordt veelal gestart met behandeling.’ En vervolgens stond in de uitleg dat ‘Bij kinderen met sporadische en gegeneraliseerde insulden of goedaardige, lokalisatiegebonden vormen van epilepsie een afwachtend beleid een reële optie is.’ Daarbij zou het aan de behandelaar zijn geweest of deze zich door de eerste zin had laten leiden en derhalve was gestart met medicatie na de tweede aanval, of de aanvallen als passend bij een goedaardige, lokalisatiegebonden vormen van epilepsie had herkend en een afwachtend beleid had gevoerd.

In de richtlijn wordt de vraag ‘Wat is de eerste keus qua medicamenteuze behandeling?’ uitgewerkt. Op basis van de conclusie dat de effectiviteit van anti-epileptica bij kinderen met een PS aannemelijk maar niet bewezen is, wordt de volgende aanbeveling gedaan: ‘Indien voor medicamenteuze behandeling van een kind met een PS wordt gekozen, is carbamazepine, lamotrigine, oxcarbazepine of valproaat te overwegen’.

De eerstekeuze medicatie is gelijk aan de in de 2006 richtlijn voorgestelde keuze (zie pagina 15 hoofdstuk 5.2.3 van de richtlijn 2006). Ook hier is voor de aanbeveling ‘overwegen’ gekozen gezien de geringe mate van bewijs.

Conclusie

PS is een epilepsiesyndroom op de kinderleeftijd met epileptische aanvallen met autonome verschijnselen. Het heeft een uitstekende prognose met betrekking tot remissie. Enkele recidiefaanvallen, ondanks adequate medicatie, kunnen passen bij het syndroom.

Referenties

Specchio N, Trivisano M, Di Ciommo V et al. (2010) Panayiotopoulos syndrome: a clinical, EEG, and neuropsychological study of 93 consecutive patients. *Epilepsia* 51(10):2098-107.

Immunologie onder de loep

Bij patiënten met epileptische aanvallen in combinatie met een cognitieve stoornis en/of psychiatrische stoornis waar geen verklarende afwijking voor is gevonden, wordt steeds vaker aan een onderliggende auto-immuun aandoening gedacht. Aan de hand van de ziektegeschiedenis van een 34-jarige vrouw wordt geïllustreerd wat de rol van het immuunsysteem kan zijn en wordt nader ingegaan op de adviezen van de richtlijn Epilepsie.

In de laatste jaren zijn er verschillende nieuwe auto-immuun encefalitiden (AIE) beschreven, gerelateerd aan antistoffen tegen membraanreceptoren. Bij deze aandoeningen komen vaak epileptische insulten voor of is er sprake van een status epilepticus. De beschrijving van patiënten met voornamelijk epilepsie, al of niet voorkomend met (lichte) andere neurologische symptomen, heeft de interesse gewekt van epileptologen en neurologen. AIE reageren op immunotherapie, terwijl zij vaak refractair zijn voor behandeling met anti-epileptica alleen. Daarnaast hebben deze patiënten een relatief goede prognose, waarbij de immunotherapie vaak tot gevolg had dat de aanvalsfrequentie sterk afnam of dat de patiënt zelfs aanvalsvrij werd. Onderstaande casus sluit hierbij aan.

Casus

De casus betreft een 34-jarige verpleegkundige met farmacotherapie resistente epilepsie op basis van een corticale dysplasie links frontotemporaal (figuur 1, pagina 13). Haar epilepsie debuteerde op 24-jarige leeftijd. Zij had elementair partiële aanvallen waarbij tintelingen in rechter wijsvinger en rechterduim en trekkingen in het gelaat waarbij rechter mondhoek of voorhoofd opgetrokken werd. Soms breidden deze aanvallen zich uit tot een tonisch-clonische aanval. In de beste periode had patiënte twee tot vier partiële aanvallen per dag. In de slechtste periode had zij er honderden per dag. Tonisch-clonische aanvallen kwamen ongeveer één keer per maand voor. Haar voorgeschiedenis was blanco; er kwam geen epilepsie in de familie voor.

Er werd aanvullend onderzoek verricht. In het interictale EEG werd geen epileptische activiteit gezien. Tijdens de slaap werden voortdurende trekkinkjes in het gelaat gezien waarbij de mondhoek en/of het voorhoofd werden opgetrokken. De spieractiviteit werd herhaaldelijk voorafgegaan door een korte desynchronisatie in het frontocentrale gebied soms links wat meer uitgesproken dan rechts. Tijdens de remslaap namen de trekkingen sterk af. Ook na uitbreiding van het aantal elektroden werd geen duidelijk

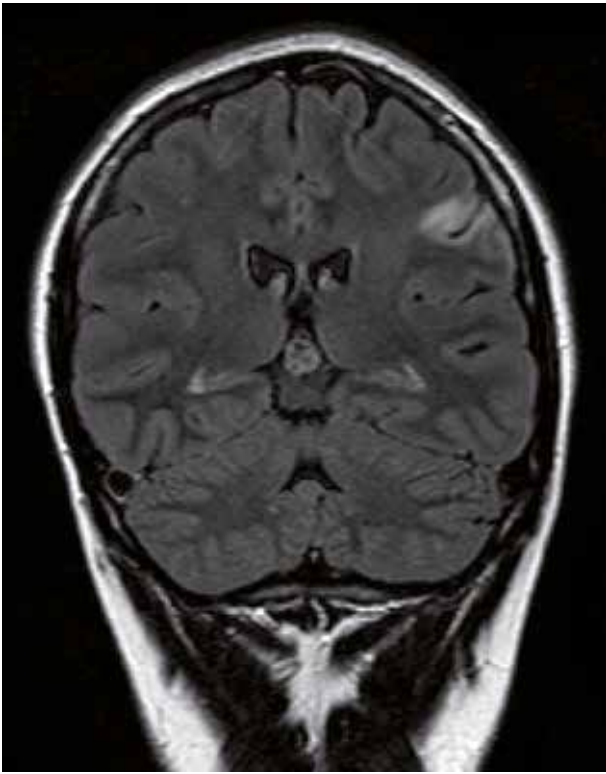
focus gevonden. Bij MRI-onderzoek van de hersenen werd een dysplasie links in de centrale windingen gezien ter plaatse van de corticale representatie van het aangezicht grenzend aan de corticale representatie van de hand.

Patiënte werd in verband met de aanhoudende aanvallen geopereerd. De dysplasie kon volledig worden verwijderd en bij pathologisch anatomisch onderzoek (PA) werd bevestigd dat er sprake was van een dysplasie. Nadien bleef zij helaas toch vijf tot tien elementair partiële aanvallen per dag houden. De frequentie van de aanvallen nam niet af na toediening van anti-epileptica. Rondom de menstruatie en in periodes van spanning nam de frequentie verder toe en deden zich ook tonisch-clonische aanvallen voor. De aanvallen konden ook uitgelokt worden door lokale prikkeling (tandenpoetsen en dergelijke).

Twee jaar na de operatie ontwikkelde patiënte diabetes mellitus type 1. Ook was gedurende enige tijd sprake van een verminderde schildklierwerking waarvoor tijdelijke suppletie. Vanwege de relatie diabetes mellitus en epilepsie werd onderzoek gedaan naar auto-immuun antilichamen. De uitslagen van het aanvullende laboratoriumonderzoek waren: anti-NMDA receptor antistoffen negatief, anti-Yo antistoffen negatief, anti-Hu antistoffen negatief, anti-Ri antistoffen negatief, anti-VGKC complex antistoffen negatief, anti-GAD antistoffen meer dan 1000 u/m;, dat wil zeggen sterk positief. Patiënte werd behandeld met intraveneuze immuunglobulines (IVIG). Sindsdien zijn haar aanvallen in frequentie afgenomen. Zij heeft nu enkel nog elementair partiële aanvallen na provocatie (spanning, menstruatie). Zij heeft tot op heden geen tonisch-clonische aanvallen meer gehad.

Immunologische problematiek

De verhoogde interesse voor immunologische problematiek als oorzaak van onbegrepen epilepsie heeft geleid tot opname van een specifieke paragraaf in de nieuwe epilepsie richtlijn. Deze richtlijn geeft de aanbeveling 'het bepalen van (paraneoplastische) antilichamen bij



Figuur 1 Afbeelding van de hersenen (coronale doorsnede) die preoperatief (links) en postoperatief (rechts) werd gemaakt met behulp van een 3T MRI scanner.

therapieresistente epilepsie zonder aanwijsbare oorzaak of epilepsie in combinatie met cognitieve en/of neuropsychiatrische verschijnselen zonder aanwijsbare oorzaak' te overwegen. Deze paragraaf roept enkele vragen op, zoals:

1. Wanneer moet je testen op antistoffen?
2. Als je test op antistoffen, welke antistoffen vraag je aan?
3. Test je de antistoffen in serum of in liquor?
4. Als een test op antistoffen 'positief' is, wat betekent dit?
5. Hoe behandel je en hoe lang behandel je?

1. Wanneer moet je testen op antistoffen?

De frequentie van het voorkomen van antistoffen bij epilepsie is onbekend. De vraag welke patiënten met name at risk zijn is eveneens nog onbeantwoord. Hoewel er enkele (kleinere) studies zijn geweest naar de aanwezigheid van een enkele antistof, vooral GAD, is de enige studie die hier enigszins een antwoord op probeert te geven de studie van Brenner et al. (2013). Hierin werden 416 patiënten getest op de aanwezigheid van verscheidene antistoffen (VGKC-complex [LGI1, Caspr2], NMDAR, GAD en de Glycine-receptor [GlyR]). Van deze 416 patiënten was bij 144 patiënten een oorzaak voor de epilepsie bekend, bij 176 geen oorzaak bekend, en werden van 96 patiënten geen gegevens verstrekt. Algemeen wordt aangenomen dat in de eerste categorie de aanwezigheid van een AIE veel minder waarschijnlijk is. In de totale groep waren 46 patiënten met een antistof aanwezig (20 VGKC-complex [1 LGI1+, 0 Caspr2+], 7 GAD, 7 NMDAR,

11 GlyR en 1 VGKC&GlyR; 11 procent). Mede op basis van dit onderzoek wordt in richtlijnen (expert opinion) gesteld dat antistofbepaling overwogen dient te worden indien er geen bekende oorzaak is voor de epilepsie plus in ieder geval één van de volgende criteria (Suleiman et al., 2013):

- bijkomende (lichte) neuropsychiatrische symptomen die passen bij een (limbische) encefalitis, zoals geheugenstoornissen, gedragsveranderingen, bewegingsstoornissen)
- afwijkingen bij neurologisch onderzoek (buiten post-ictale verschijnselen)
- andere auto-immuunziekten (zoals MG, diabetes mellitus of schildklierlijden)
- afwijkingen bij aanvullend onderzoek (MRI afwijkingen passend bij AIE, mn op FLAIR/T2; verhoogd celgetal, totaal eiwit of de aanwezigheid van oligoclonale banden in de liquor)

Zelf zouden wij daar nog aan willen toevoegen: typische EEG-afwijkingen, die passen bij AIE: extreme delta brush patroon, zoals gezien wordt bij anti-NMDAR encefalitis of tonische aanvallen/faciobrachiocrurale dystone aanvallen met EEG-correlaat, zoals wordt gezien bij LGI1-encefalitis (Schmitt et al., 2012) (Andrade et al., 2011).

Hierbij dient opgemerkt te worden dat in de besproken casus noch met deze richtlijnen, noch volgens de immunologie paragraaf, antistoffen dienden te worden bepaald.

Hoewel er een aanvullende auto-immuunziekte was (diabetes mellitus), was er ook sprake van een bekende oorzaak (de pathologisch bewezen corticale dysplasie). Overigens waren de antistoffen die infrequent gevonden werden, in aanvulling op een bekende structurele/metabole oorzaak, in drie van de vier gevallen GAD-antistoffen. De aanvragende arts dient dan ook geprezen te worden voor het ‘denken buiten de geijkte kaders’.

2. Als je test op antistoffen, welke antistoffen vraag je aan?

De antistoffen die geassocieerd zijn met epilepsie zijn NMDAR, VGKC-complex (LGI1, Caspr2), GAD, AMPA-receptoren en de GABA_B-receptor. In de bovenstaande studie van Brenner et al. (2013) worden ook GlyR antistoffen gevonden, terwijl de immunologie richtlijn ook nog klassieke paraneoplastische antistoffen (Hu, Ma2 etc) benoemt. Deze laatste categorie lijken ons alleen zinvol bij aanvullende klinische verschijnselen passend bij een paraneoplastisch neurologisch syndroom, dan wel een bekende maligniteit.

3. Test je de antistoffen in serum of in liquor?

Er is al enkele jaren een debat gaande of antistoftesten betrouwbaarder zijn in serum of in liquor. De VGKC-test (een radioimmuno assay, RIA) kon alleen in serum worden verricht en daarom lag de nadruk op testen in serum. Daar de sensitiviteit en specificiteit hoger is in liquor voor zowel NMDAR⁵ als GABA_BR⁶ en daar er twijfels zijn gerezen over de betrouwbaarheid van de VGKC-test (zie hieronder) is de focus nu weer aan het verschuiven naar testen van de liquor. Screening op antistoffen is een goed begin en goed verdedigbaar, maar een positieve uitslag dient bij een gefragmenteerd, niet geheel typisch klinisch beeld (zoals bijvoorbeeld geïsoleerde epileptische aanvallen) geïsoleerd te worden in liquor om vals-positieve uitslagen te vermijden. Ook dient men zich er van bewust te zijn dat mogelijk enkele patiënten op deze manier gemist worden (sensitiviteit serum voor NMDAR 86 procent, voor GABA_BR in een kleine studie slechts 67 procent). Bij reële verdenking dient ook hier aanvullende liquordiagnostiek verricht te worden. Indien mogelijk is het verstandig liquor- en serumdiagnostiek te combineren.

4. Als een antistof ‘positief’ is, wat betekent dit?

Patiënten met NMDAR, AMPAR en GABA_BR-antistoffen hebben frequent epileptische aanvallen en deze testen zijn robuust en betrouwbaar, mits goed uitgevoerd. GAD-antistoffen komen ook voor bij patiënten met diabetes mellitus en bij gezonde controles, maar hoge titers vind je bij hen zelden; bij de casus patiënt waren de titers echter hoog (>1000 U/ml) en deze zijn vrijwel zonder uitzondering geassocieerd met neurologische klachten, zoals stiff person syndrome, ataxie of epilepsie (Saiz et al., 2008).

Hoewel de precieze rol van GAD-antistoffen onduidelijk is, zijn er bewijzen voor zowel T-cel- als antistof-gemedieerde effecten in deze aandoening. Ook komen GAD-antistoffen vaak voor samen met andere antistoffen, zoals GABA_BR-antistoffen. GlyR-antistoffen werden beschreven in 12 patiënten in de studie van Brenner, maar vreemd genoeg zijn insulinen nauwelijks gevonden als onderdeel van het karakteristiek klinische beeld van patiënten met GlyR-antistoffen, namelijk progressieve encephalomyelitis met rigiditeit en myoclonus, PERM, of stiff person syndroom (McKeon et al., 2013). De precieze aard van deze positieve uitslagen is dan ook niet duidelijk. De rol van anti-VGKC-antistoffen is controversieel. Als de positieve VGKC-test berust op de aanwezigheid van LGI1 of Caspr2-antistoffen is er geen twijfel. Deze antistoffen zijn gelieerd aan limbische encefalitis en (vrijwel zeker) pathogeen. Een dilemma ontstaat als de VGKC-test positief is (zelfs bij een hoge titer), maar LGI1 en Caspr2 beiden negatief testen. Eigenlijk weet men niet waar deze uitslag op wijst; het is onbekend of het een antistof betreft, of deze antistof dan tegen neuronale weefsels gericht is, kortom of het een antistof-gemedieerde, ja zelfs een immuungemedieerde aandoening betreft. Dit kan zeer wel een vals-positieve uitslag zijn en het bewijs voor een effect van immunosuppressieve therapie is flinterdun, als al aanwezig.

5. Hoe behandel je en hoe lang behandel je?

Eventuele behandeling is afhankelijk van de betreffende antistof. De immunologie richtlijn zegt hierover: ‘Overweeg behandeling met immuuntherapie (prednison, intraveneus immuunglobulines, plasmaferese) bij een snel progressieve therapieresistente epilepsie zonder aanwijsbare oorzaak of epilepsie met klinische verschijnselen van limbische encefalitis of een paraneoplastisch syndroom zonder aanwijsbare oorzaak’.

Voor NMDAR, LGI1, Caspr2, AMPAR en GABA_BR lijkt de relapse kans laag en lijkt het dat een relatief kortdurende behandeling vaak voldoende zou moeten zijn. Waarschijnlijk is methylprednisonolon pulstherapie, al of niet gecombineerd met IVIG, zo nodig enkele malen eenmaal per maand te herhalen een goede keus. Voor NMDAR is bij therapieresistente klasse 3 bewijs voor een aanvullend effect van rituximab en/of cyclofosfamide. Ook bij frequente relapses is dit voor NMDAR een goede aanvulling; een fors verlaagde relapse kans is na deze behandeling aangetoond (Titulaer et al., 2013). Voor de andere antistoffen is dit onbekend.

Het effect van behandeling op de epilepsie bij GAD-antistoffen lijkt wisselender en soms minder permanent. De terugkeer van epileptische aanvallen werd ook bij onze patiënt gezien. Langdurige IVIG-behandeling, zoals in de casus, is een weinig aantrekkelijk vooruitzicht, met betrek-

king tot het kostenperspectief. Bewijs voor alternatieve opties is echter slechts anekdotisch. Azathioprine is geoperd in enkele patiënten (Falip et al., 2012). Mycophenolaat mofetil wordt voor langdurige immuunsuppressie in andere auto-immuunziekten gebruikt en zou een overweging kunnen zijn. Daar een effect van deze medicatie pas na enkele maanden optreedt, dient tot die tijd IVIG gecontinueerd te worden en kunnen na enkele giften de tussenpozen tussen de giften langzaam worden verhoogd en, indien mogelijk, uitgesloten.

Bij antistoffen met onduidelijkere origine (VGKC-complexpositief, maar LGI1- en Caspr2-negatief en GlyR-antistoffen) ontbreekt bewijs voor een effect van immunotherapie. Dit kan desalniettemin overwogen worden toch te geven; echter, er dient dan vooraf een hard, objectief doel gesteld te worden (bijv een aanvalsreductie van >50 procent) en voorafgaand aan de behandeling dient de aanvalsfrequentie stabiel of stijgende te zijn; deze eisen zijn noodzakelijk om een werkelijk medicatie-effect te onderscheiden van een subjectief effect of van het natuurlijke beloop.

Conclusie

Tot slot is het van belang te vermelden dat er nog zeer veel vragen ten aanzien van geïsoleerde epilepsie in het kader van AIE onvoldoende beantwoord kunnen worden. Daarom is de ACES studie (Antibodies Causing Epilepsy Syndromes), een prospectieve cohort-studie opgezet, geïnitieerd door het Erasmus MC (Dr. Maarten Titulaer/Prof. Peter Sillevius Smitt) in samenwerking met SEIN Heemstede (Dr. Roland Thijs) en Kempenhaeghe (Drs. Inge Gommans en Dr. Marian Majoie). De studie is medegefinancierd door een subsidie van het Epilepsiefonds en een Erasmus MC fellowship. De studie moet antwoord geven op de vraag wat de frequentie is van deze antistoffen in patiënten met epilepsie, wat de bijbehorende klinische beelden zijn en bij welke patiënten antistoffen bepaald moeten worden. Daarnaast willen we achterhalen wat het effect is van im-

munosuppressieve behandeling en wat de duur van deze behandeling moet zijn. Als laatste willen we onderzoeken of er nog nieuwe, onbekende, specifiek aan epilepsie gerelateerde antistoffen gevonden kunnen worden.

Referenties

- Andrade DM, Tai P, Dalmau J et al. (2011) Tonic seizures: a diagnostic clue of anti-LGI1 encephalitis? *Neurology* 76:1355-1357.
- Brenner T, Sills GJ, Hart Y et al. (2013) Prevalence of neurologic autoantibodies in cohorts of patients with new and established epilepsy. *Epilepsia* 54:1028-1035.
- Falip M, Carreno M, Miro J et al. (2012) Prevalence and immunological spectrum of temporal lobe epilepsy with glutamic acid decarboxylase antibodies. *Eur J Neurol* 19:827-833.
- Höftberger R, Titulaer MJ, Sabater L et al. (2013) Encephalitis and GABAB receptor antibodies: novel findings in a new case series of 20 patients. *Neurology* 81(17):1500-6.
- McKeon A, Martinez-Hernandez E, Lancaster E, et al. (2013) Glycine receptor autoimmune spectrum with stiff-man syndrome phenotype. *JAMA Neurol* 70:44-50.
- Saiz A, Blanco Y, Sabater L et al. (2008) Spectrum of neurological syndromes associated with glutamic acid decarboxylase antibodies: diagnostic clues for this association. *Brain* 131:2553-2563.
- Schmitt SE, Pargeon K, Frechette ES et al. (2012) Extreme delta brush: a unique EEG pattern in adults with anti-NMDA receptor encephalitis. *Neurology* 79:1094-1100.
- Suleiman J, Brilot F, Lang B et al. (2013) Autoimmune epilepsy in children: case series and proposed guidelines for identification. *Epilepsia* 54:1036-1045.
- Titulaer MJ, McCracken L, Gabilondo I et al. (2013) Treatment and prognostic factors for long-term outcome in patients with anti-NMDA receptor encephalitis: an observational cohort study. *Lancet Neurology* 12:157-165.



Nederlandse Liga tegen Epilepsie



Epilepsiefonds
De Macht van het Kleine

SWO Midwintermeeting 2014

Theme: **Status epilepticus: basic mechanisms and therapy**

Date: **14th of February 2014** in the Academic Medical Center, Meibergdreef 9, Amsterdam.

Registration (free) and abstract submission by email: e.a.vanvliet@uva.nl. or visit www.epilepsieliga.nl.

Submission and registration deadline 14th of January 2014. We are looking forward to seeing you in Amsterdam!

Psychogene niet-epileptische aanvallen

Psychogene niet-epileptische aanvallen zijn aanvallen die veroorzaakt worden door psychosociale factoren en niet door een neurofysiologische afwijking zoals bij epilepsie. De aanvallen kunnen er hetzelfde uitzien als epileptische aanvallen. De diagnose dient in twee fases te worden gesteld; eerst dient een somatische oorzaak te worden uitgesloten, waarna van invloed zijnde psychosociale factoren kunnen worden opgespoord. De behandeling van psychogene niet-epileptische aanvallen bestaat uit ten eerste psycho-educatie en vervolgens aanpak van onderliggende factoren in samenspraak met de patiënt. Multidisciplinaire behandeling is van groot belang.

Psychogene niet-epileptische aanvallen (PNEA), in het Engels *psychogenic non-epileptic seizures* (PNES), zijn aanvalsgewijze veranderingen van bewustzijn, gedrag en/of neurologische verschijnselen (zoals bewegingen, sensaties en gevoelens), die vaak veel gelijkenis vertonen met epileptische aanvallen (Reuber & Elger, 2003). De oorzaak van de aanvallen is echter anders. Bij PNEA wordt nooit een elektrofysiologische correlaat waargenomen die de verschijnselen kan verklaren. Psychosociale factoren spelen een rol bij het ontstaan en blijven bestaan van de aanvallen (Bodde et al., 2009a). PNEA zijn geen simulatie, daarom is de term psychogene pseudo epileptische aanvallen een minder gelukkige omdat pseudo geïnterpreteerd kan worden als ‘niet echt’ en daarmee de indruk kan geven dat er wel sprake is van simulatie. De reden dat in de richtlijn epilepsie ook PNEA wordt besproken is de semiologische gelijkenis die kan bestaan. Beide aanvalsvormen kunnen tegelijkertijd voorkomen. Het is dan ook belangrijk om te kunnen differentiëren tussen PNEA en epilepsie. Vanuit het uitsluiten van de diagnose epilepsie volgt het onderzoeken van de mogelijkheid van PNEA vaak als praktisch vervolg.

Diagnose lastig

De diagnose PNEA is lastig te stellen en deze wordt nog lastiger als epilepsie en PNEA tegelijkertijd voorkomen, hetgeen relatief vaak gebeurt. Men moet zich daarbij dan ook realiseren dat men de diagnose moet koppelen aan het aanvalsbeeld van de patiënt. Om de diagnose (zo zeker mogelijk) te stellen zijn twee fases noodzakelijk.

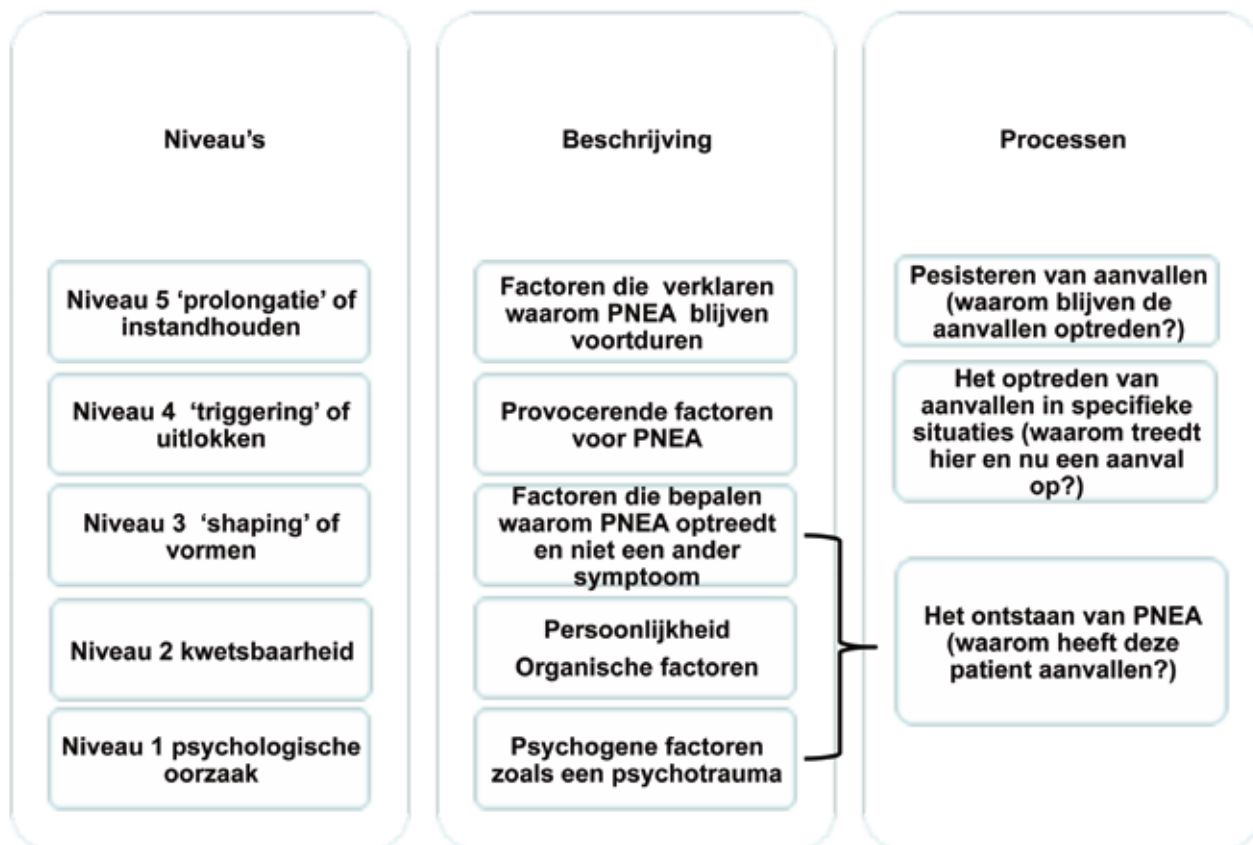
1. Ten eerste dient epilepsie (in praktische zin) uitgesloten te worden, en ook andere organische oorzaken mogen geen verklaring voor de aanvallen zijn. Als de patiënt meerdere aanvalsbeelden heeft moet de diagnose voor ieder aanvalsbeeld afzonderlijk worden gesteld. Afhankelijk van het aanvalstype kan men

soms op grond van de anamnese al tot de slotsom komen, maar meestal is uitvoeriger onderzoek met EEG en/of video-EEG tijdens een aanval noodzakelijk om voldoende zekerheid te krijgen. Helaas ontbreekt een gouden standaard om PNEA aan te tonen (Iriarte et al., 2003). Er zijn geen karakteristieke symptomen die exclusief pleiten voor PNEA dan wel voor epilepsie. Wel is het zo dat sommige verschijnselen in combinatie met elkaar wat vaker voorkomen bij PNEA of bij epilepsie (Bodde 2009a), maar dit heeft voor de klinische praktijk helaas geen diagnostische waarde. Er worden in de richtlijn dan ook geen symptomen die meer passen bij PNEA of bij epilepsie genoemd. Zeer recentelijk is er een overzichtartikel vanuit een ILAE werkgroep verschenen (LaFrance et al., 2013). Daaruit blijkt eens te meer dat het geheel van anamnese, aanvalsbeschrijving op basis van video-EEG onderzoek en aanvullend onderzoek de diagnose bepaald.

2. Het tweede deel van de diagnostiek vindt plaats in combinatie met het begin van de behandeling. In deze fase wordt gekeken of er psychologische en/of psychosociale factoren kunnen worden opgespoord, die een verklaring kunnen zijn van de problematiek van de patiënt (Bodde et al., 2009a, Bodde et al., 2009b). Er worden vijf verschillende niveau's onderscheiden van factoren en mechanismen, die een rol kunnen spelen bij het ontstaan, uitlokken en voortbestaan van PNEA (figuur 1, pagina 17). PNEA is dus geen op zichzelf staande entiteit, maar veeleer een complex van symptomen, dat veroorzaakt wordt door andere onderliggende problemen. Dit blijkt ook uit de indeling van PNEA in de diverse psychiatrische classificatiesystemen, zoals de DSM-IV.

Richtlijn voor behandeling

Een goede uitleg van de diagnose is het begin van een juiste behandeling. Hiervoor zijn diverse protocollen beschikbaar, die ook rekening houden met de psychosociale omgeving



Figuur 1 Diagnostisch model van psychogene factoren die betrokken zijn bij psychogene niet-epileptische aanvallen.

van de patiënt (Reuber et al., 2002). Gebleken is dat als de neuroloog, die de diagnose epilepsie uitsluit, dit goed bespreekt, dit de acceptatie door de patiënt vergroot. Ook zijn er aanwijzingen dat tenminste 10 procent van de patiënten aanvalsvrij wordt, wanneer de diagnose PNEA duidelijk gesteld en gecommuniceerd wordt (Bodde et al., 2007). Daarnaast geldt dat PNEA niet bij alle professionals goed bekend is. Om te voorkomen dat de patiënt onterecht wordt door- of terugverwezen dient de behandelend neuroloog ook de andere betrokken behandelaars uitleg te geven over het niet-epileptisch zijn van de aanvallen. De richtlijnen commissie acht deze goede uitleg als eerste interventie dermate belangrijk dat dit geleid heeft tot een aanbeveling.

Voor neurologen is het belangrijk zich te realiseren dat in het algemeen de diagnose PNEA laat gesteld wordt. Vaak gebeurt dat pas nadat de patiënt de diagnose epilepsie al te horen heeft gekregen. Gemiddeld is de tijd tussen het begin van de aanvallen en stellen van de diagnose zes jaar. Een proefbehandeling met anti-epileptische medicatie heeft geen zin voor het stellen van de diagnose, omdat ook epilepsie niet altijd op anti-epileptica reageert. Ook kan spontaan of door het placebo effect een (tijdelijke) verbetering van de aanvalsfrequentie bij PNEA optreden. Bovendien kan het toedienen van anti-epileptische medicatie onbedoeld de medische attributie van de PNEA patiënt versterken. De patiënt vermoedt dat toch sprake moet

zijn van een organische aandoening, waarvoor medicatie blijkbaar geïndiceerd is.

Bij aanmelding voor spoedeisende hulp van een (onbekende) patiënt met aanvallen moet rekening gehouden worden met PNEA, zeker als de aanvallen langdurig zijn en niet reageren op toedienen van anti-epileptica. Het gebeurt helaas niet zelden dat een reeds met PNEA gediagnosticeerde patiënt vanwege een langdurige aanval met anti-epileptica wordt behandeld en op Intensive Care wordt opgenomen, in de veronderstelling dat er sprake is van een status epilepticus (Krumholz et al., 1983). Bij twijfel kan een EEG tijdens een aanval vaak uitkomst bieden.

Nadat de diagnose PNEA is gesteld is veel minder betrokkenheid van de neuroloog noodzakelijk en zijn vooral de psycholoog, systeemtherapeut en andere betrokkenen zoals een maatschappelijk werker aan zet. Hierbij is ook de inbreng van de huisarts als coördinator van groot belang. Het is essentieel dat de patiënt met PNEA mede verantwoordelijkheid neemt en actief participeert in de vervolgstappen die in de behandeling gezet worden, bijvoorbeeld door de patiënt keuzemogelijkheden aan te bieden. Goede psycho-educatie is vooral ook noodzakelijk om een patiënt te kunnen motiveren voor andere diagnostiek en behandeling dan de medische behandeling, die zij vaak zelf voor ogen hadden.

Wetenswaardigheden

- De diagnose PNEA wordt in twee fasen gesteld. Fase 1: uitsluiten van epilepsie en andere organische aandoeningen. Fase 2: het vinden van psychosociale aspecten als (waarschijnlijke) verklaringsfactoren.
- PNEA komt vaker voor dan gedacht.
- PNEA zijn echte aanvallen.
- Goede uitleg van wat er niet aan de hand is, maar vooral ook van wat er wel aan de hand is, is essentieel.
- PNEA en epilepsie kunnen niet aangetoond of uitgesloten worden op basis van effect van anti-epileptische medicatie.
- PNEA behandeling bestaat uit ten eerste psycho-educatie en vervolgens aanpak van onderliggende factoren. Multidisciplinaire behandeling is van groot belang.

De gespecialiseerde epilepsiezorg kan goed bijdragen om de (niet epileptische) aanvallen verder te kaderen en te proberen de patiënt op het juiste diagnostische en therapeutische spoor te zetten. Voor de behandeling van de psychosociale problematiek die samenhangt met PNEA is niet alleen de neuroloog, maar een multidisciplinair behandelteam verantwoordelijk. Vooral nog ontbreekt een wetenschappelijk bewijs voor het aanbevelen van een specifieke behandeling (Baker et al., 2007). Er is echter wel enige ontwikkeling in deze. LaFrance et al. (2010) beschrijven een positief effect door behandeling met sertraline en Goldstein et al. (2010) beschrijven positieve effecten van cognitieve gedragstherapie, maar de resultaten van de beschreven studies zijn onvoldoende onderbouwd om direct tot aanbevelingen te komen. Reguliere behandeling van de onderliggende problematiek is naast kadering van de aanvallen op dit moment de belangrijkste vervolgstap.

Conclusie

Het diagnosticeren en behandelen van patiënten met psychogene niet-epileptische aanvallen is een uiterst delicaat proces. In zowel de diagnostiek als de behandeling is een afgewogen multidisciplinaire benadering zeer wenselijk. Het stellen van de diagnose zal zoals gezegd in eerste instantie door de neuroloog en later door een multidisciplinair diagnostisch team met onder andere klinisch psycholoog en maatschappelijk werker dienen te gebeuren. In de vervolgbehandeling is een centrale coördinerende rol weggelegd voor de huisarts. Samenwerking met andere instellingen voor behandeling van de onderliggende problematiek is essentieel.

Referenties

- Baker GA, Brooks JL, Goodfellow L et al. (2007) Treatments for non-epileptic attack disorder. *Cochrane Database Syst Rev.* 24(1):CD006370.
- Bodde NMG, Janssen AM, Theuns C et al. (2007) Factors

involved in the long-term prognosis of psychogenic nonepileptic seizures. *Journal of Psychosomatic Research* 62:545-551.

- Bodde NMG, Brooks JL, Baker GA et al. (2009a) Psychogenic non-epileptic seizures – Diagnostic issues: A critical review. *Clinical Neurology and Neurosurgery* 111:1-9.
- Bodde NMG, Brooks JL, Baker GA et al. (2009b) Psychogenic non-epileptic seizures – Definition, etiology, treatment and prognostic issues: A critical review. *Seizure* 18:543-553.
- Goldstein LH, Chalder T, Chigwedere C et al. (2010) Cognitive-behavioral therapy for psychogenic nonepileptic seizures: a pilot RCT. *Neurology* 15;74(24):1986-1994.
- Iriarte J, Parra J, Urrestarazu E et al. (2003) Controversies in the diagnosis and management of psychogenic pseudoseizures. *Epilepsy & Behavior* 4:354-359.
- Krumholz A, Niedermeyer E (1983) Psychogenic seizures: a clinical study with follow-up data. *Neurology* 33:498-502.
- LaFrance WC, Keitner GI, Papandonatos GD et al. (2010) Pilot pharmacologic randomized controlled trial for psychogenic nonepileptic seizures. *Neurology* 75:1166-1173.
- LaFrance WC, Baker GC, Duncan R et al. (2013). Minimum requirements for the diagnosis of psychogenic nonepileptic seizures: A staged approach; A report from the International League Against Epilepsy Nonepileptic Seizures Task Force. *Epilepsia*, doi: 10.1111/epi.12356
- Reuber M, House AO (2002) Treating patients with psychogenic non-epileptic seizures. *Current Opinion in Neurology* 15:207-211.
- Reuber M, Elger CE (2003) Psychogenic nonepileptic seizures: review and update. *Epilepsy & Behavior* 4:205-216.

Epilepsie na een beroerte en bij een hersentumor - state of the art behandeling

De nieuwe richtlijn Epilepsie bevat nieuwe modules. Epilepsie na een beroerte en epilepsie bij een hersentumor behoren hiertoe. Aan de hand van twee ziektegeschiedenissen worden de gevolgen voor de behandeling van symptomatische epilepsie besproken.

Casus 1

Mevr. A., een vitale, zelfstandig wonende weduwe van 75 jaar oud, presenteerde zich op de spoedeisende hulp met sinds één uur bestaande verlamningsverschijnselen in de linker lichaamshelft. Daarnaast sprak ze slechter en leek ze uitval te hebben in de linkerzijde van haar gezichtsveld. Haar voorgeschiedenis vermeldde hypertensie die met hydrochloorthiazide goed onder controle was. Er werd met spoed een CT van de hersenen verricht die geen bloeding toonde. De diagnose herseninfarct werd gesteld en patiënte werd behandeld met trombolysie. Tijdens het inlopen van het trombolysicum (rt-PA) kreeg patiënte plots trekkingen van de linker lichaamshelft bij behouden bewustzijn. Er werd een CT-scan herhaald waarmee een bloeding door de trombolysie werd uitgesloten. Deze partieel eenvoudige aanval werd geduid als acuut symptomatisch bij het herseninfarct. Derhalve werd nog niet gestart met anti-epileptica. Op dag 2 en 3 kreeg zij echter nogmaals drie aanvallen met trekkingen in de linker lichaamshelft bij behouden bewustzijn. Er werd toen gestart met valproaat. Op dag 6 werd zij overgeplaatst naar een revalidatie-afdeling van een verpleeghuis. Bij policonrole, 6 weken na opname, ging het met haar naar omstandigheden goed. De functie van de linker lichaamshelft was verbeterd en patiënte liep inmiddels weer met een stok. Bij navragen bleek dat ze geen epileptische aanval meer had gehad. Zes maanden na het herseninfarct, besloot de behandelend neuroloog om de valproaat af te bouwen. Negen maanden na het herseninfarct kreeg patiënte echter weer een nieuwe epileptische aanval, die ditmaal eveneens begon met trekkingen in de linker lichaamshelft, maar vervolgens uitbreidde en leidde tot bewustzijnsverlies en trekkingen van alle vier de ledematen. Ze werd weer opgenomen in het ziekenhuis, alwaar patiënte binnen enkele uren herstelde tot haar oude niveau. De valproaat werd

weer herstart en gedurende de daarop volgende 3 jaar deden zich geen epileptische aanvallen meer voor.

Wat zegt de nieuwe richtlijn hier over?

Voor een primair profylactische behandeling na een herseninfarct is geen plaats. Derhalve is hier terecht vanaf gezien bij deze patiënte. Na een acuut symptomatische epileptische aanval ligt de recidiefkans rond de 33 procent, derhalve kan worden overwogen om te starten met een anti-epilepticum maar kan er ook worden afgewacht. In het geval van een status epilepticus dient deze uiteraard gecoupeerd te worden. Bij recidiverende epileptische aanvallen (met een interval groter dan 24 uur), zoals bij deze patiënte, wordt in het algemeen gestart met een anti-epilepticum. Indien zich alleen acuut symptomatische aanvallen hebben voorgedaan (dat wil zeggen aanvallen binnen één week na het herseninfarct) dan kunnen de anti-epileptica op termijn worden afgebouwd. In de richtlijn wordt arbitrair gekozen voor een periode van zes weken tot drie maanden. In de bovengenoemde casus is besloten na zes maanden af te bouwen. Dit is niet in tegenspraak met de richtlijn, aangezien de geadviseerde termijn arbitrair is. Belangrijk is dat de behandelaar zich er van bewust is dat de anti-epileptica na enige tijd weer afgebouwd kunnen worden en dat een patiënt(e) niet zondermeer levenslang behandeld hoeft te worden. Na een laat symptomatische aanval (dat wil zeggen meer dan één week na een herseninfarct) wordt gezien het hoge recidief risico over het algemeen gestart met anti-epileptica. De voor- en nadelen van het starten (zoals de eventuele effecten op de cognitie) dienen te worden besproken met de patiënt.

Bij de keuze voor een anti-epilepticum kunnen dezelfde middelen worden overwogen die als eerstekeuzemiddelen

gelden voor de behandeling van lokalisatiegebonden epilepsie, te weten: carbamazepine, lamotrigine, levetiracetam, oxcarbazepine en valproaat. Overigens dient hierbij rekening te worden gehouden met bijwerkingsprofiel en interacties met co-medicatie. De patiënte die in deze casus werd besproken werd na haar herseninfarct waarschijnlijk behandeld met trombocytenuitstroomremmers. Hierbij wordt meestal gekozen voor duale therapie met acetylsalicylzuur in combinatie met dipyridamol danwel monotherapie met clopidogrel. Acetylsalicylzuur kan zorgen voor een verdringing van valproaat van de eiwit-bindingsplaats waardoor er toxiciteit van valproaat kan ontstaan.

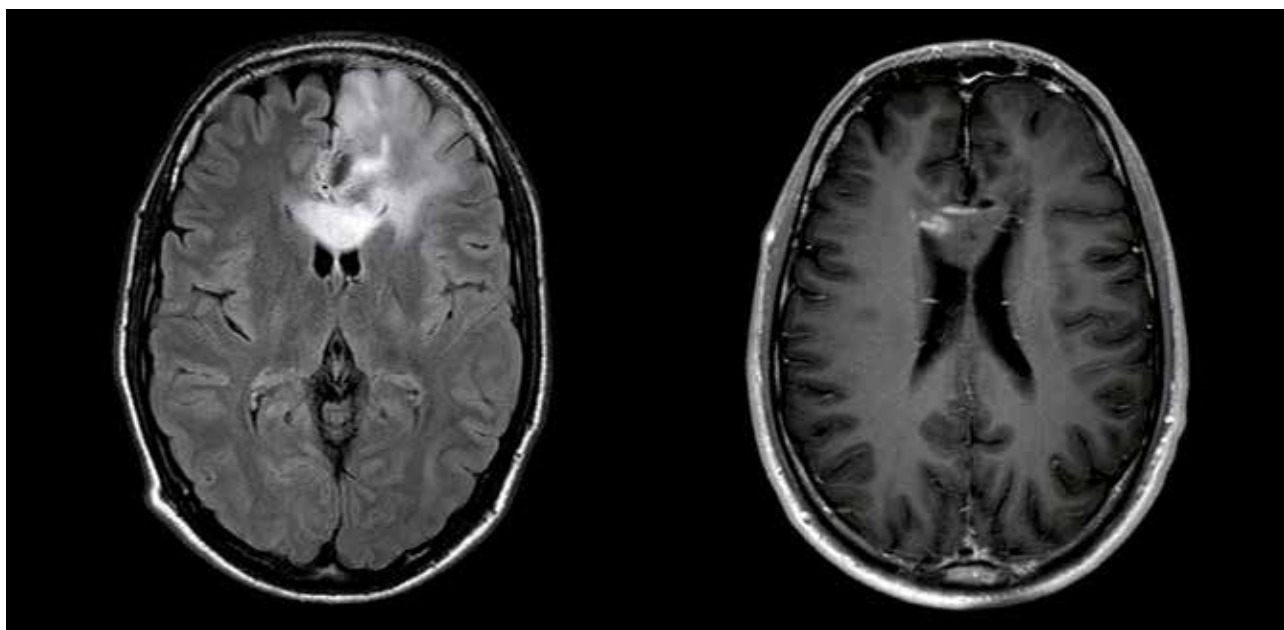
Casus 2

Dhr. B., een 40-jarige accountant met een blanco voorgeschiedenis, presenteerde zich op de spoedeisende hulp met twee maal binnen een week een episode van niet uit de woorden kunnen komen, gevolgd door een schreeuw en symmetrische trekkingen van armen en benen. Een CT van de hersenen toonde een hypodense zone links frontaal. Er werd gestart met carbamazepine gezien de herhaaldelijke partieel complexe aanvallen met secundaire generalisatie, in afwachting van de verdere diagnostiek. De later verrichte MRI van de hersenen toonde een hyperintense afwijking in de linker frontaalkwab (zie figuur 1). De radiologische diagnose was een laaggradige gliale tumor, een post-ictale afwijking werd niet waarschijnlijk geacht. Er werd besloten tot een wait-and-scan beleid. Na een jaar toonde de MRI enige groei van de tumor, met geringe klinische uitvalsverschijnselen. In

overleg met patiënt werd radiotherapie gegeven. Drie jaar hierna was er een ontregeling van de epilepsie, waarbij er wekelijks 3-4 aanvallen waren, vaak met secundaire generalisatie. Patiënt leek anamnestic therapietrouw te zijn, hetgeen werd ondersteund door een carbamazepine spiegel van 6,8 mg/L bij een dosering van 2 maal daags 300 mg. Herhaalde beeldvorming (MRI) toonde een toename van de grootte van de bekende laesie, nu met aankleuring na contrast (figuur 1). Er werd een biopt genomen en dit bevestigde de vermoedens op een verdere maligne ontaarding: een anaplastisch astrocytoma (WHO graad III). Gezien de therapie die zou volgen (chemotherapie met temozolamide) werd besloten de carbamazepine om te zetten naar levetiracetam.

Wat zegt de nieuwe richtlijn hier over?

Na een eerste epileptische aanval veroorzaakt door een hersentumor is de kans op een recidief hoog. Daarom wordt in het algemeen besloten om te starten met anti-epileptica en om deze behandeling langdurig te continueren. Geadviseerd wordt om bij de behandeling van epilepsie bij patiënten met hersentumoren te starten met een van de eerste keus anti-epileptica zoals lamotrigine, levetiracetam of valproaat en indien niet effectief met een van de middelen van tweede keus: gabapentine of pregabaline. Aangezien vaak chemotherapie gegeven wordt in deze groep patiënten hebben carbamazepine, fenobarbital, fenytoïne, oxcarbazepine en topiramaat niet de voorkeur: de bij oncologische behandeling gegeven chemotherapeutica kunnen door deze anti-epileptica een verminderde werkzaamheid hebben.



Figuur 1 Links: FLAIR-gewogen opname bij eerste presentatie. De scan toont een hyperintense afwijking in de linker frontaalkwab, doorlopend in het corpus callosum. Rechts: T1-gewogen opname met gadolinium-contrast. De scan toont een hypodense afwijking (op deze opname alleen goed zichtbaar in het corpus callosum) met wat lineaire aankleuring hierin.

Chirurgische resectie van een hersentumor kan leiden tot een afname of verdwijnen van epileptische aanvallen. In die gevallen kan, meestal na een aanvalsvrije periode van twee jaar, worden besloten anti-epileptica af te bouwen of te stoppen. Meestal betreft het dan relatief goedaardige tumoren (zoals een ganglioglioom of een dysembryoplastische neuro-ectodermale tumor (DNET)) en minder vaak astrocytomen (zoals bij onze patiënt). Na de differentiatie van een astrocytoom graad II naar een graad III

is in deze casus besloten de carbamazepine te vervangen door levetiracetam. Deze omzetting wordt ondersteund door de richtlijn. Overigens wordt bij patiënten met een glioblastoom, een astrocytoom graad IV, mogelijk een beschermend anti-oncogeen effect van de combinatie van valproaat en chemoradiatie therapie met temozolomide gezien. De bewijskracht hiervoor is echter nog niet aanwezig. Derhalve wordt in de richtlijn (nog) geen voorkeur gegeven aan valproaat boven lamotrigine of levetiracetam.

Door: Carla van Oppen (a.c.c.vanoppen@umcutrecht.nl), gynaecologie, Wilhelmina Kinderziekenhuis Utrecht en Ilse Wegner, neurologie, Stichting Epilepsie Instellingen Nederland, Zwolle.

Een dilemma bij het geven van advies over borstvoeding

De nieuwe richtlijn Epilepsie bevat een hoofdstuk over zwangerschap, contraceptie en borstvoeding. Dit hoofdstuk beoogt, op wetenschappelijke gronden, antwoord te geven op veel gestelde vragen. Hoe moeilijk het beantwoorden van vragen kan zijn en op welke manier de richtlijn daarbij kan helpen, wordt geïllustreerd aan de hand van de volgende casus.

Casus

Mevrouw X heeft sinds 1995 een idiopathische, gegeneraliseerde vorm van epilepsie, zich uitend in tonisch-clonische aanvallen. Mevrouw gebruikt als medicatie lamotrigine 200 mg tweemaal daags. Omdat zij graag zwanger wil worden is zij door haar neuroloog voor advies verwezen naar een klinisch geneticus gespecialiseerd op het gebied van zwangerschap en epilepsie. Tijdens het consult met de klinisch geneticus wordt over borstvoeding gezegd dat dit in principe is toegestaan. Borstvoeding wordt afgeraden indien de baby niet goed drinkt en er sprake is van een hoge bloedspiegel lamotrigine bij de baby.

Mevrouw X wordt zwanger en de zwangerschap verloopt ongecompliceerd. Er treden geen aanvallen op en de dosering lamotrigine wordt niet aangepast. Bij een zwangerschapsduur van 39 weken vraagt mevrouw aan de gynaecoloog of zij borstvoeding mag geven. De gynaecoloog overlegt met de neonatologen. Deze raden volgens het door hen opgestelde protocol het geven van borstvoeding bij gebruik van lamotrigine af. Het argument hiervoor is dat het immature brein van de pasgeborene zich na de geboorte sterk ontwikkelt. Op theoretische gronden kan

een middel dat invloed heeft op het brein en dat in werkzame concentraties het neonatale brein bereikt, schadelijk zijn. Mevrouw legt zich niet neer bij dit advies. Zij neemt contact op met de klinisch geneticus die haar destijds voorafgaand aan de zwangerschap heeft geadviseerd. De geneticus stelt dat in principe geen bezwaar bestaat tegen borstvoeding. Wel kunnen er op basis van genetische variaties grote verschillen in metabolisme tussen pasgeborenen zijn. Hierdoor is lastig te voorspellen of de spiegels bij het kind relatief hoog zullen worden. Daarom raadt de geneticus aan de spiegels te laten bepalen als het kind niet goed drinkt of te slaperig blijft. Vervolgens kan bij hoge spiegels de borstvoeding aangepast worden of gestaakt.

Raadpleging bronnen

Met het advies van de geneticus komt mevrouw terug bij de gynaecoloog met het verzoek nogmaals de argumenten voor en tegen het geven van borstvoeding af te wegen. De gynaecoloog vat informatie uit bestaande bronnen samen en gebruikt tevens de adviezen uit de nieuwe richtlijn. Allereerst wordt het boek 'Geneesmiddelen, zwangerschap en borstvoeding' van Lareb (2011) geraadpleegd. Volgens deze bron moet het geven van

borstvoeding bij gebruik van lamotrigine afgeraden worden. Het argument hiervoor luidt dat lamotrigine in relatief grote hoeveelheden wordt opgenomen in de moedermelk. Hierdoor werden eerder bij zuigelingen concentraties gemeten die mogelijk tot schadelijke bijwerkingen zouden kunnen leiden. Lareb meldt dat tot nu toe in de literatuur slechts één ernstige bijwerking werd beschreven, namelijk apnoe's op dag 16 bij een à terme geboren kind dat borstvoeding kreeg. Het standaardwerk over medicatie tijdens zwangerschap en borstvoeding: *Drugs in pregnancy and lactation* (Briggs et al., 2011) wordt eveneens geraadpleegd. Hierin staat dat het aantal beschreven casus te klein is om de veiligheid te kunnen beoordelen. Vanwege de mogelijkheid van therapeutische serumconcentraties bij het kind beoordeelt *The American Academy of Pediatrics* lamotrigine als een geneesmiddel waarvan het effect op het kind door borstvoeding onbekend en mogelijk schadelijk is.

De nieuwe richtlijn van de Nederlandse Vereniging voor Neurologie zegt over borstvoeding bij lamotriginegebruik: (--) 'er zijn aanwijzingen dat lamotrigine via borstvoeding in het bloed van de pasgeborene kan komen, er zijn aanwijzingen dat lamotrigine langzaam wordt geëlimineerd uit het bloed van de pasgeborene (Fotopoulou et al., 2009; Liporace et al., 2004), er zijn aanwijzingen dat lamotrigine in het bloed van de pasgeborene geen nadelige effecten heeft voor het kind (Fotopoulou et al., 2009), en er zijn aanwijzingen dat monotherapie met lamotrigine op een termijn van drie jaar geen nadelige cognitieve effecten veroorzaakt bij het eerder in de baarmoeder aan lamotrigine blootgestelde kind (Fotopoulou et al., 2009). De werkgroep meent dat het gebruik van anti-epileptica door de moeder geen contra-indicatie vormt voor het geven van borstvoeding. De werkgroep geeft aan dat met de (aanstaande) moeder en haar partner besproken moet worden dat zeer weinig onderzoek is verricht naar directe effecten van anti-epileptica in de borstvoeding op de pasgeborene.

Er is weinig bewijs voor het ontbreken van nadelige invloeden aangezien in de studie van Fotopoulou et al. (2009) maar negen kinderen werden onderzocht en in de studie van Liporace et al. (2004) maar vier. Anderzijds werd tot nu toe slechts één nadelig effect van lamotrigine bij borstvoeding gemeld en is er geen bewijs voor nadelige effecten op de korte en de lange termijn. De werkgroep benadrukt ook de gezondheidsvoordelen van het geven van borstvoeding voor moeder en kind op de korte en lange termijn.

Beschouwing

Lamotrigine wordt steeds vaker voorgeschreven bij vrouwen met epilepsie en een zwangerschapswens. Over de effecten van lamotrigine op het ongeboren kind is veel gepubliceerd. Er is echter relatief weinig onderzoek gedaan naar het effect van borstvoeding op de pasgeborene. Vragen over de effecten van matернаal lamotriginegebruik op het borstgevoede kind komen veel voor. In een publicatie van de EURAP-NL groep uit 2012 (Rapcencu et al., 2012) blijkt dat 9 procent van alle vragen betreffende epilepsie en zwangerschap gingen over borstvoeding bij gebruik van lamotrigine. Door het ontbreken van voldoende onderzoeksgegevens is geen eenduidig advies te vinden in de wetenschappelijke literatuur. Behandelaars geven daardoor soms tegenstrijdige adviezen. Meer onderzoek is dringend gewenst.

In de richtlijn wordt op basis van het resultaat van wetenschappelijk onderzoek een advies gegeven. De wetenschappelijke artikelen die als ondersteuning van het advies dienen worden in de richtlijn besproken. Zo kan de lezer zien wat voor type onderzoek het betreft, hoeveel casus werden geanalyseerd en hoe de opzet van het onderzoek was. De tekortkomingen van de geraadpleegde studies worden in de richtlijn toegelicht, zodat de lezer hierover ook zelf kan oordelen. De gepresenteerde casus is hiervan een voorbeeld. In het advies werden de voordelen van borstvoeding voor moeder en kind betrokken. Deze voordelen van het geven van borstvoeding werden met mevrouw X besproken alsook de theoretische nadelen, die door het ontbreken van voldoende gegevens niet concreet maar wel plausibel waren. Met deze informatie heeft mevrouw zelf haar afwegingen gemaakt en besloten van borstvoeding af te zien.

Referenties

- Briggs GC, Freeman RK, Yaffe SJ (2011) *Drugs in pregnancy and lactation*. Wolters Kluwer/Lippincott Williams & Wilkins.
- Fotopoulou C, Kretz R, Bauer S et al. (2009) Prospectively assessed changes in lamotrigine-concentration in women with epilepsy during pregnancy, lactation and the neonatal period. *Epilepsy Res* 85 (1): 60-4.
- Lareb (2011) Geneesmiddelen, Zwangerschap & Borstvoeding.
- Liporace J, Kao A and D' Abreu A (2004). Concerns regarding lamotrigine and breast-feeding. *Epilepsy & Behavior* 5: 102-5.
- Rapcencu AE, Lindhout D, Bulk S (2012) Frequently asked questions on epilepsy, pregnancy and lactation: A EURAP-NL report. *Seizure* 21:606-9.

Convulsieve status epilepticus bij kinderen

Aan de hand van een casus wordt de convulsieve status epilepticus bij kinderen besproken. Het accent ligt hierbij op de wijzigingen in de nieuwe richtlijn Epilepsie van de Nederlandse Vereniging voor Neurologie.

Casus

Een voorheen gezond 7-jarig meisje wordt op een nacht regelmatig wakker door hoofdpijn, misselijkheid en nachtmerries. Vader vindt haar om 8.00 uur bewusteloos met schokkende ledematen, naar rechts gedraaide ogen, incontinent voor urine en onder het braaksel. De huisarts arriveert na 10 minuten. Het meisje is recent niet ziek geweest. Haar lichaamstemperatuur is 36,9 °C; het serum glucose is 9,3 mmol/l. De huisarts dient als noodmedicatie per rectiole 10 mg diazepam toe, bij een lichaamsgewicht van 25 kg. Enkele minuten hierna stopt het schokken. De dwangstand verdwijnt ook, maar keert na een paar minuten terug. De huisarts belt 112, waarna vervoer naar de dichtstbijzijnde spoedeisende hulp (SEH) plaats vindt. Het ambulancepersoneel dient intraveneus 2,5 mg midazolam toe. Bij aankomst om 8.45 uur is de coma score E1M4V1. Het meisje heeft een dwangstand van de ogen naar rechts. Er zijn geen andere focale afwijkingen. Af en toe zijn er schokjes van de ledematen. Ze braakt eenmalig. De vitale functies zijn intact. Ze heeft om 6.00 uur nog geklaagd over hoofdpijn, maar viel daarna in slaap. De aanvalsduur is nu dus minimaal 45 minuten tot maximaal 165 minuten. Na bloedafname wordt gestart met antibiotica, dexamethason en aciclovir. Zij krijgt vervolgens 2,5 mg midazolam intraveneus toegediend, gevolgd door 500 mg fenytoïne in 20 minuten onder ECG bewaking. De trekkingen en de dwangstand stoppen 5 minuten na start van de fenytoïne infusie. Een CT-scan van de hersenen toont geen afwijkingen. In de liquor worden minder dan 5 leukocyten/mm² gevonden en een glucose van 5,3 mmol/l. Na enkele uren is ze weer helder en alert. Als ook de PCR¹ op HSV² negatief is worden de antibiotica en aciclovir gestopt. Twee uur na het couperen van de status toont het EEG beiderzijds occipitaal epileptiforme activiteit. De MRI van de hersenen volgens het

epilepsie-protocol toont de volgende dag geen afwijkingen. De diagnose Panayiotopoulos syndroom wordt gesteld. Gezien het hier een eerste epileptische aanval betreft is er geen dringende reden om te starten met anti-epileptica (AE). Het niet behandelen met AE wordt ook nog eens ondersteunt door de diagnose Panayiotopoulos syndroom (zie artikel pagina 10). De ouders krijgen uitleg over hoe te handelen bij een eventueel recidief: als deze niet stopt binnen vijf minuten wordt geadviseerd om 1 puf midazolam (2,5 mg/puf) in beide neusgaten (totaal 5 mg) toe te dienen.

Drie maanden later treedt een identieke aanval op, voorafgegaan door hoofdpijn en braken. De ambulance arriveert na 10 minuten. De ambulanceverpleegkundige geeft 2,5 mg midazolam per neusspray. De aanval stopt snel. De ouders hadden niets toegediend uit angst voor ademhalingsproblemen. Er wordt hen uitgelegd dat de kans op spontaan stoppen van de aanval vanaf een duur van 5 minuten steeds kleiner wordt, wat juist de ademhaling bedreigt. Door uitgebreide uitleg, ook door de epilepsieverpleegkundige, wordt de angst weggenomen. Er wordt uitgelegd 112 alleen te bellen als de aanval niet stopt binnen 5 minuten na toediening van midazolam, of als deze recidiveert.

Bespreking

Gezien de anamnese en observatie is dit een epileptische aanval met focale kenmerken met bij aankomst van de huisarts een duur van minstens 10 minuten, dus volgens de huidige definitie een convulsieve status epilepticus. De huisarts grijpt terecht direct in door diazepam per rectiole toe te dienen in de juiste dosering volgens de nieuwe richtlijn (<http://epilepsie.neurologie.nl>). De meeste aanvallen stoppen spontaan binnen 5 minuten, maar vanaf 5 minuten neemt de kans hierop snel af. Tijdens een aanval nemen inhiberende GABA_A-receptoren snel in aantal af, terwijl de

¹ De polymerase-kettingreactie, vaak afgekort tot PCR (van Polymerase Chain Reaction), is een manier om uit zeer kleine hoeveelheden DNA specifiek een of meer gedeeltes te multiplieren (amplificeren) tot er genoeg van is om het te analyseren. Deze reactie wordt o.a. gebruikt bij het aantonen en analyseren van kleine aantallen bacteriën en virussen.

² Herpes simplex virus.

exciterende glutamaatreceptoren toenemen. De aanval gaat zichzelf in stand houden. Benzodiazepines grijpen aan op de GABA_A-receptoren, zodat de werkzaamheid afneemt naarmate de aanval langer duurt. Na ongeveer 1 uur wordt de status therapieresistent. In praktijk is dat meestal nadat al 2 AE zijn toegediend.

Diazepam of toch een ander middel?

Is diazepam per rectiole de beste keuze of zijn er tegenwoordig betere alternatieven ter coupering buiten het ziekenhuis? De resorptie van diazepam rectaal is onbetrouwbaar. Toediening is moeilijk bij een schokkende bewusteloze (eventueel gehandicapte) patiënt. Bovendien is toediening van een rectiole, zeker buiten de thuissituatie, sociaal niet acceptabel. Doordat diazepam oplost in vet wordt het snel opgeslagen in vetweefsel. De bloedspiegel is na 30 tot 120 minuten onvoldoende om nog werkzaam te zijn. Doordat diazepam vanuit vetweefsel traag wordt uitgescheiden, kunnen patiënten wel dagen bijwerkingen ondervinden. Na herhaald toedienen kan het vetweefsel verzadigd raken met daardoor een risico van een onverwachte intoxicatie. Uit meerdere studies blijkt midazolam ongeacht de methode van toediening effectiever te zijn dan diazepam per rectiole en makkelijker toe te dienen (McMullan et al., 2010). Een tweede voordeel van midazolam is de langere werkingsduur. Bij het wateroplosbare midazolam en lorazepam zijn de werkingsduur en de bijwerkingen wel gerelateerd aan de halfwaardetijd. In Europa wordt ook clonazepam gebruikt, wat als oplossing makkelijk buccaal is toe te dienen. Clonazepam is deels vetoplosbaar en deels wateroplosbaar. Er bestaan geen studies waarin clonazepam wat betreft effectiviteit en bijwerkingen wordt vergeleken met midazolam of lorazepam. In een evidence-based richtlijn kan daarom geen positief advies worden gegeven voor gebruik van clonazepam als noodmedicatie. Midazolam buccaal, nasaal³ of intramusculair heeft momenteel de voorkeur.

Omdat de status recidiveert belt de huisarts 112. Het ambulancepersoneel dient intraveneus 2.5 mg midazolam toe in de juiste dosering (0.1mg/kg). Maar was dit de meest optimale handelwijze? Intraveneuze toediening heeft het snelste resultaat vanaf het moment van toediening. Eerst moet echter een intraveneuze toegang worden verkregen. Uit studies blijkt dit zo tijdrovend dat het voordeel van de snelle werking verloren gaat. Hoewel intramusculair, buccaal of nasaal toegediende midazolam iets trager werkt vanaf het moment van toediening is het netto resultaat gunstiger dan intraveneus toediende midazolam indien

eerst nog een intraveneuze toegang moet worden verkregen (McMullan et al. 2008). De dosering bij niet-intraveneuze toediening is het dubbele van de intraveneuze toediening: 0,2 à 0,25 mg/kg. Het heeft derhalve de voorkeur midazolam intramusculair, buccaal of nasaal toe te dienen en pas daarna de intraveneuze toegang aan te brengen.

Op de SEH wordt uitgebreide diagnostiek ingezet, waarna wordt gestart met antibiotica, aciclovir en dexamethason. Op de SEH wordt hierna 2.5 mg midazolam intraveneus toegediend. Het infuus is al aanwezig, dus geeft geen tijdsverlies. Maar is de volgorde juist? De angst voor een infectie vertraagt een tijdige coupering met het gevaar dat de status therapieresistent wordt. Het is gewenst de midazolam direct opnieuw toe te dienen in relatie met controle van de vitale functies. Dit vertraagt niet het verdere neurologisch en aanvullende onderzoek. Er is nog een tweede argument. Een herhaalde toediening verhoogt de bestaande spiegel, maar door te lang wachten is deze te ver gedaald om nog door sommatie de gewenste spiegelverhoging te bereiken. Daarom is een volgende dosis al geïndiceerd als er na 5 minuten nog geen effect is. Het betrof hier de derde benzodiazepine dosering. Volgens een observationeel Londen onderzoek is het risico op ademdepressie bij een derde toediening van een benzodiazepine verhoogd (Chin et al. 2008). Doseringen worden in het artikel niet genoemd. Ook werd dit onderzoek uitgevoerd voordat in Londen midazolam algemeen in gebruik kwam (mondelijke mededeling). Ademdepressie kan op een SEH goed worden opgevangen. Buiten het ziekenhuis is een derde dosering niet gewenst. Na de midazolam wordt het meisje opgeladen met fenytoïne in de juiste dosering van 20 mg/kg ten einde de status alsnog te couperen. De fenytoïne wordt met een infuuspomp in 20 minuten tijd toegediend onder ECG bewaking. Fenytoïne kan fatale hartritmestoornissen en hypotensie veroorzaken indien te snel toegediend. Ook dit opladen dient direct te gebeuren na het toedienen van de midazolam. Het meisje komt nu uit de status en knapt snel op. Overigens, in dit stadium had men in plaats van midazolam intraveneus ook lorazepam intraveneus kunnen overwegen gezien het eerdere recidief na midazolam in de thuissituatie. Lorazepam, eveneens wateroplosbaar, heeft een veel langere halfwaardetijd en daardoor een aanzienlijk langere werkingsduur. Hierdoor kan de noodzaak tot opladen met fenytoïne veelal komen te vervallen.

Direct noodmedicatie toedienen?

Gezien het typische beloop van de aanvallen, de EEG

³ In Nederland is midazolam neusspray verkrijgbaar in de sterktes 0.5 en 2.5 mg/puf. Nadeel van de neusspray is de korte houdbaarheid, 2 maanden na het eerste gebruik, en irritatie van het neusslijmvlies. Er zijn ook buccale toedieningsvormen die deze twee negatieve eigenschappen niet hebben. Ondanks registratie zijn deze momenteel nog niet beschikbaar in Nederland.

bevindingen en de normale MRI is de diagnose Panayiotopoulos syndroom gesteld (zie pagina 10). De ouders dienen goed te worden geïnstrueerd hoe te handelen bij een recidief. Bij dit meisje is de kans op een recidief convulsieve status epilepticus (CSE) hoog. Gemiddeld is de kans op een recidief CSE na een eerdere CSE 30 procent. Van het Panayiotopoulos syndroom is bekend dat de aanvallen zeer langdurig kunnen zijn. De ouders krijgen instructie een volgende aanval te couperen als deze niet spontaan stopt na 5 minuten met midazolam neusspray. Gezien de doorgemaakte CSE en de diagnose kan men er over discussiëren of bij een recidief niet beter direct gecoupeerd kan worden, in plaats van 5 minuten te wachten. Uit verschillende studies blijkt dat snel couperen op de juiste wijze met de juiste dosering, dus niet te laag zoals in praktijk vaak gebeurt, de meeste kans op succes heeft, daardoor de ademhaling juist veilig stelt en (IC)opnames voorkomt. De ouders durfden echter de midazolam thuis niet toe te dienen. In de ambulance wordt dit maal de midazolam wel nasaal toegediend, maar in een te lage dosering. Gelukkig stopte de aanval desondanks toch. De gang van zaken illustreert hoe belangrijk het is de instructies altijd schrifte-

lijk aan de ouders mee te geven met juiste doseringen en tijdstippen van toediening. Bij succesvol couperen is bellen van 112 niet meer nodig. Bij kinderen met epilepsie is het niet altijd noodzakelijk de ouders noodmedicatie mee te geven. Men dient de kans op langdurige aanvallen af te wegen tegen de nadelen van noodmedicatie, zoals misbruik (door angst of bijvoorbeeld Munchhausen by proxy) en onvoldoende intellectuele capaciteiten van de ouders.

Voor de exacte doseringen, het tijdschema en verdere informatie wordt verwezen naar de richtlijn op de website <http://epilepsie.neurologie.nl>.

Referenties

- Chin RF, Neville BG, Peckham C et al. (2008) Treatment of community-onset, childhood convulsive status epilepticus: a prospective, population-based study. *Lancet Neurol* 7:696-703.
- McMullan J, Sasson C, Pancioli A et al. (2010) Midazolam versus diazepam for the treatment of status epilepticus in children and young adults: a meta-analysis. *Acad Emerg Med* 17:575-582.

Belangrijke wijzigingen ten opzichte van de richtlijn 2006

- De tijdsduur van een status epilepticus is in de definitie nu 5 minuten.
- Midazolam nasaal, buccaal en intramusculair is effectiever en sneller werkzaam dan diazepam rectaal, effectiever dan lorazepam intraveneus, en even veilig.
- Gezien effectiviteit en ook om sociale redenen verdient buiten het ziekenhuis midazolam als noodmedicatie de voorkeur boven diazepam rectiolen.
- Hanteer een strak tijdschema bij het couperen ten einde refractair worden van de status te voorkomen.
- Lorazepam intraveneus is nu beschikbaar in Nederland en kan klinisch als alternatief voor midazolam worden gebruikt.

Door: Gerrit-Jan de Haan (gjdhaan@sein.nl), neurologie, Stichting Epilepsie Instellingen Nederland, Heemstede.

Richtlijnen - Lacunes in kennis

Een deskundige is beoordelingsbevoegd op een specifiek terrein door bewezen kennis ter zake. Die individuele kennis van zaken is echter beperkt: de deskundige is zich daarvan bewust. Wanneer een groot aantal deskundigen die individuele grenzen in hun kennis en kunde exploreren maken ze dusdoende de omtrekken zichtbaar van de terra incognita in hun vakgebied.

De werkgroep richtlijn Epilepsie van de Nederlandse Vereniging voor Neurologie (NVN) heeft de afgelopen periode onderzocht wat bekend is over de diagnostiek en

behandeling van epilepsie en kreeg daarmee tevens enig zicht op de beperkingen van onze kennis hieromtrent. De vraag is niet óf we die beperkende grenzen moeten

verleggen, maar wel h oe en in welke richting. Op welk nog onbekende terrein zou onze aandacht zich moeten richten, en welke instrumenten zetten we hierbij in? Deze bijdrage is gefocust op de terra incognita van het vakgebied epilepsie en tracht te komen tot een inventarisatie van onderwerpen die nadere exploratie behoeven waarbij puur wetenschappelijke vragen niet uit de weg worden gegaan.

Nieuwe uitgangsvragen

De nieuwe richtlijn Epilepsie is een dynamische richtlijn. Dat betekent dat bestaande modules direct kunnen worden uitgebreid en aangepast zodra nieuwe wetenschappelijke informatie met klinische interpretaties over de beschreven onderwerpen beschikbaar komt. Daarnaast kunnen nieuwe modules worden toegevoegd. Deze onderwerpen kunnen vertaald worden naar zogenaamde nieuwe uitgangsvragen. Een voorbeeld hiervan is de bij epilepsie veel voorkomende neuropsychologische en psychiatrische comorbiditeit. Dit onderwerp zal in de volgende update van de richtlijn Epilepsie verder uitgewerkt worden. De relatie tussen nieuwe uitgangsvragen en lacunes in kennis en de richtlijn wordt weergegeven in figuur 1. De huidige bijdrage beperkt zich tot de beschrijving van lacunes in kennis. De nieuwe uitgangsvragen vallen daar niet onder.

Lacunes in kennis

We spreken van lacunes in kennis wanneer uitspraken en aanbevelingen over onderwerpen die binnen de epilepsiezorg aan de orde worden gesteld nog onvoldoende onderbouwd kunnen worden met wetenschappelijk bewijs (zie figuur 1). Hieronder treft u een aantal onderwerpen aan.

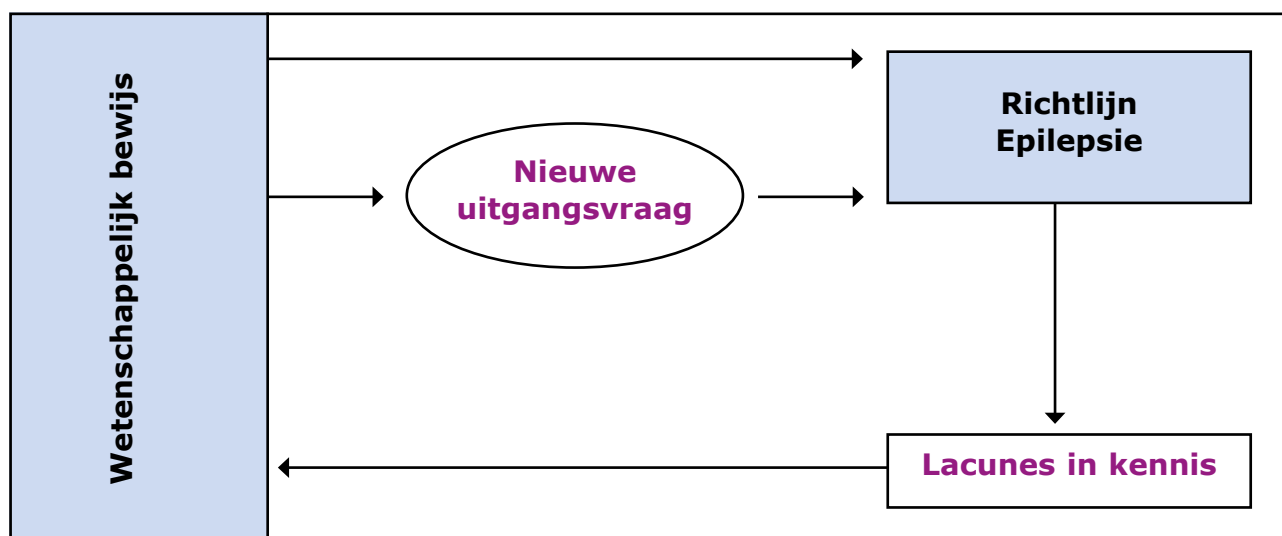
Patiëntenperspectief: de beleving van patiënten is in toenemende mate van belang bij het maken van klinische keuzes. Bij chronische aandoeningen als epilepsie is de

patiënt bij uitstek deskundig met betrekking tot factoren die invloed hebben op zijn of haar individuele ziektebeeld. Het is verheugend te vernemen dat de Epilepsie Vereniging Nederland graag mee wil werken aan de ontwikkeling van een brede richtlijn waarin ook het patiëntenperspectief een plaats heeft. Zij heeft het initiatief genomen voor het formuleren van ‘kwaliteitscriteria voor goede zorg’. Het is voor de komende jaren een uitdaging om te komen tot een gecombineerde richtlijn, die enerzijds gebaseerd is op wetenschappelijke bewijsvoering, maar anderzijds het patiëntenperspectief incorporeert. De huidige richtlijn kan beschouwd worden als een, misschien wat eenzijdige, maar noodzakelijke update van de inmiddels gedateerde medische richtlijn van 2006.

Epidemiologie: een groot deel van de epidemiologische kennis dateert van decennia geleden, afkomstig van grote populatie-gebaseerde onderzoeken. In Nederland is weinig epidemiologisch onderzoek gedaan naar epilepsie. Zo varieert de *educated guess* over het totaal aantal mensen met epilepsie tussen 80.000 en 120.000. Er is behoefte aan epidemiologisch onderzoek in Nederland, met name over vragen als: ‘neemt de incidentie bij kinderen toe?’, en ‘neemt de incidentie bij ouderen af?’

Classificatie: de syndroom classificatie van de International League Against Epilepsy (ILAE) uit 1989 is goed bruikbaar door zijn eenvoud. In het voorstel van 2010 werden een aantal zwaktes in het oude systeem opgelost, maar hierdoor is het minder praktisch geworden in gebruik. Overigens wacht ook de ‘breed geaccepteerde’ ILAE classificatie van 1989 nog steeds op opname in de algemene neurologische classificatiesystemen.

Elektrofysiologisch onderzoek: het is onduidelijk wat de



Figuur 1 Schematische weergave van de relatie tussen de verschillende domeinen, zijnde wetenschappelijk bewijs, nieuwe uitgangsvragen en lacunes in kennis en de richtlijn Epilepsie.

sensitiviteit en specificiteit is van langdurig EEG onderzoek; zo ook van EEG onderzoek na specifieke provocatie in het geval van een onduidelijk eerste EEG. Het is niet duidelijk of streven naar een 'schoon' EEG beter is dan streven naar klinische aanvalsvrijheid. Een gerandomiseerd onderzoek zou uitsluitend kunnen geven over welke van deze twee modaliteiten de grootste kans op langdurige aanvalsvrijheid geeft.

Neuropsychologie: het is waarschijnlijk dat vrijwel alle anti-epileptica invloed hebben op het cognitief functioneren, maar dit is vaak niet meetbaar en leidt niet altijd tot klachten. Dit effect is tweeledig. Het onderdrukken van (sub)klinische epileptiforme activiteit gaat gepaard met een verbetering in cognitieve enerzijds, anderzijds kunnen de farmacologische effecten van de middelen leiden tot sedatie en achteruitgang van het functioneren. In gerandomiseerd onderzoek worden de anti-epileptica met elkaar vergeleken met betrekking tot cognitieve bijwerkingen.

Anti-epileptica: in de afgelopen decennia is een groot aantal anti-epileptica op de markt gekomen. Er is nauwelijks wetenschappelijk onderzoek gedaan naar de onderlinge verschillen van de middelen. De beste vergelijkende studie van enige omvang, de Engelse SANAD studie, dateert van 2004. Dit is nog steeds een uniek onderzoek, maar door de komst van nieuwe middelen en door de verschuiving in de indicaties van eerdere middelen bestaat behoefte aan nieuw onderzoek. Er is onvoldoende vergelijkend onderzoek van generieke anti-epileptica met gelijkwaardige spécialités. Die middelen zijn getest in een specifieke setting (eenmalige toediening bij gezonde, jong volwassen, mannelijke, vrijwilligers). Deze opzet heeft beperkte zeggingskracht over het gebruik van generieke middelen bij mensen die combinaties van middelen gebruiken, bij kinderen of ouderen. Over de, met het oog op kostenreductie frequent plaatsvindende generiek-generiek switches bestaan zo goed als geen wetenschappelijke onderzoeksgegevens. Het is de vraag of die gegevens moeten worden geproduceerd of dat een terughoudend beleid moet worden geformuleerd voor dit soort switches.

Medicatie bewaking: er is slechts één gerandomiseerde studie van matige kwaliteit die de resultaten van behandeling met en zonder bloedspiegelbepaling heeft vergeleken. Dit lijkt een onderwerp waarbij gerandomiseerde trials beperkte zeggingskracht hebben. De gerandomiseerd gecontroleerde trial is geen goed instrument om te kunnen vaststellen of de klinische praktijk gebaat is bij bloedspiegelbewaking. Daarvoor zijn teveel variabelen in het spel: de waarde van bloedspiegelbepaling varieert bij ieder anti-epilepticum en bij combinaties van anti-

epileptica. Ook de ervaring van de behandelaar speelt een belangrijke rol.

Status epilepticus: het onderzoek naar de behandeling van status epilepticus vertoont grote lacunes. Over de behandeling bij een beginnende status (buiten het ziekenhuis) bestaan uitsluitend casuïstische mededelingen en beperkte case series. Er is behoefte aan onderzoek dat het type en de dosering van de verschillende benzodiazepines (lorazepam, midazolam, diazepam) en van de toedieningswegen met elkaar vergelijkt 'buiten het ziekenhuis'. Daarbij zal aandacht moeten zijn voor farmacologische parameters, maar vooral ook voor de invloed van de methode van toediening, het gebruiksgemak, gevoelens van (on)zekerheid bij patiënt en de omgeving, en de maatschappelijke acceptatie. Dergelijk onderzoek zou zowel bij kinderen als volwassenen dienen plaats te vinden. Bij refractaire status epilepticus is er behoefte aan gerandomiseerd onderzoek waarin midazolam infusie, thiopental en propofol met elkaar worden vergeleken in effectiviteit bij het onderbreken van epileptische activiteit. Dit zou zowel bij kinderen als bij volwassenen moeten worden onderzocht.

Epilepsiechirurgie: gerandomiseerd onderzoek naar het effect van epilepsiechirurgie bij kinderen en volwassenen, vergeleken met de medicamenteuze behandeling, is niet mogelijk omdat daarmee aanpatiënten een potentieel succesvolle therapie wordt onthouden.

NVS: de lange termijn effecten -ook op de aanvalsfrequentie- zijn niet voldoende duidelijk.

Ketogeen dieet: de drie verschillende ketogene dieetvormen (4:1, MCT, Ketocal) en de verwante diëten (Modified Atkins, Low Glycemic Index) dienen vergeleken te worden op effectiviteit, liefst in een gerandomiseerde studie.

Kinderepilepsie syndromen: er zou gerandomiseerd onderzoek moeten plaatsvinden waarin gelijkwaardige anti-epileptica vergeleken worden bij veel voorkomende epilepsiesyndromen, als absence epilepsie, juveniele myoclonus epilepsie, benigne Rolandische epilepsie, Panayiotopoulos syndroom.

De oudere patiënt: er is onvoldoende onderzoek naar het voorkomen van epilepsie bij oudere patiënten. De aanvallen verlopen bij hen vaak minder typisch. Dat geldt zeker voor non-convulsieve aanvallen waarin verwardheid, amnesie of spraakstoornissen de voorkomende verschijnselen zijn.

Epilepsie bij vrouwen in de vruchtbare leeftijd: aanvullend onderzoek is nodig om het effect van foliumzuur ter

preventie van teratogene bijwerkingen van anti-epileptica vast te stellen. De huidige bevindingen leiden tot tegenstrijdige adviezen over het gebruik en de optimale dosering van foliumzuur.

Er is onderzoek nodig waarin het gebruik van anti-epileptica door een vrouw die borstvoeding geeft wordt onderzocht op bijwerking bij het jonge kind, met name op de cognitieve ontwikkeling.

Er is onvoldoende bekend over de teratogene risico's van nieuwe anti-epileptica, mogelijk met uitzondering van lamotrigine. Het is van groot belang dat de zwangerschapsregisters worden uitgebreid. Daarbij dient naast aandacht voor de direct zichtbare (major) afwijkingen, ook onderzoek verricht te worden naar de effecten op de cognitieve

ontwikkeling, die pas kunnen worden onderzocht als het kind enkele jaren oud is.

Conclusie

Deelname aan een richtlijn-werkgroep biedt de mogelijkheid om een gestructureerd overzicht te krijgen over de bestaande informatie terzake. Het wordt duidelijk over welke gebieden voldoende informatie voorhanden is, maar ook waar nog gebieden liggen die verdere exploratie behoeven. Deze bijdrage benoemt een aantal kennislacunes, zonder prioriteiten te stellen of te letten op de kansen van succesvol onderzoek. Onderzoek naar epilepsie is een belangrijk onderwerp en zou in Nederland kunnen worden bevorderd wanneer onderzoeksgroepen meer zouden samenwerken. Deze samenwerking vergroot ook de kans op een goede financiering van het onderzoek.

Door: Ton Tempels (t.tempels@epilepsievereniging.nl), directie, Epilepsie Vereniging Nederland, Ede en Marian Majoie, neurologie, Kempenhaeghe, Heeze.

EPILOOG - Patiëntenparticipatie in de richtlijn Epilepsie

Verenigingen van medisch specialisten zijn het er over eens dat patiënten en patiëntenverenigingen een stem dienen te hebben in de ontwikkeling van nieuwe en herziene richtlijnen voor medisch specialisten. Maar het is nog niet duidelijk hoe dat het beste vorm kan krijgen. In tegenstelling tot bijvoorbeeld de richtlijnwerkgroepen voor de ziekte van Parkinson en Multiple Sclerose, heeft de werkgroep richtlijn Epilepsie ervoor gekozen om het patiëntenperspectief en de inbreng van de zorgvrager in eerste instantie niet mee te nemen in de opdrachtformulering en in de samenstelling van de werkgroep.

De inbreng van de zorgvrager zal in een latere fase aan de orde komen. Dit is aanleiding voor Epilepsie Vereniging Nederland (EVN) om - bij monde van directeur Ton Tempels - hierover vragen te stellen aan neuroloog dr. Marian Majoie, voorzitter van de richtlijnwerkgroep Epilepsie.

Wat ziet u als te bereiken resultaat en doelen van epilepsiezorg? Wat is uw visie op zorg?

Laat ik beginnen met mijn visie. Ik ga ervan uit dat de gezondheidszorg over 25 jaar er anders uit zal zien. De patiënt uit de 21^{ste} eeuw is niet meer een onbeschreven blad, hij heeft toegang tot veel informatie en streeft naar optimale gezondheid: de patiënt uit de 21^{ste} eeuw is leidend met korte ei. Directieve zorg is meer niet dan wel gewenst. Bovendien is directe en onverbiddelijke aanstu-

ring door een medisch specialist vanwege het toenemende aantal patiënten en het afnemende aantal specialisten ook niet meer haalbaar.

De patiënt zal veel meer dan nu het geval is zelf richting geven aan het beleid. Hij of zij zal op basis van de ter beschikking staande informatie keuzes moeten maken waarbij de professionals in de gezondheidszorg de noodzakelijke informatie op het goede moment en op efficiënte wijze zullen moeten aanbieden. De mogelijkheden in diagnostiek en behandeling van epilepsie zullen door technologische ontwikkelingen verder toenemen. Die nieuwe ontwikkelingen moeten kritisch worden getoetst en op een efficiënte manier worden ingezet. Ik verwacht dat er meer dynamiek in de diagnostiek en



Ton Tempels

behandeling zal komen, ik verwacht dat de patiënt veel kritischer en veel meer in the lead zal zijn. De professionals in de zorg zullen hierop moeten anticiperen. En het beoogde resultaat? De zorg moet resulteren in verbetering van kwaliteit van leven van de patiënt, met name door hem of haar te helpen de regie op het leven te behouden of te herkrijgen.

Wat is de relatie tussen dat doel en de herziene richtlijnen?

Als efficiënte en wetenschappelijk getoetste informatie zo snel mogelijk ter beschikking moet staan, dan voldoet een klassiek handboek niet meer, maar wordt een andere aanpak noodzakelijk. Bij de ontwikkeling van de nieuwe richtlijn is hierop geanticipeerd: de richtlijn is dynamisch en kan snel worden aangepast. Door de vraaggestuurde vorm is kritische analyse mogelijk. En bovendien blijft de hoeveelheid informatie die per vraag wordt aangeboden te overzien.

Zijn we klaar zodra we de nieuwe richtlijnen opleveren?

Nee absoluut niet. De richtlijn moet in ieder geval nog vertaald worden naar een patiëntenversie zodat de inhoudelijke informatie ook voor de patiënt beschikbaar komt. Met behulp van die informatie kan de patiënt inschatten welke vragen nog aan bod zouden moeten komen en welke overwegingen bij de aanbeveling meegenomen zouden moeten worden. Ook is nog onvoldoende informatie beschikbaar over de economische consequenties van verschillende diagnostische en therapeutische mogelijkheden.

De richtlijnwerkgroep Epilepsie heeft er voor gekozen om het patiëntenperspectief dan wel de inbreng

van de zorggebruiker niet mee te nemen in de opdrachtformulering en samenstelling van de werkgroep. Je ziet echter dat dit in een aantal gevallen wel gebeurt als richtlijnen herzien worden (bijvoorbeeld bij Parkinson en MS). Wat is hiervoor de reden geweest?

De inbreng van de patiënt bij de ontwikkeling van genoemde richtlijnen is een moeilijk proces geweest, er was namelijk geen sjabloon voorhanden dat als leidraad kon dienen. Maar dat die inbreng belangrijk is, óók voor de richtlijn Epilepsie, staat niet ter discussie. Voor de richtlijn Epilepsie moesten echter eerst een aantal andere klussen geklaard worden. De bestaande richtlijn moest geactualiseerd worden, en wel volgens strenge wetenschappelijke regelgeving. Om er een dynamische richtlijn van te maken moest de vorm worden aangepast. En tenslotte moest worden nagedacht over de vormgeving van de patiëntenparticipatie.

Omwille van de overzichtelijkheid is besloten de veranderingen stap voor stap aan te pakken. We zijn begonnen met het ontwerp van de nieuwe dynamische vorm en tegelijkertijd met de wetenschappelijke actualisatie van de richtlijn. De gekozen vorm biedt mogelijkheden voor snelle en dynamische aanpassing zodat vervolgstappen naar onder meer de inbreng van de patiënt gemakkelijker te zetten zijn. We gaan nu dus snel aan de slag met het uitwerken van de patiënten participatie.

In de nieuwe richtlijn is ook ruimte om naast de strikt medische bewijsvoering een nuancering aan te brengen. Dat is voor patiënten - die hun eigen ervaringen meebrengen - van groot belang. In een rubriek 'Overwegingen' kan dit patiëntenperspectief verwerkt worden. De uiteindelijk aanbeveling wordt dan vervolgens gebaseerd op zowel de wetenschappelijke bewijsvoering als op de overwegingen.

In opdracht van de EVN is een set van kwaliteitscriteria vanuit het gebruikers-/patiënten perspectief ontwikkeld. Ziet u een relatie tussen deze set en de nieuw geformuleerde richtlijnen? Zo ja welke?

Van het werk van de EVN is dankbaar gebruikgemaakt. De meeste onderwerpen uit het EVN-rapport, zoals continuïteit van medicatiebeleid, epilepsiespecifieke deskundigheid, beschikbaarheid van een basisteam, tijdige doorverwijzing et cetera komen op verschillende plaatsen in de richtlijn aan bod. Het rapport is als belangrijke referentie in de module 'Organisatie van zorg' meegenomen.

Landelijk wordt er veel gepraat over de rol en inhoud van een zorgsysteem voor mensen met een chronische aandoening. Behoud en

ontwikkeling van mogelijkheden voor de patiënt om zelf de regie te kunnen voeren over zijn leven met een chronische aandoening is hierbij een centraal thema. Zelfmanagement van de patiënt is de (brede) term die je veel tegenkomt. Hoe kijkt u aan tegen deze ontwikkeling bij epilepsie?

Zelfmanagement grijpt in op de negatieve effecten van chronisch ziek zijn zoals het inleveren van autonomie. Daardoor kan een gevoel van afhankelijkheid en machteloosheid ontstaan. De patiënt kan en moet zelf doelen stellen voor zijn zorg en moet hierbij zelf een actieve rol spelen. Hierbij wordt uitgegaan van de kracht van de patiënt. Met behulp van zelfmanagement kunnen patiënten met chronische epilepsie hun ziekte beter inpassen in hun leven. Op die manier blijven ze zo actief en zo gezond mogelijk. Voorwaarde is vooral dat patiënten goed geïnformeerd zijn over behandelmogelijkheden, de te verwachten effecten, de bijwerkingen, maar ook dat zij inzicht krijgen in hun eigen functioneren tegen de achtergrond van hun epilepsie.

Er wordt op dit moment hard gewerkt om het Landelijk Kwaliteitsinstituut op te tuigen. Een belangrijke taak van dit instituut is de bevordering van het ontwikkelen en implementeren van kwaliteitsnormen voor zorg. Het instituut wil een register opstellen voor kwaliteitstandaarden die leidend moeten zijn voor zorgverlening en betaling. Hoe kijkt u daar tegen aan?

Met het Kwaliteitsinstituut voor de zorg wil de overheid een forse impuls geven aan de kwaliteitsverbetering van de gezondheidszorg in Nederland. Dit Kwaliteitsinstituut bundelt de expertise van bestaande organisaties die zich bezighouden met kwaliteit in de zorg. Alle medewerkers in de zorg worden hierbij betrokken. Er valt op het gebied van kwaliteit in de zorg nog veel te verbeteren teneinde goede zorg ook in de toekomst betaalbaar en bereikbaar te houden. Daarnaast heeft het instituut als doel de kwaliteit van zorg inzichtelijk te maken voor patiënten, professionals in de zorg, de Inspectie voor de Gezondheidszorg en verzekeraars.

Chronisch zieken vragen om een multidisciplinaire aanpak en een integrale benadering. De inhoud van zorg en de organisatie daarvan moet helder worden beschreven in zogenoemde zorgstandaarden. Een zorgstandaard geeft vanuit patiëntenperspectief een actuele functionele beschrijving van de multidisciplinair georganiseerde preventie en zorg, die zo mogelijk op wetenschappelijk onderbouwde inzichten is gebaseerd. Dit omvat ook de ondersteuning van zelfmanagement gedurende het complete zorgtraject. Beschrijving van de organisatie en van

de kwaliteitsindicatoren vallen hier eveneens onder. De chronische patiënt met zijn zorgvragen krijgt in zijn zorgtraject te maken met verschillende richtlijnen. Dat werkt niet. De informatie zal moeten worden opgesplitst in hapklare delen, zogenoemde modulen. Door richtlijnen in modulen op te delen, kunnen verschillende gebruikers op verschillende momenten in het zorgpad, verschillende modulen van verschillende richtlijnen raadplegen. Het is de bedoeling dat de werkwijze zoals bij de richtlijn Epilepsie ook bij andere richtlijnen gehanteerd gaat worden. De Orde van Medisch Specialisten heeft hiervoor een landelijke database ontwikkeld. De richtlijn Epilepsie sluit hier naadloos op aan.

Voor de verdere uitwerking tot en met het ontwikkelen van kwaliteitsstandaarden zijn nog een aantal stappen te zetten, met name:

1. Het ontwikkelen van een patiëntenversie van de richtlijn om patiënten te laten participeren in de bijstelling en uitbreiding van de richtlijn.
2. Het uitbreiden van de richtlijn met economische evaluatiestudies.
3. Het creëren van randvoorwaarden voor continue actualisering van de richtlijn.
4. Het opnemen van de richtlijn in de landelijke database.

Bij de uitwerking hiervan zullen zowel zorggebruikers als zorgverleners vanuit verschillende disciplines betrokken moeten worden.

(Wanneer) denkt u dat we een norm kunnen hebben voor de kwaliteit van de te leveren zorg die recht doet aan wat epilepsiebehandeling vereist en wat mensen met epilepsie nodig hebben?

Belangrijk is te beseffen dat we niet te maken hebben met statische maar met dynamische maatschappelijke en wetenschappelijke inzichten en visies, die zich ook uitstrekken over de kwaliteit van te leveren zorg. Het is een perpetuum mobile, alles is voortdurend in beweging. De nieuwe richtlijn Epilepsie doet recht aan dit inzicht, omdat zij dynamisch - op kortere termijn - kan worden aangepast aan nieuwe inzichten en visies. De richtlijn dient dan ook als norm of 'dwingende verwachting' ten aanzien van de zorg voor en behandeling van patiënten met epilepsie gezien te worden; het dynamische karakter van de richtlijn borgt het streven naar optimale kwaliteit.

De heer Tempels geeft tot slot aan dat hij als directeur van de EVN voor de ontwikkeling van de zorgstandaarden uitziet naar de patiëntenversie van de richtlijn en ook met plezier uitziet naar verdere samenwerking.

Bij Stichting Epilepsie Instellingen Nederland (SEIN) in Heemstede zijn recent door ANT Benelux acht long-term monitoring (LTM) systemen, twee diagnostische EEG systemen en een wetenschappelijk EEG systeem geïnstalleerd. Hiermee biedt SEIN haar epilepsiepatiënten een veilige en comfortabele omgeving waar ze 24 uur per dag geobserveerd en behandeld kunnen worden. Alle klinische systemen zijn geleverd door Micromed S.p.A., waarvan ANT Benelux de exclusieve distributeur in Nederland en België is.

Complete inrichting van Epilepsy Monitoring Unit



Optimale patiëntveiligheid

Vanuit de centrale monitoring ruimte hebben de artsen en laboranten optimaal zicht op alle patiënten en hun live EEG-beelden via de 16 schermen tellende videowand. Vanaf de twee identieke bedienplekken kunnen de opnamestations, de full HD videocamera's (Pan-Tilt-Zoom), de videomixers, flitslampen en intercomsystemen eenvoudig worden bediend. Hiermee is een optimale patiëntveiligheid gewaarborgd.

Wifi functionaliteit biedt patiëntcomfort

Binnen de 8 patiëntkamers worden continu 32 of 64 kanaals EEG metingen gedaan, inclusief gesynchroniseerde full HD video registratie, hoogwaardige audioregistratie en koppeling met flitsstimulatie. Door toepassing van wifi functionaliteit kunnen de patiënten zich vrij over de gang en in de toiletten bewegen zonder dat de live EEG verbinding wordt onderbroken. Tevens zijn er twee behandelkamers met een diagnostisch EEG toestel en is er een 64 kanaals high-speed wetenschappelijk EEG / video systeem, inclusief koppeling met TMS stimulatie en uitgebreide visuele stimulatiesystemen.

Meer informatie

Graag vertellen wij u meer over de uitgebreide mogelijkheden die wij bieden op het gebied van klinische neurofysiologie. U kunt bij ons terecht voor een stand alone systeemoplossing tot een turnkey oplossing voor een complete epilepsie monitoring unit. Neem gerust contact op, wij komen graag vrijblijvend bij u langs.



ANT Benelux is exclusief distributeur van:



6 - 10 december 2013

67th American Epilepsy Society Annual Meeting
Locatie: Washington DC, VS
Informatie: www.aesnet.org/go/events/2013/12/06/67th-american-epilepsy-society-annual-meeting

13 - 17 januari 2014

4th Course on Epilepsy Surgery (EPODES)
Locatie: Brno, Tsechië
Informatie: www.ta-service.cz/epodes2014

4 - 8 februari 2014

International training course in Stereo-ElectroEncephalography (SEEG)
Locatie: Venetië, Italië
Informatie: seeg@ant-congres.com

14 februari 2014

SWO Midwintermeeting
Status Epilepticus: basic mechanisms and therapy
Locatie: Amsterdam
Informatie: www.epilepsieliga.nl

20 - 22 februari 2014

3rd International UCI Epilepsy Research Center (EpiCenter) Symposium
Locatie: Newport Beach (CA), VS
Informatie: <http://www.epilepsyresearch.uci.edu/>

27 - 28 maart 2014

Update@Kempenhaeghe.nl – International Clinical Symposium
Locatie: Heeze
Informatie: www.kempenhaeghe.nl

3 - 5 april 2014

3rd International Congress on Epilepsy, Brain & Mind
Locatie: Brno, Tsjechië
Informatie: <http://www.epilepsy-brain-mind2014.eu/>

Mei 2014

7th International Epilepsy Colloquium 2014
Locatie: Marburg an der Lahn, Duitsland
Informatie: www.clocate.com/conference/7th-International-Epilepsy-Colloquium-2014

14 - 16 mei 2014

East-European Course of Epilepsy
Locatie: Cheile Gradistei, Roemenië
Informatie: flore.ronep@yahoo.com; dcraiu@yahoo.com

22 - 24 mei 2014

2nd African Epilepsy Congress
Locatie: Cape Town, Zuid Afrika
Informatie: www.epilepsycapetown2014.org

5 - 7 juni 2014

9th International Postgraduate Practical Epilepsy School
Locatie: Slovenië
Informatie: epilepsija@epilepsija.org

6 juni 2014

Vakcursus richtlijn Epilepsie
Locatie: Utrecht
Informatie: volgt op de website www.epilepsieliga.nl

6 - 11 juni 2014

6th Regional Caucasian Summer School on Clinical Epileptology
Locatie: Bakuriani, Georgië
Informatie: n_tatishvili@hotmail.com

29 juni - 3 juli 2014

11th European Congress on Epileptology
Locatie: Stockholm, Sweden
Informatie: www.epilepsystockholm2014.org

13 - 19 juli 2014

Dianalund Summer School on EEG in Epilepsy, 2nd edition
Locatie: Dianalund, Denemarken
Informatie: www.asner.org

3 - 8 augustus 2014

Baltic Sea Summer School on Epilepsy, 8th edition
Locatie: Trakai, Litouwen
Informatie: petra.novotny@wolfstiftung.org

7 - 10 augustus 2014

10th Asian & Oceanian Epilepsy Congress
Locatie: Singapore, Singapore
Informatie: www.epilepsysingapore2014.org

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



Epilepsiefonds
De Macht van het Kleine