

Rossetti A O, Milligan T A, Vulliémou S, (2011). A randomized trial for the treatment of refractory status epilepticus. *Neurocritical care*, 14(1): 4–10.

Scott R C, Besag F M, Neville B G (1999). Buccal midazolam and rectal diazepam for treatment of prolonged seizures in childhood and adolescence: a randomised trial. *Lancet*, 353(9153):623–626.

Shorvon S, Ferlisi M (2011). The treatment of super-refractory status epilepticus: a critical review of available

therapies and a clinical treatment protocol. *Brain: a journal of neurology*, 134(10): 2802–2818.

Silbergleit R, Durkalski V, Lowenstein D, et al. (2012). Intramuscular versus intravenous therapy for prehospital status epilepticus. *NEJM*, 366(7): 591–600.

Trinka E, Cock H, Hesdorffer D, et al. (2015). A definition and classification of status epilepticus--Report of the ILAE Task Force on Classification of Status Epilepticus. *Epilepsia*, 56(10):1515–1523.

Door: Inge Brummelhuis (ibrummelhuis@sein.nl), Danielle Kleinkoerkamp(dkleinkoerkamp@sein.nl) en Anne Marthe Meppelink, Neurologie, Stichting Epilepsie Instellingen Nederland, Zwolle.

Patiënten met Nervus Vagus Stimulatie sneller behandelen door korte opname

In Nederland worden meer dan 130.000 patiënten met epilepsie behandeld met een Nervus Vagus Stimulator. Het doel van deze behandeling is het verminderen, verkorten en sneller herstellen na aanvallen. Het instellen van de stimulator vraagt om maatwerk. Het is een zoektocht naar de juiste instellingen waarbij zowel gekeken wordt naar het effect op de aanvallen als op de (mogelijke) bijwerkingen.

Bij één op de drie patiënten met epilepsie is anti-aanvalsmedicatie onvoldoende effectief of is er sprake van overmatige bijwerkingen. Bij deze therapieresistente epilepsie kan behandeling met nervus vagus stimulatie (NVS) soelaas bieden (Duncan et al., 2006).

Behandeling met NVS leidt bij ruim 60% van de patiënten tot een reductie van de aanvalsfrequentie, waarvan de helft (ongeveer eenderde van het totaal) meer dan 50% reductie ervaart (Perez-Carbonell et al., 2020; Ardesch et al., 2007; Panebianco et al., 2022). Tevens verlaagt behandeling met NVS het risico op SUDEP (Sudden Unexpected Death in Epilepsy) en kan het zorgen voor een sneller herstel na aanvallen. Ook bestaat de mogelijkheid om door ingrijpen (het aanzetten van de stimulatie door gebruik van een extern beschikbare magneet) door patiënten of naasten de mogelijkheid aanvallen eerder te stoppen (Ryvlin et al., 2018). De kwaliteit van leven van een patiënt met epilepsie kan met deze behandeling aanzienlijk verbeteren.

Retrospectieve analyses geven aan dat een output van 1,625 mA geassocieerd is met een positieve respons op NVS therapie na een jaar behandeling (Fahoum et al., 2022) en dat snelle titratie (in de betreffende studie gedefinieerd als maximaal drie maanden) een snellere respons kan geven

(Tzadok et al., 2022). Hierbij zijn meerdere kanttekeningen te plaatsen. Ten eerste zijn patiënten die al op lagere output een respons hadden, niet meegenomen in de analyses. Daarnaast ontbreekt informatie over andere beïnvloedende factoren zoals comedicaatie. Toch bieden beide hier genoemde studies houvast voor klinisch handelen en bovendien ondersteuning voor snellere titratie en streven naar een output rond de 1.625 mA, waar mogelijk en op geleide van bijwerkingen.

Huidig insteltraject

Als patiënten twee anti-epileptica hebben geprobeerd zonder aanvalsvrijheid te bereiken en ze afgewezen zijn voor epilepsiechirurgie, dan kunnen zij in aanmerking komen voor behandeling met een NVS. Jaarlijks vinden er in Nederland zo'n 110 tot 120 nieuwe implantaties plaats bij patiënten met therapieresistente epilepsie. Hiervan worden ongeveer 50 tot 60 patiënten behandeld na verwijzing door het expertisecentrum voor epilepsie en slaapgeneeskunde SEIN.

Als een patiënt in aanmerking komt voor NVS wordt deze aangemeld voor groeps- of individuele voorlichting bij een verpleegkundig specialist. Tijdens dit gesprek wordt

het doel van NVS behandeling, werking, bijwerkingen, contra-indicaties, magneet gebruik, OK en insteltraject met de patiënt en/of diens naasten besproken. Vervolgens wordt de patiënt ingebracht in het tweewekelijkse multidisciplinair overleg en verwezen naar één van de implantatiecentra voor NVS. Na de operatie worden er afspraken ingepland om de NVS in te stellen.

Waarvoorheen de patiënt iedere twee tot vier weken op één van de poliklinieken kwam om de NVS in te stellen, worden volwassen patiënten met een nieuw geïmplanteerde NVS, vanaf 1 januari 2023, binnen SEIN (Noord Oost Nederland) opgenomen op één van onze observatie afdelingen in Zwolle: afdeling met (OV1) of zonder (OV2) meerzorg. Een verpleegkundig specialist begeleidt deze opname en het hele insteltraject.

Op de dag van opname wordt de NVS aangezet en iedere dag wordt de output door de verpleegkundig specialist en/of neuroloog van de NVS met 0,25 mA verhoogd tot 1,5 mA. De frequentie, pulsbreedte, treshold voor autostimulatie en de aan/uit tijd van de NVS staan standaard op 30 Hz, 500 us, 20% en 30 sec AAN/5 min UIT. Dit wordt tijdens de opname niet gewijzigd, tenzij de patiënt bijwerkingen ervaart; dan kan de frequentie bijvoorbeeld worden verlaagd naar 20 Hz of de drempel voor autostimulatie worden verhoogd naar 30%. De patiënten gaan in het weekend naar huis, waar men kan wennen aan de (mogelijke bijwerkingen van de) huidige instellingen.

Afhankelijk van de bijwerkingen duurt de opname op OV1 zes tot tien dagen en OV2 zeven dagen. Daarna wordt de patiënt ontslagen en wordt de NVS poliklinisch, afhankelijk van de werking en bijwerkingen, verder ingesteld.

Het resultaat

In het eerste half jaar van 2023 kregen 29 patiënten een NVS geïmplantéerd. Van de 29 werden 25 (86%) patiënten opgenomen op één van de observatieafdelingen. Vier (24%) zagen af van een opname. Redenen hiervoor waren: patiënten gaven aan dat het thuis niet haalbaar was in verband met kinderen en/of huisdieren. Eén patiënt was poliklinisch al ingepland met afspraken en wilde zich hier aan houden. Het standaardbeleid is dat de NVS tijdens een klinische opname wordt ingesteld. Indien het echt niet haalbaar is dan kan het poliklinisch.

De opnameduur was gemiddeld zeven dagen. Bij het overgrote deel (83%) kon de NVS output verhoogd worden volgens schema, tot een output van 1,5 mA. Bij vijf (17%) patiënten lukte dit niet vanwege bijwerkingen zoals benauwdheid, veel hoesten, pijnklachten in de wang/kaak en pijnlijke prikkels in de hals. Er werden ook lichamelijke klachten gemeld, die niet gerelateerd waren aan de behandeling met NVS, zoals rugpijn en longproblemen, wat soms een reden was voor een voortijdig ontslag.

Een voorbeeld uit de praktijk

Een 49 jarige vrouw is al enige tijd bekend bij SEIN.

Patiënte heeft epilepsie op basis van een KNCT1 mutatie. De eerste aanval van patiënte was op zevenjarige leeftijd. Patiënte heeft een lichte verstandelijke beperking, woont samen met haar partner en krijgt ambulante begeleiding. Patiënte is gediagnosticeerd met focale epilepsie vanuit frontaal wat zich uit in focale aanvallen met verminderde gewaarwording en focaal naar bilateraal tonisch-clonische aanvallen. Over het algemeen komen de focale aanvallen met verminderde gewaarwording iedere nacht zes à zeven keer voor. Een enkele nacht is er geen aanval. De focaal naar bilateraal tonisch-clonische aanvallen komen circa twee à drie keer per jaar voor.

Patiënte werd behandeld met meerdere anti-epileptica, helaas zonder het gewenste resultaat. Er werden vervolgens verschillende onderzoeken gedaan in het kader van een pre-chirurgisch evaluatietraject. De MRI liet geen epileptogeen focus zien. Uit EEG-onderzoek bleek dat de geregistreerde events het beste bij frontale aanvallen pasten, er waren echter ook temporale elementen te zien. Deze bevindingen, in combinatie met de uitslag van het neuropsychologisch onderzoek (NPO), hadden tot gevolg dat patiënt werd afgewezen voor epilepsiechirurgie.

Patiënte werd vervolgens door haar behandelend neuroloog verwezen naar de groepsvoorlichting over NVS en diepe hersenstimulatie (deep brain stimulation, DBS). Er volgde een individueel gesprek waarin de indicatie, contra-indicaties en persoonlijke voorkeuren werden besproken. Patiënte gaf tijdens het gesprek aan dat ze de voorkeur had voor NVS. Zij werd vervolgens verwezen naar het Medisch Spectrum Twente (MST) in Enschede waar de NVS werd geïmplantéerd.

Patiënte werd in februari 2023 zeven dagen bij SEIN opgenomen om de NVS in te stellen. Gedurende de opname werd de NVS op geleide van klachten (bijwerkingen) door de verpleegkundig specialist in stappen van 0,25 mA verhoogd naar 1,5 mA. Op de derde dag ervoer patiënte af en toe een steekje in de hals bij het aangaan van de NVS. Daarna werd, op verschillende momenten van de dag, de output met 0,125 mA verhoogd in plaats van in één keer met een stap van 0,25 mA. De klachten verergerden niet en in de loop van de week werden deze klachten minder. Gedurende het verhogen van de stimulatiersterkte ontwikkelde patiënte een hese stem bij het aanzetten van de NVS. Dit is een bekende bijwerking die in de praktijk regelmatig voorkomt. Bij de meeste patiënten neemt deze bijwerking in de loop van de tijd af.

Gedurende de opname had patiënte iedere nacht aanvallen, wisselend in frequentie van twee tot elf keer per nacht. Na zeven dagen ging patiënte met ontslag, de output van de NVS was vastgesteld op 1,5 mA.

Twee maanden later kwam patiënte samen met haar begeleider voor controle bij SEIN. In maart heeft patiënte 20 dagen geen aanvallen gehad. In april was de frequentie van de aanvallen weer bijna zoals voorheen. Patiënte gaf aan dat de aanvallen wel minder heftig zijn.

Haar begeleider gaf aan dat ze ziet dat patiënte helderder is en de aanvallen meer onder controle zijn. Patiënte beaamde dit. Voor de opname was patiënte terneergeslagen, nu is ze vrolijker, fitter en actiever.

Patiënte gaf aan dat ze 's avonds met name bij TV kijken de NVS aan voelt gaan, maar niet iedere 5 minuten (de cyclus van patiënte is dat de NVS om de 5 minuten aangaat en 30 seconden uit staat, output van 10%). De NVS is tijdens dit consult verhoogd tot 1.75mA.

Zes weken later kwam patiënte op de poli. In mei had ze iets meer aanvallen dan in april. Het magneetgebruik zorgt er over het algemeen voor dat de aanvallen stoppen. Alleen op een slechtere dag werkt de magneet minder goed. De NVS werd tijdens deze afspraak aangepast van om de 5 minuten uit, 30 seconden aan naar om de 3 minuten uit en 30 seconden aan. Dit is een totale output van 15%. Drie maanden na deze afspraak kwam patiënte opnieuw op de poli. Patiënte gaf aan dat er nu meer nachten zijn dat ze geen aanvallen heeft, de aanvallen korter zijn en ze na de aanval sneller hersteld is. Ze zit beter in haar vel sinds ze een NVS heeft. Als bijwerking van de NVS ervaart ze soms een klein schokje in de keel. Dit wordt niet als vervelend ervaren door patiënte en belemmert haar niet in haar dagelijks leven.

Patiënte sprak haar wens uit om met medicatie te minderen, vanwege polyfarmacie en bijwerkingen. Indien de behandeling, na het instellen van de NVS een goed effect heeft op de aanvallen, of er geen ongewenste bijwerkingen zijn, kan overwogen worden de medicatie te minderen.

Conclusie

Vanaf januari 2023 werd bij SEIN gestart met het instellen van de NVS binnen tien dagen op 1,5 mA. De conclusie is tot nu toe dat het voor de meeste patiënten (83%) haalbaar

is om de stimulatiersterkte van de NVS in korte tijd te verhogen naar minimaal 1.5mA. Sommige patiënten hebben nog wel bijwerkingen, zoals kriebel in de keel of benauwdheidsklachten. Zoals het voorbeeld uit de praktijk illustreert, blijft verdere afstemming met wijzigingen van de instellingen tijdens poliklinische vervolgspraken, voor het verhogen van de effectiviteit en/of reduceren van bijwerkingen, nog steeds van belang.

De hoop is dat door in korte tijd verhogen van de NVS via klinische opname in een eerder stadium kan worden gewerkt aan deze *fine tuning* op de polikliniek. Het is voorstelbaar dat dit eerder kan leiden tot effectieve behandeling. Of dit inderdaad een significant voordeel ten aanzien van kosteneffectiviteit oplevert ten opzichte van poliklinisch ('langzaam') instellen, zou moeten worden onderzocht.

Referenties

- Duncan JS, Sander JW, Sisodiya SM, et al. (2006). Adult epilepsy. *Lancet*, 367: 1087–100.
- Perez-Carbonell L, Faulkner H, Higgins S, et al. (2020). Vagus nerve stimulation for drug-resistant epilepsy. *Pract Neurol*, 20(3).
- Ardesch JJ, Buschman HP, Wagener-Schimmel LJ, et al. (2007). Vagus nerve stimulation for medically refractory epilepsy: a long-term follow-up study. *Seizure*, 16:579-85.
- Panebianco M, Rigby A, Marson AG (2022). Vagus nerve stimulation for focal seizures. *Cochrane Database Syst Rev*, 7:CD002896.
- Ryvlin P, So E L, Gordon C M, et al. (2018). Long-term surveillance of SUDEP in drug-resistant epilepsy patients treated with VNS therapy. *Epilepsia*, 59: 562–572.
- Fahoum F, Boffini M, Kann L, et al. (2022). VNS parameters for clinical response in Epilepsy. *Brain Stimulation*, 15: 814-821.
- Tzadok M, Verner R, Kann L, et al. (2022). Rapid titration of VNS therapy reduces time-to-response in epilepsy. *Epilepsy Behav.*: 134:108861

Lees het actuele overzicht
van congressen over epilepsie.

Kijk voor meer informatie op www.epilepsieliga.nl.