

# Epilepsie

Periodiek voor professionals

## Actueel

Cardiale risico's bij lamotrigine gebruik  
Johanna Bunschoten, Roland Thijs

| 3

## Casuïstiek

Girls Cluster Epilepsy. Stand van zaken  
Paul Augustijn

| 6

## Wetenschappelijk onderzoek

Inleiding  
Eva Brilstra

| 11

Focale epilepsie en de GATOR $\alpha$  complex genen  
Femke van 't Hof, Eva Brilstra

| 11

Behandelmogelijkheden bij GATOR $\alpha$  -gerelateerde epilepsie  
Victoria Defelippe, Maurits Sanders, Eva Brilstra, Floor Jansen, Kees Braun

| 14

## Ingezonden berichten

Nederlands Epilepsie Netwerk  
Charles Deckers

| 18

## Agenda

| 20

# Nederlandse Liga tegen Epilepsie

De vereniging van professionals werkzaam in de epilepsiezorg en op aanverwante terreinen



## Inspiratie

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

Eén van de speerpunten van de Liga is het stimuleren van en informeren over wetenschappelijk onderzoek naar epilepsie. De Liga slaat daarbij een brug tussen wetenschap en praktijk. Speciaal voor dit doel is de Sectie Wetenschappelijk Onderzoek (SWO) opgericht. Als Ligalid kunt u

## Netwerk

zich aansluiten bij de SWO. De SWO levert een vaste bijdrage aan dit blad. Het Netwerk Epilepsie Zorg (NEZ) is een netwerk bestaande uit consultants, verpleegkundigen en verpleegkundig specialisten die in diverse ziekenhuizen en gespecialiseerde centra werkzaam zijn.

Maar het Liga-lidmaatschap biedt meer:

- het vakblad 'Epilepsie'
- korting op toegang Nationaal Epilepsie Symposium
- korting op diverse internationale vakbladen

Alle informatie over de Liga, het lidmaatschap en aanmelden als lid vindt u op [www.epilepsieliga.nl](http://www.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  
Marian Majoie  
Janny Niessen, bladmanager

### Redactieraad:

Redactieraad: Lydia van den Berg,  
Eva Brilstra, Dederieke Festen,  
Maryse van 't Klooster, Richard Lazeron,  
Bea Martens, Anne-Marthe Meppelink,  
Vincent Roelfsema, Jurgen Schelhaas,  
Chantal Scherders, Suzanne Vrij

### Aan dit nummer werkten verder mee:

Aan dit nummer werkten verder mee:  
Paul Augustijn, Kees Braun,  
Johanna Bunschoten, Charles Deckers,  
Victoria Defelippe, Femke van 't Hof,  
Floor Jansen, Maurits Sanders,  
Ronald Thijs

### Bladmanagement:

Yanns Marketing & Communicatie  
Adviesbureau, Oisterwijk

### Lay-out:

studio dop, Utrecht

### Lithografie en drukwerk:

Muller Print & Sign, Amsterdam

'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 (i.o.) in Nederland. Het lidmaatschap van de Liga kost dit jaar € 25,-. Voor een student of AIOS is dit € 12,50.

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

Indien u meer informatie wenst kunt u rechtstreeks contact opnemen met de auteur of met het redactiesecretariaat.

### Redactiesecretariaat:

Nederlandse Liga tegen Epilepsie  
Postbus 270, 3990 GB Houten  
Telefoon 030 634 40 63  
E-mail [info@epilepsieliga.nl](mailto:info@epilepsieliga.nl)  
[www.epilepsieliga.nl](http://www.epilepsieliga.nl)

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

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

ISSN 1571 - 0408



## Van de redactie

Het blad 'Epilepsie' wordt elk kwartaal bij u bezorgd. Dit is de negentiende jaargang, tijd voor verandering. De redactie onderzoekt de mogelijkheid om 'Epilepsie' in open access uit te geven. Open access zorgt ervoor dat epilepsie-onderzoek toegankelijker wordt voor een breder publiek en draagt daarmee bij aan de zichtbaarheid hiervan. De redactie van 'Epilepsie' heeft al die jaren hard gewerkt aan een constant hoog niveau van de bijdragen en de variatie hierin. We zullen door de samenwerking met een open access platform ongetwijfeld een professionaliseringsslag moeten maken, vooral wat betreft het aanleveren van hoogwaardige kopij en een kritisch en goed onderbouwd beoordelingsproces. Hiervoor zijn we afhankelijk van de professionals in de epilepsiezorg. Iedereen die mee wil denken en werken aan de transitie naar een blad dat in open access wordt uitgegeven, dat met enthousiasme wordt gemaakt en met plezier door een breed publiek wordt gelezen, is welkom.

Pauly Ossenblok (hoofdredacteur)  
[p.p.w.ossenblok@tue.nl](mailto:p.p.w.ossenblok@tue.nl)

Door: Johanna Bunschoten<sup>1,2</sup>, Roland Thijs (rthijs@sein.nl)<sup>1,2,3</sup>

<sup>1</sup>Stichting Epilepsie Instellingen Nederland, Heemstede

<sup>2</sup>Neurologie, Leids Universitair Medisch Centrum, Leiden

<sup>3</sup>UCL Queen Square Institute of Neurology, Londen

# Cardiale risico's bij lamotrigine gebruik

Een recente waarschuwing van de *US Food and Drug Administration* (FDA) aangaande het gebruik van lamotrigine (Lamictal<sup>®</sup>) heeft veel stof doen opwaaien. De FDA waarschuwt voor het optreden van ritmestoornissen bij gebruik van lamotrigine door mensen met een geleidingsstoornis of andere cardiale comorbiditeiten. In deze bijdrage worden de achtergronden van de waarschuwing besproken en adviezen gegeven voor de praktijk.

Aanvalsremmende medicatie vormt de basis van de epilepsiebehandeling. Er zijn meerdere typen anti-epileptica met verschillende werkingsmechanismen, waaronder natriumkanalblockers, calciumkanalblockers, GABA agonisten en glutamaat antagonist. Sommige anti-epileptica werken via een combinatie van deze mechanismen. Natriumkanalblockers vormen een veelgebruikte groep van anti-epileptica. Daartoe behoren onder andere fenytoïne, carbamazepine, lacosamide, eslicarbazepine en lamotrigine.

## Lamotrigine bij de behandeling van epilepsie

Lamotrigine werd in het begin van de jaren negentig voor het eerst in gebruik genomen en wordt wereldwijd veel voorgeschreven. De populariteit van lamotrigine berust vooral op de effectiviteit en het relatief gunstige bijwerkingenprofiel. Meerdere grote *randomized controlled trials* hebben aangetoond dat lamotrigine effectief is voor een breed spectrum van aanvallen, inclusief focale en van een van de gegeneraliseerde aanvallen (Nevitt et al., 2017). Lamotrigine is een middel van voorkeur bij ouderen met epilepsie vanwege het gunstige bijwerkingen- en interactieprofiel. Lamotrigine wordt vaak voorgeschreven bij mensen met epilepsie en psychiatrische comorbiditeit vanwege het stabiliserende effect op stemming. Lamotrigine wordt ook vaak voorgeschreven aan jonge vrouwen, omdat de teratogene effecten relatief beperkt zijn.

## Nadelen van het gebruik van lamotrigine

Lamotrigine kan leiden tot huiduitslag (~10 %) en sporadisch tot het Stevens-Johnson syndroom of toxische epidermale necrolyse (0,1%). De overige regelmatig gerapporteerde bijwerkingen zijn over het algemeen minder ernstig. Dit zijn onder andere misselijkheid,

slapeloosheid, hoofdpijn, diarree, vermoeidheid en duizeligheid. Een ander nadeel bij het gebruik van lamotrigine is het feit dat de dosis langzaam opgebouwd moet worden tot een werkzame dosering, waardoor het niet gemakkelijk gebruikt kan worden in urgente situaties, waarbij een snelle werking gewenst is.

## Ritmestoornissen en anti-epileptica

Natriumkanalen spelen een belangrijke rol in de cerebrale, maar ook in de cardiale geleiding. In het geval van lamotrigine werden recent meer zorgen geuit over een mogelijk pro-aritmogeen effect, maar het is belangrijk om te beseffen dat veel effecten ook van toepassing zijn op de overige natriumkanal blokkerende anti-epileptica. Ook carbamazepine, lacosamide en fenytoïne kunnen bradycardie en AV-geleidingsvertragingen veroorzaken. Deze complicaties worden met name gezien bij ouderen en bij mensen met pre-existente geleidingsvertragingen. Lacosamide wordt soms geassocieerd met atriumfibrilleren en atriumflutter, opnieuw met name in ouderen (Surges et al., 2021). Lamotrigine en carbamazepine staan ook op de lijst van medicamenten die vermeden moeten worden bij mensen met het Brugada syndroom, omdat dit bij hen ventriculaire tachycardiën kan luxeren. Natriumkanal inhibitorische medicatie wordt ook afgeraden bij epilepsiesyndromen die veroorzaakt worden door een mutatie in het natriumkanal. Zo zijn natriumkanalblockers vaak niet effectief in de behandeling van het Dravetsyndroom (geassocieerd met SCN1A mutaties) en kan het gebruik hiervan zelfs tot cognitieve verslechtering leiden, met name bij kinderen.

## Eerdere medicatie-waarschuwingen

Er is al eerder ophef ontstaan na een waarschuwing van de *US Food and Drug Administration* (FDA) over het gebruik van anti-epileptica. Ruim tien jaar geleden werd een waar-

schuiving afgegeven waarin stond dat anti-epileptica zouden leiden tot een verhoogd risico op suïcidaliteit. Later werd duidelijk dat het onderzoek waarop deze uitspraak was gebaseerd methodologisch niet goed in elkaar zat en dat de uitkomsten verkeerd werden geïnterpreteerd. De waarschuwing leidde er toe dat sommige patiënten hun medicatie stopten met alle gevolgen van dien. Er ontstond een discussie rond de vraag waarom de epilepsiegemeenschap, waaronder de *International League Against Epilepsy* (ILAE), hierover niet vooraf geraadpleegd was. Als dit wel was gebeurd had de betreffende waarschuwing voorzien kunnen worden van een praktisch advies.

### De waarschuwing over lamotrigine

Op 9 oktober 2020 gaf de FDA een waarschuwing voor het gebruik van lamotrigine bij mensen met ritme- of geleidingsstoornissen of andere cardiale comorbiditeit. De FDA-waarschuwing met betrekking tot lamotrigine is weergegeven in het kader op deze pagina. De grondslag hiervan berust deels op een laboratoriumonderzoek door GlaxoSmithKline, die nog niet openbaar is, waarin een mogelijk klasse IB pro-aritmogeen effect werd gevonden dat zou kunnen zorgen voor een verbreding van het QRS-complex en kan leiden tot ritmestoornissen en plotse hartdood. De FDA stelt daarom dat lamotriginegebruik het best kan worden vermeden bij mensen met een voorgeschiedenis van geleidingsstoornissen, ritmestoornissen of structurele hartziekten. De waarschuwing geeft niet aan hoe je moet bepalen wie er een verhoogd risico heeft. Dit kan in de praktijk wel lastig zijn, zeker voor de oudere populatie, bij wie geleidingsstoornissen kunnen optreden zonder symptomen. Daarom werd er een ad hoc taskforce

van de ILAE opgericht om de FDA-waarschuwing aan te vullen met deze relevante informatie.

### Klinische data!

De mogelijke pro-aritmogene effecten van lamotrigine zijn reden voor zorg. Het is niet zeker of dit effect ook klinisch relevant is. De klinische gegevens die hierover beschikbaar zijn, zijn over het algemeen geruststellend. Lamotrigine is wereldwijd bijna dertig jaar in de handel en is een van de meest gebruikte anti-epileptica. Cardiale risico's worden zeer zelden gemeld. Bij Lareb zijn in totaal 459 bijwerkingen gemeld van lamotrigine, waarvan 16 cardiale bijwerkingen.

Eerder onderzoek heeft aangetoond dat lamotrigine in relatief jonge en gezonde populaties geen QT-interval verlenging en slechts milde PR-interval verlenging kan veroorzaken, zonder duidelijke klinische effecten (French et al., 2021). Onderzoek van ritmestoornissen vergt continue registratie van het hartritme, iets wat in de praktijk zelden gedaan wordt. Wel kan een vergelijking gemaakt worden met het optreden van plotse hartdood. Daarbij blijkt het niet altijd mogelijk om te differentiëren tussen *sudden unexpected death in epilepsy* (SUDEP) en plotse hartdood bij mensen met epilepsie. In beide gevallen gaat het veelal om ongeziene gebeurtenissen waarbij obducties vaak ontbreken. Een groot *case-control* onderzoek bij mensen met epilepsie en plotse hartdood, liet een mogelijke associatie tussen natriumkanalblockers en plots overlijden zien (Bardai et al. 2015). Deze associatie werd vooral verklaard door het gebruik van carbamazepine. Vanwege de grote overlap in de definitie van plotse hartdood en SUDEP, zaten er waarschijnlijk ook veel patiënten met SUDEP in

#### Warnings and precautions (5.4) Cardiac Rhythm and Conduction Abnormalities:

*In vitro* testing showed that Lamictal exhibits Class IB antiarrhythmic activity at therapeutically relevant concentrations [see Clinical Pharmacology (12.2)]. Based on this activity, Lamictal (lamotrigine) could slow ventricular conduction (widen QRS) and induce proarrhythmia, including sudden death, in people with structural heart disease or myocardial ischemia. Therefore, avoid the use of Lamictal in people who have cardiac conduction disorders (e.g., second- or third-degree heart block), ventricular arrhythmias, or cardiac disease or abnormality (e.g., myocardial ischemia, heart failure, structural heart disease, Brugada syndrome or other sodium channelopathies). Concomitant use of other sodium channel blockers may increase the risk of pro-arrhythmia.

**Clinical Pharmacology(12.2). Effect of Lamictal:** *In vitro* studies show that lamotrigine exhibits Class IB antiarrhythmic activity at therapeutically relevant concentrations. It inhibits human cardiac sodium channels with rapid onset and offset kinetics and strong voltage dependence, consistent with other Class IB antiarrhythmic agents. Lamictal did not slow ventricular conduction (widen QRS) in healthy individuals in a thorough QT study; however, it could slow ventricular conduction and increase the risk of arrhythmia in people with structural heart disease or myocardial ischemia. Elevated heart rates could also increase the risk of ventricular conduction slowing with Lamictal.

Bekende cardiale comorbiditeit?
› Overleg met behandelend cardioloog; herhaal eventueel ECG.
Syncope die niet door orthostatische of vasovagale oorzaak verklaard kan worden?
› Verwijs naar een cardioloog en verricht eventueel vooraf ECG.
Cardiale risicofactoren?
› Verricht ECG.
Leeftijd > 60 jaar
› Verricht ECG.

Figuur 1 Stroomschema van de **ILAE taskforce** met adviezen voor aanvullende cardiale diagnostiek bij lamotrigine gebruik.

dit onderzoek. Er werd in dit cohort echter door niemand lamotrigine gebruikt. In een analyse van veertig *randomized controlled trials* naar het gebruik van lamotrigine, werd er geen associatie tussen het gebruik van lamotrigine en het voorkomen van SUDEP gevonden (Tomson et al., 2013).

### Reactie op waarschuwing

Als reactie op de FDA-waarschuwing hebben de ILAE en de American Epilepsy Society (AES) een ad hoc taskforce ingesteld om een passend advies te geven bij welke patiënten aanvullende cardiale diagnostiek gewenst is (French et al., 2021) (figuur 1). Als er sprake is van syncope die niet door orthostatische of vasovagale oorzaak verklaard kan worden, wordt aangeraden om door te verwijzen naar een cardioloog. Er is geen noodzaak voor ECG-screening bij mensen onder de 60 jaar zonder cardiale klachten of risicofactoren. Bij deze groepen is de opbrengst van ECG-screening laag. Idealiter wordt het ECG voor start van de behandeling afgenomen en beoordeeld. Soms is dat logistiek niet haalbaar en is de uitslag van het ECG iets later. In dat geval is er geen reden om de behandeling voor epilepsie uit te stellen. Het is namelijk niet te verwachten dat de startdosis van lamotrigine leidt tot cardiale complicaties. Niet alle ECG-afwijkingen vormen een bezwaar voor lamotrigine behandeling (bijvoorbeeld niet-specifieke ST- of T-golf afwijkingen). Bij veelvoorkomende milde afwijkingen zoals een eerste graads-AV blok is er ook geen contra-indicatie. Bij twijfel is het altijd raadzaam om met een cardioloog te overleggen of de afwijking te vervolgen. Het risico op complicaties is duidelijk verhoogd bij een tweede-of derdegraads hartblok, Brugada syndroom, aritmogene ventriculaire cardiomyopathie (ARVC), linker bundeltak blok (LBTB), en rechter bundeltak blok (RBTB) met een linker anterior of posterieur fasciculair blok. Als lamotrigine bij hoog-risico patiënten voorgeschreven wordt, bijvoorbeeld omdat dit vanwege de epilepsie de voorkeur verdient, dan is het raadzaam om dit goed af te stemmen met de cardioloog.

### Conclusie

Lamotrigine is sinds het op de markt is effectief en veilig gebleken. Er is nu geen reden om lamotrigine bij laag-risico patiënten af te raden. Het vermijden of onnodig stoppen van lamotriginegebruik zou kunnen leiden tot onvoldoende aanvalscontrole, een toename in stemmingsstoornissen, en suboptimale medicatiekeuzes bij bepaalde groepen (zoals jonge vrouwen en ouderen). Verder onderzoek zal nodig zijn om te zien of de preklinische resultaten waarop deze waarschuwing zijn gebaseerd ook daadwerkelijk het risico op ritmestoornissen verhogen. Verder lijkt er sprake van een klasse-effect en kunnen de voorzorgsmaatregelen voor lamotrigine ook overwogen worden bij andere natriumkanalblokkerende anti-epileptica.

### Referenties

- Bardai A, Blom MT, van Noord C, et al. (2015) Sudden cardiac death is associated both with epilepsy and with use of antiepileptic medications. *Heart*. 101(1):17-22.
- French JA, Perucca E, Sander JW, et al. (2021) FDA Safety Warning on the Cardiac Effects of Lamotrigine: An Advisory From the Ad Hoc ILAE/AES Task Force. *Epilepsy Curr*. 1535759721996344 en *Epilepsia open*. 25;6(1):45-48
- Nevitt SJ, Sudell M, Weston J, et al. (2017) Antiepileptic drug monotherapy for epilepsy: a network meta analysis of individual participant data. *Cochrane Database Syst Rev*. (6).
- Surges RS, Shmuelly S, Dietze C, et al. (2021) Identifying patients with epilepsy at high risk of cardiac death: signs, risk factors and initial management of high risk of cardiac death. *Epileptic Disord*. 23(1):17-39.
- Tomson T, Hirsch LJ, Friedman D, et al. (2013) Sudden unexpected death in epilepsy in lamotrigine randomised-controlled trials. *Epilepsia*. 54(1):135-40.



Door: Paul Augustijn (paugustijn@sein.nl), neurologie, Stichting Epilepsie instellingen Nederland, Heemstede.

# Girls Cluster Epilepsy. Stand van zaken.

**Girls Cluster Epilepsy** is in 2016 voorgesteld als vervanging voor de benaming *Epilepsy in Females with Mental Retardation*. Deze aandoening is geassocieerd met PCDH19 mutaties. De klinische presentatie is kenmerkend, zoals blijkt uit de cases die hier besproken worden.

In deze bijdrage worden aan de hand van twee cases en vanuit een historisch perspectief belangrijke praktische vragen over fenotype en prognose van Girls Cluster Epilepsy beantwoord, zoals hoe epilepsie en aanvalsclusters te behandelen? Wat bepaalt de prognose, ook in relatie met co-morbiditeit, zoals ontwikkelings- en gedragsproblematiek. Bij wie en wanneer gaat de epilepsie in remissie en kan medicatie gestopt worden? Tot slot de vraag wat de laatste inzichten en ontwikkelingen zijn?

## Casuïstiek

A. is drieënehalf jaar als de diagnose *Epilepsy in Females with Mental Retardation* (EFMR) bij haar wordt gesteld. Dit gebeurt op grond van het optreden van medicatie-resistente clusters van focale aanvallen, die voornamelijk bij infecties en bij koorts optreden. De diagnose wordt bevestigd door het vaststellen van een pathogene PCDH19 mutatie. In de jaren hierna houdt zij clusters van voornamelijk focale aanvallen, maar ook bilaterale tonisch-clonische insulten. De clusters en de angsten tussendoor zijn zeer belastend voor haar en voor haar ouders. Tijdens een cluster van vijf tot tien dagen met tien tot twaalf aanvallen per vierentwintig uur is zij erg angstig. Behandeling met benzodiazepines, valproïnezuur, levetiracetam en fenytoïne iv heeft geen effect op de clusters van aanvallen. Tot de leeftijd van vier jaar verloopt de ontwikkeling van A. binnen de norm. Hierna wordt een taal/spraakontwikkelingsachterstand duidelijk. Vervolgens stagneert haar cognitieve ontwikkeling verder en ontstaan steeds meer gedragsproblemen. Vaak worden die, vermoedelijk ten onrechte, in verband gebracht met het gebruik van de betreffende medicatie. De laatste jaren werden enkele clusters behandeld met iv methylprednisolon, met een onduidelijk resultaat. Op dit moment is zij elf jaar en haar epilepsie is nog niet in remissie. Het gedrag, met kenmerken van een autisme spectrum stoornis, is zeer moeilijk te hanteren voor de ouders. In vier jaar tijd daalde het IQ van 115 naar 73. De ouders hadden altijd al, en nog steeds, veel vragen over haar toekomst.

B. is een 23-jarige ernstig verstandelijk beperkte vrouw met een autisme spectrum stoornis, die al enkele jaren is opgenomen bij Stichting Epilepsie Instellingen Nederland (SEIN) als in 2010 op klinische gronden de diagnose EFMR wordt gesteld. De diagnose wordt bevestigd door middel van DNA-onderzoek. Vrijwel alle anti-epileptica zijn in de loop van de tijd voor deze patient onwerkzaam gebleken. Zij had bij koorts in 2014 en in 2017 nog een cluster bilateraal tonisch-clonische insulten. Tweemaal treedt tijdens deze clusters een adem- en circulatiestilstand op, maar zij wordt beide keren met succes gereanimeerd. De medicatie wordt hierna omgezet naar een combinatie van clobazam, stiripentol en valproïnezuur. Post aut propter heeft zij geen aanvallen meer. Zij heeft wel bijwerkingen van de medicatie: ze is vaak misselijk, en is veel minder alert dan voorheen. De familie vraagt zich af of de laatste therapie succesvol is. Of is de epilepsie inmiddels in remissie?

## Fenotype en genotype

EFMR is voor het eerst beschreven door Scheffer (Scheffer et al., 2008). Zij beschreef vier families met in totaal zevenentwintig meisjes/vrouwen met epilepsie met een debuut rond de leeftijd van veertien maanden. Bij 64% was er een associatie van de aanvallen met koorts. In deze families stopten de aanvallen op een gemiddelde leeftijd van twaalf jaar. Bij twaalf van de zevenentwintig vrouwen trad een regressie van de ontwikkeling op, bij vier was de ontwikkeling reeds vertraagd en bij zeven was de ontwikkeling normaal. 67% had een matige of ernstige verstandelijke beperking. Psychiatrische symptomen als autisme, een obsessief compulsieve stoornis en agressie kwamen veel voor. Mannelijke gendragers in deze families vertonen vaak obsessief gedrag. Er werd bij dit onderzoek een linkage met Xq22 gevonden. Nog in datzelfde jaar wordt in een vervolgstudie in zeven families het betrokken *Protocadherin-19* (PCDH19) gen geïdentificeerd aan de hand van verschillende aangetoonde pathogene mutaties (Dibbens et al., 2008). Niet lang daarna worden de eerste (sporadische) spontane mutaties gemeld. In een cohort van 117 meisjes met febriele convulsies en/of epilepsie met een

debuut op de peuterleeftijd wordt bij 11 (13%) een PCDH19 mutatie gevonden (Marini et al., 2010). In dit cohort is de gemiddelde leeftijd van het aanvalsdebuut 8,5 maand. Bij 62% gaat het debuut gepaard met koortsstuipen. Dit is een van de eerste studies waarbij melding wordt gemaakt van het optreden van clusters focale aanvallen bij een deel (33%) van de patiënten. De kinderen hebben ook allerlei andere typen aanvallen. Een andere studie beschrijft 150 patiënten (113 vrouwelijk) met een epilepsiedebuut met febrile convulsies die werden verwezen voor SCN1A mutatie analyse (Depienne et al., 2010). Zij vonden bij vijftien van deze patiënten een veroorzakende PCDH19 mutatie; zes sporadische gevallen en negen familiale.

Het fenotype werd verder verduidelijkt door Nederlands onderzoek in een cohort van 256 vrouwen/meisjes bij wie DNA-onderzoek werd gedaan (van Harssel et al., 2013). 120 hadden een Dravet-like fenotype en 136 EFMR-kenmerken, dat wil zeggen epilepsie met clusters focale aanvallen. Van deze patiënten werd 93% eerder verwezen voor SCN1A mutatie onderzoek. Vijftien bleken een PCDH19 mutatie te hebben; 5% van de groep met een Dravet- en 7% van de groep met een EFMR-fenotype. 67% van de kinderen hadden aanvalsclusters. De clusters, die dagen tot weken duurden hadden een interval van twee tot tien maanden in de eerste vier jaar. In de studie van Van Harssel et al. (2013) werd een seizure offset met een periode van aanvalsvrijheid van meer dan 2 jaar vastgesteld bij 80% van de populatie in de leeftijd van 15 jaar en ouder, bij 38% in de leeftijd van 10 tot 15 jaar en 10% onder de 10 jaar.

**Hoe ziet het EEG eruit?**

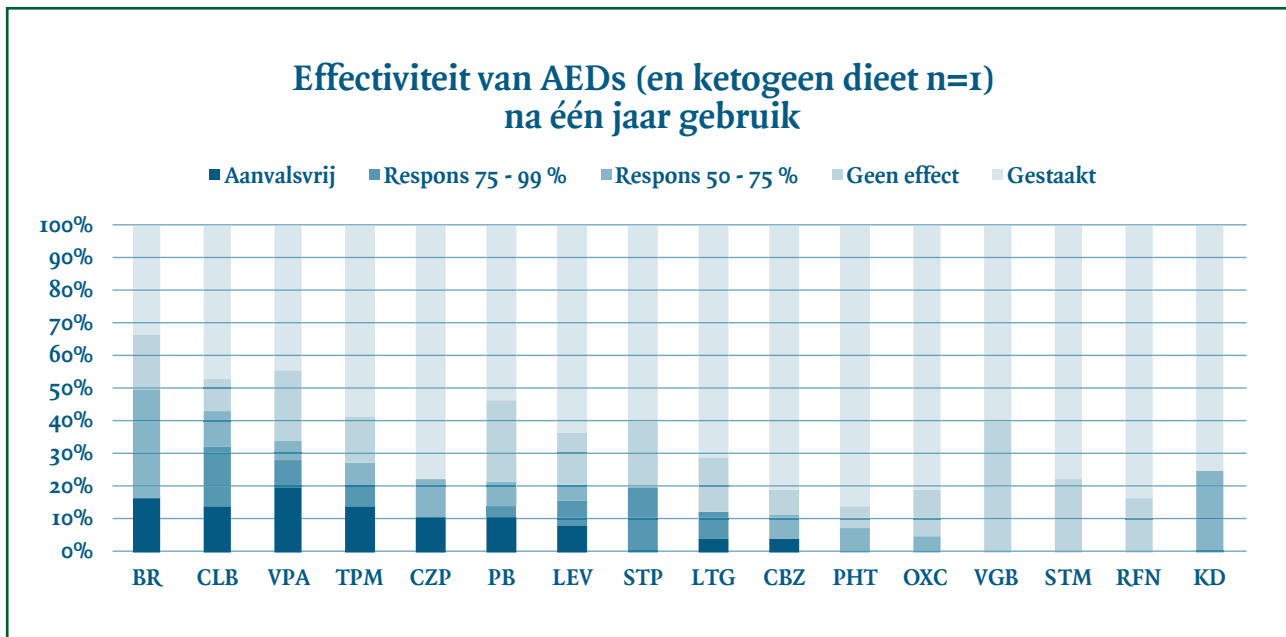
Het fenotype van EFMR kan uitgebreider worden beschreven op basis van EEG-aanvalsstudies. Antelmi beschreef het ictale affectieve gedrag van een meisje met EFMR (Antelmi et al., 2012). Haar gedrag bestaat uit een subjectief gevoel van angst dat geleidelijk toeneemt en overgaat in een angstige gelaatsuitdrukking, vocalisatie en motorische agitatie. Hierna is er een arrest van de vocalisatie en een periode waarin geen reactie en motorische verschijnselen met voornamelijk dystone kenmerken optreden. In een video-EEG studie bij 34 patiënten met het EFMR-syndroom werden bij 71% angstig schreeuwen en hypermotore verschijnselen vastgesteld op grond van anamnese en/of een ictaal EEG (Marini et al., 2012). Bij 22 van de 24 ictale video-EEG onderzoeken is steeds sprake van betrokkenheid van de fronto-temporale regio. Bij bijna de helft (46%) is sprake van een wisselende lateralisatie tijdens de aanval en/of tijdens een aanvalscluster.

**Jongens met Girls Cluster Epilepsy**

Sinds 2016 is bekend dat een volkomen identiek ziektebeeld kan voorkomen bij jongens, die behalve deze mutatie, ook een somatisch mozaïcisme hebben voor PCDH19 (Terracciano et al, 2016). Dit is onder andere bevestigd door onderzoek van vijf jongens met Girls Cluster Epilepsy, waarvan er drie in Nederland zijn gediagnosticeerd (de Lange et al., 2017).

**Behandeling**

Onderhoudsbehandeling van EFMR met anti-epileptica is



Figuur 1 Het effect van behandeling, uitgedrukt in percentages, voor de verschillende anti-epileptica (Gemodificeerd naar Lotte et al.) [BR= bromide; CLB= clobazam; VPA= valproaat; TPM= topiramaat; CZP= clonazepam; PB= fenobarbital; LEV= levetiracetam; STP= stiripentol; LTG= lamotrigine; CBZ= carbamazepine; PHT= fenytoïne; OXC= oxcarbazepine; VGB= vigabatrine; STM= suthiam; RFN= rufinamide; KD= ketogeen dieet].

Debuut leeftijd	Gemiddelde VB-score	Standaard fout
≤ 1 jaar	2.2	0.1
> 1 jaar	0.9	0.2

Tabel 1 VB-score = verstandelijke beperking. normaal: “0”, borderline “1”, mild “2”, matig “3”, ernstig “4” (Naar Kolc et al., ;gemodificeerd).

heel moeizaam. In 2015 wordt een casus van een negen-enehalf jarig meisje beschreven dat gedurende drie jaar follow-up aanvalsvrij blijft met een combinatie van valproaat, stiripentol en clobazam (Trivisano et al., 2015). In 2016 wordt in een (retrospectieve) multicenter studie bij 58 patiënten vastgesteld dat clobazam en bromide de meest effectieve middelen zijn, gevolgd door valproaat en topiramaat (figuur 1) (Lotte et al., 2016). Bij de interpretatie van de resultaten van beide studies speelt spontane remissie van de aanvallen, die vanaf de leeftijd van tien jaar kan optreden, een rol. Het laatste middel voor de remissie zal dan effectief lijken. Bromide is immers een van de last resort middelen bij het Dravet syndroom. Hoe onconventioneler een anti-epilepticum is, hoe later het in het ziekteverloop zal worden toegepast.

### Clusterbehandeling

Clusters aanvallen blijken heel moeilijk te onderbreken met reguliere anti-epileptica, zoals met benzodiazepines. In een studie bij vijf verschillende kinderen stopten de clusters onmiddellijk na toediening van een dosis methylprednison van 10-30 mg/kg iv (Higurashi et al., 2015). Bij één patiënt werd de gift uitgesteld tot dag twee, nadat midazolam niet effectief bleek en ook bij dat kind stopten de aanvallen prompt. Onderhoudsdosis steroïden bleek bij hen niet effectief. De effectiviteit van methylprednison werd bij een cluster aanvallen aan de hand van één casus bevestigd (Bartani et al., 2015). Hierna is er opvallend genoeg in de literatuur geen melding meer over de effectiviteit van (acute) behandeling met steroïden tijdens clusters.

### Prognose, ontwikkeling en gedrag

Al bij de eerste beschrijvingen van EFMR blijkt dat naast een verstandelijke beperking ook regressie van ontwikkeling en vooral ook van het gedrag kan optreden. Bij een systematische review en meta-analyse van psychiatrische co-morbiditeit in relatie tot het epilepsie debuut en ‘ziekte ernst’ bij 271 patiënten is de belangrijkste conclusie dat aanvallen op den duur voorbijgaan (gemiddeld op de leeftijd van zeventien tot achttien jaar), maar de verstandelijke beperking en de psychiatrische co-morbiditeit niet (Kolc et al., 2019). De follow-up duur en de seizure offset leeftijd worden overigens niet vermeld in deze studie. Er is geen genotype-fenotype correlatie. De penetrantie (maternaal) is ≥80%. Bij aangedane vrouwen bestaat bij 60% en bij aangedane mannen 80% psychiatrische co-morbiditeit,

voornamelijk bestaande uit een autisme spectrum stoornis en hyperactiviteit. Deze co-morbiditeit komt ook voor bij 25% van de patiënten met een normaal IQ. Bij een aanvalsdebuut voor het eerste levensjaar is de kans op een verstandelijke beperking significant groter dan bij een debuut na twaalf maanden (Tabel 1).

Psychiatrische co-morbiditeit is verder onderzocht in een andere studie door middel van gestandaardiseerd onderzoek naar onder andere ontwikkeling en gedrag (Kolc et al., 2020). Voor een populatie van 112 patiënten worden er bij 18% ontwikkelingsproblemen vastgesteld vóór het optreden van de eerste aanvallen. Een autisme spectrum stoornis en executieve problemen komen bij 60% voor en obsessief-compulsieve stoornissen bij 21%. Een vroeg debuut is geassocieerd met een ernstiger vorm van een autisme spectrum stoornis. De gedragsproblemen en ontwikkelingsproblemen blijven ook nadat de epilepsie in remissie is gegaan.

### Onderliggende mechanismen

Het cellulaire mechanisme is onbekend. Protocadherinen spelen een coderende rol bij de adhesie van cellen/neuronen. Bij in vitro-onderzoek naar de zich ontwikkelende cortex in cellijnen van heterozygote vrouwtjes muizen (Pederick et al., 2017) blijkt er sprake van een aangepaste ‘sortering’ van de cellen die wel of niet de mutatie dragen. Dit leidt tot een mismatch tussen de “wild-type” cellen en de “null-type” cellen. Deze mismatch treedt niet op bij cellijnen van muizen met een homozygoot verlies van het PCDH19-gen. De mismatch leidt tot veranderingen in netwerk activiteit. Het kan overigens ook leiden tot het ontstaan van corticale malformaties. Retrospectief vonden zij abnormale vorming van corticale sulci op de MRI van een aantal van de hun bekende patiënten. Bij patiënten met EFMR is een verminderde concentratie van allopregnanolon in het bloed vastgesteld (Tan et al., 2015), een bevinding die werd bevestigd door een studie bij twaalf patiënten met EFMR (Trivisano et al., 2017). Allopregnanolen zijn perifeer gevormde neuroactieve steroïden, die in het zenuwstelsel omgezet worden in actieve stoffen, zogenaamde ‘neurosteroïden’. Allopregnanolon speelt een rol als modulator van GABAA receptoren. Vermoedelijk zijn er ook deficiënties van andere neuroactieve steroïden. In de studie van Trivisano et al. (2017) werden ook deficiënties van andere neuroactieve stoffen vastgesteld. Naar



aanleiding van deze bevindingen werd een studie gedaan naar behandeling van EFMR met ganaxolone (Sullivan et al., 2018). Dit is een analogon van allopregnanolon, die eveneens een modulator van de GABAA receptor is. Bij deze open-label multicenter fase 2 studie, die werd gedaan bij elf patiënten, werd enig effect op de aanvalsfrequentie vastgesteld.

### Conclusie

EFMR is een, voornamelijk bij vrouwen voorkomende, ernstige aandoening met zeer kenmerkende klinische verschijnselen. Bij kinderen met in de eerste levensjaren optredende clusters focale aanvallen, zeker ook als deze worden uitgelokt door koorts/infectie en of gepaard gaan met veel angst, dient deze diagnose te worden overwogen. Bevestiging van de diagnose geschiedt middels mutatie-analyse van het PCDH19 gen. De epileptische aanvallen zijn slecht te behandelen met anti-epileptica. Clobazam, valproaat en topiramaat zijn nog de meest effectieve middelen. Bij clusters aanvallen is behandeling met iv methylprednisolon te overwegen, maar hard bewijs voor de effectiviteit ontbreekt nog. Bij het merendeel van de patiënten met EFMR zullen bijkomende blijvende (ernstige) ontwikkelings- en/of gedragsproblemen (gaan) optreden. De enige goede voorspeller van de ontwikkelingsprognose is de debuutleeftijd van de epilepsie. Deze is aanzienlijk slechter als de aanvallen beginnen vóór de leeftijd van één jaar. De epilepsie gaat in het algemeen in remissie, bij een gemiddelde leeftijd van zeventieneneenhalf jaar. Er zijn geen voorspellers voor de remissie leeftijd. Ook het genotype is daarvoor geen voorspeller. Het lijkt reëel om twee tot vijf jaar na de laatste aanvallen de medicatie te onttrekken. Wellicht is behandeling met ganaxolone in de toekomst een optie.

### Referenties

Antelmi E, Mastrangelo M, Bisulli F, et al. (2012) Semiological study of ictal affective behaviour in epilepsy and mental retardation limited to females (EFMR). *Epileptic Disord*, 14(3):304-309.

Bertani G, Spagnoli C, Lodice A, et al. (2015) Steroids efficacy in the acute management of seizure clusters in one case of PCDH19 female epilepsy. *Seizure*, 32:45-46.

Depienne C, Trouillard O, Bouteiller D, et al. (2011) Mutations and deletions in PCDH19 account for various familial or isolated epilepsies in females. *Hum Mutat*, 32(1):959-975.

Dibbens LM, Tarpey PS, Hynes K, et al. (2008) X-linked protocadherin 19 mutations cause female-limited epilepsy and cognitive impairment. *Nat Genet*, 40(6):776-78

Van Harssel JJ, Weckhuysen S, Van Kempen MJ, et al. (2013) Clinical and genetic aspects of PCDH19-related epilepsy syndromes and the possible role of PCDH19 mutations

in males with autism spectrum disorders.

*Neurogenetics*, 14(1):23-34.

Higurashi N, Takahashi Y, Kashimada A, et al. (2015) Immediate suppression of seizure clusters by corticosteroids in PCDH19 female epilepsy. *Seizure*, 27:1-5.

Kolc KL, Sadleir LG, Scheffer IE, et al. (2019) A systematic review and meta-analysis of 271 PCDH19-variant individuals identifies psychiatric comorbidities, and association of seizure onset and disease severity. *Mol Psychiatry*, 24(2):241-251.

Kolc KL, Sadleir LG, Depienne C, et al. (2020) A standardized patient-centered characterization of the phenotypic spectrum of PCDH19 girls clustering epilepsy. *Transl Psychiatry*; 10(1):127.

De Lange IM, Rump P, Neuteboom RF, et al. (2017) Male patients affected by mosaic PCDH19 mutations: five new cases. *Neurogenetics*. 18(3):147-153.

Lotte J, Bast T, Borusiak P, et al. (2016) Effectiveness of antiepileptic therapy in patients with PCDH19 mutations. *Seizure*, 35:106-110.

Marini C, Mei D, Parmeggiani L, et al. (2010) Protocadherin 19 mutations in girls with infantile-onset epilepsy. *Neurology*, 75(7):646-653.

Marini C, Darra F, Specchio, et al. (2012) Focal seizures with affective symptoms are a major feature of PCDH19 gene-related epilepsy. *Epilepsia*, 53(12):2111-2119.

Pederick DT, Richards KL, Piltz SG, et al. (2018) Abnormal Cell Sorting Underlies the Unique X-Linked Inheritance of PCDH19 Epilepsy. *Neuron*. 97(1):59-66

Scheffer IE, Turner SJ, Dibbens LM, et al. (2008) Epilepsy and mental retardation limited to females: an under-recognized disorder. *Brain*. 131:918-927.

Sullivan J, Specchio N, Chez M, et al (2018). Preliminary evidence of a predictive clinical biomarker in PCDH19-related epilepsy: significant treatment effect of ganaxolone in biomarker-positive patients. American epilepsy society Meeting Abstract. Available at: [https://www.aesnet.org/meetings\\_events/annual\\_meeting\\_abstracts/view/502507](https://www.aesnet.org/meetings_events/annual_meeting_abstracts/view/502507); 2018.

Tan C, Shard C, Ranieri E, et al. (2015) Mutations of protocadherin 19 in female epilepsy (PCDH19-FE) lead to allopregnanolone deficiency. *Hum Mol Genet*, 24(18):5250-5259.

Terracciano A, Trivisano M, Cusmai, et al. (2016) PCDH19-related epilepsy in two mosaic male patients. *Epilepsia*, 57(3):e51-55.

Trivisano M, Specchio N, Vigeveno F. (2015) Extending the use of stiripentol to other epileptic syndromes: a case of PCDH19-related epilepsy. *Eur J Paediatr Neurol*, 19(2):248-250.

Trivisano M, Lucchi C, Rustichelli C, et al. (2017) Reduced steroidogenesis in patients with PCDH19-female limited epilepsy. *Epilepsia* 58(6) e91-e95.



## Meeting Sectie Wetenschappelijk Onderzoek

24 september 2021

online (<https://www.epilepsieliga.nl>)

### Program

- 10.30 **Welcome** by prof. dr. Kristl Vonck, chair SWO
- 10.35 Joost Wijnhoud, director Epilepsie.NL
- 10.45 Post-traumatic epilepsy – where do the lessons learned in the past take us in the future?  
Prof. dr. Asla Pitkänen, University of Eastern Finland, Kuopio, Finland
- 11.15 Data blitz part 1
- 11.45 **Break**
- 12.30 Data blitz part 2
- 13.00 MicroRNA targeting for acquired and genetic epilepsies:  
Progress toward translation  
Prof. dr. David Henshall, Royal College of Surgeons in Ireland, Dublin, Ireland
- 13.35 Young investigator awards
- 13.40 **Closure**

Registration (free) before 27 august 2021 via [e.a.vanvliet@uva.nl](mailto:e.a.vanvliet@uva.nl)

Door: Eva Brilstra (e.h.brilstra@umcutrecht.nl), klinische genetica, Universitair Medisch Centrum Utrecht.

# Inleiding

Meer dan de helft van de epilepsiepatiënten heeft een focale epilepsie. Lang is gedacht dat genetische factoren maar een zeer beperkte bijdrage leveren aan het ontstaan van focale epilepsie. Dat dit een misvatting is blijkt uit:

- het vaker voorkomen van epilepsie bij familieleden van personen met focale epilepsie dan in de algemene bevolking (eerstegraads familieleden hebben circa 4% kans om ook epilepsie te krijgen);
- het vaker gezamenlijk voorkomen van focale epilepsie bij eeniïge tweelingen (21 tot 40%) dan bij twee-eiïge tweelingen (3 tot 12%);
- het voorkomen van een aantal erfelijke, vaak familiale, focale epilepsiesyndromen, veroorzaakt door een muta-

tie in een specifiek gen. Gebleken is dat vooral de drie genen die met elkaar het GATOR1 complex vormen (DEPDC5, NPRL2 en NPRL3) een grote rol spelen bij deze groep aandoeningen. (Perucca et al., 2020)

In de volgende twee bijdragen leest u over de kliniek en genetica van epilepsie ten gevolge van mutaties in de GATOR1 complex genen en wordt toegelicht hoe het aantonen van een dergelijke mutatie aanleiding kan geven tot 'precisiebehandeling'.

## Referenties

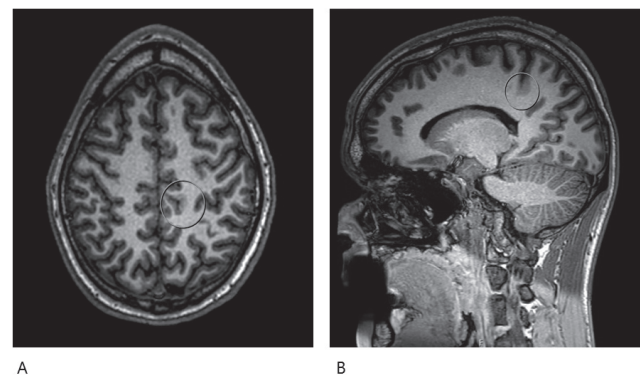
Perucca P, Bahlo M et al. (2020) The Genetics of Epilepsy. *Annu Rev Genomics Hum Genet.* 31;21:205-230.

Door: Femke van 't Hof (FvtHof@sein.nl), neurologie, Stichting Epilepsie Instellingen Nederland, Heemstede en Eva Brilstra (e.h.brilstra@umcutrecht.nl), klinische genetica, Universitair Medisch Centrum Utrecht.

# Focale epilepsie en de GATOR1 complex genen

Een monogene oorzaak bij focale epilepsie is minder zeldzaam dan vroeger werd gedacht. De meest voorkomende groep erfelijke, focale epilepsieën worden veroorzaakt door varianten in de GATOR1 complex genen (DEPDC5, NPRL2 en NPRL3), ook wel de 'GATORopathieën' genoemd. Er is steeds meer bekend over de verschillende ziekte-uitingen van deze aandoeningen, en zelfs over de consequenties voor behandeling. Dit maakt genetische diagnostiek belangrijk.

In 2013 werd voor het eerst beschreven dat mutaties (ziekte veroorzakende veranderingen) in het DEPDC5-gen oorzaak kunnen zijn van familiale focale epilepsie met variabele foci. Bij dit genetische epilepsiesyndroom kan tussen aangedane familieleden het focus van de epilepsie verschillen (Dibbens et al., 2013). Een volgende publicatie vermeldde dat dit gen ook een rol kan spelen bij familiale frontaal-kwabepilepsie en familiale temporaalkwabepilepsie (Ishida et al., 2013). Vervolgens werden ook DEPDC5-mutaties beschreven bij patiënten met sporadische (niet-familiaire) focale epilepsie, bij wie de mutatie nieuw was ontstaan of was geërfd van een niet-aangedane ouder (Baldassari et al., 2019). Ook bleek bij een deel van de personen met DEPDC5-gerelateerde focale epilepsie een corticale malformatie aanwezig te zijn, meestal een focale corticale dysplasie (figuur 1) (Scheffer et al., 2014). De MRI-beelden in figuur 1 tonen



Figuur 1 MRI-beelden: axiale (links) en sagittale (rechts) T1-opname van een focale corticale dysplasie bij een patiënt met epilepsie ten gevolge van een DEPDC5-mutatie. Paramediaan links pariëtaal (omcirkeld) is een klein gebied zichtbaar van verminderde grijswitte stof differentiatie en geringe corticale verdikking.

een zogenaamde *bottom of sulcus* dysplasie. Hierbij wordt relatief vaak een germline of somatische variant in het GATOR $\alpha$  complex gevonden (Lee et al., 2020), maar de dysplasieën kunnen ook op andere locaties voorkomen.

### Het GATOR $\alpha$ complex

Het DEPDC5-eiwit maakt deel uit van het GATOR $\alpha$  complex. Dit GATOR $\alpha$  complex heeft een remmende invloed op het mTOR complex 1, dat een belangrijke regulerende rol heeft met betrekking tot celgroei, -overleving, -proliferatie en -migratie. (Baldassari et al., 2016). Verstoringen van de mTOR- signaalroute zijn eerder in verband gebracht met epilepsie, ook de tubereuze sclerose complex genen leiden namelijk tot een dergelijke verstoring.

Naast DEPDC5, zijn ook het NPRL2-eiwit en het NPRL3-eiwit onderdeel van het GATOR $\alpha$  complex. Nadat gebleken was dat mutaties in het DEPDC5-gen oorzaak kunnen zijn van familiale en sporadische focale epilepsie, ontstond de hypothese dat ook mutaties in het NPRL2-gen en het NPRL3-gen hierbij een rol zouden kunnen spelen, hetgeen inderdaad het geval bleek te zijn. Gezamenlijk zouden mutaties in de drie GATOR $\alpha$  complex genen bij circa 10% van de patiënten met focale epilepsie de oorzaak kunnen zijn. (Ricos et al., 2016). Dit maakt het de meest voorkomende genetische oorzaak van focale epilepsie.

### Fenotype en genotype

Enkele jaren geleden verschenen de resultaten van een onderzoek naar het fenotype en genotype van 73 personen met een focale epilepsie door een mutatie in DEPDC5, NPRL2 of NPRL3. (Baldassari et al., 2019) Dit betrof zowel patiënten met familiale als sporadische vormen van de

ziekte (de 73 onderzochte personen waren niet aan elkaar verwant). De studie liet vooral een grote variatie zien in de ziekte-uiting en comorbiditeit, maar enkele kenmerken waren opvallend. Aanvallen waren overwegend focaal, en bij 50% van de personen kwamen aanvallen vanuit de frontaalkwab voor. De debuutleeftijd varieerde van één dag tot zestien jaar (gemiddeld 4,4 jaar). Aanvallen waren vaak slaap gerelateerd (bij 48% van de personen), therapie-resistent (bij 54%) en bij 20% van de personen werd een focale corticale dysplasie beschreven. Tien procent van de personen had epileptische spasmen. Eén van de 73 personen en acht familieleden met epilepsie overleden eerder aan SUDEP (*sudden unexpected death in epilepsy*). Cognitieve problemen waren aanwezig bij 44% van de personen, vooral bij kinderen bij wie de epilepsie al vóór de leeftijd van één jaar begon, en varieerden van mild tot soms ernstig. Psychiatrische comorbiditeit, waaronder oppositio-nale gedragsstoornis, AD(H)D, autismespectrumstoornis en angst/depressie, kwam voor bij 43% van de personen.

In totaal werden 63 verschillende mutaties gerapporteerd, waarvan zich er 53 in het DEPDC5-gen bevonden (het grootste gen van het complex). Van 47 personen waren de ouders onderzocht. Bij 45 van hen bleek de mutatie van een van de ouders te zijn geërfd. Twee derde van de mutaties waren *loss-of-function* mutaties. (Baldassari et al., 2019). *Loss-of-function* wil zeggen dat deze mutaties tot gevolg hebben dat op basis van de betreffende kopie van het gen (de genen zijn bij mensen bijna allemaal in tweevoud aanwezig), het eiwit niet goed kan worden aangemaakt. Dit leidt tot een verminderde remming van het mTOR complex 1 en daarmee tot een overactivatie hiervan (Yuskaitis et al., 2019).

Lees het actuele overzicht van congressen over epilepsie.

Kijk voor meer informatie op  
[www.epilepsieliga.nl](http://www.epilepsieliga.nl)



### Autosomaal dominante overerving

Epilepsie door een mutatie in *DEPDC5*, *NPRL2* of *NPRL3* heeft een autosomaal dominant overervingspatroon. Dat wil zeggen dat voor een kind van een ouder met een dergelijke mutatie er een kans van 50% is om de mutatie te erven. Deze kans is voor een zoon even groot als voor een dochter. Binnen families is er vaak een verminderde penetrantie en variabele expressie. Verminderde penetrantie wil zeggen dat niet iedereen met de mutatie daadwerkelijk epilepsie krijgt. Deze kans is waarschijnlijk ongeveer 50%. Variabele expressie houdt in dat de aard en ernst van de epilepsie en eventuele bijkomende verschijnselen kan variëren, ook binnen families. Vanwege de verminderde penetrantie en variabele expressie is voor ouders met een kinderwens en een herhalingskans van 50% prenatale diagnostiek en eventueel zwangerschapsafbreking geen (vanzelfsprekende) optie. Wel is éénmaal preïmplantatie genetische diagnostiek (embryoselectie) toegepast.

### DNA-onderzoek aanbevolen?

Bij iedere persoon met een focale epilepsie kan worden overwogen DNA-diagnostiek van *DEPDC5*, *NPRL2* en *NPRL3* te laten verrichten. Het advies is om in ieder geval DNA-onderzoek in te zetten als de epilepsie familiair is, het een persoon betreft met kinderwens en er vragen zijn over de erfelijkheid en/of als de epilepsie therapieresistent is. Als eerste stap kan een genpanel (focale) epilepsie worden aangevraagd. Hierbij worden dan ook de andere bekende ziektegenen voor (focale) epilepsie onderzocht. Als het resultaat van dit onderzoek normaal is, is het van belang om na te gaan of bij het onderzoek ook naar deleties en duplicaties is gekeken, of alleen naar sequentievarianten. In het laatste geval kan, zeker bij een hoge verdenking op aanwezigheid van een mutatie (bijvoorbeeld omdat het een familiale focale epilepsie betreft), met de klinisch geneticus of laboratoriumspecialist overlegd worden of alsnog onderzoek naar deleties en duplicaties mogelijk is. Behalve een normale uitslag, kan het onderzoek ook een verklarende afwijking laten zien, of een variant in *DEPDC5*, *NPRL2* of *NPRL3* waarvan de betekenis niet duidelijk is: een zogenaamde VUS (*variant of unknown significance*). Of de functie van het gen wordt verstoord door de variant is dan niet te bepalen vanuit de kenmerken van de variant. Functionele studies en/of segregatie-onderzoek binnen de familie kan dan soms verduidelijking geven. Vanwege de verminderde penetrantie van deze genvarianten kan de betekenis echter onopgehelderd blijven. In dat geval kan na enkele jaren herevaluatie door de klinisch geneticus overwogen worden.

### Conclusie

Mutaties in de GATOR1 complex genen (*DEPDC5*, *NPRL2* en *NPRL3*) vormen de meest voorkomende genetische

oorzaak van focale epilepsie. Dit type epilepsie kan zowel familiair als sporadisch voorkomen. Er bestaat een grote variatie in de aard en de ernst van de epilepsie van aangedane personen, maar aanvallen zijn relatief vaak slaapgerelateerd, de epilepsie is bij ongeveer de helft therapieresistent, en er is relatief vaak sprake van bijkomende cognitieve problemen en/of psychiatrische co-morbiditeit. Bij een deel van de aangedane personen wordt een corticale malformatie gevonden, meestal een focale corticale dysplasie.

Mutaties in GATOR1 complex genen worden autosomaal dominant overgeërfd. Door de eigenschappen van deze genen (verminderde penetrantie en variabele expressie) is het lastig te voorspellen of familieleden van patiënten met dezelfde mutatie ook epilepsie krijgen, en wat de uitingsvorm precies zal zijn. De consequenties van prenatale diagnostiek zijn dan ook beperkt.

DNA-diagnostiek wordt geadviseerd bij familiale focale epilepsie, vragen over erfelijkheid, en bij sporadische therapieresistente focale epilepsie. Mutaties kunnen worden aangetoond met een genpanel (focale) epilepsie, zo nodig aangevuld met apart onderzoek naar deleties en duplicaties.

### Referenties

- Baldassari S, Licchetta L, et al. (2016) GATOR1 complex: the common genetic actor in focal epilepsies. *J Med Genet.* 53(8):503-10.
- Baldassari S, Picard F, et al. (2019) The landscape of epilepsy-related GATOR1 variants. *Genet Med.* 21(2):398-408.
- Dibbens LM, de Vries B, et al. (2013) Mutations in *DEPDC5* cause familial focal epilepsy with variable foci. *Nat Genet.* 45(5):546-51.
- Ishida S, Picard F, et al. (2013). Mutations of *DEPDC5* cause autosomal dominant focal epilepsies. *Nat Genet.* 45(5):552-5.
- Lee WS, Stephenson SEM, Pope K, et al. (2020) Genetic characterization identifies bottom-of-sulcus dysplasia as an mTORopathy. *Neurology* 3;95(18):e2542-e2551.
- Ricos MG, Hodgson BL, et al. (2016) Mutations in the mammalian target of rapamycin pathway regulators *NPRL2* and *NPRL3* cause focal epilepsy. *Ann Neurol.* 79(1):120-31.
- Scheffer IE, Heron SE, et al. (2014) Mutations in mammalian target of rapamycin regulator *DEPDC5* cause focal epilepsy with brain malformations. *Ann Neurol.* 75(5):782-7.
- Yuskaitis CJ, Rossitto L, et al. (2019). Chronic mTORC1 inhibition rescues behavioral and biochemical deficits resulting from neuronal *Depdc5* loss in mice. *Hum Mol Genet.* 28(17):2952-64.



Door: Victoria Defelippe, (V.M.Defelippe-2@umcutrecht.nl), Maurits Sanders, Eva Brillstra, Floor Jansen en Kees Braun, kinderneurologie, UMCU Brain Center, Universitair Medisch Centrum Utrecht

# Behandelmogelijkheden bij GATOR1-gerelateerde epilepsie

Meer dan de helft van de patiënten met een GATOR1 pathogene variant heeft therapieresistente epilepsie. Als een focale corticale dysplasie aanwezig is, of met uitgebreid prechirurgisch onderzoek de epileptogene zone duidelijk te identificeren en afgrensbaar blijkt, kan chirurgische resectie een optie zijn. Echter, voor een deel van deze patiënten ontbreken voorsnog effectieve therapieën. Voor hen kan mTOR remming een veelbelovende vorm van precisiebehandeling zijn, die met een ‘n-of-1’ studie kan worden onderzocht.

De afgelopen decennia is in toenemende mate duidelijk geworden dat genetische factoren een belangrijke rol spelen in de etiologie van zowel focale als generaliseerde epilepsie. Dankzij de introductie in het DNA-onderzoek van next generation sequencing, raakte het identificeren van een genetisch basis voor zowel non-structurele als structurele epilepsie in een stroomversnelling (Helbig & Abou Tayoun, 2016). Het vaststellen van een monogene oorzaak van epilepsie biedt mogelijkheden voor zogenaamde precision medicine, dat wil zeggen behandeling die specifiek is afgestemd op één bepaald individu. Hierna volgt worden twee verschillende benaderingen van precision medicine besproken bij GATOR1-gerelateerde epilepsie, namelijk epilepsiechirurgie en ‘mammalian target of rapamycin’ (mTOR) remming in een ‘n-of-1’ trial benadering.

## Epilepsie en de mTOR-sigtaalroute

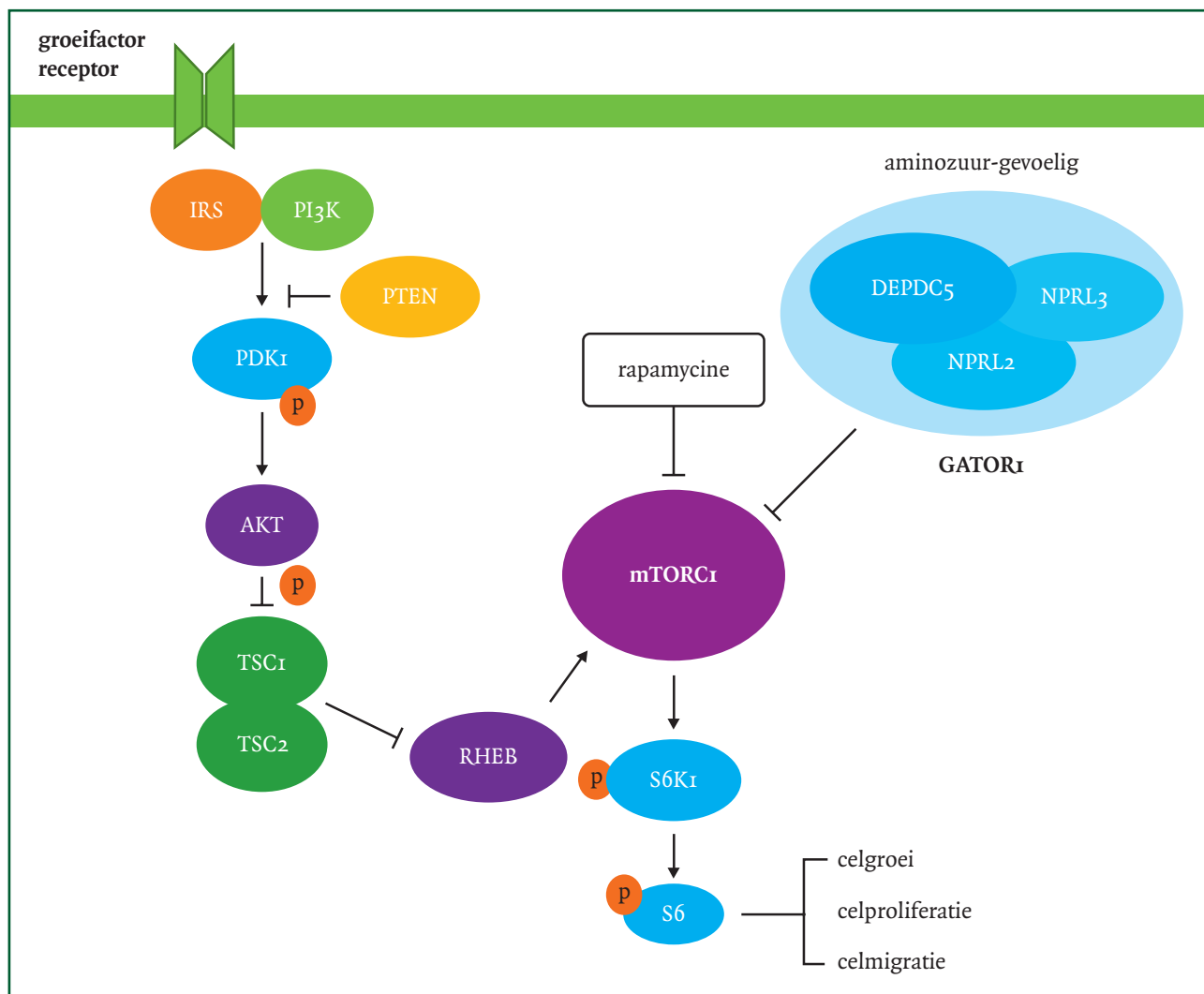
De mTOR-sigtaalroute speelt een rol bij essentiële biologische processen zoals lipiden- en eiwitsynthese, celgroei, -overleving, -proliferatie en -migratie (figuur 1), en daarmee bij de ontwikkeling en aanleg van de hersenen. (Crino 2016; D’Gama et al. 2015) Daarnaast speelt mTOR een belangrijke rol in de plasticiteit van neuronale synapsen. (Lasarge & Danzer 2014) Disregulatie van de mTOR-sigtaalroute bij epilepsie werd voor het eerst beschreven bij tubereuze sclerose complex (TSC), met mutaties in de genen TSC1 en TSC2. (Crino 2016) Andere belangrijke genen binnen de mTOR-sigtaalroute zijn de genen gerelateerd aan PIK3 en AKT (PIK3CA, PIK3R1, PIK3R2 en AKT3) en de GATOR1 genen (DEPDC5, NPRL2, NPRL3). Het GATOR1-complex is een directe negatieve regulator van mTOR complex 1 (mTORC1), zodat loss-of-function van GATOR1 tot overactiviteit van mTORC1 leidt. (Bar-Peled et al. 2013; Weckhuysen et al. 2016) Als gevolg hiervan, raakt mTORC1 ongevoelig voor de moleculaire mechanismen die celgroei, overleving, proliferatie en migratie reguleren.

Mutaties in de bovengenoemde genen zijn veelal, maar niet altijd, geassocieerd met malformaties van de corticale ontwikkeling, zoals tubers, focale corticale dysplasie (FCD) en hemimegalencefalie (Baldassari et al. 2019; Baulac et al., 2015). Soms is een dergelijke aanlegstoornis zichtbaar met MRI, soms echter ook niet. In een groep van zeven patiënten met een mutatie in één van de GATOR1 genen, werden bij drie patiënten geen MRI-afwijkingen aangetoond, terwijl bij histologisch onderzoek wel een FCD geïdentificeerd werd (Baulac et al., 2015). Deze discrepantie zou verklaard kunnen worden door de hypothese dat GATOR1 gerelateerde mutaties ook microscopische corticale afwijkingen kunnen veroorzaken, die op MRI niet zichtbaar zijn.

## Beleid bij GATOR1-gerelateerde epilepsie

Bij patiënten met GATOR1-gerelateerde focale epilepsie worden gemiddeld vier anti-epileptica geprobeerd, en ongeveer 54-65% van de patiënten ontwikkelt een therapieresistente epilepsie (Baldassari et al., 2019). Voorsnog is het huidige beleid bij therapieresistente GATOR1-epilepsie afhankelijk van de aanwezigheid van structurele afwijkingen op de MRI. Als een FCD gedetecteerd wordt, vindt preoperatieve evaluatie plaats met als uiteindelijk doel te beoordelen of resectie van de epilepsiebron mogelijk is. Uit onderzoek blijkt dat 60% van de patiënten die kandidaat zijn voor operatie, hierna aanvalsvrij (Engel I) is en 20% enkel sporadische belemmerende aanvallen ervaart (Engel II) (Baldassari et al., 2019).

Bij patiënten zonder structurele beeldvormende afwijking(en), maar met een heel consistente semiologie en monofocale EEG-afwijkingen kan het prechirurgisch onderzoek worden uitgebreid om met aanvullende technieken een hypothese te vormen over een mogelijke enkelvoudige epileptogene bron. Hiermee kan worden nagegaan of de epileptogene zone duidelijk is te identificeren en afgrens-



**Figuur 1** Schematische weergave van mTORC1-GATOR1 signaalroute. Met behulp van een pijl wordt een activerend mechanisme aangegeven en een lijn-stopstreep geeft een inhiberend mechanisme aan. [N.B. Figuur is overgenomen uit Crino (2016) en hier in aangepaste vorm weergegeven]. Het mTOR complex 1 wordt via verschillende mechanismen gereguleerd. Hier worden enkel de groeifactor route en de aminozuur-gevoelige route afgebeeld. In de groeifactor route zet fosfatidylinositol 3-kinase (PI3K) een fosfolyseringscascade op gang als respons op groeifactor stimulatie. Dit leidt tot activatie van de alfa-threonine kinase (AKT). AKT heeft een direct remmend effect op tuberin (TSC2). Door de inhiberende werking van TSC op RHEB kan mTORC1 geactiveerd worden. GATOR1 is betrokken bij de aminozuur-respons route. GATOR1 is een complex bestaande uit DEPDC5 (DEP domain-containing protein 5), en NPRL2 en NPRL3 (nitrogen permease regulator-like protein 2 en 3). Bij een te kort aan aminozuren, wordt GATOR1 actief en heeft dit complex een remmende werking op mTORC1. Bij normale aminozuurconcentraties zou er geen inhibitie door het GATOR1 complex plaatsvinden en zou mTORC1 actief zijn. Wanneer mTORC1 actief is, zorgt deze via fosforylering van de S6K1 en S6 eiwitten voor bevordering van celgroei, celproliferatie en celmigratie. Een loss-of-function variant van een van de GATOR1 complex eiwitten, kan overactiviteit van de mTORC1 veroorzaken. Medicamenteuze toediening van rapamycine zorgt voor mTORC1 inhibitie.

baar is, waarmee resectie een effectieve behandelmogelijkheid wordt.

### Preoperatieve genetische diagnostiek

Vanuit het perspectief van epilepsiechirurgie, heeft *precision medicine* ten doel om zo vroeg mogelijk onderscheid te maken tussen patiënten die wel of juist geen geschikte kandidaten zijn voor epilepsiechirurgie. Verschillende studies hebben laten zien dat moleculair genetische diagnostiek in de prechirurgische evaluatiefase kan bijdragen aan dit onderscheid, óók als de MRI-bevindingen hierbij

in aanmerking worden genomen. Uit een systematisch onderzoek van de literatuur bleek dat epilepsiechirurgie bijna nooit effectief was als de epilepsie verklaard kon worden door mutaties van ionkanaal-genen en door genen betrokken bij synaptische transmissie (Stevellink et al., 2018). Epilepsiechirurgie was daarentegen juist relatief vaak succesvol bij patiënten met mutaties in genen binnen de mTOR-signalroute, zeker als deze gepaard gingen met een structurele focale MRI-afwijking, zoals een FCD. Niet elke patiënt met epilepsie door een mutatie in één van de mTOR-genen komt echter in aanmerking voor epilepsie-

chirurgie. Gezien het hoge percentage patiënten dat therapieresistent is, is er daarom behoefte aan andere effectieve behandelopties.

### Medicamenteuze precisiebehandelingen

Het herkennen van de rol van pathogene varianten in de genen voor de mTOR-signalroute heeft geleid tot het gebruik van mTOR-remmers, rapamycine (sirolimus) en de moleculaire analoog everolimus, als precisiebehandeling bij TSC-gerelateerde ziektebeelden. Vanwege de kenmerken van GATOR1, zouden mTOR-remmers ook als experimentele vorm van *precision medicine* bij GATOR1-gerelateerde epilepsie toegepast kunnen worden.

Het gebruik van mTOR-remmers als *precision treatment* bij epilepsie biedt een medicamenteuze behandeloptie met een ziekte-modificerende effect. Dit houdt in dat het gebruik van mTOR remmers de pathologische gevolgen van de bestaande mutatie kunnen verbeteren. Eerder onderzoek liet een overmatige mTORC1 activiteit zien in verwijderd hersenweefsel van TSC patiënten (Ruppe et al., 2014) en patiënten met GATOR1-varianten, met of zonder structurele afwijkingen (Weckhuysen et al., 2016). Rapamycine en everolimus kunnen mTORC1 activiteit direct remmen en hierdoor de dynamische processen in en rondom een corticale aanlegstoornis beïnvloeden. De gunstige effecten bij TSC waren reeds bekend, maar onlangs bleek dat ook bij GATOR1-gerelateerde epilepsie (in een preklinisch DEPDC5 *loss-of-function* model) het chronisch gebruik van een mTOR-remmer leidde tot verminderde mTORC1 activiteit in hersenweefsel en verbetering van epilepsie-gerelateerde mortaliteit (Yuskaitis et al., 2019).

mTOR-remmers bieden daarom waarschijnlijk een nieuwe medicamenteuze behandelmogelijkheid bij patiënten met GATOR1-gerelateerde, refractaire epilepsie. In de kliniek zou dit toegepast kunnen worden bij patiënten die (nog) niet in aanmerking komen voor epilepsiechirurgie, of bij wie aanvalsvrijheid na een chirurgische ingreep niet bereikt is. Echter, voornamelijk ontbreekt wetenschappelijk bewijs om deze medicamenteuze optie in de klinische praktijk op een veilige manier routinematig te implementeren.

### 'N-of-1' studies met precisiebehandelingen

GATOR1-gerelateerde epilepsie is een zeldzame ziekte. Het betreft een heterogene patiëntengroep waarbij de debuutleeftijd van de epilepsie, het ziektebeloop en de semiologie van aanvallen erg kunnen variëren. Het verrichten van grote klinische studies wordt hierdoor sterk bemoeilijkt en het verkrijgen van een hoog niveau van wetenschappelijk bewijs voor het gebruik van mTOR-remmers bij patiënten met GATOR1-gerelateerde epilepsie is een uitdaging.

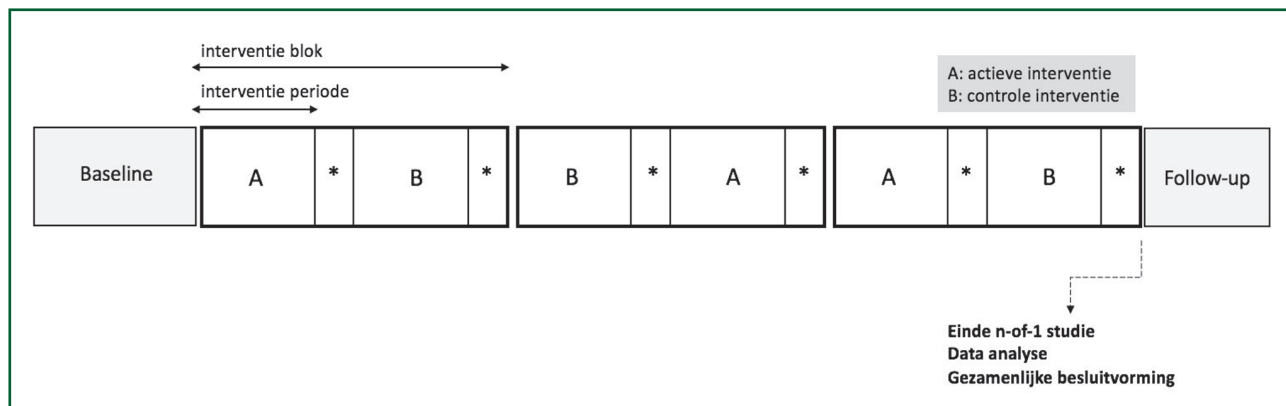
Tot op heden is er maar één publicatie verschenen over een kind van drie maanden met een NPRL3 (*loss-of-function*) variant en refractaire epilepsie, die met rapamycine behandeld werd. (Vawter-Lee et al., 2019) Op basis van het biologische mechanisme kunnen mTOR-remmers *off-label* als experimentele therapie worden gegeven. Hoewel dit als een innovatieve en veelbelovende therapeutische optie wordt gezien, is er geen duidelijkheid over de exacte indicaties, het behandelplan en de aangewezen monitoring voor klinisch gebruik bij GATOR1-gerelateerde epilepsie. Daarnaast gaat mTOR-remming gepaard met bekende systemische en metabole bijwerkingen. Daarom dient de effectiviteit van mTOR-remmers in deze doelgroep geëvalueerd te worden en te worden afgewogen tegen de bijwerkingen. Daarnaast leidt het *off-label* voorschrijven tot problemen met bekostiging omdat de behandeling door zorgverzekeraar niet vergoed wordt als het benodigde wetenschappelijk bewijs ontbreekt. Een gestandaardiseerde en veilige manier om *off-label* 'therapie op proef' toe te passen bij zeldzame ziekten ontbreekt voornamelijk. Daarom wordt er bij het UMCU Brain Center momenteel een design voor individuele klinische studies, oftewel 'n-of-1' studies ontwikkeld. Met n-of-1 studies is het hoogste niveau van wetenschappelijk bewijs te bereiken voor effectiviteit en veiligheid op individueel niveau.

N-of-1 studies zijn klinische studies met één enkele patiënt, waarbij de patiënt gedurende herhaalde afgebakende periodes een controle interventie of een actieve interventie ondergaat (figuur 2). Het idee van n-of-1 studies is gebaseerd op de dubbelblinde, gerandomiseerde gouden standaard van klinische studies, maar dan toegepast op de individuele patiënt. Hiermee wordt de uitdaging van kleine patiëntenaantallen – inherent aan een zeldzame, heterogene ziekte – omzeild, terwijl de methodologische kwaliteit en statistische nauwkeurigheid behouden blijven. De studieopzet kan afgestemd worden op de specifieke situatie van een individuele patiënt, ten aanzien van bijvoorbeeld aanvalsfrequentie en comorbiditeit, en op de kenmerken van de in dit geval medicamenteuze behandeling.

N-of-1 studies zijn met name geschikt voor chronische aandoeningen met een meetbare uitkomst waarbij de behandeling een relatief snelle werking heeft. N-of-1 studies zijn in het verleden zelden toegepast bij epilepsie-onderzoek (Privitera et al., 1994). Bij patiënten met refractaire epilepsie kan deze studieopzet een geschikte methode zijn om de effectiviteit en veiligheid van een behandeling te evalueren (Margolis & Giuliano 2019). Bovendien kan door aggregatie van vele n-of-1 studies ook wetenschappelijk bewijs voor de algehele effectiviteit van nieuwe behandelingen worden geleverd.

### Conclusie

GATOR1-gerelateerde epilepsie is een zeldzame aandoening.



**Figuur 2: Schematische weergave van een ‘n-of-1’ studie.** Een n-of-1 studie bestaat uit een baseline periode, herhaaldelijk periodes van interventies die in blokken kort na elkaar plaats vinden, en een gezamenlijk besluitvorming en follow-up periode. Concreet doorloopt de individuele patiënt een aantal blokken die bestaan uit (minimaal) een periode met de actieve interventie (A) en een periode met controle interventie (B, placebo; standaard zorg; andere interventie ter vergelijking). Door deze periodes te doorlopen fungeert de patiënt als eigen controle. De volgorde van de periodes binnen een blok kan willekeurig bepaald worden. Tussen de periodes kan er een wash-out periode (\*) zonder interventie plaats vinden om de effecten van A of B te elimineren of ‘uit te wassen’. Na afloop van de studieblokken wordt de data statistisch geanalyseerd en vindt een gezamenlijk besluitvorming plaats, waar behandel-effectiviteit met betrekking tot ziekteverloop en individuele doelen bepaald kan worden en een **follow-up** plan voor de patiënt opgesteld wordt. De individuele patiënt staat dus centraal en behandel-effectiviteit wordt voor die individuele patiënt beoordeeld.

ning waarbij 54-65% van de patiënten therapieresistente epilepsie ontwikkelt (Baldassari et al., 2019). Het beschrijven en karakteriseren van het GATOR1-gerelateerde epilepsie fenotype, en het gebruik van moleculaire diagnostiek, kan leiden tot een belangrijke vooruitgang in de behandel-mogelijkheden bij deze patiënten. Hoewel epilepsiechirurgie bij veel GATOR1-gerelateerde refractaire epilepsiepatiënten voor aanvalsvrijheid kan zorgen, ontbreekt het bewijs voor nieuwe medicamenteuze behandelingen van patiënten die niet voor epilepsiechirurgie in aanmerking komen, of bij wie ondanks chirurgische resectie geen aanvalscntrole wordt bereikt. Op basis van de biologische gevolgen van de GATOR1 loss-of-function varianten, bieden mTOR-remmers een mogelijkheid tot behandeling op maat. De n-of-1 studie leent zich ervoor om op een veilige manier individuele studies naar de effectiviteit van mTOR-remmers bij patiënten te verrichten en het hoogste niveau van wetenschappelijk bewijs te kunnen behalen.

## Referenties

Helbig, I. & Abou Tayoun, A. N. (2016) Understanding genotypes and phenotypes in epileptic encephalopathies. *Mol. Syndromol.* 7, 172–181.

D’Gama, et al. (2015) mTOR Pathway Mutations Cause Hemimegalencephaly and Focal Cortical Dysplasia. *Ann. Neurol.* 77, 720–725.

Crino, P. B. (2016) The mTOR signalling cascade: Paving new roads to cure neurological disease. *Nat. Rev. Neurol.* 12, 379–392.

Lasarge, C. L. & Danzer, S. C. (2014) Mechanisms regulating neuronal excitability and seizure development

following mTOR pathway hyperactivation. *Front. Mol. Neurosci.* 7, 1–15.

Weckhuysen, S, et al. (2016) Involvement of GATOR complex genes in familial focal epilepsies and focal cortical dysplasia. *Epilepsia* 57, 994–1003.

Bar-Peled, L. et al. (2013) A tumor suppressor complex with GAP activity for the Rag GTPases that signal amino acid sufficiency to mTORC1. *Science* (80-). 340, 1100–1106.

Baulac, S; Ishida, S; Marsan, E, et al. (2015) Familial Focal Epilepsy with Focal Cortical Dysplasia Due to DEPDC5 Mutations. *Ann. Neurol.* 77, 675–683 (2015).

Baldassari, S, et al. (2019) The landscape of epilepsy-related GATOR1 variants. *Genet. Med.* 21, 398–408.

Ruppe, V, et al. (2014) Developmental brain abnormalities in tuberous sclerosis complex: A comparative tissue analysis of cortical tubers and perituberal cortex. *Epilepsia* 55, 539–550.

Yuskaitis, C. J, et al. (2019) Chronic mTORC1 inhibition rescues behavioral and biochemical deficits resulting from neuronal Depdc5 loss in mice. *Hum. Mol. Genet.* 28, 2952–2964.

Vawter-Lee, M., Franz, D. N., Fuller, C. E, et al. (2019) Clinical Letter: A case report of targeted therapy with sirolimus for NPRL3 epilepsy. *Seizure* 73, 43–45.

Loiseau, P. (1999) Review of controlled trials of gabitril (tiagabine): A clinician’s viewpoint. *Epilepsia* 40.

Privitera, MD, et al. (1994) Dezinamide for Partial Seizures: Results of an n-of-1 Trial Design. *Neurology* 44, 1453–58.

Margolis, A. & Giuliano, C. (2019) Making the switch: From case studies to N-of-1 trials. *Epilepsy Behav. Reports* 12, 100336.



Door: Charles Deckers (cdeckers@sein.nl), Projectgroep Nederlands Epilepsie Netwerk.

# Nederlands Epilepsie Netwerk

Het Nederlands Epilepsie Netwerk is een nieuw initiatief waarin samenwerking tussen de tweedelijnszorg en derdelijnszorg wordt geïntensiveerd. Het doel hiervan is het realiseren van goed functionerende ketenzorg voor patiënten met epilepsie.

In 2017 is er, op initiatief van de Nederlandse LIGA tegen Epilepsie, het Epilepsiefonds Nederland, en de Epilepsie Vereniging Nederland, gestart met het opzetten van het Nederlands Epilepsie Netwerk (NEN). In het netwerk wordt de samenwerking tussen tweede lijn (neurologen in algemene ziekenhuizen) en derde lijn (neurologen van de epilepsiecentra) geïntensiveerd, met als doel het bevorderen van de juiste zorg op de juiste plek en het verbeteren van de kwaliteit van zorg voor patiënten met epilepsie in het algemeen. Aanleiding is de observatie dat er in de epilepsiezorg weinig samenwerking bestaat tussen de tweede en derde lijn. De vraag die hieruit voortvloeit is of er wel sprake van goed functionerende ketenzorg voor patiënten met epilepsie is? Met andere woorden worden patiënten altijd op tijd verwezen naar de derde lijn en worden patiënten na beantwoording van de verwijsvraag ook weer tijdig naar de tweede lijn terugverwezen?

## Hoe werkt het Netwerk?

Binnen het NEN gaan de epilepsiecentra *partnerships* aan met vakgroepen neurologie in algemene ziekenhuizen. Belangrijkste ingrediënt van een dergelijk *partnership* zijn gezamenlijke casuïstiek-besprekingen. Tijdens deze besprekingen kunnen de algemeen neurologen complexe casuïstiek inbrengen met vragen over diagnostiek of behandeling van mensen met epilepsie. Dergelijk overleg kan leiden tot een verwijzing naar het epilepsiecentrum, maar vaker kan de algemeen neuroloog zelf verder met de gegeven input voor het beleid. De neurologen van het epilepsiecentrum brengen patiënten in die verwezen zijn vanuit het betreffende algemeen ziekenhuis en koppelen terug wat de diagnostiek/en of behandeling binnen het epilepsiecentrum heeft opgeleverd. Door dit laagdrempelige, maar ook gestructureerde, overleg wordt bevorderd dat patiënten de juiste zorg op de juiste plek ontvangen. En wordt getracht de kwaliteit van zorg van deze patiënten op een hoger niveau te brengen.

Een extra invulling van de casuïstiekbesprekingen van neurologen die in de tweede en derde lijn werken kan zijn dat er een klinisch neurofysioloog van het epilepsiecentrum aanwezig is bij de bespreking. De klinisch neurofy-

sioloog kan het EEG dat gemaakt werd bij het epilepsiecentrum bespreken en eventueel ook het EEG dat in het tweede lijn werd gemaakt beoordelen. De samenwerking tussen tweede en derde lijn kan ook aanleiding zijn om patiënten te verwijzen naar een verpleegkundig specialist van het epilepsiecentrum. Bijvoorbeeld voor voorlichting over epilepsie in het algemeen, maar ook meer specifiek over epilepsie en zwangerschap of over de mogelijkheden van aanvalsdetectie.

## Evaluatie van de werkwijze

Er heeft in 2018-2019 een pilot plaatsgevonden waarin de werkwijze van de casuïstiekbesprekingen tussen neurologen van algemene ziekenhuizen en neurologen van epilepsiecentra werd geëvalueerd. Deze pilot is succesvol afgerond. Vanuit de algemene ziekenhuizen werd vooral een meerwaarde gezien in het laagdrempelig overleg en de korte lijnen.

Kempenhaeghe en SEIN hebben de ambitie dit netwerk uit te breiden. Hierbij wordt, onder anderen, gedacht aan samenwerkingsverbanden tussen de kinderneurologen van de epilepsiecentra en kinderartsen van algemene ziekenhuizen (dit initiatief is voor een deel ook al gerealiseerd). Er zijn gesprekken met de zorgverzekeraars over de vergoeding van de activiteiten in het kader van het NEN.

De poliklinieken van de epilepsiecentra zijn door het hele land gevestigd in of nabij algemene ziekenhuizen. Via deze (buiten)poliklinieken worden samenwerkingspartners benaderd. Uiteraard kan men bij interesse vanuit de algemene ziekenhuizen ook contact opnemen met de epilepsiecentra.

## Conclusie

Een intensievere samenwerking tussen tweede en derde lijn zal bevorderen dat patiënten de juiste zorg op de juiste plek krijgen én de zorg voor epilepsiepatiënten in het algemeen bevorderen.



# Epilepsie verstooort levens

Doneer nu op  
[epilepsie.nl](http://epilepsie.nl)

**Epilepsie**  **NL**

Lees het actuele overzicht van  
congressen over epilepsie.

Kijk voor meer informatie op  
[www.epilepsieliga.nl](http://www.epilepsieliga.nl)

**Opmerking: veel congressen en cursussen worden momenteel afgezegd, verplaatst, of online georganiseerd. Voor zover geactualiseerde data voorhanden zijn, zijn deze hieronder weergegeven. U doet er goed aan om - zoals altijd - de informatie te verifiëren.**

## 10 – 13 juni 2021

### 13<sup>th</sup> Asian and Oceanian Epilepsy Congress (AOEC)

Locatie: online

Informatie: <https://www.ilae.org/congresses/13th-asian-and-oceanian-epilepsy-congress-aoec>

## 10 – 20 juni 2021 (oorspronkelijk 2020)

### 10<sup>th</sup> Migrating Course on Epilepsy

Locatie: Lviv, Oekraïne

Informatie: <https://www.ilae.org/congresses/10th-migrating-course-on-epilepsy>

## 28 augustus – 1 september 2021

### 34 international Congress on Epilepsy

Locatie: online

Informatie: [www.epilepsycongress.org/iec/](http://www.epilepsycongress.org/iec/)

## 9 – 12 september 2021

### 11<sup>th</sup> International Summer School for Neuropathology and Epilepsy Surgery (INES 2021)

Locatie: Erlangen, Duitsland

Informatie: <https://www.ilae.org/congresses/11th-international-summer-school-for-neuropathology-and-epilepsy-surgery-ines-2021>

## 13 – 15 september 2021

### Annual Meeting on Imaging in Epilepsy, Epilepsy Surgery, Epilepsy Research and Cognitive Neurosciences (AMIE 2021)

Locatie: Bochum, Duitsland

Informatie: <https://www.ilae.org/congresses/annual-meeting-on-imaging-in-epilepsy-epilepsy-surgery-epilepsy-research-and-cognitive-neurosciences-amie-2021>

## 15 – 17 september 2021

### Summer School on Imaging in Epilepsy, Epilepsy Surgery, Epilepsy Research, and Cognitive Neurosciences (SuSIE 2021)

Locatie: Bochum, Duitsland

Informatie: <https://www.ilae.org/congresses/summer-school-on-imaging-in-epilepsy-epilepsy-surgery-epilepsy-research-and-cognitive-neurosciences-susie-2021>

## 18 – 19 september 2021

### ILAE British Branch Virtual 18th Specialist Registrar Epilepsy Teaching Weekend

Locatie: online

Informatie: <https://www.ilae.org/congresses/ilae-british-branch-virtual-18th-specialist-registrar-epilepsy-teaching-weekend>

## 24 september 2021

### SWO-meeting

Locatie: Amsterdam UMC

Informatie: [www.epilepsieliga.nl](http://www.epilepsieliga.nl)

## 27 september -1 oktober 2021

### 11<sup>th</sup> EPODES - Epilepsy Surgery – Basic

Locatie: Brno, Tsjechië

Informatie: [www.ilae.org/congresses/11th-epodes-epilepsy-surgery-basic](http://www.ilae.org/congresses/11th-epodes-epilepsy-surgery-basic)

## 10 – 15 oktober 2021

### 9<sup>th</sup> Eilat International Educational Course: Pharmacological Treatment of Epilepsy

Locatie: Jerusalem, Israel

Informatie: <https://www.eilatedu2021.com/>

## 28 – 30 oktober 2021

### 3<sup>rd</sup> International Congress on Mobile Devices and Seizure Detection in Epilepsy

Locatie: Kopenhagen, Denemarken

Informatie: <https://www.ilae.org/congresses/3rd-international-congress-on-mobile-devices-and-seizure-detection-in-epilepsy>

## 29 – 30 oktober 2021

### 7<sup>th</sup> UAE Epilepsy Congress

Locatie: Dubai, Verenigde Arabische Emiraten

Informatie: <https://www.ilae.org/congresses/7th-uae-epilepsy-congress>

## 19 november 2021

### Dravet Syndrome UK Conference - Professional Day

Locatie: online

Informatie: <https://www.ilae.org/congresses/dravet-syndrome-uk-conference-professional-day>

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

EpilepsieNL

UCB Pharma B.V.

Liva Nova Nederland N.V.

**Epilepsie**  **NL**



Inspired by patients.  
Driven by science.

**LivaNova**  
Health innovation that matters