

# Economische evaluatiestudies binnen de epilepsie

Citation for published version (APA):

Wijnen, B., Majoie, M., van Heugten, C., de Kinderen, R., Leenen, L., & Evers, S. (2015). Economische evaluatiestudies binnen de epilepsie. *Epilepsie, periodiek voor professionals*, 13(2), 16-20.  
[http://www.epilepsieliga.nl/upload/\\_339\\_pageitems\\_602\\_Epilepsie\\_juni\\_2015\\_web.pdf](http://www.epilepsieliga.nl/upload/_339_pageitems_602_Epilepsie_juni_2015_web.pdf)

## Document status and date:

Published: 01/01/2015

## Document Version:

Publisher's PDF, also known as Version of record

## Document license:

Taverne

## Please check the document version of this publication:

- A submitted manuscript is the version of the article upon submission and before peer-review. There can be important differences between the submitted version and the official published version of record. People interested in the research are advised to contact the author for the final version of the publication, or visit the DOI to the publisher's website.
- The final author version and the galley proof are versions of the publication after peer review.
- The final published version features the final layout of the paper including the volume, issue and page numbers.

[Link to publication](#)

## General rights

Copyright and moral rights for the publications made accessible in the public portal are retained by the authors and/or other copyright owners and it is a condition of accessing publications that users recognise and abide by the legal requirements associated with these rights.

- Users may download and print one copy of any publication from the public portal for the purpose of private study or research.
- You may not further distribute the material or use it for any profit-making activity or commercial gain
- You may freely distribute the URL identifying the publication in the public portal.

If the publication is distributed under the terms of Article 25fa of the Dutch Copyright Act, indicated by the "Taverne" license above, please follow below link for the End User Agreement:

[www.umlib.nl/taverne-license](http://www.umlib.nl/taverne-license)

## Take down policy

If you believe that this document breaches copyright please contact us at:

[repository@maastrichtuniversity.nl](mailto:repository@maastrichtuniversity.nl)

providing details and we will investigate your claim.

# Epilepsie

Periodiek voor professionals

## Actueel

Aangescherpte waarschuwingen bij het gebruik van valproaat door vrouwen en meisjes | 3  
*Hans Stroink*

## Casuïstiek

Cognitieve- en gedragsproblemen bij een kind met een hypothalamus hamartoom en epilepsie | 4  
*Marieke Reuvekamp, Lydia van den Berg en Eveline Hagebeuk*

## Wetenschappelijk onderzoek

Epilepsie heb je niet alleen | 7  
*Rob Voskuyl*

Migraine en epilepsie: verschillende kanten van dezelfde medaille | 8  
*Prisca Bauer, Gerhard Visser, Johannes Carpay, Gisela Terwindt, Matthijs Perenboom en Joost Haan*

Migraine en epilepsie: mechanistisch inzicht dankzij transgene muizen | 12  
*Else Tolner, Michel Ferrari en Arn van den Maagdenberg*

## Verantwoorde epilepsiezorg

Economische evaluatiestudies binnen de epilepsie | 16  
*Ben Wijnen, Marian Majoie, Caroline van Heugten, Reina de Kinderen, Loes Leenen en Silvia Evers*

## Proefschriftbesprekingen

Nervus vagus stimulatie; meer dan uitsluitend aanvalsonderdrukking | 21  
*Marian Majoie*

Plotse dood bij epilepsie en de rol van hartritmestoornissen | 22  
*Roland Thijs*

**Agenda** | 24

## Inspiratie

De inbreng van de overheid en de medische en maatschappelijke veranderingen in de epilepsiezorg vragen aandacht. U wilt op de hoogte blijven en uw vak goed uitoefenen. Verpleegkundigen, maatschappelijk werkers, medewerkers uit het onderwijs, (kinder)neurologen, kinderartsen, psychologen, neurochirurgen en andere professionals binnen de epilepsiezorg hebben de weg naar de Liga inmiddels gevonden. Eén van de speerpunten van de Liga is het stimuleren van en informeren over wetenschappelijk onderzoek naar epilepsie. De Liga slaat daarbij een brug tussen wetenschap en praktijk. Speciaal voor dit doel is de Sectie Wetenschappelijk Onderzoek (SWO) opgericht. Als Ligid kunt u zich aansluiten bij de SWO. De SWO levert een vaste bijdrage aan dit blad. De werkgroep

## Netwerk

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

Maar het lidmaatschap biedt meer:

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

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

## Kennis

## Colofon

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

### Redactie:

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

### Redactieraad:

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

### Aan dit nummer werkten verder mee:

Lydia van den Berg, Silvia Evers, Michel Ferrari, Eveline Hagebeuk, Caroline van Heugten, Reina de Kinderen, Gert Jan Lammers, Loes Leenen, Arn van den Maagdenberg, Marieke Reuvekamp, Roland Thijs, Else Tolner en Ben Wijnen.

### Projectredactie:

Epilepsiefonds, Houten

### Lay-out:

Duotone grafisch ontwerp, De Bilt

### Drukwerk:

ZuidamUithof Drukkerijen, Utrecht

'Epilepsie' verschijnt vier maal per jaar en wordt toegezonden aan iedereen die lid is van de Nederlandse Liga tegen Epilepsie. Jaarlijks komt er een speciaal nummer uit, dat tevens wordt toegezonden aan neurologen in Nederland en Vlaanderen. Het lidmaatschap kost € 25,- per jaar. Voor studenten en AIO's is dit € 12,50.

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

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

### Secretariaat:

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

U kunt indien u meer informatie wenst rechtstreeks contact opnemen met de auteur of met het secretariaat.

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

ISSN 1571 - 0408



## Van de redactie

Wanneer de hersenen te prikkelbaar zijn, kan dat leiden tot aanvallen van migraine of epilepsie. Het wetenschappelijke katern van dit blad is gevuld met twee mooie artikelen over de raakvlakken tussen deze aandoeningen. Het is toe te juichen dat de migraine groep van het Leids Universitair Medisch Centrum en de onderzoekers van corticale prikkelbaarheid van Stichting Epilepsie Instellingen Nederland elkaar gevonden hebben op deze raakvlakken.

Kort geleden stuurden Europese en Nederlandse toezichthouders op farmacologische zorg een waarschuwing uit over risico's van valproaat bij jonge vrouwen met epilepsie. Het stelt de behandelaar voor een dilemma. Hypothalamus hamartomen leiden geregeld tot gedragsproblemen. En vervolgens een belangrijk thema: de economische evaluatie van epilepsiezorg. Drie proefschriften zagen het licht: over nervus vagus stimulatie, Sudden Unexpected Death in Epilepsy en narcolepsie. We zijn er trots op u dit gevarieerde nummer te mogen aanbieden.

Gerrit-Jan de Haan (eindredacteur juninummer)  
[gjdhaan@sein.nl](mailto:gjdhaan@sein.nl)

# Aangescherpte waarschuwingen bij het gebruik van valproaat door vrouwen en meisjes

Er zijn risico's verbonden aan het gebruik van valproaat bij zwangerschap. Daarom moeten vrouwen en meisjes die hiermee geconfronteerd kunnen worden goed geïnformeerd zijn en zich volledig bewust zijn van de risico's van het gebruik van valproaat tijdens een eventuele zwangerschap.

In december 2014 is door de fabrikanten van valproaat in overleg met het Europese geneesmiddelen agentschap (European Medicine Agency, EMA), het College ter Beoordeling van Geneesmiddelen (CBG) en de Inspectie voor de Gezondheidszorg (IGZ) een brief verstuurd met aangescherpte waarschuwingen betreffende het gebruik door vrouwen van valproaat<sup>1</sup>. Redenen voor deze aangescherpte waarschuwingen zijn onder meer dat bij gebruik van valproaat tijdens de zwangerschap er risico's kunnen zijn voor het kind dat aan valproaat werd blootgesteld.

## Risico's en aanbevelingen

Risico's van het gebruik van valproaat voor kinderen die aan valproaat werden blootgesteld, zijn:

- Een lager IQ: op de leeftijd van zes jaar is het IQ zeven tot tien punten lager dan bij kinderen die blootgesteld werden aan andere anti-epileptica.
- Een vertraagde ontwikkeling: 30 tot 40 procent van de kinderen maakt een vertraagde vroege ontwikkeling door, zoals later leren lopen en/of spreken, beperkte taalvaardigheden, lagere intellectuele vaardigheden en geheugenproblemen.
- Congenitale afwijkingen: het risico hierop bedraagt bij valproaat monotherapie 10 procent, bij combinatie-therapie met valproaat ligt dit meestal hoger.
- Autismspectrumstoornis en autisme: het risico hierop is, respectievelijk drie en vijf keer hoger; mogelijk is ook het risico op ADHD verhoogd.

Kort samengevat zijn een aantal belangrijke aanbevelingen:

- Valproaat mag niet worden gebruikt voor de behandeling

van epilepsie en bipolaire stoornis bij meisjes of vrouwen in de vruchtbare leeftijd of tijdens zwangerschap, tenzij andere behandelingen niet helpen of niet worden verdragen.

- Indien toch valproaat moet worden gebruikt, dient dit te worden gestart en gecontroleerd door een arts die bekend is met de behandeling van de aandoening waarvoor dit wordt voorgeschreven.
- Zowel bij het starten als tijdens de verdere behandeling dienen de voordelen en risico's steeds te worden afgewogen.
- Alle vrouwen dienen uitgebreide informatie te ontvangen, die ook begrijpelijk moet zijn.
- Indien valproaat niet kan worden vermeden en er een wens tot zwangerschap bestaat dient de laagst mogelijke dosering te worden gebruikt, verdeeld over meerdere doses per dag, bij voorkeur als een formulering met vertraagde afgifte. Het advies tot gebruik van foliumzuur is gelijk aan dat voor andere vrouwen.

## Is gebruik van valproaat te vermijden?

Gezien bovengenoemde dosisafhankelijke risico's is het duidelijk dat valproaat zo mogelijk dient te worden vermeden bij vrouwen in de vruchtbare leeftijd. Praktisch is dit echter niet altijd goed te realiseren. Bij idiopathisch gegeneraliseerde epilepsie, bijvoorbeeld juveniele myoclonus epilepsie, kan een patiënt meerdere aanvalstypen hebben, zoals absences, myoclonieën en tonisch-clonische insulten. Valproaat heeft een breed spectrum en is bij deze aanvalstypen bijzonder effectief en is daarom bij dit type epilepsie een eerste keusmiddel. Een deel van de

<sup>1</sup> [www.cbg-meb.nl/NR/rdonlyres/7D9E93FD-FE31-4617-B392-4BF295324E2A/0/1412DHPCValproaat.pdf](http://www.cbg-meb.nl/NR/rdonlyres/7D9E93FD-FE31-4617-B392-4BF295324E2A/0/1412DHPCValproaat.pdf)

[www.cbg-meb.nl/CBG/nl/humane-geneesmiddelen/actueel/141222\\_DHPC\\_Valproaat/default.htm](http://www.cbg-meb.nl/CBG/nl/humane-geneesmiddelen/actueel/141222_DHPC_Valproaat/default.htm)

[www.farmacotherapeutischkompas.nl/inleidendeteksten/ij/inl%20middelen%20om%20een%20omigraineaanval%20te%20voorkomen.asp#G43](http://www.farmacotherapeutischkompas.nl/inleidendeteksten/ij/inl%20middelen%20om%20een%20omigraineaanval%20te%20voorkomen.asp#G43)

patiënten met dit type epilepsie zal niet aanvalsvrij worden met monotherapie indien men valproaat vermijdt. De vraag is of een effectieve combinatietherapie zonder valproaat mogelijk is zonder het risico op teratogene effecten aanzienlijk te verhogen. Om deze vraag te beantwoorden is meer onderzoek gewenst aan de hand waarvan richtlijnen dienen te worden opgesteld. Een ander praktisch punt is dat bij vrouwen bij wie valproaat onvermijdelijk is de controles voortgezet dienen te worden door een arts met ervaring met epilepsie. Momenteel staan veel patiënten met een goed ingestelde epilepsie niet meer onder controle van een specialist.

### Tot slot

Merkwaardig is dat in bovengenoemde brief de indicatie migraine niet wordt genoemd. De reden is dat valproaat in Nederland niet is geregistreerd voor de indicatie migraine. Migraine komt echter bij volwassenen aanzienlijk meer voor bij vrouwen in de vruchtbare periode dan bij mannen. In het farmacotherapeutisch kompas worden de middelen metoprolol, pizotifeen, propranolol en valproaat als eerste keusmiddelen genoemd ter profylaxe van migraineaanvallen. Wel wordt ook hier gewaarschuwd tegen het gebruik van valproaat door vrouwen in de vruchtbare leeftijd.

## Casuïstiek

Door: Marieke Reuvekamp (mreuvekamp@sein.nl), Lydia van den Berg, psychologie en Eveline Hagebeuk, kinderneurologie, Stichting Epilepsie Instellingen Nederland, Zwolle.

# Cognitieve- en gedragsproblemen bij een kind met een hypothalamus hamartoom en epilepsie

**Gelastische aanvallen zijn een bijzondere vorm van epileptische aanvallen, die vaak niet herkend worden en therapie-resistent zijn. De oorzaak is veelal een hypothalamus hamartoom, gepaard gaand met complexe comorbiditeit, zoals hormonale stoornissen. Bovendien is er bij kinderen met een hypothalamus hamartoom en epilepsie vaak sprake van gedrags- en cognitieve problemen. Wij pleiten daarom voor een multidisciplinaire aanpak in een gespecialiseerd centrum.**

Bart is sinds de leeftijd van vier jaar bekend met gelastische aanvallen als gevolg van een lokalisatie gebonden epilepsie gerelateerd aan een hypothalamus hamartoom (HH). De epilepsie was therapieresistent en stereotactische radiochirurgische behandeling volgde op de leeftijd van 8 jaar. Er werd psychologisch onderzoek verricht zowel voorafgaand aan als na de radiochirurgische behandeling. In eerste instantie waren er geen cognitieve- en gedragsproblemen. Echter, na verloop van tijd kwamen vooral de gedragsproblemen steeds meer op de voorgrond te staan welke opname op de observatieafdeling voor kinderen in Stichting Epilepsie Instellingen Nederland (SEIN) voor enkele weken noodzakelijk maakte.

### Casus

Al sinds de geboorte heeft Bart lachaanvallen met een

verminderd contact, stilvallen in zijn handelen en wisselende verkramping van zijn gehele lichaam. Vanwege de verdenking op epilepsie werd een kort elektroencefalografisch onderzoek (EEG) verricht, dat geen afwijkingen liet zien. Tijdens het EEG had hij geen aanvallen. Ook een MRI-cerebrum werd aanvankelijk normaal bevonden. De gelastische aanvallen van Bart uiteten zich in eerste instantie in lachen en monden daarna uit in huilaanvallen gepaard gaand met krijsen en schreeuwen. De aanvallen duren ongeveer 30 tot 60 seconden.

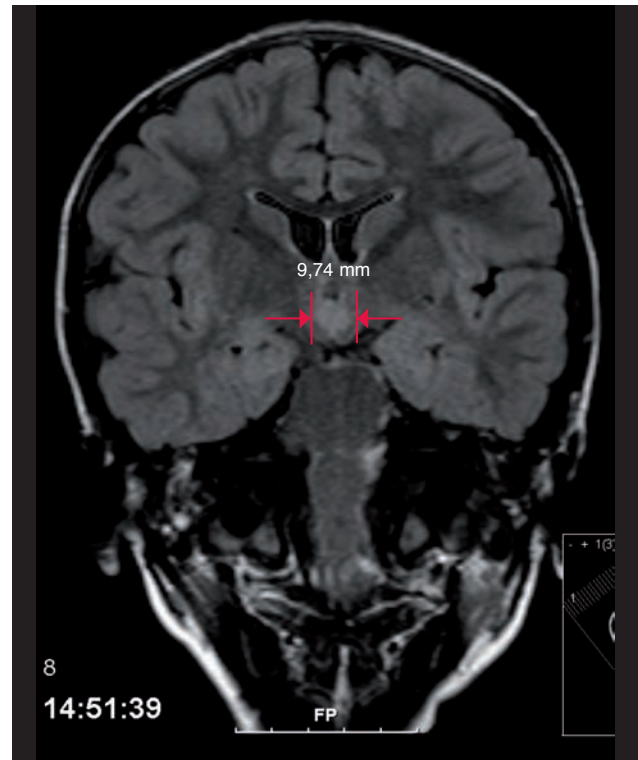
Op vierjarige leeftijd volgde verwijzing naar het epilepsiecentrum van SEIN. Op basis van een 24-uurs video-EEG kon de diagnose gelastische aanvallen als gevolg van een lokalisatiegebonden epilepsie gesteld worden. Een MRI-cerebrum volgens epilepsiechirurgie protocol toonde aan

dat er sprake was van een HH (figuur 1). Na de start van Carbamazepine bleven er meerdere aanvallen per etmaal bestaan, ondanks verschillende combinaties van anti-epileptica (Valproïnezuur, Clobazam, Lamotrigine, Clonazepam, Levetiracetam, Fenytoïne, Zonisamide, Oxcarbazepine). De aanvalsfrequentie wisselde, maar kwam bij benadering overeen met twee aanvallen per dag en twee per nacht. Na bespreking in de landelijke werkgroep epilepsie chirurgie (LWEC), werd besloten Bart eenmalig stereotactische te bestralen. De aanvalsfrequentie verminderde, maar er was geen aanvalsvrijheid. Op een nieuwe MRI-cerebrum bleek geen afname van het HH te zien.

### Neuropsychologisch onderzoek

Bij het eerste neuropsychologisch onderzoek, voordat er werd gestart met de bestraling, waren er nauwelijks problemen op school. Bart zat in groep 3 (hij was ongeveer zes en een half jaar oud) en kon goed meekomen. Gedragsproblemen waren er alleen voorafgaand aan de aanvallen: dan was hij opstandig en niet of nauwelijks aanspreekbaar. Uit intelligentieonderzoek en neuropsychologisch onderzoek bleek een bovengemiddeld intelligentieniveau, met betere performale dan verbale capaciteiten. Na logopedisch onderzoek werd een behandeling gestart om zijn woordenschat en begrijpend lezen te verbeteren.

Zes maanden na de stereotactische radiochirurgie volgde opnieuw een neuropsychologisch onderzoek. Bart zat inmiddels in groep 4, alwaar hij goede cijfers behaalde. Cognitieve klachten waren er niet, behalve op het gebied van taalbeheersing waarvoor hij nog steeds werd behandeld. Scores op het tweede neuropsychologisch onderzoek waren conform het eerdere onderzoek; er was sprake van voldoende ontwikkeling. In tegenstelling tot eerder neuropsychologisch onderzoek bleek zijn gedrag thuis nu wel een probleem te zijn. Hij was onrustig, vernielzuchtig en niet gevoelig voor de consequenties waarmee hij als gevolg van zijn gedrag werd geconfronteerd, ondanks de gestructureerde aanpak van zijn ouders. Ook door de school werd veranderd gedrag gemeld: Bart kon niet op zijn beurt wachten, vroeg veel aandacht en er waren veel conflicten met andere kinderen, waarbij hij weinig inlevingsvermogen toonde. Na escalatie werd besloten tot opname op de kinderafdeling van SEIN. Daar viel op dat Barts gedrag voorafgaand aan een aanval verergerde. Daarom werd Levetiracetam afgebouwd en Fenytoïne toegevoegd naast de Oxcarbazepine. Helaas had de wijziging van de medicatie geen effect op de aanvalsfrequentie. Tijdens de opname bezocht Bart een cluster 3 school, bedoeld voor kinderen met een lichamelijke beperking of een verstandelijke beperking en/of leerlingen

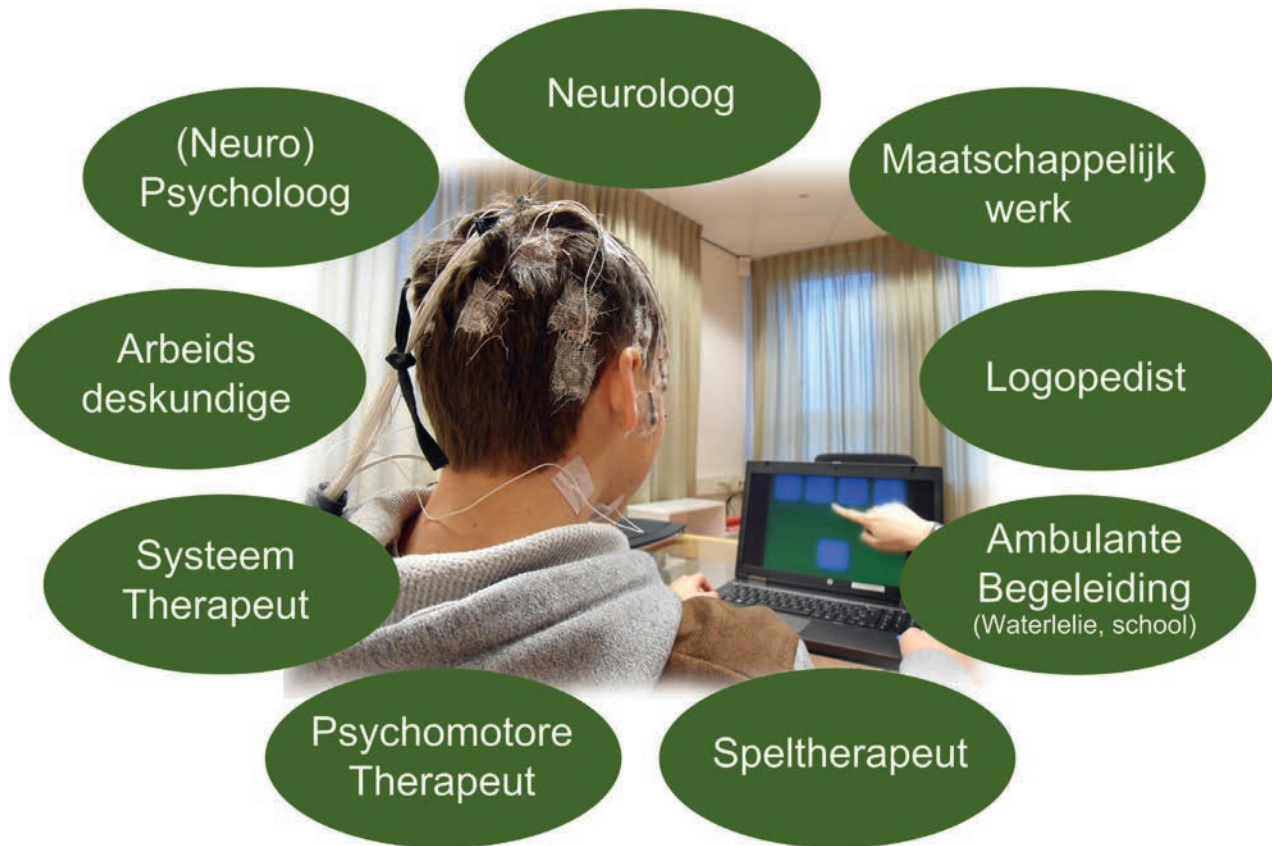


Figuur 1 MRI van de hersenen: T2 flair opname. Op de bodem van de derde ventrikel in de regio van de hypothalamus een afwijkend proces van ongeveer 1 cm doorsnede.

met een meervoudige beperking. Hij functioneerde daar goed, waardoor hij ook thuis handelbaarder werd. Toen hij weer thuis was werd in samenwerking met de ambulante begeleiding (Waterlelie) de overstap naar een cluster 3 school gemaakt. Ook werd een behandelplan opgesteld door de betrokken psycholoog en speltherapeute, ter ondersteuning van ouders bij de aanpak van eventuele gedragsproblemen. Maatschappelijk werk begeleidt de ouders. Door de betrokkenheid van de diverse disciplines bij de behandeling bleek het haalbaar om het gedrag van Bart zodanig te beïnvloeden dat dit acceptabel werd voor zijn omgeving.

### Ziektebeeld

Een HH is een congenitale malformatie van de hypothalamus. Een HH leidt tot refractaire epilepsie met gelastische aanvallen en andere co-morbide problematiek als vervroegde puberteit, cognitieve dysfunctie en gedragsproblemen (Prigatano, 2007). De prevalentie wordt geschat op 1 op 50.000 tot 1 op 100.000 (Veendrick-Meekes et al., 2007). Andersom is er bij ongeveer een derde van de kinderen met gelastische aanvallen sprake van een HH (Kovac et al., 2014). De relatief zwakkere verbale capaciteiten, die tot uiting komen bij het intelligentie onderzoek en het overige neuropsychologische onderzoek, worden vaker gezien bij kinderen met een HH (Quiske et al., 2006). Ook komen het snel gefrustreerd zijn en excessief agressief gedrag met verbale en fysieke agressie



Figuur 2 Multidisciplinaire aanpak bij cognitieve- en gedragsproblemen die samenhangen met epilepsie.

tegen objecten en personen, meestal zonder duidelijke aanleiding, vaak voor (Weissenberger et al., 2001; Veendrick-Meekes et al., 2007). Deze gedragsproblemen zijn moeilijk te beïnvloeden met medicatie.

In de hier besproken casus is er een samenhang tussen het gedrag en de aanvallen: het geïrriteerde en agressieve gedrag gaat vooraf aan de epileptische aanvallen. Hierdoor denken ouders en hulpverleners vaak dat het gedrag onderdeel is van de epilepsie en niet door de omgeving te beïnvloeden valt. Het gevolg is dat het probleemgedrag van kinderen met deze vorm van epilepsie vaak onbehandeld blijft in het reguliere hulpverleningscircuit. Probleemgedrag in relatie met epilepsie is echter wel te beïnvloeden (Tang et al, 2014). Hoewel het probleemgedrag (voorafgaand aan de aanvallen) meestal niet wordt veroorzaakt door de omgeving, heeft het wel degelijk een relatie met omgevingsfactoren. Bart functioneerde veel beter op een school met meer structuur. Het is daarom belangrijk om voor kinderen met een HH een duidelijke, overzichtelijke en veilige omgeving te creëren. Het is bij gedragsproblemen die direct samenhangen met de epilepsie, na neuropsychologische evaluatie, heel zinvol om te bekijken of omgevingsverandering het gedrag in positieve zin kan beïnvloeden, waarbij een multidisciplinaire aanpak, zoals aangegeven in figuur 2, gewenst is.

### Conclusie

Uit de hier besproken casus blijkt de meerwaarde van neuropsychologisch onderzoek in combinatie met een multidisciplinaire aanpak van gedragsproblemen bij kinderen met epilepsie.

### Referenties

- Kovac S, Diehl B, Wehner T et al. (2015) Gelastic seizures: Incidence, clinical and EEG features in adult patients undergoing video-EEG telemetry. *Epilepsia* 56(1):e1-5.
- Prigatano G (2007) Cognitive and behavioral dysfunction in children with hypothalamic Hamartoma and epilepsy. *Semin Pediatr Neurol* 14:65-72.
- Quiske A, Frings L, Wagner K et al. (2006) Cognitive functions in juvenile and adults patients with gelastic epilepsy due to hypothalamic hamartoma. *Epilepsia* 47(1):153-8.
- Tang V, Michaelis R, Kwan P (2014) Psychobehavioral therapy for epilepsy. *Epilepsy & Behavior* 32:147-155.
- Veendrick-Meekes M, Verhoeven W, Van Erp M et al. (2007) Neuropsychiatric aspects of patients with hypothalamic hamartomas. *Epilepsy & Behavior* 11:218-221.
- Weissenberger A, Dell M, Liow K et al. (2001) Aggression and psychiatric comorbidity in children with hypothalamic hamartomas and their unaffected siblings. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 40:696-703.

Door: Rob Voskuyl (ravoskuyl@gmail.com), neurobiologie, Stichting Epilepsie Instellingen Nederland, Heemstede en Leids Universitair Medisch Centrum, Leiden.

# Epilepsie heb je niet alleen

Mensen met epilepsie hebben net als velen van ons ook te maken met andere aandoeningen. Het is echter wel opvallend dat een aantal aandoeningen bij mensen met epilepsie vaker voorkomt dan normaal en de aandacht voor comorbiditeit is dan ook groeiende. Een intrigerend voorbeeld is migraine.

Op het eerste gezicht lijken epilepsie en migraine niet erg op elkaar. Een migraineaanval wordt gekenmerkt door een ernstige, eenzijdige, kloppende hoofdpijn die gepaard gaat met misselijkheid, overgeven en overgevoeligheid voor licht en geluid. In tegenstelling tot een 'gewone epilepsie aanval' kan een migraineaanval uren tot dagen duren. Migraine komt veel vaker voor. Eén op de zes mensen heeft er last van en het komt drie keer zo vaak voor bij vrouwen als bij mannen. Maar migraine heeft ook een aantal overeenkomsten met epilepsie. Beide aandoeningen kenmerken zich door aanvallen, die kunnen worden uitgelokt door bepaalde factoren zoals stress, visuele triggers en dergelijke. Opvallend is dat een aantal anti-epileptica ook goed werkt als anti-migraine middel. Nog opvallender is dat genetische mutaties die bijdragen aan het ontstaan van migraine ook gevonden zijn bij epilepsie. Reden genoeg om de co-morbiditeit van epilepsie en migraine eens nader onder de loep te nemen. De eerste vraag is of migraine daadwerkelijk vaker voorkomt bij epilepsie en *vice versa*. Onderzoek bevestigt dat maar de schattingen tussen studies lopen sterk uiteen. Dit kan te maken hebben met het type epilepsie, een onzorgvuldige diagnose of onzekerheid over de diagnose. De tweede vraag is of er een gemeenschappelijke basis is voor beide aandoeningen en zo ja, waaruit die bestaat. Een verhoogde prikkelbaarheid van zenuwcellen zou de ene keer kunnen leiden tot een epileptische aanval en de andere keer tot een migraine-aanval. Het kan ook zijn dat er sprake is van een zogeheten bi-directionele relatie, waarbij epilepsie veroorzaakt wordt door migraine en omgekeerd. Mogelijk is de post-ictale hoofdpijn bij epilepsie in werkelijkheid een migraineaanval? Het is belangrijk om de wederzijdse relatie goed te begrijpen, want de behandeling bij een bi-directionele relatie, een gemeenschappelijke basis of een volledige onafhankelijkheid verschilt.

## Klinisch onderzoek

Prisca Bauer onderwerpt in deze uitgave van 'Epilepsie, periodiek voor professionals' in haar bijdrage de in de literatuur bekende studies naar de comorbiditeit van epilepsie en migraine aan een kritische analyse en

bediscussieert classificaties, diagnostiek en de genetische overlap. De conclusie dat epilepsie en migraine vaker dan door zuiver toeval geassocieerd zijn blijft overeind, maar ook is duidelijk dat het onderzoek en de diagnose nog verre van volmaakt zijn en dat er met een gezamenlijke aanpak van epilepsie- en migraine-experts veel te winnen valt. Eén van de in het oog springende conclusies uit het genetisch onderzoek is dat er zowel bij epilepsie als bij migraine op enig moment sprake moet zijn van een verhoogde prikkelbaarheid van de zenuwen in de hersenen. Bij mensen kan dit non-invasief worden onderzocht met transcraniële magnetische stimulatie (TMS) en 'Visual Evoked Potentials' (VEPs).

## Dierexperimenteel onderzoek

Else Tolner beschrijft in haar bijdrage hoe met name het genetisch onderzoek naar monogene vormen van migraine heeft geleid tot de ontwikkeling van verschillende diermodellen voor hyperexciteerbaarheid. In deze diermodellen kunnen verschillende typische verschijnselen van migraine bij mensen goed gereproduceerd en onderzocht worden. Opvallend is dat in dit diermodel voor verhoogde exciteerbaarheid ook een verhoogde gevoeligheid voor epilepsie is vastgesteld. In dieren met de ernstigste mutatie komen zelfs spontane epileptische aanvallen voor. Een verrassende ontdekking was dat sommige van deze dieren overlijden na een aanval. Dit verschijnsel heeft veel weg van wat in de kliniek *sudden unexpected death in epilepsy* of SUDEP wordt genoemd en dat in dit tijdschrift eerder is besproken. In deze bijdrage wordt besproken hoe met dit diermodel meer inzicht in SUDEP verkregen zou kunnen worden. Veranderde corticale exciteerbaarheid is het sleutelwoord bij het humane en het dierexperimentele onderzoek. Er wordt uitgebreid overlegd door beide onderzoeksters over gezamenlijk translationeel onderzoek. In breder verband bundelen SEIN en het LUMC hun krachten om vanuit ieders specifieke expertise met een geïntegreerde aanpak voor epidemiologisch, klinisch, genetisch, en dierexperimenteel onderzoek betere mogelijkheden voor diagnose van patiënten te ontwikkelen, ziektemechanismen te identificeren en nieuwe aanknopingspunten voor verbeterde medicatie te definiëren. Effectief samenwerken is dan het devies, want de patiënt heeft zulk onderzoek nodig.



Door: Prisca Bauer (pbauer@sein.nl), Gerhard Visser<sup>1</sup>, Johannes Carpay<sup>2,3</sup>, Gisela Terwind<sup>2</sup>, Matthijs Perenboom<sup>2</sup>, Joost Haan<sup>2,4</sup>. <sup>1</sup> Stichting Epilepsie Instellingen Nederland, Heemstede; <sup>2</sup> Leids Universitair Medisch Centrum, Leiden <sup>3</sup> Tergooi Ziekenhuizen, Blaricum; <sup>4</sup> Alrijne Ziekenhuis Leiderdorp.

# Migraine en epilepsie: verschillende kanten van dezelfde medaille

Migraine en epilepsie zijn paroxysmale neurologische aandoeningen waarbij een - waarschijnlijk deels genetisch bepaalde - verstoorde balans tussen stimulerende en remmende zenuwactiviteit zorgt voor episoden van veranderde hersenfunctie. Verschillende epidemiologische, genetische en pathofysiologische studies hebben een associatie tussen epilepsie en migraine aannemelijk gemaakt.

In het navolgende wordt een overzicht gegeven van recente epidemiologische studies die de associatie tussen migraine en epilepsie belichten en van de classificatie van overlap-pende syndromen. Tot slot komen recente genetische en pathofysiologische studies aan bod.

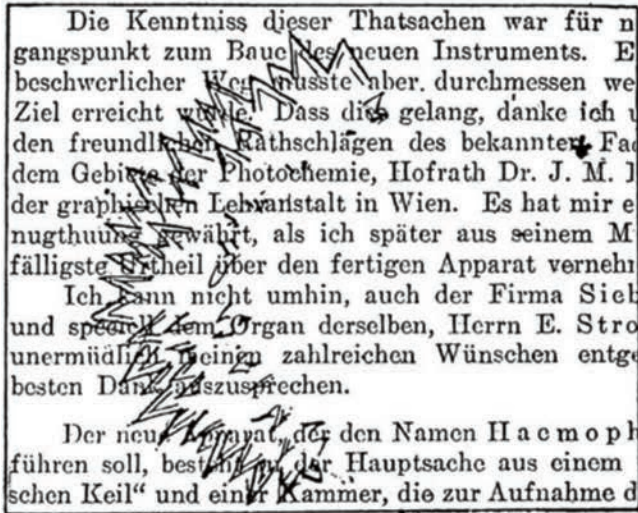
## Comorbiditeit van migraine en epilepsie

De prevalentie van migraine in de algemene populatie is 15-22 procent en die van epilepsie 0,3-0,7 procent. De associatie tussen beide aandoeningen is vaak bestudeerd, met wisselende, soms tegenstrijdige, resultaten. Recent zijn alle beschikbare studies samengevat in een meta-analyse die het vóórkomen van migraine bij mensen met epilepsie en het vóórkomen van epilepsie bij mensen met migraine in de gehele populatie hebben bestudeerd (Keezer et al., 2014\*). Er werden tien studies geïncludeerd, over een totaal van ruim 1,5 miljoen mensen. Mensen met epilepsie bleken 52 procent vaker migraine te hebben dan mensen zonder epilepsie. De omgekeerde associatie was nog sterker: epilepsie kwam bij mensen met migraine 79 procent vaker voor dan bij mensen zonder migraine. Uit de analyse van subgroepen kwam echter naar voren dat de verschillen in resultaten samenhangen met de manier waarop cases geïdentificeerd waren. Zo werd in studies waar mensen zelf konden aangeven of een zorgprofessional hen had verteld dat zij migraine en/of epilepsie hadden een sterkere associatie gerapporteerd dan in studies die gebruikmaakten van een internationale codering die door de behandelende artsen zelf aan patiënten werd toegekend (volgens de International Classification of Diseases - ICD of International Classification of Primary Care - ICPC classificaties van de Wereldgezondheidsorganisatie). De bi-directionele associatie tussen migraine en epilepsie was

echter ook in deze laatstgenoemde studies significant. Een punt van kritiek is dat in een deel van de studies niet of onvoldoende werd gecorrigeerd voor potentiële *confounders*, zoals leeftijd en geslacht. Ondanks deze methodologische tekortkomingen kan geconcludeerd worden dat epilepsie en migraine geassocieerd zijn. Artsen die mensen met epilepsie of migraine behandelen, doen er goed aan alert te zijn op symptomen die wijzen op een dergelijke comorbiditeit. Een goede behandeling hiervan kan de kwaliteit van leven aanzienlijk verbeteren.

## Classificatie

Migraine en epilepsie lijken niet alleen vaker samen voor te komen bij hetzelfde individu, maar ook de klinische verschijnselen kunnen overlappen. In zeldzame gevallen kan een migraine-aura mogelijk een epileptische aanval uitlokken ('migralepsie'). Ook kan migraineachtige, éénzijdige hoofdpijn deel uitmaken van de symptomen van een ipsilaterale partiële epileptische aanval ('hemispherale epileptica'). Voor deze laatste diagnose is een aanvalsregistratie met een EEG essentieel om het tijdsverloop tussen de migraineverschijnselen en epilepsie in kaart te brengen (tabel 1, pagina 10) (International Classification of Headache Disorders-III criteria, 2013). Goed gedocumenteerde gevallen van migralepsie en hemispherale epileptica zijn uiterst zeldzaam. In de literatuur zijn 35 casus van mogelijke migralepsie beschreven. In ruim de helft ontbrak echter een EEG-registratie, zodat niet zeker is of de aanval echt werd uitgelokt door een migraine-aura (op dat moment dus nog zonder epileptische afwijkingen op het EEG), of dat de aura al deel uitmaakte van de epilepsieaanval. Van de gerapporteerde casus waarbij duidelijke aanvalsbeschrijvingen, ictaal



Figuur 1 Links: Aura bij een migraineaanval. Rechts: voorbeelden van aura's bij occipitale aanvallen. (Figuren met permissie overgenomen uit Schott (2007).)

EEG en beeldvorming beschikbaar waren, was 40 procent suggestief voor alleen epilepsie en niet voor migraine of hemicrania epileptica. Een epileptische aanval in de occipitaalkwab kan in sommige gevallen met een migraine-aura worden verward, vanwege de visuele hallucinaties, illusies en verstoord zicht. Herkenning van de verschillen is dan ook van groot belang: epileptisch bepaalde hallucinaties verschijnen binnen seconden en duren meestal minuten, terwijl hallucinaties bij migraine langzaam ontstaan (in minuten) en 15-60 minuten kunnen aanhouden. Vaak zijn visuele hallucinaties bij migraine ongekleurd en lineair, terwijl ze bij epilepsie gekleurd en circulair zijn (figuur 1). Het optreden van hoofdpijn helpt niet bij het maken van een onderscheid: een migraine aura kan optreden zonder hoofdpijn en veel mensen met occipitale epilepsie hebben migraineachtige hoofdpijn na de aanval.

Hoewel het onderscheid tussen migraine en epilepsie in de dagelijkse praktijk meestal eenvoudig zal zijn, blijkt uit het bovenstaande dat de diagnose soms niet eenduidig is. Een juiste diagnose is cruciaal voor een juiste behandeling. Daarom kan overwogen worden om bij een patiënt met ernstige, terugkerende, migraineachtige hoofdpijn met atypische visuele verschijnselen die niet reageert op conventionele behandeling, een EEG te maken tijdens een aanval om epilepsie als onderliggende oorzaak voor de hoofdpijn uit te sluiten. In het algemeen draagt het EEG niet bij aan de diagnose migraine(aanval). Wel zijn enkele specifieke EEG afwijkingen beschreven die voor of tijdens een migraineaanval optreden en die vooral door focale trage activiteit worden gekenmerkt (Bjork et al., 2011).

### Genetische overlap

Familiaire Hemiplegische Migraine (FHM), een zeldzame

vorm van ernstige migraine, is sterk geassocieerd met epilepsie. Er zijn tot nu toe drie genen gevonden voor FHM: CACNA1A (FHM1), ATP1A2 (FHM2) en SCN1A (FHM3) (Ferrari et al., 2015\*). De rol van deze genen bij 'gewone' migraine en epilepsie is onzeker en waarschijnlijk gering. Genetische factoren die ten grondslag liggen aan 'gewone' migraine en epilepsie zijn zeer complex en nog lang niet allemaal opgehelderd. Sommige mutaties in de FHM genen kunnen zowel migraine als epilepsie veroorzaken. Het SCN1A-gen, dat codeert voor een spanningsafhankelijk natriumkanal, is niet alleen met FHM geassocieerd, maar bijvoorbeeld ook met het Dravet syndroom. Ook mensen met een mutatie in het CACNA1A-gen, dat codeert voor een onderdeel van spanningsafhankelijke calcium kanalen, en met mutaties in het ATP1A2-gen, dat codeert voor een onderdeel van natrium/kalium pompen, kunnen naast hemiplegische migraine ook epilepsie hebben. Recent zijn mutaties in het PRRT2-gen (een proline-rijk transmembraan eiwit) in verband gebracht met paroxysmale dyskinesie, benigne familiale koortsconvulsies, hemiplegische- en 'gewone' migraine. Omdat het overgrote deel van de mensen met de PRRT2-mutatie geen migraine hebben, is de associatie met FHM en migraine nog niet duidelijk (Pelzer et al., 2014). Waarschijnlijk zijn epilepsie en migraine het gevolg van complexe wisselwerkingen tussen meerdere genen en omgevingsfactoren.

### Corticale exciteerbaarheid

Hoe de som van de wisselwerking tussen genen en omgevingsfactoren in een fenotype met epilepsie, migraine of beiden kan resulteren, kan onderzocht worden met behulp van technieken zoals transcraniële magnetische stimulatie (TMS). Aangenomen wordt dat een verstoorde verhouding tussen inhibitoire en

Criteria	Epilepsie-aanval getriggerd door migraine aura	Hemicrania epileptica	Postictale hoofdpijn
A	De aanval vervult diagnostische criteria voor een type epileptische aanval en criterium B hieronder.	Iedere hoofdpijn die criteria onder C vervult.	Iedere hoofdpijn die criteria onder C vervult.
B	De patient is gediagnosticeerd met 1. migraine met aura en 2. de epilepsie-aanval vindt plaats tijdens, of binnen een uur na een migraine aanval met aura.	De patient heeft een lokalisatiegebonden epileptische aanval.	Er is recent sprake geweest van een lokalisatiegebonden of generaliseerde epileptische aanval.
C	Er is geen beter passende ICHD-III diagnose.	Er is bewijs voor een causale relatie door zowel: 1. De hoofdpijn is ontstaan tegelijkertijd met het begin van de aanval. 2. Of a) de hoofdpijn is significant minder geworden nadat de epilepsie-aanval is geëindigd. of b) de hoofdpijn is ipsilateraal aan de epileptische ontladingen.	Er is bewijs voor een causaal verband doordat zowel 1. de hoofdpijn is ontstaan binnen drie uur nadat de epileptische aanval is geëindigd, en 2) de hoofdpijn is verdwenen, 72 uur nadat de epilepsie-aanval is gestopt.
D		Er is geen beter passende ICHD-III diagnose.	Er is geen beter passende ICHD-III diagnose.

Tabel 1 Voorstel voor criteria op basis van ICHD-III (2013).

excitatoire zenuwactiviteit, resulterend in een veranderde prikkelbaarheid, ten grondslag ligt aan epilepsie, migraine en de combinatie van deze twee. Mutaties in genen die voor (onderdelen van) ionkanalen en geassocieerde eiwitten coderen, kunnen voor een veranderde ionconcentratie in het brein zorgen, hetgeen een verandering in de prikkelbaarheid van de hersenen tot gevolg kan hebben (Somjen, 2002). De exciteerbaarheid van de hersenschors kan bij mensen veilig en non-invasief gemeten worden met behulp van TMS. Bij dit onderzoek wordt een magnetische puls gegeven op de motor- dan wel visuele cortex en wordt de respons op deze puls gemeten. Hoe hoger de magnetische puls, nodig om een reactie respons uit te lokken, hoe lager de exciteerbaarheid van de motor- of visuele cortex. Met gepaarde pulsen kunnen intracorticale facilitatie (waarschijnlijk glutamaterg), korte-interval intracorticale inhibitie (waarschijnlijk GABA-A) en lange-interval intracorticale inhibitie (waarschijnlijk GABA-B) gemeten worden.

Bij mensen met epilepsie lijkt de prikkelbaarheid van de cortex over het algemeen verhoogd in vergelijking met gezonde proefpersonen (getuige de lagere motor drempel, verlaagde korte- en lange interval intracorticale inhibitie en verhoogde intracorticale facilitatie) (Bauer et al., 2014).

Tot 24 uur na een epilepsieaanval lijkt er juist sprake te zijn van versterkte inhibitie. Mogelijk is deze postictale inhibitie ook de oorzaak van de gegeneraliseerde suppressie van EEG activiteit die direct na het beëindigen van een convulsieve aanval soms wordt gezien. Dit fenomeen wordt in verband gebracht met plotse, onverwachte dood bij mensen met epilepsie (Sudden Unexpected Death in Epilepsy – SUDEP), waarvan het pathofysiologische mechanisme tot op heden onbekend is. Het volgende artikel gaat dieper in op het mechanisme van veranderde prikkelbaarheid en, mogelijk daarmee samenhangend, SUDEP.

#### Exciteerbaarheid bij epilepsie versus migraine

Recent werd de corticale prikkelbaarheid van de motor cortex, gemeten met TMS, vergeleken tussen mensen met epilepsie, mensen met migraine en gezonde controles. Opvallend was dat bij zowel mensen met epilepsie als mensen met migraine de GABA-B inhibitie verlaagd leek. Dit effect was sterker bij mensen met epilepsie dan bij mensen met migraine (Badawy & Jackson, 2012\*). Er is ook uitgebreid onderzoek gedaan bij migraine naar corticale exciteerbaarheid met behulp van lichtflitsen die resulteren in zogeheten Visuele Evoked Potentials die gemeten kunnen worden op de occipitaal kwab (Magis et al., 2013). De wisselende resultaten in deze onderzoeken

wijzen met name op een veranderde excitatie, terwijl de inhibitie minder lijkt aangedaan.

Er lijkt dus zowel bij migraine en epilepsie sprake te zijn van een verhoogde mate van excitatie. De vraag is waarom de algemeen verhoogde excitatie bij de ene persoon tot uiting komt als migraine en bij de andere als epilepsie. Als beide aandoeningen onderdeel uitmaken van hetzelfde pathofysiologische spectrum, waarom zijn de fenotypes dan zo anders? Zou er sprake kunnen zijn van verschillende oorzaken van corticale hyperexciteerbaarheid en verschillen in mate van inhibitie, of verschillende reacties op omgevingsfactoren?

### De sleutel tot de pathofysiologie

Onderzoek naar *Cortical Spreading Depression* (CSD), het correlaat van een migraine aura, en het nauw verwante fenomeen van *spreading depolarisation* (SD) behoorden tot voor kort tot het domein van dierexperimenteel onderzoek. Pas met de ontwikkeling van intracranieële elektroden konden CSDs en SDs bij mensen worden gemeten, zoals bij mensen met traumatisch hersenletsel en subarachnoïdale bloedingen. CSDs kunnen voorafgegaan worden door snelle oscillatoire zenuwactiviteit die mogelijk wijst op een verhoogde lokale prikkelbaarheid van de cortex (Herreras et al., 1994). Recent zijn ook *spreading convulsions* beschreven (Dreier et al., 2012\*). Het optreden van *spreading convulsions* bleek samen te gaan met een grotere kans op het krijgen van epilepsie (en een status epilepticus) in een periode van drie jaar na het optreden van het hersenletsel.

Verhoogde corticale exciteerbaarheid (verminderde inhibitie) lijkt dus bij zowel migraine als epilepsie een sleutelrol te spelen. Het verschil lijkt te worden bepaald door de snelle synchrone oscillatoire zenuwactiviteit die bij epilepsie gezien wordt, maar niet bij migraine. De uitdaging voor toekomstig onderzoek is dan ook het identificeren van factoren die bij verhoogde corticale prikkelbaarheid leiden tot deze snelle oscillatoire activiteit. Wellicht kan zo de vraag beantwoord worden waarom verhoogde corticale exciteerbaarheid bij de ene persoon leidt tot een migraineaanval en bij de ander tot een epilepsieaanval.

### Conclusie

Epidemiologisch, genetisch en neurofysiologisch onderzoek toont aan dat er een verband is tussen epilepsie en migraine. Bij mensen met migraine komt epilepsie vaker voor en mensen met epilepsie hebben vaker migraine. In een klein aantal gevallen kunnen de symptomen van beide aandoeningen op elkaar lijken, maar voor een effectieve

behandeling is het van groot belang om de juiste diagnose te stellen. Een ictale EEG-registratie kan hierbij uitkomst bieden.

Er zijn enkele genen geïdentificeerd die zowel bij migraine als epilepsie een rol spelen, maar waarschijnlijk spelen in de meeste gevallen meerdere genen én hun wisselwerking met de omgeving een rol. Neurofysiologisch onderzoek laat zien dat bij beide aandoeningen sprake lijkt te zijn van een disbalans van de corticale exciteerbaarheid. Toekomstig onderzoek zal duidelijk moeten maken waarom deze disbalans soms tot migraine en soms tot epilepsie leidt.

### Referenties

- Bauer PR, Kalitzin S, Zijlmans M et al. (2014) Cortical Excitability As a Potential Clinical Marker of Epilepsy: a Review of the Clinical Application of Transcranial Magnetic Stimulation. *Int J Neur Syst* 24(2):1430001
- Bjork M, Stovner LJ, Hagen K et al. (2011) What initiates a migraine attack? Conclusions from four longitudinal studies of quantitative EEG and steady-state visual-evoked potentials in migraineurs. *Acta Neurol Scand* 119:56-63.
- International Classification of Headache Disorders-III criteria (2013) <http://www.ihs-headache.org/ichd-guidelines>.
- Herreras O, Largo C, Ibarz JM et al. (1994) Role of neuronal synchronizing mechanisms in the propagation of spreading depression in the in vivo hippocampus. *J Neurosci* 14(11), 7087-98.
- Jolly F (1902) Ueber Flimmersktom und Migraine. *Berl Klin Wochenschr* 42: 973-6.
- Magis D, Vigano A, Sava S et al. (2013) Pearls and pitfalls: Electrophysiology for primary headaches. *Cephalalgia* 33:526-539.
- Panayiotopoulos CP (1994) Elementary visual hallucinations in migraine and epilepsy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 57: 1371-4.
- Pelzer N, De Vries B, Kamphorst JT et al. (2014) PRRT2 mutations and hemiplegic migraine: a complex association. *Neurology* 83(3):288-290.
- Sances G, Guaschino E, Perucca P (2009) Migralepsy: a call for a revision of the definition. *Epilepsia* 50(11):2487-2496.
- Schott GD (2007) Exploring the visual hallucinations of migraine aura: the tacit contribution of illustration *Brain* 130: 1690 -1703.
- Somjen GG (2002) Ion regulation in the brain: implications for pathophysiology. *Neuroscientist* 8:254-267.

\* Referenties zijn op te vragen bij de auteur.

Door: Else Tolner (E.A.Tolner@lumc.nl), neurobiologie, Michel Ferrari, neurologie, Arn van den Maagdenberg, humane genetica, Leids Universitair Medisch Centrum, Leiden.

# Migraine en epilepsie: inzicht in mechanismen dankzij transgene muizen

Muizen met een Familiäre Hemiplegische Migraine type 1 mutatie in het *Cacna1a*-gen bieden een unieke mogelijkheid om corticale exciteerbaarheid te onderzoeken. Deze muizen kunnen, afhankelijk van de ernst van de mutatie, zowel migraine als epileptische aanvallen vertonen, de laatste soms met fatale afloop. Hier worden de onderliggende mechanismen beschreven door selectief exciterende en inhiberende netwerken te moduleren met lichtpulsus alsmede elektrische of optogenetische stimulatie.

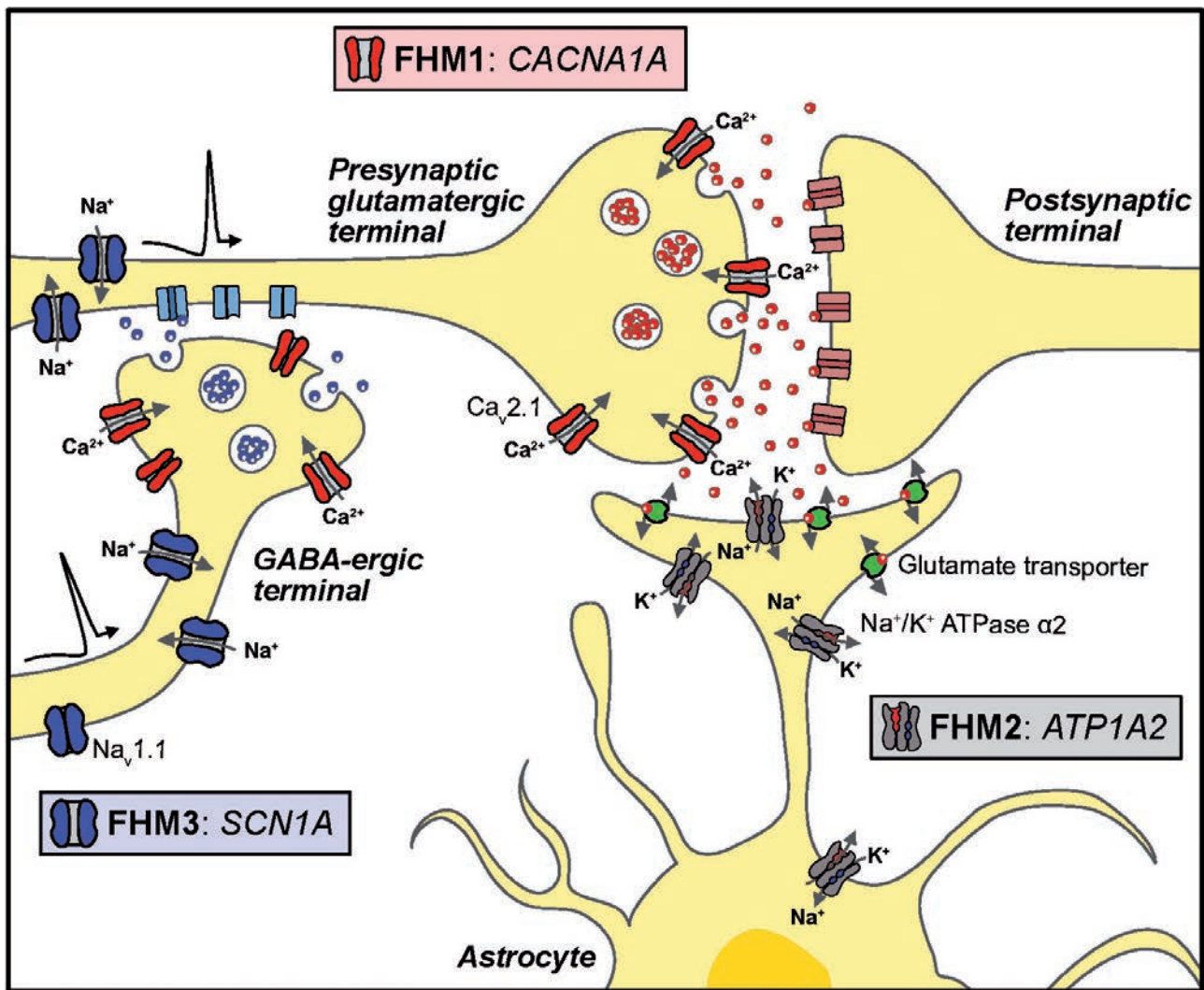
Bepaalde genetische mutaties kunnen zowel migraine als epilepsie veroorzaken. Zo'n overlap is niet geheel onverwacht omdat migraine en epilepsie beide worden gekenmerkt door een verhoogde exciteerbaarheid van zenuwen in de hersenen als gevolg van de verstoorde balans van de stimulerende (excitatoire) en remmende (inhiberende) neurale activiteit. De overlappende genetische factoren bleken een aantrekkelijk uitgangspunt te zijn voor de ontwikkeling van nieuwe transgene muismodellen. Bovendien kunnen de hierbij gebruikte experimentele proefopzetten ook toegepast worden in humaan onderzoek, zoals het meten van de hersenactiviteit (EEG) in reactie op sensorische prikkels en corticale stimulatie en het meten van veranderingen in lichaamsfysiologie tijdens epileptische aanvallen.

## Muismodellen voor hyperexciteerbaarheid

Genmutaties die in mensen met familiäre hemiplegische migraine (FHM) veroorzaken, zijn geschikt gebleken voor het maken van bruikbare muismodellen, vooral omdat de pathologie het gevolg is van een afwijking in slechts één enkel gen. Door genmutaties in te bouwen in het overeenkomstige gen van de muis (zogenoemde transgene knock-in muizen) kunnen pathogene mechanismen die leiden tot ziekteverschijnselen bij de mens in detail worden onderzocht in het proefdier. Tot nu toe richt het meeste onderzoek zich op FHM type 1 (FHM1) dat veroorzaakt wordt door specifieke mutaties in het *CACNA1A* gen dat codeert voor een onderdeel van spanningsafhankelijke  $Ca_v2.1$  calcium kanalen. Deze kanalen zijn gelokaliseerd in zenuwuiteinden. Kortdurende opening van die kanalen, veroorzaakt door een actiepotentiaal, zorgt voor een snelle instroom van calciumionen die weer zorgt voor de afgifte van neurotransmitters. Die neurotransmitters kunnen de

nauwe ruimte tussen zenuwen oversteken en zo de prikkel doorgeven aan een volgende zenuw. In twee transgene muismodellen werden aminozuurveranderingen, te weten een Arginine naar Glutamine op positie 192 (R192Q) en een Serine naar Leucine op positie 218 (S218L), aangebracht in spanningsafhankelijke  $Ca_v2.1$  calcium kanalen (van den Maagdenberg et al, 2010). De S218L mutatie veroorzaakt een veel ernstiger fenotype dan de R192Q mutatie. Mensen met de S218L mutatie lijden ook aan cerebellaire ataxie en hebben onder andere een verhoogde kans op ernstige, soms fatale, epileptische aanvallen. Onderzoek in de transgene muizen toonde aan dat beide mutaties zorgen voor een verhoogde instroom van calciumionen en een versterkte afgifte van neurotransmitters in zenuwuiteinden (figuur 1, pagina 13). Additionele studies wijzen erop dat de excitatoire, en niet zo zeer de inhibitoire neurotransmitter afgifte is versterkt (Vecchia et al, 2014). Vergelijking van kenmerken van de twee muizenstammen liet zien dat de effecten op deinstroom van calcium en neurotransmissie het meest geprononceerd zijn bij de ernstigere S218L mutatie. Op het niveau van hersenfunctie en gedrag laten muizen met die mutatie ook de meest uitgesproken pathofysiologische verschijnselen zien. Naast een sterkere, verhoogde, gevoeligheid voor het opwekken van corticale *spreading depression* (CSD), het correlaat voor de migraine aura, vertonen S218L muizen, net als mensen met die mutatie, ataxie en aanvallen van ernstige epilepsie (Van den Maagdenberg et al; 2010). Muizen met de mildere R192Q mutatie vertonen die fenotypes niet.

Veel minder onderzoek is gedaan naar het ophelderen van de consequenties van mutaties in de twee andere FHM genen. Bij FHM2 is het *ATP1A2* gen gemuteerd dat codeert



Figuur 1 Schematische weergave van de functie van de eiwitten die gecodeerd worden door de FHM1, FHM2, en FHM3 genen rondom een glutamaterg zenuwuiteinde (terminal). De gain-of-function mutaties in Ca<sub>v</sub>2.1 (FHM1) en loss-of-function mutaties in de Na<sup>+</sup>-K<sup>+</sup>-ATPase (FHM2) en Na<sub>v</sub>1.1 (FHM3) leiden elk tot een netto versterking van neuronale exciteerbaarheid (Figuur gebaseerd op Tolner et al., 2015).

voor een onderdeel van Na<sup>+</sup>-K<sup>+</sup> ATPase pompen in astrocyten (figuur 1). Een knock-in muismodel met een FHM2 ATP1A2 mutatie toonde aan dat zulke mutaties leiden tot een verlies van functie van de pomp. Muizen die van beide ouders het mutante gen kregen, dus homozygoot zijn, overlijden bij de geboorte, hoogstwaarschijnlijk vanwege een gegeneraliseerde aanval van epilepsie. Heterozygote muizen met maar één mutant gen lieten, net als de FHM1 muizen, een verlaagde drempel voor het krijgen van CSD zien. Bij FHM3, net als bijvoorbeeld bij het Dravet syndroom, is het gemuteerde SCN1A gen de boosdoener waardoor Na<sup>+</sup>-kanalen in zenuwuiteinden van GABAerge neuronen niet naar behoren functioneren. De meeste mutaties in SCN1A zijn echter geassocieerd met vaak ernstige epilepsie op de kinderleeftijd vanwege het verlies van de Na<sup>+</sup>-kanaal functie. Sommige FHM3 mutaties lijken echter ook een versterking van kanaal functie te kunnen hebben. Voor SCN1A mutaties die leiden tot het Dravet syndroom is het eerste transgene muismodel ontwikkeld.

Deze muizen vertonen spontane epileptische aanvallen met, in het geval van homozygote muizen, ook nog ataxie en een hoge mortaliteit. Voor de FHM3 mutaties zijn nog geen transgene muizenlijnen beschikbaar, waardoor niet zeker is wat het effect van deze mutaties op hersenfunctie en gedrag zal zijn.

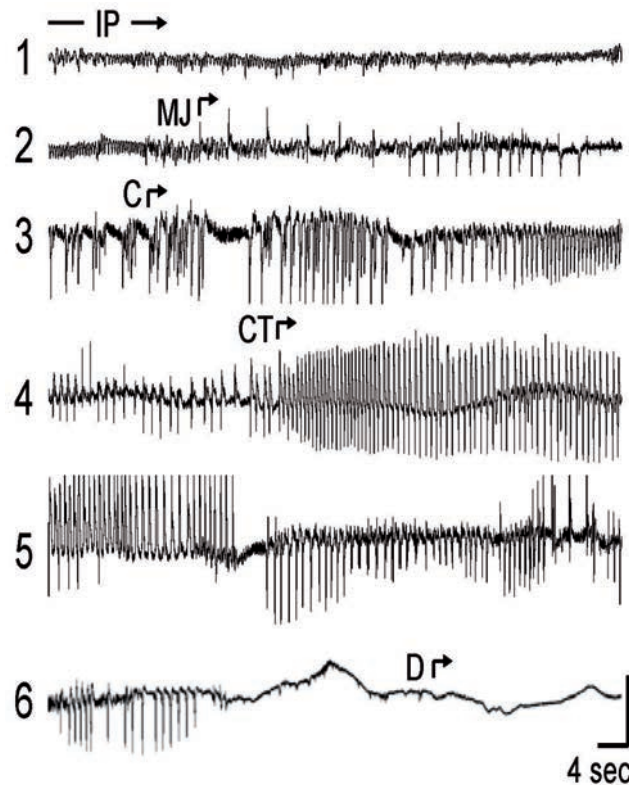
### Veranderingen in hyperexciteerbaarheid

Om de mate van neuronale exciteerbaarheid en mogelijke veranderingen in de inhibitie van de hersenschors te bepalen in transgene muismodellen, kan, net als bij mensen, de EEG-activiteit gemeten worden in combinatie met sensorische of corticale stimulatie. Het voordeel van het gebruik van diermodellen is dat, door middel van geïmplanteerde micro-electroden, de zenuwactiviteit direct in de hersenen gemeten kan worden. Naast EEG als uitleesparameter voor exciteerbaarheid kunnen ook actiepotentialen van groepen zenuwcellen worden gemeten; de zogeheten 'multi-unit' activiteit (MUA). In muizen met de R192Q en

S218L mutatie kan op deze wijze gedurende een aantal weken continu het EEG en de MUA worden gemeten om veranderingen in die metingen te correleren aan veranderingen in het gedrag, en in relatie tot sensorische prikkels, corticale stimulatie en medicatie. Vergelijkbaar met TMS studies in mensen, zoals in het vorige artikel beschreven, kan er bij muizen gebruik gemaakt worden van directe elektrische stimulatie van de cortex om daarmee de mate van exciteerbaarheid en inhibitie te bepalen. Hiermee kan inzicht worden verkregen in veranderingen in de balans tussen excitatie en inhibitie van zenuwen die relevant zijn voor het ontstaan van CSD (als correlaat voor de migraine aura) en epilepsie.

Naast *in vivo* metingen in de hersenen van intacte muizen maakt onderzoek in hersenweefsel (*in vitro*) het mogelijk om direct activiteit van zenuwcellen te meten en moduleren, wat verder inzicht biedt in de rol van de verschillende typen neuronale netwerken bij (verstoorde) hersenactiviteit. Met dergelijke metingen werd eerder bewijs geleverd voor een rol van verstoorde GABA inhibitie bij het fenomeen *spreading convulsions* (Dreier et al., 2012). In de studie werden *spreading depolarizations* (SDs, waarvan de mechanismen sterk lijken op die van CSD), opgewekt in hersenweefsel dat tijdens epilepsie operaties was weggenomen. In een aantal gevallen traden naast SDs ook epileptiforme afwijkingen op. Na toevoeging van de GABA antagonist bicuculline, traden *spreading convulsions* op die weer verdwenen na het uitwassen van de antagonist. Uit andere studies is gebleken dat na het herhaald optreden van CSDs epileptische activiteit kan volgen vanwege een onderdrukking van GABA inhibitie. Deze bevindingen passen bij de gedachte dat een verhoogde excitatoire zenuwactiviteit de belangrijkste oorzaak is van migraine en het optreden van CSD, maar dat GABA inhibitie intact blijft en dat daardoor voorkomen wordt dat epileptische aanvallen ontstaan. Wanneer echter naast een versterkte excitatoire zenuwactiviteit, de inhibitoire activiteit is verminderd dan wordt de drempel voor het ontstaan van epileptische aanvallen verlaagd.

Een andere methode om naar veranderingen in de exciteerbaarheid van de hersenschors in transgene muismodellen te kijken, is om visuele evoked potentials (VEPs) te meten, zoals dat ook gebeurt in mensen. Allereerst wordt de relatie tussen VEP-karakteristieken en het optreden van spontane aanvallen van CSD of epilepsie in proefdieren bestudeerd. Met die kennis wordt het hopelijk mogelijk om VEPs te gebruiken als een methode om de reactiviteit van de hersenen te testen en zo mogelijk de kans op aanvallen te voorspellen. Naast elektrische stimulatie van zenuwcellen of visuele stimulatie van de hersenen door middel van lichtprikkelers, is het sinds



Figuur 2 EEG-registratie van hersenactiviteit in een vrij bewegende homozygote FHM1 S218L mutante muis tijdens een fatale epileptische aanval met afvlakking van het EEG na het beëindigen van de convulsieve aanval, lijkend op SUDEP. Met behulp van video werd het klinische fenotype gekarakteriseerd, als volgt geannoteerd in de figuur: IP, interictal period; MJ, myoclonic jerks; C, clonic seizure, TC, tonic-clonic seizure; D, death. (Uit van den Maagdenberg et al., 2010.)

kort mogelijk om direct de zenuwactiviteit te moduleren door licht van een bepaalde golflengte te gebruiken om lichtgevoelige ionkanalen, en de zenuwen die deze kanalen tot expressie brengen, te activeren. Deze recente technologische ontwikkeling wordt aangeduid met de term 'optogenetics'. De speciale ionkanalen kunnen door genetische modificatie en geavanceerde moleculaire technieken gericht tot expressie worden gebracht in bepaalde hersengebieden of in specifieke celtypen (zoals excitatoire of inhibitoire zenuwcellen). Afhankelijk van het type lichtgevoelige ionkanalen en de golflengte van het gebruikte laserlicht kunnen hersengebieden of celtypen tijdelijk worden geactiveerd of geremd. Recent konden zo op een niet-invasieve manier CSDs worden opgewekt in vrij bewegende muizen, door blauw licht te schijnen op de intacte schedel waarbij lichtgevoelige ionkanalen in de diepe lagen van de cortex werden geactiveerd (Tolner et al., 2015). De toepassing hiervan in transgene muismodellen met migraine zal het mogelijk maken om de balans tussen excitatie en inhibitie in de cortex of in andere hersengebieden te beïnvloeden. Hierdoor wordt inzicht verkregen in de specifieke neuro-

nale netwerkmechanismen die ten grondslag liggen aan het ontstaan van aanvallen van CSD en epilepsie.

### Is er een relatie met SUDEP?

FHM1 S218L muizen vertonen soms spontane gegeneraliseerde epilepsie aanvallen. De semiologie van die aanvallen lijkt op die van aanvallen bij temporaalkwabepilepsie, zoals bekend van studies in bijvoorbeeld het kainaat model. Er is echter een belangrijk verschil. In homozygote S218L muizen lijken die aanvallen van epilepsie vaak fataal te zijn, terwijl aanvallen in diermodellen voor temporaalkwabepilepsie over het algemeen niet zo'n ernstig verloop hebben. Bovendien is in het EEG van S218L muizen een karakteristieke afvlakking van het EEG te zien aan het einde van de aanval, kort voor het dier overlijdt (figuur 2, pagina 14). Deze afvlakking doet denken aan de gegeneraliseerde suppressie van EEG-activiteit na het beëindigen van een convulsieve aanval, die eerder in verband is gebracht met de onverwachte dood bij jonge mensen met epilepsie (*sudden unexpected death in epilepsy*, SUDEP). Zowel SUDEP als de afvlakking van EEG-activiteit tijdens een epileptische aanval komen over het algemeen meer voor bij aanvallen die optreden tijdens slaap, wanneer de inhibitoire zenuwactiviteit is verhoogd. Studies in FHM1 muizen tonen aan dat er een prominente verhoging is van de excitatoire zenuwactiviteit, terwijl de inhibitoire activiteit mogelijk niet veranderd is of in elk geval niet vermindert (Vecchia et al., 2014). De FHM1 muizen verschillen hiermee in belangrijke mate van de diermodellen voor temporaalkwabepilepsie, zoals het kainaat model, waar ten gevolge van neuronale schade de inhibitoire zenuwactiviteit sterk is verminderd. Naast een versterking van excitatoire zenuwactiviteit blijkt dat FHM1 muizen met de R192Q mutatie significant minder slapen, en ongevoelig zijn voor het induceren van slaap door middel van de inhibitoire neuromodulator adenosine.

Recente studies in patiënten en diermodellen lijken er op te wijzen dat adenosinerge inhibitie een belangrijke rol speelt bij het beëindigen van epileptische aanvallen en mogelijk SUDEP. Een interessante hypothese is dat het ontstaan van fatale epileptische aanvallen het gevolg is van een te sterke rekrutering van nog intacte inhibitoire

zenuwnetwerken. Dit kan leiden tot een ernstige remming van hersengebieden die betrokken zijn bij het reguleren van vitale lichaamsfuncties zoals hartritme en ademhaling, met de dood als gevolg. Voor het toetsen van deze hypothese kan verder onderzoek in de FHM1 muizen ingezet worden, waarbij metingen van hersenactiviteit en vitale lichaamsfuncties gecombineerd kunnen worden met modulaties van (adenosinerge) inhibitie.

### Conclusies

Muismodellen voor neuronale exciteerbaarheid, zoals het FHM1 model, zullen ons inzicht vergroten in de mechanismen en de factoren die leiden tot het ontstaan van dan wel een CSD, als correlaat voor de migraine aura, dan wel (fatale) epileptische aanvallen. Het toepassen van optogenetica maakt het mogelijk om specifiek de mate van excitatoire of inhibitoire zenuwactiviteit te beïnvloeden en daarmee gevoeligheid voor CSD of epileptische activiteit specifiek te versterken of verminderen. Vervolgens kunnen nieuwe muismodellen bijdragen aan het verdere ontrafelen van de cellulaire mechanismen die verklaren waardoor verhoogde exciteerbaarheid in het ene geval geassocieerd is met kenmerken van migraine en in het andere geval met kenmerken van epilepsie.

### Referenties

- Tolner EA, Houben T, Terwindt GM et al. (2015) From migraine genes to mechanisms. *Pain* 156 Suppl 1:S64-74.
- Van den Maagdenberg AM, Pizzorusso T, Kaja S et al. (2010) High cortical spreading depression susceptibility and migraine-associated symptoms in Ca(v)2.1 S218L mice. *Ann Neurol* 67:85-98.
- Vecchia D, Tottene A, van den Maagdenberg AMJM et al. (2014) Mechanism underlying unaltered cortical inhibitory synaptic transmission in contrast with enhanced excitatory transmission in CaV2.1 knockin migraine mice. *Neurobiol Dis* 69:225-34.
- Dreier JP, Major S, Pannek HW et al. (2012) Spreading convulsions, spreading depolarization and epileptogenesis in human cerebral cortex. *Brain* 135: 259-75.

Een uitgebreide referentielijst is verkrijgbaar bij de auteur.

Lees het actuele overzicht van congressen over epilepsie.

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



Door: Ben Wijnen (B.wijnen@maastrichtuniversity.nl), Marian Majoie, Caroline van Heugten, Reina de Kinderen, Loes Leenen en Silvia Evers, vakgroep Health Services Research, Onderzoek en Ontwikkeling, Universiteit Maastricht; Academisch Centrum voor Epileptologie Kempenhaeghe, Heeze; Trimbos-instituut, Publieke Gezondheid, Utrecht.

# Economische evaluatiestudies binnen de epilepsie

Door toenemende zorguitgaven en de noodzaak tot bezuinigingen wordt de druk op het zorgsysteem in Nederland steeds hoger. Hierdoor krijgen neurologen, beleidsmakers en andere belanghebbenden steeds vaker te maken met doelmatigheidsvraagstukken om tot een efficiëntere inrichting van het zorgsysteem te komen. Economisch evaluatieonderzoek kan hieraan een essentiële bijdrage leveren.

De bijdrage van economisch evaluatieonderzoek is het op systematische wijze met elkaar vergelijken van verschillende (nieuwe en bestaande) interventies. In de huidige (medisch) wetenschappelijk praktijk volgen innovatieve medische interventies elkaar in rap tempo op. Ook binnen de epilepsie is dit aan de orde van de dag. Denk alleen al aan de opkomst van bijvoorbeeld *deep brain stimulation* en het gegeven dat vrijwel elk jaar nieuwe anti-epileptica geregistreerd worden. Vaak zijn nieuwe interventies effectiever, maar gaan ze gepaard met hogere kosten dan het bestaande alternatief. De vraag die dan naar voren komt is hoeveel de samenleving bereid is te betalen voor extra effectiviteit. Zo is in een aantal studies van de tweede generatie anti-epileptica (ná 1990) aangetoond dat deze niet noodzakelijk effectiever zijn dan de eerste generatie anti-epileptica, maar dat deze wel minder bijwerkingen hebben (Jaques & Rossetti, 2012). Het gebruik van economische evaluatiestudies kan een essentiële bijdrage leveren aan een efficiëntere gezondheidszorg en de prioritering van (nieuwe) behandelingen voor bepaalde aandoeningen. Naast het evalueren van therapeutische interventies zijn economische evaluaties ook zeer geschikt voor het evalueren van (nieuwe) diagnostiek, behandelprotocollen en beslissingsprocessen, zoals bijvoorbeeld in de pre-chirurgische evaluatie van epilepsiepatiënten en het aanbieden van zelfmanagementcursussen.

In economisch evaluatieonderzoek is het uitgangspunt dat de belangrijkste spelers (te weten de overheid, neurologen, patiënten, zorgverzekeraars) binnen de zorg allen hun eigen perspectief hebben en dat keuzes gemaakt worden op basis van rationele motieven. Hiertoe worden altijd twee of meerdere alternatieven tegen elkaar afgewogen en op een systematische manier met elkaar vergeleken op zowel economische- als effectiviteitsaspecten. Een economische evaluatiestudie richt zich dus zowel op de

financiële aspecten als de klinische effectiviteit van (nieuwe) gezondheidsinterventies. Hierdoor is het mogelijk de doelmatigheid van een interventie te bepalen, oftewel, welke interventie biedt het meeste waar voor zijn geld. Een vereiste hierbij is dat in deze vergelijking de gebruikelijke zorg voor de betreffende aandoening wordt meegenomen (Rodenburg-van Dieten, 2005).

## Meerdere vormen

Economische evaluaties kunnen grofweg op twee manieren worden uitgevoerd: a) een economische evaluatie gecombineerd met een klinische effectstudie, een zogenaamde *trial-based* economische evaluatie. Hierin worden alle kosten en effecten (meestal prospectief) gemeten gedurende een effectstudie, vaak een *randomized controlled trial*; en b) een economische evaluatie gebaseerd op reeds beschikbare data waarmee een (simulatie)model wordt opgebouwd, een zogenaamde *model-based* economische evaluatie. Vaak hebben deze modellen tot doel om uitspraken te doen over lange termijn uitkomsten van bepaalde medische interventies. Dit artikel richt zich op *trial-based* economische evaluaties. Echter, veel concepten die besproken worden hebben ook betrekking *model-based* economische evaluaties.

De meest gebruikte vormen van economische evaluaties zijn de kosteneffectiviteitsanalyse (KEA) en de kostenutiliteitsanalyse (KUA). Een KEA betreft een economische evaluatiestudie, waarbij de effecten in klinische effectmaten worden uitgedrukt, bijvoorbeeld aanvalsfrequentie of de ernst van aanvallen. Een KUA betreft een economische evaluatiestudie waarbij generieke (dat wil zeggen: vergelijkbaar tussen verschillende ziekten) uitkomstmaten worden meegenomen. Een veel gebruikt concept hiervoor is 'kwaliteit van leven'. Hiermee doelen gezondheids-economen niet alleen op klinische symptomen maar ook

op subjectieve aspecten zoals het psychische en sociale domein. Kwaliteit van leven wordt meestal uitgedrukt in utiliteiten. Een utiliteit kan worden gezien als een generieke effectmaat die de kwaliteit van een bepaalde gezondheidstoestand weergeeft. Bij een utiliteit geven patiënten, via bepaalde technieken (bijvoorbeeld vragenlijst), als het ware hun gezondheid een cijfer, waarbij 0 staat voor de slechtst mogelijke gezondheidstoestand en 1 voor de best mogelijke gezondheidstoestand. Deze utiliteitsmaat wordt meestal gebruikt om Quality Adjusted Life Years (QALYs) te berekenen. Een QALY is een maat voor het aantal jaren dat iemand nog te leven heeft met een correctie voor de kwaliteit. Voor deze correctie wordt de utiliteit gebruikt. Zo staat één jaar in volledige gezondheid gelijk aan één QALY en staat nul QALY gelijk aan dood. Als iemand bijvoorbeeld vijf jaar langer blijft leven met een utiliteit (waarde van die jaren) van 0,8 dan wint deze patiënt vier QALY, namelijk vijf maal 0,8. Voor beleidsmakers zijn deze uitkomstmaten van belang omdat generieke uitkomstmaten toepasbaar zijn op meerdere ziektebeelden en daardoor geschikt voor het beantwoorden van doelmatigheidsvraagstukken.

### Kosten en effecten

Globaal zijn binnen economische evaluaties een aantal

stappen te onderscheiden. Deze stappen worden hier achtereenvolgens besproken en toegepast aan de hand van een fictieve kosten-effectiviteitsstudie. In deze voorbeeldstudie wordt een groep epilepsiepatiënten die deelneemt aan een zelfmanagementcursus vergeleken met een controlegroep die alleen standaard zorg ontvangt. Van een dergelijke studie is onlangs een studieprotocol verschenen (Leenen et al., 2014).

Bij de identificatie van belangrijke kosten en effecten van een interventie is het van belang rekening te houden met het perspectief dat is gekozen voor het onderzoek. Dit kan bijvoorbeeld het maatschappelijk perspectief of het perspectief van een zorginstelling zijn. Het maatschappelijk perspectief wordt vaak geprefereerd door beleidsmakers omdat hierbij alle relevante kosten en effecten worden meegenomen, ongeacht wie de kosten draagt of wie van de baten geniet.

Om de kosten op een overzichtelijke wijze in kaart te brengen wordt vaak gebruik gemaakt van de volgende indeling:

- Kosten binnen de gezondheidszorg; deze omvatten zowel de behandelkosten als alle overige kosten binnen de zorg gedurende de follow-upduur van de studie. Denk hierbij

Kosten binnen de gezondheidszorg	Kosten van patiënten en familie	Kosten in andere sectoren	Productiviteitsverliezen
Interventiekosten	Reiskosten		Werkverzuim
Kosten gerelateerd aan zelfmanagementcursus			
Zorggebruik (o.a. huisarts, polibezoeken, opnames)	Mantelzorg	Aanpassingen in huis ten gevolge van de epilepsie	Verminderd functioneren

Tabel 1a: Identificatie van kosten in een fictieve studie; meting door middel van kostenvragenlijst.

	Identificatie	Meetinstrument
Klinische effecten	Aanvalsfrequentie Therapietrouw	Vragenlijst naar aantal aanvallen in een specifieke periode Medication Adherence Report Scale-5
Ziekte-specifieke kwaliteit van leven	Epilepsie-specifieke kwaliteit van leven	Medication Event Monitoring System Quality of Life in Epilepsy-31
Generieke kwaliteit van leven	Gezondheid gerelateerde kwaliteit van leven	EuroQoL-5D-5L Assessment of Quality of Life scale-8D

Tabel 1b: Identificatie en meting van effecten in een fictieve studie.

	Gezondheidszorg perspectief (€)		Maatschappelijk perspectief (€)	
	Controlegroep 600	Interventiegroep 800	Controlegroep 600	Interventiegroep 800
Kosten binnen de gezondheidszorg				
Patiënt en familie kosten	100*	300*	150	350
Kosten in andere sectoren	n.v.t.	n.v.t.	50	50
Productiviteitsverliezen	n.v.t.	n.v.t.	300	200
Totale kosten	700	1100	1100	1400
QALYs	0,58	0,60	0,58	0,60
IKER (€/per QALY)	$\frac{(1100-700)}{(0,60 - 0,58)} = \text{€ } 20.000$		$\frac{(1400-1100)}{(0,60 - 0,58)} = \text{€ } 15.000$	

\*Deels niet van toepassing in gezondheidszorg perspectief.

Tabel 2: Fictieve KUA, tijdshorizon is één jaar.

aan kosten voor preventie, diagnostiek, therapie, revalidatie en verzorging.

- Kosten van patiënten en familie; dit zijn de voorzieningen die door de patiënt zelf worden betaald. Denk hierbij aan tijdsinvesteringen om een interventie te ondergaan, mantelzorg en reiskosten.
- Kosten in andere sectoren; hieronder vallen alle kosten in overige maatschappelijke sectoren zoals speciaal onderwijs en aanpassingen in huis.
- Productiviteitsverlies; dit zijn kosten die ontstaan wanneer een persoon met epilepsie of de mantelzorger (deels) arbeidsongeschikt raakt en zijn normale werkzaamheden niet of verminderd kan uitvoeren.

Vaak wordt het zorggebruik in kaart gebracht middels kostendagboeken en retrospectieve (kosten)vragenlijsten; zie tabel 1a (pagina 17) voor een voorbeeld van een kostenidentificatie. Om te zorgen voor uniforme waardering van kosten binnen economische evaluaties brengt het Zorg Instituut Nederland om de zoveel tijd een *Handleiding voor Kostenonderzoek* uit (Hakkaart-van Roijen et al., 2010). Hierin staan referentieprijzen, standaard kostprijzen voor veelvoorkomende medische behandelingen/consulten en richtlijnen voor het verkrijgen van overige kostprijzen beschreven.

Bij een KEA wordt gebruik gemaakt van dezelfde effectmaten als in de klinische praktijk (bijvoorbeeld aanvalsfrequentie). Indien de onderzoekers daarnaast ook een KUA wil uitvoeren, wordt gebruik gemaakt van utiliteiten of QALYs (zie hierboven). Zie tabel 1b (pagina 17) voor

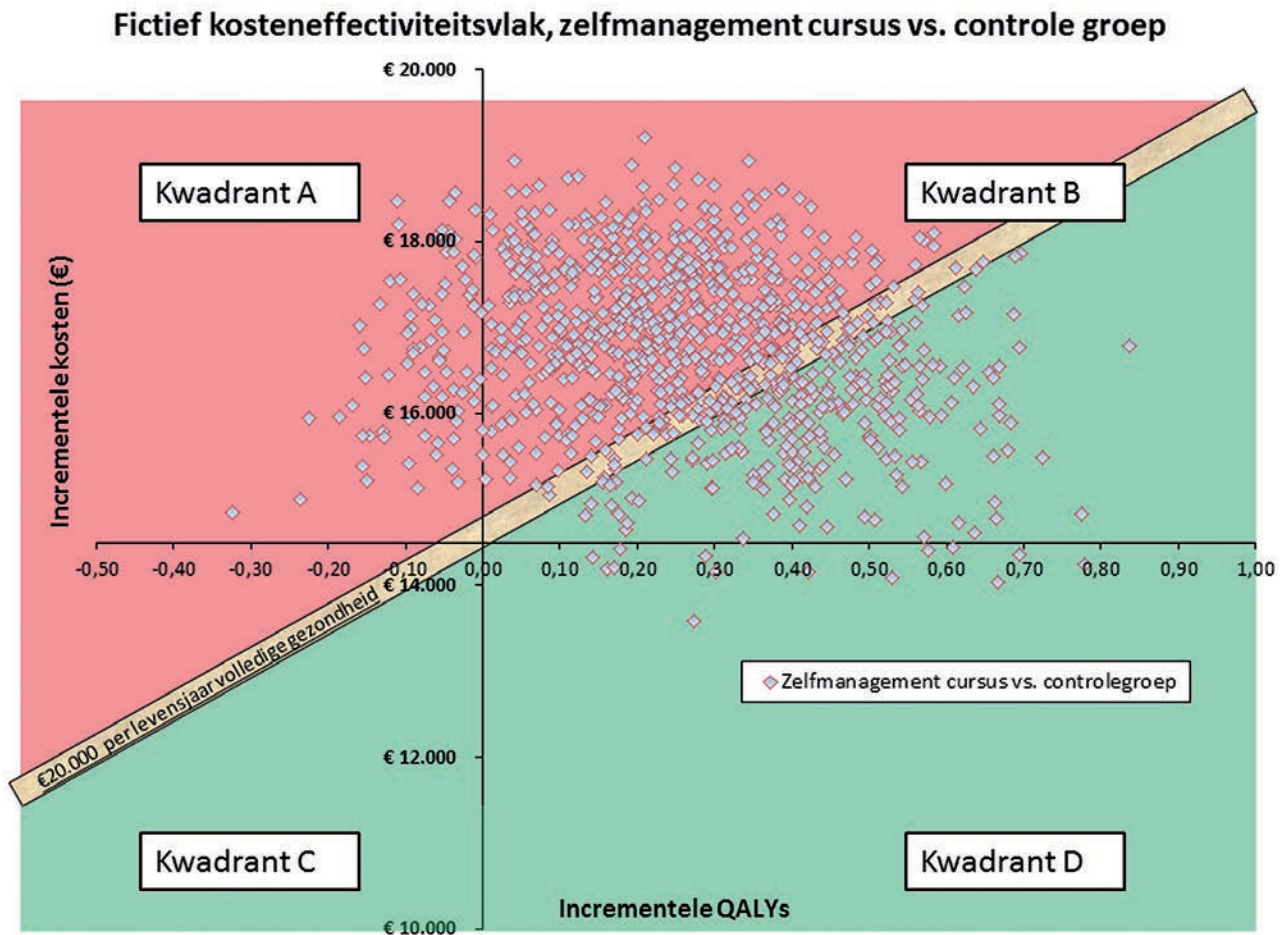
een voorbeeld van de identificatie van klinische effecten en kwaliteit van leven. Bij een KEA worden de effecten op dezelfde manier gewaardeerd als in de klinische praktijk (bijvoorbeeld een aanvalsdagboek). In een KUA wordt een numerieke waarde toegekend aan een bepaalde kwaliteit van leven (de utiliteitsmaat). Utiliteiten worden gemeten met behulp van vragenlijst(en) die de persoon zelf invult. De antwoorden in deze vragenlijst(en) kunnen met behulp van een formule (ook wel tarief genoemd) omgezet worden in utiliteiten. Deze tarieven zijn gebaseerd op oordelen van de algemene bevolking over alle mogelijke gezondheidsprofielen in de desbetreffende vragenlijst(en). Een veelgebruikte vragenlijst om generieke kwaliteit van leven te meten is de EuroQol-5D-5L (Lamers et al., 2006).

### Het kosteneffectiviteitsvlak

Om een uitspraak te kunnen doen over de doelmatigheid van een bepaalde interventie dient de Incrementele Kosten-EffectiviteitsRatio (IKER) te worden berekend. Hierin worden de kosten en effecten van twee alternatieven gecombineerd tot één maat middels de volgende formule:

$$IKER = \frac{(Kosten_{interventiegroep} - Kosten_{controlegroep})}{(Effecten_{interventiegroep} - Effecten_{controlegroep})}$$

Hierbij staan  $Kosten_{interventiegroep}$  en  $Kosten_{controlegroep}$  voor de kosten gedurende de gehele follow-up periode van het onderzoek (ook wel tijdshorizon genoemd), bijvoorbeeld één jaar en  $Effecten_{interventiegroep}$  en  $Effecten_{controlegroep}$  voor de effecten aan het eind van de follow-up periode van het onderzoek. Middels deze



Figuur 1 Fictief kosteneffectiviteitsvlak inclusief 1000 'bootstrap IKERs' en grenswaarde van € 20.000,- per QALY. Alle IKERs die zich in het groene gebied bevinden kunnen als kosteneffectief worden aangeduid en voldoen dus aan de maximaal te betalen grenswaarde. IKERs die zich in het rode gebied bevinden zijn boven de € 20.000,- per QALY en zijn dus niet kosteneffectief. De verhouding wel/niet kosteneffectieve IKERs geeft een schatting van de zekerheid dat een interventie kosteneffectief is.

formule wordt berekend wat de kosten zijn van één eenheid effect ten opzichte van de controle of standaard behandeling, in het geval van een KUA dus de kosten voor één extra QALY (tabel 2, pagina 18).

Om het interpreteren van de IKER te vergemakkelijken wordt deze vaak weergegeven in een kosteneffectiviteitsvlak. Dit is een grafiek met op de Y-as de incrementele kosten en op de x-as het incrementele effect. De helling van de gevonden IKER in de grafiek tot de oorsprong van de grafiek geeft de kosteneffectiviteitsratio weer (figuur 1). Het kosteneffectiviteitsvlak kan worden verdeeld in vier kwadranten (figuur 1). Een interventie met een IKER in kwadrant A is duurder en levert minder effecten; het is dus niet raadzaam deze interventie in te voeren. In kwadrant D is het omgekeerde het geval. In deze situatie is het raadzaam de interventie in te voeren. Kwadrant B en C zijn lastiger te interpreteren. Immers, de interventie is duurder maar levert ook meer effecten (IKER B) of de interventie is goedkoper maar levert ook minder effecten (IKER C). Om beleidsmakers te helpen heeft de Raad voor

de Volksgezondheid en Zorg in Nederland bepaald wat een interventie maximaal mag kosten in relatie tot de gezondheidswinst, uitgedrukt in QALY's. Dit maakt dat veel beleidsmakers een voorkeur hebben voor KUA. In Nederland is de samenleving bereid om tot € 80.000,- per QALY per jaar te betalen, afhankelijk van de ernst van de aandoening. Is de IKER beneden deze grenswaarde, dan spreken we dus over een kosteneffectieve interventie (figuur 1).

### Analyse van onzekerheden

Een van de belangrijkste onzekerheden bij economische evaluaties is steekproefonzekerheid. Deze ontstaat bij het selecteren van de steekproef. In iedere economische evaluatiestudie is het mogelijk dat door toeval veel patiënten met extreem hoge of lage kosten zijn geïncludeerd. Hierdoor kan de IKER sterk worden vertekend. Om dit te bestuderen wordt gebruik gemaakt van *bootstrapping*. Dit is een techniek waarbij  $n$  keer (meestal 5000) een steekproef uit de originele dataset wordt getrokken met teruglegging. Hierdoor worden uiteindelijk  $n$  steekproeven verkregen met allemaal een andere IKER (figuur 1). Vaak worden deze

gegevens gebruikt om het 95 procent-betrouwbaarheidsinterval te berekenen en zodoende een idee te krijgen over de spreiding rondom de IKER.

### Aanbevelingen

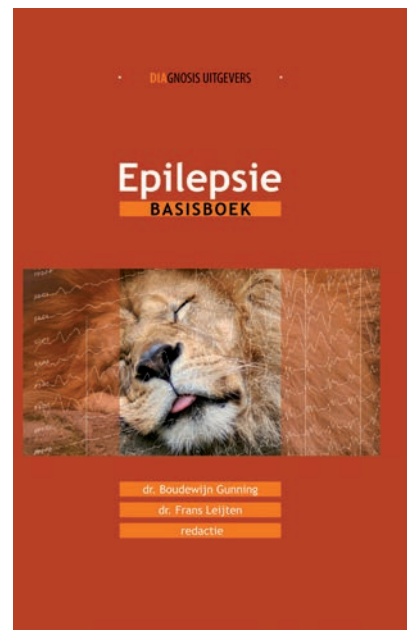
Indien een effectstudie wordt opgezet is het toevoegen van een economische evaluatiestudie relatief eenvoudig. Effectenstudies en economische evaluatiestudies zijn namelijk complementair aan elkaar. Bij het opzetten van een effectstudie kan, zonder de opzet van de studie drastisch te veranderen, ook een economische evaluatiestudie worden opgezet door bijvoorbeeld een extra driemaandelijke vragenlijst mee te nemen die zorgconsumptie en productiviteitsverlies meet. Indien de studie tot doel heeft beleidsmakers te informeren bij doelmatigheidsvraagstukken, zal generieke kwaliteit van leven als effectmaat meegenomen moeten worden. Voor het design en de analyse van de economische evaluatiestudie is het raadzaam bestaande richtlijnen te volgen (Hakkaart-van Roijen et al., 2010; Rodenburg-van Dieten, 2005) en een expert in te schakelen op het gebied van economische evaluaties.

### Referenties

- Hakkaart-van Roijen L., Tan S, Bouwmans C (2010). Handleiding voor kostenonderzoek: Methoden en standaard kostprijzen voor economische evaluaties in de gezondheidszorg: College voor zorgverzekeringen.
- Jaques L, Rossetti AO (2012) Newer antiepileptic drugs in the treatment of status epilepticus: impact on prognosis. *Epilepsy Behav*, 24(1), 70-73. doi: 10.1016/j.yebeh.2012.02.026.
- Lamers LM, McDonnell J, Stalmeier PF et al. (2006) The Dutch tariff: results and arguments for an effective design for national EQ 5D valuation studies. *Health economics*, 15(10), 1121-1132.
- Leenen L, Wijnen B, De Kinderen et al. (2014) (Cost)-effectiveness of a multi-component intervention for adults with epilepsy: study protocol of a Dutch randomized controlled trial (ZMILE study). *BMC Neurol*, 14(1), 1. doi: 10.1186/s12883-014-0255-3.
- Rodenburg-van Dieten H (2005) Richtlijnen voor farmaco-economisch onderzoek; evaluatie en actualisatie. *College voor zorgverzekeringen*, 27.

## Epilepsie basisboek

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



### In actie voor mensen met epilepsie: 'De Tegenaanval'

**DE TEGEN  
AANVAL**

**De Tegenaanval is een initiatief waarbinnen iedereen, op zijn eigen manier acties kan starten om geld in te zamelen voor het Epilepsiefonds.** Wilt u een actie organiseren voor De Tegenaanval? Of wilt u een actie steunen met uw hulp of geld? Kijk op [www.detegenaanval.nl](http://www.detegenaanval.nl) en doe mee! Met vragen over De Tegenaanval kunt u bellen met 030 634 40 63 of mailen naar [info@detegenaanval.nl](mailto:info@detegenaanval.nl).

# Nervus vagus stimulatie; meer dan uitsluitend aanvalsonderdrukking

Sylvia Klinkenberg<sup>1</sup> promoveerde op 6 februari 2015 aan de Universiteit Maastricht. Zij onderzocht de effecten van nervus vagus stimulatie bij kinderen met therapieresistente epilepsie. Klinkenberg keek daarbij niet alleen naar het effect op de aanvallen maar onderzocht ook de veiligheid en de bijwerkingen van deze behandelmethode. Aanvullend werd gekeken naar voorspellers van een positief behandel-effect.

Klinkenberg onderzocht de effecten van nervus vagus stimulatie (NVS) bij kinderen met moeilijk behandelbare epilepsie. Zij startte haar onderzoek met een uitgebreide analyse van de literatuur. Ondanks het feit dat NVS al sinds 1990 wordt toegepast als behandeling voor refractaire epilepsie blijkt uit deze literatuurstudie dat het onomstotelijk bewijs voor de effectiviteit van NVS bij kinderen nog niet geleverd is. Om meer zicht te krijgen op de effectiviteit en de veiligheid van de behandeling heeft een gerandomiseerde studie met een controlegroep plaatsgevonden. De studie was gefaseerd te beginnen met een baselineperiode van 12 weken. Vanaf de eerste dag van de baselineperiode werd een aanvalsdagboek bijgehouden door ouders of verzorgers. Nadien werd de stimulator geïmplant. Patiënten werden gerandomiseerd voor ofwel de hoge (therapeutische) stimulatie ofwel de lage (actieve controle) stimulatie. Deze dubbelblinde fase duurde 19 weken. Aansluitend kreeg iedereen nog 20 weken therapeutische stimulatie (open label fase).

Voor de studie kwamen kinderen in aanmerking met therapieresistente epilepsie, in de leeftijd van vier tot achttien jaar, bij wie epilepsiechirurgie niet (meer) tot de mogelijkheden behoorde.

## Resultaten

In tegenstelling tot de registratiestudies van de Federal Drug Administration (FDA), werd aan het einde van de dubbelblinde fase geen significant verschil in reductie van de aanvalsfrequentie of van de aanvalsernst gevonden.

Aan het eind van de open label fase blijkt er daarentegen wel een positief effect op het aanvalsbeeld te ontstaan: de aanvalsernst blijkt dan te zijn verminderd. Ook blijkt er een duidelijk positief effect op de stemming van de kinderen. Ook dit effect is het meest uitgesproken bij de kinderen die het langst zijn behandeld met NVS (39 versus 19 weken). Het positieve effect op de stemming blijkt niet samen te hangen met het effect van NVS op de aanvallen. NVS blijkt verder geen nadelig effect te hebben op het cognitieve functioneren van de kinderen. De bijwerkingen (voornamelijk stemverandering, hoesten en keelpijn) worden als niet ernstig ervaren, bovendien zijn ze van voorbijgaande aard.

Bij het onderzoek naar de voorspellers voor het effect van NVS blijkt dat een lage concentratie interleukine-6 in het bloed voorafgaand aan de implantatie van de stimulator mogelijk een voorspeller is van het positieve effect. Verder werd bij het onderzoek naar het werkingsmechanisme van NVS en meer specifiek naar het effect op het serotonine metabolisme een toename van de serumconcentratie van antranilzuur gevonden gedurende het hele traject van de stimulatie periode. Antranilzuur is een anticonvulsieve en neuroprotectieve metabooliet van serotonine. Uiteraard is herhaling en uitbreiding van het onderzoek nodig om deze bevindingen te bevestigen.

## Conclusie

Wat heeft deze studie ons geleerd en wat valt er nog te leren? Bij kinderen met een therapieresistente epilepsie, een chronische aandoening met een groot aantal onzekere

<sup>1</sup> Sylvia Klinkenberg, kinderneuroloog, verdedigde op 6 februari 2015 haar proefschrift 'VNS in children, more than just seizure frequency reduction', aan de Universiteit Maastricht. Promotoren van het proefschrift waren: prof. dr. J.S.H. Vles en prof. dr. A.P. Aldenkamp, Copromotor: dr. H.J.M. Majoie.

factoren, draait het niet alleen om vermindering van het aantal aanvallen. Naast de verbetering van aanvalscntrole hebben ook afname van aanvalsemst en verbetering van stemming een positief effect op het kind, en daarmee ook op het gehele gezin. Antiepileptica kunnen een negatieve impact hebben op de ontwikkeling, op de cognitie en het gedrag van de kinderen. NVS daarentegen blijkt een positieve invloed te hebben op stemming en heeft geen nadelige invloed op de cognitie.

De werking van NVS bij epilepsie is niet verklaard. Wetenschappelijk onderzoek kan in de toekomst mogelijk een

verklaring geven. Ook dient het onderzoek naar de voorspellers verder te worden uitgebreid. Bij het evalueren van het behandel-effect zou idealiter de kwaliteit van leven zowel van het kind als van de ouders/verzorgers en het gezin moeten worden meegenomen. De effecten zouden nog in grotere groepen kinderen moeten worden onderzocht. Daarnaast is nog weinig bekend over de effecten van NVS op de slaap en bijvoorbeeld over de behandeling met *closed loop* NVS (hierbij wordt telkens een extra stimulatie gegeven op het moment dat er een aanval gedetecteerd wordt) bij kinderen.

Door: Roland Thijs (rthijs@sein.nl), neurologie, Stichting Epilepsie Instellingen Nederland, Heemstede.

# Plotse dood bij epilepsie en de rol van hartritmestoornissen

Op 23 februari 2015 verdedigde Robert Jan Lamberts zijn proefschrift aan het University College London, getiteld 'The role of the heart in sudden death in epilepsy'<sup>1</sup>. Het proefschrift gaat in op de rol van hartritmestoornissen bij plotse dood van patiënten met epilepsie.

Plots overlijden komt vaker voor bij epilepsie: het risico is zestien tot vierentwintig maal zo hoog als in de algemene bevolking. Als er bij obductie geen oorzaak voor het overlijden gevonden wordt, spreekt men van 'sudden unexpected death in epilepsy' ofwel SUDEP. SUDEP treedt meestal op zonder getuigen. Vaak zijn er tekenen van een pas doorgemaakte aanval. Van de pathofysiologie van SUDEP is nog maar weinig bekend. Het belangrijkste probleem is dat er slechts enkele video-EEG registraties zijn van mensen die aan SUDEP overleden. Bij twee van de tweentwintig gepubliceerde SUDEP registraties is een hartritmestoornis de primaire oorzaak.

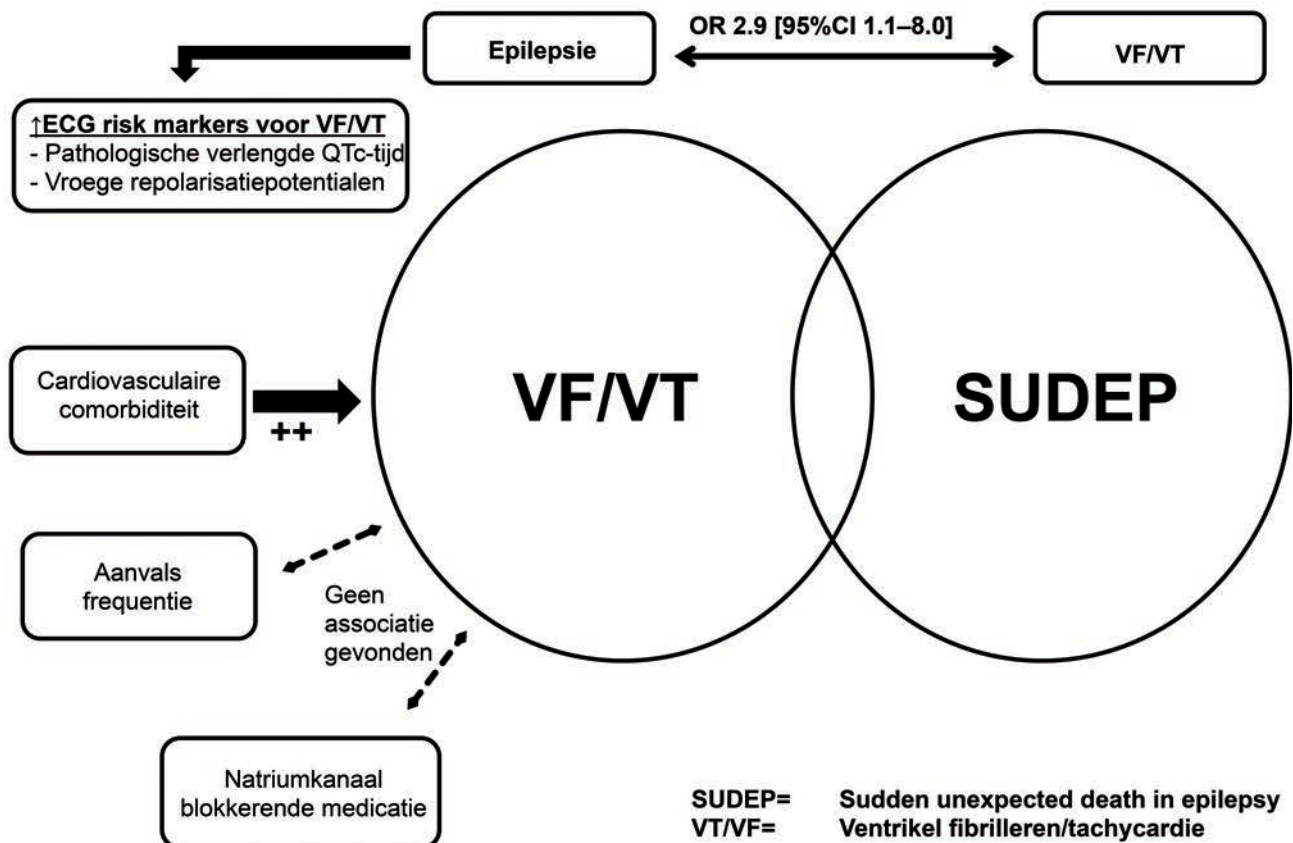
## Een nieuwe invalshoek

Lamberts koos voor een nieuwe invalshoek: hij bestudeerde de overlap tussen plotse hartdood en SUDEP met gegevens uit de algemene bevolking. Er is sprake van plotse hartdood als het hart van het ene op het andere moment ophoudt met pompen door een acuut letsel of een ritme-

stoornis. In het register van de AmsterdAm REsuscitation STudies (ARREST) identificeerde hij 1019 patiënten met een hartstilstand en een bewezen cardiale oorzaak. Dit laatste werd geborgd door alleen mensen met ventrikeltachycardie/ventrikelfibrilleren (VT/VF) te includeren. Deze cases werden vergeleken met 2834 controles (epilepsie patiënten zonder VT/VF uit een huisartsenbestand). Het risico op een hartstilstand bij epilepsie bleek verhoogd, ook na correctie voor de klassieke VT/VF-risicofactoren (odds ratio (OR) 2.9, 95 procent betrouwbaarheidsinterval 1.1–8.0).

In een vervolgonderzoek bestudeerde Lamberts de omstandigheden van de reanimaties. De vraag was of een deel van de cardiale oversterfte bij epilepsie verklaard kon worden door SUDEP. VT/VF trad vooral overdag op en vaak in bijzijn van getuigen. Het merendeel van de achttien patiënten overleefde de hartstilstand niet. Bij tien epilepsiepatiënten was er een aanwijsbare cardiale oorzaak

<sup>1</sup> Promotor: prof. J.W. Sander; co-promotor: R.D. Thijs.



Figuur 1 Het verband tussen epilepsie, ventrikeltachycardie/ventrikelfibrilleren (VT/VF) en SUDEP.

van het VT/VF, zoals een myocardinfarct. Bij vijf patiënten was er onvoldoende onderzoek gedaan om een conclusie te trekken over de doodsoorzaak. Bij drie patiënten was er ondanks uitgebreid aanvullend onderzoek, geen cardiale pathologie aantoonbaar bij twee van hen voldeed de hartstilstand aan de criteria voor ‘waarschijnlijk SUDEP’. De patiënten met epilepsie en hartritmestoornissen hadden in vergelijking met epilepsiepatiënten zonder hartritmestoornissen<sup>2</sup> vaker een voorgeschiedenis met een hartziekte (OR 5,8; 95 procent CI 1,7-18,9). Er werd geen significant verschil gezien in het aantal aanvalsvrije patiënten, het aantal mensen met een aanwijsbare oorzaak van de epilepsie of het aantal mensen met natrium blokkerende anti-epileptica.

### Afwijkend electrocardiogram

Het verhoogde risico op plotse hartdood riep de vraag op of dit eerder opgespoord kan worden. Lamberts keek daarom naar het voorkomen van afwijkingen in het electrocardiogram (ECG) waarvan bekend is dat die het risico op VF/VT verhogen, zijnde een pathologisch verlengde QTc-tijd, een vroege repolarisatie potentiaal, en het Brugada-patroon. Hij analyseerde de ECG's van 188 refractaire

epilepsiepatiënten en 178 gezonde controles. Het aantal epilepsiepatiënten met vroege repolarisatie potentialen en een verlengde QTc-tijd bleek significant verhoogd (respectievelijk 34 versus 13 procent en 5 versus 0 procent). Het Brugada-patroon werd zelden gezien.

### Tot slot

Lamberts' werk heeft laten zien dat het verhoogde risico op een plotseling overlijden bij epilepsie zich niet beperkt tot SUDEP: plotse hartdood is ook een belangrijke oorzaak. De omstandigheden en de risicofactoren voor VT/VF bij epilepsie verschillen duidelijk met die van SUDEP. Bij SUDEP is een hoge aanvalsfrequentie de sterkste risicofactor, terwijl een hartziekte de belangrijkste voorspeller is voor VT/VF. De kans op plotse hartdood pleit voor meer aandacht voor cardiovasculaire comorbiditeit bij epilepsie. Zeker als de aanvallen niet onder controle zijn, is er een gevaar dat de patiënt zich alleen tot de neuroloog wendt en niet tot bijvoorbeeld een cardioloog. Juist bij patiënten met epilepsie en cardiovasculaire comorbiditeit is extra aandacht voor leefstijl en andere beïnvloedbare risicofactoren zoals hypertensie en hypercholesterolemie wenselijk.

<sup>2</sup> De patiënten met epilepsie zonder hartritmestoornissen kwamen uit een ander bevolkingsonderzoek, het Out Patient Population-based Epilepsy Cohort (OPPEC).



## 29 - 30 juni 2015

Workshop on Epilepsy Engineering

Locatie: Guildford, Engeland

Informatie: <http://www.ias.surrey.ac.uk/workshops/epilepsy/>

## 6 - 8 juli 2015

GLUT-1 deficiency annual conference

Locatie: Orlando, VS

Informatie: <http://www.g1dfoundation.org/conferences/2015-conference-orlando/>

## 19 - 31 juli 2015

International advanced course on Seizures and Epilepsies in Childhood: Management, co-morbidities, and adaptation of guidelines.

Locatie: Venetië, Italië

Informatie: [epilepsysummercourse@univiu.org](mailto:epilepsysummercourse@univiu.org)

## 2 - 7 augustus 2015

9<sup>th</sup> Baltic Sea Summer School on Epilepsy (BSSSE 9)

Locatie: Sigulda, Letland

Informatie: <http://www.ilae.org/Visitors/Congress>

## 3 - 6 augustus 2015

Epilepsy Mechanisms, Models, Prediction and Control: 7<sup>th</sup> International Workshop on Seizure Prediction (IWSP7)

Locatie: Melbourne, Australië

Informatie: <http://www.ilae.org/>

## 31 augustus - 4 sept 2015

XIII Workshop on Neurobiology of Epilepsy

WONOEP 2015

Locatie: Heybeliada Island, Turkije

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

## 4 - 5 september 2015

2<sup>nd</sup> International Epilepsy Symposium

Locatie: Bielefeld-Bethel, Duitsland

Informatie: [bbs2015@mara.de](mailto:bbs2015@mara.de)

## 5 - 9 september 2015

31<sup>st</sup> International Epilepsy Congress

Locatie: Istanbul, Turkije

Informatie: [www.epilepsyistanbul2015.org](http://www.epilepsyistanbul2015.org)

## 25 - 26 september 2015

17<sup>th</sup> annual meeting Infantile Seizure Society.

International Symposium on Benign Infantile Seizures

Locatie: Tokio, Japan

Informatie: <http://isbis2015.info>

## 30 september - 4 oktober 2015

15<sup>th</sup> European Congress of Clinical Neurophysiology

Locatie: Brno, Tsjechië

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

## 12 - 16 oktober 2015

6<sup>th</sup> Eilat International Educational Course on the

Pharmacological Treatment of Epilepsy (6thEilat Edu)

Locatie: Jerusalem, Israël

Informatie: [www.eilatedu2015.com](http://www.eilatedu2015.com)

## 15 - 17 oktober 2015

21<sup>st</sup> Annual Meeting of the German-Austrian-Swiss

Epilepsy Working Group

Locatie: Prien, Duitsland

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

## 29 oktober - 1 november 2015

6<sup>th</sup> CAAE International Epilepsy Forum

Locatie: Shanghai, China

Informatie: [caae2008@sina.com](mailto:caae2008@sina.com)

## 31 oktober - 5 november 2015

Canadian XXII. World Congress of Neurology

Locatie: Santiago de Chile, Chili

Informatie: <http://www.wcn-neurology.com/>

## 4 - 8 december 2015

69<sup>th</sup> American Epilepsy Society Annual Meeting

Locatie: Philadelphia, Pennsylvania, USA

Informatie: [https://www.aesnet.org/meetings\\_events/future\\_AES\\_meetings](https://www.aesnet.org/meetings_events/future_AES_meetings)

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



**Epilepsiefonds**  
De Macht van het Kleine