

Epilepsie

Periodiek voor professionals

Actueel

Opgroeien met epilepsie: de Epilepsie Groei-wijzer | 3
Sander Hilberink, Heleen van der Stege, Marion van Ool et al.

Wetenschappelijk onderzoek

Epilepsie en slaap. Waarom interessant? | 6
Al de Weerd

Prevalentie van slaapstoornissen bij epilepsie | 7
Al de Weerd

Wederkerige relatie tussen slaap en epilepsie | 8
Thea Gutter

Circadiane ritmiek en epilepsie: het belang van chronobiologische tijd | 9
Wytske Hofstra

Verantwoorde epilepsiezorg

Kennis van epilepsie bij begeleiders werkzaam in de zorg voor mensen met een verstandelijke beperking | 12
Ellen Peeters, Jurgen Schelhaas, Francesca Snoeijen-Schouwenaars et al.

Forum

Kosteneffectiviteit van het ketogeen dieet en van nervus vagus stimulatie | 15
Reina de Kinderen, Debby Postulart, Albert Aldenkamp et al.

Proefschriftbesprekingen

Stimulatie met een hoge mate van temporele specificiteit | 20
Gilles van Luijtelaar

Interictale epileptische EEG ontladingen, een biomarker voor epilepsie? | 21
Johan Arends

Agenda | 24

Inspiratie

De inbreng van de overheid en de medische en maatschappelijke veranderingen in de epilepsiezorg vragen aandacht. U wilt op de hoogte blijven en uw vak goed uitoefenen. Verpleegkundigen, maatschappelijk werkers, medewerkers uit het onderwijs, (kinder)neurologen, kinderartsen, psychologen, neurochirurgen en andere professionals binnen de epilepsiezorg hebben de weg naar de Liga inmiddels gevonden.

Eén van de speerpunten van de Liga is het stimuleren van en informeren over wetenschappelijk onderzoek naar epilepsie. De Liga slaat daarbij een brug tussen wetenschap en praktijk. Speciaal voor dit doel is de Sectie Wetenschappelijk Onderzoek (SWO) opgericht. Als Ligid kunt u zich aansluiten bij de SWO. De SWO levert een vaste bijdrage aan dit blad. De werkgroep

Netwerk

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

Maar het lidmaatschap biedt meer:

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

Bent u beroepsmatig werkzaam in de epilepsiezorg? Dan zult u de Liga als een inspiratiebron ervaren. Als student of assistent in opleiding (AIO) bent u ook welkom. Bel 030 63 440 63 of mail naar info@epilepsieliga.nl.

Kennis

Colofon

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

Redactie:

Pauly Ossenblok, hoofdredacteur
Gerrit-Jan de Haan
Loretta van Iterson
Govert Hoogland
Ben Vledder
Marian Majois
Odile van Iersel, bladmanager

Redactieraad:

Eleonora Aronica, Eva Brilstra, Paul Eling, Anita Geertsema, Luk de Graaf, Richard Lazeron, Fleur van Rootselaar, Olaf Schijns, Hans Stroink, Mariëlle Vlooswijk, Jurgen Schelhaas, Rob Voskuyl en Al de Weerd.

Aan dit nummer werkten verder mee:

Albert Aldenkamp, Johand Arends, Silvia Evers, Thea Gutter, Janneke Grutters, Sander Hilberink, Wytse Hofstra, Reina de Kinderen, Daniëlle Lambrechts, Anton de Louw, Gilles van Luijtelar, Marion van Ool, Ellen Peeters, Debby Postular, Jurgen Schelhaas, Francesca Snoeijen-Schouwenaars, AnneLoes van Staa, Heleen van der Stege, Francis Tan en Simone Versteeg.

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 en Vlaanderen. Het lidmaatschap kost € 25,- per jaar. Voor studenten en AIO's is dit € 12,50.

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

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

Secretariaat:

Nederlandse Liga tegen Epilepsie
Odile van Iersel
Postbus 270, 3990 GB Houten
Telefoon 030 634 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

In dit nummer opnieuw aandacht voor de kosteneffectiviteit van de gezondheidszorg. Iedereen is het er over eens: de gezondheidszorg moet betaalbaar zijn en blijven. De discussie ontstaat bij het maken van keuzes; zeker als de keuze voor minder kosten nadelig uitpakt voor een behandeling. In deze uitgave worden de kosten en opbrengsten van de behandeling van epilepsie met het ketogeen dieet en nervus vagus stimulatie tegen het licht gehouden en vergeleken met de gebruikelijke behandeling met anti-epileptica. Voor ieder van de behandelopties geldt dat het effect individueel is bepaald. Op het niveau van de populatie zijn de alternatieve behandelopties in vergelijking met de gebruikelijke niet kosteneffectief. Voor de individuele patiënt met epilepsie is het echter van groot belang dat die keuze wordt gemaakt die een succesvolle behandeling tot gevolg heeft, ook als de prijs-kwaliteitverhouding negatief is. Laat ons uw mening hierover weten.

Pauly Ossenblok (eindredacteur septemnummer)
OssenblokP@kempenhaeghe.nl

Door: Sander Hilberink (s.r.hilberink@hr.nl), Heleen van der Stege¹, Marion van Ool², Simone Versteeg¹, Anton de Louw², AnneLoes van Staa¹, Kenniscentrum Zorginnovatie, Hogeschool Rotterdam¹ en Academisch Centrum voor Epilepsie Kempenhaeghe & MUMC+².

Opgroeien met epilepsie: de Epilepsie Groei-wijzer

Opgroeien met epilepsie stelt kinderen en jongeren voor extra uitdagingen op hun weg naar zelfstandigheid. Hierdoor bereiken zij minder vaak of later belangrijke mijlpalen in hun ontwikkeling. Een instrument om zelfstandigheid en autonomie bij jongeren met epilepsie te ondersteunen is de Epilepsie Groei-wijzer. In deze bijdrage beschrijven wij dit instrument en de ontwikkeling hiervan.

Jaarlijks worden circa 700 per 100.000 kinderen met epilepsie gediagnosticeerd. In Nederland heeft ongeveer 1,5-2 procent van de jongeren een vorm van epilepsie (Baker et al., 2005). Epilepsie heeft een grote impact op adolescenten en hun ontwikkeling. Zo worden hun autonomie en zelfstandigheid ingeperkt. Soms kunnen activiteiten zoals een bad nemen, reizen en sporten alleen onder begeleiding of toezicht plaatsvinden. Brommer- en autorijden is lang niet voor iedereen haalbaar. Bepaalde anti-epileptica zorgen voor toename in lichaamsgewicht, haaruitval of vermoeidheidsklachten, waardoor het zelfbeeld en het zelfvertrouwen van adolescenten kan afnemen. Bovendien ervaren veel jongeren met epilepsie onbegrip van hun leeftijdsgenoten en stigmatisering vanuit de omgeving (Camfield et al., 2012) waardoor adolescenten hun ‘aandoening’ epilepsie zelden bespreekbaar maken om vervelende situaties te vermijden.

Jongeren met epilepsie ondervinden problemen op het gebied van werk, sociale en intieme relaties, seksualiteit en bij zelfstandig wonen (Camfield & Camfield, 2007). Ook hebben deze jongeren gebrekkige kennis over hun aandoening en medicatie (Camfield et al., 2012). Zo blijkt er veel onduidelijkheid te heersen onder meisjes met epilepsie met betrekking tot seksualiteit, medicatie tijdens de zwangerschap en erfelijkheid van epilepsie. Als de epilepsie gepaard gaat met een verstandelijke beperking zijn deze problemen nog groter. Deze jongeren zijn veelal afhankelijk van anderen in de directe leefomgeving, voornamelijk de ouders, voor de algemene dagelijkse levensverrichtingen (ADL). Als jongeren met epilepsie volwassen worden, is – ongeacht hun verstandelijk niveau – de continuïteit in zorg tijdens de overstap nog onvoldoende gewaarborgd, waardoor aan bepaalde aspecten mogelijk onvoldoende aandacht wordt besteed (Camfield et al., 2012).

De Groei-wijzer

Om jongeren met epilepsie beter te ondersteunen en voor te bereiden op de volwassenheid is het wenselijk dat zij al vanaf jonge leeftijd gestimuleerd worden om zelfstandig te worden en de regie over hun leven te voeren. Een instrument dat hiervoor is ontwikkeld is de Groei-wijzer. De Groei-wijzer concretiseert de aandacht voor zelfstandigheid, participatie en de transitie naar volwassenheid middels items die verwijzen naar leeftijdsspecifieke kennis en vaardigheden. De Groei-wijzer bestaat dan ook uit drie leeftijdsspecifieke lijsten: 7-11 jaar ('Klaar voor de start'); 12-16 jaar ('Goed bezig'); en ouder dan 17 jaar ('Hier ben ik'). Kinderen/jongeren en hun ouders gebruiken de Groei-wijzer om hiermee na te gaan hoe het gaat met de ontwikkeling naar negen domeinen (Ik, Zorg, Relaties, Studie, Werk, Wonen, Vervoer, Vrije tijd en Sport. Deze sluiten aan bij de informatiemodules op de website www.opeigenbenen.nu) (figuur 1, pagina 4). Er is ook een handleiding voor de gebruikers en zorgverleners en een ontwikkelingsschema van 0-21 jaar dat ouders en zorgverleners kunnen hanteren om de 'normale' zelfstandigheidsontwikkeling en transitie van zorg te bevorderen. De Groei-wijzer ondersteunt dit proces op een gestructureerde, gefaseerde manier waarbij de 'normale' ontwikkeling naar zelfstandigheid het vertrekpunt is. Dit biedt ouders en jongeren houvast en uitdagingen. Uiteindelijk moet het gebruik van de Groei-wijzer leiden tot meer zelfstandigheid in de volwassenheid en betere maatschappelijke participatie. Het is niet de zoveelste 'checklist' voor zorgverleners, maar een instrument van de jongeren zelf en hun ouders.

De Groei-wijzer werd in eerste instantie ontwikkeld voor kinderen met een functiebeperking (een revalidatiediagnose) en is oorspronkelijk een Canadese methodiek (Skills for Growing up Ready). De Nederlandse vertaling



Figuur 1 De negen domeinen van de Groei-wijzer.

van het instrument en eerste toepassing ervan binnen de kinderrevalidatie is beschreven door Maathuis et al. (2012). Ook zijn inmiddels diagnose-specifieke Groei-wijzers ontwikkeld, bijvoorbeeld voor jeugd met chronische nieraandoeningen en cystic fibrosis.

De Epilepsie Groei-wijzer

Met financiële ondersteuning van Fonds Nuts Ohra en het Epilepsiefonds hebben Kenniscentrum Zorginnovatie van Hogeschool Rotterdam en het Academisch Centrum voor Epilepsie, Kempenhaeghe & MUMC+ de handen ineen geslagen om een Groei-wijzer voor jongeren met epilepsie te ontwikkelen. Het wordt als een uitdaging gezien om epilepsie-specifieke problemen te verwerken in de bestaande methodiek om deze groep zo optimaal mogelijk te ondersteunen. In dit project wordt nauwe samenwerking tussen professionele epilepsie-experts, jongeren met epilepsie, ouders en de Epilepsievereniging nagestreefd. Samen wordt gewerkt aan de Epilepsie Groei-wijzer die voor alle jongeren met epilepsie bruikbaar is. Er worden twee versies gemaakt: een versie voor jongeren zonder verstandelijke beperking (Epilepsie Groei-wijzer), en een versie voor jongeren met verstandelijke beperking (Epilepsie Groei-wijzer VB). Voor deze laatste groep is het bereiken van volledige zelfstandigheid immers niet (volledig) haalbaar. Het doel is dat de Groei-wijzer structureel zal worden ingebed in de zorg voor kinderen en jongeren met epilepsie, onder andere op de transitiepoli van Kempenhaeghe.

Er is een voorlopige Epilepsie Groei-wijzer opgesteld die binnen de epilepsiepoliklinieken van Kempenhaeghe getest wordt op bruikbaarheid. Jongeren en hun ouders vullen de Epilepsie Groei-wijzer in en in zes focusgroep-

gesprekken worden hun ervaringen hiermee verzameld. De pilotversie van de Epilepsie Groei-wijzer is gebaseerd op de basisversie en zeven kwalitatieve interviews (twee epilepsieverpleegkundigen, twee verpleegkundig specialisten, twee ouders van een kind met epilepsie en één jongere met epilepsie) over de impact van de diagnose epilepsie op het ontwikkelen van zelfstandigheid en participatie in de samenleving in kaart gebracht. Uit de interviews kwam met name de beperkte privacy/autonomie naar voren, wat het alleen thuis zijn en het doen van boodschappen belemmerde. Deze beperkte bewegingsvrijheid, ook veroorzaakt door angst voor een mogelijke epileptische aanval, kan een remmende werking hebben op het aangaan van vriendschappen en intieme relaties. Hierbij zit vaak ook een component van schaamte en stigmatisering. Ouders van vriendjes zijn dikwijls angstig om een kind of jongere met epilepsie bij hen over de vloer te hebben; samen spelen en het opbouwen en onderhouden van relaties kan hierdoor worden geremd. Verder hebben de aanvallen en medicatie nogal eens invloed op school- en werkprestaties, ook door aandacht- en concentratieproblemen. De medicatie kan de werking van anticonceptie verstoren. Jongeren willen geen uitzondering zijn en kunnen hun epilepsie ontkennen. Therapietrouw is dan ook niet vanzelfsprekend. In figuur 2 (pagina 5) zijn voorbeelden weergegeven van items van de Epilepsie Groei-wijzer.

Met de ontwikkeling van de Epilepsie Groei-wijzer VB is recent gestart. Items uit verschillende instrumenten die op basis van de bestaande Groei-wijzer ontwikkeld zijn voor leerlingen in het tytylonderwijs, golden als startpunt voor de itemselectie. In mei 2015 vond een eerste expertmeeting plaats waaraan in totaal dertien personen deelnamen. Een jongere met epilepsie en een verstandelijke beperking en drie ouders participeerden op deze dag in het beoordelen van de relevantie van alle items, samen met vier verpleegkundig specialisten, twee artsen, een maatschappelijke werker, een *physician assistant* en een ergotherapeut. Op basis van de expertmeeting wordt de itempool samengesteld waarover via de Delphimethode consensus bereikt moet gaan worden. Jongeren met epilepsie en verstandelijke beperkingen worden in een groepsetting expliciet bij de samenstelling van de itempool betrokken.

Conclusie

Met de ontwikkeling van twee Epilepsie Groei-wijzers wordt binnen de epilepsiezorg een belangrijke stap gezet ter onderkenning en ondersteuning van de psychosociale ontwikkeling van kinderen en jongeren met epilepsie¹.

17+ Epilepsie GROEI-WIJZER: Hier ben ik

ik	datum	datum	datum	klaar
1 Ik denk na over hoe ik zelfstandig word binnen ons gezin	Ja / Nee	Ja / Nee	Ja / Nee	<input type="checkbox"/>
2 Ik denk na over hoe ik mij in de toekomst financieel kan redden	Ja / Nee	Ja / Nee	Ja / Nee	<input type="checkbox"/>
3 Ik kan opkomen voor mezelf op die plaatsen waar ik regelmatig kom (school, thuis, winkel, bibliotheek, sportclub, chat site, etc.)	Ja / Nee	Ja / Nee	Ja / Nee	<input type="checkbox"/>
4 Ik heb iemand om over persoonlijke dingen te praten, als ik ergens mee zit	Ja / Nee	Ja / Nee	Ja / Nee	<input type="checkbox"/>
5 Ik weet wat mijn talenten zijn	Ja / Nee	Ja / Nee	Ja / Nee	<input type="checkbox"/>
6 Ik ben tevreden met mijn uiterlijk	Ja / Nee	Ja / Nee	Ja / Nee	<input type="checkbox"/>
7 Ik kan anderen vertellen wat ik heb en wat dat praktisch voor mij betekent (vrienden, op school/werk, familie)	Ja / Nee	Ja / Nee	Ja / Nee	<input type="checkbox"/>
8 Er is altijd iemand in mijn buurt die weet van mijn epilepsie en wat dit inhoudt	Ja / Nee	Ja / Nee	Ja / Nee	<input type="checkbox"/>
9 Ik weet wat mijn aandoening voor gevolgen heeft voor mijn (zorg)verzekering	Ja / Nee	Ja / Nee	Ja / Nee	<input type="checkbox"/>
10 Ik weet waar ik informatie en hulp kan krijgen over mijn epilepsie	Ja / Nee	Ja / Nee	Ja / Nee	<input type="checkbox"/>

Figuur 2 Items van het domein 'Ik', in de lijst 'Hier ben ik' (17 jaar en ouder).

Referenties

- Baker GB, Spector S, McGrath Y et al. (2005) Impact of epilepsy in adolescence: A UK controlled study. *Epilepsy & Behavior* 6:556-562.
- Camfield CS & Camfield PR (2007) Long-term social outcomes for children with epilepsy. *Epilepsia* 48(S9):3-5.
- Camfield P, Camfield C, Pohlmann-Eden B (2012)

Transition From Pediatric to Adult Epilepsy Care: A Difficult Process Marked by Medical and Social Crisis. *Epilepsy Currents* 12, S13-21.

- Maathuis CGB, Vos I, Roebroek ME, Hilberink SR (2012) Een instrument om vaardigheden voor zelfstandigheid te vergroten. *De Groei-wijzer. Nederlands Tijdschrift voor Revalidatiegeneeskunde* 3:115-119.

¹ Resultaten van de eerste pilot worden aan het eind van dit jaar verwacht, waarna de testfase plaatsvindt waarbij het instrument breed verspreid zal worden.

Lees het actuele overzicht van congressen over epilepsie.

Kijk voor meer informatie op www.epilepsieliga.nl.

Epilepsie en slaap. Waarom interessant?

Al de Weerd neemt afscheid als hoofd van de afdeling klinische neurofysiologie en van het Slaap-Waak centrum van Stichting Epilepsie Instellingen Nederland Noord-Oost Nederland. Hieronder blikt hij terug op de afgelopen 65 jaar en introduceert hij de rubriek 'Wetenschappelijk onderzoek'.



Al de Weerd

'In mijn aanstellingsbrief vanuit het Leids Universitair Medisch Centrum in 1990 stond al vermeld dat ik bij reguliere pensionering kon rekenen op de gebruikelijke emolumenten bij een 25-jarig dienst-

verband. Over vooruitziende blik gesproken....! Ik heb dat voor Leiden niet waar gemaakt en het leek toen ook zo ver weg. Nu is er inderdaad het formele afscheid, zij het in een ander dienstverband en in een ander deel van het land. De stap naar het pensioen geeft een bijzonder en soms ook wel wat ambivalent gevoel, maar laat onverlet dat er nog zin en energie genoeg is om ook daarna in

bescheiden mate bezig te zijn met aspecten van Klinische Neurofysiologie, epilepsie, slaap of de grensvlakken daartussen. Dat kan zijn in klinische zin, meer organisatorisch en wetenschappelijk gericht, of beide.'

'In het kader van bovengenoemde praktijkvoering en een aanstelling bij TNO (1980-1990) heb ik wetenschappelijk werk verricht op diverse vlakken, waaronder sinds 2004 het speerpunt 'Epilepsie en Slaap'. Hierover wordt in het navolgende verslag gedaan. In de rubriek 'Wetenschappelijk onderzoek' van dit nummer van 'Epilepsie' wordt ingegaan op de prevalentie van slaapstoornissen in relatie met epilepsie. Vervolgens beschrijft Thea Gutter de invloed van epileptische aanvallen op slaap en de gevolgen van slaap-waakstoornissen voor epilepsie en het optreden van aanvallen. Wytske Hofstra bespreekt de invloed van de circadiane ritmiek, het dag-nacht ritme, op het optreden van epileptische aanvallen.'

Curriculum Vitae

- Geboren op 13 juni 1950 te Den Haag.
- Studie: Geneeskunde aan de Universiteit van Leiden 1968-1975.
- Opleiding in de Neurologie in de Ursula Kliniek te Wassenaar en het Westeinde Ziekenhuis te Den Haag. Inschrijving in het MSRC-register als neuroloog/KNF op 1 november 1980.
- Promotie op proefschrift: 'Non invasieve diagnostiek bij multiple sclerose' (VU, juni 1981).
- Van 1 november 1980 tot 1 december 2004 werkzaam in het Westeinde Ziekenhuis te Den Haag. Hoofd van de KNF en het slaapcentrum aldaar vanaf 1993.
- Coördinator co-assistentenopleiding LUMC voor de geaffilieerde klinieken (1990-2004).
- MSRC erkende opleider KNF in het Westeinde Ziekenhuis 1994-2004. (Deel)opleider Neurologie in SEIN Zwolle sinds 2006.
- Op 1 december 2004 begonnen als hoofd van de afdeling KNF en van het Slaap-waak centrum bij SEIN Zwolle. Later ook op de locaties Groningen en Assen.
- 'Nul'-aanstelling bij het UMCG sinds 2011. Principal investigator bij diverse onderzoeken en begeleider van promovendi.
- Certificaat van de European Sleep Research Society 'Somnologist, Expert in Sleep Medicine', 2012.
- Voorzitter Federatie algemene SlaapCentra (FSC), verantwoordelijk voor accreditatie van dergelijke centra.

Door: Al de Weerd (allewytzer@hotmail.com), klinische neurofysiologie en Slaap-waak centrum, Stichting Epilepsie Instellingen Nederland, Zwolle.

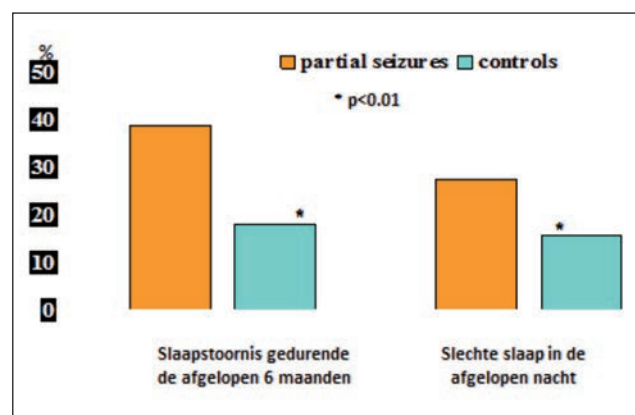
Prevalentie van slaapstoornissen bij epilepsie

Uit prevalentieonderzoeken die werden gedaan in Stichting Epilepsie Instellingen Nederland (locatie Zwolle) blijkt dat de slaap veel vaker verstoord is bij mensen met epilepsie. Zowel volwassenen als kinderen met epilepsie melden vaker slaap- of waakproblemen in vergelijking met mensen van dezelfde leeftijd en geslacht. Bovendien lijkt dit verschil groter te zijn bij mensen die in behandeling zijn bij een epilepsiecentrum dan bij mensen met epilepsie die in behandeling zijn in perifere ziekenhuizen.

Prevalentieonderzoeken

Het onderzoek naar de prevalentie van klachten over het slapen bij mensen met epilepsie werd door middel van vragenlijsten vanuit verschillende situaties uitgevoerd. De kinderen van de epilepsieklinieken werden direct vanuit Stichting Epilepsie Instellingen Nederland (SEIN) benaderd. De volwassenen bekend bij en onder behandeling in een van de epilepsieklinieken of in een opleidingsziekenhuis werden benaderd vanuit de epilepsiecentra. En tenslotte schreven de behandelend neurologen uit de meewerkende algemene ziekenhuizen (tweede lijn) die patiënten aan die niet (eerder) werden verwezen naar een van de epilepsiecentra (derde lijn). Zowel de ouders van de kinderen als de volwassenen met epilepsie werden gevraagd zelf minstens één persoon zonder epilepsie te zoeken voor de controle groepen.

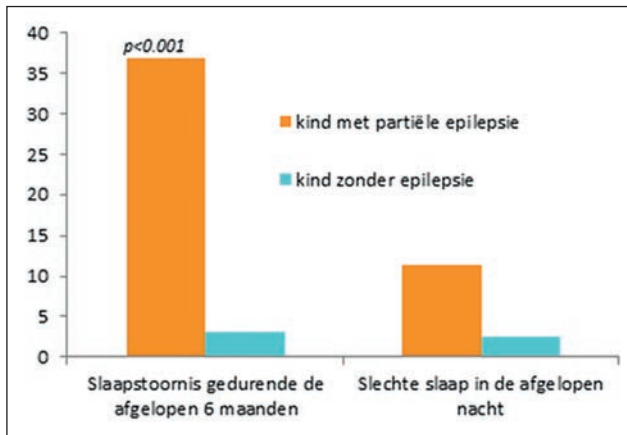
Het eerste onderzoek dat werd uitgevoerd in de Nederlandse epilepsiecentra en een opleidingsziekenhuis toonde aan dat de prevalentie van slaapstoornissen tweemaal groter is bij volwassenen met een actieve vorm van partiële epilepsie in vergelijking met gezonde leeftijdsgenoten. In figuur 1 is het resultaat weergegeven van het onderzoek naar het voorkomen van slaapstoornissen waaraan 500 mensen met partiële epilepsie en 500 controles deelnamen (De Weerd et al., 2004). Dit onderzoek is gebaseerd op vragenlijsten en heeft dus niet te berusten op een objectiveerbare slaapstoornis. Grof gezegd blijkt echter dat klachten over slaapstoornissen van volwassenen twee maal zo veel voorkomen bij mensen met epilepsie wanneer zij vergeleken worden met controles. Daarmee samenhangend is de kwaliteit van leven bij mensen met epilepsie en slaapstoornissen slechter dan wanneer mensen met epilepsie vrij zijn van slaapstoornissen.



Figuur 1 Een vergelijking tussen 500 mensen met partiële epilepsie en 500 controles en klachten over slaapstoornissen.

Ruim twee derde van de mensen met epilepsie zijn onder behandeling in algemene ziekenhuizen. Het onderzoek naar de prevalentie van slaapstoornissen bij volwassenen die behandeld worden in algemene ziekenhuizen toont opnieuw een hogere prevalentie van slaapproblemen aan in vergelijking met de controles van dezelfde leeftijd en hetzelfde geslacht. De 123 mensen in dit onderzoek hebben een lichtere vorm van epilepsie dan in de eerdere studie, zich uitend in een lagere aanvalsfrequentie en gebruik van minder verschillende vormen van anti-epileptica. Het verschil in prevalentie tussen de epilepsiegroep en de controles is iets minder sterk dan in het eerste onderzoek gevonden werd, maar is duidelijk aanwezig.

Het prevalentie onderzoek bij kinderen met partiële epilepsie die behandeld werden in één van de epilepsiecentra laat een nog veel hogere prevalentie van slaapstoornissen zien als deze groep vergeleken wordt met kinderen zonder epilepsie (figuur 2, pagina 8). Met deze vragenlijststudie onder 130 ouders van kinderen met epilepsie en 166 ouders van klasgenootjes zonder epilepsie, van hetzelfde geslacht



Figuur 2 Een vergelijking tussen 130 kinderen met partiële epilepsie en 166 controle kinderen en klachten over slaapstoornissen.

en dezelfde leeftijd, kon tevens worden aangetoond dat het hebben van een slaapstoornis zorgde voor een nog lagere score op de kwaliteit van leven bij de kinderen met epilepsie. Dit effect werd niet gezien in de controlegroep

(Gutter et al., 2013). Helaas moest het onderzoek bij kinderen met epilepsie behandeld in algemene ziekenhuizen stopgezet worden vanwege gebrek aan deelnemers.

De reden voor de gestoorde slaap van patiënten met epilepsie is velerlei. Het kan gaan om een onderliggende encefalopathie, verstoring van de slaap door subtiele uitingen van epilepsie, de (beperkte) invloed van anti-epileptica op de slaap, maar ook door co-morbiditeit als depressie en andere slaapaandoeningen, waarvan OSAS (Obstructief Slaap Apneu Syndroom) en insomnia de meest voorkomende zijn.

Conclusie

Slaapstoornissen als co-morbiditeit naast epilepsie komen vaak voor en worden veelal gemist tijdens het diagnostisch traject. Uit onderzoek naar 'slaap en epilepsie', dat werd gedaan in SEIN (locatie Zwolle) blijkt echter het belang van een simultane behandeling van beide aandoeningen.

Door: Thea Gutter (TGutter@sein.nl), klinische epidemiologie, Stichting Epilepsie Instellingen Nederland, Zwolle.

Wederkerige relatie tussen slaap en epilepsie

De uitspraak: 'Iedere patiënt heeft een eigen vorm van epilepsie' wordt wel gebruikt als verklaring waarom een aanval van de ene persoon wordt gevolgd door een periode van sterke vermoeidheid of slaperigheid, terwijl een andere persoon geen postictale klachten heeft. Om de vraag te beantwoorden of het de epilepsie is die de slaap-waakstoornissen veroorzaakt of dat deze de epilepsie van een patiënt verergeren werden verschillende onderzoeken uitgevoerd, die hier worden besproken.

Gevolgen van epilepsie voor slaap?

Het frequent optreden van nachtelijke aanvallen kan leiden tot een (chronisch) slaapttekort. Behalve dat dit kan resulteren in onder andere overmatige vermoeidheid overdag, met als gevolg een afname van concentratie, kan het ook invloed hebben op de emotionele en fysieke gezondheid. Ook een aanval overdag wordt vaak gevolgd door een periode van sterke vermoeidheid of slaperigheid. Het onderzoek naar de invloed van epileptische aanvallen overdag toonde een veranderde slaapstructuur aan bij mensen die overdag een (secundair) generaliseerde aanval doormaakten (n=94) ten opzichte van de slaap bij mensen die langer dan 24 uur aanvalsvrij waren bij aanvang van

de nachtregistratie (n=331, controle groep) (Gutter et al., 2012). Behalve de te verwachten langere tijd in bed werd ook meer matig diepe slaap (NREM 2), minder diepe slaap (NREM 3) en minder REM slaap gemeten bij de mensen die overdag een aanval doormaakten in vergelijking met de controle groep. Bij totaal 23 personen werd zowel een registratie tijdens slaap direct volgend op een aanval overdag als een registratie na een aanvalsvrije periode van langer dan 24 uur uitgevoerd. In de registraties volgend op een (secundair) generaliseerde aanval werden meer momenten van wakker liggen na het begin van de slaap (WASO) gemeten, wat resulteerde in een slechtere slaapefficiëntie in vergelijking met de controle groep.

Op dit moment wordt er onderzoek gedaan naar de slaap bij mensen die een operatie hebben ondergaan in het kader van hun epilepsie. Bij zowel de mensen die na resectie van de epilepsiehaard, als mensen bij wie een nervus vagus stimulator werd geïmplant, wordt de slaap van de nacht gemeten en vergeleken met de registratie van de nachtslaap, verricht in de periode voorafgaande aan de operatie. Vooral bij de mensen die een duidelijke aanvalsreductie vertonen wordt verwacht dat de slaapkwaliteit verbeterd is. Dit in tegenstelling tot de mensen waarbij de operatieve ingreep niet resulteerde in een verbetering van de aanvalsfrequentie.

Gevolgen van slaapstoornissen voor epilepsie?

Slaaptekort kan ontstaan door een primaire slaapstoornis, zoals bij het slaapapneu syndroom, het rusteloze benen syndroom (RLS) al dan niet in combinatie met het *periodic limb movement disorder* (PLMD), of als gevolg van een psychiatrische aandoening zoals depressie, angst en psychose. De prevalentie van RLS/PLMD bij mensen met epilepsie is niet bekend. In de Nederlandse bevolking wordt de prevalentie van RLS/PLMD geschat op 5 tot 15 procent en komt deze slaapstoornis vaker voor bij vrouwen dan bij mannen. In een onderzoek bij mensen met een medicamenteus refractaire epilepsie naar de prevalentie van OSAS werd de diagnose bij 13 procent van de onderzochten gesteld (Malow et al., 2000), dit in vergelijking met een prevalentie van 0,45 procent bij mannen in het algemeen. Bij

vrouwen ligt de prevalentie lager (Knuistingh et al., 1998). Ook worden psychiatrische aandoeningen, vooral angst en depressie vaker bij mensen met epilepsie geconstateerd. Eerdere vragenlijstonderzoeken toonden aan dat een derde van de mensen met epilepsie een score had passend bij een angststoornis (Stefanello et al., 2010). De afname van de psychische gezondheid, die als resultaat van het prevalentieonderzoek werd beschreven, is mogelijk het gevolg van een dergelijke psychisch probleem (De Weerd et al., 2004; Gutter et al., 2012).

Het slaaptekort dat optreedt ten gevolge van een slaapstoornis maakt de kans dat epileptische aanvallen optreden groter. Het onderzoek naar het effect van het behandelen van slaapstoornissen bij volwassenen en kinderen met epilepsie is nog niet afgerond. Verwacht wordt dat het behandelen van een (co-morbide) slaap-waakstoornis bij een persoon met epilepsie resulteert in een verbetering in kwaliteit van leven en een afname van aanvalsfrequentie of een afname van de hevigheid van de aanvallen.

Conclusies en aanbevelingen

De kwaliteit van leven is bij zowel kinderen als volwassen met epilepsie al lager dan bij leeftijdgenoten maar wordt nog lager als er sprake is van een slaapstoornis. Het optreden van epileptische aanvallen beïnvloedt de slaapstructuur. Het behandelen van een slaapstoornis kan tot een verbetering van de epilepsie leiden.

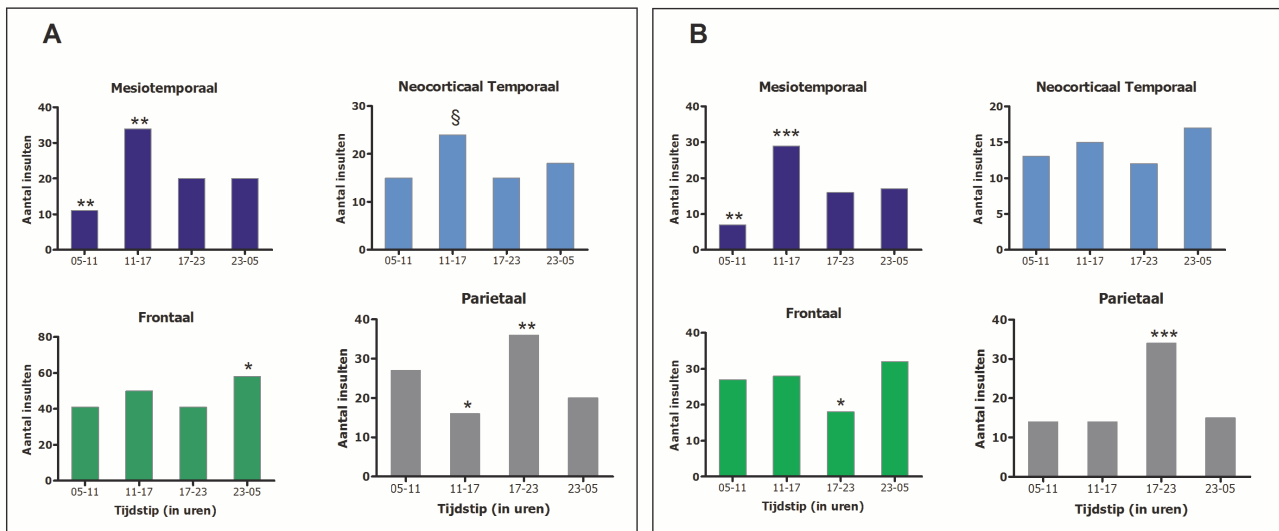
Door: Wytske Hofstra (W.Hofstra@mst.nl), neurologie, Medisch Spectrum Twente, Enschede.

Circadiane ritmiek en epilepsie: het belang van chronobiologische tijd

Is er een relatie tussen circadiane ritmiek en epilepsie? Zo ja, dan is dit van belang voor een beter begrip van de pathofysiologie van epilepsie en ook voor het tijdstip waarop diagnostiek en behandeling plaatsvinden. Dit zou kunnen betekenen dat het aanpassen van de behandeling aan het individuele circadiane ritme de aanvalscontrole kan verbeteren.

Circadiane ritmen zijn endogeen bepaalde cycli van gemiddeld 24,2 uur (bij de mens), die bij alle zoogdieren veelal de fysiologische en psychologische ritmen bepalen, zoals

het slaapwaakritme en de hormoonproductie. Om het circadiane systeem te synchroniseren met een etmaal (24-uurs ritmiek) moet de centrale biologische klok



Figuur 1 Staafdiagram met de temporele distributie van insuluten uit verschillende hersenkwabben bij kinderen en volwassenen (A, $n=446$) en volwassenen (B, $n=308$) (* $p<0.05$, ** $p<0.01$, § $p=0.07$, *** $p<0.001$).

(suprachiasmatische kern) zich elke dag resetten ('entrainment').

Circadiane ritmiek en epilepsie

Het optreden van epileptische insuluten is niet willekeurig over een dag verdeeld. Enkele decennia geleden werd dat aangetoond in diermodellen met epilepsie en in mensen werden meer recent ook aanvalspatronen gevonden die niet op toeval kunnen berusten. Dat dit niet willekeurig voorkomen over de dag een mogelijk circadiaan ritme kan zijn, is het onderwerp van een nog relatief onontgonnen onderzoeksgebied. In één studie werd duidelijk dat spontane limbische aanvallen in ratten in een endogeen gemedieerd circadiaan patroon voorkomen en in een ander onderzoek werd een circadiaan ritme gevonden in interictale ontladingen in drie epilepsiepatiënten (zie voor een uitgebreid overzicht Hofstra & de Weerd, 2009; 2010). In dit onderzoek werden klinische insuluten van 176 patiënten (76 kinderen) geanalyseerd, die waren opgenomen voor een langdurige continue video-EEG registratie. Het aantal aanvallen werd vergeleken met de te verwachten aantallen indien deze willekeurig zouden voorkomen. Er werden meer dan 800 insuluten geregistreerd, waarbij er beduidend meer werden geobserveerd tussen 11:00 en 17:00 uur en significant minder tussen 23:00 en 5:00 uur. Er kon ook een onderscheid gemaakt worden tussen het voorkomen van aanvallen en het type epilepsie (figuur 1). Complex partiële aanvallen (CPA), extratemporale aanvallen bij kinderen en temporale aanvallen bij volwassenen kwamen vaker voor tussen 11:00 en 17:00 uur. Er werden significant minder aanvallen geregistreerd tussen 23:00 en 5:00 uur bij CPA, tonische aanvallen bij kinderen en temporale en extratemporale aanvallen bij kinderen (Hofstra et al., 2009). In hetzelfde onderzoek werden tevens spontane insuluten van 33 patiënten geanalyseerd die voor

langdurige registratie van het intracranieële video-EEG kwamen. Er werd slechts eenmaal eerder gebruik gemaakt van intracranieel EEG voor de studie naar het optreden van epileptische aanvallen gedurende een etmaal (Durazzo et al., 2008). Er werden 450 aanvallen geregistreerd die ongelijk verdeeld over de dag voorkwamen, afhankelijk van aanvalsoorsprong: temporale aanvallen werden vooral tussen 11.00 en 17.00 uur geregistreerd, frontale aanvallen het meest tussen 23.00 en 5.00 uur en pariëtale aanvallen vooral tussen 17.00 en 23.00 uur (Hofstra et al., 2009).

Diurnale patronen en epilepsie

Er zijn sterke aanwijzingen dat insuluten in diurnale patronen voorkomen. Er werd een pilotstudie gedaan naar de invloed van het circadiane ritme op aanvalspatronen bij patiënten met epilepsie. De circadiane ritmen werden prospectief bepaald, waarbij er gebruik werd gemaakt van de stijging van de melatoninespiegel bij gedimd-lichtcondities (*dim light melatonin onset*, DLMO). Er werd een relatie gelegd tussen de tijdstippen waarop 124 aanvallen (van 21 patiënten) optraden en de individuele circadiane fase die werd gemeten met behulp van de DLMO. Hieruit bleek dat temporale aanvallen het meest voorkomen in de zes uur voor DLMO en frontale aanvallen vooral zes tot twaalf uur na DLMO (Hofstra et al., 2011).

Heeft het moment waarop epileptische aanvallen voorkomen invloed op de dagelijkse activiteiten, bijvoorbeeld op het slaap en waak ritme of op het chronotype? Om dit na te gaan werd er een onderzoek uitgevoerd met behulp van vragenlijsten, die de verdeling van chronotypen en slaapparameters bij 200 patiënten met epilepsie vergelijkt met die van de algemene bevolking. Om het chronotype en de subjectieve slaapparameters te bepalen werden de Morningness Eveningness Questionnaire (MEQ) en de Munich

Chronotype Questionnaire gebruikt. Er werden significante verschillen gevonden tussen epilepsiepatiënten en controles, waarbij epilepsiepatiënten, die meer georiënteerd zijn op de ochtend (ochtendtypes), op vrije dagen een vroegere midslaap en een langere slaapduur hebben. De verdeling van chronotypen en subjectieve slaapparameters was niet verschillend tussen patiënten met verschillende soorten epilepsie (Hofstra et al., 2010).

Invloed van anti-epileptica

Bijna een derde van de epilepsiepatiënten blijft aanvallen houden, ondanks een adequate behandeling met anti-epileptica. Chronofarmacotherapie is mogelijk een nieuwe veelbelovende optie voor behandeling van deze patiënten. Deze therapie is gebaseerd op de dynamische verandering in de farmacologie van de medicijnen- en aan de ziekte gerelateerde processen. Wij hebben onderzocht of verschillende circadiane types (of ochtend- en avondtypes en tussenliggende types) de tijden dat ze medicatie innemen aanpassen aan hun circadiane type. Met behulp van vragenlijsten werd een studie verricht, die de innametijden van anti-epileptische medicatie vergelijkt tussen patiënten met verschillende circadiane types (bepaald met behulp van MEQ). De resultaten toonden aan dat de ochtendtypes hun medicatie op vrije dagen significant eerder innemen dan avondtypes, bij zowel ochtend- als avonddosis. Ook op werkdagen nemen ochtendtypes de ochtenddosis significant eerder in dan avondtypes. Onafhankelijk van het circadiane type werd medicatie op vrije dagen beduidend later ingenomen dan op werkdagen (Hofstra et al., 2012).

Conclusies

Samenvattend kunnen uit bovenstaande studies de volgende conclusies worden getrokken:

- Insulten komen niet willekeurig voor over de 24-uurs dag, maar volgen bepaalde temporele patronen, die afhangen van het type epilepsie en de soort aanvallen.
- Wanneer gelinkt aan de individuele circadiane fase, worden temporele aanvallen vooral gezien in de zes uur voorafgaand aan de DLMO (een robuuste circadiane-fasemarker) en frontale insulten in de zes tot twaalf uur erna. Deze resultaten suggereren dat temporele en frontale aanvallen niet alleen in diurnale patronen voorkomen, maar verbonden lijken te zijn met de circadiane fase.
- Epilepsie in het algemeen, maar niet het tijdstip waarop het insult plaatsvindt, heeft invloed op het chronotype en op de subjectieve slaapparameters.
- Mensen passen de tijden van inname van medicatie aan de mate van oriëntatie op de ochtend dan wel op de avond. Ook wordt medicatie op vrije dagen significant later ingenomen dan op werkdagen.

Al met al suggereren de resultaten van deze studies dat er een interactie is tussen epilepsie en circadiane ritmiek.

Referenties

- De Weerd AW, de Haas S, Otte A et al. (2004) Subjective sleep disturbance in patients with partial epilepsy: a questionnaire-based study on prevalence and impact on quality of life. *Epilepsia* 45:1397-1404.
- Durazzo TS, Spencer SS, Duckrow RB et al. (2008). Temporal distributions of seizure occurrence from various epileptogenic regions. *Neurology* 70:1265-1271.
- Gutter T, Brouwer OF, de Weerd AW (2013) Subject sleep disturbances in children with partial epilepsy and their effect on quality of life. *Epi & Beh.* 28:481-488.
- Gutter T, de Weerd AW (2012) Effects of daytime secondarily generalized generalized epileptic seizures on sleep during the following night. *Epi & Beh.* 26:394-404.
- Hofstra WA, de Weerd AW (2008) How to assess circadian rhythm in humans: A review of literature. *Epilepsy Beh.* 13:438-44.
- Hofstra WA, de Weerd AW (2009) The Circadian Rhythm and its Interaction with Human Epilepsy: A review of literature. *Sleep Med Rev.* 13:413-420.
- Hofstra WA, Grootemarsink BE, Dieker R et al. (2009) Temporal distribution of clinical seizures over the 24 hour day: a retrospective observational study in a tertiary epilepsy clinic. *Epilepsia* 50:2019-2026.
- Hofstra WA, Spetgens WPJ, Leijten FSS et al. (2009) Diurnal rhythms in seizures detected by intracranial ECoG-monitoring: an observational study. *Epilepsy Beh.* 14:617-21.
- Hofstra WA, Gordijn MCM, van Hemert JC et al. (2010) Chronotypes and sleep preferences in epilepsy patients: a large questionnaire study. *Chronobiology Int.* 27:1271-86.
- Hofstra WA, Gordijn MC, van der Palen J et al. (2011) Timing of temporal and frontal seizures in relation to the circadian phase: A prospective pilot study. *Epilepsy Res.* 94:158-162.
- Hofstra WA, van der Palen J, de Weerd AW (2012) Morningness and eveningness: when do patients take their anti-epileptic drugs? *Epilepsy Beh.* 23(3):320-323.
- Knuistingh Neven A, Middelkoop HAM, Kemp B et al. (1998) The prevalence of clinically significant sleep apnoea syndrome in the Netherlands. *Thorax* 53:638-642.
- Malow BA, Levy K et al. (2000) Obstructive sleep apnea is common in medically refractory epilepsy patient. *Neurology* 55: 1002-1007.
- Stefanello S, Marín-Léon L, Fernandes PT et al. (2010) Psychiatric comorbidity and suicidal behavior in epilepsy: A community-based case-control study. *Epilepsia* 51:1120-1125.

Door: Ellen Peeters (peeterse@kempenhaeghe.nl)¹, Jurgen Schelhaas², Francesca Snoeijen-Schouwenaars² en Francis Tan², Academisch Centrum voor Epileptologie Kempenhaeghe & Maastricht UMC+, Oosterhout¹ en Heeze².

Kennis van epilepsie bij begeleiders van zorg voor mensen met een verstandelijke beperking

Volwassenen met epilepsie en een verstandelijke beperking functioneren veelal binnen een cliëntensysteem, gevormd door professionele begeleiders. Het is van belang dat begeleiders voldoende kennis hebben over epilepsie zodat ze weten waar ze op moeten letten, zorgvuldig handelen, waarnemen en rapporteren, zodat de arts de juiste conclusies kan trekken gedurende de behandeling. Dat hier nog winst valt te behalen blijkt uit deze studie.

Bij mensen met een verstandelijke beperking is vaak sprake van ernstige en moeilijk behandelbare vormen van epilepsie. De prevalentie stijgt naarmate de ernst van de verstandelijke beperking toeneemt (Verheij et al., 2009). Over het algemeen kan worden gezegd dat epilepsie bij mensen met een verstandelijk beperking moeilijker te bestrijden is dan epilepsie bij mensen zonder een verstandelijke beperking. Daarnaast is de intolerantie voor bepaalde anti-epileptica groter (NVAVG, 2008). Tijdens de behandeling met anti-epileptica kunnen onopgemerkt neveneffecten optreden, zoals een verlaagd bewustzijn of gedragsstoornissen (Mula, 2007). Bovendien zijn er beperkingen in de communicatie en is er sprake van comorbiditeit. De patiënt met een verstandelijke beperking kan dergelijke klachten niet altijd zelf verwoorden vandaar dat het van belang is dat begeleiders goed op de hoogte zijn over het ziektebeeld epilepsie.

Professionele begeleiders

Van alle mensen met een ernstig verstandelijke beperking in Nederland woont meer dan 90 procent in een intramurale instelling (Schuurman, 2003). In deze intramurale woonvoorzieningen wordt de epilepsiezorg doorgaans geboden door hiervoor opgeleide begeleiders. De behandeling en/of opvolging van de epilepsie vindt plaats door een deskundig specialist. De patiënt bezoekt samen met de begeleider het spreekuur van de neuroloog via consultantschap of ze bezoeken de (poli)kliniek van de epilepsiecentra voor onderzoek, behandeling of opname. Vanuit de specialist wordt met enige regelmaat gesignaleerd dat vragen over epilepsieaanvallen vaak onvoldoende of niet beantwoord kunnen worden door begeleiders. Zo blijkt soms dat aanvallen niet goed beschreven kunnen worden,

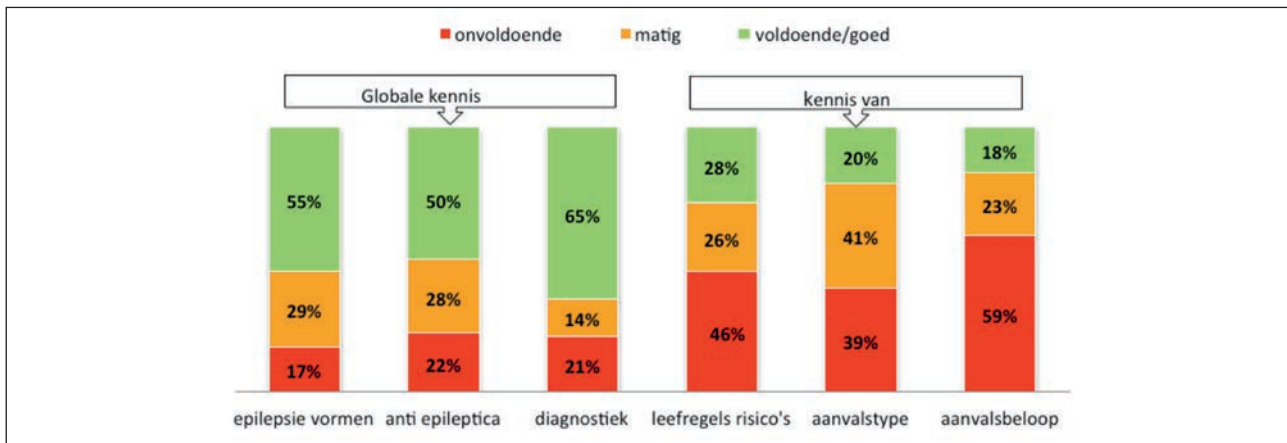
omdat deze matig geobserveerd zijn óf niet goed herkend lijken te worden door de begeleiders. Anderzijds blijft het vaak onduidelijk hoe vaak de aanvallen optreden. Gevolg is, dat er geen volledig aanvalsbeeld van de patiënt gevormd kan worden, met blijvende onduidelijkheid over de verschillende type aanvallen en de aanvalsfrequentie. Hiermee bestaat een risico op inadequate, ineffectieve behandeling.

Richtlijn epilepsie

De Nederlandse Vereniging voor Artsen voor Verstandelijk Gehandicapten (NVAVG) geeft voor de richtlijn 'diagnostiek en behandeling van epilepsie bij volwassenen met een verstandelijke beperking' een checklist. Deze checklist geeft weer welke kennis noodzakelijk is voor het begeleiden van epilepsie. Het betreft de volgende items:

- A. Kennis van de aanvalstypen en het herkennen ervan.
- B. Kennis van aanvalsverloop van verschillende aanvalstypen.
- C. Kennis van risico's van epilepsie en van bijbehorende leefregels.
- D. Globale kennis over epilepsie en epilepsievormen
- E. Globale kennis van anti-epileptica, bijwerkingen en intoxicaties.
- F. Globale kennis over diagnostiek (met behulp van EEG, MRI etcetera).

Vanuit de praktijk bestond de indruk dat de kennis over epilepsie zoals beschreven in de richtlijn epilepsie van de NVAVG niet voldoende aanwezig is onder begeleiders werkzaam in de zorg voor mensen met een verstandelijke beperking en epilepsie. Om hier beter zicht op te krijgen is een kwantitatief, niet-experimenteel, dwarsdoorsnede-onderzoek gestart met als doel de aanwezige kennis onder



Figuur 1 Kennisscore per item.

begeleiders in kaart te brengen en te toetsen aan de hand van de richtlijn (NVAVG, 2008).

Onderzoekspopulatie

De onderzoekspopulatie bestond uit begeleiders werkzaam binnen één organisatie in het westelijk deel van Noord-Brabant. Via de zorgmanagers is gevraagd met hun teams van begeleiders deel te nemen aan het onderzoek. Begeleiders die deelnamen zijn werkzaam op een afdeling met minstens één volwassene met een verstandelijke beperking en epilepsie die onder behandeling staan van een epilepsiecentra. De begeleiders zijn werkzaam in de functie van begeleider, assistent-begeleider, gastvrouw, nachtzorg, activiteitenbegeleider, assistent-activiteitenbegeleider of leerling. Uitgesloten waren vrijwilligers, stagiaires en begeleiders in de nachtzorg zonder directe fysieke patiëntencontact.

Meetinstrument

De vragenlijst bestond uit twee onderdelen. In het eerste deel werd gevraagd naar de achtergrondkenmerken van begeleiders. Het tweede deel bestond uit een kennistoets met 30 stellingen en kon beantwoord worden door 'waar', 'niet waar' of 'weet niet' in te vullen. Vijftien stellingen waren afkomstig uit een gevalideerde vragenlijst, namelijk de *Epilepsy Knowledge Questionnaire* (EKQ) van Baker (2002). De EKQ omvat niet alle items voor het begeleiden van epilepsie zoals deze worden beschreven in de richtlijn epilepsie. Uitgaande van de kenniscriteria van de NVAVG zijn vijftien stellingen geformuleerd door de eerste auteur en beoordeeld door twee neurologen, één arts voor verstandelijk gehandicapten en twee verpleegkundig specialisten. Het invullen van de vragenlijst gebeurde onder toezicht van de onderzoeker en/of zorgmanager.

Uitkomst van de kennistoets

De afname van de kennistoets vond plaats op afspraak voorafgaand aan een teamvergadering, waardoor de respons hoog was (86 procent). Om de betrouwbaarheid van

de kennistoets te toetsen is de Cronbach's alpha bepaald met als uitkomst 0.77. Een uitkomst van de testscore ≥ 0.70 geeft een goede betrouwbaarheid aan (Evers, 2010). Op de kennistoets kon men een maximale score behalen van 30 punten, waarbij 15 punten of lager als onvoldoende werd beschouwd, een score tussen de 16 tot-20 als matig en een score tussen 21 tot 30 als voldoende/goed werd beschouwd. Aan de hand van deze uitkomsten zijn de resultaten als volgt: 34 (26 procent) begeleiders scoorden een onvoldoende, 53 (40 procent) scoorden matig en 44 (34 procent) respondenten scoorden een voldoende/goed op de kennistoets. Vervolgens zijn de resultaten uitgesplitst naar de zes items, zoals opgenomen in de richtlijn epilepsie. Elk item bevatte vijf stellingen waarmee men een maximale score kon behalen van vijf punten, waarbij 0 tot 2 punten werd beschouwd als onvoldoende, een score van 3 werd beschouwd als matig en 4 of 5 punten als voldoende/goed. Deze resultaten zijn in percentages weergegeven in figuur 1. De begeleiders scoorden beter op de items waarvan globale kennis werd verwacht namelijk A: Epilepsie en epilepsievormen, B: Anti-epileptica, bijwerkingen/ intoxicaties C: Kennis over diagnostiek. Terwijl ze een beduidend lagere score behaalden op de items waarvan verwacht werd dat deze kennis aanwezig was namelijk: D: Risico's van epilepsie en de bijhorende leefregels, E: De aanvalstypen het herkennen ervan en F: Aanvalsbeloop van de verschillende aanvalstypen.

Achtergrondkenmerken begeleiders

Als laatste zijn de achtergrondkenmerken van de begeleiders vergeleken op basis van de items, zoals beschreven in de richtlijn epilepsie. Door de scores onvoldoende en matig samen te voegen ontstond een dichotome uitkomstvariabele met als uitkomstwaarde de score voldoende/goed ten opzichte van de scores onvoldoende/matig. Alleen de belangrijke kenmerken zijn hierbij geselecteerd zoals leeftijd, geslacht, soort opleiding, locatie, fulltime/parttime, doelgroep, aantal aanvallen per maand, scholing binnen organisatie, scholing elders, functie en werkervaring. De volgende significante waarden ($p < 0.05$) werden gevonden:

- Begeleiders met een fulltime baan behaalden significant hogere scores op de items 'diagnostiek', 'risico's en leefregels' en 'aanvalsbeloop'.
- Begeleiders met een verpleegkundige achtergrond behaalden significant hogere scores op de items 'anti-epileptica' en 'diagnostiek'.
- Begeleiders die een interne scholing volgden behaalden significant hogere scores op de items 'diagnostiek' en 'aanvalsverloop'.

Discussie

In deze studie onder 131 begeleiders van een instelling voor mensen met een verstandelijke beperking scoorde 66 procent van de respondenten matig tot onvoldoende op een kennistoets over epilepsie die is gebaseerd op de richtlijn epilepsie van de NVAVG. Ten opzichte van de gehele groep scoorden begeleiders met een fulltime baan significant beter op de onderdelen 'diagnostiek', 'risico's en leefregels', en op 'aanvalsverloop'.

In zoverre het bij ons bekend is, heeft er geen eerder wetenschappelijk onderzoek plaatsgevonden naar de relatie tussen het hebben van een fulltime baan en kennis op het gebied van 'diagnostiek', 'risico's en leefregels', en 'aanvalsverloop'. Het zou kunnen dat deze kennis opgedaan is door ervaring. Opgemerkt dient te worden dat de groep fulltimers (n=20) klein was. Begeleiders met een verpleegkundige achtergrond behaalden een hogere score op de items 'anti-epileptica' en 'diagnostiek'. Onderzoek van Gzirishvili (2013) toonde aan dat respondenten met een paramedische achtergrond (onder andere studenten geneeskunde, apothekers en artsen) meer kennis hadden over epilepsie in vergelijking met respondenten zonder paramedische achtergrond. Echter, de kennistoets van Gzirishvili komt niet overeen met de huidige kennistoets.

Niet geheel verrassend leidde het volgen van een interne scholing tot een betere kennis over epilepsie. Deze groep begeleiders behaalde op twee items een hogere score. De auteurs May (2002) en Locharenrkul (2010) onderzochten de effectiviteit van bijscholing over epilepsie. Het onderzoek van May (2002) herhaalde de kennistoets zes maanden na het volgen van een educatief programma wat een significante verbetering opleverde (p=0.001). Het onderzoek werd afgenomen bij patiënten met de diagnose epilepsie en niet bij begeleiders werkzaam met mensen met een verstandelijke beperking. Locharenrkul (2010) onderzocht de kennis over epilepsiezorg onder verpleegkundigen en hun verbetering in epilepsiekennis na twee scholingen. Na de scholing waren de gemiddelde scores significant hoger dan voor de scholing (p=0.05). Beide onderzoeken verschillen van het huidige onderzoek in die zin dat er niet gescoord is op de items 'aanvalstype' en

'aanvalsverloop'. Tevens waren de respondenten die deelnamen aan het onderzoek niet werkzaam als begeleider bij mensen met een verstandelijke beperking. Echter beide onderzoeken zijn wel een goede aanvulling op het huidige onderzoek. Het geeft aan dat het volgen van een scholing over epilepsie leidt tot een verbetering van kennis over epilepsie.

Conclusie

Op basis van de resultaten kan geconcludeerd worden dat de kennis over epilepsie onder begeleiders werkzaam binnen één organisatie voor mensen met een verstandelijke beperking én epilepsie niet in overeenstemming is met de richtlijn epilepsie van de NVAVG. Het onderzoek laat zien dat het volgen van een interne scholing, een fulltime aanstelling en het hebben genoten van een verpleegkundige opleiding kunnen bijdragen aan een betere kennis over epilepsie. Het huidige onderzoek zegt alleen iets over de kennis over epilepsie onder begeleiders werkzaam in de zorg voor mensen met een verstandelijke beperking binnen één organisatie. Verder onderzoek binnen verschillende organisaties zal moeten uitwijzen of de resultaten gegeneraliseerd kunnen worden voor de gehele populatie begeleiders.

Referenties

- Baker G (2002) People with epilepsy; what do they know and understand, and how does this contribute to their perceived level of stigma? *Epilepsy & Behavior*, 26-32.
- Evers A, Lucassen W, Meijer W et al. (2010) COTAN beoordelingssysteem voor de kwaliteit van tests. Nederlands Instituut van Psychologen.
- Gzirishvili N, Kasradze S, Lomidze G (2013) Knowledge, attitudes, and stigma towards epilepsy in different walks of life: A study in Georgia. *Epilepsy & Behavior*, 315-318.
- Locharenrkul C, Suwaroporn S, Krongthong W et al. (2010) A study of knowledge and attitude improvement on epilepsy among Thai physicians and nurses. *J Med Assoc Thai*, 93(8):875-84.
- May TW, Pfäfflin M (2002) The Efficacy of a Educational Treatment Program for patients with Epilepsy (MOSES): results of a Controlled Randomized Study. *Epilepsia*, 539-549.
- Mula MS (2007) Negative effects of antiepileptic drugs on mood in patient with epilepsy. *Drug safety*, 30:555-67.
- NVAVG (2008) Diagnostiek en behandeling van epilepsie bij volwassenen met een verstandelijke beperking NVAVG-Standaard 4. Enschede: NVAVG.
- Schuurman M (2003) Zelfbeschikking en eigen verantwoordelijkheid van mensen met een verstandelijke handicap. *Rapport Signalering Ethiek en gezondheid*, H-5.
- Verheij RA, van Dijk CE, Stirbu-Wagner I et al. (2009) Landelijk Informatienetwerk Huisartsenzorg. Feiten en cijfers over huisartsenzorg in Nederland. Utrecht/Nijmegen: NIVEL/IQ.

Door: Reina de Kinderen (Reina.dekinderen@maastrichtuniversity.nl), Universiteit Maastricht en Academisch Centrum voor Epileptologie Kempenhaeghe & MUMC+, Debby Postular, Albert Aldenkamp, Daniëlle Lambrechts, Anton de Louw, Marian Majoie, Academisch Centrum voor Epileptologie Kempenhaeghe & MUMC+, Silvia Evers, Universiteit Maastricht en Trimbos Instituut Utrecht en Janneke Grutters, Radboud Universiteit Nijmegen.

Kosteneffectiviteit van het keto-geen dieet en van nervus vagus stimulatie

Om de kosteneffectiviteit van het ketogeen dieet, nervus vagus stimulatie en behandeling met anti-epileptica te vergelijken werd een Markov-model gebruikt. Na twaalf maanden is het ketogeen dieet meer kosteneffectief in vergelijking met nervus vagus stimulatie. Maar na vijf jaar is juist nervus vagus stimulatie meer kosteneffectief dan het ketogeen dieet. Echter, beide behandelopties lijken in vergelijking met anti-epileptica niet-kosteneffectief.

Doordat de zorguitgaven sneller stijgen dan de economie groeit, neemt de druk op het zorgstelsel toe. Daarom zullen er grenzen gesteld moeten worden. Het streven is om louter verantwoorde en doelmatige zorg te financieren uit collectieve middelen. Het maken van keuzes hierin is geen sinecure. Gelukkig bestaat er inmiddels wel een grote mate van consensus over de vraag welke criteria gehanteerd moeten worden voor het stellen van prioriteiten met betrekking tot de bekostiging van zorg uit collectieve middelen. Een van deze criteria is de kosteneffectiviteit; hoe meer waar de zorg voor de te besteden middelen biedt in de zin van betere gezondheid of kwaliteit van leven en hoe lager de daartoe te maken kosten, des te eerder komt zorg voor financiering uit collectieve middelen in aanmerking.

Metten van doelmatigheid van zorg

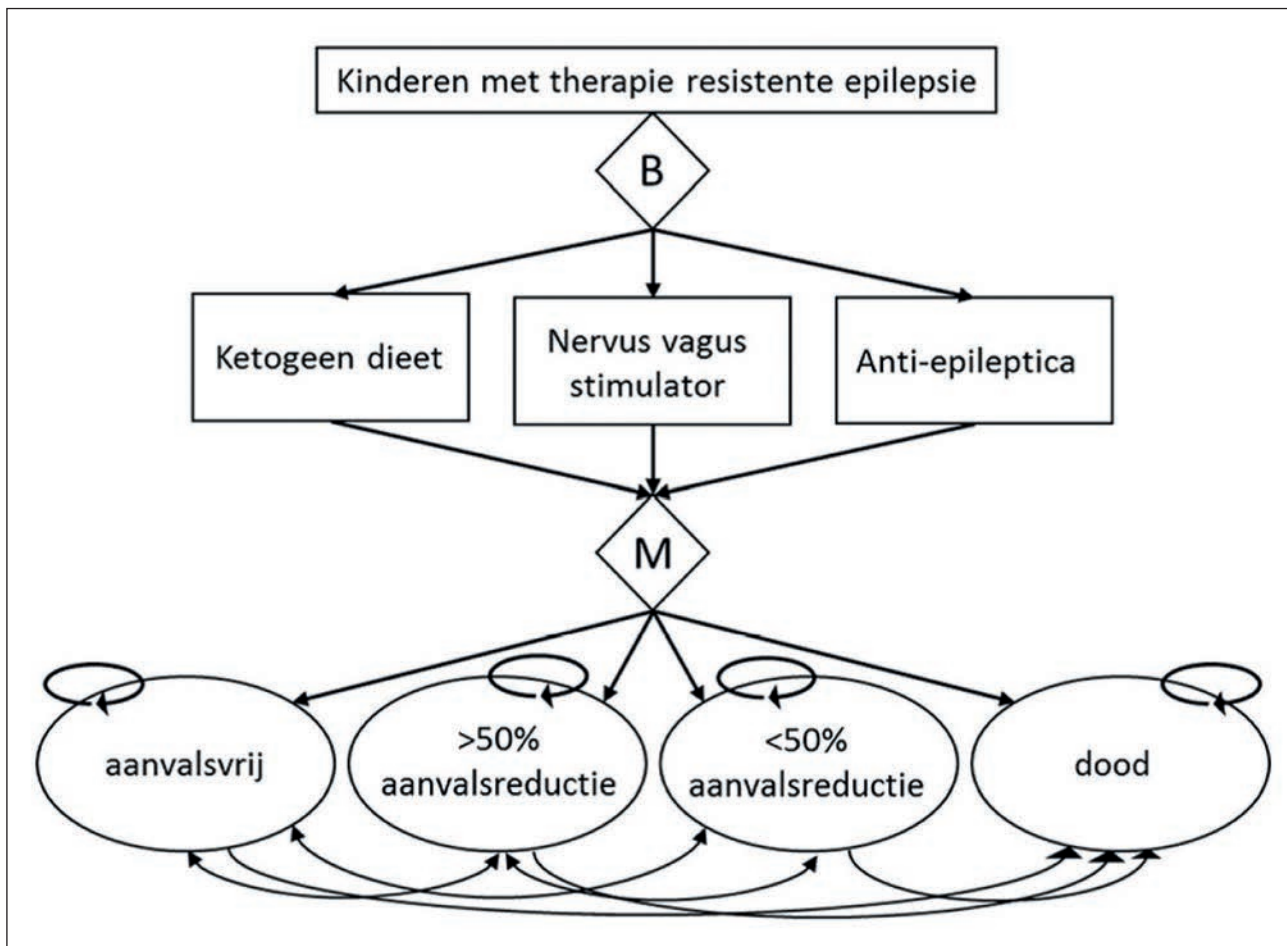
Economische evaluatie is een van de meest gebruikte methodes om de doelmatigheid van een nieuwe of bestaande technologie, therapie of medicatie te onderzoeken. In een economische evaluatie worden de kosten en effecten van interventie A vergeleken met deze van interventie B. Kosten en effecten kunnen prospectief gemeten worden tijdens een studie (trial-based), of worden grotendeels gebaseerd op de literatuur en samengevoegd in een mathematisch model (model-based). Laatstgenoemde kan vraagstukken behandelen die door financieringsissues, ethische kwesties of tijdsdruk niet in een trial onderzocht kunnen worden en heeft bovendien een grote externe validiteit omdat het zich niet hoeft te beperken tot de studiepopulatie.

Een van de vraagstukken die onderzocht is met een

model-based economische evaluatie is de vraag of het ketogeen dieet (KD) en nervus vagus stimulatie (NVS) kosteneffectieve behandelingen zijn wanneer deze onderling worden vergeleken. Epileptische aanvallen zijn in het merendeel van de patiënten te behandelen met anti-epileptica. Ongeveer 30 procent van de patiënten heeft medicatie-resistente epilepsie, dit betekent dat de aanvallen niet onder controle zijn na behandeling met twee of meer anti-epileptica. Kinderen met medicatie-resistente epilepsie kunnen baat hebben bij het KD en/of NVS. Daarom wordt de kosteneffectiviteit van het KD en NVS ook vergeleken met de gebruikelijke zorg door toediening van anti-epileptica (AED's).

Het Markov-model

Een zogenaamd 'Markov-model' is ontwikkeld om de kosteneffectiviteit van het KD, NVS en AED's als behandeling voor kinderen met medicatie-resistente epilepsie te onderzoeken (figuur 1, pagina 16). De kosten en effecten zijn gemodelleerd over een tijdshorizon van twaalf maanden en vijf jaar. Tijdens de eerste cyclus (begin van het model) wordt er een beslissing genomen of kinderen naast hun gebruikelijke AED's, het KD of de NVS krijgen, of geen van beide behandelopties (alleen AED's). Na de eerste cyclus van drie maanden kunnen patiënten hun behandeling wijzigen van KD of NVS naar gebruikelijke zorg met alleen AED's. Redenen om te stoppen met KD of NVS zijn bijvoorbeeld (ernstige) bijwerkingen of ontevredenheid over de behandeling. Na de eerste cyclus komen de patiënten via het 'Markov-deel' in een van de volgende gezondheidstoestanden: 1) aanvalsvrij, 2) aanvalsverbetering van 50 procent of meer, 3) geen aanvalsverbetering, of 4) 'dood'



Figuur 1 Schematische weergave Markov-model, te beginnen met het cohort kinderen, de drie behandelarmen en de gezondheidstoestanden (inclusief 'dood'). De pijlen van en naar de gezondheidstoestanden staan voor verplaatsingen van (delen van) het cohort kinderen. B; Beslissingsmoment (beslissing type behandeling), M; Markov-deel (verdeling cohort op transitiekansen gebaseerd).

(zie figuur 1). In het model blijven de patiënten altijd in 1 van de 4 gezondheidstoestanden en bewegen ze tussen de verschillende gezondheidstoestanden op basis van de elke drie maanden berekende transitiekansen. De toestand 'dood', door SUDEP of om andere redenen, is de absorberende toestand. Met andere woorden: patiënten kunnen hier wel in terecht komen, maar kunnen (vanzelfsprekend) deze toestand niet meer verlaten.

Transitiekansen

Een uitgebreide literatuurstudie leverde twee gerandomiseerde gecontroleerde trials (RCTs) op die het KD vergeleken met AED's (Neal et al., 2008; Sharma et al., 2013) en drie RCTs die NVS vergeleken met AED's (Handforth et al., 1998; Klinkenberg et al., 2012; The NVS study group, 1995). Deze RCTs en hun follow-up studies werden gebruikt om transitiekansen te berekenen met betrekking tot effect en bijwerkingen van de behandeling. Gemiddelde transitiekansen werden berekend via gepoolde proportie analyses. Er werden geen RCTs gevonden die KD met NVS vergeleken. De transitiekansen voor de AED arm van het model zijn berekend onder behoud van de gegevens over de controle groep

van de RCTs, waarin KD werd vergeleken met AED's.

Patiënten in de KD groep, volgden het dieet maximaal 24 maanden, daarna werd het dieet afgebouwd. De jaarlijkse leeftijdsspecifieke overlijdenskansen zijn gebaseerd op de Nederlandse sterftetabellen van het CBS gecombineerd met SUDEP kansen (Shorvon & Tomson, 2011). Complicaties door NVS implantaat werden in het model geïnccludeerd wanneer dit leidde tot chirurgische verwijdering van het implantaat. Bijwerkingen door AED's werden niet meegenomen, aangezien de veronderstelling is dat deze hetzelfde zijn voor de drie behandelopties.

Effectmaten

De primaire uitkomstmaat van het Markov-model zijn de voor kwaliteit gecorrigeerde levensjaren (*quality adjusted life years*; QALYs). De combinatie van kwaliteit van leven en levensverwachting staat de berekening van QALYs en de kosten per QALY toe. Hiertoe wordt kwaliteit van leven uitgedrukt als 'utiliteit' op een schaal van 0 (dood) tot 1 (volledige gezondheid). Wanneer iemand vijf jaar leeft met een kwaliteit van leven van 0,7 staat dit gelijk aan 3,5 QALYs. In het in deze studie gebruikt model is QALYs

gebaseerd op gepubliceerde utiliteiten voor epilepsie gerelateerde gezondheidstoestanden. Tijdens een expertmeeting werd er consensus bereikt over deze te gebruiken utiliteiten (Messori et al., 1998). Secundaire uitkomstmaat is het aantal succesvol behandelde patiënten, waarbij succes gedefinieerd werd als een afname in aanvalsfrequentie met minstens 50 procent.

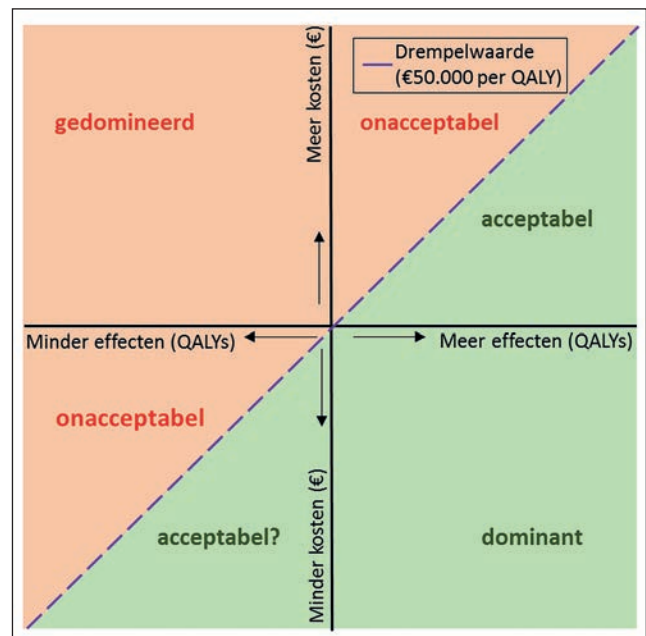
Wanneer kosten en effecten in meerdere jaren aan de orde zijn, zoals in dit model het geval is, is het ook belangrijk om zowel toekomstige kosten als toekomstige effecten te disconteren. Het disconteren van kosten en effecten vindt plaats om uitdrukking te geven aan het feit dat aan toekomstige kosten en effecten normaal gesproken minder waarde wordt gehecht dan aan huidige kosten en effecten. In navolging van de Nederlandse richtlijnen voor economische evaluaties, werd er een verdisconterratio van 1,5 procent gebruikt voor de effecten (Hakkaart-van Roijen et al., 2010).

Kosten

De kosten binnen de gezondheidszorg zijn berekend in euro's, met als baseline het prijspeil van 2013. Wanneer de benodigde gegevens in de literatuur ontbraken, werden schattingen van zorggebruik gemaakt tijdens expertmeetings. Consensus werd bereikt over medicatiegebruik, visites aan de neuroloog en andere specialisten gerelateerd aan monitoring en wijzigen van behandeling, en de behandeling van bijwerkingen. De behandelkosten van het KD bestonden uit een opname van vijf dagen in een epilepsiecentrum, visites aan de neuroloog, kinderarts, diëtist, verpleegkundig specialist en laboratorium. Kosten gerelateerd aan het dieet zijn vitamine- en andere dieetsupplementen en ketosticks. We namen aan dat 80 procent van de kinderen het multi-chain triglyceride (MCT) dieet, 15 procent de klassieke variant van het KD en 5 procent via een peg-sonde het KD zou krijgen. NVS implantatiekosten bestonden uit een opname van twee dagen in een academisch ziekenhuis, plus een operatie en de kosten van het implantaat, de draad en de magneet en de visites aan verpleegkundig specialisten. Waar mogelijk werden de kosten gebaseerd op de gestandaardiseerde kosten uit de Nederlandse kostenhandleiding (Hakkaart-van Roijen et al., 2010). Er werd aangenomen dat de kosten van AED's en de gerelateerde bijwerkingen gelijk zijn in de drie behandelarmen, die daarom niet zijn meegenomen. Kosten verbonden aan de gezondheidstoestanden zijn visites bij specialisten en ziekenhuisopnames. Alle toekomstige kosten werden verdisconteerd met 4 procent van de huidige kosten.

Analyse

Kosten en effecten werden gemodelleerd over een



Figuur 2 Kosten-effectiviteitsvlak. Interventies in het zuidoost vlak worden gezien als dominant aangezien deze meer effect teweegbrengen tegen minder kosten. De tegenovergestelde situatie bestaat in het noordwest vlak waar de interventie gedomineerd wordt doordat deze minder effect heeft tegen hogere kosten. De interventies in het noordoost vlak hebben meer effect tegen hogere kosten, terwijl interventies in het zuidwest vlak minder effect hebben tegen lagere kosten. Een interventie wordt gezien als kosteneffectief als deze dominant is of onder een bepaalde drempelwaarde blijft (het groene deel in figuur 2). In Nederland ligt deze drempelwaarde tussen € 18.000,- en € 80.000,- per QALY, afhankelijk van de ziektelast. Voor refractaire epilepsie wordt de drempelwaarde op € 50.000,- per QALY geschat.

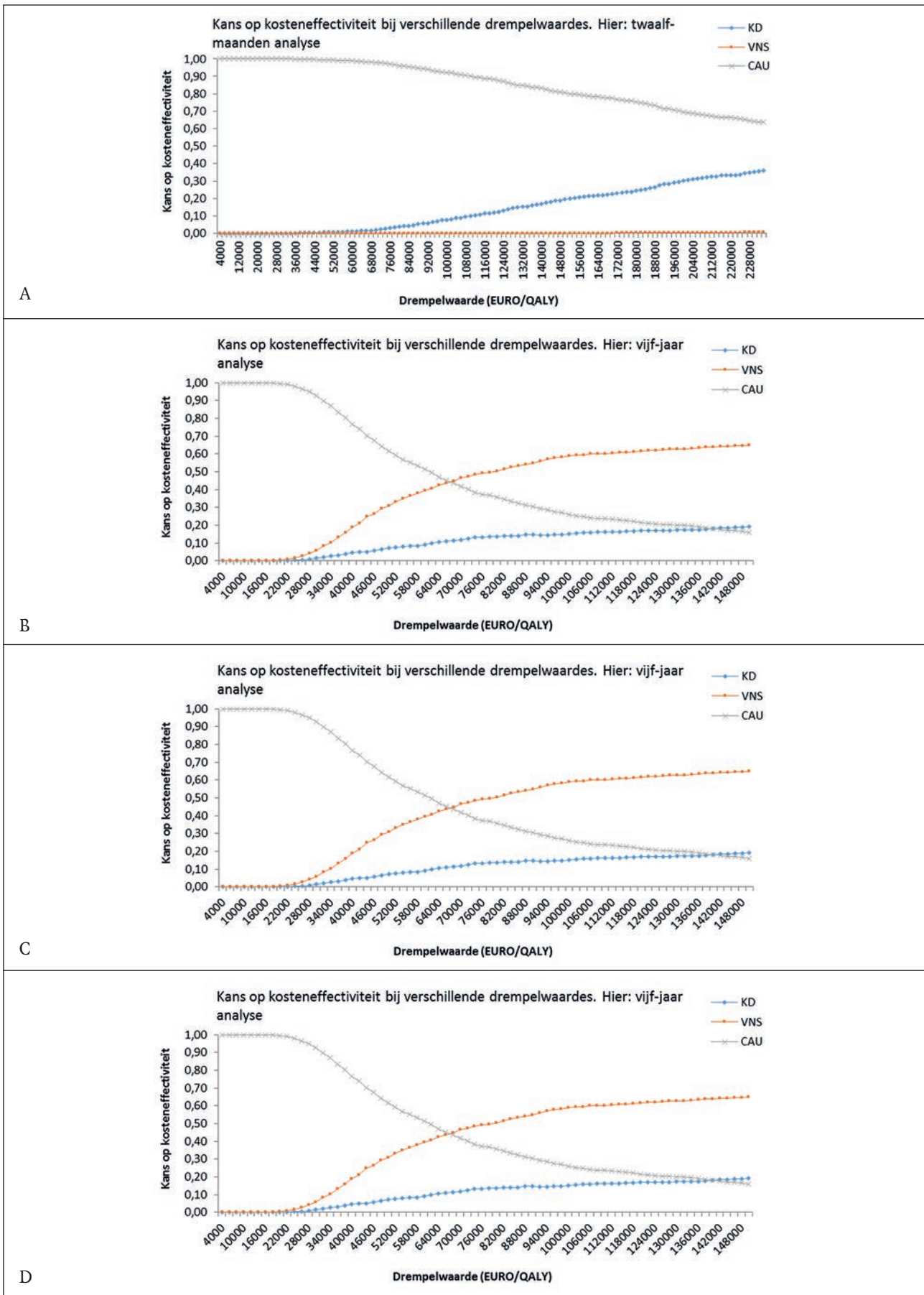
tijdshorizon van zowel twaalf maanden als vijf jaar. Incrementele kosteneffectiviteitsratio's (IKER) werden berekend door de incrementele kosten te delen door de incrementele QALYs.

$$\text{IKER} = \frac{(\text{Kosten KD} - \text{Kosten NVS})}{(\text{QUALYs KD} - \text{QUALYs NVS})} = \text{kosten per extra QALY}$$

De IKER representeert de kosten van een additionele QALY en werd gebruikt om de kosteneffectiviteit van KD en NVS ten opzichte van elkaar en ten opzichte van AED's te berekenen. De IKERs worden gepresenteerd op een kosteneffectiviteitsvlak, verdeeld in vier kwadranten (figuur 2).

Resultaat van de behandeling

De behandeling met het KD was succesvol (minstens 50 procent aanvalsreductie) voor 34 procent van de kinderen met medicatie-resistente epilepsie. Dit resulteerde in gemiddeld 0,693 QALYs per patiënt. De kosten waren € 14.036,- voor een behandeling van twaalf maanden. NVS resulteerde in 27 procent succesvol behandelde



Figuur 3 Cost-effectiveness Acceptability Curves (CEACs) voor a) analyse na ommekomst van twaalf maanden, b) analyse na ommekomst van vijf jaar, c) sensitiviteitsanalyse na ommekomst van twaalf maanden met 100 procent van de patiënten behandeld met de klassieke variant van het KD en poliklinisch ingesteld, en d) sensitiviteitsanalyse na ommekomst van vijf jaar met 100 procent van de patiënten behandeld met de klassieke variant van het KD en poliklinisch ingesteld. [N,B, KD= ketogeen dieet, VNS= vagus nerve stimulation en CAU= Care As Usual]

patiënten, met 0,688 QALYs tegen de prijs van € 19.922,-. Het vergelijken van de resultaten van het KD met die van NVS leidt tot de conclusie dat KD dominant is ten opzichte van NVS (zuid-oost kwadrant in figuur 2). Behandeling met AEDs resulteerde in 8 procent succesvol behandelde patiënten, 0,622 QALYs voor € 3.306,-. Als we het KD vergelijken met AED's resulteert dit in een IKER van € 346.899,- per QALY, wat veel hoger ligt dan de drempelwaarde.

Na vijf jaar zorgt NVS voor de meeste QALY winst (3,50) en het hoogste percentage succesvol behandelde patiënten (42 procent), voor € 31.581,-. KD volgde met 3,34 QALYs en 30 procent succesvol behandelde patiënten voor € 30.935,-. De IKER van NVS ten opzichte van KD is € 11.378,- per QALY (noord-oost vlak, onder de drempelwaarde). De behandeling met alleen AED's zorgde voor 3,15 QALYs en 8 procent succesvol behandelde patiënten en kostte € 15.029,- wat resulteert in een IKER van € 68.489,- per QALY wanneer NVS vergeleken wordt met AED's.

Onzekerheidsanalyse

Om de onzekerheid van de inputparameters (kosten en effecten) mee te nemen werd een probabilistische sensitiviteitsanalyse gebruikt. Dit betekent dat er distributies (Beta en Beta PERT) rondom de parameters worden berekend. Een distributie van de incrementele kosten en effecten werd berekend door een waarde uit de inputparameter distributie te nemen, de resultaten met het model te berekenen en dit proces 1000 keer te herhalen. Uiteindelijk werd de IKER berekend plus de puntenwolk die de onzekerheid van de IKER weergeeft. Met een *cost-effectiveness acceptability curve* (CEAC) wordt zichtbaar gemaakt hoe groot de kans is dat een interventie als kosteneffectief wordt gezien voor verschillende drempelwaarden, gegeven de aanwezige onzekerheid (figuur 3a en b, pagina 18). De deterministische sensitiviteitsanalyse werd gebruikt om een scenario te berekenen waarin alleen gebruik wordt gemaakt van de klassieke variant van het KD, aangezien de verschillende vormen van het dieet niet in effectiviteit verschillen (Neal et al., 2008) maar wel in kosten (figuur 3c, pagina 18). Aanvullend werden de interventiekosten van het KD verder verlaagd door aan te nemen dat patiënten ook poliklinisch ingesteld kunnen worden op het KD (figuur 3d, pagina 18).

Discussie

Wanneer de effecten en kosten van KD en NVS worden vergeleken met deze van AED's zijn beide behandelopties niet kosteneffectief, aangezien deze ver boven de gestelde drempelwaarde liggen. Wanneer we alleen KD en NVS met elkaar vergelijken blijkt dat KD in de eerste twaalf maanden over NVS domineert, maar na vijf jaar NVS de meer

kosteneffectieve behandeloptie is. Er zijn twee belangrijke redenen te noemen voor deze verschuiving: 1) de initiële hoge kosten van NVS die aan het begin worden verspreid over vijf jaar en 2) de literatuur laat een 'verlate' reactie op de NVS-behandeling zien, waardoor er gedurende het eerste jaar langzaam meer succesvol behandelde patiënten bijkomen. Vanuit een economisch standpunt zou men kunnen opperen dat kinderen eerst met het KD behandeld moeten worden voordat er overgegaan wordt op NVS. Ten eerste, omdat gedurende de eerste twaalf maanden het KD goedkoper en effectiever is dan NVS en ten tweede, omdat de effecten van KD na drie maanden zichtbaar zijn in de grootste groep patiënten, waardoor er snel overgestapt zou kunnen worden naar NVS.

In vergelijking met AED's blijkt dat de kosten van KD en NVS te hoog zijn voor de hoeveelheid QALYs die ze opbrengen. Echter, vanuit een klinisch oogpunt zou het incorrect zijn deze behandelopties niet meer aan te bieden. In de literatuur wordt gerapporteerd over positieve bijwerkingen (gedrag, stemming, alertheid en interactie) van het KD en NVS die niet meegenomen zijn in ons model omdat ze moeilijk te waarderen zijn in termen van kosten of QALYs. Het is daarom de vraag of het bereiken van minstens 50 procent aanvulsreductie datgene is waar naar gestreefd moet worden, of dat het belangrijker is om een bredere assessment te doen naar de kwaliteit van leven van deze groep patiënten.

Referenties

- Hakkaart-van Roijen L, Tan SS, Bouwmans CAM (2010) Handleiding voor kostenonderzoek. College voor zorgverzekeringen, Amstelveen.
- Handforth A, DeGiorgio CM, Schachter SC et al. (1998) Vagus nerve stimulation therapy for partial-onset seizures: a randomized active-control trial. *Neurology* 51:48-55.
- Klinkenberg S, Aalbers MW, Vles JS et al. (2012) Vagus nerve stimulation in children with intractable epilepsy: a randomized controlled trial. *Dev. Med. Child Neurol.* 54, 855-861.
- Neal EG, Chaffe H, Schwartz RH et al. (2008) The ketogenic diet for the treatment of childhood epilepsy: a randomized controlled trial. *Lancet Neurol.* 7:500-506.
- Sharma S, Sankhyan N, Gulati S et al. (2013) Use of the modified Atkins diet for treatment of refractory childhood epilepsy: a randomized controlled trial. *Epilepsia* 54:481-486.
- Shorvon S, Tomson T (2011) Sudden unexpected death in epilepsy. *Lancet* 378:2028-2038.
- The Vagus Nerve Stimulation Study Group (1995) A randomized controlled trial of chronic vagus nerve stimulation for treatment of medically intractable seizures. *The Vagus Nerve Stimulation Study Group. Neurology* 45: 224-230.

Door: Gilles van Luijtelaar (g.vanluijtelaar@donders.ru.nl), Donders Centre for Cognition, Radboud Universiteit, Nijmegen.

Stimulatie met een hoge mate van temporele specificiteit

11 maart 2015 verdedigde Lili Huang haar proefschrift aan de Radboud Universiteit, met als titel 'The subiculum: a promising new target of deep brain stimulation for temporal lobe epilepsy'¹. Het is een proeve van een dierexperimentele studie waarbij niet alleen een stimulatie van een nieuw gebied geëxploreerd is, maar waarbij ook gestimuleerd wordt met een hoge mate van temporele specificiteit.

Diepe Hersenstimulatie (DHS) wordt beschouwd als een levensvatbare alternatieve behandeling voor refractaire vormen van epilepsie waarbij via een in de hersenen geïmplanteerde elektrode een deelgebied elektrisch gestimuleerd wordt. Vooralsnog komt alleen temporaalkwabepilepsie in aanmerking voor DHS. Stimulatie met hoge frequenties (> 60 Hz) in het anterieure gedeelte van de thalamus wordt steeds vaker toegepast met redelijk positieve resultaten (SANTE trial). Er blijven echter veel vragen bestaan, zoals waar en wanneer er het best gestimuleerd kan worden. In dit proefschrift worden deze vragen beantwoord.

In haar onderzoek maakte de promovendus gebruik van verschillende epilepsiemodellen, die allemaal gemeen hebben dat de *seizures* (epileptische aanvallen) opgewekt worden door toediening van kainezuur. Dit gebeurt op twee verschillende manieren. De eerste wijze van toediening bij jonge dieren is systemisch, maanden later ontstaan spontane epileptische aanvallen na het al of niet optreden van status epilepticus (SE); dit type modellen wordt als chronische epilepsie getypeerd, omdat er sprake is van langdurige spontaan optredende epileptische activiteit. In een tweede type model worden de *seizures* in een gezond dier aan de naald opgewekt door een acute injectie via een canule in het CA3-CA1 gedeelte van de hippocampus; dit worden acute modellen genoemd. Deze laatste modellen hebben als voordeel dat er herhaaldelijk *seizures* met verschillende intensiteiten geïnduceerd kunnen worden en er veel gelegenheid is om in korte tijd elektrisch te stimuleren.

Waarom het subiculum?

Het subiculum is het doelgebied van de elektrisch stimulatie studies, zoals die in dit proefschrift beschreven

zijn. Er is voor het subiculum gekozen omdat het zowel deel uitmaakt van een intrahippocampaal circuit en direct projecties ontvangt van het CA1, en projecteert naar de entorhinale schors en via pre- en para subiculum naar de frontale cortex. Daardoor kan elektrische stimulatie van dit deel van de temporaalkwab zowel effecten binnen de hippocampus hebben als modulerende effecten uitoefenen op de cortex buiten de hippocampus.

Temporele specificiteit

Gewoonlijk wordt stimulatie toegediend volgens een van tevoren opgesteld protocol, en er vindt stimulatie plaats ongeacht of er aanvallen optreden. Hierbij is geen sprake van enige temporele specificiteit. Deze vorm wordt wel *open loop* stimulatie genoemd. Bij *closed loop* stimulatie daarentegen wordt er alleen gestimuleerd indien er een *seizure* gedetecteerd wordt. Deze vorm van stimulatie heeft een hoge temporele specificiteit. De EEG-signalen afkomstig van de hersenen van de epileptische rat worden real-time geanalyseerd op de aanwezigheid van epileptiforme activiteit en contingent hieraan worden de hersenen elektrisch gestimuleerd. Samen met onderzoekers van de universiteit van Saratov (Rusland) is dit systeem ontwikkeld, geëvalueerd en toegepast. Het systeem heeft een hoge mate van sensitiviteit (trekans > 90 procent) en voldoende specificiteit (minder dan 20 procent van de signaleringen geschiedt ten onrechte) indien er voor iedere rat verschillende, optimale instellingen worden gebruikt voor het detecteren van de *seizures*.

De resultaten

In een experiment waarbij *closed loop* stimulatie (130 Hz) van het subiculum is toegepast, is in een acuut model vastgesteld dat de acute opgewekte focale aanvallen alsmede de interictale epileptische ontladingen onderdrukt worden. In een tweede experiment, wederom in een acuut model,

¹ De auteur van deze bijdrage (Prof. dr. E.L.J.M. van Luijtelaar) trad op als promotor.

is gedurende een 24-uurs registratie open- en closed loop stimulatie vergeleken met een interval van twee weken. Beide vormen van stimulatie hebben een anticonvulsieve werking waarbij het opviel dat er met slechts enkele minuten closed loop stimulatie al positieve effecten op seizure parameters te zien waren. De door stimulatie geïnduceerde effecten waren afhankelijk van het al dan niet optreden van SE na de eerste kaïnezuur injecties: DHS was alleen effectief bij de ratten waarbij geen SE optrad. De positieve effecten van DHS op de focale aanvallen waren zowel acuut als ook twee weken later aanwezig. Op de gegeneraliseerde aanvallen waren ze uitsluitend na twee weken te zien. In een derde experiment werden open- en closed loop stimulatie van het subiculum opnieuw vergeleken, nu gedurende een periode van 48 uur in het chronische epilepsie model. Daarbij is de exciteerbaarheid van het subiculum gemeten met

behulp van elektrisch opgewekte potentialen. Gevonden is dat beide typen stimulatie de spontane focale aanvallen onderdrukken en dat de gegeneraliseerde aanvallen vrijwel niet meer optreden. De exciteerbaarheid van het subiculum verandert echter niet.

Conclusies

De belangrijkste conclusies van dit proefschrift zijn dat zowel open- als closed loop stimulatie van het subiculum het aantal aanvallen reduceert. De positieve effecten van een beperkte closed-loop stimulatie zijn opmerkelijk en suggereren dat het subiculum extra gevoelig is voor het moment van stimuleren (temporele specificiteit) en dat met name closed loop een interessante optie kan zijn voor behandeling. De resultaten doen vermoeden dat stimulatie van het subiculum effecten heeft op zowel een hippocampaal als een extrahippocampaal netwerk.

Door: Johan Arends (arendsj@kempenhaeghe.nl), neurologie, Academisch Centrum voor Epileptologie, Kempenhaeghe & Maastricht UMC+, Heeze, elektrotechniek, Technische Universiteit Eindhoven.

Interictale epileptische EEG ontladingen, een biomarker voor epilepsie?

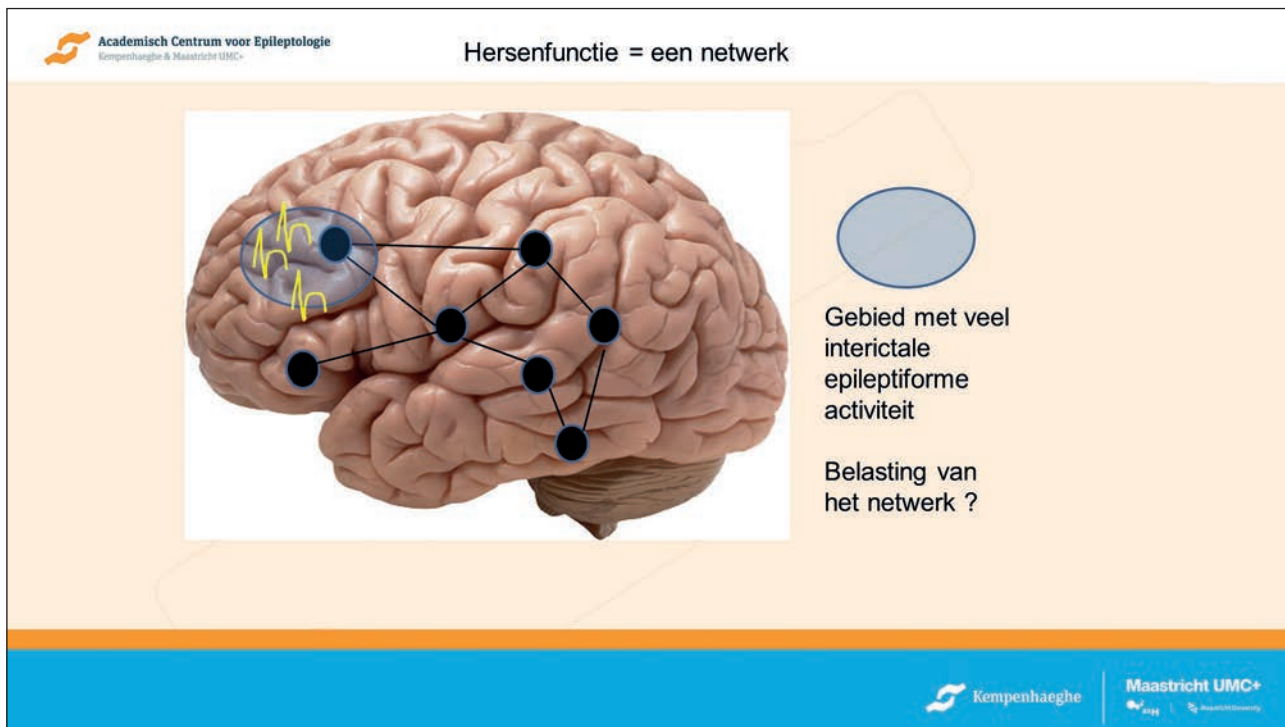
Op 27 mei promoveerde Saskia Ebus aan de Universiteit van Maastricht op het proefschrift 'Interictal epileptiform activity as a marker for clinical outcome'¹ Ze onderzocht de relatie tussen interictale epileptiforme activiteit, epilepsieaanvallen en cognitieve problemen.

Het is onduidelijk welke klinische betekenis gehecht kan worden aan de zogenaamde interictale epileptiforme activiteit (IEA) in het EEG. IEA duidt op afwijkende golfvormen in het interictale EEG als er geen aanvalsactiviteit is te zien. Het aantonen van deze IEA is de hoeksteen van de diagnostiek van epilepsie. Het is onbekend of de verandering in de hoeveelheid IEA samenhangt met de hoeveelheid aanvallen na een therapeutische interventie. Ook is onduidelijk of IEA zelf aanleiding geeft tot (cognitieve) stoornissen in het brein.

Effect van therapeutische interventie

Om de eerste vraag te beantwoorden heeft Saskia Ebus twee prospectieve studies gedaan bij kinderen met ernstige epilepsiesyndromen. De meerderheid van deze kinderen had het syndroom van Lennox-Gastaut. Op groepsniveau bleek bij kinderen die in aanmerking kwamen voor behandeling met nervus vagus stimulatie (NVS) de hoeveelheid IEA in het routine EEG samen te hangen met de kans op epilepsieaanvallen. Op het individuele niveau bleek het niet mogelijk om aan de hand van de reductie in

¹ De auteur van deze bijdrage trad op als co-promotor.



Figuur 1 Dia uit het 'lekenpraatje' tijdens de promotie van Saskia Ebus.

IEA een voorspelling te maken over aanvalsreductie door NVS. In een tweede studie bekeek ze of de vermindering van de hoeveelheid IEA vroeg in de behandeling samenhang met een toekomstig gunstig effect van het ketogeen dieet. Ook hier was er een samenhang, namelijk minder nachtelijke IEA bij responders, maar opnieuw bleek de variatie zo groot dat een individuele voorspelling niet mogelijk is.

Overige uitkomsten onderzoek

Saskia onderzocht in een dwarsdoorsnede de cognitieve effecten van de IEA bij kinderen. De hoeveelheid IEA bleek samen te hangen met slechtere informatieverwerking bij de groep die meer dan 10% van de tijd IEA in waak vertoonde. In een prospectief onderzoek bij een groep kinderen die ofwel benigne focale epilepsie hadden, ofwel de daarvoor kenmerkende IEA (voornamelijk Rolandische epilepsie) bleek de hoeveelheid IEA bij het begin van de studie samen te hangen met meer leerproblemen en een tragere verwerkingssnelheid. Er was enige samenhang tussen veranderingen in de hoeveelheid IEA en veranderingen in de verwerkingssnelheid. In een extra dwarsdoorsnedestudie bij patiënten met een Rolandische epilepsie bleek dat kinderen met meer nachtelijke IEA een slechtere leesvaardigheid hadden.

Het ontbreken na twee jaar van een EEG-remissie (dit is het verdwijnen van de IEA) bleek in het prospectieve onderzoek samen te hangen met een grotere kans op gedragsstoornissen. Bovendien werd een aantal voorspellers gevonden voor de kans op EEG-remissie na twee

jaar. Deze voorspellers waren een lagere IEA frequentie, een unilateraal focus, en het ontbreken van reeksen piekgolven met een langere duur dan zes seconden.

Tenslotte heeft Saskia Ebus een fraaie vergelijking gemaakt tussen de diverse manieren om de hoeveelheid IEA en de veranderingen hierin te bepalen in langdurige EEG's. Het blijkt dat een gestandaardiseerde globale beoordeling een goede interobserver-betrouwbaarheid heeft. Voor vergelijkend onderzoek is een veel preciezere telling nodig. Hierbij was het automatische piekdetectieprogramma slechts beperkt van nut.

Het belang voor epileptologie

Het belang voor de epileptologie kan allereerst worden toegelicht aan de hand van figuur 1. Er zou een causaal verband kunnen zijn tussen IEA en stoornissen in de hersenfuncties, zoals een trage informatieverwerking of taalproblematiek. Meer longitudinaal onderzoek naar de veranderingen in cognitieve netwerken in relatie tot IEA is noodzakelijk. Interessant is dat de relatie tussen IEA en cognitieve functies zeker zo duidelijk uit de verf komt als die tussen IEA en het voorkomen van epileptische aanvallen.

Conclusie

Saskia Ebus heeft de klinische neurofysiologie verrijkt met een fraaie semi-kwantitatieve methode om snel een beeld te krijgen van de hoeveelheid IEA. De relatie tussen IEA en de kans op aanvallen blijft echter complex en moeilijk te onderzoeken.



Subsidies voor epilepsieonderzoek in 2017

Het Epilepsiefonds wil wetenschappelijk onderzoek stimuleren en stelt daarom subsidies beschikbaar voor onderzoeksprojecten over epilepsie en de behandeling/bestrijding daarvan.

Uitgangspunt is dat de instelling waarbij de onderzoeker werkt een belangrijke inbreng heeft in het te subsidiëren onderzoek. De subsidie heeft in principe een aanvullend karakter. Belangrijke beoordelingscriteria zijn kwaliteit van het onderzoek en klinische en maatschappelijk relevantie. Projecten mogen in principe de duur van vier jaar niet overschrijden. De subsidie bedraagt maximaal € 204.523,-. Bij een combinatie van een specialistenopleiding en wetenschappelijk onderzoek behoort een langere duur van het project, binnen eenzelfde budget, tot de mogelijkheden.

Het is tot en met **15 januari 2016** mogelijk om subsidieaanvragen in te dienen voor onderzoeken die in 2017 beginnen.

In het voorjaar 2016 wordt uit de ontvangen subsidieaanvragen de eerste selectie gemaakt door de Wetenschappelijke Adviesraad van het Epilepsiefonds. In juni 2016 wordt een besloten hoorzitting gehouden. Subsidieaanvragers die door de eerste selectieronde heen zijn, kunnen voor deze hoorzitting worden uitgenodigd om hun onderzoeksvoorstel nader toe te lichten aan de Wetenschappelijke Adviesraad.

Een aanvraag indienen?

Subsidieaanvraagformulieren en meer informatie kunt u vinden op www.epilepsie.nl. Kijk bij 'Onderzoek' en vervolgens bij 'Voor onderzoekers'.

Epilepsiefonds

Secretariaat Wetenschappelijke Adviesraad
Postbus 270, 3990 GB HOUTEN
Telefoon: 030 634 40 63
E-mail: pennink@epilepsiefonds.nl

Epilepsie basisboek

Het Epilepsie basisboek zet in 6 hoofdstukken en 25 klinische lessen de basiskennis van epilepsie en de belangrijkste thema's uit de epileptologie uiteen. Het is een compact, maar compleet en helder leerboek waarin de actuele definities, classificaties en behandelmethoden van epilepsie worden beschreven. Het boek is voor meerdere doelgroepen geschikt: als leerboek voor arts-assistenten in opleiding, als nascholingsmateriaal voor neurologen en kinderartsen en als introductie van epilepsie voor huisartsen. Het boek is verkrijgbaar via www.epilepsie.nl/webwinkel.



21- 22 september 2015

International Conference on Epilepsy and Treatment

Locatie: Baltimore, USA

Informatie: <http://epilepsy-treatment.conferenceseries.com/>

25 - 26 september 2015

17th annual meeting Infantile Seizure Society. International Symposium on Benign Infantile Seizures

Locatie: Tokio, Japan

Informatie: <http://isbis2015.info>

30 september - 4 oktober 2015

15th European Congress of Clinical Neurophysiology

Locatie: Brno, Tsjechië

Informatie: <http://www.eccn2015.eu/>

12 - 16 oktober 2015

6th Eilat International Educational Course on the Pharmacological Treatment of Epilepsy

Locatie: Jerusalem, Israël

Informatie: www.eilatedu2015.com

15 - 17 oktober 2015

DACH 21st Annual Meeting of the German-Austrian-Swiss Epilepsy Working Group

Locatie: Prien, Duitsland

Informatie: <http://www.dach2015.de/>

29 oktober - 1 november 2015

6th China Association Against Epilepsy (CAAE)

International Epilepsy Forum

Locatie: Shanghai, China

Informatie: caae2008@sina.com

4 - 8 december 2015

American Epilepsy Society 69th Annual Meeting

Locatie: Pennsylvania Convention Center, Philadelphia, PA

Informatie: <https://www.aesnet.org/>

11 - 15 januari 2016

6th Course on Epilepsy Surgery (EPODES): Advanced I

Locatie: Brno, Tsjechië

Informatie: <http://www.ta-service.cz/epodes2016/>

3 - 5 maart 2016

53rd Annual Congress of the German League Against Epilepsy

Locatie: Jena, Duitsland

Informatie: www.epilepsie2016.de

10 - 12 maart 2016

2nd International Workshop on High Frequency Oscillations in Epilepsy

Locatie: Freiburg im Breisgau, Duitsland

Informatie: <http://www.hfo2016.de/>

17 - 20 maart 2016

10th World Congress on Controversies in Neurology (CONy)

Locatie: Lissabon, Portugal

Informatie: www.comtecmed.com/cony

6 - 8 april 2016

6th London-Innsbruck Colloquium on Status Epilepticus and Acute Seizures

Locatie: Salzburg, Oostenrijk

Informatie: www.statusepilepticus.eu

13 - 16 mei 2016

11th Asian & Oceanian Epilepsy Congress

Locatie: Hong Kong

Informatie: www.epilepsyhongkong2016.org

26 - 29 juni 2016

13th Eilat Conference on New Antiepileptic Drugs (EILAT XIII)

Locatie: Madrid, Spanje

Informatie: www.eilat-aeds.com

1 - 3 juli 2016

18th annual meeting of Infantile Seizure Society International Symposium on Acute Encephalopathy in Infancy and Its Related Disorders (ISAE)

Locatie: Chiyodaku, Tokyo, Japan

Informatie: <http://square.umin.ac.jp/isae2016/>

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



Epilepsiefonds
De Macht van het Kleine