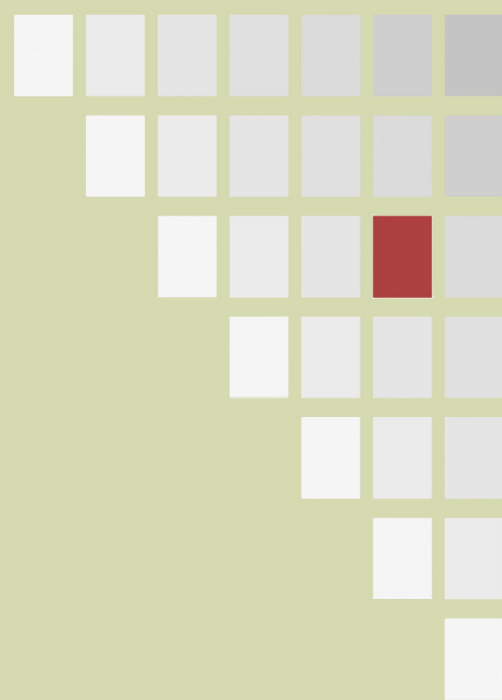


# NVAVG-Standaard 4



## DIAGNOSTIEK EN BEHANDELING VAN EPILEPSIE BIJ VOLWASSENEN MET EEN VERSTANDELIJKE BEPERKING





# Inhoudsopgave

1	<u>Voorwoord</u>	3	5.5	Beleid bij falen eerste keus middelen	11
	Geschiedenis en opdrachtformulering			Evalueer gevoerde beleid	
	Werkgroepleden			Wisselen medicatie	
	Gevolgdde werkwijze			Polytherapie	
	Wetenschappelijke verantwoording		5.6	Specifieke epilepsiesyndromen	12
	Conflict of interests			Syndroom van West	
				Syndroom van Lennox-Gastaut	
				Juvenile myoklonische epilepsie	
				Fotosensibele epilepsie	
				Febriele convulsies	
2	<u>Epilepsie en verstandelijke beperking</u>	4	5.7	Behandeling van oudere patiënten	13
	Wenselijkheid van een aparte richtlijn			Uitgangspunten	
	Epilepsie en het werkterrein van de arts voor verstandelijk gehandicapten			Keuze anti-epileptica	
	Samenwerking tussen neuroloog en arts voor verstandelijk gehandicapten		5.8	Behandeling van patiënten met een verstandelijke beperking	13
				Uitgangspunten	
3	<u>Epidemiologische gegevens en samenhangende problematiek</u>	6	5.9	Specifieke syndromen die met epilepsie gepaard gaan en cerebrale parese	14
	Prevalentie			Angelman syndroom	
	Behandelperspectief			Down syndroom	
	Aanvalsgerelateerd letsel			Fragiele X-syndroom	
	Status epilepticus			Miller-Dieker syndroom	
	Sterfte gerelateerd aan epilepsie			Monosomie 1p36	
	Gedrags- en psychiatrische problematiek			Rett syndroom	
				Ring 20-chromosoom	
				Tubereuze Sclerose Complex (TSC)	
4	<u>Diagnostiek</u>	7		Wolf-Hirschhorn syndroom	
4.1	Diagnostiek, eerste manifestatie en aanvalsbeschrijving	7		Cerebrale parese	
	Verwijzing		6	<u>Controle behandeling</u>	17
4.2	Aanvullend onderzoek	7	6.1	Bijwerkingen van anti-epileptica	17
	EEG-onderzoek			Uitgangspunten	
	EEG-videomonitoring			Dosisgerelateerde effecten bij de aanvang van de behandeling	
	CT- en MRI-onderzoek			Chronische neurotoxische effecten	
	Laboratoriumonderzoek			Idiosyncratische reacties	
	Neuropsychologisch onderzoek			Metabole stoornissen	
4.3	Classificatie	8		Paradoxaal effect	
	As 1: de beschrijving van de aanval		6.2	Interacties	18
	As 2: classificatie van de epileptische aanvallen			Psychofarmaca	
	As 3: classificatie van de epilepsiesyndromen		6.2.1	Interacties met orale anticonceptiva	19
	As 4: classificatie van de etiologie		6.3	Bepaling van serumconcentraties anti-epileptica	19
	As 5: classificatie van de beperking		6.4	Hematologisch en biochemisch bloedonderzoek	19
				Indicaties	
5	<u>Behandeling</u>	9	6.5	EEG	20
	Inleiding				
5.1	Behandelgeschiedenis	9	7	<u>Behandeling van status epilepticus en serieaanvallen</u>	
5.2	Rol anti-epileptica	9		Definitie	
5.3	Starten medicamenteuze behandeling	9		Medicamenteuze behandeling	
	Uitgangspunten				
	Keuze van anti-epilepticum		8	<u>Einde behandeling</u>	22
	Medicatiekeuze				
	Dosering, substitutie		9	<u>Epilepsie en gedrag</u>	23
5.4	Keuze anti-epilepticum	10	9.1	Gedragsstoornissen en psychiatrische stoornissen bij epilepsie	23
	Behandeling van partiële aanvallen met of zonder secundaire generalisatie				
	Behandeling van aanvallen bij idiopathische, (primair) gegendraliseerde epilepsie				

9.2	Samenhang tussen de behandeling van gedrags- problematiek en epilepsie	23
	Levetiracetam	
	Fenobarbital, fenytoïne, carbamazepine en valproïnezuur	
	Clobazam en clonazepam	
9.3	Anti-epileptica bij psychiatrische problematiek	24
9.4	Epileptogene psychofarmaca	24
10	<u>Voorlichting en begeleiding</u>	25
10.1	Observatie in de thuissituatie	25
10.2	Leefregels	26
	Beperkingen in het dagelijks leven bij epilepsie	
	Voorzorgsmaatregelen bij baden	
	Voorzorgsmaatregelen bij zwemmen	
	Zwangerschap	
	Scholing en instructie	
11	<u>Afkortingen</u>	27
12	<u>Referenties</u>	28
Bijlagen:		
I	Aanvalsbeschrijving	30
II	Aanvalsregistratielijst	31
III	Aanvalskalender	32
IV	Schaal voor aanvalsernst	34
V	Classificatie epilepsie aanvallen	35
VI	Classificatie epilepsiesyndromen	36
VII	Geschiedenis gebruik van anti-epileptica	37
VIII	Kenmerken meest gebruikte anti-epileptica	38

# 1 Voorwoord

## Geschiedenis en opdrachtformulering

In 1995 is de eerste richtlijn 'Epilepsie bij mentale retardatie, richtlijnen voor diagnostiek en behandeling' verschenen onder redactie van Ruud van Rijswoud en onder auspiciën van de toen nog geheten: Nederlandse Vereniging van Artsen in de Zwakzinnigenzorg (NVAZ).<sup>1</sup>

In 2006 heeft de Nederlandse Vereniging van Artsen voor Verstandelijk Gehandicapten (NVAVG) besloten deze richtlijn te herzien. Hiervoor werd een werkgroep benoemd bestaande uit drie Artsen voor Verstandelijk Gehandicapten (AVG).

## Werkgroepleden

Arthur de Jong, AVG	Gemiva-SVGgroep, Zoeterwoude
Daphne Konz, AVG	ASVZ Zuid-West, Sliedrecht
Arjen Louisse, AVG	De Bruggen, Zwammerdam

## Gevolgde werkwijze

De werkgroepleden hebben gebruik gemaakt van literatuuronderzoek, zoals verricht is door M.Kerr, in het kader van de revisie van de IASSID richtlijn 'Clinical guidelines for the management of epilepsy in adults with an intellectual disability'.<sup>2</sup> Daarnaast is op basis van specifieke onderzoeksvragen via Pubmed gezocht met verschillende MESH termen. Vanwege de enorme uitgebreidheid van de literatuur over epilepsie en de veelheid aan onderwerpen, is niet gekozen voor een systematisch literatuuronderzoek of meta-analyse. Daarom voldoet deze NVAVG-richtlijn niet aan de maximaal te stellen criteria van de 'Appraisal of guidelines for research and evaluation' (AGREE).

Er is in afstemming met de voorzitter van de werkgroep van de neurologen, dr. J.A. Carpay, zoveel mogelijk gebruik gemaakt van de teksten van de in 2006 verschenen richtlijn van de Nederlandse Vereniging voor Neurologie.<sup>3</sup> Wanneer gebruik is gemaakt van een letterlijke overname dan is de tekst cursief gedrukt.

Het zou goed zijn om bij een volgende herziening tot een gezamenlijke richtlijn te komen met de Nederlandse Vereniging voor Neurologie, waarbij het onderwerp epilepsie bij mensen met een verstandelijke beperking wellicht als addendum onder redactie van de NVAVG geschreven kan worden.

Wanneer in de tekst wordt verwezen naar de richtlijn van de neurologen dan worden de daarbij behorende literatuurverwijzingen niet overgenomen, maar wordt verwezen naar de richtlijn als geheel. Wel is de klasse van bewijsvoering gemeld.

## Wetenschappelijke verantwoording

Deze richtlijn is zoveel mogelijk gebaseerd op evidence based medicine. Daarbij worden de volgende bewijsklassen onderscheiden:

- Klasse I goed ontworpen, gerandomiseerde, gecontroleerde trials, meta-analyses op basis van dergelijke trials.
- Klasse II goed ontworpen, niet gerandomiseerde, prospectieve of retrospectieve gecontroleerde studies, cohort onderzoeken, systematische reviews.
- Klasse III niet gecontroleerde trials of beschrijvende studies, consensus op basis van expert opinion.

Daar waar geen of onvoldoende evidence voorhanden was, heeft de werkgroep zelf een aanbeveling geformuleerd.

De richtlijn heeft primair betrekking op de volwassenen met epilepsie en een verstandelijke beperking, zoals die in de algemene praktijk van de arts voor verstandelijk gehandicapten worden gezien.

De conceptrichtlijn is ter informatie, met verzoek om commentaar, toegezonden aan de Epilepsie Vereniging Nederland, de Nederlandse Vereniging voor Neurologie en de Stichting Epilepsie Instellingen Nederland. Daarnaast is de tekst voor commentaar verstuurd naar een aantal (kinder-) neurologen, psychologen en artsen voor verstandelijk gehandicapten met bijzondere kennis van de epilepsie.

Uit deze groep is commentaar gegeven door:

Mw. A. van Beurden, AVG,  
namens de NVAVG-regio Nijmegen

dr. J.A. Carpay, neuroloog,  
F. Ewals, AVG,  
Mw. G. Graveland, neuroloog,  
dr. G.J. de Haan, epileptoloog,  
Mw. S.A. Huisman, AVG,  
Mw. A. Jager-Jongkind, AVG,  
namens de NVAVG-regio Noord-Holland,

Mw. G. de Kuijper, AVG,  
Mw. dr. L.A. Laan, kinderneuroloog,  
Mw. M. Meijer, AVG,  
G.M.M.H. Theunissen, AVG,  
AIOS-AVG opleidingsgroep van 2006.

De werkgroep is hen zeer erkentelijk daarvoor.

Uiteindelijk zijn de richtlijnen vastgesteld door de ledenvergadering van de Nederlandse Vereniging van Artsen voor Verstandelijk Gehandicapten (NVAVG).

De geldigheidsduur loopt tot en met 2013.

## Conflict of interests

Niet gemeld.

## 2 Epilepsie en verstandelijke beperking

### Wenselijkheid van een aparte richtlijn

Waarom een richtlijn epilepsie voor de arts voor verstandelijk gehandicapten naast de bestaande richtlijnen voor de neurologen?

Voor de behandeling en begeleiding van mensen met een verstandelijke beperking binnen hun complexe leefmilieu zijn extra vaardigheden nodig, die in de bestaande richtlijnen minder onder de aandacht worden gebracht. In deze richtlijnen worden adviezen specifiek op dat complexe leefmilieu toegespitst. Hierbij worden niet alleen problemen in de diagnostiek en behandeling besproken, maar ook voorlichting en begeleiding komen uitgebreid aan de orde. Het leefmilieu is complex, omdat mensen met een verstandelijke beperking in verschillende situaties leven. Deze situaties variëren van wonen in een instelling tot deel uitmaken van een gezin in de thuissituatie. Afhankelijk van de gekozen ondersteuningsbehoefte is de medische zorg voor de epilepsie anders geregeld. Doorgaans zijn veel verschillende zorgverleners betrokken bij de ondersteuning van mensen met een verstandelijke beperking: zorgverleners met verschillende vaardigheden en opleidingen. De AVG kent de complexiteit van de afstemming van goede zorg en kan afhankelijk van de woonsituatie direct zelf de medische zorg leveren of een adviserende rol op zich nemen ten opzichte van de huisarts of de neuroloog.

### Epilepsie en het werkerrein van de arts voor verstandelijk gehandicapten

In de afgelopen jaren hebben artsen voor verstandelijk gehandicapten in toenemende mate hun werkerrein uitgebreid. De arts voor verstandelijk gehandicapten werkt steeds minder in de chronische integrale zorg. Hij of zij is specialist met een specifieke medische deskundigheid die zich richt op een aantal deelgebieden.<sup>4</sup>

Epilepsie is één van die deelgebieden. Het is een chronische aandoening met een hoge prevalentie onder mensen met een verstandelijke beperking,<sup>5</sup> klasse II die het leven van deze patiënten in belangrijke mate kan beïnvloeden. Niet alleen de aanvallen, maar ook de keuzes in de behandeling kunnen bepalend zijn voor de kwaliteit van leven. Anti-epileptica moeten passen bij het aanvalstype en het is belangrijk dat de arts voor verstandelijk gehandicapten op de hoogte is van het bijwerkingenprofiel van het gekozen middel. Naar lichamelijke en cognitieve bijwerkingen moet actief worden gevraagd.<sup>6</sup> klasse II Problematische gedragsveranderingen kunnen sneller worden herkend als de arts bekend is met de invloed van medicatie op het gedrag.<sup>7</sup> klasse III

In de afgelopen tien jaar is een nieuwe generatie anti-epileptica geïntroduceerd en inmiddels is de toepassing van deze middelen niet meer weg te denken bij de behandeling van epilepsie. Van andere middelen is een negatief effect op de cognitie aan het licht gekomen en daardoor heeft de nieuwe generatie anti-epileptica aan populariteit gewonnen.<sup>8</sup> klasse II Op grond van kosten en ervaring behoren de eerste keus middelen nog altijd tot de eerste generatie anti-epileptica. Het binnen handbereik hebben van informatie over toepassing en bijwerkingen van oude en nieuwe middelen is belangrijk.

### Samenwerking tussen neuroloog en arts voor verstandelijk gehandicapten

De diagnostiek en behandeling van epilepsie bij verstandelijk beperkte patiënten die in de geïstitutionaliseerde setting verblijven, is in de eerste plaats de verantwoordelijkheid van de arts voor verstandelijk gehandicapten. Consultatie door de neuroloog is voor een aantal van deze patiënten belangrijk. Hoe kunnen de taken tussen de neuroloog en de arts voor verstandelijk gehandicapten worden verdeeld?

De neuroloog is de specialist voor diagnostiek en behandeling van epilepsie in het algemeen. De AVG is specialist in diagnostiek en behandeling van epilepsie bij mensen met een verstandelijke beperking en kan gebruikmaken van de deskundigheid van de neuroloog. Hij of zij is ervaren in het herkennen van diverse aanvalstypen en epilepsiesyndromen en is op de hoogte van de laatste ontwikkelingen op gebied van anti-epileptica. Daarnaast kan de neuroloog bevindingen van aanvullend onderzoek, zoals EEG en MRI, zelf interpreteren en koppelen aan de kliniek.

Als een patiënt voor het eerst aanvallen heeft of een nieuw type aanvallen zich presenteert, kan de neuroloog mede beoordelen of het epilepsie betreft, om welk type aanvallen het gaat en of aanvullend onderzoek is aangewezen. De arts voor verstandelijk gehandicapten zal bij deze patiënten belangrijk voorwerk hebben verricht, zoals het verzamelen van aanvalsbeschrijvingen, het in kaart brengen van het medicatieverleden en beschrijven van het gedrag van de patiënt. Video-opnamen van aanvallen kunnen een belangrijke bijdrage leveren aan de diagnostiek.

Als een patiënt moeilijk behandelbare epilepsie heeft en met twee anti-epileptica nog geen aanvalscntrole is bereikt, kan de neuroloog advies geven over aanpassing van de medicatie, zoals het toepassen van add-on middelen. Bij sommige patiënten zullen opname en onderzoek in een epilepsiecentrum noodzakelijk zijn.

Wanneer een patiënt buiten een instelling woont, kan via een polikliniek voor mensen met een verstandelijke beperking een arts voor verstandelijk gehandicapten bij de behandeling worden betrokken. Indien geen polikliniek in de buurt is, worden controles doorgaans primair door de neuroloog uitgevoerd.

Als het juiste behandeltraject is ingeslagen, moet naar een levensstijl worden gezocht, waarmee de patiënt zo veilig mogelijk, maar met zo weinig mogelijk beperkingen, kan leven. Bij het afwegen van risico's en vrijheden speelt de arts voor verstandelijk gehandicapten een belangrijke rol, omdat deze zicht heeft op het leefmilieu en ervaring heeft met het systeem van familie en verzorgers rondom de patiënt.

De werkgroep is van mening dat met de informatie en adviezen in deze richtlijn de arts voor verstandelijk gehandicapten de controle en aanpassing van de behandeling grotendeels zelfstandig kan uitvoeren. De neuroloog kan als adviseur optreden bij nieuwe patiënten, nieuwe aanvalstypen en bij patiënten met moeilijk behandelbare epilepsie.

### 3 Epidemiologische gegevens en samenhangende problematiek

#### Prevalentie

Onderzoekers rapporteren een prevalentie van epilepsie bij mensen met een verstandelijke handicap van 16 tot 25% ten opzichte van 1% in de algehele populatie. Prevalentiestudies onder geïnstitutionaliseerde mensen met een verstandelijke beperking tonen hogere prevalenties van 33 tot 70 procent. De prevalentie stijgt naarmate de ernst van de verstandelijke beperking toeneemt.<sup>5 9 10 11</sup> klasse II Een fulltime werkende arts voor verstandelijk gehandicapten, die 200 tot 300 patiënten behandelt, heeft derhalve ongeveer 50 tot 75 patiënten met epilepsie onder zijn of haar hoede.

#### Behandelperspectief

Patiënten met epilepsie en een verstandelijke beperking zijn in 64% van de gevallen, ondanks medicamenteuze behandeling, niet aanvalsvrij. Hoe ernstiger de verstandelijke beperking, des te lager het percentage waarbij aanvalsvrijheid wordt bereikt. Als aanvalsvrijheid wordt bereikt, is dat bij de meerderheid van de patiënten door behandeling met één of twee anti-epileptica.<sup>12</sup> klasse III

#### Aanvalsgerelateerd letsel

In een lang lopende populatiegebaseerde studie bleek weinig aanvalsgerelateerd letsel op te treden bij patiënten met epilepsie (1 verwonding per 44 persoonsjaren). De verwondingen betroffen vooral lichte letsels aan het hoofd en kneuzingen van ledematen. De verwondingen traden op gedurende tonisch-klonische en valaanvallen. Een voorspellende factor voor het optreden van letsel was de aanvalsfrequentie.<sup>13</sup> klasse II

#### Status epilepticus

*De incidentie van een status epilepticus wordt geschat op 20-40 per 100.000 per jaar en vertoont uitgezet tegen de leeftijd een U-vormige curve.*<sup>3</sup> klasse II

*Bij kinderen met niet geprovoceerde epileptische aanvallen is bij 9% een status epilepticus het eerste symptoom; op zich is dat geen ongunstige prognostische factor.*<sup>klasse II</sup> *Bij volwassenen presenteert 12-30% zich met een status epilepticus als eerste symptoom. Vaak gaat het daarbij om een symptomatische etiologie met een slechtere prognose.*<sup>3</sup> klasse II

*De mortaliteit na een maand wordt geschat op 10 - 20%, maar dit wordt vooral bepaald door het onderliggende lijden. De directe mortaliteit wordt geschat op 1 - 2%.*<sup>klasse II</sup>

#### Sterfte gerelateerd aan epilepsie

De meest voorkomende doodsoorzaak die gerelateerd is aan epilepsie is Sudden Unexpected Death in Epilepsy (SUDEP). Het percentage van het aantal overlijdensgevallen waarbij er sprake is van SUDEP varieert in verschillende onderzoeken van 4 tot 40% afhankelijk van het aantal risicofactoren.<sup>14</sup> klasse II Verstandelijke handicap, het optreden van tonisch-klonische aanvallen en behandeling met meer dan twee anti-epileptica zijn risicofactoren voor SUDEP.<sup>15</sup> klasse II Retrospectief onderzoek in een instelling voor mensen met een verstandelijke beperking toonde aan dat er sprake was van een 'sudden unexpected death' bij 20% van de overlijdensgevallen van patiënten met epilepsie ten opzichte van 12% van de overlijdensgevallen in de groep zonder epilepsie.<sup>16</sup> klasse II Nachtelijke voorzorgsmaatregelen zoals een uitluistersysteem of regelmatige controle kunnen het risico op SUDEP verlagen.<sup>17</sup> klasse II

#### Gedrags- en psychiatrische problematiek

Het wordt in het algemeen erkend, dat patiënten met epilepsie een verhoogd risico hebben op emotionele en cognitieve problemen, alhoewel er weinig gegevens zijn over de precieze relatie tussen epilepsie en gedrag.<sup>18</sup> Bij vergelijking van scores op angst- en depressievragenlijsten behaalden patiënten met epilepsie significant hogere scores dan mensen zonder epilepsie.<sup>19</sup> klasse III Bij patiënten met locatie gebonden epilepsie kunnen postictaal en interictaal psychotische symptomen optreden. Dit treedt echter niet vaker op dan bij niet locatie gebonden epilepsie.<sup>20</sup> klasse III <sup>21</sup> klasse II Zie ook hoofdstuk 9, Epilepsie en gedrag.

## 4 Diagnostiek

Dit hoofdstuk is voor een groot deel gebaseerd op de Richtlijnen diagnostiek en behandeling van de Nederlandse Vereniging voor Neurologie.<sup>3</sup> Waar dit van toepassing was, is de oorspronkelijke richtlijn aangevuld met informatie relevant voor de behandeling van mensen met een verstandelijke beperking.

### 4.1 Diagnostiek, eerste manifestatie en aanvalsbeschrijving

De diagnose 'epileptische aanval' wordt in eerste instantie gesteld op grond van de aanvalsbeschrijving. De gegevens over die aanval zullen doorgaans via de heteroanamnese worden verkregen. Het hoofdkenmerk van epileptische manifestaties is het plotseling optredende abnormale en voorbijgaande karakter en juist deze relatief korte episodische verandering moet worden beschreven. Dat vergt ervaring van bijvoorbeeld groepsleiding en familie. Deze ervaring is niet altijd aanwezig.

De verstandelijke beperking kan het moeilijk maken omschrijvingen van de patiënt zelf te krijgen. Vooral gegevens over het voorkomen van een aura of een postictale fase kunnen daardoor ontbreken. Hetzelfde geldt voor het voorkomen van gedragsveranderingen samenhangend met epilepsie.

Zorgvuldige anamnese en uitgebreide heteroanamnese afgenomen bij begeleiders die de patiënt al langere tijd kennen en bij familie, zijn cruciaal voor het stellen van de diagnose. Video opnames kunnen daarbij van groot belang zijn.

Voorgestructureerde observatielijsten (bijlage I) zijn een nuttig en onmisbaar hulpmiddel voor groepsleiding en familie om het type epileptische aanval te kunnen beschrijven.

Gedragsveranderingen samenhangend met epilepsie vragen om een multidisciplinaire aanpak,<sup>18</sup> Klasse III waarbij familie en groepsleiding en de gedragswetenschapper, indien betrokken bij het zorgproces, een belangrijke rol kunnen spelen in de herkenning en de signalering.

Volgens de Richtlijnen Diagnostiek en Behandeling van Epilepsie van de Nederlandse Vereniging voor Neurologie kan de diagnose worden gesteld, wanneer men tenminste één laat symptomatische of twee niet geprovoceerde epileptische aanvallen heeft gehad.

#### Verwijzing

In de praktijk van de arts voor verstandelijk gehandicapten zal een patiënt bij verdenking op epilepsie in veel gevallen een verwijzing krijgen naar de neuroloog of epileptoloog na uitvoerige heteroanamnese en neurologisch onderzoek. Daarnaast is verder onderzoek, waaronder EEG en/of beeldvorming (videoregistratie) nodig.

### 4.2 Aanvullend onderzoek

#### EEG-onderzoek

Een EEG onderzoek kan helpen voor vaststelling van het epilepsiesyndroom.

#### EEG-videomonitoring

Indicatiegebieden zijn:

- aanvallen waarvan de diagnose onduidelijk is,
- kwantificeren van epileptische aanvallen,
- syndroomdiagnose waar dit niet mogelijk is met een standaard EEG.

#### CT- en MRI-onderzoek

De IASSID richtlijn stelt dat elke patiënt met een verstandelijke beperking volledige toegang moet hebben tot het gehele diagnostische arsenaal.<sup>2</sup> Klasse III

De kans op het vinden van MRI-afwijkingen is daarbij groter wanneer de verstandelijke beperking ernstiger is. Deze stelling van de IASSID moet zeker worden ondersteund wanneer de arts voor verstandelijk gehandicapten overgaat tot classificatie van de epileptische aanval en classificatie is, ook in de zorg voor mensen met een verstandelijke handicap de sleutel tot de keuze van de juiste behandelstrategie.

Bij verandering van het aanvalspatroon is daarom een EEG en geïndiceerd en kan MRI-onderzoek zinvol zijn. MRI-onderzoek heeft in het algemeen de voorkeur boven CT-scan onderzoek omdat diverse oorzaken van epilepsie gedetailleerder in beeld gebracht kunnen worden en afwijkingen kunnen worden aangetoond die met CT-scan niet goed zijn waar te nemen.<sup>22</sup> Klasse II

De beperkende factor dat een MRI-onderzoek nogal eens onder narcose zal moeten plaatsvinden, mag in principe geen rol spelen bij de afweging MRI-onderzoek aan te vragen.

Bij acute pathologie en bij ernstige zieke patiënten kan worden gekozen voor een CT-scan.<sup>23</sup> Klasse II Hetzelfde geldt wanneer er contra-indicaties bestaan voor onderzoek onder narcose. Onder deze contra-indicaties vallen naast de direct cardiovasculaire- en pulmonale risico's ook de mogelijkheden van de patiënt zelf. Bij volledig verzorgingsafhankelijke patiënten waarmee nauwelijks te communiceren valt is een zorgvuldige afweging op zijn plaats.<sup>3</sup> Klasse III

De werkgroep maakt daarbij een uitzondering op deze stelling ten aanzien van de diagnostiek van epilepsie bij patiënten boven de 45 jaar met Down syndroom en dementie maar zonder (cardio-)vasculaire problematiek.<sup>3</sup> Klasse III

Epilepsie komt voor bij 26-37% van de patiënten met Down syndroom oplopend tot 46% bij patiënten boven de 50 jaar.<sup>24</sup> Klasse III Meer dan 50% van de patiënten met Down syndroom boven de 50 jaar heeft dementie<sup>26</sup> Klasse III en 84-94% van deze groep heeft epilepsie.<sup>27</sup> Klasse II

Derhalve is de kans dat de epilepsie wordt veroorzaakt door de ziekte van Alzheimer zo groot bij een combinatie van de volgende factoren:

- leeftijd boven de 45 jaar,

- Down syndroom,
- dementieel syndroom
- epilepsie,

dat de problemen samenhangend met aanvullende MRI-diagnostiek niet opwegen tegen de kans een *andere* oorzaak voor de epilepsie te vinden.

Ook omgekeerd is het krijgen van epileptische aanvallen na het 45<sup>e</sup> jaar bij patiënten met Down syndroom sterk geassocieerd met de ziekte van Alzheimer.<sup>28</sup> <sup>29</sup> klasse II

Daarentegen is een eerste epileptische manifestatie onder het 45<sup>e</sup> jaar een aanwijzing om naar een andere verklaring te zoeken.

#### Laboratoriumonderzoek

*Bloedonderzoek direct na een epileptische aanval wordt veelal gedaan ter uitsluiting van een onderliggende metabolische stoornis.*

In het kader van onderzoek naar oorzaken van mentale retardatie en/of epilepsie moet zeker worden overwogen om metabool onderzoek te verrichten naar stofwisselingsziekten en klinisch genetisch onderzoek aangevraagd worden voor syndroom problematiek. Bij een aantal omschreven syndromen komt epilepsie vaker voor dan op grond van de verstandelijke beperking kan worden verwacht. Het meest bekend zijn het syndroom van Rett en het syndroom van Angelman.<sup>30</sup> <sup>31</sup> klasse II

#### Neuropsychologisch onderzoek

*Persisterende cognitieve klachten zoals geheugenstoornissen, concentratiestoornissen en leerproblemen kunnen evenals veranderingen in niveau van functioneren, schoolproblematiek, stemmingsstoornissen en dergelijke een indicatie vormen voor neuropsychologisch onderzoek eventueel gecombineerd met EEG onderzoek.*

*Hierbij speelt het onderscheid tussen mogelijke bijwerkingen van de medicatie, het optreden van subtiele / subklinische aanvallen en het effect van het onderliggende lijden een rol. Bij het frequent optreden van epileptiforme ontladingen kan neuropsychologisch onderzoek worden gecombineerd met EEG diagnostiek.*<sup>3</sup> <sup>3</sup> klasse III

### 4.3 Classificatie

*Indien mogelijk worden de aanvallen geclassificeerd volgens de ILAE normen.*

*Classificatie vindt dan plaats langs vijf assen:*

#### As 1: de beschrijving van de aanval

*Er bestaat geen standaard aanvalsbeschrijving lijst. De werkgroep heeft daartoe een geschikte vragenlijst opgesteld gebaseerd op de vragenlijst van SEIN. (Zie bijlage I)*

#### As 2: classificatie van de epileptische aanvallen. Hierbij kan een EEG een rol spelen.

<sup>32</sup> <sup>32</sup> klasse III

*Het type aanval zal meestal worden afgeleid uit de ingevulde aanvalsbeschrijving of via de mondeling afgenomen hete-*

*roanamnese. Voor de classificatie wordt gebruik gemaakt van de tabel in bijlage V conform de Richtlijnen Diagnostiek en Behandeling van Epilepsie van de Nederlandse Vereniging voor Neurologie*

#### As 3: classificatie van de epilepsiesyndromen

<sup>32</sup> <sup>32</sup> klasse III

*Een goede syndroomdiagnose is van belang omdat dit de therapiekeuze beïnvloedt en het een prognostische betekenis heeft. Op basis van het type aanval, de etiologie, de leeftijd, de EEG-bevindingen, uitkomsten van MRI- of CT-scan en de familie anamnese wordt het epilepsiesyndroom vastgesteld. (Zie bijlage VI)*

#### As 4: classificatie van de etiologie

<sup>32</sup> <sup>32</sup> klasse III

*De etiologie wordt als volgt gespecificeerd*

- *Acuut symptomatisch (acute symptomatic): aanvallen veroorzaakt door een acute endogene of exogene oorzaak. Als maximaal tijdsinterval wordt een week aangehouden. Anders dient men de etiologie te classificeren als laat symptomatisch. Wanneer er uitsluitend sprake is van acuut symptomatische aanvallen dan is dat geen epilepsie.*
- *Laat symptomatisch (remote symptomatic): veroorzaakt door een al langer bestaande onderliggende structurele hersenafwijking. Als minimaal tijdsinterval wordt een week aangehouden. Anders dient men de etiologie te classificeren als acuut symptomatisch.*
- *Waarschijnlijk symptomatisch (probably symptomatic): waarschijnlijk is er wel sprake van een onderliggende oorzaak maar deze is niet aangetoond. Deze term komt in de plaats van de term cryptogeen.*
- *Idiopathisch (idiopathic): voornamelijk genetisch bepaald en leeftijdsafhankelijk.*

#### As 5: classificatie van de beperking

*Volgens de schaal van de WHO: de ICIDH-2.*<sup>33</sup>

## 5 Behandeling

### Inleiding

De werkgroep heeft ervoor gekozen de tekst van de werkgroep voor Richtlijnen diagnostiek en behandeling van epilepsie, 2006, van de Nederlandse Vereniging voor Neurologie, integraal te gebruiken als uitgangspunt voor dit hoofdstuk. De tekst wordt volledig overgenomen in deze richtlijn zodat een compact document ontstaat ten behoeve van de arts voor verstandelijk gehandicapten. Zoals reeds in de inleiding is benoemd wordt de letterlijk overgenomen tekst cursief gedrukt met verwijzing naar de indeling in de bewijsklasse. De literatuurverwijzingen zijn terug te vinden in het originele document van de Nederlandse Vereniging voor Neurologie.

Het hoofdstuk wordt afgesloten met een uitbreiding van de paragraaf: Behandeling van patiënten met epilepsie en een verstandelijke beperking.

### 5.1 Behandelgeschiedenis

Een risicofactor voor patiënten met een verstandelijke beperking is de discontinuïteit van de behandelaars en de behandelingen waardoor inzicht in de behandelhistorie kan ontbreken. Het is van groot belang dat deze historie vastgelegd en bijgehouden wordt.

De behandelgeschiedenis moet naast een omschrijving van de gestelde diagnoses en behandelingen ook een medicatiehistorie bevatten, voorzien van motiveringen waarom bepaalde geneesmiddelen zijn toegevoegd, dan wel zijn gestaakt.

Hiertoe wordt bij voorkeur een gestructureerde opgave lijst gebruikt (Bijlage VII).

### 5.2 Rol anti-epileptica

*Anti-epileptica onderdrukken epileptische aanvallen maar hebben zeer waarschijnlijk geen invloed op het beloop van de epilepsie.*

*De angst dat bij niet behandelen de epileptische aanvallen steeds sneller op elkaar zullen komen en de patiënt daardoor een grotere kans heeft om niet aanvalsvrij te worden (seizures beget seizures) is in vivo niet aangetoond en op zich geen reden om met medicatie te starten. Het is ook niet aangetoond dat vroeg starten met anti-epileptica de lange termijn prognose gunstig beïnvloedt.<sup>3 klasse III</sup> Ook het preventief geven van anti-epileptica na een trauma of direct behandelen na een eerste insult beïnvloedt de lange termijn prognose niet.<sup>3 klasse I</sup> In een cohort onderzoek bij kinderen bleek het aantal aanvallen voor het starten met medicatie geen prognostische factor te zijn, wanneer het aantal aanvallen voor het starten van medicatie minder bedroeg dan tien.<sup>3 klasse II</sup>*

*Zeer frequente en ernstige aanvallen en het doormaken van een langdurige status epilepticus kunnen leiden tot neuronale schade.<sup>3 klasse III</sup> Het is echter niet aangetoond dat dit ook zou kunnen optreden bij het doormaken van een gering aantal insulten.*

### 5.3 Starten medicamenteuze behandeling

#### Uitgangspunten

*Er bestaat geen indicatie voor het geven van een proefbehandeling met anti-epileptica bij onbegrepen aanvallen of wegrakingen.*

*Alvorens te besluiten te starten met anti-epileptica dient men overtuigd te zijn van de diagnose epilepsie. Vaak is een klinische diagnose op grond van aanvalsbeschrijving mogelijk, maar de voorkeur gaat uit naar bevestiging van de diagnose met EEG-onderzoek.<sup>3 klasse III</sup>*

*Na één niet geprovoceerd insult is er geen strikte indicatie om te starten met anti-epileptica, tenzij er sterke argumenten zijn om direct anti-epileptica te geven. Hierbij spelen de kans op en het risico van een recidief een rol. De voor- en nadelen van behandeling met anti-epileptica dienen met de patiënt en zijn vertegenwoordigers besproken te worden.*

*Het risico van een recidief na een éénmalige niet-geprovoceerde aanval bij volwassenen en kinderen wisselt in de literatuur van 23 tot 71%. Een meta-analyse komt uit op een recidiefkans van 51%.<sup>3 klasse I</sup> Risicofactoren die de kans op een recidief significant verhogen zijn epileptiforme EEG-afwijkingen en een symptomatische etiologie van de aanval.<sup>3 klasse I en II</sup>*

*Behandeling na één niet geprovoceerde aanval halveert de recidiefkans.<sup>3 klasse I</sup> De lange termijnprognose van de epilepsie verandert door directe behandeling echter niet.<sup>3 klasse I</sup> Direct behandelen van alle patiënten na een eerste aanval stelt derhalve, zeker bij een lage recidiefkans, een groot aantal patiënten onnodig bloot aan het risico van anti-epileptische medicatie.*

*Wanneer zich twee of meer aanvallen binnen één jaar, of één status epilepticus, hebben voorgedaan wordt veelal gestart met behandeling. Een afwachtend beleid kan worden gekozen bij een lage aanvalsfrequentie, geringe ernst en gevolgen van aanvallen, een te verwachten slechte therapietrouw of een combinatie van deze factoren.<sup>3 klasse III</sup>*

*Onderzoek ontbreekt over de vraag hoe lang het interval tussen de aanvallen moet zijn om een afwachtend beleid te rechtvaardigen of juist met behandeling te starten. De voor- en nadelen van behandeling moeten bij iedere patiënt worden afgewogen. Bij kinderen met sporadische en gegeneraliseerde insulten of goedaardige lokalisatiegebonden vormen van epilepsie is een afwachtend beleid een reële optie. In een prospectief cohort onderzoek bij kinderen met nieuw gediagnosticeerde epilepsie bleek 30% initieel geen behandeling te krijgen; bij deze groep bleek twee jaar later ongeveer de helft nog steeds geen anti-epileptica nodig te hebben gehad.<sup>3 klasse II</sup> Bij volwassenen is weinig bekend over*

onbehandelde epilepsie behoudens enkele studies uit de Derde Wereld.

#### Keuze van anti-epilepticum (AED)

Bij de keuze van een anti-epilepticum wordt bij voorkeur uitgegaan van het epilepsiesyndroom dan wel van het type aanval.

Daarnaast wordt de keuze bepaald door de te verwachten effectiviteit en het bijwerkingenprofiel. Individuele factoren en omstandigheden geven daarbij de doorslag.<sup>3 klasse III</sup>

Voorbeelden zijn:

- Vrouwen met zwangerschapswens (ook op lange termijn): voorkeur voor de minst teratogene anti-epileptica wat betreft 'major malformations'; waarschijnlijk zijn dit carbamazepine en lamotrigine.<sup>3 klasse III</sup> Van oxcarbazepine zijn te weinig gegevens bekend.
- Vrouwen met orale anticonceptiva (OAC): geen interactie bij gebruik van valproaat, levetiracetam, gabapentine en waarschijnlijk ook niet bij topiramaat <200 mg/dag. Liever geen enzyminducers (carbamazepine, oxcarbazepine, fenytoïne en barbituraten). Recent onderzoek laat zien dat combinatie OAC's de concentratie van lamotrigine met ca. 50% kunnen doen dalen. In de pilvrije week verdubbelt de concentratie dan weer.
- Bij vrouwen met overgewicht of andere risicofactoren op polycysteus ovariumsyndroom, verdient lamotrigine als eerste keus AED de voorkeur boven valproaat, tenzij er sprake is van Juvenile Myoklonische Epilepsie.<sup>3 klasse III</sup> Bij ontstaan van overgewicht bij gebruik van valproaat kan wisselen van medicatie worden overwogen.
- Ouderen of mensen met veel comorbiditeit: enzyminducers (carbamazepine, oxcarbazepine, fenytoïne en barbituraten) zijn geassocieerd met een verhoogde kans op osteoporose<sup>3 klasse III</sup> en geven vaak interacties met medicatie.

Monotherapie heeft de voorkeur bij het starten van anti-epileptische behandeling.<sup>3 klasse III</sup>

Weliswaar wordt veel geschreven over rationele polytherapie maar wetenschappelijk bewijs van grotere effectiviteit ontbreekt.<sup>3 klasse III</sup>

#### Medicatiekeuze

Carbamazepine, lamotrigine, natriumvalproaat en oxcarbazepine (alfabetische volgorde) zijn te beschouwen als eerste keus middelen.<sup>3 klasse III</sup>

Topiramaat is wel als monotherapie geregistreerd maar er is onvoldoende onderbouwing voor een plaats als eerste keus middel, tenzij er een speciale reden voor is (bijvoorbeeld bij een patiënt met ernstig overgewicht).<sup>3 klasse III</sup> Andere nieuwe anti-epileptica zijn niet als monotherapie geregistreerd en zijn dus geen eerste keus middelen.

Vanwege neveneffecten als tandvleeshyperplasie en vergroting van de gelaatstrekken en vanwege de complexe farmacokinetiek is fenytoïne bij volwassenen en kinderen geen middel van eerste keuze.<sup>3 klasse III</sup> Ook fenobarbital is vanwege het bijwerkingenprofiel geen eerste keus middel.<sup>3 klasse I</sup>

Bij kinderen tot twaalf jaar zijn alleen carbamazepine en natriumvalproaat te beschouwen als eerste keuze middelen. Fenobarbital wordt als eerste keus middel bij pasgeborenen gebruikt.

#### Dosering, substitutie

Anti-epileptica kunnen, met uitzondering van standaard tabletten carbamazepine en gabapentine, tweemaal daags gedoseerd worden zonder verlies van werkzaamheid.

Een uitzondering vormt carbamazepine vooral bij kinderen of in combinatie met andere enzyminducerende geneesmiddelen. Carbamazepine in slow release vorm kan wel twee maal daags worden gedoseerd<sup>3 klasse I en klasse III</sup> en wordt in een aantal gevallen beter verdragen dan het standaardpreparaat.<sup>3 klasse I en klasse III</sup>

Substitutie van spécialité AED's of generieke AED's om financiële redenen is op zich wel geoorloofd, maar kan bij een aantal patiënten tot problemen leiden. Substitutie vergt derhalve een zorgvuldige begeleiding van en voorlichting aan de patiënt en zondig overleg met de voorschrijver. Wanneer voor substitutie wordt gekozen is het van het grootste belang dat er continuïteit is in de vorm van de aflevering (generiek of spécialité) en dient er vervolgens in principe daarna niet meer gewisseld te worden in vorm of fabrikant. Bij carbamazepine en fenytoïne kan wisseling van preparaat bij een enkele patiënt problemen geven. Bij specifiek onderzoek hiernaar kwamen echter geen waarneembare verschillen aan het licht.<sup>3 klasse III</sup> Men kan eventueel op het recept vermelden dat niet van fabrikant mag worden gewisseld.<sup>3 klasse III</sup>

Intermitterende medicamenteuze behandeling kan zinvol zijn.

Anti-epileptica kunnen intermitterend worden gegeven ter preventie van het optreden van een serie aanvallen (clusters) of op dagen waarbij aanvallen speciaal moeten worden voorkómen, zoals bij examens en tijdens reizen.

Een andere indicatie voor intermitterende behandeling vormt epilepsie die vooral rond de menstruatie optreedt. De voorkeur gaat uit naar clobazam<sup>3 klasse III</sup> of clonazepam.<sup>3 klasse III</sup>

## 5.4 Keuze van anti-epilepticum

#### Behandeling van partiële aanvallen met of zonder secundaire generalisatie

De middelen van eerste keus voor partiële epileptische aanvallen zijn carbamazepine, oxcarbazepine, natriumvalproaat en lamotrigine.

- Carbamazepine en valproaat zijn waarschijnlijk even effectief.<sup>3 klasse I</sup> Lamotrigine is even effectief als carbamazepine bij nieuw gediagnosticeerde patiënten met epilepsie.<sup>3 klasse I</sup>
- Oxcarbazepine is even effectief als valproaat<sup>3 klasse I</sup> en standaard (niet slow-release) carbamazepine.<sup>3 klasse I</sup>

Tweede keus anti-epileptica, indien eerste keus middelen ineffectief zijn of onacceptabele bijwerkingen veroorzaken zijn: clobazam, fenytoïne, gabapentine, levetiracetam en topiramaat (in alfabetische volgorde).<sup>3 klasse I</sup>

Er zijn geen gerandomiseerde onderzoeken die een voorkeursvolgorde aanbrenge in tweede keus middelen. Oxcarbazepine is een goed alternatief voor carbamazepine indien carbamazepine wel effectief is, maar leidt tot ongewenste neveneffecten.<sup>3 klasse I</sup> Hoewel er een kans van 25% bestaat op een kruisallergie, kan oxcarbazepine worden toegepast indien er een allergische reactie optreedt bij het gebruik van carbamazepine.<sup>3 klasse II</sup>

Een meta-analyse van placebo gecontroleerde add-on studies van de nieuwe anti-epileptica bij patiënten met farmacotherapieresistente partiële aanvallen suggereert dat levetiracetam en topiramaat effectiever zijn dan gabapentine.<sup>3 klasse I</sup> Ook is er een trend dat lamotrigine en gabapentine beter werden verdragen dan de overige. Deze verschillen zouden deels ook kunnen berusten op een verschil in de gebruikte doseringen.<sup>3 klasse III</sup>

#### Behandeling van aanvallen bij idiopathische, (primair) gegeneraliseerde epilepsie

Voor (combinaties van) aanvallen in het kader van idiopathische, (primair) gegeneraliseerde epilepsie, zoals tonisch-klonische insulden, absences en myoklonieën zijn natriumvalproaat of lamotrigine de middelen van eerste keus.<sup>3 klasse II</sup>

Valproaat is bij absences sneller effectief dan lamotrigine.<sup>3 klasse I</sup>

Indien de eerstelijns behandeling met valproaat ineffectief is dient te worden overwogen dat het toevoegen van een tweede middel aan valproaat mogelijk zinvoller is dan volledige substitutie met een tweede middel.<sup>3 klasse II</sup> Voor absences geldt dat ethosuximide monotherapie wel als goede tweede stap wordt gezien.<sup>3 klasse III</sup> Ook bij falen wegens bijwerkingen, is een alternatieve monotherapie een goede strategie.

- Absences: ethosuximide, lamotrigine, clobazam (volgorde voorkeur commissie).<sup>3 klasse III</sup>
- Myoklonieën: clobazam, clonazepam, ethosuximide, lamotrigine en levetiracetam (in alfabetische volgorde, geen voorkeur commissie).<sup>3 klasse III</sup>
- Tonisch-klonische insulden: carbamazepine, clobazam, fenytoïne, lamotrigine, levetiracetam, oxcarbazepine, topiramaat (alfabetische volgorde, geen voorkeur commissie).<sup>3 klasse III</sup>

Bij de keuze van de behandeling van tonisch-klonische aanvallen bij gegeneraliseerde epilepsie moet men er in voorkomende gevallen rekening mee houden dat de patiënt nog andere type(n) gegeneraliseerde aanvallen heeft.<sup>3 klasse III</sup>

## 5.5 Beleid bij falen van eerste keus middelen

### Evalueer gevoerde beleid

- Heroverweeg de diagnose epilepsie en de classificatie van het epilepsiesyndroom.
- Overweeg of er sprake kan zijn van pseudo-insulden of een combinatie van pseudo-insulden en epileptische aanvallen.
- Stel vast dat de patiënt een adequaat eerste keus geneesmiddel heeft gehad voor zijn epilepsiesyndroom / aanvalstypen.
- Bij persisterende aanvallen ondanks behandeling met een eerste keuze anti-epilepticum:
  - Is de tijdsduur van behandeling per geneesmiddel lang genoeg geweest?
  - Bij frequente en/of invaliderende aanvallen is er de neiging (te) snel van anti-epilepticum te wisselen. Alvorens het effect goed te kunnen beoordelen moet tenminste gedurende voldoende lange tijd (afhankelijk van de aanvalsfrequentie) in adequate doseringen zijn behandeld.
  - Verkrijg inzicht in de therapietrouw van de patiënt, bij voorbeeld door het bepalen van een bloedspiegel.
  - Bevestig/stel vast dat de maximaal getolereerde dosering uitgetoet is. De maximaal getolereerde dosis wordt niet bepaald door de serumconcentratie, maar door het optreden van onacceptabele bijwerkingen.
- Overweeg verwijzing naar gespecialiseerde epilepsiezorg voor een tweede mening, uitbreiding van de epilepsie diagnostiek en onderzoek naar de mogelijkheid van epilepsiechirurgie, zeker wanneer na twee jaar of na falen van drie anti-epileptica nog geen bevredigend resultaat is bereikt.<sup>3 klasse II</sup>

Uiteraard mag ook eerder verwezen worden, zoals bij ernstige (maligne) vormen van epilepsie.

### Wisselen van medicatie

- Op dit moment zijn er geen gecontroleerde studies met voldoende bewijs voor het beste add-on anti-epilepticum.
- Als het eerste anti-epilepticum onaanvaardbare bijwerkingen veroorzaakt of ineffectief blijkt en de maximaal getolereerde dosering is bereikt, verdient het de voorkeur om een alternatief anti-epilepticum te starten zonder het eerste middel uit te sluiten. Bij onaanvaardbare bijwerkingen van het eerste middel kan de dosering uiteraard wel verlaagd worden.
- Bij een gunstig effect van een tweede anti-epilepticum wordt het eerste middel in principe gestaakt tenzij er sprake is van een idiopathische, gegeneraliseerde epilepsie. De natriumvalproaat kan dan beter worden gehandhaafd na toevoegen van de lamotrigine.<sup>3 klasse II</sup>
- Als het add-on middel niet effectief is, dan moet dit middel worden uitgesloten en worden vervangen door een tweede add-on anti-epilepticum. Deze werkwijze kan steeds worden herhaald voor elk mogelijk add-on geneesmiddel. Houdt daarbij rekening met interacties tijdens het invoeren en staken van de medicatie.

## Polytherapie

Er zijn slechts weinig combinaties van anti-epileptica waarvan aannemelijk is gemaakt dat zij een synergistisch effect hebben, dat wil zeggen dat het effect van de combinatie groter is dan de som van de effecten van ieder middel afzonderlijk.<sup>3 klasse II</sup>

- Van de combinaties natriumvalproaat met ethosuximide en natriumvalproaat met lamotrigine wordt een synergistisch effect aannemelijk geacht maar gerandomiseerde dubbelblinde trials ontbreken.<sup>3 klasse III</sup> De combinatie valproaat met lamotrigine geeft een grotere kans op een overgevoeligheidsreactie.<sup>3 klasse II</sup>
- Combinaties van anti-epileptica hebben mogelijk eerder voordelen door het hebben van infra-additieve toxiciteit dan door een super-additieve werkzaamheid.<sup>3 klasse I</sup>
- Tenminste twee pogingen met eerste keus anti-epileptica tot de maximaal getolereerde doseringen dienen vooraf te gaan aan een poging om de aanvallen met polytherapie onder controle te krijgen. Dit geldt niet voor idiopathische, gegeneraliseerde epilepsie waarbij de combinatie valproaat en lamotrigine waardevol is.<sup>3 klasse II</sup> Polytherapie heeft bij ongeveer 5-10% van de patiënten meerwaarde boven monotherapie.<sup>3 klasse III</sup>

Na drie tot vier mislukte pogingen met verschillende regimes is de epilepsie waarschijnlijk therapie resistent, dat wil zeggen dat een volgend regime er zeer waarschijnlijk niet in zal slagen om de uitkomst wezenlijk te beïnvloeden.<sup>3 klasse II</sup>

Bij verandering van medicatie moet rekening worden gehouden met de visie van de patiënt als het gaat over de balans tussen aanvalscntrole en ongewenste neveneffecten.

## **5.6 Specifieke epilepsiesyndromen**

### Syndroom van West

Bij de behandeling van het syndroom van West zijn de eerste keus middelen ACTH en vigabatrine. Goede trials ontbreken echter.<sup>3 klasse I</sup>

- Vigabatrine heeft een duidelijk effect bij het syndroom van West,<sup>3 klasse I</sup> vooral bij tubereuze sclerose.
- ACTH is even effectief,<sup>3 klasse I</sup> maar heeft meer bijwerkingen. Gezien de ernstige bijwerkingen van vigabatrine (gezichtsveldbeperking) is de tendens aanwezig ACTH als behandeling van eerste keus te beschouwen.<sup>3 klasse III</sup> Wanneer men kiest voor ACTH, heeft de waterige oplossing de voorkeur boven de depotvorm vanwege de geringere kans op bijwerkingen.<sup>3 klasse III</sup>
- Tweede keus middelen bij het syndroom van West zijn benzodiazepines (traditioneel wordt vooral nitrazepam gebruikt), natriumvalproaat en wellicht lamotrigine en topiramaat.<sup>3 klasse III</sup>

### Syndroom van Lennox-Gastaut

Het syndroom van Lennox-Gastaut is zeer therapieresistent. Bij de behandeling kan men vooral gebruik maken van natriumvalproaat, benzodiazepines, lamotrigine, levetiracetam en topiramaat (in deze volgorde).<sup>3 klasse I en klasse II</sup>

- Recente trials hebben een effect aangetoond van lamotrigine, felbamaat en topiramaat als add-on medicatie.<sup>3 klasse I en klasse III</sup> Felbamaat is echter een laatste redmiddel, gezien de kans op beenmergplasie (populatie risico 27-209 per miljoen versus 2-2.5 per miljoen). Bij kinderen jonger dan twaalf jaar is deze bijwerking overigens niet gerapporteerd. De kans op levercelnecrose is vergelijkbaar met het risico op leverfalen bij gebruik van natriumvalproaat.<sup>3 klasse III</sup>
- Met het gebruik van fenytoïne en carbamazepine bij het syndroom van Lennox-Gastaut moet men voorzichtig zijn. Weliswaar kunnen deze middelen effectief zijn bij het reduceren van de tonische en tonisch-klonische aanvallen, maar vaak treedt een verergering op van de atone en myoklonische aanvallen met een groot risico op verwonding door de toename van de valpartijen.<sup>3 klasse II</sup>

### Juveniele myoklonische epilepsie

Juveniele myoklonische epilepsie reageert meestal goed op behandeling met natriumvalproaat of lamotrigine.<sup>3 klasse I - klasse III</sup> Waarschijnlijk is ook levetiracetam hier een goede keuze.<sup>3 klasse III</sup>

Om recidieven te voorkomen is levenslange behandeling noodzakelijk. Staken van medicatie na enige jaren aanvalsvrijheid leidt in meer dan 80% van de patiënten tot een recidief. Sommige patiënten zullen echter kiezen voor intermitterende behandeling waarmee zij proberen de gegeneraliseerde tonisch-klonische insulten te voorkómen die kunnen optreden in omstandigheden van stress en slaapgebrek.<sup>3 klasse III</sup>

### Fotosensibele epilepsie

Fotosensibele epilepsie begint meestal op de leeftijd van 8-10 jaar en is maximaal actief rond 16-25 jaar. Leefregels zijn van belang, maar door de sterk toenemende kans op relevante visuele stimuli (discolampen, TV, computer) is medicatie steeds vaker onvermijdelijk. Alleen als de patiënt niet al te gevoelig is en door schokjes aanvoelt wanneer een stimulus provocatief is, kan met leefregels worden volstaan. Bij de behandeling van lichtflitsgevoelige epilepsie is het eerste keus middel natriumvalproaat.

- Clobazam, ethosuximide, lamotrigine, levetiracetam en topiramaat zijn te beschouwen als tweede keus (alfabetische volgorde).<sup>3 klasse III</sup>

Aan patiënten met een visueel gevoelige epilepsie zijn een aantal leefregels te geven ter vermindering van potentieel provocatieve visuele prikkel.<sup>3 klasse II</sup>

- Televisie kijken of videospelletjes spelen op een afstand van tenminste twee meter,
- géén discotheek of feest met discolampen bezoeken,
- één oog afdekken bij plotseling flikkerend beeld,
- een donkere zonnebril met blauwgroene glazen of pet met zonneklep dragen bij fel zonlicht,

- computerbeeldschermen en televisies gebruiken met een beeldfrequentie van tenminste 70 Hz of een LCD of TFT scherm,
- in de leefomgeving contrastrijke streppatronen op kleding, behang en luxaflex vermijden.

Voor iedere patiënt is een individueel gevoeligheidsbereik van lichtflitsfrequenties en mate van patroon gevoeligheid vast te stellen. In Nederland bestaat bijzondere ervaring met dit soort onderzoek bij de Stichting Epilepsie Instellingen Nederland te Heemstede.

#### Febriële convulsies

Bij recidiverende febriële convulsies is onderhoudsbehandeling met een anti-epilepticum in het algemeen niet geïndiceerd.<sup>3 klasse I en klasse III</sup>

- Onderhoudsmedicatie met fenobarbital of natriumvalproaat leidt noch tot een duidelijke reductie van het aantal recidieven, noch tot een vermindering van de kans op het later ontwikkelen van epilepsie. De kans op het optreden van bijwerkingen wordt geschat op ruim 30%, vooral op gedragsmatig gebied.<sup>3 klasse I en klasse III</sup>

Intermitterende behandeling bij temperaturen boven de 38,5°C met een koortswerend middel leidt niet tot een vermindering van het aantal recidief febriële convulsies.<sup>3 klasse I en klasse III</sup>

Behandeling met een antipyretisch middel kan wel werkzaam zijn om het kind meer comfort te geven, mits de diagnostiek door het koortswerende effect niet wordt vertroebeld. Het middel dient dan op vaste tijden te worden toegediend met een frequentie van vier tot zes maal daags.

- Intermitterende behandeling tijdens koorts boven 38,5°C met diazepam oraal heeft in een studie geleid tot een significante vermindering van het aantal recidieven van febriële convulsies.<sup>3 klasse I</sup> Dit is echter niet bevestigd in enkele andere studies.<sup>3 klasse I</sup>
- Behandeling met diazepam tijdens een koortsepisode heeft het bezwaar dat de kinderen vaak erg suf worden en meningeale prikkeling kan worden gemaskeerd.

### 5.7 Behandeling van oudere patiënten

#### Uitgangspunten

De basisprincipes van de diagnose en de behandeling van epilepsie bij de oudere patiënt komen overeen met die van de volwassenengroep. Daarnaast moet er extra aandacht worden geschonken aan comorbiditeit, therapietrouw en mogelijke interacties met co-medicatie. Er is weinig geneesmiddelenonderzoek gedaan dat specifiek gericht is op de behandeling van epilepsie bij ouderen.

- Gedragsstoornissen kunnen berusten op epilepsie.<sup>3 klasse III</sup> Co-medicatie kan door interacties of een epileptogeen effect, epileptische aanvallen uitlokken.<sup>3 klasse III</sup>
- Epilepsie die debuteert op hogere leeftijd, betreft vrijwel altijd een lokalisatiegebonden vorm van epilepsie. Dat impliceert een relatief grote kans op een recidief na een eerste aanval en een kleinere kans op succesvol staken

van medicatie. Wellicht dient dus sneller en langer (levenslang?) te worden behandeld.<sup>3 klasse III</sup>

- Epilepsie op hogere leeftijd is geassocieerd met herseninfarcten, hersenbloedingen, hypertensie, ziekte van Alzheimer, hersentumoren en hersentrauma.<sup>3 klasse III</sup>
- Ouderen hebben relatief veel moeite met het aanvaarden van de diagnose epilepsie, het onthouden van wat de arts heeft gezegd en het begrijpen van de consequenties van de diagnose. Het NEF heeft hierover een brochure.

#### Keuze anti-epileptica

Bij de behandeling van oudere patiënten dient men rekening te houden met interacties met andere geneesmiddelen en mogelijk verminderde lever- en nierfunctie. Bij ouderen verloopt het metabolisme van het anti-epilepticum in het algemeen trager waardoor zij gevoeliger voor dosis gerelateerde neveneffecten zijn. De startdosering moet in het algemeen lager zijn en de effecten van dosisverhoging moeten goed worden geëvalueerd.<sup>klasse III</sup> Op dit moment is voor de behandeling van epilepsie bij ouderen geen voorkeur voor een van de anti-epileptica aan te geven. Gepubliceerde trials met voldoende bewijskracht bij deze leeftijdsgroep ontbreken vrijwel.

### 5.8 Behandeling van patiënten met een verstandelijke beperking

#### Uitgangspunten

Bij patiënten met een verstandelijke beperking zijn de basisprincipes van behandeling dezelfde als bij patiënten met epilepsie met een normale intelligentie.<sup>3 klasse III</sup>

Behandeling van epilepsie bij mensen met een verstandelijke beperking kent specifieke problemen: beperkingen in de communicatie, onopgemerkt optreden van neveneffecten (met name sedatie en gedragsstoornissen), grotere gevoeligheid voor bijwerkingen van medicatiegebruik, vaker ernstige vormen van epilepsie, verhoogde tendens tot status epilepticus, niet-epileptische gedragsveranderingen, ongewone aanvalsmanifestaties, intolerantie voor bepaalde anti-epileptica, fysieke comorbiditeit, voedings- en slikproblemen en problemen bij het uitvoeren en interpreteren van hulponderzoek.<sup>klasse III</sup> Om deze redenen is het aan te bevelen anti-epileptica langzamer in te sluipen dan men bij patiënt met een normale intelligentie zou doen.<sup>3 klasse III</sup>

In het algemeen komt epilepsie vaker voor met het toemen van de ernst van de verstandelijke beperking.<sup>34 klasse III</sup>

Juist bij deze groep patiënten dient een zorgvuldige afweging gemaakt te worden tussen het risico van bijwerkingen versus het accepteren van het voortduren van aanvallen.

Het personeel in instellingen voor mensen met een verstandelijke beperking en hun familieleden kunnen door de behandelend arts gewezen worden op de beschikbaarheid van speciaal voor deze groepen gemaakt voorlichtingsmateriaal (met name door het Nationaal Epilepsie Fonds, zie hoofdstuk 10). Op die manier wordt de kwaliteit van de informatie

overdracht aan de behandelaar, en daarmee die van de behandeling, bevorderd.

De werkgroep heeft ervoor gekozen de niet-medicamenteuze behandelmethodes: ketogeen dieet, nervus vagus stimulatie en epilepsiechirurgie, niet apart te behandelen omdat er te weinig gegevens bekend zijn van de effecten en toepasbaarheid van deze methodieken bij mensen met een verstandelijke beperking. Bij de gespecialiseerde epilepsiecentra is kennis aanwezig voor specifiek advies in bijzondere gevallen.

## 5.9 Specifieke syndromen die met epilepsie gepaard gaan en cerebrale parese

Van de 400 beschreven chromosoomafwijkingen die gepaard gaan met een verstandelijke beperking en EEG-afwijkingen, hebben er negen een belangrijke associatie met epilepsie. Dat zijn: Monosomie 1p36, Wolf-Hirschhorn syndroom (4p-), Angelman syndroom (chromosoom 15), Miller-Dieker syndroom (lissencefalie door deletie 17p13.3), inversieduplicatie 15-syndroom, Rett syndroom (X-chromosoom), ring 20-en ring 14-syndroom en Down syndroom.<sup>35</sup> klasse II

Een aantal van de bovengenoemde syndromen wordt nader uitgewerkt en toelichting vindt vooral plaats, daar waar er consequenties voor het medicamenteuze beleid bestaan.

Van het inversieduplicatie 15-syndroom en het ring 20-en ring 14-syndroom is, door de te geringe omvang van de populatie te weinig literatuur voorhanden om een uitspraak te doen over medicatievoorkeuren, behandeling en beloop. Patiënten met een ring 20-chromosoom zijn meestal niet verstandelijk gehandicapt.<sup>36</sup> klasse III

### Angelman syndroom

Van alle patiënten met het Angelman syndroom heeft 80% epilepsie en voor epilepsie suggestieve EEG-patronen.<sup>37</sup> <sup>31</sup> klasse II, <sup>38</sup> klasse III In een van deze studies met negentien patiënten met Angelman syndroom, hebben alle patiënten gegeneraliseerde epilepsie en 53% ook nog partiële epilepsie. Belangrijkste aanvalsoorten zijn: atypische absences, myoklonieën en tonisch-klonische insulten. Leeftijd van aanvang gemiddeld dertien maanden. Daarvan heeft 84% refractaire epilepsie. Status epilepticus treedt op bij 84%.

Bij de differentiatie op jonge leeftijd kan het EEG behulpzaam zijn bij het maken van onderscheid tussen Rett en Angelman syndroom.<sup>39</sup> klasse II De beste therapeutische respons komt op valproïnezuur als monotherapie, of in combinatie met ethosuximide of clonazepam. De epilepsie is toegenomen na gebruik van carbamazepine, oxcarbazepine en vigabatrine.<sup>48</sup> klasse III Oudere patiënten doen het vaak goed op fenobarbital. Op oudere leeftijd komen vooral atypische absences en myoklonieën voor. Ook andere aanvalstypes kunnen voorkomen.<sup>3</sup> klasse III

### Down syndroom<sup>41</sup> klasse II

Prevalentie en risicofactoren: Epilepsie draagt in aanzienlijke mate bij aan bijkomende handicaps en morbiditeit bij het Downsyndroom.<sup>25</sup> <sup>42</sup> klasse II De prevalentie van epilepsie is een veelvoud van die bij de algemene populatie: 5-17% versus 1%.<sup>42</sup> <sup>43</sup> <sup>44</sup> <sup>28</sup> klasse I Risicofactoren voor epilepsie zijn onder meer cerebrale ischemie, CVA en infecties, complicaties van congenitale hartafwijkingen en moya-moya,<sup>45</sup> <sup>46</sup> klasse II evenals degeneratieve neuropathologische veranderingen die geassocieerd worden met de ziekte van Alzheimer.<sup>47</sup> klasse I Er is geen relatie gevonden tussen Downsyndroom en specifieke EEG-afwijkingen of structurele hersenanomalieën die voorkomen bij epilepsie.<sup>48</sup> klasse II Net als in de algemene populatie is epilepsie een ziekte van zuigelingen en ouderen en bij Downsyndroom vooral van de ouderen (met name op middelbare leeftijd).

### Zuigelingen

Van de zuigelingen met het Down syndroom ontwikkelt 1% salaamkrampen (syndroom van West), terwijl dat in de algemene populatie bij 0,1% van de zuigelingen voorkomt.<sup>49</sup> <sup>50</sup> <sup>51</sup> klasse I De oorzaak is, of idiopathisch met een gunstig tot matig verloop, of symptomatisch met een ongunstig verloop. Vergeleken met andere gevallen van een symptomatische vorm van het syndroom van West is de prognose bij zuigelingen met Downsyndroom beter.<sup>52</sup> <sup>53</sup> klasse II Een snelle behandeling is echter van groot belang ter preventie van het ontstaan van epilepsie op latere leeftijd en op de ontwikkeling van autistische kenmerken.<sup>54</sup> klasse II

### Kinderen en adolescenten

Down syndroom is geen risicofactor voor koortsstuipen.<sup>42</sup> <sup>53</sup> klasse II Bij kinderen en adolescenten komt focale epilepsie vaker voor dan gegeneraliseerde epilepsie.<sup>55</sup> <sup>34</sup> klasse II Zowel temporaalkwab epilepsie als andere vormen van focale epilepsie komen voor.<sup>56</sup> Over het algemeen wordt een goede aanvalscontrole bereikt. Indien er sprake is van een hoge aanvalsfrequentie ondanks adequate medicamenteuze behandeling moet bij deze leeftijdsgroep aan psychogene pseudo-epileptische aanvallen (PPEA) worden gedacht.<sup>42</sup> klasse III

### Volwassenen

Dementiegerelateerde en vaak refractaire epilepsie is een kenmerk van de middelbare leeftijd bij het Downsyndroom. Van patiënten boven de 50 jaar lijdt 24-46% aan epilepsie, die ofwel focale en gegeneraliseerde kenmerken heeft, ofwel myoklonische (seniele myoklonische epilepsie, late onset myoclonic epilepsy in Downsyndrome, LOMEDS).<sup>41</sup> <sup>26</sup> klasse II Tonisch-klonische aanvallen, myoklonische aanvallen en absences zijn de meest voorkomende aanvalstypen<sup>42</sup> klasse II en niet-focale trage golven zijn de meest voorkomende interictale EEG-bevindingen bij deze leeftijdsgroep.<sup>43</sup> klasse II

### Behandeling

De behandeling van epilepsie bij het Downsyndroom volgt de algemene richtlijnen. De medicamenteuze behandeling is afhankelijk van het aanvalstype. Eerstelijns geneesmiddelen

zijn bij salaamkrampen vigabatrine en ACTH, bij focale epilepsie carbamazepine en oxcarbazepine en bij dementiege-relateerde epilepsie breed werkende anti-epileptica (valproaat, levetiracetam).

#### Fragiele X-syndroom

Sabaratma et al hebben gegevens verzameld uit achttien onderzoeken naar mannen met fragiele X-syndroom en hebben een variatie gevonden in de prevalentie van epilepsie van 14-50% met een gemiddelde van 22%. In hun eigen patiëntengroep (24 mannen waarvan zes met epilepsie) hebben ze zowel focale als gegeneraliseerde epilepsie met een variabel beloop gezien.<sup>57</sup> klasse III Wisniewski et al suggereren dat bij veel mensen met fragiele X-syndroom en epilepsie de aanvallen verminderen of verdwijnen in het tweede decennium.<sup>58</sup> klasse III Er wordt geen voorkeur voor specifieke anti-epileptica aangegeven.

#### Miller-Dieker syndroom

Deze patiënten hebben een lisencefalie veroorzaakt door een deletie op chromosoom 17p13. Klinisch wordt het Miller-Dieker syndroom gekenmerkt door microcefalie, een zeer ernstige verstandelijke handicap, typerende gelaatskenmerken, centrale hypotonie en spastische ledematen.<sup>59</sup> klasse III Van de kinderen ontwikkelt 70% epilepsie, die zich doorgaans in de eerste levensmaanden presenteert als salaamkrampen. Ook andere gegeneraliseerde aanvalstypen zoals myoklonieën, tonische en tonisch-klonische aanvallen komen voor. De aanvallen zijn moeilijk te beïnvloeden met medicatie.<sup>60</sup> <sup>61</sup>

klasse II

#### Monosomie 1p36

Patiënten met een terminale deletie van chromosoom 1p hebben doorgaans een ernstige verstandelijke handicap, een kleine gestalte, microcefalie, obesitas en craniofaciale dysmorphe kenmerken. Daarnaast komen hartafwijkingen, sensorische stoornissen en epilepsie frequent voor.<sup>62</sup> klasse II In een tweetal studies is bij 72% van de onderzochte patiënten epilepsie gezien. Aanvalstypen die worden beschreven zijn vooral gegeneraliseerde tonisch-klonische aanvallen maar ook eenvoudige en complex partiële aanvallen, myoklonieën en salaamkrampen.<sup>63</sup> <sup>64</sup> klasse III Behandeling van de epilepsie en het effect zijn beperkt beschreven. Toegepaste anti-epileptica zijn fenobarbital en natriumvalproaat. De meeste patiënten zijn niet aanvalsvrij.<sup>64</sup> klasse III

#### Rett syndroom

Het EEG is abnormaal en vertoont karakteristieke afwijkingen.<sup>30</sup> klasse II Epilepsie komt vaak voor, percentages van 81% tot 94% zijn beschreven bij het Rett syndroom.<sup>65</sup> klasse II Vele insulten zijn niet gerelateerd aan de EEG-afwijkingen, mogelijk is hier sprake van een 'non-epileptic mechanism'. In een retrospectieve studie bij 110 vrouwen werd een statistisch significante betere respons op carbamazepine gevonden dan op natriumvalproaat.<sup>66</sup> klasse II De effecten van lamotrigine en topiramaat zijn niet eenduidig onderzocht. In kleine open- end studies zijn gunstige effecten beschreven als add-on medicatie. In relatie tot het

GABA-ergische en glutaminerge effect van topiramaat zou dit te verwachten kunnen zijn omdat deze metabolisme mechanismen zijn gestoord bij Rett syndroom.<sup>67</sup> klasse II

#### Ring 20-chromosoom

Ring 20-chromosoom is een zeldzame chromosoomafwijking, gekarakteriseerd door een typisch aanvalstype bestaande uit complex partiële aanvallen met frequente secundaire generalisatie naar tonische of tonisch-klonische aanvallen en nachtelijke frontale kwab aanvallen (NFLE) met frequente episodes van non-convulsieve status epilepticus. De psychomotore ontwikkeling kan normaal zijn of vertraagd, vaak gevolgd door teruggang in cognitie en gedrag na de eerste insulten.<sup>36</sup> klasse III

#### Tubereuze Sclerose Complex (TSC)

Epilepsie komt voor bij 80 tot 90% van de personen met TSC gedurende hun leven. Meestal begint het in de kindertijd. Ongeveer een derde van de kinderen ontwikkelt het syndroom van West.<sup>68</sup> klasse III

De epilepsie is focaal of multifocaal. Vigabatrine is het middel van eerste keus bij de behandeling van kortdurende salaamkrampen bij TSC. Beeldvormend onderzoek maakt het beter mogelijk epileptogene foci te herkennen waardoor succesvolle epilepsiechirurgie in toenemende mate mogelijk is bij refractaire epilepsie.<sup>69</sup> klasse III

Overigens verschilt de behandeling van epilepsie bij TSC niet van epilepsie door andere oorzaken.<sup>68</sup> klasse III

#### Wolf-Hirschhorn syndroom

Wolf-Hirschhorn syndroom wordt veroorzaakt door een deletie van de korte arm van chromosoom 4 en gaat gepaard met karakteristieke craniofaciale afwijkingen, ernstige verstandelijke handicap en vaak vroegtijdig overlijden.<sup>61</sup> klasse III

Er is sprake van stereotype EEG-afwijkingen en een klinisch beeld gekarakteriseerd door gegeneraliseerde of unilaterale myoklonieën later gevolgd door atypische absences.<sup>70</sup> klasse III Ook andere aanvalstypen komen voor. De epilepsie begint meestal tussen 6 en 24 maanden en is vaak refractair.<sup>61</sup> klasse III Status epilepticus komt op jonge leeftijd frequent voor. Na het vijfde levensjaar neemt de frequentie van aanvallen en van status epilepticus geleidelijk af.<sup>71</sup> klasse III

#### Cerebrale parese

Veertig procent van de mensen met een verstandelijk beperking en cerebrale parese heeft epilepsie, bij 9% betreft het moeilijk behandelbare epilepsie.<sup>5</sup> klasse II De prevalentie is hoger bij patiënten met een spastische tetraplegie dan bij patiënten met een spastische hemiplegie of diplegie.<sup>72</sup> klasse II Aanvallen beginnen doorgaans in het eerste levensjaar.<sup>73</sup> klasse II Partiële aanvallen komen het meest voor bij patiënten met een spastische hemiplegie terwijl bij patiënten met een spastische tetraplegie met name gegeneraliseerde tonisch-klonische aanvallen optreden. Bij patiënten met een spastische tetraplegie komen salaamkrampen vaker voor.<sup>74</sup> klasse III In 66% van de gevallen is polytherapie met twee of meer anti-epileptica nodig.<sup>73</sup> klasse II Doorgaans persisteert de epilepsie

alhoewel in 37% van de gevallen de patiënten een jaar of langer aanvalsvrij zijn gebleven.<sup>72</sup> klasse II

## 6 Controle behandeling

### 6.1 Bijwerkingen van anti-epileptica

#### Uitgangspunten

Het onderkennen en voorkómen van bijwerkingen van anti-epileptica is een belangrijk aspect van de behandeling van epilepsie. De individuele gevoeligheid voor bijwerkingen wordt bepaald door een combinatie van factoren, waardoor de extrapolatie van algemene onderzoeksgegevens naar een individuele patiënt erg moeilijk is. Bij starten van de medicatie dient men de patiënt, diens begeleiders of verzorgers te informeren over de te verwachten bijwerkingen. 'Actieve' opsporing van mogelijke bijwerkingen is van cruciaal belang.<sup>3</sup> Klasse III De brochure 'Epilepsie en medicijnen' wordt in dit verband aanbevolen (Nationaal Epilepsiefonds, zie hoofdstuk 10).<sup>75</sup>

#### Dosisgerelateerde effecten bij de aanvang van de behandeling

Het betreft negatieve effecten op motorische en cognitieve functies en op alertheid. Deze neveneffecten zijn vaak gerelateerd aan de snelheid van insluipen en aan de dosering.<sup>Klasse I, Klasse III</sup> Meestal nemen zij na enige weken weer af.

#### Chronische neurotoxische effecten

Bovenstaande neurotoxische bijwerkingen kunnen een chronisch karakter krijgen. Veel patiënten die langdurig anti-epileptica gebruiken, klagen over cognitieve bijwerkingen, maar studies geven tegenstrijdige resultaten en niet altijd kan worden onderscheiden wat het effect is van de medicatie en van de lang bestaande epilepsie.<sup>Klasse I, Klasse II</sup> Ook kunnen gedragsstoornissen en stemmingsstoornissen optreden.

Daarnaast is een aantal specifieke en soms irreversibele bijwerkingen bekend, zoals cerebellaire atrofie en polyneuropathie bij fenytoïne gebruik.<sup>Klasse II</sup> en gezichtsvelddefecten bij gebruik van vigabatrine.<sup>Klasse III</sup> Levetiracetam kan soms gedragsstoornissen geven in de vorm van boosheid of agressie.<sup>Klasse III</sup>

#### Idiosyncratische reacties

Fenytoïne, carbamazepine, oxcarbazepine en lamotrigine kunnen huid- en immunologische reacties veroorzaken. Deze kunnen soms ernstig verlopen (Stevens-Johnson syndroom, toxische epidermolyse) en treden meestal binnen acht weken na starten van de medicatie op.<sup>Klasse II Klasse III</sup> Er is een aantal gevallen beschreven waarbij niet opnieuw een huidreactie optrad, wanneer lamotrigine voor de tweede keer heel langzaam werd ingeslopen.<sup>Klasse III</sup> Bij het 'hypersensitivity syndrome' treden koorts, huidafwijkingen en een 'multiorgan failure' op. De incidentie wordt geschat op 4,5:10.000 patiënten. Het wordt gezien bij gebruik van carbamazepine, lamotrigine en fenytoïne.<sup>Klasse III</sup> Felbamaat en carbamazepine

kunnen beenmergsuppressie veroorzaken met vooral leukocytopenie.<sup>Klasse II, Klasse III</sup> Valproaat kan trombocytopenie of een trombopathie veroorzaken.<sup>Klasse III</sup> Carbamazepine, fenytoïne, fenobarbital, felbamaat en valproaat kunnen hepatotoxiciteit veroorzaken.<sup>Klasse III</sup> Valproaat kan een sterk verhoogd ammoniakgehalte geven en een pancreatitis veroorzaken.<sup>Klasse III</sup> Kans op fataal leverlijden door gebruik van valproaat geldt vooral voor jongere kinderen in combinatie met polytherapie en een pre-existent cerebraal metabool lijden.<sup>Klasse II</sup>

#### Metabole stoornissen

Carbamazepine en oxcarbazepine geven in 20% van de gevallen een hyponatriëmie.<sup>Klasse III</sup> Deze is meestal asymptomatisch en behoeft geen behandeling. Enzyminducerende anti-epileptica geven vaak een verhoging van het gamma-GT. Valproaat veroorzaakt bij een substantieel deel van de patiënten een gewichtstoename,<sup>Klasse I</sup> topiramaat een gewichtsafname.<sup>Klasse I</sup>

Osteoporose en een verhoogde kans op heupfracturen zijn geassocieerd met anti-epileptica gebruik, maar hebben geen eenduidige oorzaak. Er is overigens wel een correlatie tussen demineralisatie van botten en het gebruik van anti-epileptica.<sup>76</sup> Klasse II Dit geldt in het bijzonder als er tevens sprake is van een neurologische ontwikkelingsstoornis en institutionalisering.<sup>77</sup> Klasse II Alertheid op osteoporose van patiënten met langdurig gebruik van meerdere anti-epileptica is geboden. Met name bij het gebruik van fenobarbital, carbamazepine, oxcarbazepine, fenytoïne en in mindere mate lamotrigine en felbamaat moet men bedacht zijn op vitamine D-deficiëntie (zie hoofdstuk 6.2, Controle behandeling, Interacties).

#### Hormonale bijwerkingen

Vrouwen die valproaat gebruiken, hebben mogelijk een grotere kans op het ontwikkelen van polycysteuze ovaria (PCO). Het is niet met zekerheid aangetoond dat er ook een grotere kans is op het ontwikkelen van het polycysteuze ovarium syndroom (PCOS). Het PCOS wordt als volgt gedefinieerd:

- Irregulaire menstruatiecyclus (intermenstruele variatie >7 dagen en/of een cyclusduur van >35 of <21 dagen), die zich tenminste eenmaal in de afgelopen 6 maanden voordeed.
- Verhoogde testosteronspiegels in het bloed of klinische verschijnselen van hyperandrogenisme (hirsutisme, acne, adipositas).
- Polycysteuze ovaria (PCO): acht of meer subcapsulaire follikels (2-8 mm) in een of beide ovaria.

Het PCOS wordt verondersteld vaker voor te komen bij vrouwen die epilepsie of een bipolaire aandoening hebben. Dit kan veroorzaakt worden door de aandoening zelf of door het gebruik van AED, in het bijzonder valproaat. Het PCOS ontstaat dan of direct door het AED of indirect: door bijwerkingen als gewichtstoename, insulineresistentie of toegenomen testosteronspiegels.<sup>3</sup> Klasse II Op zich is dit geen reden om bij vrouwen zonder risicofactoren voor PCOS, zoals overgewicht, niet met valproaat te starten. Een toename van het lichaamsgewicht is met de kans op dit syndroom geasso-

cieerd. Bij een duidelijke toename van het lichaamsgewicht dient wisselen van de medicatie of nader gynaecologisch onderzoek te worden overwogen.<sup>5 klasse III</sup>

#### Paradoxaal effect

Vrijwel alle anti-epileptica kunnen, zeker bij hoge doseringen, leiden tot een toename van de aanvallen.<sup>3 klasse III</sup> Een causaal verband met het starten van een middel is soms moeilijk hard te maken; ook bij toevoegen van placebo kan de frequentie van aanvallen toenemen.<sup>klasse II</sup>

## 6.2 Interacties

### Interacties anti-epileptica

De belangrijkste interacties van anti-epileptica onderling en met andere geneesmiddelen zijn hieronder naar mechanisme ingedeeld:

#### 1. Enzyminductie

- Sterke enzyminductoren zijn: carbamazepine, oxcarbazepine, fenytoïne, fenobarbital,
- Matige enzyminductoren zijn: felbamaat, lamotrigine. Hierdoor treedt versnelde afbraak op van:
  - andere anti-epileptica (met name CBZ, PHT, PB, VPA, LTG, ZON,
  - hormonen: zoals orale anticonceptiva (zie 7,2,1),
  - antibiotica,
  - coumarines,
  - corticosteroïden,
  - vitamines: onder meer vitamine D.

#### 2. Versterking sedatie

- Cumulatie van de sedatieve (bij)werkingen, vooral in combinatie met:
  - hypnotica,
  - antipsychotica,
  - antidepressiva,
  - (klassieke) antihistaminica.

#### 3. Enzymremming

Enkele anti-epileptica zijn zwakke remmers van bepaalde enzymsystemen (VPA, PHT, TPM).

- Valproaat remt de afbraak van fenobarbital. Relevanter zijn de effecten van sterke enzymremmers op metabool geklaarde anti-epileptica (met name CBZ, PHT, PB, VPA, LTG). Tot deze remmers behoren:
  - macrolide antibiotica (erytromycine),
  - sulfonamiden (inclusief co-trimoxazol),
  - cimetidine,
  - imidazol antimycotica (ketoconazol).

#### 4. Beïnvloeding absorptie

- Voedsel vertraagt de snelheid van opname, maar niet de hoeveelheid.
- Sondevoeding en calciumzouten verhinderen de absorptie van fenytoïne.

#### 5. Eiwitbinding

- Verdringing van binding aan plasma-eiwitten is alleen van belang bij geneesmiddelen met een zeer sterke eiwitbinding: fenytoïne en valproaat.
- Het effect op de te geven dosering is doorgaans gering, wel speelt dit verschijnsel een rol bij de interpretatie van plasmaconcentraties.

### Psychofarmaca

Het is van groot belang rekening te houden met interactie tussen anti-epileptica en psychofarmaca vanwege de coïncidentie van epilepsie en gedrags- en psychiatrische problematiek. Zie hoofdstuk 3.

### 6.2.1 Interacties met orale anticonceptiva

Vrouwen die zowel een oraal anticonceptivum (OAC) als een enzyminducerend anti-epilepticum gebruiken, dienen een OAC met een hoger oestrogeen gehalte (tenminste 50 mg/dag) te gebruiken voor een afdoende bescherming tegen zwangerschap.

De kans op een ongewenste zwangerschap bij gebruik van een OAC neemt bij vrouwen met epilepsie toe van 0,7 naar 3,1 per 1000 vrouwen per jaar.<sup>3 klasse II</sup> De belangrijkste oorzaak hiervoor is het gebruik van een enzyminducerend anti-epilepticum (fenobarbital, fenytoïne, carbamazepine, ethosuximide, oxcarbazepine en topiramaat >200 mg/dag). Zij induceren het cytochroom P450-systeem in de lever.

De oestrogeendosering moet worden verhoogd tot 50 of 60 mg/dag. Als dan nog steeds doorbraakbloedingen optreden, moet de dosering worden verhoogd naar 80 of zelfs 100 mg/dag.<sup>3 klasse III</sup> Aangezien de afbraak van de meeste progestativa ook geïnduceerd wordt, kan het zinvol zijn ook de dosering hiervan te verhogen door per dag twee sub-50 pillen in te nemen.

Het is de vraag of het wegblijven van doorbraakbloedingen altijd wijst op betrouwbare effectiviteit van het OAC. De betrouwbaarheid van OAC zal bij gebruik van anti-epileptica altijd wat minder zijn, maar de kans op ongewenste zwangerschap is lager dan bij andere anticonceptiemethoden (15-20 per 100 vrouwjaren).<sup>3 klasse III</sup>

Starten met orale anticonceptiva doet de serumspiegels van lamotrigine met gemiddeld 50% dalen. Aanpassing van de dosering is daarom nodig. In de pilvrije week stijgt de spiegel dan weer. Stoppen van de orale anticonceptiva zal de spiegels weer sterk verhogen, wat kan leiden tot intoxicatieverschijnselen wanneer de dosering niet wordt aangepast.<sup>3 klasse II</sup>

Eventueel is het gebruik van een progestageen (levonorgestrel) bevattend IUD (Mirena®) te overwegen. Het werkingsmechanisme van dit IUD is voornamelijk gebaseerd op plaat-

selijke effecten van het IUD op het endometrium en het voorkomen van proliferatie van het endometrium, terwijl mogelijk ook verdikking van de cervicale mucus een rol speelt. Door deze lokale hormoonapplicatie via het IUD worden interacties van het anti-epilepticum via het cytochroom P-450 en orale anticonceptiva voorkomen.<sup>3 klasse III</sup>

### 6.3 Bepaling van serumconcentraties anti-epileptica

Serumconcentraties moeten alleen bepaald worden indien er een duidelijke klinische indicatie bestaat.<sup>3 klasse I, klasse III</sup> De belangrijkste indicaties zijn:

- *Behandeling met fenytoïne. Het metabolisme van fenytoïne is verzadigbaar. Kleine veranderingen in de dosering of interferentie met de absorptie kunnen daarom grote gevolgen hebben voor de serumconcentratie leidende tot neveneffecten of verlies van effect.*<sup>3 klasse III</sup> Bloedspiegels worden bepaald bij het instellen van de behandeling en bij dosisveranderingen. Hierbij moet er rekening mee worden gehouden dat de bloedspiegel gestabiliseerd is twee weken na een dosiswijziging. Verder worden bloedspiegels bepaald bij koortsende ziekte, uitdroging, gewichtsveranderingen, toevoegen of verwijderen van enzyminducerende medicatie en daarbuiten periodiek, bijvoorbeeld elke twee jaar.<sup>3 klasse III</sup>
- *Het onderbouwen van therapie(on)trouw.*
- *Bij mogelijk dosisgerelateerde bijwerkingen (niet bij natriumvalproaat).*
- *In bijzondere omstandigheden zoals bij een acute opname, tijdens zwangerschap, bij dialyse en dergelijke.*
- *Bij het vaststellen van mogelijke interacties (voor en na wijziging).*

De spreiding in serumconcentraties waarbij individuele patiënten effectief worden behandeld en/of last hebben van neveneffecten is groot. Beslissingen over doseringen worden genomen op grond van klinische gegevens, waarbij de subjectieve levenskwaliteit van de patiënt doorslaggevend is. Deze wordt bepaald door het therapeutisch effect, de ervaren neveneffecten en de consequenties van de (potentiële) aanvallen.<sup>3 klasse III</sup>

Het routinematig bepalen van vrije fracties van anti-epileptica is in het algemeen niet zinvol. In situaties waarin een sterk verlaagde eiwitbinding te verwachten is, zoals bij dialysepatiënten, zwangeren of ernstig zieken, kan het bepalen van vrije fracties van fenytoïne nuttig zijn. Bij voorkeur is het tijdsinterval tussen de laatste dosis en het afnemen van het bloedmonster bij elke gelegenheid hetzelfde.

Bloedafname voor de eerste ochtendinnamings van een geneesmiddel levert doorgaans de best reproduceerbare resultaten op. Bij voorkeur wordt bloed niet binnen twee uur na inname afgenomen.

### 6.4 Hematologisch- en biochemisch bloedonderzoek

#### Indicaties

Het routinematig, zonder klinische indicatie bepalen van leverfuncties of bloedbeeld ter voorkoming van ernstige bijwerkingen is niet van bewezen waarde. Het is veel zinvoller de patiënt, diens begeleiders of verzorgers te instrueren om alarm te slaan bij klachten of symptomen die op een ernstige bijwerking zouden kunnen wijzen. Hoewel bij de diverse anti-epileptica controle van bloedbeeld en/of leverfuncties wordt aanbevolen, is het nut hiervan om hepatotoxiciteit of ernstige hematologische bijwerkingen tijdig te onderkennen, niet aangetoond.<sup>3 klasse III</sup> De kans op een dergelijke reactie is voor de meeste middelen kleiner dan 1:100.000 behandelde patiënten.<sup>3 klasse III</sup> Alleen de kans op ernstige hepatotoxiciteit ten gevolge van natriumvalproaat of felbamaat is hoger.<sup>3 klasse II</sup> De patiënten dienen wel geïnformeerd te worden over de vroege symptomen van dergelijke reacties.<sup>3 klasse III</sup>

Gamma-GT waarden liggen tijdens gebruik van enzyminducerende anti-epileptica ruim boven de normale range; ook licht verhoogde ASAT en ALAT waarden (onder 100 U/l) zijn geen alarmerende bevindingen en geen reden het anti-epilepticum te staken.

Het wordt aangeraden om hematologisch bloedbeeld en/of leverfuncties (AST, ALT, bilirubine) voor het begin van de behandeling te bepalen.

Tijdens het gebruik van de medicatie moet bij verschijnselen zoals ecchymose, petechieën, bloedingen of anemie, het bloedbeeld worden bepaald; bij icterus, anorexia, misselijkheid, braken en bij abdominale pijn, de leverfunctie. Bij neutropenie en trombocytopenie of klinische significante leverfunctiestoornissen moet de behandeling worden gewijzigd.<sup>78</sup>

### 6.5 EEG

Monitoring van de medicamenteuze behandeling van epilepsie middels EEG onderzoek is alleen zinvol bij een status epilepticus (convulsief en non-convulsief), het syndroom van West, absences, juveniele myoklonische epilepsie en fotosensitieve epilepsie.<sup>3 klasse III</sup>

Een EEG kan van waarde zijn bij personen met een chronische epilepsie bij wie, ondanks adequate behandeling, regelmatig bewegingen optreden, die mogelijk epileptisch van aard zijn.<sup>2 klasse III</sup>

## 7 Behandeling status epilepticus en serieaanvallen

### Definitie

Een status epilepticus wordt van oudsher gedefinieerd als een aanval die langer duurt dan 30 minuten, of als het optreden van twee of meer epileptische aanvallen zonder terugkeer van bewustzijn tussen de aanvallen in. Dit is een weinig praktische definitie. In de praktijk zal men bij generaliseerde convulsieve aanvallen die langer duren dan vijf minuten, of bij twee of meer kleinere aanvallen waartussen het bewustzijn niet volledig herstelt, de aanval(len) direct willen couperen.

De 30 minuten grens was oorspronkelijk gebaseerd op dier-experimenteel onderzoek waarbij een aanvalsduur langer dan 30 minuten neuronale schade liet zien. Het is echter niet duidelijk bij welke aanvalsduur bij de mens daadwerkelijk schade optreedt.<sup>3 klasse III</sup>

De ictale fase van de meeste aanvallen duurt korter dan vijf minuten. Wanneer de aanval langer duurt dan vijf minuten, schiet het natuurlijke inperkende mechanisme tekort en stijgt de kans op het voortduren van de aanval.<sup>3 klasse II</sup>

Couperen van een aanval wordt moeilijker naarmate de aanval langer duurt.<sup>3 klasse III</sup> Bij kinderen en volwassenen is aangetoond dat couperen bij een aanvalsduur van vijf minuten tot een betere uitkomst leidt.<sup>3 klasse II, klasse I</sup>

Men pleit er dan ook wel voor om bij een aanvalsduur van langer dan vijf tot tien minuten te spreken van een dreigende status epilepticus,<sup>3 klasse III</sup> die direct behandeling behoeft.

Als na het couperen het bewustzijn niet verbetert, dient aan de mogelijkheid van een non-convulsieve status (absence status of complex partiële status) te worden gedacht. De klinische verschijnselen variëren van een licht veranderd bewustzijn tot coma. Er zijn geen trekkingen. Bij verandering op een non-convulsieve status epilepticus is een EEG geïndiceerd. Er zijn geen aanwijzingen dat een absence status leidt tot permanente hersenschade. De status is meestal gemakkelijk te couperen, met verdwijnen van epileptiforme activiteit uit het EEG en herstel van bewustzijn.<sup>3 klasse II</sup>

### Medicamenteuze behandeling

De behandeling kent een aantal stappen:

- Veilig stellen vitale functies ('Airway, Breathing, Circulation')
- Tijdig, na vijf minuten, starten met couperen convulsieve activiteit.<sup>3 klasse I</sup>

In de thuissituatie kan men diazepam rectaal geven:

- Kinderen: 0,25-0,5 mg/kg tot maximaal 10 mg,
- Volwassenen: 10-20 mg.

De dosering kan eenmaal herhaald worden ongeveer tien minuten na de eerste dosering.

Alternatieven zijn midazolam intramusculair, of midazolam (kinderen 0,2 mg/kg, volwassenen 10 mg,) of clonazepam buccaal. In het ziekenhuis blijkt op de kinderleeftijd couperen met een benzodiazepine via de rectale, intramusculaire (midazolam) of buccale route sneller te werken dan via de

intraveneuze route. Het inbrengen van een infuus kost zoveel tijd dat de winst van de snellere intraveneuze werking volledig verloren gaat. Bij kinderen is het daarom wenselijk direct een benzodiazepine toe te dienen via één van bovengenoemde routes indien er nog geen intravasculaire toegangsweg aanwezig is.<sup>3 klasse I</sup> Midazolam is een goed alternatief.<sup>3 klasse I, klasse III</sup> Wanneer bij een volwassene een intraveneuze toegang moeilijk kan worden verkregen dient eveneens direct gecoupeerd te worden via een alternatieve route.<sup>3 klasse III</sup> Het is wenselijk om binnen een instelling voor één middel te kiezen.<sup>3 klasse II</sup>

Bij persisteren van de aanvallen kan men midazolam, clonazepam of diazepam stapsgewijs ophogen en opladen met fenytoïne intraveneus.<sup>3 klasse I, klasse II</sup>

Midazolam intramusculair bleek in een gerandomiseerd klinisch onderzoek bij kinderen even effectief als diazepam intraveneus.<sup>80 klasse I</sup> Ook bij volwassenen wordt midazolam, intraveneus zowel als intramusculair, door de snelle opname als een goede optie in de behandeling van status epilepticus beschouwd.<sup>81 klasse II</sup>

De werkgroep adviseert om bij volwassen patiënten in een intramurale setting bij aanhouden van een insult na toedienen van twee maal 10 mg diazepam per rectiole, midazolam intramusculair toe te dienen in een dosering van 10 mg onder controle van de ademhalingsfrequentie.<sup>Werkgroep epilepsierichtlijn NVAVG, klasse III</sup>

De toediening van midazolam intranasaal ter coupering van aanvallen op kinderleeftijd is in een drietal studies onderzocht. Midazolam werd toegediend in een dosering van 0,2 mg/kg. Het percentage van de kinderen waarbij met intranasaal midazolam aanvalscoupering werd bereikt was hoog in alle drie de studies. De tijd tussen toediening van het middel en uitdoven van de aanval was korter bij intranasaal toediening van midazolam dan bij rectale toediening van diazepam. Bij vergelijking van intranasaal midazolam en intraveneus diazepam trad het effect even snel op.<sup>82 klasse III, 83 klasse I, 84</sup>

<sup>klasse I</sup> Bij jongeren en volwassenen met ernstige epilepsie werd intranasaal midazolam toegepast in een dosering van 5 mg voor mensen met een lichaamsgewicht van minder dan 50 kg en 10 mg voor mensen die meer dan 50 kg wogen. Intranasaal midazolam bleek effectief als aanvalscoupering mits de spray op de juiste manier werd toegepast.<sup>85 klasse III</sup> Kyrkou et al onderzochten het effect van intranasaal midazolam toegediend in de thuissituatie bij kinderen en volwassenen met een verstandelijke beperking. Ouders en verzorgers namen vooraf deel aan een trainingsprogramma waarin de toepassing van midazolam werd geoefend. Bij 95.4% van de deelnemers werden aanvallen met succes behandeld.<sup>86 klasse III</sup> Ouders van kinderen met epilepsie gaven de voorkeur aan intranasaal gegeven midazolam boven rectaal toegediend diazepam met als redenen: persoonlijke waardigheid, sociale acceptabiliteit, makkelijker toe te dienen bij rolstoelgebruikers en snellere werking.<sup>87 klasse III</sup>

De werkgroep verwacht dat naarmate meer onderzoeksgegevens beschikbaar komen, intranasaal midazolam een eerste keuze middel voor de thuissituatie zou kunnen worden.

Bij alle patiënten met epilepsie en een verstandelijke beperking dient te worden vastgesteld hoe een langdurende aanval of een serie aanvallen behandeld moet worden. Als coupeermedicatie wordt voorgeschreven dient in een zorgplan te worden vastgelegd na hoeveel minuten de coupeermedicatie moet worden toegediend en welk middel in welke dosering nodig is.<sup>2</sup> klasse III

## 8 Einde van behandeling

*De kans op een recidief na geruime tijd aanvalsvrijheid hoeft in het algemeen een poging om de anti-epileptica te staken niet in de weg staan. Bij ieder patiënt die twee jaar aanvalsvrij is en daarvoor in aanmerking komt dient de mogelijkheid van staken van de medicatie met de patiënt, diens verzorgers en wettelijk vertegenwoordigers besproken te worden. Ook bij doorbehandelen is er kans op een recidief aanval ook al is de patiënt al langere tijd aanvalsvrij.*

Van mensen met een verstandelijke beperking die aanvalsvrij zijn met polyfarmacie voor epilepsie bleef in een onderzoek 78% aanvalsvrij bij medicatiereductie tot monofarmacie was bereikt.<sup>88 klasse II</sup> Het welzijn van mensen met een verstandelijk beperking die meerdere anti-epileptica gebruiken wordt significant verbeterd wanneer er minstens een anti-epilepticum gestaakt wordt.<sup>89 klasse II</sup>

De uiteindelijke beslissing om medicatie volledig te staken zal moeten afhangen van bijkomende risicofactoren, de leefomstandigheden van de patiënt (zelfstandig in het verkeer bewegen vormt een groter risico dan rolstoelgebonden zijn) en emotionele factoren bij de patiënt, de wettelijke vertegenwoordiger of begeleiders.<sup>90 klasse II</sup>

*Risicofactoren zijn: aanvalsvrijheid korter dan twee jaar bij staken medicatie, gebruik van meer dan één anti-epilepticum, gegeneraliseerde tonisch-klonische aanvallen, symptomatische vorm van epilepsie, beginleeftijd boven de twaalf jaar en EEG afwijkingen voor het staken.*

*Het staken van de medicatie na twee of meer jaar aanvalsvrijheid geeft risico op een recidief van 30%-40% bij de gehele populatie van epilepsie patiënten.*

Bij kinderen met een verstandelijke beperking wordt een vergelijkbaar recidiefpercentage van 40% gevonden.<sup>91 klasse III</sup>

Bij volwassenen met een verstandelijke beperking wordt in de literatuur een recidiefpercentage van 50 % genoemd.<sup>92 klasse III</sup> Het maakt voor de kans op een recidief waarschijnlijk niet uit of de medicatie snel of langzaam wordt uitgesloten.

*Fenobarbital en benzodiazepines dienen heel langzaam te worden uitgesloten vanwege de kans op onttrekkingsverschijnselen en aanvallen.*

Snelle afbouw is in elk geval te verkiezen bij poliklinische of tijdelijk intramuraal verblijvende patiënten. Bij intramuraal verblijvende patiënten kan voor een langzame afbouw gekozen worden.

Een snelle afbouw heeft meestal de voorkeur omdat afbouwen in een korte periode het gemakkelijker maakt goed te blijven observeren en een vaste koers aan te houden ten aanzien van de medicatiestrategie.<sup>93 klasse II</sup>

Dit geldt in het bijzonder voor poliklinische patiënten en kortdurend intramuraal verblijvende patiënten. Bij intramuraal verblijvende patiënten is deze noodzaak tot snelle afbouw minder groot, mits het proces tijdens de afbouw goed bewaakt wordt.

Als vuistregel kan aangehouden worden dat bij afbouw tweewekelijks met een vierde van de oorspronkelijke dagdosis wordt verminderd en bij een langzame afbouw (geadviseerd bij fenobarbital en benzodiazepines) tweewekelijks met een zesde van de oorspronkelijke dagdosis.<sup>3 klasse III</sup>

Bij fenobarbital is het aan te bevelen om bovendien bij de laatste stap van de afbouw een extra tussenstap in te bouwen. (Bijvoorbeeld gedurende twee weken 25 mg per dag, vervolgens twee weken 12,5 mg per dag, daarna stoppen.)

## 9 Epilepsie en gedrag

### 9.1 Gedragsstoornissen en psychiatrische stoornissen bij epilepsie

Studies hebben aangetoond dat gedragsstoornissen en psychiatrische stoornissen significant ernstiger zijn bij personen met een verstandelijke beperking, dan bij personen in de algemene populatie.<sup>2</sup> klasse III

Het is niet geheel duidelijk of dit veroorzaakt wordt door epilepsie of dat epilepsie eerder een marker is voor een grotere gedragsmatige en psychiatrische morbiditeit bij personen met een verstandelijke beperking.

Toch wordt er in de klinische praktijk rekening mee gehouden dat:

- een gedragsprobleem een manifestatie kan zijn van epilepsie,
- epilepsiebehandeling een gedragsprobleem kan verergeren,
- een gedragsprobleem veroorzaakt kan worden door een epilepsiebehandeling,
- er een interactie kan zijn tussen anti-epileptische medicatie en de psychiatrische behandeling.<sup>2</sup> klasse III

Angststoornissen, stemmingsstoornissen, psychosen en persoonlijkheidsstoornissen komen vaker voor bij mensen met epilepsie, dan in de algemene populatie en vaker bij mensen met temporaalkwabepilepsie, dan bij mensen met andere typen epilepsie. Deze stoornissen kunnen niet alleen verklaard worden uit de lijdensdruk die het hebben van een chronische ziekte met zich meebrengt. Ze zouden een neurologische basis kunnen hebben. Het is onwaarschijnlijk dat de behandeling van de epilepsie alleen ook therapeutisch zal werken op de gedrags- en psychologische problematiek die samenhangt met de epilepsie. Een uitzondering is het bereiken van aanvalsvrijheid bij postictale gedragsstoornissen.<sup>18</sup> klasse III

Aan een non-convulsieve status epilepticus moet men denken bij plotselinge gedragsveranderingen met bewustzijnsverandering (zie ook hoofdstuk 7. Behandeling status epilepticus en serie aanvallen).

Een aparte vermelding verdient de pseudo-epileptische psychogene aanval (PPEA) Deze komt al relatief veel voor bij patiënten met epilepsie en bij patiënten met epilepsie en een verstandelijke beperking nog veel meer. Hierbij moet gewaakt worden voor overbehandeling met anti-epileptica.<sup>94</sup>

<sup>klasse II</sup> De PPEA vormt een belangrijke differentiaaldiagnose voor een epileptische aanval.

### 9.2 Samenhang tussen de behandeling van gedragsproblematiek en epilepsie

Veel anti-epileptica hebben psychotrope effecten. Als bijwerkingen worden voornamelijk gedragsproblemen gemeld, gevolgd door stemmingsstoornissen. Naast een farmacologische oorzaak kan ook sprake zijn van een indirect specifiek effect, 'forced normalisation', waarbij na behandeling psychiatrische stoornissen ontstaan en tegelijkertijd een normalisering van het EEG.<sup>95</sup> klasse III

#### Topiramaat

Topiramaat kan depressie, gedragsontregeling en psychose veroorzaken, vooral als er sprake is van een voorgeschiedenis van deze stoornissen.<sup>96</sup> klasse II

#### Vigabatrine

Dit middel kan leiden tot onrustig gedrag en in mindere mate tot stemmingsstoornissen of psychotische verschijnselen.<sup>97</sup> klasse II

#### Lamotrigine

Lamotrigine kan zowel verbetering als verergering van reeds bestaand ongewenst gedrag geven.<sup>98</sup> klasse III

#### Levetiracetam

Bij het gebruik van levetiracetam treden vaker gedragsproblemen op bij mensen met een verstandelijk beperking dan bij mensen zonder een verstandelijk beperking (23% versus 10%).

Er is geen directe relatie gevonden tussen de titratiesnelheid en het optreden van deze bijwerkingen.<sup>99</sup> klasse III Toch wordt aangeraden levetiracetam in een lage startdosis te geven en langzaam te titreren, wanneer er reeds sprake is van gedrags- of psychiatrische problematiek of een kans op het ontstaan ervan.<sup>100</sup> klasse III

Dit betekent dat bij mensen met een verstandelijke beperking vaker met een lagere dosis gestart dient te worden (bijvoorbeeld 2x250 mg per dag of lager). Bestaand ernstig probleemgedrag kan als relatieve contra-indicatie beschouwd worden voor levetiracetam.<sup>NVAVG werkgroep epilepsie, klasse III</sup>

#### Fenobarbital, fenytoïne, carbamazepine en valproïnezuur

Van de oudere anti-epileptica heeft fenobarbital de meest uitgesproken cognitieve bijwerkingen. Vooral het korte termijngeheugen en de intelligentie worden verminderd. Fenytoïne heeft eveneens negatief effect op het geheugen, de intelligentie, de aandacht en de mentale snelheid. Bij carbamazepine en valproïnezuur komen deze bijwerkingen in mindere mate voor.<sup>8</sup> klasse II

#### Clobazam en clonazepam

*Clobazam en clonazepam kunnen afhankelijk van de dosis sedatie, moeheid of agitatie veroorzaken.*

*In algemeenheid worden aan de meeste anti-epileptica in meer of mindere mate cognitieve bijwerkingen toegeschreven alsmede gedragsstoornissen en stemmingsstoornissen*

(Zie ook hoofdstuk 6.1. Controle behandeling, Bijwerkingen).

### 9.3 Anti-epileptica bij psychiatrische problematiek

Psychiatrische problematiek die al dan niet samenhang vertoont met epilepsie, kan in bepaalde gevallen behandeld worden met anti-epileptica.

Wanneer er aanwijzingen zijn voor een informatieverwerkingsstoornis op basis van onvoldoende arousal/alertheid bij oppositioneel en/of slecht stuurbaar gedrag en er daarnaast EEG-afwijkingen zijn zoals aspecifieke regulatiestoornissen, kan een anti-epilepticum voorgeschreven worden. De psychotrope anti-epileptica waarmee de meeste ervaring is opgedaan bij mensen met een verstandelijk beperking, zijn carbamazepine, valproaat en in mindere mate lamotrigine.

Stemmingslabiliteit, die zich uit in snelle stemmingswisselingen en het heftig uiten van emoties en (auto-)agressie. Bij een keuze voor farmacotherapie is een stemmingstabilisator de eerste keus en wel carbamazepine, valproaat of lamotrigine.<sup>101</sup>

Wanneer een bipolaire stoornis tegelijkertijd voorkomt met epilepsie, valt (mono)therapie met carbamazepine, valproaat, lamotrigine, of oxcarbazepine sterk te overwegen.<sup>102</sup> klasse III

### 9.4 Epileptogene psychofarmaca

Een aantal groepen psychofarmaca te weten antidepressiva, antipsychotica en stemmingstabilatoren wordt in de literatuur beschouwd als epileptogeen. Van clozapine, tricyclische antidepressiva en lithium is al lange tijd bekend, dat het gebruik ervan epileptische aanvallen kan induceren. In het algemeen is het risico op het optreden van epileptische aanvallen door de nieuwere psychofarmaca laag, zolang het doseren ervan verloopt volgens de voorschrijfadviezen. De nieuwere psychofarmaca worden als relatief veilig beschouwd bij personen met epilepsie.<sup>103</sup> klasse III

Aangezien het gebruik van psychofarmaca veel voorkomt bij de populatie met een verstandelijke beperking en de gevoeligheid voor epilepsie bij deze groep groot is, dient het risico van epileptogene effecten in acht genomen te worden.<sup>Werkgroep</sup>

epilepsie NVAVG, klasse III

## 10 Voorlichting en begeleiding

### 10.1 Observatie in de thuissituatie

Diagnostiek van epilepsie begint bij een goede observatie van de aanvallen. Observatie is ook nodig voor het vervolgen van het beloop van de epilepsie en het evalueren van een behandeling. Voor deze observatie is men aangewezen op de personen die zich het meest in de nabijheid van de patiënt ophouden, namelijk de verzorgers, begeleiders, partner medebewoners of ouders. Het is van belang dat deze personen weten waar ze op moeten letten, zorgvuldig waarnemen en rapporteren, zodat de arts de juiste conclusies kan trekken. Voor een goede observatie en rapportage zijn een aantal instrumenten van grote waarde.

- Een aanvalsbeschrijving (Bijlage I) helpt om te komen tot een eenduidige classificatie en codering van de aanvallen. De arts kan aan de hand van de beschrijving komen tot een classificatiecode waarna het formulier gebruikt kan worden als referentie voor het waarnemen van andere aanvallen.
- Een aanvalsregistratielijst (Bijlage II) is van nut om een goed overzicht te krijgen van de verschillende aanvallen, waarbij per regel kort en in codes de aard van de aanvallen beschreven kan worden.
- Een jaarkalender voor aanvalsregistratie (Bijlage III) is geschikt om een goede indruk te krijgen van het aanvalsbeloop op lagere termijn.
- Een schaal voor aanvalsernst (Bijlage IV) helpt bij het maken van onderscheid tussen de ernst van de verschillende aanvallen of aanvalstypen. De aanvalsernst is immers minstens zo bepalend voor het te volgen beleid als de aanvalsfrequentie.

Technische hulpmiddelen kunnen ook van dienst zijn bij nachtelijke observatie of bij het mede beoordelen van een aanval door een deskundige. Een akoestisch systeem is nuttig voor observatie van nachtelijke (gegeneraliseerde) aanvallen en als bewaking voor personen met epileptische aanvallen die mogelijk interventie behoeven, maar niet altijd afdoende.

In sommige gevallen is permanente camerabewaking nodig. Hierbij valt te denken aan aanvalsontregeling en het instellen op medicatie bij moeilijk instelbare epilepsie.

Een videocamera kan verder van nut zijn ter ondersteuning van de aanvalsbeschrijving van regelmatig voorkomende aanvallen, waarbij twijfel bestaat over de classificatie. Die kunnen worden opgenomen en getoond aan een arts voor verstandelijk gehandicapten of neuroloog.

Specifieke apparatuur om aanvallen te registreren is volop in ontwikkeling. De apparatuur die momenteel beschikbaar is zoals een bewegingsdetector in de vorm van een horloge en de epistrator die beweging in bed registreert, heeft zijn beperkingen. In individuele gevallen kan het echter van groot nut zijn. Informatie is in te winnen bij de grote epilepsiecentra als SEIN en Kempinhaege.

### 10.2 Leefregels

#### Beperkingen in het dagelijks leven bij epilepsie.

Bij het voorschrijven van leefregels worden zo min mogelijk beperkingen opgelegd. Leefregels moeten gebaseerd zijn op de inschatting van het individuele risico op ongevallen door een aanval. Daarnaast kan het vermijden van mogelijke provocatieve omstandigheden een rol spelen. Dit is in te schatten door de arts voor verstandelijk gehandicapten of neuroloog.

Aangezien personen met een verstandelijke beperking mogelijk de risico's op ongevallen niet kunnen overzien zullen beperkingen vaak opgelegd moeten worden om gevaar te voorkomen.

De arts voor verstandelijk gehandicapten of neuroloog dient de begeleider/wettelijk vertegenwoordiger te informeren over het individuele risicoprofiel van de patiënt. Meestal is de kans op ongevallen door een aanval klein. Het is aannemelijk dat de kans op verwondingen afhangt van het aanvalstype en de ernst van de aanval; gegeneraliseerde tonisch-klonische insulten en atone aanvallen zijn het meeste gevaarlijk. Ook kleinere aanvallen zijn niet zonder risico's. Voorts hangen de risico's samen met de activiteiten van de patiënt: diens motoriek, leeftijd werk en dagbesteding. Er bestaat een redelijke consensus over rationale beperkingen bij (actieve) epilepsie. Beperkingen worden meestal geadviseerd voor baden, zwemmen, klimmen en fietsen. Dagelijkse activiteiten, sport en inspanning hoeven in principe niet beperkt te worden. Beperkingen dienen in de loop van een behandeling regelmatig besproken te worden. Het aanvalspatroon en de omstandigheden kunnen wijzigen.

Omdat het voor professionele begeleiders lastig is om de verantwoordelijkheid ten aanzien van bepaalde risicovolle activiteiten te dragen zal in de praktijk de arts voor verstandelijk gehandicapten of neuroloog gevraagd worden om op ten minste ten aanzien van een aantal activiteiten leefregels vast te stellen, zonodig in samenspraak met begeleiders of wettelijk vertegenwoordiger. De meest voorkomende risicovolle activiteiten zijn zwemmen en baden. Verder zullen uiteraard individuele activiteiten besproken moeten worden.<sup>3</sup>

#### Voorzorgsmaatregelen bij baden

Het risico van baden is groot, omdat men niet actief is en men bij een aanval onder water kan glijden. Toezicht is vereist. Indien toezicht ontbreekt wordt er bijvoorkeur gedoucht.

Het is van belang een thermostaatkraan te gebruiken omdat tijdens een aanval de knop van de warme kraan te ver opengedraaid kan worden.

Bij gegeneraliseerde aanvallen minder dan een keer per maand of alleen absences of partieel complexe aanvallen moet men een zorgvuldige afweging maken met alle betrokkenen ten aanzien van risico's.

### Voorzorgsmaatregelen bij zwemmen

Zwemmen in zee of een natuurbad is niet aan te raden vanwege het ondoorzichtige water. De zwemmer mag niet te lang achter elkaar in het water blijven. Dobberen of uitrusten aan de waterkant moet vermeden worden omdat juist bij ontspanning na inspanning aanvallen kunnen optreden.

- Bij gegeneraliseerde aanvallen die regelmatig overdag optreden (bijvoorbeeld een keer per maand of vaker) wordt geadviseerd om niet te zwemmen in water waar men niet meer kan staan en om niet langer dan 20 minuten achter elkaar in het water te blijven. Eén op één begeleiding in het water op maximaal twee meter afstand is aangewezen. Het dragen van een (opvallende) badmuts wordt geadviseerd.
- Bij gegeneraliseerde aanvallen die minder dan een keer per maand voorkomen, of bij alleen absences of partieel complexe aanvallen is het advies alleen te zwemmen in ondiep water met een begeleider aan de kant of in het water. Zwemmen in diep water is alleen aan te raden indien er een begeleider meegaat in het water, die redend kan zwemmen.

De eisen die aan een begeleider gesteld moeten worden zijn dat deze op de hoogte moet zijn van het type aanvallen en moet weten wat te doen bij een aanval. De begeleider moet in zwemkleding aan de kant of in het water zijn en moet de zwemmer continu in het oog houden.

Indien de zwemmer langer dan een jaar aanvalsvrij is of uitsluitend nachtelijk aanvallen heeft spreekt het voor zich dat de voorzorgsmaatregelen minder streng moeten zijn. Er zal dan een individuele afweging gemaakt moeten worden over de te nemen voorzorgsmaatregelen.<sup>104</sup>

### Hulpmiddelen

In individuele gevallen kunnen hulpmiddelen of beschermende maatregelen nodig zijn. Een valhelm of eventueel een gebitsbeschermer kan bij atone aanvallen nodig zijn om herhaald optreden van letsel te voorkomen. Een gebruik van een doorademkussen kan in bepaalde gevallen overwogen worden, hoewel verstikking in het kussen zelden voorkomt. Bij de inrichting van de woning dient rekening gehouden te worden met mogelijke verwonding die bij bepaalde aanvallen kunnen optreden. Zo kan een inductie kookplaat te verkiezen zijn boven open vuur, een thermostaatkraan is veiliger dan een mengkraan, meubels met afgeronde hoeken zijn veiliger dan meubels met scherpe hoeken. Radiatoren kunnen het beste afgeschermd worden. Bij het gebruikmaken van een opblaasbadje kan continu toezicht nodig zijn. Elektrische apparaten zullen steeds op hun veiligheid voor de betrokkene beoordeeld moeten worden voor ze aangeschaft worden voor de woning.

### Reizen

Bij het voorkomen van frequente aanvallen zullen zorgvuldig risicoafwegingen moeten worden gemaakt tijdens reizen. Beoordeeld moet worden of de betrokkene alleen mee kan rijden in een auto of taxi met alleen een chauffeur, of dat er

een extra begeleider mee moet om hulp te verlenen bij een aanval. Er moet in elk geval voldoende extra medicatie mee, inclusief coupeermedicatie. Een medische informatiebrief of SOS-talisman is nodig. Bij buitenlandse reizen moet nagegaan worden of er in noodsituaties voldoende medische voorzieningen in de omgeving zijn.

### Zwangerschap

Er is voor gekozen het onderwerp zwangerschap en epilepsie niet op te nemen in deze richtlijnen, aangezien dit relatief weinig aan de orde is in de zorg voor mensen met een verstandelijk beperking. Wanneer er wel sprake is van zwangerschap bij een cliënt met epilepsie zal intensieve controle en begeleiding door de AVG in nauwe samenwerking met neuroloog en gynaecoloog van belang zijn.

### Scholing en instructie

Instructie en scholing van de ouders, verzorgers of professionele begeleiders op het gebied van epilepsie is gewenst. Instructie is nodig voor een juist en consequent gebruik van de formulieren, het juist handelen bij een aanval en het toedienen van medicatie om aanvallen te couperen. Scholing is nodig om:

- de aanvalstypen te leren waarnemen en beschrijven,
- de risico's van epilepsie te leren kennen en de nodige voorzorgsmaatregelen te treffen zonder dat dit leidt tot overbescherming van de patiënt,
- te weten hoe te handelen bij een (dreigende) status epilepticus.

De arts voor verstandelijk gehandicapten zou een taak kunnen hebben in het verzorgen of initiëren van scholing en instructie.

Geschikt onderwijs en informatiemateriaal is verkrijgbaar bij het Nationaal Epilepsiefonds (folders, DVD).

Via de website [www.epilepsiefonds.nl](http://www.epilepsiefonds.nl) is dit materiaal te bestellen of te downloaden.

Een checklist behoeftebepaling, is een hulpmiddel om te beoordelen wat de lacunes aan kennis en ervaring zijn op het gebied van epilepsie zijn. Hierdoor wordt duidelijk wat de behoefte is aan instructie en scholing.

## Checklist kennis en vaardigheden bij begeleiden epilepsie

### Kennis

- Globale kennis over epilepsie en epilepsievormen
- Globale kennis van anti-epileptica, bijwerkingen en intoxicaties
- Globale kennis over diagnostiek (EEG, MRI)
- Kennis van de aanvalstypen en het herkennen ervan.
- Kennis van aanvalsbeloop van verschillende aanvalstypen
- Kennis van risico's van epilepsie en van bijbehorende leefregels

### Vaardigheden

#### Algemeen:

- Instructie maken aanvalsbeschrijving, aanvalsregistratie bijhouden
- Weten hoe te handelen tijdens en na een aanval
- Handelwijze kennen bij een (dreigende) status epilepticus
- Toedienen van diazepam per rectiole

#### Individuele gevallen:

- Toedienen van midazolam neusspray
- Toedienen van clonazepam of midazolam via wangslimvlies
- Toedienen midazolam intramusculair

## 11 Afkortingen

### Anti-epileptica

<u>Afkorting</u>	<u>Generieke naam</u>	<u>Handelsnaam</u> <sup>®</sup>
	pregabaline	Lyrica <sup>®</sup>
PPF	propofol	Diprivan <sup>®</sup>
AZM	acetazolamide	Diamox <sup>®</sup>
CBZ	carbamazepine	Tegretol <sup>®</sup> , Carbymal <sup>®</sup>
CLB	clobazam	Frisium <sup>®</sup>
CZP	clonazepam	Rivotril <sup>®</sup>
DZP	diazepam	Valium <sup>®</sup> , Stesolid <sup>®</sup>
ESM	ethosuximide	Ethymal <sup>®</sup> , Zarontin <sup>®</sup>
FBM	felbamaat	Taloxa <sup>®</sup>
GBP	gabapentine	Neurontin <sup>®</sup>
LEV	levetiracetam	Keppra <sup>®</sup>
LTG	lamotrigine	Lamictal <sup>®</sup>
LZP	lorazepam	Temesta <sup>®</sup>
MDZ	midazolam	Dormicum <sup>®</sup>
NZP	nitrazepam	Mogadon <sup>®</sup>
OCBZ	oxcarbazepine	Trileptal <sup>®</sup>
PB	fenobarbital	
PHT	fenytoïne	Diphantoïne Z <sup>®</sup>
PRM	primidon	Mysoline <sup>®</sup>
TGB	tiagabine	Gabitril <sup>®</sup>
TPM	topiramaat	Topamax <sup>®</sup>
VGB	vigabatrine	Sabril <sup>®</sup>
VPA	valproaat	Depakine <sup>®</sup> , Convulex <sup>®</sup> , Propymal <sup>®</sup> , Orfiril <sup>®</sup>
ZON	zonisamide	Zonegran <sup>®</sup>

### Overige afkortingen

AEDs	anti-epileptic drugs, anti-epileptica
AVG	arts voor verstandelijk gehandicapten
CPSE	complex partiële status epilepticus
CSE	convulsieve status epilepticus
ESES	elektrische status epilepticus tijdens slaap
EVN	Epilepsie Vereniging Nederland
IASSID	International Association for the Scientific Study of Intellectual Disabilities
ICIDH-2	International Classification of Functioning, Disability and Health
ILAE	International League Against Epilepsy
LOMEDS	late onset myoclonic epilepsy in Downsyndrome
NCSE	niet-convulsieve status epilepticus
NEF	Nationaal Epilepsie Fonds
NFLE	nightly frontal lobe epilepsy
NVAVG	Nederlandse Vereniging van Artsen voor Verstandelijk Gehandicapten
NVvN	Nederlandse Vereniging voor Neurologie
PPEA	psychogene pseudo-epileptische aanval
SUDEP	sudden unexplained/unexpected death in epilepsy

## Referenties

- 1 Van Rijswoud R. Epilepsie bij mentale retardatie, richtlijnen voor diagnostiek en behandeling. NVAZ, 1995.
- 2 Kerr M, Clinical guidelines for the management of epilepsy in adults with an intellectual disability. *Seizure* 2001;10:401-9.
- 3 Werkgroep Richtlijnen epilepsie. Richtlijnen Diagnostiek en Behandeling van Epilepsie. Herzene tweede versie. Nederlandse vereniging voor neurologie, 2006.
- 4 College voor Huisartsgeneeskunde en Verpleeghuisgeneeskunde. Besluit medische zorg voor verstandelijk gehandicapten, 15 april 2004.
- 5 McDermott S. Prevalence of Epilepsy in Adults with Mental Retardation and Related Disabilities in Primary Care. *American Journal on Mental Retardation* 2005;1:48-56.
- 6 Uijl SG, Uiterwaal CSMP, Aldenkamp AP. A cross-sectional study of subjective complaints in patients with epilepsy who seem to be well-controlled with anti-epileptic drugs. *Seizure* 2006;15:242-8.
- 7 Harbord MG. Significant anti-convulsant side effects in children and adolescents. *Journal of Clinical Neuroscience* 2000;7(3):213-6.
- 8 Aldenkamp AP. Effects of Antiepileptic Drugs on Cognition. *Epilepsia* 2001;42(suppl 1):46-9.
- 9 Morgan CL, Baxter H, Kerr MP. Prevalence of Epilepsy and Associated Health Service Utilization and Mortality. *American Journal on Mental Retardation*. doi: 10.1352/0895-8017(2003)108<293:POEAAH.
- 10 Schroyensteen Lantman van-de Valk HMJ, Akker van den M, Maaskant MA. Prevalence and incidence of health problems in people with intellectual disability. *Journal of Intellectual Disability Research* 1997;41:42-51.
- 11 McGrother CW, Bhaumik S, Thorp CF, Hauck A, Branford D, Watson JM. Epilepsy in adults with intellectual disabilities: Prevalence, associations and service implications. *Seizure* 2006;6:376-86.
- 12 Huber B, Hauser I, Horstmann V, Jokeit G, Liem S, Meinert T, Robertson E, Schorlemmer H, Wagner W, Seidel M. Seizure freedom with different therapeutic regimens in intellectually disabled epileptic patients. *Seizure* 2005;14:381-6.
- 13 Lawn ND, Bamlet WR, Radhakrishnan K, O'Brien PC, So EL. Injuries due to seizures in persons with epilepsy: a population-based study. *Neurology* 2004;63:1565-70.
- 14 Tellez-Senteno JF, Hernandez L, Wiebe S. Sudden unexpected death in epilepsy: Evidence based analysis of incidence and risk factors. *Epilepsy Research* 2005;65:101-15.
- 15 Walczak TS, Leppik IE, D'Amelio M. Incidence and risk factors in sudden unexpected death in epilepsy. *Neurology* 2001;56:519-25.
- 16 McKee JR, Bodfish JW. Sudden Unexpected Death in Epilepsy in Adults with Mental Retardation. *American Journal on Mental Retardation* 2000;4:229-35.
- 17 Langan I, Nashef L, Sander JW. Case control study of SUDEP. *Neurology* 2005;64:1131-3.
- 18 Scheepers M, Kerr M. Epilepsy and behaviour *Curr Opin Neurol* 2003;16(2):183-7.
- 19 Piazzini A, Canger R. Depression and anxiety in patients with epilepsy. *Epilepsia* 2001;42(suppl 1):29-31.
- 20 Alper K, Devinsky O, Westbrook L, et al. Premorbid psychiatric risk factors for postictal psychosis. *Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neuroscience* 2001; 13:492-9.
- 21 Adachi N, Onuma T, Tsunekatsu H, et al. Frequency and age-related variables in interictal psychosis in localisation related epilepsy. *Epilepsy Research* 2002;48:25-31.
- 22 Duncan JS. Imaging and epilepsy. *Brain* 1997;120(Pt2):p.339-77.
- 23 ILEA Commission report. Recommendations for neuroimaging of patients with Epilepsie. *Epilepsia* 1997;38(11):1255-6.
- 24 McVicker RW, Shanks OE, McClelland RJ. Prevalence and associated features of epilepsy in adults with Down's syndrome *Br J Psychiatry* 1994;(4):528-32.
- 25 Van Allen MI, Fung J, Jurenka SB. Health care concerns and guidelines for adults with Down syndrome. *Am J Med Genet* 1999;89(2):100-10.
- 26 Menendez M, Down syndrome. Alzheimer's disease and seizures. *Review. Brain Dev* 2005;27(4):246-52.
- 27 Hill DA, Gridley G, Cnattingius S, Mellemejaer L, Linet M, Adami HO, Olsen JH, Nyren O, Fraumeni JF. Mortality and cancer incidence among individuals with Down syndrome. *Arch Intern Med* 2003;24;(6):705-11.
- 28 Puri BK, Ho KW, Singh I. Age of seizure onset in adults with Down's syndrome. *Int J Clin Pract* 2001 Sep;55(7):442-4.
- 29 Collacott RA. Epilepsy, dementia and adaptive behaviour in Down's syndrome. *Intellect Disabil Res* 1993 Apr;37 (Pt 2):153-60.
- 30 Glaze DG. Neurophysiology of Rett syndrome. *Ment Retard Dev Disabil Res Rev* 2002;8(2):66-71.
- 31 Valente KD, Koiffmann CP, Fridman C, Varella M, Kok F, Andrade JQ, Grossmann RM, Marques-Dias MJ. Epilepsy in patients with Angelman syndrome caused by deletion of the chromosome 15q11-13. *Arch Neurol* 2006 Jan;63(1):122-8.
- 32 ILEA, Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy. Proposal for revised classification of epilepsies and epileptic syndromes. *Epilepsia* 1989;30:389-99.
- 33 WHO: International Classification of Impairment. Disability and Handicap. 1980.
- 34 Kumada T et al. Multi-institutional study on the correlation between chromosomal abnormalities and epilepsy. *Brain Dev* 2005;27(2):127-34.
- 35 Bahi-Buisson N, Ville D, Eisermann M, Plouin P, Kaminska A, Chiron C. Epilepsy in chromosome aberrations. *Arch Pediatr* 2005 Apr;12(4):449-58.
- 36 Zou YS, Van Dyke DL, Thorland EC, Chhabra HS, Michels VV, Keefe JG, Lega MA, Feely MA, Uphoff TS, Jalal SM. Mosaic ring 20 with no detectable deletion by FISH analysis: Characteristic seizure disorder and literature review. *Am J Med Genet A* 2006;140(15):1696-706.
- 37 Laan LA, Renier WO, Arts WF, et al. Evolution of epilepsy and EEG findings in Angelman syndrome. *Epilepsia* 1997;38(2):195-9.
- 38 Uemura N, et al. Evolution of seizures and electroencephalographical findings in 23 cases of deletion type Angelman. *Brain Dev* 2005;27(5):383-5.
- 39 Laan LA et al. The diagnostic value of the EEG in Angelman and Rett syndrome at young age. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1998 May;106(5):404-8.
- 40 Kuenzle C et al. Adverse effects of vigabatrin in Angelman syndrome *Epilepsia* 1998;39(11):1213-5.
- 41 Arvio M. Syndromes with intellectual disability and epileptic encephalopathias. (in Finnish) *Suomen Lääkärilehti* 2007.
- 42 Stafstrom CE. Epilepsy in Down syndrome: clinical aspects and possible mechanisms. *Am J Ment Retard* 1993;98(Suppl):12-26.
- 43 Johannsen P, Christensen JE, Goldstein H, Nielsen VK, Mai J. Epilepsy in Down syndrome - prevalence in three age groups. *Seizure* 1996;5:121-5.
- 44 Pueschel SM, Louis S, McKnight P. Seizure disorders in Down syndrome. *Arch Neurol* 1991;48:318-20.
- 45 Pearson E, Lenn NJ, Cail WS. Moyamoya and other causes of stroke in patients with Down syndrome. *Pediatr Neurol* 1985;1:174-9.
- 46 Erguven M, Devenci M, Turgut T. Moyamoya disease and Down syndrome. *Indian J Pediatr* 2005;72:697-9.
- 47 Visser FE, Aldenkamp AP, van Huffelen AC, Kuilman M, Overweg J, van Wijk J. Prospective study of the prevalence of Alzheimer-type dementia in institutionalized individuals with Down syndrome. *Am J Ment Retard* 1997;101(4):400-12.
- 48 Pinter JD, Eliez S, Schmitt JE, Capone GT, Reiss AL. Neuroanatomy of Down's syndrome: a high-resolution MRI study. *Am J Psychiatry* 2001;158:1659-65.
- 49 Roger J, Bureau M, Dravet C. (eds.) *Epileptic syndromes in infancy, childhood and adolescence*. 2.edition. London, Paris, Rome: John Libbey, 1992.
- 50 Silva ML, Cieuta C, Guerrini R, Plouin P, Livet MO, Dulac O. Early clinical and EEG features of infantile spasms in Down syndrome. *Epilepsia* 1996;37:977-82.
- 51 Le Berre C, Journel H, Lucas J. L'epilepsie chez le trisomique 21. *Ann Pediatr* 1986;33:579-85.
- 52 Stafstrom CE. Infantile spasms in children with Down syndrome. *Developmental medicine and child neurology* 1994;36(7):576-85.
- 53 Nabbot R, Melki I, Gerbaka B, Dulac O, Akatcherian C. Infantile spasms in Down syndrome: Good response to a short course of vigabatrin. *Epilepsia* 2001;42:1583-9.
- 54 Eisermann MM, DeLaRaillere A, Dellatolas G, Tozzi E, Nabbot R, Dulac O, Chiron C. Infantile spasms in Down syndrome-effects of delayed anticonvulsive treatment. *Epilepsy Res* 2003;55:21-7.
- 55 Goldberg-Stern H. Seizure frequency and characteristics in children with Down syndrome. *Brain & development*. 2001;23(6):375-8.
- 56 Arvio M, Sillanpaa M. Topiramate in long-term treatment of epilepsy in the intellectually disabled. *J Intellect Disabil Res* 2005 Mar;49(Pt 3):183-9.
- 57 Sabaratnam M, Vroegop PG, Gangadharan SK. Epilepsy and EEG findings in 18 males with fragile X syndrome. *Seizure* 2001;1:60-3.
- 58 Wisniewski KE, Segan SM, Miezieski CM, Sersen EA, Rudelli RD. The Fra(X) syndrome: neurological, electrophysiological, and neuropathological abnormalities. *American Journal of Medical Genetics* 1991;38:476-80.
- 59 Dobyns WB, Curry CJR, Hoyme HE, Turlington L, Ledbetter DH. Clinical and Molecular Diagnosis of Miller-Dieker Syndrome. *American Journal of Human Genetics* 1991;48:584-94.
- 60 Schinzel A, Niedrist D. Chromosome imbalances associated with epilepsy. *American Journal of Medical Genetics* 2001;106:110-24.
- 61 Singh R, McKinlay Gardner RJ, Crossland KM, Epilepsy IE, Berkovic SF. Chromosomal Abnormalities and Epilepsy: A Review for Clinicians and Gene Hunters. *Epilepsia* 2002;43:127-40.
- 62 Slavotinek A, Shaffer LG, Shapiro SK. Monosomy 1p36. *Journal of Medical Genetics* 1999;36:657-63.
- 63 Shapiro SK, McCaskill C, Northrup H, Spikes AS, Elder FFB, Reid Sutton V, Korenberg JR, Greenberg F and Shaffer LG. Chromosome 1p36 Deletions: The Clinical Phenotype and Molecular Characterization of a Common Newly Delineated Syndrome. *American Journal of Human Genetics* 1997;61:642-50.
- 64 Kurosawa K, Kawame H, Okamoto N, Ochiai Y, Akatsuka A, Kobayashi M, Shimohira M, Mizuno S, Wada K, Fukushima Y, Kawawaki H, Yamamoto T, Masuno M, Imaizumi K, Kuroki Y. Epilepsy and neurological findings in 11 individuals with 1p36 deletion syndrome. *Brain & Development* 2005;27:378-82.
- 65 Steffenburg U, Hagberg G, Hagberg B. Epilepsy in a representative series of Rett syndrome. *Acta Paediatr* 2001 Jan;90(1):34-9.
- 66 Huppke P, Kohler K, Brockmann K, Stettner GM, Gartner J. Treatment of epilepsy in Rett syndrome. *Eur J Paediatr Neurol* 2007;11(1):10-6. Epub 2006 Dec 18.
- 67 Goyal M, O'Riordan MA, Wiznitzer M. Effect of topiramate on seizures and respiratory dysrhythmia in Rett syndrome. *J Child Neurol* 2004 Aug;19(8):588-91.
- 68 Thiele EA. Managing epilepsy in tuberous sclerosis complex. *Journal of child neurology*. 2004 Sep;19(9):680-6.
- 69 Curatolo P. Current management for epilepsy in tuberous sclerosis complex. *Current opinion in neurology*. 2006 Apr;19(2):119-23.
- 70 Sgro V, et al. 4p(-) syndrome: a chromosomal disorder associated with an particular EEG pattern. *Epilepsia* 1995 Dec;36(12):1206-14.
- 71 Kagitani-Shimono K. Epilepsy in Wolf-Hirschhorn syndrome (4p-). *Epilepsia* 2005 Jan;46(1):150.
- 72 Kwong KL, Wong SN, So KT. Epilepsy in children with cerebral palsy. *Pediatric Neurology* 1998;19:31-6.
- 73 Gururaj AK, Sztrihai L, Bener A, Dawodu A, Eapen V. Epilepsy in children with cerebral palsy. *Seizure* 2003;12:110-4.
- 74 Hadjipanayis A, Hadjichristodoulou C, Youroukos S. Epilepsy in patients with cerebral palsy. *Developmental Medicine and Child Neurology* 1997;39:659-63.
- 75 Haan GJ, Suijkerbuijk G. Epilepsie en Medicijnen. Houten: Nationaal Epilepsiefonds, 2006.
- 76 Kinjo M, Bone mineral density in subjects using central nervous system-active medications. *The American Journal of Medicine* 2005;118:1414.e7-1414.e12.

- 77 Ray JG, Papaioannou A, Ioannidis G, Adachi JD. Anticonvulsant drug use and low bone mass in adults with neurodevelopmental disorders. *OJM* 2002;95(4):219-23.
- 78 Van Loenen AC. (Hoofdredacteur) *Farmacotherapeutisch Kompas*. Amstelveen: Commissie Farmaceutische Hulp van het College voor zorgverzekeringen, 2006.
- 80 Chamberlain JM, Altieri MA, Futterman C, Young GM, Ochenschlager DW, Waisman Y. A prospective, randomized study comparing intramuscular midazolam with intravenous diazepam for the treatment of seizures in children. *Pediatr Emerg Care* 1997;13(2):92-4.
- 81 Hanley DF Jr, Pozo M. Treatment of status epilepticus with midazolam in the critical care setting. *Int J Clin Pract* 2000;54:30-5.
- 82 Lahat E, Goldman M, Barr J, Eshel G, Berkovitch M. Intranasal midazolam for childhood seizures. *Lancet* 1998;22;352(9128):620.
- 83 Bhattacharyya M, Kalra V, Gulati S. Intranasal Midazolam vs Rectal Diazepam in Acute Childhood Seizures. *Pediatric Neurology* 2006;5:355-9.
- 84 Mahmoudian T, Zadeh MM. Comparison of intranasal midazolam with intravenous diazepam for treating acute seizures in children. *Epilepsy and Behaviour* 2004;5:253-5.
- 85 Scheepers M, Scheepers B, Clarke M, Comish S, Ibitoye M. Is intranasal midazolam an effective rescue medication in adolescents and adults with severe epilepsy? *Seizure* 2000;9:417-22.
- 86 Kyrkou M, Harbord M, Kyrkou N, Kay D, Coulthard K. Community use of intranasal midazolam for managing prolonged seizures. *Journal of Intellectual & Developmental Disability* 2006;31:131-8.
- 87 Wilson MT, Macleod S, O'Regan ME. Nasal/buccal midazolam use in the community. *Arch Dis Child* 2004;89:50-1.
- 88 Bennett HS, Dunlop T, Ziring P. Reduction of polypharmacy for epilepsy in an institution for the retarded. *Dev Med Child Neurol* 1983 Dec;25(6):735-7.
- 89 Fischbacher E. Effect of reduction of anticonvulsants on wellbeing. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1982 Aug 7;285(6339):423-4.
- 90 Specchio LM, Beghi E. Should antiepileptic drugs be withdrawn in seizure-free patients? *CNS Drugs* 2004;18(4):201-12.
- 91 Marcus JC. Stopping antiepileptic therapy in mentally-retarded, epileptic children. *Neuropediatrics* 1998;29(1):26-8.
- 92 Alvarez N. Discontinuance of antiepileptic medications in patients with developmental disability and diagnosis of epilepsy. *Am J Ment Retard* 1989;94(2):118.
- 93 Duncan JS. Modern treatment strategies for patients with epilepsy: a review. *J R Soc Med* 1991 Mar;84(3):159-62.
- 94 Paolicchi JM. The spectrum of nonepileptic events in children. *Epilepsia*. 2002;43 (suppl 3):60-4.
- 95 Schmitz B. Effects of antiepileptic drugs on mood and behavior. *Epilepsia* 2006;47 (suppl)2:28-33.
- 96 Kanner AM et al. A past psychiatric history may be a risk factor for topiramate-related psychiatric and cognitive adverse events. *Epilepsy & Behavior* 2003;4:548-52.
- 97 Arzimanoglou AA, Dunas C. Multicentre clinical evaluation of vigabatrin (Sabril®) in mild to moderate partial epilepsies. *Seizure* 1997;6:225-31.
- 98 Ettinger AB et al. Positive and negative psychotropic effects of lamotrigine in patients with epilepsy and mental retardation. *Epilepsia* 1998 Aug;39(8):874-7.
- 99 Mula M, Trimble MR, Sander JW. Psychiatric adverse events in patients with epilepsy and learning disabilities taking levetiracetam. *Seizure* 2004;13(1):55-7.
- 100 White JR et al. Discontinuation of levetiracetam because of behavioral side effects: a case-control study. *Neurology* 2003;61(9):1218-21.
- 101 Voorschrijven van psychofarmaca bij mensen met een verstandelijke beperking. NVAVG, 2007.
- 102 Salpekar JA et al. Clinical experience with anticonvulsant medication in pediatric epilepsy and comorbid bipolar spectrum disorder. *Epilepsy & Behaviour* 2006;9(2):327-34.
- 103 Lee KC et al. Risk of seizures associated with psychotropic medications: emphasis on new drugs and new findings. *Expert Opinion on Drug Safety* 2003;May;2(3):233-47.
- 104 Sonnen AEH. *Epilepsie bij verstandelijk gehandicapt*. Houten: Nationaal Epilepsie Fonds, 1999.

## Bijlage I Aanvalsbeschrijving

Naam:.....	Aanval waargenomen en beschreven door: .....
Geboortedatum:.....	Datum en tijdstip van de aanval: ...../...../20..... , .....:..... uur
Adres: .....	

- Waar trad de aanval op?
- Merkte u dat er een aanval aankwam en hoe?
- Voelde de cliënt dat er een aanval aankwam en hoe?
- Waar was de cliënt mee bezig toen de aanval begon? Waren er provocerende factoren?
- Hoe begon de aanval?
- Beschrijf het verdere beloop van de aanval:
- Hoe zagen de ogen eruit?  
Gedraaid naar links, rechts, boven?  
Wijde of nauwe pupillen?  
Dichtgeknepen?
- Is de pols opgenomen? Zo ja hoe was die: niet voelbaar/snel/traag/onregelmatig?
- Eventueel gemeten frequentie:
- Hoe was het bewustzijn?  
normaal/licht verlaagd/sterk verlaagd/totale bewusteloosheid/verminderd aanspreekbaar/niet aanspreekbaar
- Hoe was de gelaatskleur? normaal/blauw/rood/wit?
- Was er sprake van incontinentie? ja/nee?
- Was er sprake van een tongbeet of bloed bij speeksel? Ja/nee
- Hoe was de ademhaling tijdens de aanval?  
o En na de aanval?
- Toestand na de aanval:
- Duur van de eigenlijke aanval (eventuele slaapfase niet meegerekend):
- Hoe lang duurde het voordat de cliënt weer bijgekomen was (eventuele slaapfase wel meegerekend)
- Welke eventuele verwondingen zijn er opgetreden?
- Welke maatregelen zijn er tijdens of na de aanval genomen?  
(medicatie, veiligheidsmaatregelen)
- Zag de aanval eruit als een epileptische aanval? Ja/nee/weet niet
- Classificatie (in te vullen door AVG of neuroloog):

Gebaseerd op: Sonnen AEH. Epilepsie bij verstandelijk gehandicapten. Houten: Nationaal Epilepsie Fonds 1999.<sup>102</sup> en op de aanvalskalender in gebruik bij SEIN.



# Bijlage III Aanvalskalender

Naam:..... Geboorte datum:..... Adres:.....

## Aanvalscodes (uitsluitend deze gebruiken)

<b>G=</b>	<b>Grote aanval = (secundair) gegeneraliseerde aanval = tonisch-klonische aanval</b>
<b>K=</b>	<b>Komplexe partiele aanval=automatische bewegingen (=smakken, friemelen, wegdraaien ogen) bewustzijn deels intact</b>
<b>E=</b>	<b>Eenvoudige partiele aanval = Kleine aanval afkomstig in een klein hersengebied: een spierbeweging, een sensatie, een waarneming (geluid, lichtflitsen of geur) een aura (raar gevoel in bovenbuik dat opstijgt naar het hoofd)</b>
<b>M=</b>	<b>Myoklonische aanval: kortdurende symmetrische schokken van armen en/of benen, bewustzijn is niet of niet waarneembaar gestoord</b>
<b>C=</b>	<b>Klonische aanval: ritmische schokken van het hele lichaam eindigend in algehele verslapping (zeldzaam)</b>
<b>T=</b>	<b>Tonische aanval: stijfkramp, algemene verstijving van de spieren, duur enkele seconden tot halve minuut</b>
<b>V=</b>	<b>Valaanval: neervallen en meteen weer opstaan (= atone aanval: als een zoutzak in elkaar zakken, grote kans op verwonding)</b>
<b>A=</b>	<b>Absence, kortdurende bewustzijnsdaling zonder schokken die korter duurt dan 1 minuut</b>
<b>?=</b>	<b>niet waargenomen aanval ( vermoeden van aanval, bijvoorbeeld door onbegrepen sufheid. Vermeld hierbij steeds waarom aan een aanval gedacht wordt (geluid, incontinentie vermoedelijk door aanval, onbegrepen sufheid)</b>
<b>F=</b>	<b>Functionele aanval of niet-epileptische aanval (=PPEA psychogene pseudo-epileptische aanval)</b>

20....	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15
<b>Jan.</b> •															
<b>o</b>															
<b>Feb.</b> •															
<b>o</b>															
<b>Maart</b> •															
<b>o</b>															
<b>April</b> •															
<b>o</b>															
<b>Mei</b> •															
<b>o</b>															
<b>Juni</b> •															
<b>o</b>															
<b>Juli</b> •															
<b>o</b>															
<b>Aug.</b> •															
<b>o</b>															
<b>Sept.</b> •															
<b>o</b>															
<b>Okt.</b> •															
<b>o</b>															
<b>Nov.</b> •															
<b>o</b>															
<b>Dec.</b> •															
<b>o</b>															

•=slaaptoestand o= waaktoestand





## Bijlage IV Schaal voor aanvalsernst

### Schaal voor aanvalsernst

In te vullen per aanval of per aanvalstype

Naam: .....		Datum beschreven aanval: .....			
geboortedatum: .....		of			
Adres: .....		Periode van voorkomen beschreven aanvalstype:			
AVG : .....		..... tot .....			
Verschijnselen bij de aanval		Nooit/nee	Vaak/enigszins	Altijd/ja	Score
Aanvalscodes: <input type="text"/>					
• bewustzijnsstoornis		0	1/2	1	
• aura		1	1/2	0	
• vallen		0	2	4	
• laten vallen van voorwerpen		0	2	4	
• incontinentie		0	4	8	
• automatismen licht (kauwen, smakken, friemelen)		0	2	4	
• automatismen ernstig (schreeuwen, uitkleden, rennen, slaan)		0	6	12	
• stijfkramp of schudkramp		0	6	12	
• letsel		0	10	20	
Duur van de aanval		Gemiddeld			Score
• <10 sec		0			
• 10-60 sec		1			
• 1-10 min		4			
• >10 min		16			
Hersteltijd vanaf de aanval		Gemiddeld			Score
• >10 min		0			
• 1-10 min		5			
• 10-30 min		20			
• 30-60 min		30			
• 1-3 uur		50			
• > 3uur		100			
Totaal					
Alleen aanvallen in de slaap: halveer de score Als alle scores nul zijn: geldt als score 1					

Gebaseerd op: Sonnen AEH. Epilepsie bij verstandelijk gehandicapten. Houten: Nationaal Epilepsie Fonds 1999<sup>102</sup> en op de aanvalskalender in gebruikt bij SEIN.

## **Bijlage V Classificatie epilepsie aanvallen**

Overgenomen uit de NVvN richtlijn.<sup>3</sup>

### **Partiële aanvallen**

- Eenvoudige partiële aanval
  - o Motorische verschijnselen
  - o Somatosensorische of specieel sensorische verschijnselen
  - o Autonome verschijnselen
  - o Hogere functie / psychische verschijnselen
- Complex partiële aanval
- Partieel, overgaand in gegeneraliseerd

### **Gegeneraliseerde aanvallen**

- Absences
- Myoklonische aanvallen
- Klonische aanvallen
- Tonische aanvallen
- Tonisch-klonische aanvallen
- Atone of valaanvallen

### **Niet geclassificeerde aanvallen**

*Let op: Het ene aanvalstype kan overgaan in een ander aanvalstype.*

## Bijlage VI Classificatie epilepsiesyndromen

Overgenomen uit de NVvN richtlijn.<sup>3</sup>

### 1 Lokalisatie-gebonden vormen van epilepsie

- 1.1 Idiopathisch
  - 1.1.a Benigne kinderepilepsie met centro-temporale 'spikes'
  - 1.1.b Kinderepilepsie met occipitale paroxismen
  - 1.1.c Primaire leesepilepsie
- 1.2 Symptomatisch
  - 1.2.a Chronische progressieve epilepsia partialis continua (Kojewnikow)
  - 1.2.b Syndromen gekarakteriseerd door specifieke aanvalsprovocatie
  - 1.2.c Overige
- 1.3.a Waarschijnlijk symptomatisch (cryptogeen)

### 2 Gegeneraliseerde vormen van epilepsie

- 2.1 Idiopathisch (leeftijdsgebonden)
  - 2.1.a Benigne neonatale familiale convulsies
  - 2.1.b Benigne neonatale convulsies
  - 2.1.c Benigne myoklonische epilepsie in de vroege jeugd
  - 2.1.d Kinder absence epilepsie
  - 2.1.e Juveniele absence epilepsie
  - 2.1.f Juveniele myoklonische epilepsie
  - 2.1.g Epilepsie met gegeneraliseerde tonisch-klonische insulten bij het ontwaken
  - 2.1.h Andere gegeneraliseerde idiopathische epilepsie
  - 2.1.i Epilepsie met aanvallen die op specifieke wijze worden geprovoceerd
- 2.2 Waarschijnlijk symptomatisch (cryptogeen) of laat symptomatisch
  - 2.2.a Syndroom van West
  - 2.2.b Syndroom van Lennox-Gastaut
  - 2.2.c Epilepsie met myoklonische a-statische aanvallen
  - 2.2.d Epilepsie met myoklonische absences
- 2.3 Symptomatisch
  - 2.3.a Vroege myoklonische encefalopathie
  - 2.3.b Vroege infantiele epileptische encefalopathie met 'suppression bursts' (Ohtahara)
  - 2.3.c Andere symptomatische gegeneraliseerde epilepsie
  - 2.3.d Specifieke syndromen

### 3 Epilepsie waarvan gegeneraliseerde of lokalisatiegebonden aard niet bepaald is

- 3.1 Met zowel gegeneraliseerde als focale aanvalstypes
  - 3.1.a Neonatale aanvallen
  - 3.1.b Ernstige myoklonische epilepsie in de vroege jeugd
  - 3.1.c Epilepsie met continue 'spike-waves' tijdens de 'slow wave' slaap
  - 3.1.d Verworven epileptische afasie (Syndroom van Landau-Kleffner)
  - 3.1.e Andere onbepaalde epilepsie
- 3.2 Aanvalstypes niet te classificeren op grond van gegeneraliseerde of focale kenmerken (klinisch, noch met behulp van het EEG)

### 4 Speciale syndromen

- 4.1 Situatie-gebonden aanvallen:
  - 4.1a Koortsconvulsies
  - 4.1.b Aanvallen die uitsluitend optreden tijdens een acute metabole stoornis of intoxicatie
  - 4.1.c Ander situatie gebonden aanvallen
- 4.2.a Geïsoleerde aanvallen of geïsoleerde status epilepticus



## Bijlage VIII Kenmerken van de meest gebruikte anti-epileptica

Overgenomen uit de NVvN richtlijn.<sup>3</sup>

Met aanvullingen, oktober 2008.<sup>87</sup>

CBZ	<b>Vormen</b> Tablet 100, 200 mg Tablet met geregleerde afgifte 200, 400 mg Suspensie en stroop 20 mg/ml Zetpil (magistraal)	<b>Gebruikelijke dosis</b> 3 dd 200-400 mg 2 dd 200-600 mg kind: 10-25 mg/kg/dag	<b>Bijzonderheden</b> Eerste keus middel Sterke auto-inductie: dosering stapsgewijze opbouwen (interval 1-2 weken) Rectaal: 25% hoger doseren.
	<b>Dosisafhankelijke bijwerkingen</b> Diplopie, ataxie, sedatie, misselijkheid, wazig zien, hoofdpijn, neutropenie, hyponatriëmie	<b>Idiosyncratische bijwerkingen</b> Rash, Stevens-Johnson syndroom, agranulocytose, aplastische anemie, hepatotoxiciteit, lupus-achtig beeld, pseudo-lymfroom.	<b>Indicaties</b> Partiële aanvallen, GTC.
CLB	<b>Vormen</b> Tablet 10, 20 mg	<b>Gebruikelijke dosis</b> 5-40 mg/dag	<b>Bijzonderheden</b> Gewenning; dosering langzaam op- en afbouwen.
	<b>Dosisafhankelijke bijwerkingen</b> Sedatie, spierslapte, moeheid, agitatie, slikstoornissen, gewichtstoename. <b>Gebruikelijke dosis</b> 5-40 mg/dag	<b>Idiosyncratische bijwerkingen</b> Rash.	<b>Indicaties</b> Therapie resistente aanvallen
CZP	<b>Vormen</b> Tablet 0,5, 2 mg Druppelvloeistof 2,5 mg/ml Injectievloeistof 1 mg = 1 ml	<b>Gebruikelijke dosis</b> 0,5-4 mg/dag kind: 0,2-0,4 mg/kg/dag	<b>Bijzonderheden</b> Gewenning; dosering langzaam op- en afbouwen.
	<b>Dosisafhankelijke bijwerkingen</b> Sedatie, spierslapte, moeheid, agitatie, hypersalivatie, duizeligheid, hypotensie.	<b>Idiosyncratische bijwerkingen</b> Pigmentatie, trombocytopenie.	<b>Indicaties</b> Status epilepticus, myoklonieën, GTC.
ESM	<b>Vormen</b> Capsule 250 mg Stroop 62,5 mg/ml	<b>Gebruikelijke dosis</b> 500-1500 mg/dag kind: 20-40 mg/kg/dag	<b>Bijzonderheden</b>
	<b>Dosisafhankelijke bijwerkingen</b> Misselijkheid, buikpijn, vermoeidheid, hoofdpijn.	<b>Idiosyncratische bijwerkingen</b> Rash, lupus-achtig beeld, aplastische anemie, psychose.	<b>Indicaties</b> Absences bij kinderen.
FBM	<b>Vormen</b> Tablet 400, 600 mg Suspensie 120 mg/ml	<b>Gebruikelijke dosis</b> 3 dd 400-1200 mg kind: 15-45 mg/kg/dag	<b>Bijzonderheden</b> Dosering langzaam opbouwen.
	<b>Dosisafhankelijke bijwerkingen</b> Braken, gewichtsverlies.	<b>Idiosyncratische bijwerkingen</b> Acuut leverfalen, aplastische anemie.	<b>Indicaties</b> Syndroom van Lennox-Gastaut.
GBP	<b>Vormen</b> Capsule 100, 300, 400 mg Tablet omhuld 600 mg, 800 mg	<b>Gebruikelijke dosis</b> 3dd 200-800 mg	<b>Bijzonderheden</b> Lager doseren bij nierfunctiestoornis.
	<b>Dosisafhankelijke bijwerkingen</b> Sedatie, maagdarmklachten, ataxie.	<b>Idiosyncratische bijwerkingen</b> Gewichtstoename.	<b>Indicaties</b> Partiële aanvallen, GTC.
LEV	<b>Vormen</b> Tablet 250, 500 en 1000 mg Drank 100 mg/ml Infusievloeistof 100mg/ml	<b>Gebruikelijke dosis</b> 2 dd 500-1500 mg kind: 20-40 mg/kg/dag	<b>Bijzonderheden</b> Lager doseren bij nierfunctiestoornissen.
	<b>Dosisafhankelijke bijwerkingen</b> Sedatie, asthenie, ataxie, Misselijkheid.	<b>Idiosyncratische bijwerkingen</b> Rash, innerlijke boosheid.	<b>Indicaties</b> Partiële aanvallen, GTC.

LTG	<b>Vormen</b> Tablet 2, 5, 25, 50, 100, 200 mg	<b>Gebruikelijke dosis</b> Week 1+2 25 mg/dag Week 3+4 50 mg/dag Daarna 100-300 mg/dag Kind: met en zonder natriumvalproaat Week 1+2 0,15/2 mg/kg/dag Week 3+4 0,3/5 mg/kg/dag. Daarna met valproaat 0,3 mg/kg/dag per week ophogen tot 1-5 mg/kg/dag; zonder valproaat 5-15 mg/kg/dag	<b>Bijzonderheden</b> Combinatie met natriumvalproaat: alle doseringen halveren.  Combinatie met enzym-inductoren: alle doseringen verdubbelen.
	<b>Dosisafhankelijke bijwerkingen</b> Misselijkheid, agitatie, hoofdpijn.	<b>Idiosyncratische bijwerkingen</b> Rash, Stevens-Johnson syndroom, slapeloosheid.	<b>Indicaties</b> Partiële aanvallen, GTC.
OCBZ	<b>Vormen</b> Tablet 300, 600 mg Orale suspensie 60 mg/ml	<b>Gebruikelijke dosis</b> 2 dd 300-1200 mg kind: 15-35 mg/kg/dag	<b>Bijzonderheden</b> Dosering aanpassen bij nierfunctiestoornissen.
	<b>Dosisafhankelijke bijwerkingen</b> Duizeligheid, ataxie, Vermoeidheid.	<b>Idiosyncratische bijwerkingen</b> Hyponatriëmie, rash.	<b>Indicaties</b> Partiële aanvallen, GTC.
PB	<b>Vormen</b> Tablet 25, 50, 100 mg Injectievloeistof 50mg/ml, 100mg/ml Drank 4 mg/ml	<b>Gebruikelijke dosis</b> 100-200 mg/dag kind: 3-7 mg/kg/dag < 2 jr: 7-10 mg/kg/dag neonaten 3-5 mg/kg/dag	<b>Bijzonderheden</b> Over lange tijd stapsgewijze afbouwen in verband met ontwenningreacties.
	<b>Dosisafhankelijke bijwerkingen</b> Sedatie, duizeligheid, traagheid, cognitieve dysfunctie.	<b>Idiosyncratische bijwerkingen</b> Rash, contractuur van Dupuytren, agitatie.	<b>Indicaties</b> Alle aanvallen, status epilepticus, neonatale Convulsies.
PHT	<b>Vormen</b> Tablet 25, 50, 75, 100 mg Injectievloeistof 50 mg/ml	<b>Gebruikelijke dosis</b> 200-400 mg/dag kind: 6-10 mg/kg/dag intraveneus: < 50 mg/min	<b>Bijzonderheden</b> Niet lineaire kinetiek: dosering met steeds kleinere stappen ophogen, eventueel spiegel controleren.
	<b>Dosisafhankelijke bijwerkingen</b> Nystagmus, ataxie, sedatie, ritmestoornissen, dyskinesiën.	<b>Idiosyncratische bijwerkingen</b> Rash, hepatotoxiciteit, tandvleeshyperplasie, cosmetische veranderingen, lupusachtig beeld, pseudolymfoom, contractuur van Dupuytren, polyneuropathie, bloed-dyscrasie.	<b>Indicaties</b> Partiële aanvallen, GTC, status epilepticus.
TPM	<b>Vormen</b> Tablet 25, 100, 200 mg Sprinkle capsule 15, 50 mg	<b>Gebruikelijke dosis</b> 1 dd 25 mg, per week 25 mg ophogen tot 200 mg/dag onderhoud: 2 dd 100-200 mg/dag kind: 2-10 mg/kg/dag	<b>Bijzonderheden</b>
	<b>Dosisafhankelijke bijwerkingen</b> Sedatie, ataxie, tintelingen.	<b>Idiosyncratische bijwerkingen</b> Woordvindingsstoornissen, vermindering van eetlust, Gewichtsverlies.	<b>Indicaties</b> Partiële aanvallen, GTC.

<b>VGB</b>	<b>Vormen</b> Tablet 500 mg Sachet voor drank 500 mg	<b>Gebruikelijke dosis</b> bij West syndroom: 50-150 mg/kg/dag	<b>Bijzonderheden</b> Lager doseren bij nier- functiestoornis. Perimetrische controles aanbevolen.
	<b>Dosisafhankelijke bijwerkingen</b> Sedatie, psychotische reacties, Gewichtstoename.	<b>Idiosyncratische bijwerkingen</b> Irreversibele gezichtsvelddefecten.	<b>Indicaties</b> Syndroom van West
<b>VPA</b>	<b>Vormen</b> Tablet 150, 300, 500, 600 mg Capsule 150, 300, 450, 600 mg Tablet met gereguleerde afgifte 300, 500 mg Capsule met gereguleerde afgifte 150 mg, 300 mg Granulaat met gereguleerde afgifte 100, 250, 500, 750, 1000mg Stroop 40 mg/ml Drank 60 mg/ml Druppelvloeistof 300 mg/ml Injectievloeistof 400 mg/4ml Zetpil 250-500 mg FNA	<b>Gebruikelijke dosis</b> 600-2000 mg/dag kind: 20-40 mg/kg/dag	<b>Bijzonderheden</b> Eerstekeus middel. Met lage (halve) dosis starten om dosisafhankelijke bijwerkingen te voorkomen.
	<b>Dosisafhankelijke bijwerkingen</b> Misselijkheid, braken, sedatie, tremor, parkinsonisme, haaruitval, amenorroe, gewichtstoename.	<b>Idiosyncratische bijwerkingen</b> Hepatotoxiciteit, pancreatitis, trombocytopenie, encefalopathie, polycysteus ovarium syndroom.	<b>Indicaties</b> Alle aanvallen.
<b>ZON</b>	<b>Vormen</b> Capsule 25, 50, 100 mg	<b>Gebruikelijke dosis</b> 300-500 mg/dag	<b>Bijzonderheden</b>
	<b>Dosisafhankelijke bijwerkingen</b> Slaperigheid, duizeligheid, anorexie, agitatie, ataxie.	<b>Idiosyncratische bijwerkingen</b> Allergische reacties, huiduitslag, Stevens-Johnson syndroom.	<b>Indicaties</b> Partiële aanvallen, GTC.



