

Epilepsie

Periodiek voor professionals

Actueel

Het belang van meer openheid over SUDEP
Roland Thijs en Marian Majoie

| 3

Casuïstiek

Na de diagnose epilepsie: 'bouwen' aan herstel
Jolanda van Omme-van Laarhoven, Sanne-Marije van der Starre, Franca Thijssen, Laura de Ceuster

| 5

Wetenschappelijk onderzoek

Hebben kinderen met Dravetsyndroom inmiddels betere vooruitzichten?
Boudewijn Gunning

| 8

Het Dravetsyndroom: van paradox tot therapie
Elise van Wijk, Else Tolner, Arn van den Maagdenberg, Nico Jansen, Roland Thijs

| 9

Fenfluramine als nieuwe behandeloptie bij het syndroom van Dravet
Lieven Lagae

| 11

Verantwoorde epilepsiezorg

Slaapstoornissen en epilepsie: is het van belang?
Viviane van Kasteel

| 14

Proefschriftbesprekingen

Epilepsie en het hart: hoe kunnen we SUDEP beter begrijpen en voorkomen?
Roland Thijs

| 17

Epilepsie speelt bescheiden rol als oorzaak van gedragsproblemen bij patiënten met een verstandelijke beperking
Jurgen Schelhaas, Francis Tan

| 19

Voor en na epilepsiechirurgie: achterstand in sociale ontwikkeling
Aag Jennekens-Schinkel en Onno van Nieuwenhuizen

| 21

Ingezonden berichten

Epilepsiechirurgie in Semarang
Pauly Ossenblok, Marijtje Jongasma

| 23

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

Netwerk

Ligid kunt u zich aansluiten bij de SWO. De SWO levert een vaste bijdrage aan dit blad. Het Netwerk Epilepsie Zorg (NEZ) is een netwerk bestaande uit consulenten, 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.

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
Patricia Pennink, bladmanager

Redactieraad:

Lydia van den Berg, Eva Brilstra,
Dederieke Festen, Nico Jansen,
Richard Lazeron, Bea Martens,
Vincent Roelfsema, Sandra van der Salm,
Jurgen Schelhaas, Chantal Scherders.

Aan dit nummer werkten verder mee:

Laura de Ceuster, Boudewijn Gunning,
Aag Jennekens-Schinkel, Marijtje Jongtsma,
Viviane van Kasteel, Lieven Lagae,
Arn van den Maagdenberg, Onno van
Nieuwenhuizen, Jolanda van Omme-van
Laarhoven, Sanne-Marije van der Starre,
Francis Tan, Roland Thijs, Franca Thijssen,
Else Tolner, Elise van Wijk.

Bladmanagement:

Epilepsiefonds, Houten

Lay-out:

studio dop, Utrecht

Lithografie en drukwerk:

MullerVisual Communication, 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 € 25,- per jaar. 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
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.

Van de redactie

Charlotte Dravet (kinderpsychiater en epileptoloog) beschreef als eerste (in 1978) het syndroom *severe myoclonic epilepsy in infancy*, dat sindsdien bekend staat als het Dravetsyndroom. Het zijn vooral de complexe kinderepilepsieën die zijn vernoemd naar een professional die als eerste het syndroom beschreef op basis van klinische uitingen, zoals het syndroom van Dravet, van Lennox Gastaut, van West, van Landau Kleffner en van Doose. Voor de niet-clinicus, zoals voor mij, is dit verwarrend en roept vragen op. Bijvoorbeeld, komen de mechanismen die ten grondslag liggen aan de syndromen overeen of is er sprake van eenzelfde etiologie? In dit nummer van 'Epilepsie' wordt het Dravetsyndroom beschreven en niet alleen op basis van fenomenologie. Het mechanisme dat ten grondslag ligt aan het Dravetsyndroom wordt beschreven in relatie met diagnostiek en mogelijkheden voor behandeling. Verhelderend, voor mij en mogelijk ook voor professionals die gewend zijn aan een indeling van deze syndromen op basis van kliniek.

Pauly Ossenblok (hoofdredacteur)
p.p.w.ossenblok@tue.nl

Door: Roland Thijs (rthijs@sein.nl), neurologie, Stichting Epilepsie Instellingen Nederland, Heemstede en Leids Universitair Medisch Centrum, Leiden; Marian Majoie, neurologie, Academisch Centrum voor Epileptologie Kempenhaeghe/Maastricht UMC+, Heeze.

Het belang van meer openheid over SUDEP

Sudden Unexpected Death in Epilepsy (SUDEP) staat wereldwijd meer en meer in de belangstelling. Onderzoek laat zien dat patiënten er graag meer van willen weten en dat er maatregelen zijn om het risico te beperken, zoals een betere therapietrouw, uitbreiding van de behandeling van de epilepsie of meer nachtelijk toezicht. Het is daarom wenselijk dat SUDEP laagdrempelig besproken wordt.

Sudden unexpected death in epilepsy of SUDEP verwijst naar het plots en onverwacht overlijden van iemand met epilepsie bij wie bij obductie geen doodsoorzaak wordt gevonden. SUDEP is de meest voorkomende direct aan epilepsie gerelateerde doodsoorzaak. Naarmate de ernst van de epilepsie toeneemt, neemt ook de incidentie toe. De incidentie kan oplopen van zes tot negen per 1000 persoonsjaren. De belangrijkste risicofactoren voor SUDEP zijn het hebben van tonisch-clonische aanvallen en de frequentie van tonisch-clonische aanvallen (Harden et al., 2017). Andere risicofactoren zijn nachtelijke aanvallen, gebruik van meerdere anti-epileptica, verstandelijke beperking en mannelijk geslacht. SUDEP heeft altijd al bestaan maar lange tijd was er nauwelijks aandacht voor. SUDEP Global Conversation, een alliantie van nabestaanden en patiëntenorganisaties, heeft gezorgd voor meer aandacht en meer onderzoek (<https://www.sudepglobalconversation.com>). Wereldwijd is er nu een tendens te bemerken dat SUDEP actiever in de spreekkamer besproken wordt. Er zijn meerdere redenen waarom meer openheid over SUDEP wenselijk is, zoals uit het volgende zal blijken.

Patiënten willen er graag meer van weten

Diverse peilingen laten zien dat patiënten er prijs op stellen om te horen over SUDEP (Kroner et al., 2014; Long et al., 2018, Cooper et al., 2019). Het merendeel van de patiënten (71%) zou graag voorlichting willen krijgen over SUDEP ongeacht het risico, 27% alleen wanneer er sprake is van een verhoogd SUDEP-risico en 2% in het geheel niet (Kroner et al., 2014). In een andere peiling gaven alle patiënten aan dat voorlichting over SUDEP hun therapietrouw zal bevorderen en zal helpen om de leefstijladvies in acht te nemen (Long et al., 2018). Op de vraag of SUDEP-informatie de angst voor aanvallen vergroot, gaf slechts een derde van de patiënten aan dat dit het geval was. Interessant genoeg gaven alle patiënten

aan (dus ook degenen bij wie voorlichting leidde tot meer angst) dat ze het als hun recht zien om over SUDEP geïnformeerd te worden (Long et al., 2018). Het recht op meer informatie over SUDEP werd in een recente tuchtzaak ook onderkend door het Centraal Tuchtcollege. Dat de meeste patiënten willen weten van SUDEP, betekent nog niet dat iedereen hier even veel over horen wil. Een Amerikaans onderzoek liet zien dat 60% van de respondenten behoefte had aan gedetailleerde informatie; 32% aan basale informatie en 8% geen behoefte had aan SUDEP-informatie (Xu et al., 2015). Het is daarom belangrijk dat de hoeveelheid informatie aansluit bij de individuele behoefte.

Samen beslissen

De arts-patiënt relatie verandert. Het beeld dat de arts de informatie actief filtert en vertelt wat er gaat gebeuren is achterhaald. De arts-patiënt relatie is veel gelijkwaardiger geworden met meer aandacht voor het uitwisselen van informatie en gezamenlijke besluitvorming. 'Samen beslissen' betekent dat het consult zich richt op het uitwisselen van de mogelijkheden, de medische voor- en nadelen hiervan en het vertalen van deze informatie naar iemands persoonlijke situatie en voorkeuren.

Vroeger waren patiënten voor hun medische informatie afhankelijk van hun arts, maar dat is niet meer het geval. Een onderzoek met Google zoektermen naar epilepsie toonde een exponentiële groei van SUDEP-informatie (Brigo et al., 2014). In een Duits onderzoek bleek dat bijna alle patiënten die van SUDEP wisten, dit niet van hun neuroloog gehoord hadden maar op een andere manier aan deze informatie gekomen waren (internet, folder of lotgenotencontact) (Surges et al., 2018). Het is wenselijk dat het SUDEP-verhaal in de spreekkamer gedeeld wordt, zodat deze informatie in het juiste perspectief geplaatst wordt.

Het risico is beïnvloedbaar

Het argument dat een patiënt geen invloed heeft op zijn SUDEP-risico klopt niet. Er zijn meer en meer aanwijzingen dat het risico van SUDEP afneemt bij intensievere behandeling van de epilepsie, dat wil zeggen tijdig starten van medicatie, toevoegen van extra medicatie, epilepsiechirurgie, nervus vagus stimulatie, diepe hersenstimulatie of het intensiveren van nachtelijk toezicht (Thijs et al., 2019). Al deze stappen kunnen ook nadelen hebben: extra medicatie kan bijwerkingen geven, operaties kunnen gepaard gaan met complicaties etc. Het is belangrijk dat het risico van SUDEP wordt meegenomen in de overweging van de voor- en nadelen van elke nieuwe behandelstap. SUDEP kan bijvoorbeeld een zwaarwegend argument zijn om medicatie te starten, bijvoorbeeld in het geval van een alleenstaande man met incidentele nachtelijke tonisch-clonische aanvallen. De impact van de aanvallen kan voor hem heel beperkt zijn: de aanvallen doen zich zelden voor, er is geen rijrestrictie etc. De impact van het starten van medicatie om die aanvallen te voorkomen lijkt op het eerste gezicht veel groter: het geeft bijwerkingen, dag-in-dag-uit medicatie slikken werkt stigmatiserend en vergt discipline. Informatie over SUDEP kan tot gevolg hebben dat hij anders gaat nadenken over de afweging om wel of niet te starten met medicatie. Als hij voor medicatie zou kiezen, kan de informatie over SUDEP de therapietrouw bevorderen. Ook kan dit invloed hebben op de praktijkvoering, bijvoorbeeld sneller contact opnemen met de behandelaar bij ontregeling van aanvallen.

De richtlijn en de praktijk

De Nederlandse Vereniging voor Neurologie (NVN) heeft een richtlijn opgesteld over hoe om te gaan met voorlichting over SUDEP. SUDEP hoort deel uit te maken van de voorlichting over epilepsie, als de kans op SUDEP is verhoogd, bijvoorbeeld in geval van tonisch-clonische aanvallen. De richtlijn is daarmee op te vatten als 'ja tenzij'. De NVN-richtlijn gaat uit van de eigen beslissingsruimte van de arts bij patiënten met een laag risico. In dat geval kan de arts de afweging maken dit niet te vertellen als de omstandigheden dit toelaten of daartoe nopen. De aanbeveling in de richtlijn komt nog niet overeen met de praktijk: de meeste neurologen geven geen of zelden informatie over SUDEP. Dit is niet alleen in Nederland maar ook in de omliggende landen het geval (Cooper et al., 2019). Belangrijke redenen hiervoor zijn het gebrek aan kennis over SUDEP, het ontbreken van goed voorlichtingsmateri-

aal en mogelijk ook het gevoel bij behandelaars dat er weinig interventies zijn om SUDEP te voorkomen.

Tot slot

Het is wenselijk dat er meer openheid komt over SUDEP. Voorlichting kan therapietrouw bevorderen en kan een aanmoediging zijn voor het verbeteren van de leefstijl. Daarnaast kan het als argument dienen om patiënten contact op te laten nemen bij aanvalsontregeling. Er is online een patiëntenfolder van het Epilepsiefonds over SUDEP beschikbaar, die te bestellen is via de website www.epilepsie.nl. Een keuzehulpkaart zal in de loop van het jaar ontwikkeld worden en dienen als handvat voor de voorlichtingspraktijk.

Referenties

- Brigo F, Igwe SC, Ausserer H, Nardone R, Tezzon F, Bongiovanni LG, Trinka E (2014) Why do people Google epilepsy? An infodemiological study of online behaviour for epilepsy-related search terms. *Epilepsy & Behaviour* 31 (2014) 67–70.
- Cooper K et al. (2019) Discussing sudden unexpected death in epilepsy with children and young people with epilepsy and their parents/carers: A mixed methods systematic review. *Seizure*. 2019 Oct 13. pii: S1059-1311(19)30137-2.
- Harden C, Tomson T, Gloss D et al. (2017) Practice guideline summary: Sudden unexpected death in epilepsy incidence rates and risk factors. *Neurology*, 88, 1674–1680.
- Long L, Citterman-Hart S, Shelby J (2018) To reveal or conceal? Adult patient perspectives on SUDEP disclosure. *Epilepsia Behaviour*: 79-84.
- Kroner BL, Wright C, Friedman D, Macher K, Preiss L, Misajon J, Devinsky O (2014) Characteristics of epilepsy patients and caregivers who either have or have not heard of SUDEP. *Epilepsia* 55(10):1486-94.
- Surges R, von Wrede R, Porschen T, Elger CE (2018) Knowledge of sudden unexpected death in epilepsy (SUDEP) among 372 patients attending a German tertiary epilepsy center *Epilepsy & Behav*: 360-364.
- Tuchtrecht ingekorte uitspraak. *Medisch Contact* 2018: 34-37
- Thijs RD, Surges R, O'Brien TJ, Sander JW (2019) Epilepsy in adults. *Lancet*. 2019 Feb 16;393(10172):689-701
- Xu Z, Ayyappan S, Seneviratne U (2015) Sudden Unexpected Death in Epilepsy (SUDEP): what do patients think? *Epil Behav* 2015: 42:29-34.

Hebt u de website van het Epilepsiefonds al bekeken?
www.epilepsie.nl

Door: Jolanda van Omme-van Laarhoven (laarhovenj@kempenhaeghe.nl), Sanne-Marije van der Starre, Franca Thijssen, maatschappelijk werk, Laura de Ceuster, neurologie, Academisch Centrum voor Epileptologie Kempenhaeghe/Maastricht UMC+, Oosterhout/Heeze.

Na de diagnose epilepsie: ‘bouwen’ aan herstel

Epilepsie kan een behoorlijke impact hebben op iemands leven en diegene ernstig uit balans brengen. Aan de hand van een casusbeschrijving wordt besproken hoe de Yucelmethode, vanuit een visie op herstelondersteunende zorg, helpend kan zijn bij het vinden van een balans in het omgaan met epilepsie.

Mensen met epilepsie hebben vaak niet alleen medische problemen, maar er ontstaan regelmatig ook psychosociale problemen, zoals gevoelens van angst, depressieve gevoelens, onzekerheid ten aanzien van de toekomst, aanpassing aan een veranderde identiteit, verlaagd zelfvertrouwen, minder geloof in eigen kunnen, werkgerelateerde problemen, stigmatisering, functioneren binnen familieverband en opleidingsgerelateerde problematiek (Mittan, 2009). Ook ervaren mensen met epilepsie vaak (een mate van) controleverlies, problemen in het omgaan met de onvoorspelbaarheid van de aanvallen en gevoelens van machteloosheid.

Epilepsie kan hierdoor mensen raken in het vervullen van gewenste sociale rollen, bijvoorbeeld binnen de familie of de rol van werknemer. Daarom is het belangrijk om in de epilepsiezorg ook aandacht te hebben voor deze problemen en de mogelijke gevolgen van de epilepsie op het kunnen vervullen van gewenste sociale rollen.

Waar epilepsie er vaak voor zorgt dat mensen (een bepaalde mate van) controleverlies en machteloosheid ervaren, is het van belang om in de hulpverlening de regie zoveel mogelijk terug te geven aan diegene met epilepsie. Werken vanuit een visie op herstelondersteunende zorg past hier uitermate goed bij. De Yucelmethode is een hulpmiddel dat helpt bij het aanbieden van herstelondersteunende zorg. Het woord herstel verwijst naar iets anders dan genezing van ziekte alleen. In het proces naar herstel wordt opnieuw een balans gevonden na ervaringen van disbalans (meer informatie hierover kunt u vinden op de volgende website: <https://www.kenniscentrumphrenos.nl/kennisthemas/herstel-herstelondersteuning>).

Casus

In de hier gepresenteerde casus wordt het werken vanuit

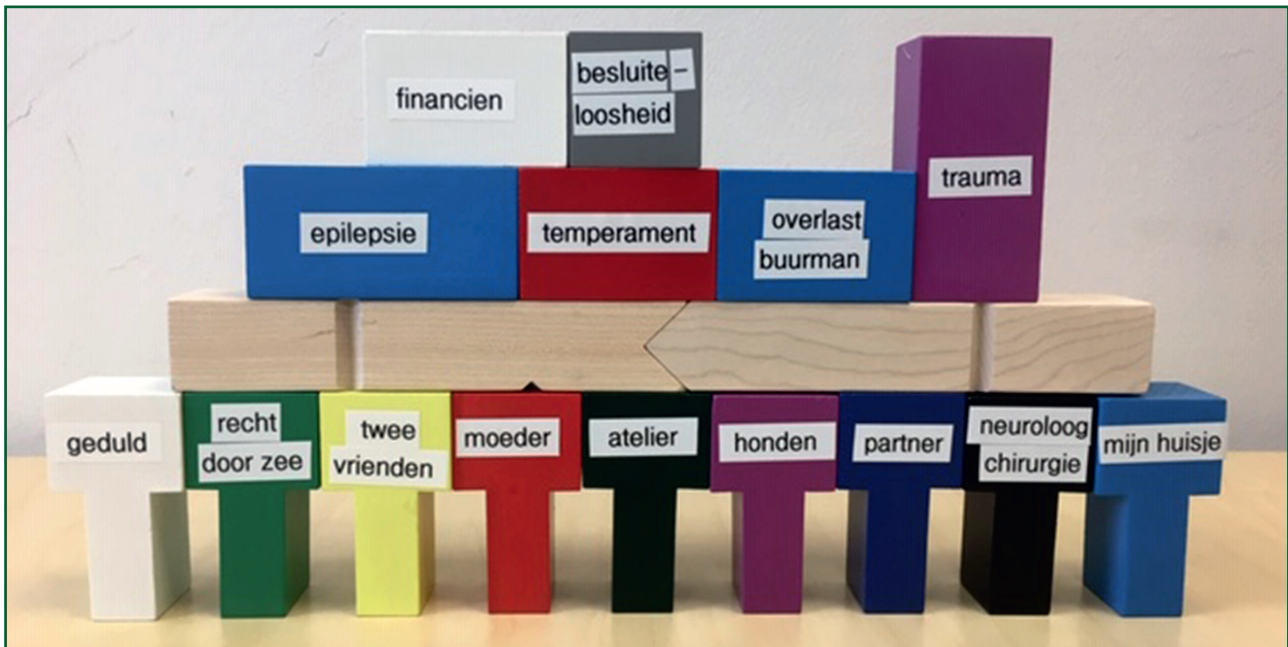
een visie op herstelondersteunende zorg met behulp van de Yucelmethode geïllustreerd en geëvalueerd (<https://www.yucelmethode.nl/>). Het gaat om een vrouw¹ van 47 jaar, Kim. Kim heeft sinds de kinderleeftijd een therapie-resistente focale epilepsie met focale aanvallen met verminderde gewaarwording en regelmatig overgaand in een bilateraal tonisch-clonische aanval. De geboorte verliep zonder problemen. Wel heeft zij sinds de geboorte een geringe hemiparese met spasticiteit rechts. Een MRI van de hersenen toont geen potentieel epileptogeen focus in de linker hemisfeer.

In het verleden is de epilepsie behandeld met meerdere anti-epileptica, waaronder levetiracetam, fenobarbital, carbamazepine, lamotrigine, topiramaat, gabapentine, clobazam, pregabaline, acetazolamide en vigabatrine. Daarnaast had Kim van 1999 tot 2010 een nervus vagus stimulator. Wegens uitblijven van effect van deze behandeling is deze gestaakt. Momenteel bestaat de medische behandeling uit lacosamide, diphantoïne en tripleptal. Ondanks deze medicatie heeft Kim nog dagelijks aanvallen. Momenteel ondergaat zij de verschillende onderzoeken in het kader van het epilepsiechirurgietraject.

Psychosociale hulpvraag

De epilepsie heeft veel invloed op Kims dagelijks leven, wat haar soms enorm frustrereert. Kim is doorverwezen naar het maatschappelijk werk van het Academisch Centrum voor Epileptologie, Kempenhaeghe (ACE), die haar met behulp van de Yucelmethode proberen te helpen om hier mee om te gaan. Werken met de Yucelmethode houdt in dat de hulpvrager, in dit geval Kim, aan de hand van blokken een opstelling bouwt die zijn/haar draagkracht en draaglast op dat moment weergeeft (figuur 1). Op deze wijze is Kim gestart met het benoemen en inzichtelijk

¹ Passend bij het werken vanuit een visie op herstelondersteunende zorg wordt hier niet gesproken over ‘patiënt’ omdat daarmee de patiëntrol wordt benadrukt, maar wordt gesproken over Kim en/of mevrouw, omdat er wordt gekeken naar de persoon als geheel, met alle bijbehorende rollen waar iemand voor staat.



Figuur 1 De beginopstelling van de draagkracht en draaglast van Kim met behulp van de blokken van de Yucelmethode.

maken van haar draagkracht, dus die aspecten (bijvoorbeeld personen, activiteiten, vaardigheden) in haar leven die ze als steunend ervaart. Deze 'steunpilaren' dragen de balk die staat voor haar leven. Boven op de balk is te zien wat de draaglast is zoals zij die op dat moment ervaart. Vervolgens wordt een opstelling gemaakt van de situatie zoals de hulpvrager zou willen dat zijn/haar draagkracht en draaglast eruit zou zien. Deze opstelling helpt de hulpvrager om de vervolgstategie te plannen. Vanuit deze 'gewenste' opstelling wordt er met Kim gesproken over wat zij nodig heeft om meer balans te ervaren in haar leven. Dit kan zijn door de draaglast te verkleinen en/of de draagkracht te verstevigen of uit te breiden.

Beleid en verloop

Kim is samen met de maatschappelijk werker in gesprek gegaan om na te denken over de gewenste blokkenopstelling, vanuit haar eigen perspectief. Vanuit die opstelling wordt er nagedacht over de stappen die mevrouw wil en kan nemen om dit te bereiken.

Kim heeft de behandeling volgens de Yucelmethode als volgt ervaren:

'In het begin vond ik het heel raar. Ik wist niet wat het inhield.

Wel gek, want een kind speelt toch met blokken?

Ik kan het terugzien. Het geeft overzicht. De kleuren hebben betekenis, dit roept gevoel op.

De steunblokken zijn er een hele hoop als ik het zo zie en dat is fijn om te weten.

Als ik het terugzie dan denk ik er weer over na en beseft ik: dat blijft gewoon zo. De aanvallen zijn de barstjes in de balk die staat voor mijn leven.

Wat mij het meest is bijgebleven, is de vraag: hoe wil je dat je

leven of opstelling er over een jaar uitziet? En ik zie waar ik aan wil werken en daardoor doe ik het ook.'

De betrokken maatschappelijk werker gaf aan dat het werken met de Yucelmethode haar in deze casus heeft geholpen om Kim haar eigen verhaal te laten vormen en daarna eigen keuzes te laten maken. Ook heeft zij opgemerkt dat het veel emotie heeft opgeroepen, waarbij ze zich afvraagt of een 'talig' gesprek hetzelfde effect zou hebben gehad.

Wat opvalt in de blokkenopstelling die Kim heeft gebouwd, is dat de epilepsie terugkomt op meerdere manieren. Zo ervaart Kim haar neuroloog, die betrokken is bij het chirurgietraject, als steun omdat dit staat voor hoop op aanvalsvrijheid, in de balk staan de gleufjes voor de epilepsie in Kims leven en als draaglast heeft Kim een blok epilepsie neergezet. In één oogopslag wordt helder hoe Kim zelf haar draagkracht en draaglast labelt en welke rol de epilepsie hierin heeft. In het vervolgtraject is het mogelijk om bijvoorbeeld het blok epilepsie verder uit te diepen en te onderzoeken of en hoe dit blok verkleind kan worden, als Kim daar zelf voor kiest. Het kan ook zijn dat ze zelf prioriteit geeft aan het verkleinen van een ander blok of het creëren van een extra steunpilaar. Wanneer het lukt om één blok draaglast te verkleinen of één steunpilaar erbij te creëren, heeft dit effect op het geheel.

Bespreking

Binnen de GGZ is herstel een bekend concept, maar binnen de epilepsiezorg (nog) niet. Toch lijkt dit concept en gedachtegoed passend en van toegevoegde waarde voor de epilepsiezorg. Een herstelproces is voor iedere persoon anders en uniek. 'Het beslaat veel verschillende aspecten,

waaronder het hervinden van hoop en een positief zelfbeeld, en het herwinnen van de eigen regie over een leven in een maatschappelijke omgeving. Herstelondersteunende zorg kan mensen met epilepsie ondersteunen om de eigen balans te (her)vinden. Daarnaast helpt herstelondersteunende zorg mensen om sociale rollen zoveel mogelijk naar eigen tevredenheid en zo succesvol mogelijk te vervullen. De keuzes worden gemaakt door degene die herstellende is en hulpverlening is hierbij faciliterend aanwezig. De Yucelmethode helpt hierbij. De visie van de Yucelmethode is dat mensen eigenaar zijn van hun problemen en hun herstelproces en dat zij in hun herstelproces hun persoonlijke krachten, de kracht van hun familie en netwerk gebruiken. Daarnaast heeft de Yucelmethode als missie om moeilijke onderwerpen in het leven van mensen overzichtelijk, zichtbaar en voelbaar te maken. In andere sectoren zijn de eerste ervaringen met de Yucelmethode positief en er wordt op dit moment onderzoek gedaan naar de inzetbaarheid en effecten van de methode.

In de casusbeschrijving en evaluatie met Kim wordt duidelijk dat het werken met de Yucelmethode, vanuit een visie op herstelondersteunende zorg, haar helpt om haar eigen keuzes te maken en in beweging te komen. Wat ook inzichtelijk wordt is dat de ervaren psychosociale problemen ten gevolge van epilepsie terugkomen in verschillende aspecten van het dagelijks leven, maar bovenal dat er

veel steunpilaren zijn waar de hulpvrager op terug kan vallen in het omgaan met de ervaren problemen.

Aanbevelingen

Het hulpverleningstraject in deze casus is nog niet afgerond, maar de eerste ervaringen van zowel Kim als de maatschappelijk werker zijn positief. Deze methode helpt om mevrouw zelf de richting en koers van het hulpverleningstraject te laten bepalen (het vergroten van zelfregie). In Nederland wordt het belang om in de gezondheidszorg de zelfregie van de zorgvrager te versterken, steeds meer erkend en benadrukt. Het past binnen een veranderende kijk op gezondheid, waarin thema's als regie en veerkracht centraal staan (Huber et al., 2011). Het bieden van herstelondersteunende zorg helpt hierbij.

Het werken met de Yucelmethode lijkt dan ook een passend hulpmiddel te zijn om herstelondersteunende zorg te bieden en de zelfregie van mensen met epilepsie in het behandeltraject te versterken. Vervolgonderzoek is echter nodig om het effect van de Yucelmethode specifiek voor mensen met (complexe) epilepsie inzichtelijk te maken.

Referenties

- Mittan RJ (2009) Psychosocial treatment programs in epilepsy: A review. *Epilepsy & Behavior*, 16(3), 371-380.
 Huber M, Knottnerus JA, Green L et al. (2011) How should we define health? *BMJ*, 26, 343.

Nieuwe richtlijn Dravetsyndroom voor betere diagnostiek, behandeling en zorg

In Nederland zijn ongeveer 250 patiënten met het Dravetsyndroom. Kinderneurologen, klinisch genetici, artsen verstandelijk gehandicapten, revalidatieartsen en oudervertegenwoordigers van de Stichting Dravetsyndroom Nederland/Vlaanderen beschrijven in de nieuwe richtlijn hoe het Dravetsyndroom is te herkennen¹. Snel na de eerste aanvallen kan met DNA-onderzoek de diagnose worden bevestigd. Vroege genetische diagnostiek kan bijdragen aan een tijdige, optimale behandeling. Bovendien voorkom je daarmee onnodige, andere diagnostiek.



Lieke, een meisje van 12 jaar met Dravetsyndroom

De richtlijn Dravetsyndroom beschrijft daarnaast welke medicamenteuze en niet-medicamenteuze behandelingen worden aanbevolen en hoe het behandelteam eruit ziet. Er is ook aandacht voor bijkomende problemen, bijvoorbeeld op het gebied van motoriek en gedrag, en voor de communicatie met ouders. In de richtlijn komen multidisciplinaire, medische expertise en het patiëntenperspectief samen, waardoor de inhoud zeer volledig is.

¹ De richtlijn is tot stand gekomen op initiatief van de Vereniging Klinische Genetica Nederland (VKGN). Zij werkte hierin samen met Stichting Dravetsyndroom, de Nederlandse Vereniging van Artsen voor Verstandelijk Gehandicapten, de Nederlandse Vereniging van Revalidatieartsen en de Nederlandse Vereniging voor Neurologie. Het project is gesubsidieerd door de SKMS (Stichting Kwaliteitsgelden Medisch Specialisten) en werd begeleid door het Kennisinstituut Federatie Medisch Specialisten.

Door: Boudewijn Gunning (bgunning@sein.nl), kindereenheid Epilepsie, Stichting Epilepsie Instellingen Nederland, Zwolle; Zorglijn Ontwikkelingsstoornissen, Karakter Kinder- en Jeugdpsychiatrie Overijssel; klinische genetica, Universitair Medisch Centrum Utrecht.

Hebben kinderen met Dravetsyndroom inmiddels betere vooruitzichten?

Het Dravetsyndroom is een ernstig epilepsiesyndroom dat meestal in het eerste levensjaar tot uiting komt en moeilijk te behandelen is. De eerste aanvallen zijn typisch langdurige, door koorts uitgelokte aanvallen. Naderhand treden verschillende aanvalstypen zonder geassocieerde koorts op. Vooral op jonge leeftijd worden frequent periodes van convulsieve status epilepticus gezien, waardoor deze kinderen regelmatig moeten worden opgenomen voor intensieve zorg en behandeling. Van alle levendgeborenen heeft omstreeks één op de 15.500 de diagnose Dravetsyndroom (Symonds et al., 2019), wat voor Nederland neerkomt op 219 nul- tot achttienjarigen met Dravetsyndroom. Al is dat aantal klein, alle vakgroepen kindergeneeskunde en neurologie hebben te maken met in een status epilepticus verkerende kinderen met Dravetsyndroom.

Kinderen met het Dravetsyndroom hebben een ontwikkelingsachterstand die vaak vanaf het tweede levensjaar duidelijk is. De richtlijn Dravetsyndroom beveelt aan om bij kinderen die geen ontwikkelingsachterstand hebben, maar verder aan de klinische criteria voldoen, de diagnose 'Epilepsie in het GEFS+- Dravetsyndroom spectrum' te stellen en ze te behandelen als Dravetsyndroom (<https://richtlijnen-database.nl/richtlijn/dravetsyndroom>). Bij patiënten met

Dravetsyndroom verdienen behalve aanvallen en ontwikkelingsachterstand ook de psychiatrische stoornissen, loopproblemen, taalspraakproblemen en slaapproblemen de aandacht. De richtlijn beveelt dan ook multidisciplinaire diagnostiek en begeleiding aan in een gespecialiseerd centrum in nauwe samenwerking met regionaal betrokken professionals.

In de bijdrage aan deze rubriek van het Leids Universitair Medisch Centrum, wordt een muismodel besproken. Met behulp hiervan werd aangetoond dat de verminderde functie van inhiberende neuronen kan worden hersteld en dat dit resulteert in een afname van de aanvalsfrequentie. In een tweede bijdrage, van Lieven Lagae (Katholieke Universiteit Leuven), worden de resultaten toegelicht van twee grootschalige *randomized clinical trials* waaruit bleek dat fenfluramine bij kinderen met Dravetsyndroom een grote aanvalsreductie geeft zonder cardiale bijwerkingen. Uit deze bijdragen blijkt dat het Dravetsyndroom tegenwoordig beter wordt onderkend, dat het minder vaak voorkomt dat anti-aanvalsmedicatie wordt toegepast die de epilepsie kan aanzetten (zoals natriumkanaalblokkeerders) en dat er nieuwe effectieve behandelingen beschikbaar zijn gekomen (cannabidiol, fenfluramine).

Algemene Ledenvergadering op 11 juni 2020

Het bestuur van de Nederlandse Liga tegen Epilepsie heeft het genoegen u uit te nodigen voor de Algemene Ledenvergadering op 11 juni 2020 ten kantore van het Epilepsiefonds, De Molen 35 te Houten, aanvang 18.30 uur.

Wij hopen u op deze jaarvergadering te mogen verwelkomen.

Voor aanmelding en verdere inlichtingen kunt u mailen naar: info@epilepsieliga.nl.

Na aanmelding kunt u desgewenst de vergaderstukken toegezonden krijgen.

Marian Majoie, voorzitter Nederlandse Liga tegen Epilepsie

Door: Elise van Wijk, Else Tolner, Arn van den Maagdenberg, Nico Jansen (n.a.jansen@lumc.nl), neurologie en humane genetica, Leiden Universitair Medisch Centrum; Roland Thijs, neurologie, Leiden Universitair Medisch Centrum en Stichting Epilepsie Instellingen Nederland, Heemstede.

Het Dravetsyndroom: van paradox tot therapie

Het Dravetsyndroom is een ernstige epileptische encefalopathie bij jonge kinderen. Het merendeel van de patiënten heeft een mutatie in het *SCN1A* gen dat codeert voor een onderdeel van het natriumkanal $Na_{V1.1}$. Diermodellen tonen aan dat dergelijke mutaties leiden tot een verminderde functie van inhiberende neuronen, resulterend in verminderde remming van exciterende neuronen. Deze bevinding biedt, naast inzicht in de pathogenese van het Dravetsyndroom, een aangrijpingspunt voor therapie.

Pathofysiologie: een paradox begrepen

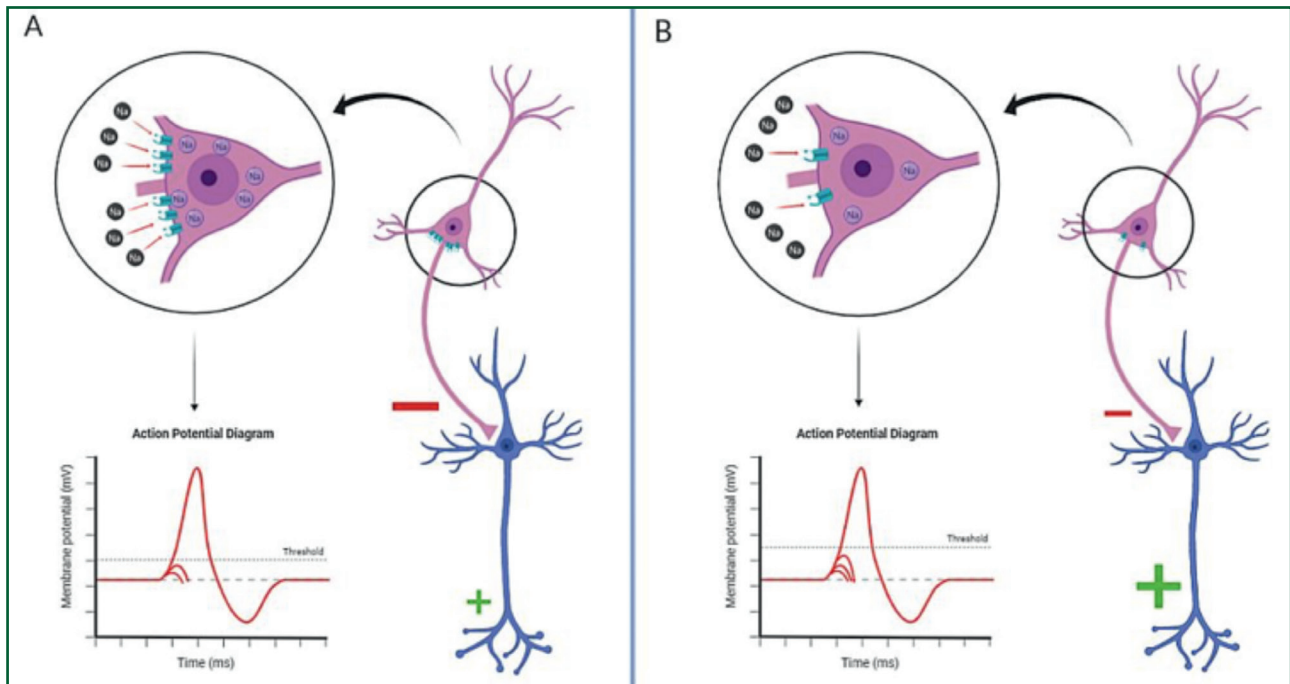
Het Dravetsyndroom, ook wel bekend als *Severe Myoclonic Epilepsy in Infancy*, is een ernstige genetische vorm van epilepsie. De eerste pathogenetische mutaties in patiënten met het Dravetsyndroom zijn in 2001 ontdekt (Claes et al., 2001). Zo'n 80% van de patiënten met het Dravetsyndroom heeft een heterozygote de novo mutatie (een mutatie in één allel die niet bij de ouders wordt gevonden) in het *SCN1A* gen. Het gen codeert voor de $\alpha 1$ subunit van het $Na_{V1.1}$ eiwit een onderdeel van het natriumkanal dat actiepotentials in neuronen genereert door instroom van natriumionen. De *SCN1A* mutaties in het Dravetsyndroom leiden tot een verstoorde transcriptie van het gen met naar verwachting een verminderde expressie en functie van $Na_{V1.1}$ kanalen tot gevolg. Dit is bevestigd in celbiologische onderzoeken naar de biofysische gevolgen van de *SCN1A* mutaties, waarbij een verminderde natriuminstroom leidde tot verminderde neuronale exciteerbaarheid (Lossin et al., 2003). Deze bevindingen lijken paradoxaal. Immers, epilepsie wordt geassocieerd met verhoogde neuronale exciteerbaarheid. Studies in transgene muismodellen van het Dravetsyndroom geven een verklaring voor deze paradox: $Na_{V1.1}$ kanalen komen voornamelijk tot expressie in inhiberende neuronen; verlies van deze kanalen zal dus leiden tot verminderde exciteerbaarheid van deze neuronen, resulterend in verminderde remming van neuronale circuits (figuur 1) (Yu et al., 2006). Een recent onderzoek in geïnduceerde pluripotente stamcellen, verkregen vanuit weefsel van patiënten met Dravetsyndroom, bevestigt deze bevinding: cellen gedifferentieerd tot inhiberende neuronen toonden een verminderde exciteerbaarheid, terwijl cellen gedifferentieerd tot exciterende neuronen normaal functioneerden (Sun et al., 2016).

Recent onderzoek in een muismodel van het Dravetsyndroom toont dat inhiberende neuronen met name vroeg

in de ontwikkeling verminderd functioneren, wat mogelijk gedeeltelijk herstelt dankzij een compensatoir verhoogde expressie van andere natriumkanalen (Favero et al., 2018). Deze resultaten suggereren dat de gebrekkige remming een belangrijke rol speelt bij de initiatie van de epilepsie (epileptogenese), waardoor met name vroegtijdige behandeling van groot belang kan zijn.

Nieuwe therapeutische opties

Veel anti-epileptica hebben een beperkt of zelf averechts effect bij patiënten met het Dravetsyndroom. Anti-epileptica die natriuminstroom remmen, zoals carbamazepine en lamotrigine, kunnen leiden tot verergering van de symptomen. Andere anti-epileptica, zoals topiramaat, valproïnezuur en clobazam, leiden vaak wel tot vermindering van de aanvalsfrequentie. Deze observaties zijn in lijn met de vermoedelijke pathogenese van het Dravetsyndroom: verder verlies van natriuminstroom in inhiberende neuronen kan aanvallen uitlokken. Topiramaat, valproïnezuur en benzodiazepines daarentegen versterken de remmende werking van de neurotransmitter GABA, een inhiberende neurotransmitter, waarmee het verlies aan remming in het Dravetsyndroom (gedeeltelijk) wordt opgevangen. Er is echter nog veel winst te behalen in de behandeling van het Dravetsyndroom. Hoewel het stimuleren van GABA-receptoren de epilepsie en andere symptomen kan verbeteren, leidt dergelijke 'tonische' stimulatie tot bijwerkingen en tot mogelijke afname van effectiviteit bij chronische behandeling. Therapieën die juist specifiek aangrijpen op inhiberende neuronen en/of op $Na_{V1.1}$ kanalen, waarbij het dynamisch bereik van (inhiberende) neuronen wordt behouden, zijn daarom veelbelovend. Een dergelijke veelbelovende therapeutische optie is cannabidiol, een niet-psychoactief bestanddeel van cannabis. Een recente klinische studie toont een significante vermindering aan in aanvalsfrequentie en -ernst in patiënten met het Dravetsyn-



Figuur 1 Verminderde functie van inhibitorische neuronen in het Dravetsyndroom. A) Normaal B) Het Dravetsyndroom; het verlies van $Na_{V1.1}$ natriumkanalen in het inhibitorische neuron leidt tot een verminderde natriuminstroom. Hierdoor stijgt de threshold voor het vormen van een actiepotentiaal, met als gevolg dat de remming van het exciterende neuron afneemt. Uiteindelijk leidt dit tot een toegenomen activiteit van exciterende neuronen wat kan resulteren in epileptische aanvallen.

droom (Devinsky et al., 2017). In een muismodel van het Dravetsyndroom blijkt het effect van cannabidiol geassocieerd te zijn met het herstel van de exciteerbaarheid van inhibitorische neuronen in de hippocampus, zonder aan te grijpen op $Na_{V1.1}$, terwijl de exciteerbaarheid van exciterende neuronen juist afneemt (Kaplan et al., 2017). Een andere studie in een muismodel van het Dravetsyndroom toont dat specifieke modulatie van $Na_{V1.1}$ kanalen, met behulp van een peptide genaamd Hmra, inactivatie van deze kanalen kan verhinderen. Dit resulteerde in het herstel van de functie van inhibitorische neuronen en had geen effect op geïsoleerde, exciterende neuronen, met als gevolg een afname van de aanvalsfrequentie (Richards et al., 2018).

Conclusie

Een verminderde functie van inhibitorische neuronen, veroorzaakt door verminderde natriuminstroom door verlies van $Na_{V1.1}$ kanalen, vormt een aannemelijke verklaring voor het ontstaan van epileptische aanvallen in het Dravetsyndroom. Aangezien onderzoeken in muismodellen tonen dat deze verstoring reeds vroeg in het ziekteproces optreedt, lijkt tijdige behandeling van groot belang. Deze inzichten in de pathogenese van het Dravetsyndroom maken een gerichte zoektocht naar potentiële therapieën mogelijk.

Epilepsie en risico's

Zeventig procent van de mensen met epilepsie wordt aanvalsvrij. Er zijn dus ook mensen die ondanks medicatie of een andere behandeling nog aanvallen hebben. Die aanvallen kunnen in sommige gevallen risico's met zich meebrengen. Zoals bij de meeste aandoeningen vragen mensen zich af of epilepsie ook levensbedreigend kan zijn. Het antwoord op deze vraag vindt u in de folder 'Epilepsie en risico's'.

Vraagt u de folder aan via e-mail info@epilepsiefonds.nl of telefoon 030 634 40 63. Het is niet de bedoeling deze folder uit te delen aan patiënten zonder begeleidend gesprek.



Door: Lieven Lagae (lieven.lagae@uzleuven.be), kinderneurologie, Universitair Ziekenhuis Gasthuisberg, Katholieke Universiteit Leuven, België.

Fenfluramine als nieuwe behandeloptie bij het syndroom van Dravet

Het syndroom van Dravet is een zeer ernstig epilepsiesyndroom met tot voor kort weinig effectieve behandelopties. Daar komt verandering in. Placebo-gecontroleerde studies met cannabidiol (Epidiolex[®]) en fenfluramine (Fintepla[®]) tonen een zeer goed effect op de convulsieve aanvallen van patiënten met het Dravetsyndroom. Het is nu wachten op de finale goedkeuring door FDA en EMA vooraleer deze nieuwe anti-epileptica beschikbaar komen.

Het Dravetsyndroom is een goed gedefinieerd en ernstig epilepsiesyndroom met vanaf het eerste levensjaar verschillende aanvalstypes zonder geassocieerde koorts, zoals myoclonie aanvallen, tonisch-clonische aanvallen en absences, maar ook focale aanvallen zijn mogelijk. Naast het feit dat deze epilepsie zeer moeilijk te behandelen is, is er ook bij >90% van de kinderen een cognitieve ontwikkelingsvertraging met als resultaat een ernstige intellectuele achterstand. Andere typische kenmerken bij deze aandoening zijn gedragsproblemen, autistisch gedrag alsook progressieve motorische problemen. Veel van deze problemen zijn relatief onafhankelijk van de aanvalsfrequentie maar het is toch duidelijk dat de frequentie van status epilepticus op jonge leeftijd geassocieerd is met de ernst van deze problemen op latere leeftijd. In de nabije toekomst zullen genetische therapieën beschikbaar komen waardoor meer oorzakelijk behandeld zal kunnen worden met wellicht een betere algemene prognose. Tot op heden blijft een symptomatische behandeling met anti-epileptica echter noodzakelijk.

Opties voor behandeling

Behandeling van kinderen met het Dravetsyndroom is tot op heden teleurstellend. Het is bekend dat het gebruik van klassieke natriumkanalblokkers, zoals carbamazepine en fenytoïne kan leiden tot een verergering van de epilepsie. Eerstelijns behandeling bij veel kinderen is valproaat, wat meestal wel leidt tot een reductie van de aanvallen, maar zeer zelden tot aanvalsvrijheid. Associatie met stiripentol en clobazam is bij veel patiënten een volgende stap. Deze triple combinatie vermindert bij veel kinderen het optreden van een status epilepticus, maar zorgt opnieuw niet voor aanvalsvrijheid. Bovendien heeft de interactie tussen stiripentol en clobazam andere problemen tot gevolg, vooral overdreven sufheid door de toename van de

clobazam- en desmethylclobazamspiegel, waardoor frequente bijsturing van dosages noodzakelijk is. Andere studies tonen een mogelijk goed effect van topiramaat of bromide aan, maar er zijn geen gecontroleerde studies voorhanden. Recent werd cannabidiol (CBD) zowel door FDA en EMA goedgekeurd als *add-on* therapie voor het syndroom van Dravet. Een RCT trial, alsook verschillende *follow up* studies, tonen aan dat er bij *add-on* van CBD (Epidiolex[®], met <0,5% THC) een significante vermindering is van het aantal aanvallen van ongeveer 40% (Devinsky et al., 2017). Dit effect komt overeen met het effect van de reeds bestaande producten.

Het effect van fenfluramine

Binnenkort komt fenfluramine (Fintepla[®]) op de markt als een nieuwe behandeloptie voor het syndroom van Dravet. Fenfluramine heeft een bewogen voorgeschiedenis maar is een typisch voorbeeld van een *repurposed drug*. Vroeger werd het in combinatie met fentermine gebruikt als een centrale eetlustremmer, maar omwille van ernstige cardiale problemen (valvulopathie en pulmonale hypertensie) bij hoge doseringen (aanbevolen dosis was 60-120 mg/dag) werd het product in 1997 wereldwijd verboden. Fenfluramine heeft een hoge affiniteit met centrale serotonine receptoren (vooral 5HT_{2A} en 2C) en verhoogt daardoor het serotonine gehalte in de hersenen. Het werkt ook als een positieve blokkade van de sigma 1 receptor, waardoor het zich onderscheidt van andere centrale eetlustremmers. In het verleden werden een aantal *case reports* gepubliceerd die een positief effect van fenfluramine toonden bij fotogevoelige epileptische aanvallen of bij zelf geïnduceerde syncopes en bij absences. In latere studies werd dit bevestigd en het bleek naderhand dat veel van de kinderen die zeer goed reageerden op fenfluramine eigenlijk kinderen waren met het Dravetsyndroom. Dit werd

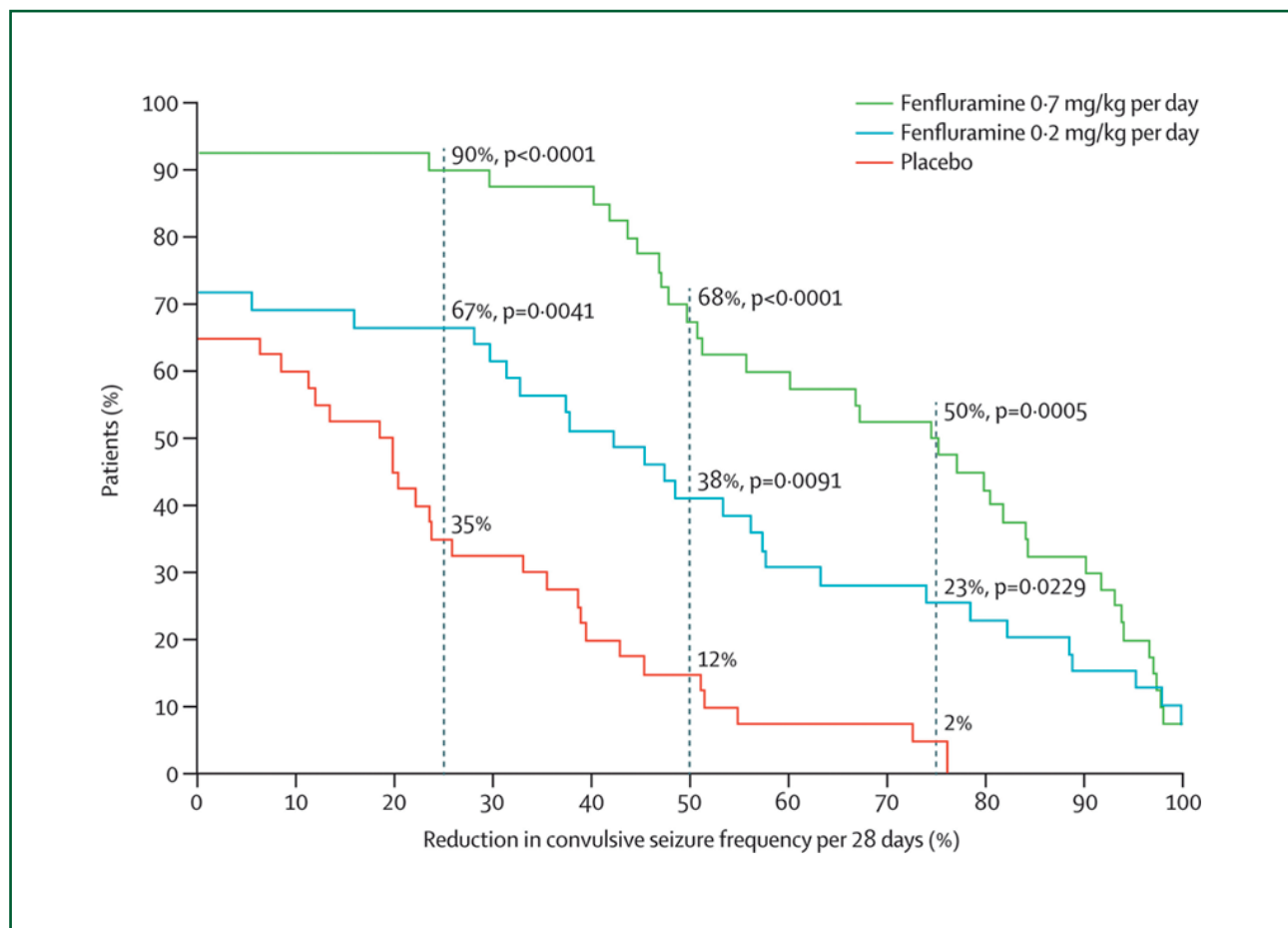
verder onderzocht in een lange termijn retrospectieve studie bij kinderen met het Dravetsyndroom (Ceulemans et al., 2012). Deze studie toonde aan dat zeven van de tien patiënten met het Dravetsyndroom voor langere tijd aanvalsvrij bleven na *add-on* van een lage dosis fenfluramine (0,12-0,9 mg/kg/dag, max 20 mg). Aanvalsvrijheid was bij deze patiënten minimaal één jaar. Deze lange aanvalsvrije periode kan moeilijk als een spontane evolutie worden beschouwd. Verder bleek ook dat geen enkele patiënt klinische tekens van hartproblemen vertoonde. In een andere *open label*, maar nu prospectieve studie, werd een aanvalsreductie van >70% bij zeven van de negen patiënten aangetoond bij een gebruikte dosering van 0,16-0,69 mg/kg/dag, max 20 mg) (Schoonjans et al., 2017).

Recente studies

Uiteindelijk werden twee grootschalige RCTs opgestart waarvan de resultaten recent werden gepubliceerd (Lagae et al., 2019; Nabbout et al., 2019). In beide studies wordt fenfluramine als *add-on* toegediend bij bewezen Dravetsyndroom-patiënten in de leeftijd van twee tot achttien jaar. In de eerste studie met 119 patiënten werd stiripentol niet toegelaten als basismedicatie. Twee fenfluramine dosages (0,2 en 0,7 mg/kg/dag met een maximum van

26 mg/dag) werden vergeleken met placebo, waarvan het resultaat is weergegeven in figuur 1. De gemiddelde aanvalsfrequentie in de *baseline* periode was gemiddeld 40 convulsieve aanvallen per 28 dagen. De 50% responder rate in de hogere en lagere dosisgroep was respectievelijk 68% en 38%, in vergelijking met 12% in de placebogroep. In de hogere dosis groep had 25% geen of slechts één convulsieve aanval in de totale duur (veertien weken) van de studie. Fenfluramine werd goed getolereerd. In de 0,7 mg/kg/dag groep vertoonde 37% weliswaar een vermindering van de eetlust, maar dit leidde slechts bij 5% tot effectief gewichtsverlies. Belangrijker nog, geen enkele patiënt toonde bij zeer regelmatig echocardiografisch onderzoek tekens van valvulopathie of pulmonale hypertensie.

In de tweede RCT met 87 patiënten werd een identieke studieopzet gevolgd, maar nu met stiripentol als één van de basis anti-epileptica (Nabbout et al., 2019). Het resultaat van fenfluramine *add-on* (0,4 mg/kg/dag, max 17mg) was 54% beter dan placebo. De responder rate (>50% aanvalsreductie) in deze studie was 53,5% in de fenfluramine-groep ten opzichte van 4,5% in de placebogroep. Geen nieuwe bijwerkingen werden genoteerd. Kinderen uit deze twee studies werden naderhand geïncludeerd in een lange



Figuur 1 Cumulatieve curve met percentages aanvalsreductie in de onderzochte groepen. De verticale lijnen stellen 25%, 50% en 75% aanvalsreductie voor. De percentages stellen het aantal patiënten voor dat dit antwoord niveau behaalde [Uit: Lagae et al, The Lancet 2019].

termijn studie waarbij gedurende de eerste zes maanden geen wijzigingen in het anti-epileptische beleid werden toegepast. Deze *follow up* studie bevestigde dat er een stabiele vermindering van het aantal aanvallen blijft bestaan met een gemiddelde van 66,8% vermindering ten opzichte van de *baseline*. 41% van de kinderen had een vermindering van de aanvalsfrequentie van meer dan 75% gedurende deze langdurige *follow up*. Ook tijdens deze *follow up* studie werden geen cardiale bijwerkingen opgemerkt.

Discussie en conclusies

Ofschoon er geen directe vergelijking tussen de verschillende behandelopties mogelijk is, lijkt een behandeling met fenfluramine voor een grotere aanvalsreductie te zorgen. Post-hoc analyses toonden ook aan dat het gecombineerd gebruiken met andere anti-epileptica geen invloed had op de werkzaamheid, zoals bijvoorbeeld wel wordt gezien bij stiripentol en cannabidiol. Belangrijkst lijkt het stabiele lange termijn effect op de aanvalsfrequentie en het veilige cardiale profiel. Toch zal regelmatige cardiale screening aanbevolen worden bij het gebruik van fenfluramine. Een belangrijke vraag blijft natuurlijk of fenfluramine ook kan zorgen voor een positief effect op de andere problemen die gepaard gaan met het Dravetsyndroom. Ofschoon dit geen primaire onderzoeksvraag was bij de uitgevoerde RCTs, toont een sub-analyse aan dat de executieve functies (gemeten met de BRIEF vragenlijst) een duidelijke verbetering tonen, zowel in de placebo-gecontroleerde studieperiode als in de *follow up* studie (Lagae et al., 2019). Hoe zich dat vertaalt in het dagelijks leven van de kinderen met Dravetsyndroom moet nog verder onderzocht worden. Wellicht zal men dit ook beter kunnen bestuderen wanneer fenfluramine als een eerdere behandeloptie zal worden aangeboden, en meer bepaald onder de leeftijd van twee jaar.

Het resultaat van de hier besproken studies over het effect van fenfluramine zijn veelbelovend. Er is echter meer ervaring nodig om de juiste plaats van fenfluramine in de behandeling van het Dravetsyndroom te bepalen. Het wachten is nu op de definitieve goedkeuring van FDA en EMA zodat het product op de markt kan komen.

Referenties

Claes L, Del-Favero J, Ceulemans B et al. (2001) De novo mutations in the sodium-channel gene SCN1A cause severe myoclonic epilepsy of infancy. *Am J Hum Genet* 68: 1327-1332.

Ceulemans B, Boel M, Leysens K, Van Rossem C, Neels P, Jorens PG, Lagae L (2012) Successful use of fenfluramine as an add-on treatment for Dravet syndrome. *Epilepsia*. 2012; 53(7):1131-9.

Devinsky O, Cross JH, Laux L, Marsh E, Miller I, Nabbout

R, Scheffer IE, Thiele EA, Wright S (2017) Cannabidiol in Dravet Syndrome Study Group. Trial of Cannabidiol for Drug-Resistant Seizures in the Dravet Syndrome. *N Engl J Med*. 2017 ;376(21):2011-2020.

Favero M, Sotuyo NP, Lopez E et al. (2018). A Transient Developmental Window of Fast-Spiking Interneuron Dysfunction in a Mouse Model of Dravet Syndrome. *J Neurosci* 38: 7912-7927.

Kaplan JS, Stella N, Catterall WA et al. (2017). Cannabidiol attenuates seizures and social deficits in a mouse model of Dravet syndrome. *Proc Natl Acad Sci U S A* 114: 11229-11234.

Lagae L, Sullivan J, Knupp K, Laux L, Polster T, Nikanorova M, Devinsky O, Cross H et al. for the FAiRE DS Study Group (2020). Fenfluramine hydrochloride for the treatment of seizures in Dravet syndrome: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *The Lancet* 2020; 21;394(10216):2243-2254.

Lagae L, Sullivan J, Nabbout R, Pringsheim M, Farfel G, Galer B et al. (2019) Fenfluramine HCl (Fintepla®) Provides Long-Term Clinically Meaningful Reduction in Seizure Frequency: Results of an Open-Label Extension Study, Abstract gepresenteerd op AES Baltimore, 2019.

Lossin C, Rhodes TH, Desai RR et al. (2003). Epilepsy-associated dysfunction in the voltage-gated neuronal sodium channel SCN1A. *J Neurosci* 23: 11289-11295.

Nabbout R, Mistry A, Zuberi S, Villeneuve N, Gil-Nagel A, Sanchez-Carpintero R, Stephani U, Laux L et al., FAiRE, DS Study Group (2019) Fenfluramine for Treatment-Resistant Seizures in Patients With Dravet Syndrome Receiving Stiripentol-Inclusive Regimens: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Neurol*. 2019 Dec 2.

Richards K L, Milligan CJ, Richardson RJ et al. (2018). Selective NaV1.1 activation rescues Dravet syndrome mice from seizures and premature death. *Proc Natl Acad Sci U S A* 115: E8077-E8085.

Schoonjans A, Paelinck BP, Marchau F, Gunning B, Gammaitoni A, Galer BS, Lagae L, Ceulemans B (2017) Low-dose fenfluramine significantly reduces seizure frequency in Dravet syndrome: a prospective study of a new cohort of patients. *Eur J Neurol*. 2017;24(2):309-314.

Sun Y, Pasca SP, Portmann T et al. (2016) A deleterious NAV1.1 mutation selectively impairs telencephalic inhibitory neurons derived from Dravet Syndrome patients. *Elife* 5: e13073.

Symonds JD, Zuberi SM, Stewart K et al. (2019) Incidence and phenotypes of childhood-onset genetic epilepsies: a prospective population-based national cohort. *Brain*. 2019 Aug 1;142:2303-2318.

Yu FH, Mantegazza M, Westenbroek RE et al. (2006). Reduced sodium current in GABAergic interneurons in a mouse model of severe myoclonic epilepsy in infancy. *Nat Neurosci* 9: 1142-1149.

Slaapstoornissen en epilepsie: is het van belang?

Het is bekend dat mensen met epilepsie vaker slaapproblemen hebben dan mensen zonder epilepsie. Daarnaast kunnen nachtelijke aanvalsgewijze slaapstoornissen moeilijk te onderscheiden zijn van epileptische aanvallen. Ook kan behandeling van epilepsie invloed hebben op de slaap. Het is van belang om deze complexe relatie tussen epilepsie en slaap te onderkennen bij mensen met epilepsie.

Slaap versus epilepsie

De invloed van slaap op epilepsie is divers. Zo wordt tijdens zogenaamde NREM (*non-rapid eye movement*)-slaap een toename gezien van epileptische ontladingen, terwijl er tijdens de REM (*rapid eye movement*)-slaap juist vaak een afname te zien is. Bij sommige soorten epilepsie komen epileptische aanvallen dan ook vaker voor tijdens NREM-slaap. Een van de opmerkelijkste voorbeelden is de *Electrical Status Epilepticus during Sleep* (ESES), waarbij tijdens NREM-slaap continu (meer dan 85% van de tijd) epileptische ontladingen worden gezien (Malow, 2007). Epileptische aanvallen in het kader van focale epilepsie vanuit de frontale en temporale hersenkwabben treden ook tijdens de NREM-slaap op. Bij andere vormen van epilepsie treden de aanvallen daarentegen juist met name rond het tijdstip van ontwaken of in de vroege ochtend op, zoals bij juveniele myoclonus epilepsie en focale epilepsie met centro-temporale pieken. Een chronisch tekort aan slaap, ook wel slaapinsufficiëntie genoemd, kan een toename geven van het aantal epileptische aanvallen.

Epilepsie en het hebben van (nachtelijke) epileptische aanvallen kan ook een veelal nadelig effect hebben op de slaaparchitectuur en daardoor op de slaapkwaliteit (Bazil, 2003). Zo is de slaap vaker gefragmenteerd, waarbij er veel wisselingen ontstaan tussen de diverse slaapstadia en zijn er vaker momenten van wakker worden. Ook kan de hoeveelheid REM-slaap afnemen en verschuiven naar een later tijdstip in de nacht. Dit negatieve effect op de REM-slaap wordt overigens niet alleen gezien indien er nachtelijke epileptische aanvallen zijn, maar ook bij aanvallen overdag.

Slaapstoornissen bij epilepsie

Bij mensen met epilepsie komen klachten als slaperigheid overdag, angststoornissen en depressieve klachten veel voor. Dergelijke klachten kunnen ook veroorzaakt worden door slaapstoornissen en kunnen een enorme impact hebben op de kwaliteit van leven. Slaapstoornissen komen namelijk twee tot driemaal vaker voor bij mensen met epilepsie in vergelijking met gezonde mensen. Dit geldt zowel

voor kinderen als volwassenen (van Golde et al., 2011; Gutter et al., 2019).

Het hebben van een slaapstoornis heeft ook invloed op de epilepsie: zowel de frequentie als de ernst van de aanvallen kunnen toenemen. Hierdoor kan de slaapstoornis ook weer verergeren. Klachten van slaperigheid overdag kunnen veroorzaakt worden door het gebruik van anti-epileptica, het voorkomen van (nachtelijke) aanvallen, maar ook door slaapstoornissen, denk aan slaap-apneu of het rusteloze benen-syndroom.

Insomnie, ofwel slapeloosheid, uit zich door het niet goed in slaap kunnen vallen, het niet goed doorslapen of te vroeg wakker worden. Dit kan veroorzaakt worden door slaapfragmentatie door epileptische aanvallen of door het gebruik van anti-epileptica, maar ook door bijvoorbeeld gedragsveranderingen als gevolg van de diagnose en/of door een toename van depressieve klachten en angstklachten. Slaapgerichte gedragstherapie en cognitieve gedragstherapie gericht op de slapeloosheid zouden hiervoor een goede behandeloptie kunnen zijn, ook als de epilepsie hierbij een rol speelt (Latreille, 2018).

Slaap-apneu is een veel voorkomende slaapstoornis bij mensen met epilepsie. Er wordt gesproken van een slaap-apneu-syndroom als dit klachten geeft, de meest typische zijnde slaperigheid overdag. Deze aandoening komt veel voor bij mannen, bij obesitas en als gevolg van anatomische afwijkingen zoals craniofaciale afwijkingen. Met name bij refractaire epilepsie en epilepsie die later in het leven ontstaat, *late onset*, wordt slaap-apneu gezien.

Behandeling hiervan heeft een vermindering van slaperigheidsklachten overdag tot gevolg en een verbetering van kwaliteit van leven. Tevens wordt een verbetering van de epilepsie gezien. Ook andersom geldt dat de epilepsie op zich de slaap-apneu kan doen verergeren.

Aanvalsgewijze gedragingen tijdens slaap

Bij mensen met (moeilijk te behandelen) epilepsie is het vaak niet eenvoudig om aanvalsgewijze gedragingen tijdens de slaap te onderscheiden van uitingen van epilepsie.

	NREM parasomnie	Nachtelijke frontale epilepsie
Tijdstip van voorkomen in de nacht	Eerste en derde deel van de nacht	Kan voorkomen op elk tijdstip
Frequentie van voorkomen tijdens de nacht	Eén tot enkele malen	Meerdere malen tot frequent
Slaapstadium van voorkomen	Diepe slaap (N ₃)	Met name in lichte slaap (N ₂)
Stereotypie	Nee	Ja
Duur van de aanval	Tot meerdere minuten (>10)	Seconden tot enkele minuten (<3)
Herinnering van het gebeuren	Geen	Wisselend aanwezig

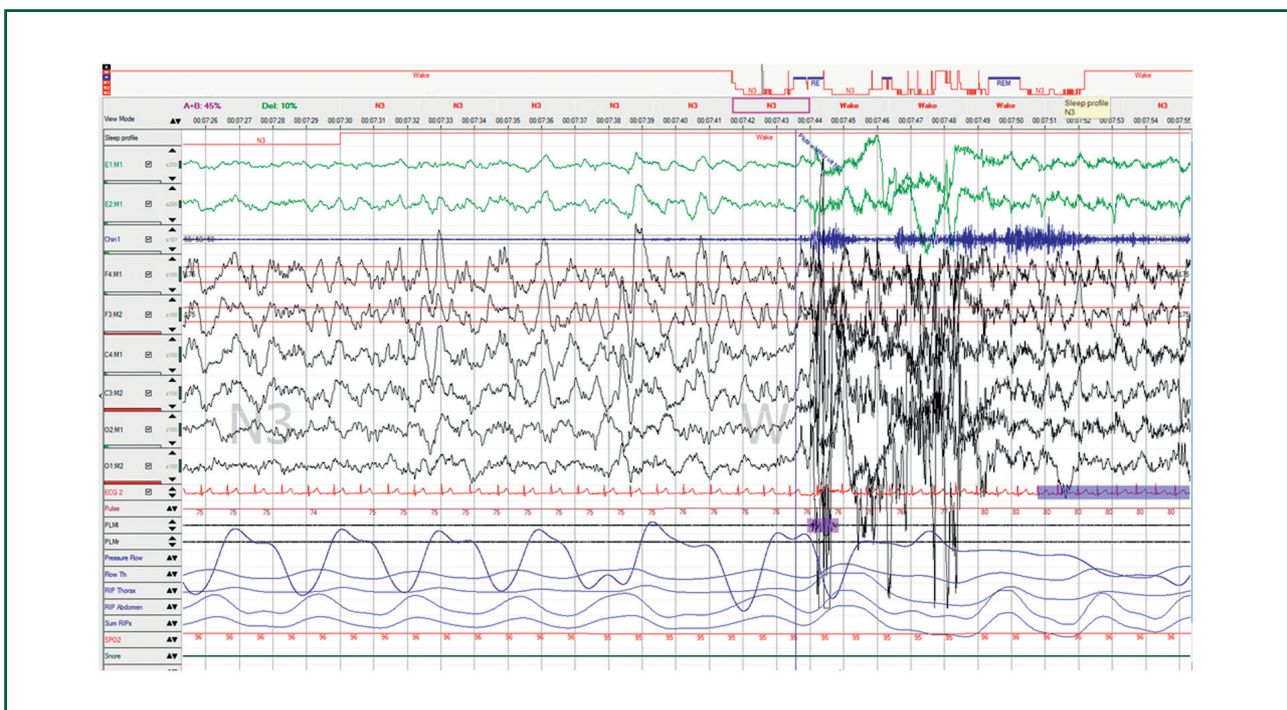
Tabel 1: klinische verschillen tussen NREM parasomnie en nachtelijke frontaalkwab epilepsie.

Normale gedragingen tijdens de slaap zijn bijvoorbeeld murmelen, lachen, praten, kleine bewegingen, uitrekken, gapen of veranderen van houding. Parasomnie is een verzamelnaam van gedragingen die voorkomen tijdens de slaap, maar die niet tijdens de slaap behoren voor te komen. Parasomnieën kunnen voorkomen vanuit de diepe slaap (NREM, N₃ genoemd) of vanuit de droomslaap (REM). Slaapwandelen en nachtangst bij kinderen behoren bijvoorbeeld tot de NREM parasomnieën.

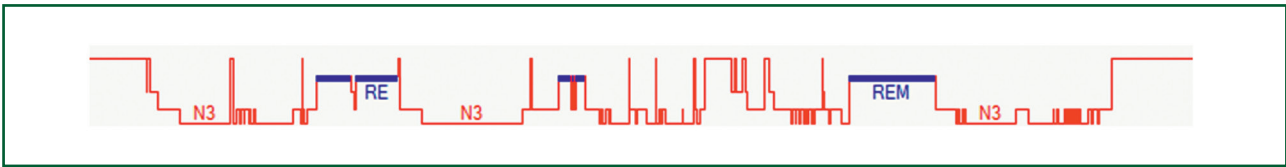
Het onderscheid tussen een NREM-parasomnie en nachtelijke (met name frontale) aanvallen is niet altijd gemakkelijk (Derry et al, 2006). Daarbij komt dat NREM-parasomnieën bij een derde van de volwassenen met nachtelijke frontale epilepsie voorkomen. Bij kinderen betreft dit de helft. In beide gevallen betreft het veelal motorisch onrustige verschijnselen en de persoon kan in beide gevallen geen herinnering aan het gebeuren hebben. In tabel 1 worden verschillende aspecten genoemd die bij een goede anamnese duidelijkheid kunnen verschaffen over de vraag of het hier gaat om NREM-parasomnie of (nachtelijke)

frontale epilepsie. Het verrichten van een electroencefalogram (EEG) hoeft hierover geen uitsluitsel te geven, aangezien er bij nachtelijke frontale aanvallen slechts in ongeveer een derde van de gevallen afwijkingen op het EEG worden gezien (Diehl, 2017). Bij parasomnieën kunnen wel positieve aanknopingspunten worden gevonden in het EEG, zoals het optreden van een hoge amplitude hypersynchrone delta-activiteit. Dit fenomeen is echter niet specifiek voor een parasomnie en kan ook voorkomen bij mensen met andere slaapproblemen, die geen last hebben van parasomnieën (figuur 1). Ook de slaapcurve kan positieve aanknopingspunten bieden, zoals optredende ‘wakker episodes’ vanuit diepe slaap en fragmentatie van de diepe slaap die is verdeeld over de hele nacht (figuur 2).

Ritmische bewegingsstoornissen tijdens slaap komen veel voor bij kinderen. Dit zijn vaak typische bewegingen zoals het rollen met het hoofd, het hoofd bonken in het kussen of zelfs tegen het bed of de muur. Sommige mensen rollen



Figuur 1 Fragment van awakening uit diepe slaap op polysomnografie/EEG bij 20-jarige vrouw met klachten passend bij een NREM parasomnie (zie ook figuur 2).



Figuur 2 Hypnogram met meerdere momenten van wakker worden uit diepe slaap en verspreiding van de diepe slaap over de gehele nacht bij 20-jarige vrouw met klachten passend bij een NREM parasomnie.

met het hele lichaam of bewegen hun handen en knieën ritmisch heen en weer. Dit wordt *body rocking* genoemd. Bij mensen zonder epilepsie zijn dergelijke bewegingsstoornissen wel makkelijk te herkennen, maar het mogelijk duidelijk zijn dat dit niet eenvoudig is bij mensen, met name bij kinderen, die tijdens de slaap epileptische aanvallen hebben.

Invloed van de behandeling van epilepsie

Anti-epileptica hebben door het gunstige effect op de epilepsie, namelijk afname van de aanvallen en afname van epileptische ontladingen, een gunstig effect op de slaapkwaliteit. Nadelige effecten kunnen zijn moeheid, slaperigheid en gewichtstoename. Echter de werking van de middelen zelf heeft ook effect op de slaaparchitectuur. In onderzoek is aangetoond dat mensen die de eerste generatie middelen gebruiken (bijvoorbeeld carbamazepine, valproïnezuur, difantoïne) **meer slaapstoornissen rapporteerden** dan mensen die de tweede generatie middelen gebruiken (bijvoorbeeld lamotrigine, levetiracetam) (Bazil, 2003). Deze effecten zijn vaak minimaal en mogen geen reden zijn om een anti-epilepticum te staken indien er een goed behandelingsresultaat betreffende de epilepsie bestaat. Belangrijk hierbij is op te merken dat ook het staken van anti-epileptica nadelige gevolgen kan hebben voor de slaap. Zo kan het staken van sederende anti-epileptica een afname geven van de totale slaaptijd. Het staken van anti-epileptica die tevens een stemming stabiliserende werking hebben kan een toename geven van depressieve klachten en angstklachten.

Nervus vagus stimulatie (NVS) is een niet medicamenteuze behandeling bij refractaire epilepsie, waarbij de nervus vagus zenuw wordt gestimuleerd (Romero-Osario et al, 2018). De afgelopen jaren zijn er enige studies verricht naar het effect op de slaap. Alhoewel de onderzoeken niet allemaal eenduidig waren, bleken de klachten van slaperigheid overdag af te nemen. Verder wees polysomnografisch onderzoek uit dat tijdens gebruik van de stimulator een toename is van ademstops tijdens de slaap en dat er meer perioden van wakkermomenten (*awakenings*) zijn. De effecten van diepe hersenstimulatie (Deep Brain Stimulation, DBS) zijn nog onvoldoende onderzocht. Eén onderzoek liet een toename van slaapfragmentatie zien ten gevolge van een toename van wakkermomenten. Het effect van epilepsiechirurgie lijkt, op basis van de tot nu

verrichte onderzoeken, een verbetering te geven van de slaapkwaliteit. Dit is het gevolg van de verbetering van de epilepsie door deze ingrepen.

Wat is van belang?

Slaapstoornissen komen veel voor bij mensen die behandeld worden voor epilepsie. Het is daarom belangrijk om bij de behandeling van mensen met epilepsie eventuele slaapklachten te herkennen en eventueel onderzoek hiernaar te (laten) verrichten. Slaap-apneu is een van de meest voorkomende slaapstoornissen bij mensen met epilepsie. Ook klachten zoals moeheid, slaperigheid overdag en psychische klachten kunnen duiden op een bijkomende slaapstoornis en hoeven niet alleen het gevolg te zijn van de epilepsie of het gebruik van anti-epileptica. Aangezien behandeling van bijkomende slaapstoornissen veelal een verbetering geeft van de aanvalscontrole en een verbetering van de kwaliteit van leven, is het van groot belang om indien mogelijk deze slaapstoornissen te behandelen.

Referenties

- Bazil CW (2003) Epilepsy and sleep disturbance. *Epilepsy and behavior* 4: S39-S45.
- Derry CP, Davey M et al. (2006) Distinguishing sleep Disorders from Seizures. Diagnosing Bumps in the night. *Archives of Neurology* 63:705-709.
- Diehl B (2017) Frontal lobe epilepsy. *Epilepsy 2017 From bench to bedside. A practical guide to epilepsy. Edited by FJ Rugg-Gunn and HB Stapley chapter 14* 183- 189.
- van Golde EGA, Gutter T et al. (2011) Sleep disturbances in people with epilepsy: prevalence, impact and treatment. *Sleep Medicine Reviews* 15: 357-368.
- Gutter T, Callenbach PCM et al. (2019) Prevalence of sleep disturbances in people with epilepsy and impact of quality of life: a survey in secondary care. *Seizure: European Journal of Epilepsy* 69:298-303.
- Latreille V, St. Louis EK et al. (2018) Co-morbid sleep disorders and epilepsy: A narrative review and case examples. *Epilepsy Research*. 145:185-197.
- Malow BA (2007) The interaction between sleep and epilepsy. *Epilepsia*. 48 (Suppl. 9):36-38.
- Romero-Osorio O, Gil-Tamayop S et al. (2018) Changes in sleep patterns after vagus nerve stimulation, deep brain stimulation or epilepsy surgery: Systematic review of the literature. *Seizure* 56:4-8.

Door: Roland Thijs (rthijs@sein.nl), neurologie, Stichting Epilepsie Instellingen Nederland, Heemstede en Leids Universitair Medisch Centrum, Leiden.

Epilepsie en het hart: hoe kunnen we SUDEP beter begrijpen en voorkomen?

Op 16 oktober 2019 promoveerde Marije van der Lende aan de Universiteit Leiden op haar proefschrift getiteld 'Epilepsy and cardiac arrhythmias: understanding and preventing SUDEP'¹. Van der Lende toont aan dat screening naar postictale ritmestoornissen bij hoog risico-groepen niet effectief is, maar dat het optimaliseren van het nachtelijk toezicht wel een effectief middel is om de kans op overlijden te verminderen.

Sudden Unexpected Death in Epilepsy (SUDEP) is een ingrijpende complicatie van epilepsie en de meest voorkomende epilepsie-gerelateerde doodsoorzaak. Naarmate de ernst van de epilepsie toeneemt, neemt ook de incidentie toe. Er zijn geen gerichte maatregelen om SUDEP te voorkomen. Er zijn enkele aanwijzingen dat nachtelijk toezicht helpt maar de bewijsvoering hiervoor is te mager. De beste manier om het risico op SUDEP te verlagen is het verminderen van het aantal aanvallen, in het bijzonder tonisch-clonische aanvallen (Harden et al., 2017). Van der Lende richtte haar onderzoek op twee pijlers: het screenen naar ritmestoornissen bij hoog risico-patiënten en de potentie van nachtelijk toezicht om het SUDEP-risico te verlagen.

Ictale versus postictale asystolie

Het proefschrift begint met een systematisch literatuuronderzoek naar hartritmestoornissen bij epilepsie (Van der Lende et al., 2016a). De meest voorkomende ritmestoornis bleek de ictale asystolie. Deze ritmestoornis deed zich uitsluitend voor bij focale aanvallen met verminderde gewaarwording en was nooit fataal. Dit leverde een duidelijk contrast op met de postictale ritmestoornissen (asystolie of ventrikelfibrilleren): deze waren wel geassocieerd met SUDEP en werden altijd voorafgegaan door een tonisch-clonische aanval. De contrasterende klinische profielen wijzen op verschillende pathomechanismen. Van der Lende postuleert dat ictale asystolieën niet dodelijk zijn, doordat de ictale asystolie via een circulatiestilstand de ictale corticale activiteit opheft waardoor het focale insult dat de asystolie veroorzaakt, stopt.

Screening niet effectief

Postictale ritmestoornissen zijn weliswaar sterk gekoppeld

aan SUDEP maar screening naar deze ritmestoornissen bij hoog-risico groepen blijkt niet effectief te zijn. Deze bevindingen vormden de opmaat voor een grote prospectieve trial naar de opbrengst van lange termijn ECG-registraties (van der Lende, in press). Bij 49 mensen met refractaire focale epilepsie werd een implanteerbare hartritmonitor geplaatst en werd het hartritme twee jaar lang gevolgd. Er werden in totaal 16.474 aanvallen gerapporteerd. Er werden geen potentieel fatale hartritmestoornissen gevonden, met name geen postictale hartritmestoornissen die als potentiële SUDEP-biomarkers zouden kunnen dienen, ondanks de meer dan 16.000 epileptische aanvallen gedurende de lange termijn follow up. Bij drie personen werden klinisch niet relevante asystolieën (<4 s) gevonden. Geen van deze asystolieën was gerelateerd aan een epileptische aanval. Het onderzoek toont dat lange termijn-registraties van het hartritme bij mensen met refractaire focale epilepsie niet effectief zijn om vroegtijdig hoog risico-patiënten te identificeren.

Hoe minder toezicht, hoe meer gemiste aanvallen

Het tweede deel van het proefschrift richt zich op de rol van bewaking. Naar aanleiding van een plotseling overlijden werd bij Stichting Epilepsie Instellingen Nederland (SEIN) mede op advies van de Inspectie voor de Gezondheidszorg de nachtelijke videomonitoring uitgebreid. Van der Lende greep deze situatie aan om de toegevoegde waarde van videomonitoring te onderzoeken (Van der Lende et al., 2016b). Alle 41 patiënten met epilepsie waarbij het nachtelijk toezicht (akoestische bewaking al dan niet aangevuld met een matrassensor) werd uitgebreid met videomonitoring, werden gedurende zes maanden gevolgd. In totaal werden 1.208 aanvallen gerapporteerd.

¹ Promotor: Prof. dr. J.G. van Dijk, co-promotor: Dr. R.D. Thijs

Videomonitoring bleek de detectie van nachtelijke aanvallen te verhogen: 33% van alle aanvallen was alleen op video te zien. Dit betrof echter vooral aanvallen zonder klinische relevantie vanuit het SUDEP-perspectief: tonische in plaats van tonisch-clonische aanvallen en aanvallen waar geen interventie voor nodig is. Er werden dankzij videobewaking ook aanvallen gezien waar wel interventie nodig was, maar dit aantal was klein (39 van de 1207 aanvallen). De keerzijde van videomonitoring is dat het nadelig is voor de privacy en erg duur: de personeelskosten werden geschat op € 7.035 per aanval, die alleen werd gezien op video en waarbij een interventie gedaan werd. Het wordt daarom niet aanbevolen om videomonitoring op grote schaal in te zetten op alle woonvoorzieningen voor mensen met epilepsie met een hoog risico op SUDEP. Het onderzoek onderstreept wel het belang van de ontwikkeling van efficiënte hulpmiddelen om aanvallen te detecteren.

Hoe minder toezicht, hoe groter het SUDEP-risico

In haar laatste onderzoek gaat Van der Lende dieper in op het potentiële beschermende effect van nachtelijke bewaking op het SUDEP-risico. Hiertoe heeft ze alle overlijdens bestudeerd van de afgelopen 25 jaar in twee woonzorginstellingen voor mensen met epilepsie en een verstandelijke beperking: SEIN, locatie de Cruquishoeve, Nederland en Chalfont Centre for Epilepsy, Chalfont St Peter, Verenigd Koninkrijk. Er werden 60 SUDEP-cases geïdentificeerd, die gematched werden met 198 controles. De incidentiecijfers van beide centra bleken significant verschillend: 2,21/1.000 persoonsjaren (95% betrouwbaarheidsinterval 1,49–3,27) in SEIN versus 6,12/1.000 persoonsjaren (95% betrouwbaarheidsinterval 4,40–8,52) in Chalfont. Dit verschil kon niet worden verklaard door de ernst van de epilepsie. Daarentegen werd er wel een significant verschil gezien in de mate van toezicht: het centrum met het minste toezicht had de hoogste SUDEP-incidentie (Van der Lende et al., 2018). Het contrast in nachtelijk toezicht tussen beide centra lijkt grotendeels verklaard te worden door de implementatie van een akoestisch waaksysteem in één van de centra.

Praktische implicaties

Nachtelijke aanvallen worden vaak gemist en soms betreffen het ook potentieel gevaarlijke aanvallen. Het beter detecteren van deze aanvallen blijkt het SUDEP-risico te verlagen. Toekomstig onderzoek moet verder uitwijzen welke hulpmiddelen het beste ingezet kunnen worden en welke patiënten het meest gebaat zijn bij deze interventie. De timing blijkt cruciaal bij het beoordelen van ritmestoornissen bij aanvallen. Het is niet nuttig om (zonder directe klinische aanleiding) langdurige ECG-registraties in te zetten bij patiënten met een hoog SUDEP-risico. Voor het ontwikkelen van een effectievere screening is een andere insteek noodzakelijk. Hierbij kan gedacht worden aan het gebruik van een andere modaliteit (bijvoorbeeld elektrodermale activiteit), een andere ECG-parameter (bijvoorbeeld hartritmevariabiliteit) of aan het combineren van modaliteiten.

Referenties

- Harden Tomson T, Gloss D et al. (2017) Practice guideline summary: Sudden unexpected death in epilepsy incidence rates and risk factors: Report of the Guideline Development, Dissemination, and Implementation Subcommittee of the American Academy of Neurology and the American Epilepsy Society. *Neurology* 88:1674-1680.
- Van der Lende M, Arends JB, Lamberts RJ et al. (2019) The yield of long term ECG recordings in refractory focal epilepsy. *Epilepsia*, in press.
- Van der Lende M, Cox FM, Visser GH et al. (2016a) Value of video monitoring for nocturnal seizure detection in a residential setting. *Epilepsia* 57:1748-1753.
- Van der Lende M, Hesdorffer DC, Sander JW et al. (2018) Nocturnal supervision and SUDEP risk at different epilepsy care settings. *Neurology* 91:e1508-e1518.
- Van der Lende M, Surges R, Sander JW et al. (2016b) Cardiac arrhythmias during or after epileptic seizures. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 87(1):69-74.

Lees het actuele overzicht van congressen over epilepsie.

Kijk voor meer informatie op www.epilepsieliga.nl.

Door: Jurgen Schelhaas (jschelhaas@sein.nl), neurologie, Stichting Epilepsie Instellingen Nederland, Zwolle; Francis Tan, ouderengeneeskunde, Centrum voor Epilepsie Woonzorg, Academisch Centrum voor Epileptologie Kempenhaeghe/MUMC+, Heeze.

Epilepsie speelt bescheiden rol als oorzaak van gedragsproblemen bij patiënten met een verstandelijke beperking

Op 9 oktober 2019 promoveerde Francesca Snoeijen-Schouwenaars aan de Universiteit Maastricht op haar proefschrift *'Diagnostic, Neuropsychiatric and Therapeutic considerations in Epilepsy and Intellectual Disability - medical perspectives'*.¹ In het proefschrift wordt het complexe samenspel tussen epilepsie en gedrags- en stemmingsproblemen bij mensen met een verstandelijke beperking beschreven. De verstandelijke beperking lijkt meer invloed te hebben op de gedragsproblemen dan de epilepsie.

Epilepsie is een belangrijke comorbiditeit bij mensen met een verstandelijke beperking (VB), met een gepoolde prevalentie van 22,2% (Robertson et al., 2015). Bij mensen met een VB is de epilepsie vaker refractair en ernstiger dan bij mensen zonder een VB (Kerr et al., 2014). Uit eerdere studies is bekend dat zowel epilepsie als een VB afzonderlijk samenhangen met het vaker optreden van neuropsychiatrische comorbiditeit. In dit proefschrift wordt een systematisch overzicht gegeven van de literatuur over de samenhang tussen epilepsie, een VB en neuropsychiatrische problemen. Er is slechts een beperkt aantal studies van voldoende methodologische kwaliteit en de uitkomsten van deze studies spreken elkaar deels tegen. Voorzichtig zou geconcludeerd kunnen worden dat er bij patiënten met epilepsie en een VB een relatie lijkt te zijn tussen de psychiatrische problematiek en de epilepsie en dat er een verband is tussen de ernst van de epilepsie en de aanwezigheid van neuropsychiatrische comorbiditeit.

Aspecten binnen de diagnostiek

Snoeijen-Schouwenaars onderzocht voor mensen met epilepsie en een VB de opbrengst van *Whole Exome Sequencing* (WES). Bij 25% van de onderzochte populatie kon alsnog een diagnose middels de WES-diagnostiek worden gesteld. Bij 40% van de groep met een nieuw gestelde (genetische) diagnose zou de gevonden mutatie direct van invloed kun-

nen zijn op de therapeutische overwegingen. De neuropsychiatrische diagnostiek werd als onderdeel van de grotere TRIANGLE studie uitgevoerd bij 189 volwassenen met epilepsie en een VB. In deze studie werden de stemming en angstklachten met behulp van de Nederlandstalige *Anxiety Depression and Mood Scale* in kaart gebracht. Bij 21,7% van de mensen met epilepsie en een VB werd een verhoogde score op depressieve kenmerken vastgesteld, hetgeen overeenkomt met de reguliere bevolking. Het voorkomen van angst is met 12,7% echter minder uitgesproken dan voor mensen met alleen epilepsie. Psychiatrische comorbiditeit leek vaker voor te komen bij patiënten met een focale epilepsie dan bij patiënten met een gegeneraliseerde vorm van epilepsie. Bijzonder genoeg kwamen deze verschijnselen juist minder vaak voor bij patiënten met een hoge aanvalsfrequentie, zelfs wanneer er in de analyses werd gecorrigeerd voor het gebruik van stemmingstabiliserende anti-epileptica.

Therapeutische overwegingen

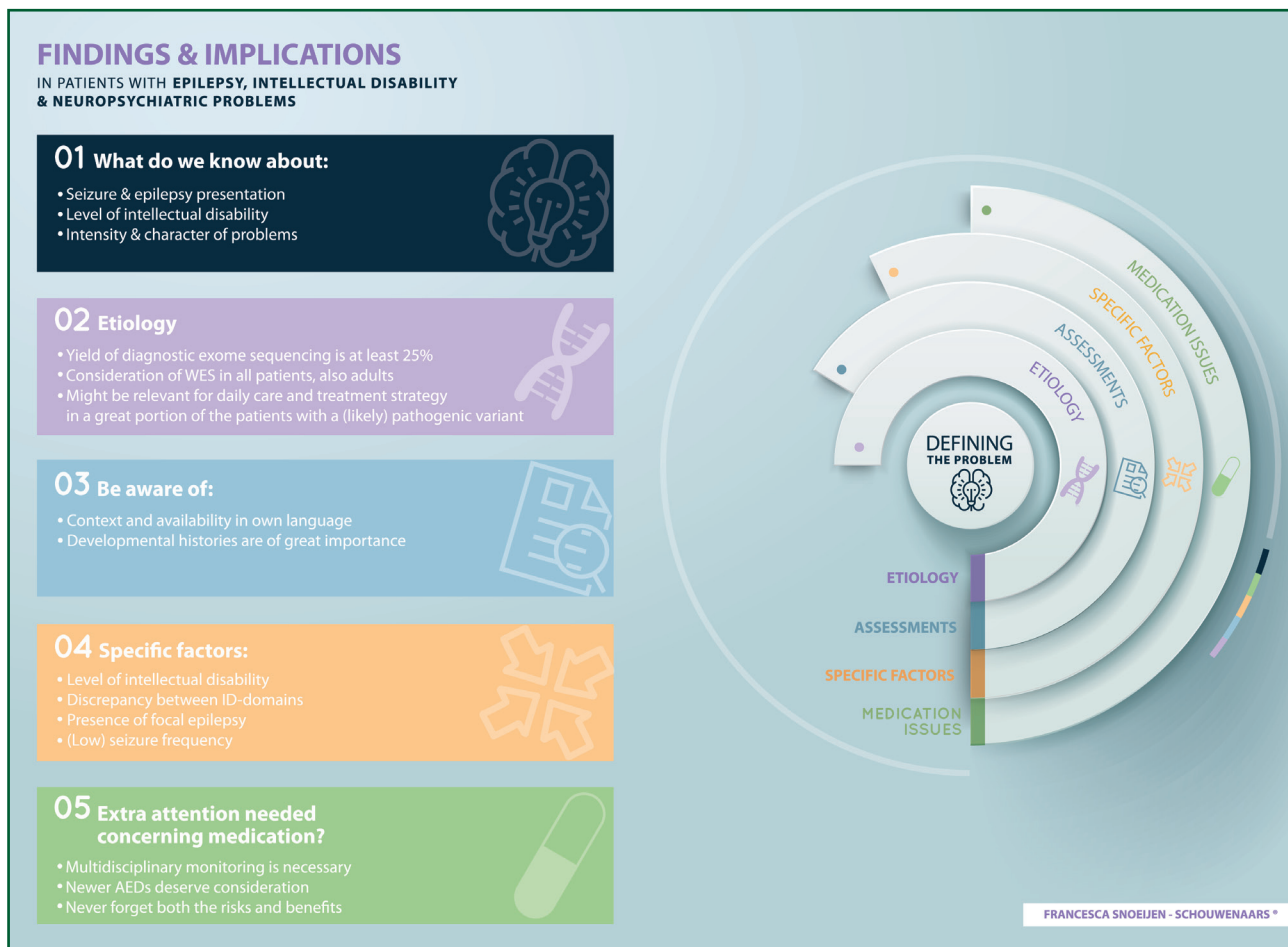
In het proefschrift wordt het voorschrijfgedrag van Nederlandse artsen vergeleken met het voorschrijfgedrag in een Engels centrum². Een belangrijke uitkomst is dat het gebruik van twee of minder anti-epileptica in de populatie van mensen met een VB eerder uitzondering is dan regel. Verder viel op dat valproaat, zowel in de Nederlandse als

¹ Promotor: Prof. dr. A.P. Aldenkamp, co-promotores: dr. H.J. Schelhaas en dr. J.G.M. Hendriksen.

² Cornwall Partnership NHS Foundation Trust, Bodmin, United Kingdom.

Engelse studiepopulatie, het meest voorgeschreven anti-epilepticum is. Als tweede anti-epilepticum geven de artsen in Engeland de voorkeur aan het niet-enzym-inducerende levetiracetam, terwijl in Nederland eerder voor carbamazepine wordt gekozen. Met het nieuwe anti-epilepticum perampanel werd geen van de deelnemers aan de onder-

patiënt, over de epilepsie en de aanvallen, de verstandelijke beperking en eventuele bijkomende problematiek en in stap 02 van de etiologie. In stap 03 moet duidelijk worden waar rekening mee te houden bij de diagnostiek en behandeling, zoals context, taal en ontwikkelingsgeschiedenis van de patiënt. Stap 04 beschrijft het niveau van de verstan-



Figuur 1 In dit overzicht zijn de vijf stappen weergegeven waar een multidisciplinair team rekening mee moet houden bij de behandeling van mensen met epilepsie en een verstandelijke beperking.

zochte populatie aanvalsvrij en kwamen bijwerkingen in de vorm van gedrag- en stemmingsproblemen vaker voor. Bijwerkingen waren voor deze populatie de voornaamste reden voor het staken van perampanel. Verder bleek uit een evaluatieonderzoek dat bij patiënten met een nieuw gevonden mutatie in het SCN1A gen carbamazepine relatief gecontraïndiceerd is en dat valproaat en topiramaat veelal een eerste-keus-middel zijn. Opvallend was dat bij drie van de negen patiënten met een SCN1A mutatie, die soms al vele jaren carbamazepine gebruikten, de afbouw hiervan gepaard ging met een toename van de aanvalsfrequentie.

Aanbeveling voor behandeling

In figuur 1 zijn de vijf stappen waar een multidisciplinair team rekening mee moet houden bij de behandeling van mensen met epilepsie en een VB weergegeven. In stap 01 wordt kennis genomen van de voorgeschiedenis van de

delijke beperking en in stap 05 wordt er aandacht gegeven aan de medicatie. In het proefschrift wordt er voorts voor gepleit dat het starten, de opbouw en het stoppen van anti-epileptica bij voorkeur plaatsvindt in multidisciplinair verband.

Referenties

- Robertson J, Hatton C, Emerson E, Baines S (2015) Prevalence of epilepsy among people with intellectual disabilities: A systematic review. *Seizure* 2015;29:46-62.
- Kerr M, Linehan C, Thompson R, Mula M, Gil-Nagal A, Zuberi SM, Glynn M (2014) A White Paper on the medical and social needs of people with epilepsy and intellectual disability: The Task Force on Intellectual Disabilities and Epilepsy of the International League Against Epilepsy. *Epilepsia* 2014;55(12):1902-6.

Door: Aag Jennekens-Schinkel (a.jennekens@umcutrecht.nl), klinische neuropsychologie; Onno van Nieuwenhuizen, emeritus hoogleraar kinderneurologie, Hersencentrum, Universitair Medisch Centrum Utrecht.

Voor en na epilepsiechirurgie: achterstand in sociale ontwikkeling

Olga Braams promoveerde op 9 mei 2019 aan de Universiteit Utrecht op het proefschrift *Social matters. Before and after epilepsy surgery in children*¹. In haar onderzoek werden de volgende vragen gesteld, die ten grondslag liggen aan dit proefschrift. Was de operatie een kantelpunt in de ontwikkeling van sociaal functioneren, als basis van cognitieve maar ook affectieve ontwikkeling? Konden bepalende invloeden vastgesteld worden?

Dit proefschrift is de afsluiting van een landelijk onderzoeksprogramma. Centrale vraag was of de hersenoperatie ‘goed’ voor de aanvallen maar schadelijk voor de ontwikkeling zou kunnen zijn. Het protocol had twee belangrijke pijlers: consecutieve patiënteninlusie en preoperatief uitgangsonderzoek waartegen het postoperatieve verloop werd afgezet. De reeks studies van onder andere motoriek, visuele waarneming, intelligentie, geheugen, taal en sociaal functioneren verschaftte een rijkdom aan kennis.

De onderzoekspopulatie

Tussen januari 2008 en december 2010 oordeelde de Landelijke Werkgroep Epilepsiechirurgie 68 kinderen in de leeftijd van 0 tot 18 jaar geschikt voor epilepsiechirurgie (callosotomie uitgezonderd). Deze kinderen vormden het cohort voor longitudinaal onderzoek van sociale cognitie en persoonlijkheid. Uit een groot bestand van controlekandidaten werden direct na inclusie van een patiënt, twee zich normaal ontwikkelende gezonde leeftijdgenoten van hetzelfde geslacht als de patiënt opgeroepen. Elk drietal werd vier maal onderzocht: de patiënten kort voor operatie en 6, 12 en 24 maanden daarna en de controlekinderen met dezelfde tijdsintervallen. De ouders van de deelnemende kinderen vulden vragenlijsten in waaruit een belangrijke gezinsinvloed werd afgeleid: hun stress bij het opvoeden van dit kind. Ouders van het cohort tussen juni 2010 en juni 2012 geopereerde kinderen evalueerden twee tot vier jaar na epilepsiechirurgie, eenmalig hun eigen psychische functioneren en het functioneren van hun gezin.

Methode van onderzoek

De kinderen kregen voor hun leeftijd c.q. ontwikkeling

geschikte tests aangeboden. Sommige tests werden dus gemaakt door weinig kinderen, met als gevolg dat de statistische zoektocht naar de kracht van de vele invloeden een exploratief karakter had. Leeftijd van epilepsiebegin, duur van de epilepsie, plaats van de epileptogene zone, al dan niet resectie van de amygdala en etiologie waren de geëxploreerde klinische invloeden; geslacht en leeftijd de demografische invloeden. In de analyses werd gecontroleerd voor de verbale intelligentie van de kinderen omdat de tests een beroep deden op taalgebruik. Multivariate analysetechnieken maakten correctie voor veelvuldig statistisch toetsen overbodig.

Van de variabele ‘sociale cognitie’ oftewel de mentale processen nodig voor waarnemen en verwerken van sociale informatie, onderzocht Braams een basale component (het herkennen van emotionele gelaatsuitdrukkingen) en een hogere component (*theory of mind*: mentale toestanden zoals meningen, bedoelingen, wensen, voorwendsels en kennis toeschrijven aan anderen en aan jezelf en begrijpen dat anderen niet altijd hetzelfde denken en voelen als jijzelf). *Theory of mind* (ToM) werd uitgedrukt in een quotiënt (ToM-Q). De epilepsiegroep scoorde preoperatief gemiddeld lager dan de controlegroep op hetzelfde onderzoeksmoment. Epilepsiechirurgie bracht geen significante verschuiving in het ToM-Q. Herkennen van gelaatsuitdrukkingen was voor kinderen met epilepsie twee jaar na operatie moeilijker dan voor gezonde leeftijdgenoten (N.B. de desbetreffende test kwam later dan verwacht beschikbaar, waardoor preoperatieve bepaling ontbrak).

Ervaringen van kind en ouders

De kinderen vulden zelf een persoonlijkheidsvragenlijst

¹ Promotor: Prof. dr. K.P.J. Braun, copromotor: Dr R. Schappin. Geïnitieerd en mede begeleid door auteurs van dit stuk.

in. Kinderen met epilepsie beschreven bij zichzelf meer vage angsten, somberheid en gebrek aan zelfvertrouwen, alsook meer teruggetrokkenheid en verlegenheid dan controlekinderen; ze hadden een sterkere neiging tot zich afzetten tegen anderen en tot ik-gericht gedrag. Maar ze hadden ook meer volharding. Deze eigenschappen, teruggetrokkenheid en verlegenheid verbeterden na de operatie.

Ouders van kinderen met refractaire epilepsie ervoeren meer opvoedingsstress dan ouders van gezonde leeftijdgenoten. Twee jaar later was de stress in beide groepen weliswaar evenveel verminderd, maar was bij de ouders van de inmiddels geopereerde patiëntjes niet genormaliseerd. Bij ouders van afleidbare/hyperactieve kinderen en van aanvalsvrij geworden kinderen was de stress wel duidelijk gedaald.

Het eigen psychisch functioneren werd bij moeders van kinderen met epilepsiechirurgie in de voorgeschiedenis gekenmerkt door snel ergernis ervaren en moeite om woede te beheersen. Het gezinsfunctioneren ervoeren moeders en vaders verschillend: bijna één op de drie moeders vond vooral de communicatie binnen het gezin niet bevredigend, bijna één op de vier vaders vond dat de organisatie van het gezin te wensen overliet. Op een gedragsvragenlijst beoordeelde bijna 50% (veel meer dan in de testreferentiegroep) van de ouders het gedrag van hun kind als problematisch. De minste gedragsproblemen werden beschreven door ouders van aanvals- en medicatievrije kinderen en door ouders van kinderen met een hemic-

rectomie in de voorgeschiedenis. Dit laatste kan als volgt verklaard worden: de hemicterectomie heeft bij de meeste kinderen geleid tot aanvals- en medicatievrijheid. Bovendien hadden de ouders hun intellectuele verwachtingen van deze merendeels mentaal geretardeerde kinderen al lang geleden bijgesteld, waardoor de kinderen niet aan onrealistische verwachtingen behoeften te voldoen.

Nieuwe inzichten en conclusies

Het proefschrift van Olga Braams heeft geleid tot de volgende inzichten:

- Kinderen met refractaire epilepsie lopen achter in de ontwikkeling van basale (waarnemen van gezichtsuitdrukkingen) en hogere (ToM) componenten van sociale cognitie. Hun persoonlijkheidsprofiel maakt hun verhoogde kans op beperkingen in sociaal functioneren begrijpelijk.
- Epilepsiechirurgie veroorzaakt geen kantelpunt in de ontwikkeling van sociale cognitie. Wel ontstaat perspectief op vrijere persoonsontwikkeling wanneer het kind na operatie aanvals- en medicatievrij wordt.
- Vroeg ontstaan en/of lange duur van de epilepsie en niet de lateraliteit of locatie van het epilepsiefocus bepalen mede de achterstand in sociaal functioneren. Dit pleit ervoor om snel na constatering van farmacoresistentie te beslissen of het kind in aanmerking komt voor epilepsiechirurgie.
- Betrekken van het gezin bij behandeling en advisering kan vermijdbare stress en onnodig sociaal isolement voorkomen.

Epilepsie Magazine

Hebt u al kennisgemaakt met het voorlichtingsmagazine van het Epilepsiefonds: Epilepsie Magazine?

Epilepsie Magazine bevat artikelen over wetenschappelijk onderzoek, ervaringsverhalen over mensen met epilepsie en hun omgeving, medische achtergrondinformatie en epilepsienieuws.

Neem nu een abonnement!

Abonnees ontvangen het kwartaalblad voor € 20,- per jaar. Als u vragen of opmerkingen hebt, kunt u uiteraard bellen of mailen met Annelies Bakker, hoofdredacteur van Epilepsie Magazine: 030 634 40 63 of bakker@epilepsiefonds.nl.



Door: Pauly Ossenblok, faculteit Wiskunde & Informatica, Technische Universiteit Eindhoven; Marijtte Jongma, psychologie, Radboud Universiteit Nijmegen.

Epilepsiechirurgie in Semarang

In deze bijdrage een korte impressie van het epilepsiechirurgieprogramma in het Dr. Kariadi ziekenhuis in Semarang. Dit is het enige ziekenhuis in Indonesië waar patiënten met epilepsie worden geopereerd. Voor de ontwikkeling van expertise wordt gestreefd naar uitbreiding van samenwerking met landen waar veel ervaring is met (invasief) pre-chirurgisch onderzoek dat kan leiden tot aanvalsvrijheid na een resectie, zoals in Nederland.

In 1925 werd in Centraal Java (Indonesië) het gebouw van de Centrale Burgerlijke Ziekeninrichting (CBZ) opgeleverd. In figuur 1 is een afbeelding te zien van de oorspronkelijke ingang van het CBZ. Bij de verovering van dit ziekenhuis op de Japanse bezetters (in 1945) kwamen dr. Kariadi en acht medewerkers van het ziekenhuis om het leven. Daarom kreeg dit ziekenhuis later (in 1964) ter nagedachtenis aan dr. Kariadi, zijn naam, het Dr. Kariadi General Hospital Medical Center, dat is gelieerd aan de medische faculteit van de Diponegoro University.

over de middelen. Dit bepaalt welke onderzoeken gedaan kunnen worden gedurende het pre-chirurgische evaluatietraject. In het Dr. Kariadi ziekenhuis wordt MRI-onderzoek verricht. Hiervoor zijn twee 1.5 Tesla scanners beschikbaar en er wordt langdurig EEG-onderzoek gedaan. Het pre-operatieve video-EEG-onderzoek komt overeen met de werkwijze in Nederland, dat wil zeggen monitoring gedurende vijf tot zeven dagen, waarbij de patiënt zich overdag vrij kan bewegen in een huiskamer. Het ziet er allemaal wat minder 'gelikt' uit dan in Nederland, maar het is er



Figuur 1 Links de ingang van de Centrale Burgerlijke Ziekeninrichting (CBZ), zoals dat in 1925 werd opgeleverd, midden de ingang van de afdeling neurologie van het Dr. Kariadi ziekenhuis en rechts een spreker tijdens een van de workshops waar de auteurs een bijdrage aan mochten leveren.

Epilepsiechirurgie in Semarang

Het Dr. Kariadi ziekenhuis is het enige ziekenhuis in Indonesië waar epilepsiechirurgie wordt gedaan. Het epilepsiechirurgieprogramma werd ontwikkeld in samenwerking met Hiroshima University (Japan) en functioneert sinds 2004 zelfstandig. Er worden per jaar 50 tot 60 operaties uitgevoerd bij patiënten met een focale epilepsie, een laag percentage op een bevolking van 264 miljoen inwoners. Patiënten die in aanmerking komen voor operatie kunnen patiënten zijn met een temporaalkwab-epilepsie, maar ook met een frontale, pariëtale of enige andere vorm van focale epilepsie. Ook hier geldt, zoals in andere landen die in ontwikkeling zijn, dat de kennis aanwezig is; het probleem is het kunnen beschikken

allemaal wel, althans de apparatuur voor de initiële diagnose van een epilepsiechirurgiekandidaat. Voor een PET-onderzoek wordt de patiënt naar Jakarta verwezen, waar twee PET-scanners staan. Indien dit alles tot een operatie leidt, kan in het Dr. Kariadi ziekenhuis intra-operatieve elektro-corticografie worden gedaan.

Samenwerking

Er is een langer bestaande formele samenwerking tussen het onderwijsinstituut Psychologie van de Radboud Universiteit Nijmegen en de universiteit Diponegoro/Kariadi. In een volgend nummer van 'Epilepsie' zal hier uitgebreider aandacht voor zijn.

2 - 4 april 2020

4th International Video-EEG in Paediatric Epilepsies from Seizures to Syndromes

Locatie: Madrid, Spanje

Informatie: www.ilae.org/congresses/4th-international-video-eeg-in-paediatric-epilepsies-from-seizures-to-syndromes

8 - 9 mei 2020

International Epilepsy 2020: A vision of the future in epilepsy research

Locatie: Montreal, Canada

Informatie: www.mcgill.ca/neuro/channels/event/epilepsy-2020-vision-future-epilepsy-research-300406

14 - 17 mei 2020

International Training Course on Neuroimaging of Epilepsy

Locatie: Montreal, Canada

Informatie: www.ilae.org/congresses/3rd-international-training-course-on-neuroimaging-of-epilepsy

23 - 26 mei 2020

11th Latin American Congress on Epilepsy 2020 (LACE)

Locatie: Medellín, Colombia

Informatie: www.epilepsycongress.org/lace

3 - 5 juni 2020

2nd International Course on PET and SEEG in Epilepsy Surgery

Locatie: Londen, Verenigd Koninkrijk

Informatie: www.ilae.org/congresses/2nd-international-course-on-pet-and-seeg-in-epilepsy-surgery

7 - 10 juni 2020

15th Eilat Conference on New Antiepileptic Drugs & Devices (EILAT XV)

Locatie: Madrid, Spanje

Informatie: www.eilatxv.com

10 - 13 juni 2020

55. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Epileptologie (DGfE)

Locatie: Freiburg im Breisgau, Duitsland

Informatie: www.ilae.org/congresses/55-jahrestagung-der-deutschen-gesellschaft-f-r-epileptologie-dgfe

10 - 13 juni 2020

38^o Congresso da Liga Brasileira de Epilepsia - Curitiba 2020

Locatie: Curitiba, Brazilië

Informatie: www.ilae.org/congresses/38-congresso-da-liga-brasileira-de-epilepsia-curitiba-2020

18 - 21 juni 2020

10th Migrating Course on Epilepsy

Locatie: Lviv, Oekraïne

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

19 - 21 juni 2020

21st Annual Meeting of Infantile Seizure Society International Symposium (ISSET)

Locatie: Okayama, Japan

Informatie: www.ilae.org/congresses/21st-annual-meeting-of-infantile-seizure-society-international-symposium-isset

4 - 9 juli 2020

14th European Congress on Epileptology (ECE)

Locatie: Genève, Zwitserland

Informatie: www.ilae.org/congresses/14th-european-congress-on-epileptology-ece

9 - 10 juli 2020

ESTM Epilepsy Surgery Techniques Meeting

Locatie: Genève, Zwitserland

Informatie: www.estm2020.com

20 - 31 juli 2020

2020 Advanced San Servolo Epilepsy Course

Locatie: San Servolo, Venetië, Italië

Informatie: www.ilae.org/congresses/2020-advanced-san-servolo-epilepsy-course

9 - 15 augustus 2020

14th Baltic Sea Summer School on Epilepsy

Locatie: Sigulda, Letland

Informatie: www.epilepsiestiftung-wolf.de

25 - 27 september 2020

First North American Epilepsy Congress

Locatie: Toronto, Canada

Informatie: www.ilae.org/congresses/1st-north-american-epilepsy-congress-naec

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

Epilepsiefonds

UCB Pharma B.V.

Liva Nova Nederland N.V.

Eisai B.V.

