Epilepsie

Richtlijnen voor diagnostiek en behandeling

Samengesteld door de Nederlandse Vereniging voor Neurologie en de Nederlandse Liga tegen Epilepsie

Nederlandse Vereniging voor
Neurologie

Epilepsie

Richtlijnen voor diagnostiek en behandeling

Samengesteld door de Nederlandse Vereniging voor Neurologie en de Nederlandse Liga tegen Epilepsie

Herziene, tweede versie, januari 2006
Werkgroep Richtlijnen Epilepsie

Colofon

De Richtlijnen voor de diagnostiek en behandeling van epilepsie zijn een uitgave van:
Nederlandse Vereniging voor Neurologie, Utrecht
Nederlandse Liga tegen Epilepsie, Houten
Nationaal Epilepsie Fonds, Houten

Ontwerp en opmaak:
Duotone grafisch ontwerpers, Utrecht

Druk:
Roto Smeets Grafiservices, Utrecht

Inhoud

Werkgroep Richtlijnen Epilepsie 6

1. Inleiding 7

2. Epidemiologie 8

3. Classificatie aanvallen, etiologie en syndromen 9
3.1 Uitgangspunten 9
3.2 Beschrijving van de aanvallen (as 1) 9
3.3 Classificatie epileptische aanvallen (as 2) 9
3.4 Classificatie epilepsiesyndromen (as 3) 9
3.5 Classificatie etiologie (as 4) 9
3.6 Classificatie beperking (as 5) 10

4. Aanvullend onderzoek 11
4.1 Klinisch neurofysiologisch onderzoek 11
4.1.1 Rol bij de diagnose en classificatie 11
4.1.2 Rol bij de behandeling 11
4.1.3 EEG-videomonitoring 11
4.2 Beeldvormende diagnostiek 12
4.2.1 Indicatie 12
4.2.2 Uitvoering 12
4.3 Overig aanvullend onderzoek 12
4.3.1 Cardiologisch Onderzoek 12
4.3.2 Bloedonderzoek 12
4.3.3 Neuropsychologisch Onderzoek 12
4.4 Genetisch onderzoek en erfelijkheidsadvisering 13

5. Medicamenteuze behandeling 14
5.1 Rol anti-epileptica 14
5.2 Starten medicamenteuze behandeling 14
5.2.1 Uitgangspunten 14
5.2.2 Keuze anti-epileptica algemeen 15
5.2.3 Eerstekeusmiddelen 15
5.2.4 Dosering, substitutie 15
5.3 Bijwerkingen anti-epileptica 16
5.3.1 Uitgangspunten 16
5.3.2 Indeling 16
5.3.3 Paradoxaal effect 17
5.3.4 Interacties 18
5.4 Acute behandeling van een insult 18
5.4.1 Therapie 18
5.5 Het staken van de medicamenteuze behandeling 18
5.5.1 Uitgangspunten 18
5.6 Keuze anti-epileptica 19
5.6.1 Behandeling van partiële aanvallen met of zonder secundaire generalisaties 19
5.6.2 Behandeling van aanvallen bij idiopatische (primair) gegeneraliseerde epilepsie 19

5.7 Beleid bij falen eerstekeusmiddelen 20
5.7.1 Evalueer gevoerde beleid 20
5.7.2 Wisselen medicatie 20
5.7.3 Poytherapie 20
5.8 Specifieke epilepsiesyndromen 21
5.8.1 Syndroom van West 21
5.8.2 Syndroom van Lennox-Gastaut 21
5.8.3 Juveniele myoclonische epilepsie 21
5.8.4 Fotosensibele epilepsie 22
5.8.5 Febriele convulsies 22
5.9 Behandeling van oudere patiënten 23
5.9.1 Uitgangspunten 23
5.9.2 Keuze anti-epileptie 23
5.10 Behandeling van patiënten met een verstandelijke beperking 23
5.10.1 Uitgangspunten 23
5.11 Behandeling van serumconcentratie anti-epileptica 24
5.11.1 Indicaties 24
5.12 Algemene laboratoriumbepalingen tijdens de behandeling met anti-epileptica 24
5.12.1 Indicaties 24

6. Niet-medicamenteuze behandeling 26
6.1 Epilepsiechirurgie 26
6.1.1 Indicatie 26
6.1.2 Contra-indicaties, voorwaarden 26
6.1.3 Aanmelding 26
6.2 Het ketogene dieet 27
6.2.1 Uitgangspunten 27
6.3 Nervus vagusstimulatie 27
6.3.1 Uitgangspunten 27
6.3.2 Beperkingen 28
6.3.3 Aanmelding 28

7. Status epilepticus 29
7.1 Status epilepticus bij kinderen 29
7.2 Convulsieve status epilepticus bij volwassenen 29
7.2.1 Definitie 29
7.2.2 Epidemiologie, prognose 29
7.2.3 Behandeling 30
7.3 Non-convulsieve status epilepticus 31
7.3.1 Epidemiologie, EEG 31
7.3.2 Uitgangspunten 31

8. Begeleiding 32
8.1 Uitgangspunten 32
8.2 Leefregels, risico's en beperkingen 32
8.3 Tijdens de behandeling 33
8.4 Staken van de behandeling 34

■ 9. Zwangerschap, contraceptie en hormonale invloeden 35
9.1 Orale anticonceptiva 35
9.2 Hormonale bijwerkingen 35
9.3 Epilepsie en zwangerschap 36
9.4 Congenitale afwijkingen 37
9.5 Bevalling en kraambed 39

■ 10. Gespecialiseerde epilepsiezorg 40
10.1 Instellingen 40
10.2 Mogelijkheden 40
10.3 Wanneer verwijzen? 40

■ Afkortingen 42

■ Referenties 43

■ Bijlagen 58
1. Classificatie epileptische aanvallen 58
2. Classificatie epilepsiesyndromen 59
3. Kenmerken meest gebruikte anti-epileptica 61
4. Interacties anti-epileptica 65
5. Schema behandeling status epilepticus 66
6. Richtlijn status epilepticus kinderen ouder dan één maand 68
7. Screeningsprocedure epilepsiechirurgie 81
8. Controlelijst begeleiding / informatie aan patiënt met epilepsie 82
9. Keuringseisen Centraal Bureau Rijbewijzen (CBR) 83

■ Adressenlijst 84

Werkgroep Richtlijnen Epilepsie

Leden

Prof.dr. C.A. van Donselaar, neuroloog (voorzitter, eindredactie), Medisch Centrum Rijnmond-Zuid, Universitair Medisch Centrum Utrecht
Dr. J.A. Carpay, neuroloog (eindredactie), Ziekenhuis Gooi-Noord

Prof.dr. A.P. Aldenkamp, psycholoog, Epilepsiecentrum Kempenhaeghe, Academisch Ziekenhuis Maastricht
Prof.dr. W.F.M. Arts, kinderneuroloog, Erasmus Medisch Centrum – Sophia Kinderziekenhuis
P.B. Augustijn, neuroloog, Stichting Epilepsie Instellingen Nederland
Dr. W. Brussel, kinderarts - kinderneuroloog, Ziekenhuis Rijnstate
Dr. W.A.J. Hoefnagels, neuroloog, Ziekenhuis Zeeuws - Vlaanderen
Prof.dr. A.C. van Huffelen, klinisch neurofysioloog, Universitair Medisch Centrum Utrecht
B.P.W. Jansen, neuroloog, TweeStedenziekenhuis
Dr. M.C.T.F.M. de Krom, neuroloog, Academisch Ziekenhuis Maastricht
Prof.dr. O. van Nieuwenhuizen, kinderneuroloog, Universitair Medisch Centrum Utrecht
Prof.dr. D. Lindhout, kinderarts & klinisch geneticus, Universitair Medisch Centrum Utrecht
Prof.dr. W.O. Renier, neuroloog - kinderneuroloog, Canisius-Wilhelmina Ziekenhuis
Prof.dr. A.F.A.M. Schobben, ziekenhuis apotheker, Universitair Medisch Centrum Utrecht
H. Stroink, kinderneuroloog, TweeStedenziekenhuis, St. Elisabeth Ziekenhuis
Secretariële ondersteuning: J. van den Boogaard, Nationaal Epilepsie Fonds

Deze richtlijnen zijn met zorg samengesteld op basis van de stand van de wetenschap ten tijde van publicatie (2006). Mede omdat wetenschappelijke inzichten zich ontwikkelen en kunnen wijzigen, aanvaardt de Nederlandse Vereniging voor Neurologie geen aansprakelijkheid voor onverhoopte onvolkomenheden in de Richtlijnen. Elk medicus blijft zelf verantwoordelijk voor zijn beroepsuitoefening.

Opdrachtformulering

In 2001 is de eerste Richtlijn Diagnostiek en Behandeling van Epilepsie verschenen onder auspiciën van de Nederlandse Vereniging voor Neurologie (NvVN). Deze richtlijn werd destijds ook goedgekeurd door de Nederlandse Vereniging voor Kindergeneeskunde en de Nederlandse Vereniging voor Kinderneurologie. In 2004 heeft de NVvN besloten de richtlijn te herzien. Hiervoor werd een commissie benoemd bestaande uit neurologen, kinderneurologen, een klinisch neurofysioloog, een kinderarts, een psycholoog, een kinderarts-geneticus en een apotheker.

Werkwijze

De commissieleden hebben allen op grond van de hun bekende literatuur antwoorden geformuleerd op de in deze richtlijnen weergegeven onderwerpen. Gezien het enorm uitgebreide karakter van de literatuur over epilepsie en de veelheid aan onderwerpen, is niet gekozen voor een systematisch literatuuronderzoek of meta-analyse terzake. Derhalve voldoet deze richtlijn niet aan de maximaal te stellen criteria van de 'Appraisal of guidelines for research and evaluation' (AGREE) (Klasse III (1, 2)) (zie ook www.cbo.nl). Gezien de aard en breedte van de commissie is het niet te verwachten dat doorslaggevende publicaties aan de aandacht zijn ontsnapt. Bovendien is zoveel mogelijk gebruikgemaakt van de in maart 2004 verschenen richtlijnen over het gebruik van nieuwe anti-epileptica van het 'National Institute for Clinical Excellence' (NICE) (Klasse I (3)), van studies van de 'International Cochrane Collaboration' (Klasse I) en van de in 2003 verschenen richtlijnen over de diagnose en behandeling van epilepsie van de 'Scottish International Guidelines Network' (SIGN) (Klasse I (4)).

Deze richtlijnen zijn 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, cohortonderzoeken, 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 commissie zelf een aanbeveling geformuleerd. De richtlijnen hebben primair betrekking op de volwassenen of kinderen met epilepsie zoals die in de algemene praktijk van een neuroloog of kinderarts worden gezien. Bij de keuze van onderwerpen is niet naar volledigheid gestreefd. De richtlijnen beperken zich tot de anti-epileptica die in Nederland geregistreerd zijn. De richtlijnen zijn in eerste instantie beoordeeld door de commissie Kwalititeitsbevordering van de Nederlands Vereniging voor Neurologie. Ze zijn ter informatie met verzoek om commentaar toegezonden aan de Epilepsie Vereniging Nederland, de Nederlandse Vereniging van Kindergeneeskunde, de Nederlandse Vereniging voor Neurochirurgie en het Nationaal Epilepsie Fonds. De tekst is bovendien op het internet voor commentaar beschikbaar geweest. Uiteindelijk zijn ze vastgesteld door de ledenvergadering van de Nederlandse Vereniging voor Neurologie.

'Conflict of interests'

Het Nationaal Epilepsie Fonds heeft secretariële ondersteuning en vergaderfaciliteiten geboden. De leden van de commissie hebben eventuele betaalde nevenfuncties voor de farmaceutische industrie, zoals het lidmaatschap van een adviesraad, opgeschort ten tijde van het opstellen van deze richtlijnen.

2 Epidemiologie

Definities

Epilepsie is één van de meest frequent voorkomende chronische neurologische aandoeningen. Bij een epileptische aanval doen zich plotseling optredende, abnormale, voorbijgaande verschijnselen voor, die worden veroorzaakt door een excessieve ontlading van een populatie neuronen. De diagnose epilepsie wordt gesteld, wanneer men ten minste één laat symptomatische of twee niet-geprovoceerde epileptische aanvallen heeft gehad.

Epidemiologie

Het aantal nieuwe gevallen van epilepsie (incidentie) wordt geschat op 47 tot 54 per 100.000 mensen per jaar (Klasse I (5)). In Nederland werd een incidentie gevonden van 30 per 100.000 mensen van 14 jaar of ouder (Klasse II (6)). Voor Nederland betekent dit jaarlijks 5.000 tot 8.100 nieuwe ziektegevallen. De incidentie is relatief hoog op de kinderleeftijd, neemt dan af en stijgt weer op hogere leeftijd. Men verwacht in de toekomst een afname van het aantal nieuwe ziektegevallen op de kinderleeftijd en een toename op hogere leeftijd (Klasse I (5)). Naar schatting maakt ongeveer 5% van de bevolking op enig moment in zijn leven een insult door (Klasse II (7)). Daarnaast maakt ongeveer 3-4% van de kinderen ooit een koortsconvulsie door (Klasse II (8, 9)). De prevalentie van 'actieve' epilepsie (behandeld met anti-epileptica vanwege een vorm van epilepsie) wordt geschat op 5 per 1.000 (Klasse II (10)). Voor Nederland betekent dit, dat op enig moment meer dan 80.000 mensen behandeld worden voor epilepsie.

3.1 Uitgangspunten

De diagnose epileptische aanval wordt primair gesteld op grond van de aanvalsbeschrijving.

> *Epileptische aanvallen hebben een breed spectrum aan uitingsvormen. De meeste aanvallen zijn duidelijk herkenbaar, maar bij een aantal is dat niet het geval. Deze aanvallen kunnen ten onrechte worden beschouwd als niet-epileptisch. Aan de andere kant zijn er aanvallen waarvan de beschrijving lijkt te passen bij epilepsie, maar die berusten op een niet-epileptische oorzaak. Bij een cohort kinderen waarbij de diagnose epilepsie was gesteld, bleek uiteindelijk deze diagnose bij ongeveer 5% waarschijnlijk ten onrechte te zijn gesteld (Klasse II (11)) en bij teenagers, verwezen naar een gespecialiseerde kliniek, bij 10% (Klasse III (12)). Bij een cohortonderzoek van volwassenen met een eenmalig insult bleek deze diagnose bij 3% ten onrechte te zijn gesteld (Klasse II (13)).*

Indien mogelijk worden de epilepsie en de epileptische aanvallen langs vijf assen geclassificeerd: de beschrijving van de aanval, de classificatie van het aanvalstype, het epilepsiesyndroom, de etiologie, en de beperkingen ('impairment') die de patiënt vanwege de epilepsie ondervindt. Dit laatste is optioneel en betreft de beperkingen volgens de ICIDH-2 van de WHO (www.who.int) (Klasse III (14)).

3.2 Beschrijving van de aanvallen (as 1)

De beschrijving van de aanval (ictale semiologie) dient zoveel mogelijk opgesteld te worden met gebruikmaking van gestandaardiseerde terminologie om verwarring tussen hulpverleners onderling te vermijden. Een begrippenlijst is gepubliceerd onder auspiciën van de ILAE (Klasse III (15)). Hiervan is geen Nederlandse vertaling beschikbaar. Voor verschillende doeleinden kan een meer of minder uitgebreide beschrijving vereist zijn (Klasse III (16))

3.3 Classificatie epileptische aanvallen (as 2)

Het type aanval zal meestal worden bepaald op grond van de beschrijving van de aanval, soms aangevuld met bij voorbeeld EEG-bevindingen (zoals bij typische absences). Voor de indeling wordt verwezen naar bijlage 1 Classificatie epileptische aanvallen (Klasse III (16, 17)).

> *Videoregistratie kan een goed hulpmiddel zijn, waarbij ook gebruikgemaakt kan worden van zelfgemaakte videopnames.*

3.4 Classificatie epilepsiesyndromen (as 3)

Bij iedere patiënt moet worden getracht te komen tot een syndroomdiagnose, omdat dit de therapiekeuze beïnvloedt en een prognostische betekenis heeft. Op basis van het type aanval, de etiologie, de leeftijd, de bevindingen bij EEG-onderzoek, de resultaten van beeldvormende techniek en de familieanamnese wordt het epilepsiesyndroom vastgesteld. Zie bijlage 2 Classificatie epilepsiesyndromen (Klasse III (16, 18)).

> *Bij het stellen van de diagnose epilepsie is de syndroomclassificatie niet altijd direct duidelijk. Herevaluatie kan zinvol zijn. De classificatie is niet statisch en kan veranderen in de loop van de tijd (Klasse II (19)).*

3.5 Classificatie etiologie (as 4)

De etiologie wordt als volgt geclassificeerd (Klasse III (16)):

- 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 cryptogeen.
- Idiopathisch ('idiopathic'): voornamelijk genetisch bepaald en leeftijdsafhankelijk.

Bovenstaande indeling is een simplificatie. Vooral het onderscheid tussen idiopathisch en waarschijnlijk symptomatisch is niet altijd even helder. Vaak spelen zowel erfelijke als verworven factoren een rol. Idiopatische vormen van epilepsie debuteren zelden boven de 25 jaar (Klasse II (20)) en betreffen vooral een aantal specifieke epilepsiesyndromen zoals juveniele myclonische epilepsie of absences. Wanneer er geen 'positieve' aanknopingspunten zijn voor de etiologische classificatie dan blijft de etiologische classificatie vooralsnog onduidelijk, bijvoorbeeld bij gegeneraliseerde tonisch clonische insulten zonder aanknopingspunten voor een focaal begin en zonder kenmerkende afwijkingen bij EEG- of MRI-onderzoek

3.6 Classificatie beperking (as 5)

Voor vaststelling van de mate van beperking door de epilepsie voor de patiënt, is voorgesteld gebruik te maken van de 'International Classification of Impairment, Disability and Handicap' van de WHO (ICIDH-2, zie www.who.int/icidh). Een voorstel voor een schaal die specifiek is voor epilepsie en epileptische aanvallen is in voorbereiding.

4.1 Klinisch neurofysiologisch onderzoek

Dit deel van de richtlijnen is gebaseerd op de Consensus van de Nederlandse Vereniging voor Klinische Neurofysiologie: 'Het Electroencefalogram bij epilepsie' (Klasse III (21)).

4.1.1 Rol bij de diagnose en classificatie

De diagnose epileptische aanval wordt primair overwogen op grond van de beschrijving van de aanval. De bevindingen bij EEG-onderzoek kunnen de waarschijnlijkheid van de diagnose epileptische aanval vergroten of verkleinen.

> *Bij 30-50% van de patiënten met de klinische diagnose epilepsie levert het eerste EEG epileptiforme afwijkingen op (Klasse II (22)]). Herhaalde onderzoeken, eventueel na slaapdeprivatie, vergroten de kans op het vinden van epileptiforme afwijkingen (Klasse II (22-24)).*
> *Bij een a priori kans van 50% vergroot het vinden van epileptiforme afwijkingen in het EEG de kans op epilepsie tot 88% (Klasse II (25)).*
> *Bij strikt gezonde kandidaten (bijvoorbeeld bij keuring voor een vliegbrevet) worden bij 0,5% epileptiforme afwijkingen gevonden (Klasse III (26, 27)). Bij een ongeselecteerde groep neurologische patiënten werd bij 2-3% epileptiforme afwijkingen gevonden (Klasse III (28)]) en bij schoolkinderen bij 3,5% (Klasse III (29)).*

Het EEG is onmisbaar voor de identificatie van het epilepsiesyndroom.

> *De associatie EEG-patroon – epilepsiesyndroom is met name goed gedocumenteerd voor: absence epilepsie, idiopathische, gegeneraliseerde epilepsie met tonisch-clonische insulten, juveniele myoclonische epilepsie, fotosensitieve epilepsie, het syndroom van West, het syndroom van Lennox-Gastaut, 'early myoclonic encephalopathy', 'early infantile encephalopathy with suppression bursts', temporale vormen van epilepsie, focale epilepsie bij corticale dysplasie en bij de goedaardige lokalisatiegebonden vormen van kinderepilepsie (Klasse III (21)).*

4.1.2 Rol bij de behandeling

De bevindingen bij EEG-onderzoek hebben een voorspellende waarde voor de recidief kans na een eerste insult. Zie ook hoofdstuk 5 *Medicamenteuze behandeling*.

> *Bij volwassenen stijgt de recidiefkans van 12% binnen 24 maanden, wanneer een standaard EEG en EEG na partiële slaapdeprivatie geen afwijkingen tonen, tot 83% wanneer één of beide EEG's epileptiforme afwijkingen tonen (Klasse II (13)). Bij kinderen stijgt de recidiefkans tot 71% (Klasse II (30)). Ook bij een meta-analyse bleek het EEG de recidiefkans goed te kunnen voorspellen (Klasse I (31)).*

Monitoring van de medicamenteuze behandeling van epilepsie met EEG-onderzoek is alleen zinvol bij een status epilepticus (convulsief en non-convulsief), het syndroom van West, absences, juveniele myoclonische epilepsie en fotosensitieve epilepsie (Klasse III (21)).

4.1.3 EEG-videomonitoring

EEG monitoring met simultane videomonitoring heeft een specifiek indicatiegebied:

- Aanvallen waarvan de diagnose onduidelijk is.
- Kwantificeren van epileptische aanvallen.
- Syndroom diagnose waar dit niet mogelijk is met standaard EEG zoals bijvoorbeeld bij de elektrische status epilepticus tijdens de slaap (ESES).
- Neuropsychologische functiestoornissen tijdens (subtiele) epileptische aanvallen.
- Focuslokalisatie in het kader van epilepsiechirurgie.

Als een diagnostische reeks EEG's (twee waak- en een slaap-EEG) geen epileptiforme afwijkingen heeft opgeleverd, dan vormt dit op zich geen indicatie voor langdurige monitoring tenzij de patiënt ten minste drie aanvallen per week heeft (Klasse III (21)).

4.2 Beeldvormende diagnostiek

4.2.1 Indicatie

Bij iedere patiënt met een eerste insult of epilepsie is beeldvormende diagnostiek geïndiceerd. Mogelijke uitzonderingen zijn acuut symptomatische insulten op basis van metabole stoornissen, absences, juveniele myoclonische epilepsie en dergelijke goed herkenbare idiopathische, gegeneraliseerde epilepsieën. Ook bij kinderen met een eerste insult kan eventueel worden afgewacht (Klasse III expert opinion).

4.2.2 Uitvoering

MRI onderzoek heeft de voorkeur boven CT-scanonderzoek (Klasse III (32, 33)).

Bij acute pathologie zoals verdenking intracerebraal hematoom, en bij ernstig zieke patiënten kan worden gekozen voor een CT-scan evenals bij verdenking op intracerebrale calcificaties als oorzaak voor de epilepsie zoals bij het syndroom van Sturge-Weber of bij tubereuze sclerose. De MRI is superieur voor het aantonen van mesiale temporale sclerose, migratie stoornissen, vasculaire malformaties, tumoren en verworven hersenschade (Klasse III (32, 34)). Bij de keuze van de MRI-techniek dient men rekening te houden met de aard van de afwijking die men wil aantonen.

4.3 Overig aanvullend onderzoek

4.3.1 Cardiologisch Onderzoek

Bij aanvallen van een onduidelijke origine is het zinvol een verwijzing naar de cardioloog te overwegen.

Hartritmestoornissen kunnen zowel bij kinderen als bij volwassenen verschijnselen geven die lijken op epileptische aanvallen (Klasse II (35)). Het is niet duidelijk of het zinvol is een ECG te maken bij alle patiënten bij wie de diagnose epilepsie wordt overwogen. Een normaal ECG maakt een hartritmestoornis (inclusief het verlengde QT syndroom) onwaarschijnlijker maar sluit die niet uit (Klasse III (36)).

4.3.2 Bloedonderzoek

Bloedonderzoek direct na een epileptische aanval wordt veelal gedaan ter uitsluiting van een onderliggende metabole stoornis zoals hypoglycaemie, hyponatriëmie of hypocalciëmie. Onderzoek over de opbrengst hiervan ontbreekt. Bepalen van prolactine om te differentiëren tussen een epileptische en niet-epileptische aanval is niet betrouwbaar (Klasse II (37)).

4.3.3 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 (Klasse III(38)).

Neuropsychologisch onderzoek vormt een onderdeel van de voorbereiding voor epilepsiechirurgie.

Vragen over de psychosociale gevolgen van epilepsie vormen een andere indicatie voor verwijzing naar een afdeling medische psychologie.

4.4 Genetisch onderzoek en erfelijkheidsadvisering

Genetisch onderzoek bestaat uit een algemeen klinisch genetisch onderzoek door de klinisch geneticus, chromosomenonderzoek en/of DNA-onderzoek. Het onderzoek kan van belang zijn voor de diagnostiek, de behandeling, de prognose of de erfelijkheidsvoorlichting. Kinderwens is vaak de aanleiding maar geen voorwaarde. Situaties waarin een verwijzing kan worden overwogen zijn onder andere:

- bloedverwantschap van de ouders van de patiënt;
- positieve familieanamnese voor epilepsie;
- wenselijkheid van familieonderzoek;
- bij keuzeproblematiek van de (aanstaande) ouders rond kinderwens en keuze voor prenatale diagnostiek.

Chromosomenonderzoek is geïndiceerd in geval van epilepsie in combinatie met:

- aangeboren afwijkingen, en/of;
- mentale retardatie/regressie e.c.i., en/of;
- dysmorfe kenmerken.

Voor verwijzing bij zwangerschap zie hoofdstuk 9 Zwangerschap, contraceptie en hormonale invloeden.

5 Medicamenteuze behandeling

5.1 Rol anti-epileptica

Anti-epileptica onderdrukken epileptische aanvallen maar hebben zeer waarschijnlijk geen invloed op het beloop van de epilepsie (Klasse III (39, 40), Klasse I (41)).

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') (Klasse II (42, 43)), is in vivo niet aangetoond en is op zich geen reden om met medicatie te starten (Klasse II (13), Klasse III (44, 45)). Het is ook niet aangetoond, dat vroeg starten met anti-epileptica de lange termijn prognose gunstig beïnvloedt (Klasse III (39, 40)). Ook het preventief geven van anti-epileptica na een trauma of direct behandelen na een eerste insult beïnvloedt de lange termijnprognose niet (Klasse I (46, 47)). In een cohort-onderzoek bij kinderen bleek het aantal aanvallen voor starten medicatie geen prognostische factor te zijn, wanneer het aantal aanvallen voor starten medicatie minder bedroeg dan 10 (Klasse II (48)).

Zeer frequente en ernstige aanvallen en het doormaken van een langdurige status epilepticus kunnen leiden tot neuronale schade (Klasse III (49-52)). Het is echter niet aangetoond dat deze ook zou kunnen optreden bij het doormaken van een gering aantal insulten.

5.2 Starten medicamenteuze behandeling

5.2.1 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 middels EEG-onderzoek (Klasse III expert opinion).

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 besproken te worden.

Het risico van een recidief na een eenmalige niet-geprovoceerde aanval bij volwassenen en kinderen wisselt in de literatuur van 23 tot 71%. Een meta-analyse kwam uit op een recidiefkans van 51% (Klasse I (31)). Risicofactoren die de kans op een recidief significant verhogen zijn epileptiforme EEG-afwijkingen en een symptomatische etiologie van de aanval (Klasse I (31), Klasse II (13, 30)).
Behandeling na één niet geprovoceerde aanval halveert de recidiefkans (Klasse I (53, 54)). De lange termijn-prognose van de epilepsie verandert door directe behandeling echter niet (Klasse I (46)). 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 (Klasse III expert opinion).

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

cohortonderzoek 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 (Klasse II (55)). Bij volwassenen is weinig bekend over onbehandelde epilepsie behoudens enkele studies uit de Derde Wereld (Klasse III (44, 45)).

5.2.2 Keuze anti-epileptica algemeen

Bij de keuze van een anti-epilepticum wordt bij voorkeur uitgegaan van het epilepsiesyndroom en als dat niet mogelijk is van het type epilepsie-aanval(len) (Klasse III expert opinion).
De keuze van een anti-epilepticum wordt daarnaast bepaald door de te verwachten effectiviteit en het bijwerkingenprofiel. Individuele factoren en omstandigheden geven daarbij de doorslag (Klasse III expert opinion).
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 (Klasse III (56-60)). Van oxcarbazepine zijn te weinig gegevens bekend.
- Vrouwen met orale anticonceptiva: geen interactie bij gebruik van valproaat, levetiracetam, gabapentine en waarschijnlijk ook topiramaat <200 mg/dag. Liever geen enzyminducers (carbamazepine, oxcarbazepine, fenytoine, 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. Zie ook onder hoofdstuk: 9.1 Orale anticonceptiva (Klasse II (56)).
- Bij vrouwen met overgewicht of andere risicofactoren op polycysteus ovariumsyndroom verdient lamotrigine als eerstekeus AED de voorkeur boven valproaat, tenzij er sprake is van Juveniele Myoclonische Epilepsie (Klasse III (61)). Bij ontstaan van overgewicht bij gebruik van valproaat kan wisselen van medicatie worden overwogen.
- Ouderen of mensen met veel co-morbiditeit. Enzyminducers (carbamazepine, oxcarbazepine, fenytoine, barbituraten) zijn geassocieerd met een verhoogde kans op osteoporose Klasse III (62) en geven vaak interacties met co-medicatie.

Monotherapie heeft de voorkeur bij het starten van anti-epileptische behandeling (Klasse III (63, 64)).

Weliswaar wordt veel geschreven over 'rationele' polytherapie, maar wetenschappelijk bewijs van grotere effectiviteit ontbreekt (Klasse III (65-68)).

5.2.3 Eerstekeusmiddelen

Carbamazepine, lamotrigine, natriumvalproaat, en oxcarbazepine (alfabetische volgorde) zijn te beschouwen als eerstekeusmiddelen (Klasse III (69, 70)). Topiramaat is wel als monotherapie geregistreerd maar er is onvoldoende onderbouwing voor een plaats als eerstekeusmiddel, tenzij er een speciale reden voor is (bijvoorbeeld een patiënt met ernstig overgewicht) (Klasse III expert opinion). Andere nieuwe anti-epileptica zijn niet als monotherapie geregistreerd en zijn dus geen eerstekeusmiddelen.

Vanwege neveneffecten als tandvleeshyperplasie en vergroving van de gelaatstrekken en vanwege de complexe farmacokinetiek is fenytoïne bij volwassenen en kinderen geen eerstekeusmiddel (Klasse III expert opinion). Ook fenobarbital is vanwege het bijwerkingenprofiel geen eerstekeusmiddel (Klasse I (71, 72)).

Bij kinderen tot 12 jaar zijn alleen carbamazepine en natriumvalproaat te beschouwen als eerstekeusmiddelen. Fenobarbital wordt als eerstekeusmiddel bij neonaten gebruikt.

5.2.4 Dosering, substitutie

Anti-epileptica kunnen, met uitzondering van standaard tabletten carbamazepine en gabapentin, 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 (Klasse I (73), Klasse III (74)) en wordt in een aantal gevallen beter verdragen dan het standaardpreparaat (Klasse I (73, 75), Klasse III (76)).

Substitutie van specialité AEDs of generieke AEDs vanwege 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 zonodig 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 specialité). Er dient vervolgens in principe 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 (Klasse III (77, 78)). Men kan eventueel op het recept vermelden dat niet van fabrikant mag worden gewisseld (Klasse III (79)).

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, bijvoorbeeld bij examens en tijdens reizen. Een andere indicatie vormt epilepsie, die vooral rond de menstruatie optreedt. De voorkeur gaat uit naar clobazam (Klasse III (80, 81)) of clonazepam (Klasse III experts opinion).

5.3 Bijwerkingen anti-epileptica

5.3.1 Uitgangspunten

Het onderkennen en zo mogelijk 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 te informeren over de te verwachten bijwerkingen. 'Actieve' opsporing van mogelijke bijwerkingen is van cruciaal belang (Klasse III experts opinion). Zie ook hoofdstuk 8 *Begeleiding*. Bij het Nationaal Epilepsie Fonds kan de brochure 'Epilepsie en medicijnen' worden verkregen.

5.3.2 Indeling

Zie ook bijlage 3 Kenmerken meest gebruikte anti-epileptica en bijlage 4 Interacties anti-epileptica.

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 de dosering (Klasse I (82, 83), Klasse III (84)). 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 (Klasse I (85), klasse II (86)). Ook kunnen gedragsstoornissen en stemmingsstoornissen optreden.

Daarnaast is een aantal specifieke en soms irreversibele bijwerkingen bekend, zoals cerebellaire atrofie en polyneuropathie bij fenytoïne gebruik (Klasse II (87)) en gezichtsvelddefecten bij gebruik van vigabatrine Klasse III (88)). Levetiracetam kan soms gedragsstoornissen geven in de vorm van boosheid of agressie (Klasse III (89)).

Idiosyncratische reacties

Fenytoïne, carbamazepine, oxcarbazepine en lamotrigine kunnen huid- en immunologische reacties veroorzaken. Deze kunnen soms ernstig verlopen (Stevens-Johnson syndroom, toxische epidermolysis) en treden meestal binnen acht weken na starten van de medicatie op (Klasse II (90) Klasse II I(91) (92)). Er is een aantal gevallen beschreven waarbij niet opnieuw een huidreactie optrad, wanneer lamotrigine voor de tweede keer heel langzaam werd ingeslopen (Klasse III (93-95)). 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 fenytoine (Klasse III (92)).

Felbamaat en carbamazepine kunnen beenmergsuppressie veroorzaken met vooral leucopenie (Klasse II (96), Klasse III (97){ Pellock, 1999 #177]). Valproaat kan trombocytopenie of een trombopathie veroorzaken (Klasse III (98)).

Carbamazepine, fenytoïne, fenobarbital, felbamaat en valproaat kunnen hepatotoxiciteit veroorzaken (Klasse III (99-102)). Valproaat kan een sterk verhoogd ammoniakgehalte geven en een pancreatitis veroorzaken (Klasse III (103-106)). Kans op fataal leverlijden door gebruik van valproaat geldt vooral voor jongere kinderen in combinatie met polytherapie en een pre-existent cerebraal metabool lijden (Klasse II (100)) .

Metabole stoornissen

Carbamazepine en oxcarbazepine geven in 20% van de gevallen een hyponatriemie (Klasse III (107, 108)). Deze is meestal asymptomatisch en behoeft geen behandeling. Enzyminducerende anti-epileptica geven vaak een verhoging van het gammaGT. Valproaat veroorzaakt bij een substantiëel deel van de patiënten een gewichtstoename (Klasse I (109)); topiramaat een gewichtsafname (KlasseI (110)).
Osteoporose en een verhoogde kans op heupfracturen zijn geassocieerd met anti-epileptica gebruik, maar zijn waarschijnlijk multifactorieel bepaald (Klasse II (111, 112)).

Hormonale stoornissen

Zie hoofdstuk 9 Zwangerschap, contraceptie en hormonale invloeden.

Teratogene effecten

Zie hoofdstuk 9 Zwangerschap, contraceptie en hormonale invloeden.

5.3.3 Paradoxaal effect

Vrijwel alle anti-epileptica kunnen, zeker bij hoge doseringen, leiden tot een toename van de aanvallen (Klasse III (113, 114)). 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 (Klasse II (115)).

Daarnaast is er een aantal specifieke contraindicaties.

Carbamazepine, tiagabine, fenytoïne en gabapentine kunnen een toename van absences veroorzaken (Klasse III (116-118)); carbamazepine, fenytoïne, vigabatrine en lamotrigine een toename van myoclonieën (Klasse III (116, 119-121)).

5.3.4 Interacties

Zie bijlage 4 *Interacties anti-epileptica*.

5.4 Acute behandeling van een insult

5.4.1 Therapie

Gegeneraliseerde epileptische aanvallen die langer duren dan vijf minuten dienen te worden gecoupeerd met diazepam in de vorm van een rectiole. Dosering: jonger dan 1 jaar: 0.5 mg/kg; 1 tot 3 jaar: 5 mg; 3 jaar en ouder 10 mg; volwassenen 10-20 mg (Klasse I (122), Klasse II (123)).

Met name bij kinderen in de thuissituatie is deze behandeling nuttig. Indien de eerste gift na circa tien minuten geen resultaat heeft gehad, kan een tweede gift worden gegeven. Alternatieve behandelmethoden zijn het wrijven van een oplossing van midazolam of clonazepam in het slijmvlies van de wangzak (Klasse I (124, 125)), midazolam intramusculair (Klasse II (126)) of het toedienen van een intranasale midazolam spray (Klasse III (127)). Zie verder bij Status Epilepticus (hoofdstuk 7).

5.5 Het staken van de medicamenteuze behandeling

5.5.1 Uitgangspunten

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 te staan.

Bij iedere patiënt die twee jaar aanvalvrij is en daarvoor in aanmerking komt, dient de mogelijkheid van staken van de medicatie met de patiënt besproken te worden.
Ook bij doorbehandelen is er een kans op een recidief aanval, ook al is de patiënt al langere tijd aanvalsvrij (Klasse I (128-131)).

Het staken van medicatie na twee of meer jaar aanvalsvrijheid geeft een risico op een recidief van ongeveer 30%-40%. Risicofactoren zijn: aanvalsvrijheid korter dan twee jaar bij staken medicatie, gebruik van meer dan één anti-epilepticum, gegeneraliseerde tonisch clonische insulten (Klasse I (128)), symptomatische vorm van epilepsie, beginleeftijd boven 12 jaar en EEG afwijkingen vóór het staken (Klasse I (132), Klasse III (133)).

Bij juveniele myoclonische epilepsie is de recidiefkans hoog; deze wordt over het algemeen doorbehandeld (Klasse III (134)).

Het maakt voor de kans op een recidief waarschijnlijk niet uit of de medicatie snel (zes weken) of langzaam (negen maanden) wordt uitgeslopen (Klasse I (135)). Het tempo van afbouwen dient in overleg met de patiënt gekozen te worden, waarbij velen kiezen voor een langzaam schema van enkele maanden. Fenobarbital en benzodiazepines dienen langzaam te worden uitgeslopen vanwege de kans op onttrekkingsinsulten.

5.6 Keuze anti-epileptica

5.6.1 Behandeling van partiële aanvallen met of zonder secundaire generalisatie

De eerstekeusmiddelen voor de behandeling van partiële epileptische aanvallen zijn carbamazepine, oxcarbazepine, natriumvalproaat en lamotrigine.

Carbamazepine en valproaat zijn waarschijnlijk even effectief (Klasse I (136)). Lamotrigine is even effectief als carbamazepine bij nieuw gediagnosticeerde patiënten met epilepsie (Klasse I (137, 138)). Oxcarbazepine is even effectief als valproaat (Klasse I (139)) en standaard (niet slow-release) carbamazepine (Klasse I (140)).

Tweedekeus anti-epileptica, indien eerstekeusmiddelen ineffectief zijn of onacceptabele bijwerkingen veroorzaken, zijn: clobazam, fenytoïne, gabapentin, levetiracetam en topiramaat (in alfabetische volgorde) (Klasse I (141-145)).

Er zijn geen gerandomiseerde onderzoeken die een voorkeursvolgorde aanbrengen in tweedekeus middelen. Oxcarbazepine is een goed alternatief voor carbamazepine indien carbamazepine wel effectief is, maar leidt tot ongewenste neveneffecten (Klasse I (146)). 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 (Klasse III (147)).

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 gabapentin (Klasse I (148, 149)). Ook was er een trend dat lamotrigine en gabapentin beter werden verdragen dan de overige. Deze verschillen zouden deels ook kunnen berusten op een verschil in de gebruikte doseringen (Klasse III expert opinion).

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

Voor (combinaties van) aanvallen in het kader van idiopathische, (primair) gegeneraliseerde epilepsie, zoals tonisch-clonische insulten, absences en myoclonieën zijn natriumvalproaat of lamotrigine de eerstekeusmiddelen (Klasse II (150)).

Valproaat is bij absences sneller effectief dan lamotrigine (Klasse I (151)).

Indien de eerstelijnsbehandeling 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 (Klasse II (152)). Voor absences geldt dat ethosuximide monotherapie wel als goede tweede stap wordt gezien (Klasse III, expert opinion). Ook bij falen wegens bijwerkingen, is een alternatieve monotherapie een goede strategie.

- Absences: ethosuximide, lamotrigine, clobazam (volgorde voorkeur commissie) (Klasse III experts opinion).
- Myoclonieën: clobazam, clonazepam, ethosuximide, lamotrigine en levetiracetam (in alfabetische volgorde, geen voorkeur commissie) (Klasse III experts opinion).
- Tonisch-clonische insulten: carbamazepine, clobazam, fenytoïne, lamotrigine, levetiracetam, oxcarbazepine, topiramaat (alfabetische volgorde, geen voorkeur commissie) (Klasse III experts opinion).

Bij de keuze van de behandeling van tonisch-clonische aanvallen bij gegeneraliseerde epilepsie moet men er in voorkomende gevallen rekening mee houden dat de patiënt nog andere type(n) gegeneraliseerde aanvallen heeft (Klasse III experts opinion).

5.7 Beleid bij falen eerstekeusmiddelen

5.7.1 Evalueer gevoerde beleid

Heroverweeg de diagnose epilepsie en de classificatie van het epilepsiesyndroom.
Overweeg of er sprake kan zijn van pseudo-insulten of een combinatie van pseudo-insulten en epileptische aanvallen.
Stel vast dat de patiënt een adequaat eerstekeusgeneesmiddel heeft gehad voor zijn epilepsiesyndroom/aanvalstype.
Bij persisterende aanvallen ondanks behandeling met een eerstekeus 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 uitgeprobeerd 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 epilepsiediagnostiek 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 (Klasse II (55, 153)). Uiteraard 'mag' ook eerder verwezen worden zoals bijvoorbeeld bij ernstige (maligne) vormen van epilepsie.

5.7.2 Wisselen 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 sluipen. 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 (Klasse II (152)).
Als het 'add-on' middel niet effectief is, dan moet dit middel worden uitgeslopen en worden vervangen door een tweede 'add-on' anti-epilepticum. Deze werkwijze kan steeds worden herhaald voor elk mogelijk 'add-on' geneesmiddel. Houd daarbij rekening met interacties tijdens het invoeren en staken van de medicatie.

5.7.3 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 (Klasse III (154)) .

Van de combinaties natriumvalproaat met ethosuximide en natriumvalproaat met lamotrigine wordt een synergistisch effect aannemelijk geacht maar gerandomiseerde dubbelblinde trials ontbreken (Klasse III (155, 156)). De combinatie valproaat met lamotrigine geeft een grotere kans op een overgevoeligheidsreactie (Klasse III (157)).

Combinaties van anti-epileptica hebben mogelijk eerder voordelen door het hebben van infra-additieve toxiciteit dan door een super-additieve werkzaamheid (Klasse I (68)).

Ten minste twee pogingen met eerstekeus 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 idiopatische, gegeneraliseerde epilepsie waarbij de combinatie valproaat en lamotrigine waardevol is (Klasse II (152)). Polytherapie heeft bij ongeveer 5-10% van de patiënten meerwaarde boven monotherapie (Klasse III (64)).

Na drie tot vier mislukte pogingen met verschillende regimes is de epilepsie waarschijnlijk therapieresistent. Dat betekent dat een volgend regime er zeer waarschijnlijk niet in zal slagen om de uitkomst wezenlijk te beïnvloeden (Klasse II (55, 153)).

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

5.8 Specifieke epilepsiesyndromen

5.8.1 Syndroom van West

Bij de behandeling van het syndroom van West zijn de eerstekeusmiddelen ACTH en vigabatrine. Goede trials ontbreken echter (Klasse I (158)).

Vigabatrine heeft een duidelijk effect bij het syndroom van West (Klasse I (159)). Vooral bij tubereuze sclerose als oorzaak is het succes bijna 100% (Klasse II (160)). ACTH is even effectief (Klasse I (161)) maar heeft meer bijwerkingen. Gezien de ernstig bijwerkingen van vigabatrine (gezichtsveldbeperking) is de tendens aanwezig ACTH als eerstekeusbehandeling te beschouwen (Klasse III (162)). Wanneer men kiest voor ACTH, heeft de waterige oplossing de voorkeur boven de depotvorm vanwege de geringere kans op bijwerkingen (Klasse III (163)).

Tweedekeusmiddelen bij het syndroom van West zijn benzodiazepines (traditioneel wordt met name nitrazepam gebruikt), natriumvalproaat en wellicht lamotrigine en topiramaat (Klasse III (164)).

5.8.2 Syndroom van Lennox-Gastaut

Het syndroom van Lennox-Gastaut is zeer therapieresistent. Bij de behandeling kan men vooral gebruikmaken van natriumvalproaat, benzodiazepines, lamotrigine, levetiracetam, topiramaat (in deze volgorde) *(Klasse I (165), Klasse III.(166)*.

Recente trials hebben een effect aangetoond van lamotrigine, felbamaat en topiramaat als 'add-on' medicatie (Klasse I (167-170), Klasse III (171)). Felbamaat is echter een laatste redmiddel gezien de kans op beenmergaplasie (populatie risico 27–209 per miljoen versus 2–2.5 per miljoen). Bij kinderen jonger dan 12 jaar is deze bijwerking overigens niet gerapporteerd. De kans op levercelnecrose is vergelijkbaar met het risico op leverfalen bij gebruik van natriumvalproaat (Klasse III (102)).

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-clonische aanvallen, maar vaak treedt een verergering op van de atone en myoclonische aanvallen met een groot risico op verwonding door de toename van de valpartijen (Klasse II (172)).

5.8.3 Juveniele myoclonische epilepsie

Juveniele myoclonische epilepsie reageert meestal goed op behandeling met natriumvalproaat of lamotrigine (Klasse I Klasse III (173, 174)). Waarschijnlijk is ook levetiracetam hier een goede keuze.(Klasse III, experts opinion)

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-clonische insulten te voorkómen die kunnen optreden in omstandigheden van stress, slaapgebrek en dergelijke (Klasse III (175)).

5.8.4 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 en dergelijke) 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 eerstekeusmiddel natriumvalproaat. Clobazam, ethosuximide, lamotrigine, levetiracetam en topiramaat zijn te beschouwen als tweedekeusmiddelen (alfabetische volgorde) (Klasse III (176)).

Aan patiënten met een visueel gevoelige epilepsie is een aantal leefregels te geven ter vermijding van potentieel provocatieve visuele prikkels (Klasse II (177-179)):

- *Televisie kijken of videospelletjes spelen op een afstand van ten minste 2 meter.*
- *Géén discotheek of feest met discolampen bezoeken.*
- *Eén oog afdekken bij plotseling flikkerend beeld.*
- *Een donkere zonnebril met blauwgroene glazen en/of pet met zonneklep dragen bij fel zonlicht .*
- *Computerbeeldschermen en televisies gebruiken met een beeldfrequentie van ten minste 70 Hz of een LCD- of TFT-scherm.*
- *In de leefomgeving contrastrijke streeppatronen op kleding, behang en luxaflex vermijden.*

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

5.8.5 Febriele convulsies

Bij recidiverende febriele convulsies is onderhoudsbehandeling met een anti-epilepticum in het algemeen niet geïndiceerd (Klasse I (180), Klasse III (181)).

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 (Klasse I (182, 183), Klasse III (184, 185)).

Intermitterende behandeling bij temperaturen boven de 38,5º Celsius met een koortswerend middel leidt niet tot een vermindering van het aantal recidief febriele convulsies (Klasse I (186), Klasse III (187, 188)).

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 4 tot 6 maal daags.

Intermitterende behandeling tijdens koorts boven 38,5º Celsius met diazepam oraal leidde tot een significante vermindering van het aantal recidief febriele convulsies (Klasse I, (189)). Dit kon echter niet worden bevestigd in enkele andere studies (Klasse I (190, 191)).

Behandeling met diazepam tijdens een koortsepisode heeft het bezwaar dat de kinderen vaak erg suf worden en meningeale prikkeling kan worden gemaskeerd.

5.9 Behandeling van oudere patiënten

5.9.1 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 co-morbiditeit, 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 (Klasse III (192, 193)). Co-medicatie kan door interacties of een epileptogeen effect, epileptische aanvallen uitlokken (Klasse III (194)).

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 (Klasse III experts opinion).

Epilepsie op hogere leeftijd is geassocieerd met herseninfarcten, hersenbloedingen, hypertensie, ziekte van Alzheimer, hersentumoren, hersentrauma's (Klasse II (195-197)).

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. Om die redenen is het wenselijk dat ouderen de speciale brochure ´Epilepsie op latere leeftijd´ van het Nationaal Epilepsie Fonds ontvangen.

5.9.2 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 dosisgerelateerde neveneffecten zijn. De startdosering moet in het algemeen lager zijn en de effecten van dosisverhoging moeten goed worden geëvalueerd (Klasse III (198, 199)).
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.

5.10 Behandeling van patiënten met een verstandelijke beperking

5.10.1 Uitgangspunten

Bij patiënten met een verstandelijke beperking zijn de basisprincipes van behandeling dezelfde als bij patiënten met epilepsie met een normale intelligentie (Klasse III (200).

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 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 (Klasse III (200)).

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 verstandelijk gehandicapten en hun familieleden kunnen door de behandelend arts gewezen worden op de beschikbaarheid van speciaal voor deze groepen gemaakt voorlichtingsmateriaal van het Nationaal Epilepsie Fonds (folders, brochures, video en dvd). Op die manier wordt de kwaliteit van de informatieoverdracht aan de behandelaar, en daarmee die van de behandeling, bevorderd (Klasse III, experts opinion).

5.11 Bepaling van serumconcentratie anti-epileptica

5.11.1 Indicaties

Serumconcentraties moeten alleen bepaald worden indien er een duidelijke klinische indicatie bestaat (Klasse I (201), Klasse III (202)). 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 (Klasse III (203)).

- 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 (Klasse III (204, 205)).

  Hoewel het routinematig bepalen van serumconcentraties tijdens de zwangerschap niet geïndiceerd is, kan het bepalen van serumconcentraties noodzakelijk zijn, indien er een aanvalstoename optreedt of indien men bezorgd is over een mogelijke toxiciteit of therapietrouw. Een uitzondering vormt lamotrigine (Klasse III (206)) (zie hoofdstuk 9 Zwangerschap, contraceptie en hormonale invloeden).

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

5.12 Algemene laboratoriumbepalingen tijdens de behandeling met anti-epileptica

5.12.1 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 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 (Klasse III (106, 207, 208)). De kans op een dergelijke reactie is voor de meeste middelen kleiner dan 1:100.000 behandelde patiënten (Klasse III (209)). Alleen de kans op ernstige hepatotoxiciteit ten gevolge van natrium-valproaat of felbamaat is hoger (Klasse II (100)). De patiënten dienen wel geïnformeerd te worden over de vroege symptomen van dergelijke reacties (Klasse III (208-210)).

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.

6 Niet-medicamenteuze behandeling

6.1 Epilepsiechirurgie

6.1.1 Indicatie

Wanneer een patiënt onvoldoende op medicamenteuze therapie reageert, dient men epilepsiechirurgie te overwegen (Klasse I (211)). Bij volwassenen gaat men uit van een behandelingsduur van twee jaar of falen van drie anti-epileptica (Klasse II (153). Bij kinderen kan deze termijn te lang zijn, zeker bij epilepsiesyndromen met een ongunstige prognose (Klasse III (212)).

> *Men spreekt van onvoldoende effect van medicamenteuze therapie, wanneer aanvallen persisteren die voor de patiënt ondraaglijk zijn of wanneer een acceptabele aanvalsreductie alleen kan worden bereikt ten koste van ernstige bijwerkingen (Klasse III (213)). De kans om alsnog aanvalsvrij te worden wanneer vier anti-epileptica regimes zijn uitgeprobeerd, is uiterst klein (Klasse II (55, 153)).*

Uiteraard dient de patiënt adequaat behandeld te zijn:

- Er is ten minste gebruikgemaakt van eerstelijns anti-epileptica zoals carbamazepine of natriumvalproaat en één van de nieuwere anti-epileptica.
- Anti-epileptica zijn uitgeprobeerd tot de maximaal getolereerde dosering. De therapietrouw is goed geweest.
- Bij volwassenen gaat men uit van een minimale behandelingsduur van twee jaar. Bij kinderen kan dit te lang zijn bij die epilepsiesyndromen waarvan de farmacotherapeutische resistentie op voorhand zeer waarschijnlijk is. Dit geldt met name voor de catastrofale kinderepilepsieën zoals het syndroom van West, syndroom van Lennox-Gastaut, bij epilepsieën op basis van progressieve neurocutane aandoeningen (syndroom van Sturge Weber) en bij epilepsie ten gevolge van Rasmussen's encephalitis (Klasse III (214, 215)).

6.1.2 Contra-indicaties, voorwaarden

Mogelijke contra-indicaties voor epilepsiechirurgie:

- Risicofactoren zoals die voor iedere operatie gelden zoals hematologische aandoeningen of ernstige cardiale problemen.
- Psychiatrische aandoeningen die interfereren met het intensieve prechirurgische traject en behandelingsproces.
- Progressieve neurologische aandoeningen die aan de epilepsie ten grondslag liggen.
- Verstandelijke beperking (relatief; voor zover deze het prechirurgische traject belemmert).

Voorwaarden voor verwijzing screening epilepsiechirurgie:

- De patiënt en zijn ouders (indien van toepassing) staan achter een eventuele operatie.
- De classificatie van de aanvallen en het epilepsiesyndroom zijn helder.
- Er is een duidelijk overzicht van de gebruikte anti-epileptica waaruit de farmacoresistentie blijkt.
- Er is adequate beeldvormende diagnostiek gedaan middels MRI. Overigens zal dit onderzoek tijdens de screeningsprocedure vaak worden herhaald of aangevuld.
- Er is inzage in eerder geregistreerde EEG's.
- Ernstige contra-indicaties zijn uitgesloten.

6.1.3 Aanmelding

De patiënt wordt voor advies of screening verwezen naar de Landelijke Werkgroep Functionele Neurochirurgie per adres Universitair Medisch Centrum Utrecht, naar één van de epilepsiecentra, naar de polikliniek neurologie Academisch Ziekenhuis Maastricht, de polikliniek neurologie van het VU Medisch Centrum of naar de polikliniek epilepsiechirurgie of het Sylvia Toth Centrum (voor kinderen) van het Universitair Medisch Centrum Utrecht (zie bijlage 10 Adressenlijst).

Voor de beschrijving van de screeningsprocedure en de verschillende vormen van epilepsiechirurgie verwijzen wij naar de bijlage 7 Screeningsprocedure epilepsiechirurgie.

6.2 Het ketogene dieet

6.2.1 Uitgangspunten

Bij kinderen tussen 1 en 16 jaar met een medicamenteus therapieresistente epilepsie kan een ketogeen dieet als alternatieve behandeling worden overwogen (klasse I (216, 217)).

Het werkingsmechanisme van het dieet is onbekend. Er zijn twee vormen van het ketogene dieet. Het klassieke 4:1 dieet is opgebouwd uit normaal verkrijgbare voedingsproducten waarbij van de totale calorie inname 80% uit vetten bestaat. Bij het 'Medium Chain Triglycerides' (MCT) dieet wordt een mengsel van 'medium chain triglyceriden' gegeven. Uit diverse retrospectieve studies bij kinderen met medicamenteus therapieresistente epilepsie, blijkt dat ongeveer 70-80% een aanzienlijke aanvalsreductie heeft; 8-40% wordt geheel aanvalsvrij. Bij ongeveer 30% is er aanzienlijke aanvalsreductie (meer dan 50%) en bij ongeveer 30% is er een aanvalsreductie van minder dan 50%. Bij de overige 20-30% wordt het dieet al snel gestaakt vanwege onvoldoende effect of verslechtering van de conditie van het kind, vooral wanneer het dieet slecht geaccepteerd wordt (Klasse II (218-220)). Bij een recente prospectieve, multicentrische studie van 150 kinderen met een follow-up duur van 1 jaar bleek 55% nog steeds het dieet te volgen; 27% had een aanvalsreductie van meer dan 90%. (Klasse II (221)).

Onderzoek waarbij het klassieke ketogene dieet wordt vergeleken met het MCT dieet is niet verricht.

In Nederland hebben de epilepsiecentra en de meeste afdelingen kinderneurologie ervaring met het dieet.

6.3 Nervus vagusstimulatie

6.3.1 Uitgangspunten

Bij medicamenteus moeilijke instelbare epilepsie kan nervus vagusstimulatie een werkzaam alternatief zijn, zeker in die gevallen waar epilepsiechirurgie niet mogelijk is. De effectiviteit is globaal vergelijkbaar met de effectiviteit van het toevoegen van een nieuw anti-epilepticum (Klasse I (222)).

Bij therapieresistente partiële en/of secundair gegeneraliseerde epilepsie geeft hoogfrequente stimulering van de linker nervus vagus een aanvalsvermindering van 50% of meer bij 12% van de patiënten (Klasse I (223, 224) Klasse III (225, 226)). Vaak is pas na 2-3 maanden een uitspraak mogelijk over het effect (Klasse II (227)).

Belangrijkste contra-indicaties:
- Ernstig obstructief longlijden
- Ernstige cardiale ritmestoornissen
- Ernstig maaglijden

Belangrijkste bijwerkingen:
- Door de stimulatie kan de patiënt een onaangenaam prikkelend gevoel in de keel krijgen dat na enkele uren tot dagen wegtrekt. Daarnaast is heesheid, keelpijn, kortademigheid, tintelingen, spierpijn en hoofdpijn beschreven (Klasse II (228-230)).

De belangrijkste operatieve complicatie is een wondinfectie, die bij 3% van de operaties optreedt. Acute psychose of extreem dysfore reacties worden uitsluitend beschreven bij patiënten met mentale retardatie, psychiatrische problematiek in de voorgeschiedenis of een beeld van 'forced normalisation' (bij deze patiëntengroepen is de incidentie 9%).

6.3.2 Beperkingen

MRI-onderzoek:
Hoge elektromagnetische veldsterkten kunnen de pulsgenerator beschadigen. Bovendien kan een hoge veldsterkte een temperatuurstijging veroorzaken rondom de stimulator en/of de elektroden. Hierdoor kan weefsel schade ontstaan. MRI-onderzoek kan daarom alleen plaatsvinden onder speciale voorzorgen (Klasse III (231)).

Diathermie:
Behandeling met kortegolf diathermie, microgolf diathermie of therapeutische ultrasound diathermie (hierna genoemd diathermie) mag niet worden toegepast. Energie die vrijkomt bij diathermie kan via het geïmplanteerde systeem omgezet worden in warmte waardoor weefselschade kan ontstaan. Letsel of schade is altijd mogelijk bij een diathermie behandeling of de pulsgenerator nu is INgeschakeld of UITgeschakeld. Diathermie kan ook onderdelen van het neurostimulatiesysteem beschadigen.

6.3.3 Aanmelding

De patiënt wordt voor advies of screening verwezen naar de Landelijke Werkgroep Functionele Neurochirurgie per adres Universitair Medisch Centrum Utrecht, naar één van de epilepsiecentra, naar de polikliniek neurologie Academisch Ziekenhuis Maastricht, de polikliniek neurologie van het VU Medisch Centrum, naar de polikliniek epilepsiechirurgie of het Sylvia Toth Centrum (uitsluitend kinderen) van het Universitair Medisch Centrum Utrecht of naar de afdeling neurochirurgie van het Medisch Spectrum Twente (zie bijlage 10 Adressenlijst).

7.1 Status Epilepticus bij kinderen

Zie bijlage 6 Richtlijn status epilepticus kinderen ouder dan één maand.

7.2 Convulsieve status epilepticus bij volwassenen

7.2.1 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 gegeneraliseerde convulsieve aanvallen die langer duren dan 5 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 dierexperimenteel 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 (Klasse III (232-235)).

De ictale fase van de meeste aanvallen duurt korter dan 5 minuten. Wanneer de aanval langer duurt dan 5 minuten, schiet het natuurlijke inperkende mechanisme tekort en stijgt de kans op het voortduren van de aanval (Klasse II (236)). Couperen van een aanval wordt moeilijker naarmate de aanval langer duurt (Klasse III (237)). Bij kinderen en volwassenen is aangetoond dat couperen bij een aanvalsduur van 5 minuten tot een betere uitkomst leidt (Klasse II (123), Klasse I (122)).

Men pleit er dan ook wel voor om bij een aanvalsduur van langer dan 5-10 minuten te spreken van een dreigende status epilepticus (Klasse III (238)), die direct behandeling behoeft. Ook bij een recente trial werd een vergelijkbare definitie gehanteerd (Klasse I (239)). In de praktijk duurt het overigens meer dan 5 minuten voordat tot couperen kan worden overgegaan en couperen van een aanval is op dat moment ook gewenst.

Bij een langer durende status kunnen de trekkingen verdwijnen en kan een convulsieve status overgaan in een moeilijker te herkennen non-convulsieve status.

Als na het couperen het bewustzijn niet verbetert, dient aan de mogelijkheid van een non-convulsieve status te worden gedacht. Bij verdenking op een non-convulsieve status epilepticus is een EEG geïndiceerd.
Men maakt onderscheid tussen een convulsieve en een non-convulsieve status. Convulsief: tonisch clonisch, tonisch, clonisch, myoclonisch, eenvoudig partieel. Non-convulsief: absence, complex partieel.

7.2.2 Epidemiologie, prognose

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 (Klasse II (240, 241)).

Bij kinderen met niet geprovoceerde epileptische aanvallen is bij 9% een status epilepticus het eerste symptoom; op zich is dat geen ongunstige prognostische factor (Klasse II (242)). 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 (Klasse II (243-245)).

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% (Klasse II (243, 244, 246-248)).

7.2.3 Behandeling

Het verdient aanbeveling dat een instelling over een protocol beschikt voor de behandeling van patiënten met een convulsieve status epilepticus (Klasse III (249)).

De behandeling en diagnostiek kennen een aantal stappen; zie ook bijlage 5 *Schema behandeling status epilepticus*

- Veilig stellen vitale functies ('Airway, Breathing, Circulation')
- Tijdig, na 5 minuten, starten met couperen convulsieve activiteit (Klasse I, (122)).

  In de thuissituatie kan men diazepam per rectiole geven, alternatieven zijn midazolam intramusculair, of midazolam 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 (Klasse I (250)). Midazolam is een goed alternatief (Klasse I (250) Klasse III (251, 252)). Wanneer bij een volwassene een intraveneuze toegang moeilijk kan worden verkregen dient eveneens direct gecoupeerd te worden via een alternatieve route (Klasse III (253)). Het is wenselijk om binnen een instelling voor één middel te kiezen (Klasse III expert opinion). Midazolam kan ook intramusculair worden gegeven (Klasse III (254, 255)).

- Bij persisteren van de aanvallen kan men midazolam, clonazepam of diazepam stapsgewijs ophogen en opladen met fenytoïne intraveneus (Klasse I (239), Klasse II (256)).

  Opname IC overwegen bij voortduren van de aanvallen. Wanneer de status voortduurt ondanks toediening van twee adequaat gedoseerde middelen, is er sprake van een refractaire status (Klasse II (253)). Bij een refractaire status komen midazolam, propofol, pentobarbital en thiopental in aanmerking. Dubbelblinde gerandomiseerde studies die deze middelen vergelijken bestaan niet. Wel is er een review en een meta-analyse betreffende kinderen met een refractaire status. Midazolam lijkt op de kinderleeftijd op basis van deze studies het beste eerstekeus middel gezien veiligheid en effectiviteit (Klasse II (257, 258)). Gezien het risico van het propofolinfusiesyndroom wordt propofol op de kinderleeftijd ontraden (Klasse II (259)). Bij volwassen patiënten bestond aanvankelijk op basis van twee studies verdenking op hoge mortaliteit als gevolg van propofol. In een latere meta-analyse werd dit niet bevestigd (Klasse I (260)). De mortaliteit was gelijk bij gebruik van midazolam, propofol en pentobarbital. Pentobarbital was iets effectiever, mogelijk als gevolg van zeer hoog doseren, ten koste van meer ernstige bijwerkingen, zonder effect op de mortaliteit. De meeste experts gebruiken pentobarbital of thiopental als laatste stap (Klasse III, experts opinion). Gezien het kleine aantal patiënten in deze meta-analyse die behandeld werden met propofol, blijven er ook bij volwassenen twijfels over de veiligheid van propofol (Klasse II (259)). In geval van een therapieresistente status is EEG-bewaking noodzakelijk gezien het frequente optreden van non-convulsieve aanvallen of non-convulsieve status (Klasse II (261)).

Een status epilepticus is geen diagnose op zich en men dient een eventuele onderliggende oorzaak op te sporen:

- Acuut symptomatisch (50%):
  - Exogene oorzaken: trauma, onttrekking, intoxicatie .
  - Endogene oorzaken: acute metabole stoornissen, hypoxie, koorts (kinderen).
  - Acute cerebrale pathologie: infecties, herseninfarct, hersenbloeding.
- Bekende epilepsie (22-26%):
  - Cave slechte therapietrouw.
- Laat symptomatisch (16%):
  - Encephalopathie na eerder doorgemaakte neurologische aandoening.
- Idiopathisch en waarschijnlijk symptomatisch (2-15%):
  - Tref maatregelen om het opnieuw optreden van epileptische activiteit te voorkomen.

Corrigeer de onderliggende oorzaak. Wanneer de aanvallen effectief onderdrukt zijn, eventueel intraveneus opladen met fenytoïne of natriumvalproaat om recidieven te voorkómen. Natriumvalproaat is niet geschikt om een status epilepticus te couperen, wel om snel op te laden.

7.3 Non-convulsieve status epilepticus

7.3.1 Epidemiologie, EEG

De incidentie van de non-convulsieve status epilepticus (NCSE) wordt waarschijnlijk onderschat. Een coma e.c.i. kan berusten op een NCSE (Klasse II (262)). Een schijnbaar adequaat behandelde convulsieve status epilepticus kan overgaan in een NCSE (Klasse II (263)).

In een cohortonderzoek werd bij patiënten met een coma e.c.i. zonder klinische tekenen van een convulsie een prevalentie van NCSE van 8% gevonden (Klasse II (262)). Behalve bij ernstig zieke ICU patiënten kan NCSE ook voorkomen bij 'niet zieke' ambulante patiënten.
Op grond van epidemiologische gegevens en extrapolatie van cohort studies wordt de incidentie van NCSE geschat op ongeveer 20% van alle patiënten met een status epilepticus (Klasse III (240, 264, 265)). Uit retrospectieve studies blijkt dat de diagnose veel minder vaak wordt gesteld. De incidentie ligt waarschijnlijk nog hoger als men in aanmerking neemt dat bij 14% van de schijnbaar adequaat behandelde patiënten met een convulsieve status epilepticus bij EEG-onderzoek een NCSE aanwezig blijkt te zijn (Klasse II (263)).

Bij verdenking op een NCSE is EEG-diagnostiek obligaat.

Bij een coma e.c.i. plus de verdenking op een NCSE is een EEG het belangrijkste diagnosticum (Klasse II (262)). Ditzelfde geldt voor ambulante patiënten met een plotselinge gedragsverandering, waarvoor geen andere oorzaak duidelijk is (Klasse II (265)). De klinische verschijnselen van absence status en complex partiële status epilepticus overlappen in belangrijke mate.

7.3.2 Uitgangspunten

Er zijn geen aanwijzingen dat een absence status leidt tot permanente hersenschade. Klinisch is het grootste probleem een absence status te herkennen. De status is meestal gemakkelijk te couperen, met verdwijnen van epileptiforme activiteit uit het EEG en herstel van bewustzijn (Klasse II (265)).

Een complex partiële status epilepticus (CPSE) bij een 'ambulante' patiënt heeft een goede prognose. De CPSE bij een ernstig zieke ICU patiënt gaat gepaard met een aanzienlijke mortaliteit en morbiditeit, hetgeen vooral veroorzaakt wordt door het onderliggende lijden en in veel mindere mate door de focale epileptische activiteit (Klasse II (266, 267)). Ook de mate van bewustzijnsdaling is een belangrijke prognostische factor (Klasse II (266, 267)).

Er zijn aanwijzingen dat de NCSE zelf bij ernstig zieke patiënten de prognose negatief kan beïnvloeden (Klasse II (266, 267)). Aangezien de oorzaak de belangrijkse prognostische factor is, en secundaire complicaties door convulsieve activiteit ontbreken, vinden de meeste experts agressieve behandeling niet geïndiceerd. Dit wil zeggen geen behandeling tot burst suppressie op het EEG of totdat beademing noodzakelijk is. Dergelijke agressieve behandeling kan met name bij ouderen de mortaliteit verhogen (Klasse II (268).

8 Begeleiding

8.1 Uitgangspunten

De behandeling van epilepsie dient gebaseerd te zijn op de individuele behoefte van de patiënt.

Patiënten denken vaak anders over de gevolgen van aanvallen, bijwerkingen van medicatie en risico's van aanvallen in hún dagelijks leven dan hun artsen. Gedachten en gevoelens van de patiënt over aanvallen, bijwerkingen en risico's van aanvallen in hun dagelijks leven dienen mede richtinggevend te zijn bij de behandeling en begeleiding.

De diagnose epilepsie kan ingrijpende gevolgen hebben voor het persoonlijke en maatschappelijk functioneren van de betrokkenen en zijn naasten ook bij vormen van epilepsie die op zich goed medicamenteus behandelbaar zijn.

In het begin van de behandeling en bij follow-up bezoeken dient een aantal onderwerpen systematisch aan de orde te komen. Zie bijlage 8 Controlelijst begeleiding/informatie aan patiënt met epilepsie.

Aanbevolen wordt om iedere patiënt te wijzen op het bestaan en de diensten en producten van het Nationaal Epilepsie Fonds en de Epilepsie Vereniging Nederland.

8.2 Leefregels, risico's en beperkingen

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. Het is een taak van de behandelaar, dit in te schatten. De patiënt moet vervolgens zelf bepalen welke risico's hij verantwoord acht. Angst bij de arts om verantwoordelijk te zijn voor een ongeval door een insult is geen goede basis voor het geven van een afgewogen advies. In juridisch opzicht is de arts verantwoordelijk voor het geven van goede voorlichting en niet meer dan dat.

De arts dient de patiënt te informeren over zijn individuele risicoprofiel. Meestal is de kans op ongevallen door een aanval klein.

Patiënten die aanvalsvrij zijn hebben een even groot risico op ongevallen als personen die geen epilepsie hebben (Klasse II (269)). Slechts 1.2% van de aanvallen in een 'high-risk' populatie van patiënten met epilepsie leidde tot verwondingen. De meeste waren bovendien zeer gering van ernst (Klasse II (270)). Van de 560 aanvallen die gepresenteerd werden op een EHBO, ging 15% met een verwonding gepaard; 1.2% van deze geselecteerde patiëntengroep overleed (Klasse II (271)). Het is aannemelijk dat de kans op verwondingen afhangt van het aanvalstype en de ernst van een aanval; gegeneraliseerde tonisch clonische insulten en atone aanvallen lijken het meest gevaarlijk. Ook 'kleinere' aanvallen zijn niet zonder risico: absences hebben een risico op ongevallen van 9% per persoon per jaar (Klasse II (272)).

Voorts hangen de risico's samen met de activiteiten van de patiënt, met leeftijd, beroep, hobby's en dergelijke.

Er bestaat een redelijke consensus over rationele beperkingen bij (actieve) epilepsie.

Beperkingen worden meestal geadviseerd voor baden, zwemmen, klimmen en fietsen. Beperkingen van de dagelijkse activiteiten in huis zijn meestal niet nodig, tenzij bij riskante vormen van epilepsie. Sport en inspanning hoeven niet beperkt te worden (Klasse III (273, 274)). Bepaalde beroepen zijn uitgesloten zoals

piloot of kraandrijver. Zonodig verwijst men naar een arbeidsconsulent. Zie ook bijlage 9 Keuringseisen Centraal Bureau Rijbewijzen (CBR).

Geschiktheid voor autorijden: zie bijlage 9 Keuringseisen Centraal Bureau Rijbewijzen (CBR).

In de loop van een behandeling dienen beperkingen regelmatig te worden besproken.

Het aanvalspatroon en de omstandigheden kunnen wijzigen. Een enkele auteur suggereert een remissieduur van twee maanden alvorens de meeste beperkingen weer op te heffen (Klasse III experts opinion). Vermoedelijk nemen ouders pas na een (te) langere periode van aanvalsvrijheid bij hun kind zelf de beslissing om beperkingen op te heffen (Klasse III (275)).

Er is een kleine kans op plotselinge onverwachte dood bij mensen met epilepsie (SUDEP), wellicht vooral bij jonge mannen. Omdat deze kans erg klein is en er geen preventieve maatregelen kunnen worden aanbevolen, is de commissie van mening dat dit onderwerp niet routinematig deel van de voorlichting bij epilepsie hoeft uit te maken. Uiteraard dient de betrokkene wel te worden geïnformeerd, wanneer deze gericht naar informatie over SUDEP vraagt (Klasse III ((276)).

8.3 Tijdens de behandeling

Zorg dat patiënt duidelijke informatie heeft over de geneesmiddelen die hij/zij inneemt, met inbegrip van informatie over mogelijke neveneffecten en geneesmiddeleninteracties (bijvoorbeeld orale anticonceptiva). Leg uit hoe doseringen moeten worden verhoogd of verlaagd. Bereid een patiënt voor op de informatie in de bijsluiter.

Het belang van therapietrouw moet worden benadrukt.

Therapieontrouw is een belangrijke oorzaak van onvoldoende aanvalscontrole. Er zijn vele redenen voor therapieontrouw zoals slechte communicatie/instructies over veranderingen in medicatie, uitleg op een te hoog niveau, geheugenproblemen bij de patiënt, onvrede met neveneffecten en een niet praktisch doseringsschema (Klasse III (277, 278)).

Het evalueren van de aanvalsfrequentie kan worden ondersteund door gebruik te maken van aanvalskalenders die bij het Nationaal Epilepsie Fonds kunnen worden verkregen.

Cave onderrapportage van de aanvalsfrequentie door de patiënt die zich niet van (alle) aanvallen bewust is (Klasse II (279)). Bij absences en 'subtiele' aanvallen kan EEG-controle noodzakelijk zijn.

Niet alleen de frequentie maar ook de ernst van aanvallen bepaalt het beleid.

Subtiele aanvallen (bijvoorbeeld aura's) hebben soms een negatief effect op de kwaliteit van leven (Klasse II (280)) en het kan derhalve gewenst zijn deze te behandelen. Perceptie van de aanvalsernst is niet voldoende voorspelbaar uit het aanvalstype en er is verschil in beoordeling door arts en patiënt (Klasse III (281)).

Het nastreven van volledige remissie (onderdrukken van alle aanvallen) is niet altijd de beste behandeling van epilepsie.

Aanvallen behoeven soms geen behandeling met anti-epileptica. Het is uiteindelijk aan de patiënt om te beoordelen of er een acceptabele reductie in aanvalsfrequentie en ernst is bereikt. Niet volledig aanvalsvrij zijn, kan soms toch gepaard gaan met het idee dat de epilepsie onder 'acceptabele controle' is (Klasse II (55)). Volledig onderdrukken van aanvallen gaat bij sommige patiënten gepaard met een niet aanvaardbare toename van bijwerkingen van de medicatie.

Bij ieder bezoek dient gericht naar bijwerkingen van medicatie te worden geïnformeerd.

Behoudens klinisch waarneembare bijwerkingen, geven AEDs vaak subjectieve bijwerkingen, waarnaar gericht kan worden gevraagd door middel van een controlelijst (Klasse III (282)). Veel van dit soort bijwerkingen zijn niet ernstig in medische zin, maar hebben een substantiële negatieve invloed op de kwaliteit van leven van de patiënt. Bovendien is therapieontrouw geassocieerd met de beleving van bijwerkingen door de patiënt.

Bruikbare overzichten of schalen zijn beschikbaar voor volwassenen en kinderen. Uiteraard dient niet iedere klacht tijdens behandeling aan de medicatie te worden toegeschreven: 80% van een groep gezonde studenten had één of meer van 25 veel voorkomende bijwerkingen in de drie voorafgaande dagen (Klasse II (283)). Uitgebreide informatie over potentiële bijwerkingen heeft geen toename in rapportage bijwerkingen tot gevolg (Klasse I (284)). Er zijn aanwijzingen dat het met een vragenlijst actief opsporen van bijwerkingen, de mogelijkheid biedt tot verbetering van de behandeling en kwaliteit van leven (Klasse III (285)).

Complete remissie met voor de patiënt hinderlijke bijwerkingen kan een reden zijn om de behandeling te wijzigen of te kiezen voor een ander anti-epilepticum.

Houd er rekening mee dat de ernst van bijwerkingen verschillend kan worden beoordeeld door arts en patiënt. De mening van de patiënt zal doorgaans het zwaarste tellen, tenzij het om 'biologische' bijwerkingen gaat (bijvoorbeeld een verlaagd serumnatrium).

8.4 Staken van behandeling

De patiënt (of zijn ouders) moet zelf beslissen of hij de risico's van staken acceptabel vindt of niet.

Artsen kunnen een inschatting maken van de kans op recidief aanvallen na staken. Het blijkt dat artsen moeite hebben om af te wegen welk risico voor de patiënt en zijn familie acceptabel is (Klasse II (286)).

Dit deel van de richtlijnen is deels gebaseerd op Amerikaanse en Britse richtlijnen (Klasse III (287-289)).

9.1 Orale anticonceptiva

Vrouwen die zowel een oraal anticonceptivum (OAC) als een enzyminducerend anti-epilepticum gebruiken, dienen een OAC met een hoger oestrogeengehalte (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 (Klasse II (290)). De belangrijkste oorzaak hiervoor is het gebruik van een enzym-inducerend anti-epilepticum (fenobarbital, fenytoïne, carbamazepine, ethosuximide, oxcarbazepine en topiramaat >200 mg/dag). Zij induceren het cytochroom P450 in de lever.

De oestrogeen-dosering 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 (Klasse III (291)). 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 vrouw-jaren) (Klasse III (292, 293)).

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 (Klasse II (56)).

Eventueel is, ook bij nulliparae, het gebruik van een progestageen (levonorgestrel) bevattend IUD (Mirena®) te overwegen. Het werkingsmechanisme van dit IUD is voornamelijk gebaseerd op plaatselijke 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 (Klasse III, Expert opinion).

9.2 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): 8 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 (Klasse II (294)). 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 geassocieerd. Bij een duidelijke toename van het lichaamsgewicht dient wisselen van de medicatie of nader gynaecologisch onderzoek te worden overwogen (Klasse III (295)).

Finse onderzoekers deden een retrospectieve studie bij 238 vrouwen met epilepsie. De frequentie van PCO bedroeg 43% bij gebruik van valproaat (29 patiënten), 22% bij gebruik van carbamazepine (120 vrouwen), 11% bij gebruik van andere anti-epileptica (62 patiënten) en 18% bij 51 controles (Klasse III (296)). Bij een tweede studie op basis van dezelfde patiëntengroep werd een associatie gevonden met overgewicht en hyperinsulinisme (Klasse III (297)). De verschijnselen bleken reversibel te zijn na staken van de valproaat (Klasse III (298, 299)). De frequentie van vóórkomen van het polycysteuze ovarium syndroom (met uitgebreide hormonale stoornissen) is niet uit deze studies te herleiden. Een andere studie kon deze bevindingen niet bevestigen (Klasse III (300)). Bij 41 vrouwelijke patiënten van 8 tot 18 jaar die valproaat gebruikten, werd bij 18 (44%) hyperandrogenisme gevonden. Polycysteuze ovaria werden niet duidelijk vaker gevonden dan in de controlegroep (Klasse II (301)). Deze tegenstrijdige bevindingen uit de diverse onderzoeken zijn mogelijk het gevolg van de (te) kleine aantallen onderzochte patienten, selectiebias, een korte follow up en uiteenlopende definities van het PCOS. Toch tenderen de meeste onderzoeken naar een samenhang tussen het gebruik van AED en het PCOS.

9.3 Epilepsie en zwangerschap

Bij voorlichting over zwangerschap dient informatie over de volgende onderwerpen te worden gegeven (Klasse III (302)):

- Risico voor de epilepsie van moeder.
- De teratogene risico's van de medicatie en de mogelijkheden deze te verminderen door aanpassen van de medicatie.
- De preconceptionele suppletie met foliumzuur.
- De mogelijkheden en beperkingen van de prenatale diagnostiek: structurele echografie en vruchtwateronderzoek.
- De mogelijkheden en beperkingen van prenatale kansbepalende tests zoals maternale serumtest en de nekplooimeting.
- Risco's rond de bevalling en kraambed.
- Voor voorlichting over de risico's en de mogelijkheden en beperkingen van antenatale diagnostiek kan een beroep worden gedaan op een klinisch geneticus of een polikliniek voor preconceptionele voorlichting.

Gebruik van anti-epileptica tijdens de zwangerschap is een indicatie voor begeleiding door de gynaecoloog en een (poliklinische) bevalling in het ziekenhuis. Zwangerschap bij epilepsie in remissie zonder medicatie, kan worden begeleid door de eerste lijn.

Staken van anti-epileptische behandeling vlak voor of tijdens de zwangerschap moet worden afgeraden. Wel is het soms mogelijk de medicatie te vereenvoudigen, te verminderen of zelfs te staken wanneer daar ruim voldoende tijd voor is.

Tijdens de zwangerschap stijgt de frequentie van de aanvallen bij ongeveer 24-33% van de vrouwen met epilepsie en daalt de frequentie bij 10–53% (Klasse II (303, 304)).

De belangrijkste factoren voor stijgen van de frequentie zijn: slechte controle van de epilepsie ook vóór de zwangerschap en therapieontrouw bij het nemen van de voorgeschreven anti-epileptische medicatie uit vrees voor schade aan de vrucht (Klasse II (305)). De invloed van hormonale en metabole factoren is onzeker en nog onvoldoende onderzocht.

Tonisch-clonische aanvallen en vooral het optreden van een status epilepticus kunnen een negatief effect hebben op de zwangere vrouw en haar kind (Klasse II (306)). De kans dat een foetus overlijdt tijdens een convulsieve status epilepticus van de aanstaande moeder is circa 50% (Klasse II (307)).

De dosering van anti-epileptica tijdens de zwangerschap dient in ieder geval op klinische gronden te worden aangepast. Aanpassing op grond van serumspiegels is niet bewezen noodzakelijk, met uitzondering van lamotrigine.

Verschillende factoren beïnvloeden de werkzame concentratie van het anti-epilepticum. De klaring van anti-epileptica kan tijdens de eerste helft van de zwangerschap soms sterk toenemen door een groter verdelingsvolume en een verhoogde bloedtoevoer naar de lever. Indien dit aanleiding geeft tot aanvallen, dient de dosering te worden verhoogd (Klasse II (308, 309)).

Een verlaagd serum-eiwitgehalte leidt echter tot een vermindering van de totale hoeveelheid gebonden, maar niet tot een vermindering van de hoeveelheid ongebonden (= werkzaam) medicijn (Klasse II (308, 310)).

Serumconcentraties als maat om de dosering aan te passen spelen een secundaire rol. Zij zijn wel geïndiceerd om een verminderde therapietrouw of toegenomen klaring op het spoor te komen. Daarbij is het nuttig over een uitgangswaarde te beschikken van vóór of vroeg in de zwangerschap.

Een uitzondering vormt lamotrigine. De spiegel kan tijdens de zwangerschap dalen tot 40% van de uitgangswaarde (Klasse III (206). Aanpassing van de dosering is gewenst om een toename van de aanvallen te voorkomen. Drie tot tien dagen na de bevalling stijgt de spiegel weer snel. Dit kan gepaard gaan met intoxicatieverschijnselen bij moeder en het kind (indien borstvoeding wordt gegeven) wanneer de dosering tijdens de zwangerschap is verhoogd. De dosis lamotrigine moet dus in de eerste week postpartum weer naar de vóór de zwangerschap gebruikte dosis worden teruggebracht.

9.4 Congenitale afwijkingen

De kans op aangeboren afwijkingen bij het kind van een moeder die tijdens de zwangerschap een of meer anti-epileptica gebruikt, is twee tot drie keer verhoogd (Klasse II (311-315)). Het betreft onder andere cheilognathopalatoschisis, congenitale hartafwijkingen en sluitingsdefecten van de neurale buis. Mogelijk komen mentale retardatie of gedragsstoornissen ook vaker voor zonder andere aanwijsbare teratogene effecten (Klasse II (316).

Ook de kans op 'minor abnormalities' is iets verhoogd. Tevens wordt wat vaker een lager geboortegewicht gevonden (Klasse II (317-320)).

Natriumvalproaat geeft onder andere een verhoogde kans op spina bifida van 1-2% tegenover een populatierisico van 0,07% (Klasse II (321)) en een verhoogd risico op craniofaciale en urogenitale malformaties (Klasse II (318)).

Carbamazepine geeft onder andere een 0.5-1% kans op spina bifida (Klasse II (322)) en een verhoogd risico op hypospadie (Klasse II (313)).

Fenytoïne en fenobarbital geven onder andere een kans van 2% op cardiovasculaire malformaties en een 1,8% kans op cheilognathopalatoschisis (Klasse II (323)). Dit risico lijkt vooral verhoogd te zijn wanneer deze middelen worden gebruikt bij polytherapie.

Het foetaal anti-epilepticum syndroom wordt gekenmerkt door typische uiterlijke afwijkingen (gelaat, vingers, skelet), eventueel in combinatie met milde mentale retardatie en/of andere aangeboren afwijkingen. Het volledige beeld vertoont enige specificiteit voor het gebruikte middel en lijkt vaker op te treden bij gebruik van hogere doseringen (Klasse II (312)).

Dierexperimentele gegevens wijzen op een gunstig profiel van de meeste nieuwere anti-epileptica, vooral voor wat betreft het optreden van neuralebuisdefecten en cardiovasculaire afwijkingen. Deze spaarzame studies zijn niet vergelijkbaar met de vele studies die met de langer verkrijgbare anti-epileptica zijn gedaan, waarbij bovendien veel gerichter en systematischer is gezocht in diermodellen naar bij de mens gevonden patronen en afwijkingen. Gegevens over toepassing tijdens de menselijke zwangerschap zijn nog schaars en bovendien meestal verkregen tijdens polytherapie.

Van de nieuwere anti-epileptica is de teratogeniciteit nog onvoldoende bekend.

Polytherapie is een risicofactor voor aangeboren afwijkingen door anti-epileptica (Klasse II (314), Klasse III (324)).

Aanpassing van het anti-epileptica regime om een zo laag mogelijk risico op aangeboren afwijkingen te bereiken, dient te gebeuren ruim vóór de conceptie. Daarbij dient te worden gestreefd naar monotherapie, bij voorkeur met een preparaat met vertraagde afgifte.

Bij natriumvalproaat is bij herhaling gevonden dat de kans op congenitale afwijkingen groter is wanneer de moeder een hoge dosis gebruikt (Klasse II (314)). Een dosering natriumvalproaat van meer dan 1000 mg per dag leidt significant vaker tot malformaties dan een lagere dosering (Klasse II (314, 325)).

Ook piekconcentraties dienen vermeden te worden: geadviseerd wordt het gebruik van ten minste drie doseringen per dag of van chrono- of retard-preparaten (Klasse III expert opinion).

Suppletie met foliumzuur gedurende tenminste een dag voor de conceptie (in de praktijk vanaf daadwerkelijke zwangerschapswens) tot en met de eerste acht weken na de conceptie beschermt tegen neurale buisdefecten.

De reductie van het risico op neurale buisdefecten met 50-70% is aangetoond voor moeders die geen verhoogd risico hadden en voor moeders met een verhoogd risico vanwege een eerdere zwangerschap waarin een neurale buisdefect was vastgesteld (Klasse I (326, 327), Klasse III (328, 329)). Hierop berust de aanbeveling dat iedere vrouw foliumzuur dient te gebruiken.

De lage dosering (0.5 mg/dag) wordt geadviseerd bij ieder zwangerschap en ook bij gebruik van anti-epileptica. Een hogere dosering (5 mg/dag) wordt alleen geadviseerd na een voorgaand kind met een neurale buisdefect, bij een aangetoonde foliumzuurdeficientie of een foliumzuurafhankelijke aandoening zoals hyperhomocysteinurie (Klasse II (287, Klasse III [Voedingsraad, 1992 #467, 330)]). Overigens blijft ook bij foliumzuurgebruik prenatale diagnostiek geïndiceerd (echoscopie, eventueel vruchtwaterpunctie).

9.5 Bevalling en kraambed

Epilepsie vormt een medische indicatie voor bevalling in het ziekenhuis gezien de kans van 1-3% op een insult tijdens of vlak na de partus (Klasse III (312)).

Een verhoogde bloedingsneiging van het kind van een moeder met epilepsie die een enzyminducerend anti-epilepticum gebruikt, moet worden voorkomen door toedienen aan de moeder van 10 mg vitamine K per dag gedurende de laatste maand van de zwangerschap (Klasse II (331), Klasse III (287)).

Het tekort aan vitamine K bij de neonaat wordt veroorzaakt door inductie van het microsomaal P450 enzymsysteem in de lever door het gebruikte anti-epilepticum. Als de moeder de laatste weken voor de partus niet met vitamine K is behandeld, kan men tijdens de bevalling aan de moeder 10 mg vitamine K intraveneus toedienen. Post partum dient men de baby 1 mg vitamine K intraveneus of intramusculair toe. Indien de baby vervolgens borstvoeding krijgt, dient gedurende geruime tijd vitamine K gesuppleerd te worden (0.025 mg/dag van de tweede week tot en met de derde maand).

Indien de dosering van anti-epileptica tijdens de zwangerschap is verhoogd, dient de dosering na de partus teruggebracht te worden tot de oude dosering.

Tijdens de zwangerschap blijven de vrije fracties constant, maar dalen de gebonden fracties. Zes weken na de partus zijn de spiegels weer op hun oude niveau (Klasse III (287)). Indien de verhoogde dosering wordt gehandhaafd, kunnen in de eerste dagen tot weken na de partus intoxicatieverschijnselen optreden (Klasse II (304)). De dosis lamotrigine moet in de eerste week postpartum weer naar de vóór de zwangerschap gebruikte dosis worden teruggebracht om intoxicatieveschijnselen te voorkomen (Klasse III (206)).

Gebruik van anti-epileptica door de moeder vormt geen contra-indicatie voor borstvoeding.

Enige sedatie van de baby kan optreden bij moeders die fenobarbital of benzodiazepines gebruiken. Abrupte onttrekking van borstvoeding en van de daarmee toegediende anti-epileptica is af te raden, omdat er een onthoudingssyndroom bij de baby kan ontstaan met overprikkelbaarheid, tremoren en slapeloosheid. Van de nieuwere antiepiletica zijn nog weing gegevens bekend.

De zorg voor de baby van een moeder met epilepsie met een gerede kans op aanvallen moet met enige voorzorgen en leefregels worden omgeven.

Gedacht kan worden aan het in bad doen van de baby in aanwezigheid van iemand anders, het voeden van de baby in bed of op de grond, voorzorgen bij het dragen van de baby en het zorgen dat de moeder voldoende nachtrust krijgt, zodat geen aanvallen door slaapgebrek worden uitgelokt.

10 Gespecialiseerde epilepsiezorg

10.1 Instellingen

De gespecialiseerde epilepsiezorg is een derdelijnsvoorziening en bestaat uit:

- Epilepsiecentrum Kempenhaeghe, Heeze, en Hans Berger kliniek, Oosterhout.
- Stichting Epilepsie Instellingen Nederland, Heemstede en Zwolle.
- De buitenpoliklinieken van bovengenoemde epilepsiecentra.
- De kinderneurologische afdelingen van de Academische Ziekenhuizen (tevens tweedelijnsfunctie).
- Epilepsiechirurgie: Nederlandse Werkgroep Functionele Neurochirurgie (samenwerkingsverband tussen Universitair Medisch Centrum Utrecht, Academisch Ziekenhuis Maastricht, VU Medisch Centrum en de epilepsiecentra).

Bij ongeveer 30-40% van de patiënten met epilepsie is sprake van persisterende aanvallen, onduidelijkheid over de diagnose of andere bijkomende problemen. Een deel van deze groep patiënten komt in aanmerking voor een evaluatie in de gespecialiseerde epilepsiezorg. Ongeveer 5% van alle patiënten zal baat hebben bij een langer durende opname. Het betreft vooral de groep patiënten met een ernstige refractaire epilepsie en een verstandelijke handicap (Klasse III (332, 333)).

10.2 Mogelijkheden

Diagnostiek:

- Evaluatie juistheid van de diagnose epilepsie.
- Evaluatie classificatie aanvallen en epilepsiesyndroom.
- Evaluatie effect van (ogenschijnlijk subklinische) aanvallen op cognitieve functies, ontwikkeling en gedrag.
- Evaluatie bijkomende problematiek zoals leer- en gedragsstoornissen, psychiatrische problematiek, cognitieve stoornissen.
- Vroege diagnostiek van (dreigende) psychosociale problematiek.
- Uitgebreide EEG diagnostiek eventueel met videomonitoring.

Therapie:

- Screening epilepsiechirurgie.
- Advisering of eventueel overname behandeling bij therapieresistente vormen van epilepsie.
- Gebruik van experimentele of nog niet geregistreerde behandelingsvormen.

Begeleiding:

- Multidisciplinaire behandeling bij patiënten met bijkomende problematiek.
- Psychologische en psychotherapeutische hulpverlening onder meer bij verwerkings- of omgangsproblematiek.
- Hulp door gespecialiseerd maatschappelijk werk bij sociale- of arbeidsvraagstukken.
- Hulp bij leerproblemen. In de epilepsiecentra zijn hiervoor diagnostische programma´s beschikbaar en bovendien zijn er scholen aan verbonden met mogelijkheden van speciaal onderwijs tot regulier voortgezet onderwijs. Ook is ambulante onderwijskundige begeleiding mogelijk.

10.3 Wanneer verwijzen?

Bij twijfel aan de diagnose epilepsie dient men verwijzing voor aanvullende diagnostiek in overweging te nemen.

Wanneer er sprake is van bijkomende problemen zoals psychiatrische stoornissen, leer- en gedragsproblemen, sociale problematiek dient men verwijzing naar een derdelijnsvoorziening te overwegen.

Wanneer de kans op het ontstaan van psychosociale problematiek groot is, kan vroegtijdige verwijzing voor psychosociale begeleiding zinvol zijn.

Indien de bijkomende problematiek bestaat uit een verstandelijke handicap, is het mogelijk een langdurige opname aan te vragen via het Centraal Indicatieorgaan Zorg of via een epilepsiecentrum. Hierbij wordt epilepsiebehandeling gecombineerd met de woonfunctie.

Wanneer een patiënt niet binnen twee jaar aanvalsvrij is of wanneer drie anti-epileptica hebben gefaald, dient men verwijzing naar een derdelijnsinstelling te overwegen.

> *Bij 20-30% van de patiënten blijkt de epilepsie moeilijk instelbaar te zijn (Klasse III (153)). Bij al deze patiënten dient men zich af te vragen of de diagnose epilepsie klopt, of de classificatie van de epilepsieaanvallen of het epilepsiesyndroom juist is, of de patiënt optimaal medicamenteus behandeld is geweest en of hij / zij in aanmerking komt voor epilepsiechirurgie. Ongeveer 5% van de farmacoresistente patiënten komt in aanmerking voor epilepsiechirurgie (Klasse III (213, 215, 333)). Een deel van de patiënten die verwezen wordt voor epilepsiechirurgie blijkt overigens na evaluatie toch medicamenteus behandelbaar te zijn (Klasse III (334)).*

Epilepsie is sterk geassocieerd met andere cerebrale stoornissen. Epilepsie als chronische aandoening komt voor bij 9-32% van de verstandelijk gehandicapten, bij ongeveer 30% van de kinderen met een infantiele encephalopathie, in 50% bij kinderen met beide condities en bij 11-25% van de kinderen met een autistische stoornis (Klasse II (335, 336)). De kinderen met de multipele handicaps vormen bovendien de meest therapieresistente groep. Deze groepen zijn gebaat bij een multidisciplinaire behandeling van de epilepsie en de gerelateerde problematiek. Soms vereist dit een langer durende opname.

Bij verwijzing naar een derdelijnszorg instelling dient duidelijk te worden afgesproken wat de aard van de verwijzing is: bijvoorbeeld consultatief, diagnostiek, inventarisatie problematiek of overname van de behandeling.

Uiteraard is het mogelijk patiënten voor een specifieke vraagstelling te verwijzen zoals bijvoorbeeld video/EEG-aanvalsregistratie of gecombineerd neuropsychologisch-EEG-onderzoek.

Uiteraard kan ook de patiënt aangeven dat hij/zij doorverwezen wil worden.

Afkortingen

Afkorting	Generieke naam	Handelsnaam
	Pregabaline	Lyrica
	Propofol	Diprivan
AZM	Acetazolamide	Diamox
CBZ	Carbamazepine	Tegretol, Carbymal
CLB	Clobazam	Frisium
CZP	Clonazepam	Rivotril
DZP	Diazepam	Valium, Stesolid
ESM	Ethosuximide	Ethymal, Zarontin
FBM	Felbamaat	Taloxa
GBP	Gabapentin	Neurontin
LEV	Levetiracetam	Keppra
LTG	Lamotrigine	Lamictal
LZP	Lorazepam	Temesta
MDZ	Midazolam	Dormicum
NZP	Nitrazepam	Mogadon
OCBZ	Oxcarbazepine	Trileptal
PB	Fenobarbital	
PHT	Fenytoïne	Difantoine-Z
PRM	Primidon	Mysoline
TGB	Tiagabine	Gabitril
TPM	Topiramaat	Topamax
VGB	Vigabatrine	Sabril
VPA	Valproaat	Depakine, Convulex, Propymal, Orfiril
ZON	Zonisamide	Zonegran

Overige afkortingen

AEDs	anti-epileptic drugs, anti-epileptica
CPSE	complex partiële status epilepticus
CSE	convulsieve status epilepticus
ESES	elektrische status epilepticus tijdens slaap
EVN	Epilepsie Vereniging Nederland
ILA	International League against Epilepsy
NCSE	niet-convulsieve status epilepticus
NEF	Nationaal Epilepsie Fonds
NVvN	Nederlandse Vereniging voor Neurologie
SUDEP	Sudden Unexplained/Unexpected Death in Epilepsy

Referenties

1. Scholten, RJ and LC Kremer, Systematische reviews als basis voor richtlijnen. *Ned Tijdschr Geneeskd,* 2004. 148(6): p. 262-4.
2. AGREE, *The AGREE Collaboration. Appraisal for Guidelines for Research & Evaluation (AGREE) Instrument. www.agreecollaboration.org*. 2001: London.
3. NICE, *Newer drugs for epilepsy in adults. www.nice.org.uk*. 2004, National Institute for Clinical Excellence: London.
4. SIGN, *Diagnosis and management of epilepsy in adults. Guideline no 70. www.sign.ac.uk*. 2003, Scottisch Intercollegiate Guidelines Network: Edinburgh.
5. Kotsopoulos, IA, T van Merode, FG Kessels, MC de Krom, and JA Knottnerus, Systematic review and meta-analysis of incidence studies of epilepsy and unprovoked seizures. *Epilepsia,* 2002. 43(11): p. 1402-9.
6. Kotsopoulos, I, M de Krom, F Kessels, J Lodder, J Troost, M Twellaar, T van Merode, and A Knottnerus, Incidence of epilepsy and predictive factors of epileptic and non-epileptic seizures. *Seizure,* 2005. 14(3): p. 175-82.
7. Goodridge, DM and SD Shorvon, Epileptic seizures in a population of 6000. I: Demography, diagnosis and classification, and role of the hospital services. *BMJ,* 1983. 287(6393): p. 641-4.
8. Offringa, M, AA Hazebroek-Kampschreur, and G Derksen-Lubsen, Prevalence of febrile seizures in Dutch schoolchildren. *Paediatr Perinat Epidemiol,* 1991. 5(2): p. 181-8.
9. Verburgh, ME, MA Bruijnzeels, JC van der Wouden, LW van Suijlekom-Smit, J van der Velden, AW Hoes, and M Offringa, Incidence of febrile seizures in The Netherlands. *Neuroepidemiology,* 1992. 11(4-6): p. 169-72.
10. Wallace, H, S Shorvon, and R Tallis, Age-specific incidence and prevalence rates of treated epilepsy in an unselected population of 2,052,922 and age-specific fertility rates of women with epilepsy [see comments]. *Lancet,* 1998. 352(9145): p. 1970-3.
11. Arts, WF, AT Geerts, OF Brouwer, ACB Peters, H Stroink, and CA van Donselaar, The early prognosis of epilepsy in childhood: the prediction of a poor outcome. The Dutch study of epilepsy in childhood. *Epilepsia,* 1999. 40(6): p. 726-34.
12. Appleton, RE, D Chadwick, and A Sweeney, Managing the teenager with epilepsy: paediatric to adult care. *Seizure,* 1997. 6(1): p. 27-30.
13. van Donselaar, CA, AT Geerts, and RJ Schimsheimer, Idiopathic first seizure in adult life: who should be treated? *BMJ,* 1991. 302: p. 620-3.
14. Engel, J, Jr., A proposed diagnostic scheme for people with epileptic seizures and with epilepsy: report of the ILAE Task Force on Classification and Terminology. *Epilepsia,* 2001. 42(6): p. 796-803.
15. Blume, WT, HO Luders, E Mizrahi, C Tassinari, W van Emde Boas, and J Engel, Jr., Glossary of descriptive terminology for ictal semiology: report of the ILAE task force on classification and terminology. *Epilepsia,* 2001. 42(9): p. 1212-8.
16. Engel, J, Jr., Classification of epileptic disorders. *Epilepsia,* 2001. 42(3): p. 316.
17. Commission ILAE, Proposal for revised clinical and electroencephalographic classification of epileptic seizures. From the Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy. *Epilepsia,* 1981. 22(4): p. 489-501.
18. Commission ILAE, Proposal for revised classification of epilepsies and epileptic syndromes. Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy. *Epilepsia,* 1989. 30(4): p. 389-99.
19. Berg, AT, S Shinnar, SR Levy, FM Testa, S Smith-Rapaport, and B Beckerman, How well can epilepsy syndromes be identified at diagnosis? A reassessment 2 years after initial diagnosis. *Epilepsia,* 2000. 41(10): p. 1269-75.
20. Cutting, S, A Lauchheimer, W Barr, and O Devinsky, Adult-onset idiopathic generalized epilepsy: clinical and behavioral features. *Epilepsia,* 2001. 42(11): p. 1395-8.
21. Consensus Nederlandse Vereniging voor Klinische Neurofysiologie, Het electroencefalogram bij epilepsie. *Epilepsie Bulletin,* 1998. 26: p. 16-21.

22. King, MA, MR Newton, GD Jackson, GJ Fitt, LA Mitchell, MJ Silvapulle, and SF Berkovic, Epileptology of the first-seizure presentation: a clinical, electroencephalographic, and magnetic resonance imaging study of 300 consecutive patients. *Lancet,* 1998. 352(9133): p. 1007-11.
23. Carpay, JA, AW de Weerd, RJ Schimsheimer, H Stroink, OF Brouwer, AC Peters, CA van Donselaar, AT Geerts, and WF Arts, The diagnostic yield of a second EEG after partial sleep deprivation: a prospective study in children with newly diagnosed seizures. *Epilepsia,* 1997. 38(5): p. 595-9.
24. Fountain, NB, JS Kim, and SI Lee, Sleep deprivation activates epileptiform discharges independent of the activating effects of sleep. *J Clin Neurophysiol,* 1998. 15(1): p. 69-75.
25. Hoefnagels, WA, GW Padberg, J Overweg, RA Roos, JG van Dijk, and HA Kamphuisen, Syncope or seizure? The diagnostic value of the EEG and hyperventilation test in transient loss of consciousness. *J Neurol Neurosurg Psychiatry,* 1991. 54(11): p. 953-6.
26. Robin, JJ, GD Tolan, and JW Arnold, Ten-year experience with abnormal EEGs in asymptomatic adult males. *Aviat Space Environ Med,* 1978. 49(5): p. 732-6.
27. Gregory, RP, T Oates, and RT Merry, Electroencephalogram epileptiform abnormalities in candidates for aircrew training. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol,* 1993. 86(1): p. 75-7.
28. Zivin, L and CA Ajmone Marsan, Incidence and prognostic significance of 'epileptiform' activity in the eeg of non-epileptic subjects. *Brain,* 1968. 91(4): p. 751-78.
29. Cavazzuti, GB, L Cappella, and A Nalin, Longitudinal study of epileptiform EEG patterns in normal children. *Epilepsia,* 1980. 21(1): p. 43-55.
30. Stroink, H, OF Brouwer, WF Arts, AT Geerts, AC Peters, and CA van Donselaar, The first unprovoked, untreated seizure in childhood: a hospital based study of the accuracy of the diagnosis, rate of recurrence, and long term outcome after recurrence. Dutch study of epilepsy in childhood. *J Neurol Neurosurg Psychiatry,* 1998. 64(5): p. 595-600.
31. Berg, AT and S Shinnar, The risk of seizure recurrence following a first unprovoked seizure: a quantitative review. *Neurology,* 1991. 41(7): p. 965-72.
32. Duncan, JS, Imaging and epilepsy. *Brain,* 1997. 120(Pt 2): p. 339-77.
33. Comission ILAE, Recommendations for neuroimaging of patients with epilepsy. Commission on Neuroimaging of the International League Against Epilepsy. *Epilepsia,* 1997. 38(11): p. 1255-6.
34. Sitoh, YY and RD Tien, Neuroimaging in epilepsy. *J Magn Reson Imaging,* 1998. 8(2): p. 277-88.
35. Zaidi, A, P Clough, P Cooper, B Scheepers, and AP Fitzpatrick, Misdiagnosis of epilepsy: many seizure-like attacks have a cardiovascular cause. *J Am Coll Cardiol,* 2000. 36(1): p. 181-4.
36. Wieling, W, KS Ganzeboom, CT Krediet, HG Grundmeijer, AA Wilde, and JG van Dijk, [Initial diagnostic strategy in the case of transient losses of consciousness: the importance of the medical history]. *Ned Tijdschr Geneeskd,* 2003. 147(18): p. 849-54.
37. Alving, J, Serum prolactin levels are elevated also after pseudo-epileptic seizures. *Seizure,* 1998. 7(2): p. 85-9.
38. Aldenkamp, A and W Alpherts, *Psychological assessment*, in *Handbook of clinical neurology*, G. Bruyn, Editor. 1999, Elsevier Publishers: Amsterdam. p. 387-408.
39. Shinnar, S and AT Berg, Does antiepileptic drug therapy alter the prognosis of childhood seizures and prevent the development of chronic epilepsy? *Semin Pediatr Neurol,* 1994. 1(2): p. 111-7.
40. Shinnar, S and AT Berg, Does antiepileptic drug therapy prevent the development of 'chronic' epilepsy? *Epilepsia,* 1996. 37(8): p. 701-8.
41. Temkin, NR, Antiepileptogenesis and seizure prevention trials with antiepileptic drugs: meta-analysis of controlled trials. *Epilepsia,* 2001. 42(4): p. 515-24.
42. Elwes, RD, AL Johnson, SD Shorvon, and EH Reynolds, The prognosis for seizure control in newly diagnosed epilepsy. *N Engl J Med,* 1984. 311(15): p. 944-7.
43. Elwes, RD, AL Johnson, and EH Reynolds, The course of untreated epilepsy. *Bmj,* 1988. 297(6654): p. 948-50.
44. Zielinski, JJ, Epileptics not in treatment. *Epilepsia,* 1974. 15(2): p. 203-10.

45. Keranen, T and PJ Riekkinen, Remission of seizures in untreated epilepsy. *Bmj,* 1993. 307(6902): p. 483.
46. Musicco, M, E Beghi, A Solari, and F Viani, Treatment of first tonic-clonic seizure does not improve the prognosis of epilepsy. First Seizure Trial Group (FIRST Group). *Neurology,* 1997. 49(4): p. 991-8.
47. Temkin, NR, SS Dikmen, GD Anderson, AJ Wilensky, MD Holmes, W Cohen, DW Newell, P Nelson, A Awan, and HR Winn, Valproate therapy for prevention of posttraumatic seizures: a randomized trial. *J Neurosurg,* 1999. 91(4): p. 593-600.
48. Camfield, C, P Camfield, K Gordon, and J Dooley, Does the number of seizures before treatment influence ease of control or remission of childhood epilepsy? Not if the number is 10 or less. *Neurology,* 1996. 46(1): p. 41-4.
49. Dodrill, CB, Correlates of generalized tonic-clonic seizures with intellectual, neuropsychological, emotional, and social function in patients with epilepsy. *Epilepsia,* 1986. 27(4): p. 399-411.
50. Kotagal, P, AD Rothner, G Erenberg, RP Cruse, and E Wyllie, Complex partial seizures of childhood onset. A five-year follow-up study. *Arch Neurol,* 1987. 44(11): p. 1177-80.
51. Jokeit, H and A Ebner, Long term effects of refractory temporal lobe epilepsy on cognitive abilities: a cross sectional study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry,* 1999. 67(1): p. 44-50.
52. Tasch, E, F Cendes, LM Li, F Dubeau, F Andermann, and DL Arnold, Neuroimaging evidence of progressive neuronal loss and dysfunction in temporal lobe epilepsy [see comments]. *Ann Neurol,* 1999. 45(5): p. 568-76.
53. Group, F, Randomized clinical trial on the efficacy of antiepileptic drugs in reducing the risk of relapse after a first unprovoked tonic-clonic seizure. First Seizure Trial Group (FIR.S.T. Group). *Neurology,* 1993. 43(3 Pt 1): p. 478-83.
54. Gilad, R, Y Lampl, U Gabbay, Y Eshel, and I Sarova-Pinhas, Early treatment of a single generalized tonic-clonic seizure to prevent recurrence. *Arch Neurol,* 1996. 53(11): p. 1149-52.
55. Carpay, HA, WF Arts, AT Geerts, H Stroink, OF Brouwer, AC Boudewyn Peters, and CA van Donselaar, Epilepsy in childhood: an audit of clinical practice. *Arch Neurol,* 1998. 55(5): p. 668-73.
56. Sabers, A, M Dam, AR-H B, J Boas, P Sidenius, M Laue Friis, J Alving, M Dahl, J Ankerhus, and A Mouritzen Dam, Epilepsy and pregnancy: lamotrigine as main drug used. *Acta Neurol Scand,* 2004. 109(1): p. 9-13.
57. Vajda, FJ, TJ O'Brien, A Hitchcock, J Graham, and C Lander, The Australian registry of anti-epileptic drugs in pregnancy: experience after 30 months. *J Clin Neurosci,* 2003. 10(5): p. 543-9.
58. Schmitz, B, [Lamotrigine in women with epilepsy. Review of present data]. *Nervenarzt,* 2003. 74(10): p. 833-40.
59. Tennis, P and RR Eldridge, Preliminary results on pregnancy outcomes in women using lamotrigine. *Epilepsia,* 2002. 43(10): p. 1161-7.
60. Tomson, T, E Perucca, and D Battino, Navigating toward fetal and maternal health: the challenge of treating epilepsy in pregnancy. *Epilepsia,* 2004. 45(10): p. 1171-5.
61. Brodie, MJ and JA French, Management of epilepsy in adolescents and adults. *Lancet,* 2000. 356(9226): p. 323-9.
62. Harden, CL, Menopause and bone density issues for women with epilepsy. *Neurology,* 2003. 61(6 Suppl 2): p. S16-22.
63. Reynolds, EH and SD Shorvon, Single drug or multiple drug therapy for epilepsy? [letter]. *Lancet,* 1981. 1(8218): p. 507.
64. Reynolds, EH and SD Shorvon, Monotherapy or polytherapy for epilepsy? *Epilepsia,* 1981. 22(1): p. 1-10.
65. Anonymous, The renaissance of rational polytherapy: the new generation of antiepileptic medications. *Neurology,* 1995. 45(3 Suppl 2): p. S35-8.
66. Walton, NY and DM Treiman, Rational polytherapy in the treatment of status epilepticus. *Epilepsy Res Suppl,* 1996. 11: p. 123-39.
67. Schmidt, D, Modern management of epilepsy: Rational polytherapy. *Baillieres Clin Neurol,* 1996. 5(4): p. 757-63.

68. Deckers, C, *Monotherapy versus polytherapy in epilepsy*. 2000, Katholieke Universiteit Nijmegen: Nijmegen.
69. Browne, TR and GL Holmes, Epilepsy. *N Engl J Med,* 2001. 344(15): p. 1145-51.
70. Brodie, MJ and P Kwan, The star systems: overview and use in determining antiepileptic drug choice. *CNS Drugs,* 2001. 15(1): p. 1-12; discussion 13-5.
71. Mattson, RH, JA Cramer, JF Collins, DB Smith, AV Delgado-Escueta, TR Browne, PD Williamson, DM Treiman, JO McNamara, CB McCutchen, and et al., Comparison of carbamazepine, phenobarbital, phenytoin, and primidone in partial and secondarily generalized tonic-clonic seizures. *N Engl J Med,* 1985. 313(3): p. 145-51.
72. Heller, AJ, P Chesterman, RD Elwes, P Crawford, D Chadwick, AL Johnson, and EH Reynolds, Phenobarbitone, phenytoin, carbamazepine, or sodium valproate for newly diagnosed adult epilepsy: a randomised comparative monotherapy trial. *J Neurol Neurosurg Psychiatry,* 1995. 58(1): p. 44-50.
73. Canger, R, AC Altamura, O Belvedere, F Monaco, GC Monza, GC Muscas, R Mutani, B Panetta, F Pisani, G Zaccara, and et al., Conventional vs controlled-release carbamazepine: a multicentre, double- blind, cross-over study. *Acta Neurol Scand,* 1990. 82(1): p. 9-13.
74. Hoppener, RJ, A Kuyer, JW Meijer, and J Hulsman, Correlation between daily fluctuations of carbamazepine serum levels and intermittent side effects. *Epilepsia,* 1980. 21(4): p. 341-50.
75. Aldenkamp, AP, WC Alpherts, MC Moerland, N Ottevanger, and JA Van Parys, Controlled release carbamazepine: cognitive side effects in patients with epilepsy. *Epilepsia,* 1987. 28(5): p. 507-14.
76. Pieters, MS, A Jennekens-Schinkel, T Stijnen, PM Edelbroek, OF Brouwer, L Liauw, A Heyer, JB Lanser, and AC Peters, Carbamazepine (CBZ) controlled release compared with conventional CBZ: a controlled study of attention and vigilance in children with epilepsy. *Epilepsia,* 1992. 33(6): p. 1137-44.
77. Rentmeester, T, J Doelman, and J Hulsman, Carbamazepine: merknaam en generiek. *Pharm Weekblad,* 1990. 125: p. 1108-1110.
78. Aldenkamp, AP, T Rentmeester, J Hulsman, M Majoie, J Doelman, L Diepman, A Schellekens, M Franken, and M Olling, Pharmacokinetics and cognitive effects of carbamazepine formulations with different dissolution rates. *Eur J Clin Pharmacol,* 1998. 54(2): p. 185-92.
79. Besag, FM, Is generic prescribing acceptable in epilepsy? *Drug Saf,* 2000. 23(3): p. 173-82.
80. Newmark, ME and JK Penry, Catamenial epilepsy: a review. *Epilepsia,* 1980. 21(3): p. 281-300.
81. Feely, M and J Gibson, Intermittent clobazam for catamenial epilepsy: tolerance avoided. *J Neurol Neurosurg Psychiatry,* 1984. 47(12): p. 1279-82.
82. Vining, EP, ED Mellitis, MM Dorsen, MF Cataldo, SA Quaskey, SP Spielberg, and JM Freeman, Psychologic and behavioral effects of antiepileptic drugs in children: a double-blind comparison between phenobarbital and valproic acid. *Pediatrics,* 1987. 80(2): p. 165-74.
83. Aldenkamp, AP, WC Alpherts, G Blennow, D Elmqvist, J Heijbel, HL Nilsson, P Sandstedt, B Tonnby, L Wahlander, and E Wosse, Withdrawal of antiepileptic medication in children-effects on cognitive function: The Multicenter Holmfrid Study. *Neurology,* 1993. 43(1): p. 41-50.
84. Bourgeois, BF, Antiepileptic drugs, learning, and behavior in childhood epilepsy. *Epilepsia,* 1998. 39(9): p. 913-21.
85. Cochrane, HC, AG Marson, GA Baker, and DW Chadwick, Neuropsychological outcomes in randomized controlled trials of antiepileptic drugs: a systematic review of methodology and reporting standards. *Epilepsia,* 1998. 39(10): p. 1088-97.
86. Vermeulen, J and AP Aldenkamp, Cognitive side-effects of chronic antiepileptic drug treatment: a review of 25 years of research. *Epilepsy Res,* 1995. 22(2): p. 65-95.
87. Taylor, JW, MJ Murphy, and MP Rivey, Clinical and electrophysiologic evaluation of peripheral nerve function in chronic phenytoin therapy. *Epilepsia,* 1985. 26(5): p. 416-20.
88. Lawden, MC, T Eke, C Degg, GF Harding, and JM Wild, Visual field defects associated with vigabatrin therapy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry,* 1999. 67(6): p. 716-22.
89. Cramer, JA, K De Rue, O Devinsky, P Edrich, and MR Trimble, A systematic review of the behavioral effects of levetiracetam in adults with epilepsy, cognitive disorders, or an anxiety disorder during clinical trials. *Epilepsy Behav,* 2003. 4(2): p. 124-32.

90. Rzany, B, O Correia, JP Kelly, L Naldi, A Auquier, and R Stern, Risk of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis during first weeks of antiepileptic therapy: a case-control study. Study Group of the International Case Control Study on Severe Cutaneous Adverse Reactions. *Lancet,* 1999. 353(9171): p. 2190-4.
91. Schlienger, RG, LE Shapiro, and NH Shear, Lamotrigine-induced severe cutaneous adverse reactions. *Epilepsia,* 1998. 39 Suppl 7: p. S22-6.
92. Tennis, P and RS Stern, Risk of serious cutaneous disorders after initiation of use of phenytoin, carbamazepine, or sodium valproate: a record linkage study. *Neurology,* 1997. 49(2): p. 542-6.
93. Tavernor, SJ, IC Wong, R Newton, and SW Brown, Rechallenge with lamotrigine after initial rash. *Seizure,* 1995. 4(1): p. 67-71.
94. Buzan, RD and SL Dubovsky, Recurrence of lamotrigine-associated rash with rechallenge [letter]. *J Clin Psychiatry,* 1998. 59(2): p. 87.
95. Besag, FM, GY Ng, and F Pool, Successful re-introduction of lamotrigine after initial rash. *Seizure,* 2000. 9(4): p. 282-6.
96. Blackburn, SC, AD Oliart, LA Garcia Rodriguez, and S Perez Gutthann, Antiepileptics and blood dyscrasias: a cohort study. *Pharmacotherapy,* 1998. 18(6): p. 1277-83.
97. Silverstein, FS, L Boxer, and MV Johnston, Hematological monitoring during therapy with carbamazepine in children [letter]. *Ann Neurol,* 1983. 13(6): p. 685-6.
98. Beydoun, A, JC Sackellares, and V Shu, Safety and efficacy of divalproex sodium monotherapy in partial epilepsy: a double-blind, concentration-response design clinical trial. Depakote Monotherapy for Partial Seizures Study Group. *Neurology,* 1997. 48(1): p. 182-8.
99. Dreifuss, FE and DH Langer, Hepatic considerations in the use of antiepileptic drugs. *Epilepsia,* 1987. 28(Suppl 2): p. S23-9.
100. Dreifuss, FE, DH Langer, KA Moline, and JE Maxwell, Valproic acid hepatic fatalities. II. US experience since 1984. *Neurology,* 1989. 39(2 Pt 1): p. 201-7.
101. Schlienger, RG and NH Shear, Antiepileptic drug hypersensitivity syndrome. *Epilepsia,* 1998. 39(Suppl 7): p. S3-7.
102. Pellock, JM, Felbamate. *Epilepsia,* 1999. 40(Suppl 5): p. S57-62.
103. Zaccara, G, M Paganini, R Campostrini, F Moroni, T Valenza, A Messori, M Bartelli, G Arnetoli, and R Zappoli, Effect of associated antiepileptic treatment on valproate-induced hyperammonemia. *Ther Drug Monit,* 1985. 7(2): p. 185-90.
104. Binek, J, A Hany, and M Heer, Valproic-acid-induced pancreatitis. Case report and review of the literature. *J Clin Gastroenterol,* 1991. 13(6): p. 690-3.
105. Asconape, JJ, JK Penry, FE Dreifuss, A Riela, and W Mirza, Valproate-associated pancreatitis. *Epilepsia,* 1993. 34(1): p. 177-83.
106. Otusbo, S, T Huruzono, H Kobae, S Yoshimi, and K Miyata, Pancreatitis with normal serum amylase associated with sodium valproate: a case report. *Brain Dev,* 1995. 17(3): p. 219-21.
107. Van Amelsvoort, T, R Bakshi, CB Devaux, and S Schwabe, Hyponatremia associated with carbamazepine and oxcarbazepine therapy: a review. *Epilepsia,* 1994. 35(1): p. 181-8.
108. Borusiak, P, E Korn-Merker, N Holert, and HE Boenigk, Hyponatremia induced by oxcarbazepine in children. *Epilepsy Res,* 1998. 30(3): p. 241-6.
109. Biton, V, W Mirza, G Montouris, A Vuong, AE Hammer, and PS Barrett, Weight change associated with valproate and lamotrigine monotherapy in patients with epilepsy. *Neurology,* 2001. 56(2): p. 172-7.
110. Reife, R, G Pledger, and SC Wu, Topiramate as add-on therapy: pooled analysis of randomized controlled trials in adults. *Epilepsia,* 2000. 41 Suppl 1: p. S66-71.
111. Cummings, SR, MC Nevitt, WS Browner, K Stone, KM Fox, KE Ensrud, J Cauley, D Black, and TM Vogt, Risk factors for hip fracture in white women. Study of Osteoporotic Fractures Research Group. *N Engl J Med,* 1995. 332(12): p. 767-73.
112. Ensrud, KE, TS Walczak, T Blackwell, ER Ensrud, PJ Bowman, and KL Stone, Antiepileptic drug use increases rates of bone loss in older women: a prospective study. *Neurology,* 2004. 62(11): p. 2051-7.

113. Elger, CE, J Bauer, J Scherrmann, and G Widman, Aggravation of focal epileptic seizures by antiepileptic drugs. *Epilepsia,* 1998. 39(Suppl 3): p. S15-8.
114. Perucca, E, L Gram, G Avanzini, and O Dulac, Antiepileptic drugs as a cause of worsening seizures. *Epilepsia,* 1998. 39(1): p. 5-17.
115. Somerville, ER, Aggravation of partial seizures by antiepileptic drugs: is there evidence from clinical trials? *Neurology,* 2002. 59(1): p. 79-83.
116. Shields, WD and E Saslow, Myoclonic, atonic, and absence seizures following institution of carbamazepine therapy in children. *Neurology,* 1983. 33(11): p. 1487-9.
117. Liporace, JD, MR Sperling, and MA Dichter, Absence seizures and carbamazepine in adults. *Epilepsia,* 1994. 35(5): p. 1026-8.
118. Knake, S, HM Hamer, U Schomburg, WH Oertel, and F Rosenow, Tiagabine-induced absence status in idiopathic generalized epilepsy. *Seizure,* 1999. 8(5): p. 314-7.
119. Berkovic, SF, Aggravation of generalized epilepsies. *Epilepsia,* 1998. 39(Suppl 3): p. S11-4.
120. Wallace, SJ, Myoclonus and epilepsy in childhood: a review of treatment with valproate, ethosuximide, lamotrigine and zonisamide. *Epilepsy Res,* 1998. 29(2): p. 147-54.
121. Guerrini, R, A Belmonte, L Parmeggiani, and E Perucca, Myoclonic status epilepticus following high-dosage lamotrigine therapy. *Brain Dev,* 1999. 21(6): p. 420-4.
122. Alldredge, BK, AM Gelb, SM Isaacs, MD Corry, F Allen, S Ulrich, MD Gottwald, N O'Neil, JM Neuhaus, MR Segal, and DH Lowenstein, A comparison of lorazepam, diazepam, and placebo for the treatment of out-of-hospital status epilepticus. *N Engl J Med,* 2001. 345(9): p. 631-7.
123. Alldredge, BK, DB Wall, and DM Ferriero, Effect of prehospital treatment on the outcome of status epilepticus in children. *Pediatr Neurol,* 1995. 12(3): p. 213-6.
124. Camfield, PR, Buccal midazolam and rectal diazepam for treatment of prolonged seizures in childhood and adolescence: a randomised trial. *J Pediatr,* 1999. 135(3): p. 398-9.
125. Scott, RC, FM Besag, and BG Neville, Buccal midazolam and rectal diazepam for treatment of prolonged seizures in childhood and adolescence: a randomised trial. *Lancet,* 1999. 353(9153): p. 623-6.
126. Hanley, DF and JF Kross, Use of midazolam in the treatment of refractory status epilepticus. *Clin Ther,* 1998. 20(6): p. 1093-105.
127. Mahmoudian, T and MM Zadeh, Comparison of intranasal midazolam with intravenous diazepam for treating acute seizures in children. *Epilepsy Behav,* 2004. 5(2): p. 253-5.
128. MRC Research Council, Randomised study of antiepileptic drug withdrawal in patients in remission. Medical Research Council Antiepileptic Drug Withdrawal Study Group. *Lancet,* 1991. 337(8751): p. 1175-80.
129. Peters, AC, OF Brouwer, AT Geerts, WF Arts, H Stroink, and CA van Donselaar, Randomized prospective study of early discontinuation of antiepileptic drugs in children with epilepsy. *Neurology,* 1998. 50(3): p. 724-30.
130. Specchio, LM, L Tramacere, A La Neve, and E Beghi, Discontinuing antiepileptic drugs in patients who are seizure free on monotherapy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry,* 2002. 72(1): p. 22-5.
131. Arts, WF, OF Brouwer, AC Peters, H Stroink, EA Peeters, PI Schmitz, CA van Donselaar, and AT Geerts, Course and prognosis of childhood epilepsy: 5-year follow-up of the Dutch study of epilepsy in childhood. *Brain,* 2004. 127(Pt 8): p. 1774-84.
132. Berg, AT and S Shinnar, Relapse following discontinuation of antiepileptic drugs: a meta- analysis. *Neurology,* 1994. 44(4): p. 601-8.
133. Overweg, J, Withdrawal of antiepileptic drugs (AEDs) in seizure-free patients, risk factors for relapse with special attention for the EEG. *Seizure,* 1995. 4(1): p. 19-36.
134. Janz, D and P Wolf, *Epilepsy with grand mal on awakening*, in *Epilepsy: a comprehensive textbook*, J. Engel and T. Pedley, Editors. 1997, Lippincot-Raven: Philadelphia. p. 2347-2354.
135. Tennison, M, R Greenwood, D Lewis, and M Thorn, Discontinuing antiepileptic drugs in children with epilepsy. A comparison of a six-week and a nine-month taper period. *N Engl J Med,* 1994. 330(20): p. 1407-10.

136. Marson, AG, PR Williamson, H Clough, JL Hutton, and DW Chadwick, Carbamazepine versus valproate monotherapy for epilepsy: a meta-analysis. *Epilepsia,* 2002. 43(5): p. 505-13.
137. Brodie, MJ, A Richens, and AW Yuen, Double-blind comparison of lamotrigine and carbamazepine in newly diagnosed epilepsy. UK Lamotrigine/Carbamazepine Monotherapy Trial Group. *Lancet,* 1995. 345(8948): p. 476-9.
138. Brodie, MJ, PW Overstall, and L Giorgi, Multicentre, double-blind, randomised comparison between lamotrigine and carbamazepine in elderly patients with newly diagnosed epilepsy. The UK Lamotrigine Elderly Study Group. *Epilepsy Res,* 1999. 37(1): p. 81-7.
139. Christe, W, G Kramer, U Vigonius, H Pohlmann, BJ Steinhoff, MJ Brodie, and A Moore, A double-blind controlled clinical trial: oxcarbazepine versus sodium valproate in adults with newly diagnosed epilepsy. *Epilepsy Res,* 1997. 26(3): p. 451-60.
140. Dam, M, R Ekberg, Y Loyning, O Waltimo, and K Jakobsen, A double-blind study comparing oxcarbazepine and carbamazepine in patients with newly diagnosed, previously untreated epilepsy. *Epilepsy Res,* 1989. 3(1): p. 70-6.
141. Ramaratnam, S, AG Marson, and GA Baker, Lamotrigine add-on for drug-resistant partial epilepsy. *Cochrane Database Syst Rev,* 2001(3): p. CD001909.
142. Chaisewikul, R, MD Privitera, JL Hutton, and AG Marson, Levetiracetam add-on for drug-resistant localization related (partial) epilepsy. *Cochrane Database Syst Rev,* 2001(1): p. CD001901.
143. Castillo, S, DB Schmidt, and S White, Oxcarbazepine add-on for drug-resistant partial epilepsy. *Cochrane Database Syst Rev,* 2000(3): p. CD002028.
144. Jette, NJ, AG Marson, and JL Hutton, Topiramate add-on for drug-resistant partial epilepsy. *Cochrane Database Syst Rev,* 2002(3): p. CD001417.
145. LaRoche, SM and SL Helmers, The new antiepileptic drugs: scientific review. *Jama,* 2004. 291(5): p. 605-14.
146. Dam, M, R Ekberg, and Y Loying, A double blind study comparing oxcarbazepin and carbamazepine in patients with newly diagnosed previously untreated epilepsy. *Epilepsy Res,* 1989. 3: p. 70-76.
147. Van Parys, JA and H Meinardi, Survey of 260 epileptic patients treated with oxcarbazepine (Trileptal) on a named-patient basis. *Epilepsy Res,* 1994. 19(1): p. 79-85.
148. Marson, AG, ZA Kadir, and DW Chadwick, New antiepileptic drugs: a systematic review of their efficacy and tolerability. *BMJ,* 1996. 313(7066): p. 1169-74.
149. Elferink, JA and BJ Van Zwieten-Boot, New antiepileptic drugs. Analysis based on number needed to treat shows differences between drugs studied. *BMJ,* 1997. 314(7080): p. 603.
150. Covanis, A, AK Gupta, and PM Jeavons, Sodium valproate: monotherapy and polytherapy. *Epilepsia,* 1982. 23(6): p. 693-720.
151. Coppola, G, G Auricchio, R Federico, M Carotenuto, and A Pascotto, Lamotrigine versus valproic acid as first-line monotherapy in newly diagnosed typical absence seizures: an open-label, randomized, parallel-group study. *Epilepsia,* 2004. 45(9): p. 1049-53.
152. Nicolson, A, RE Appleton, DW Chadwick, and DF Smith, The relationship between treatment with valproate, lamotrigine, and topiramate and the prognosis of the idiopathic generalised epilepsies. *J Neurol Neurosurg Psychiatry,* 2004. 75(1): p. 75-9.
153. Kwan, P and MJ Brodie, Early identification of refractory epilepsy. *N Engl J Med,* 2000. 342(5): p. 314-9.
154. Deckers, CL, SJ Czuczwar, YA Hekster, A Keyser, H Kubova, H Meinardi, PN Patsalos, WO Renier, and CM Van Rijn, Selection of antiepileptic drug polytherapy based on mechanisms of action: the evidence reviewed. *Epilepsia,* 2000. 41(11): p. 1364-74.
155. Brodie, MJ and AW Yuen, Lamotrigine substitution study: evidence for synergism with sodium valproate? 105 Study Group. *Epilepsy Res,* 1997. 26(3): p. 423-32.
156. Kwan, P, GJ Sills, and MJ Brodie, The mechanisms of action of commonly used antiepileptic drugs. *Pharmacol Ther,* 2001. 90(1): p. 21-34.
157. Faught, E, G Morris, M Jacobson, J French, C Harden, G Montouris, and W Rosenfeld, Adding lamotrigine to valproate: incidence of rash and other adverse effects. Postmarketing Antiepileptic Drug Survey (PADS) Group. *Epilepsia,* 1999. 40(8): p. 1135-40.

158. Hancock, E, J Osborne, and P Milner, Treatment of infantile spasms. *Cochrane Database Syst Rev,* 2003(3): p. CD001770.
159. Appleton, RE, AC Peters, JP Mumford, and DE Shaw, Randomised, placebo-controlled study of vigabatrin as first-line treatment of infantile spasms. *Epilepsia,* 1999. 40(11): p. 1627-33.
160. Chiron, C, O Dulac, D Beaumont, L Palacios, N Pajot, and J Mumford, Therapeutic trial of vigabatrin in refractory infantile spasms. *J Child Neurol,* 1991. Suppl(2): p. S52-9.
161. Vigevano, F and MR Cilio, Vigabatrin versus ACTH as first-line treatment for infantile spasms: a randomized, prospective study. *Epilepsia,* 1997. 38(12): p. 1270-4.
162. Mackay, MT, SK Weiss, T Adams-Webber, S Ashwal, D Stephens, K Ballaban-Gill, TZ Baram, M Duchowny, D Hirtz, JM Pellock, WD Shields, S Shinnar, E Wyllie, and OC Snead, 3rd, Practice parameter: medical treatment of infantile spasms: report of the American Academy of Neurology and the Child Neurology Society. *Neurology,* 2004. 62(10): p. 1668-81.
163. Kusse, MC, O van Nieuwenhuizen, AC van Huffelen, W van der Mey, JH Thijssen, and JM van Ree, The effect of non-depot ACTH(1-24) on infantile spasms. *Dev Med Child Neurol,* 1993. 35(12): p. 1067-73.
164. Glauser, TA, PO Clark, and R Strawsburg, A pilot study of topiramate in the treatment of infantile spasms. *Epilepsia,* 1998. 39(12): p. 1324-8.
165. Hancock, E and H Cross, Treatment of Lennox-Gastaut syndrome. *Cochrane Database Syst Rev,* 2003(3): p. CD003277.
166. De Los Reyes, EC, GB Sharp, JP Williams, and SE Hale, Levetiracetam in the treatment of Lennox-Gastaut syndrome. *Pediatr Neurol,* 2004. 30(4): p. 254-6.
167. Felbamate Study Group, Efficacy of felbamate in childhood epileptic encephalopathy (Lennox- Gastaut syndrome). The Felbamate Study Group in Lennox-Gastaut Syndrome. *N Engl J Med,* 1993. 328(1): p. 29-33.
168. Glauser, TA, Topiramate. *Semin Pediatr Neurol,* 1997. 4(1): p. 34-42.
169. Motte, J, E Trevathan, JF Arvidsson, MN Barrera, EL Mullens, and P Manasco, Lamotrigine for generalized seizures associated with the Lennox-Gastaut syndrome. Lamictal Lennox-Gastaut Study Group. *N Engl J Med,* 1997. 337(25): p. 1807-12.
170. Sachdeo, RC, TA Glauser, F Ritter, R Reife, P Lim, and G Pledger, A double-blind, randomized trial of topiramate in Lennox-Gastaut syndrome. Topiramate YL Study Group. *Neurology,* 1999. 52(9): p. 1882-7.
171. Trevathan, E, EL Mullens, and P Manasco, Lamotrigine for generalized seizures associated with the Lennox-Gastaut syndrome. *N Engl J Med,* 1998. 339(12): p. 851-2.
172. Talwar, D, MS Arora, and PK Sher, EEG changes and seizure exacerbation in young children treated with carbamazepine. *Epilepsia,* 1994. 35(6): p. 1154-9.
173. Gordon, N, Review: juvenile myoclonic epilepsy. *Child Care Health Dev,* 1994. 20(2): p. 71-6.
174. Buchanan, N, The use of lamotrigine in juvenile myoclonic epilepsy. *Seizure,* 1996. 5(2): p. 149-51.
175. Pedersen, SB and KA Petersen, Juvenile myoclonic epilepsy: clinical and EEG features. *Acta Neurol Scand,* 1998. 97(3): p. 160-3.
176. Covanis, A, SR Stodieck, and AJ Wilkins, Treatment of photosensitivity. *Epilepsia,* 2004. 45 Suppl 1: p. 40-5.
177. Kasteleijn-Nolst Trenite, DG, CD Binnie, and H Meinardi, Photosensitive patients: symptoms and signs during intermittent photic stimulation and their relation to seizures in daily life. *J Neurol Neurosurg Psychiatry,* 1987. 50(11): p. 1546-9.
178. Kasteleijn-Nolst Trenite, DG, Photosensitivity in epilepsy. Electrophysiological and clinical correlates. *Acta Neurol Scand Suppl,* 1989. 125: p. 3-149.
179. Kasteleijn-Nolst Trenite, DG, AM da Silva, S Ricci, CD Binnie, G Rubboli, CA Tassinari, and JP Segers, Video-game epilepsy: a European study. *Epilepsia,* 1999. 40(Suppl 4): p. 70-4.
180. Rantala, H, R Tarkka, and M Uhari, A meta-analytic review of the preventive treatment of recurrences of febrile seizures. *J Pediatr,* 1997. 131(6): p. 922-5.

181. Knudsen, FU, Febrile seizures: treatment and prognosis. *Epilepsia,* 2000. 41(1): p. 2-9.
182. Newton, RW, Randomised controlled trials of phenobarbitone and valproate in febrile convulsions. *Arch Dis Child,* 1988. 63(10): p. 1189-91.
183. Farwell, JR, YJ Lee, DG Hirtz, SI Sulzbacher, JH Ellenberg, and KB Nelson, Phenobarbital for febrile seizures—effects on intelligence and on seizure recurrence. *N Engl J Med,* 1990. 322(6): p. 364-9.
184. Herranz, JL, JA Armijo, and R Arteaga, Effectiveness and toxicity of phenobarbital, primidone, and sodium valproate in the prevention of febrile convulsions, controlled by plasma levels. *Epilepsia,* 1984. 25(1): p. 89-95.
185. Kohrmann, M, M Hayes, S Kerr, L TJ, and M Cohen, Phenobarbital for febrile seizures [letter]. *N Engl J Med,* 1990. 323(7): p. 484-6.
186. van Stuijvenberg, M, G Derksen-Lubsen, EW Steyerberg, JD Habbema, and HA Moll, Randomized, controlled trial of ibuprofen syrup administered during febrile illnesses to prevent febrile seizure recurrences. *Pediatrics,* 1998. 102(5): p. E51.
187. Working group on convulsions with fever, Guidelines for the management of convulsions with fever. Joint Working Group of the Research Unit of the Royal College of Physicians and the British Paediatric Association. *BMJ,* 1991. 303(6803): p. 634-6.
188. Camfield, PR, CS Camfield, K Gordon, and JM Dooley, Prevention of recurrent febrile seizures. *J Pediatr,* 1995. 126(6): p. 929-30.
189. Rosman, NP, T Colton, J Labazzo, PL Gilbert, NB Gardella, EM Kaye, C Van Bennekom, and MR Winter, A controlled trial of diazepam administered during febrile illnesses to prevent recurrence of febrile seizures. *N Engl J Med,* 1993. 329(2): p. 79-84.
190. Autret, E, C Billard, P Bertrand, J Motte, F Pouplard, and AP Jonville, Double-blind, randomized trial of diazepam versus placebo for prevention of recurrence of febrile seizures. *J Pediatr,* 1990. 117(3): p. 490-4.
191. Uhari, M, H Rantala, L Vainionpaa, and R Kurttila, Effect of acetaminophen and of low intermittent doses of diazepam on prevention of recurrences of febrile seizures. *J Pediatr,* 1995. 126(6): p. 991-5.
192. Leijten, F, Epileptische aanvallen bij ouderen: diagnostische problemen. *Ned Tijdschr Geneeskd,* 1999. 143: p. 1730 - 1732.
193. Storm, A and G Casteelen, Acute verwardheid bij een oudere patiënt op basis van epilepsie. *Ned Tijdschr Geneeskd,* 1999. 143: p. 1745-1748.
194. Schachter, SC, Iatrogenic seizures. *Neurol Clin,* 1998. 16(1): p. 157-70.
195. Loiseau, J, P Loiseau, B Duche, M Guyot, JF Dartigues, and B Aublet, A survey of epileptic disorders in southwest France: seizures in elderly patients. *Ann Neurol,* 1990. 27(3): p. 232-7.
196. Hauser, WA, Seizure disorders: the changes with age. *Epilepsia,* 1992. 33(Suppl 4): p. S6-14.
197. Ng, SK, WA Hauser, JC Brust, and M Susser, Hypertension and the risk of new-onset unprovoked seizures. *Neurology,* 1993. 43(2): p. 425-8.
198. Tallis, R, Epilepsy in old age. *Lancet,* 1990. 336(8710): p. 295-6.
199. Rowan, AJ, Reflections on the treatment of seizures in the elderly population. *Neurology,* 1998. 51(5 Suppl 4): p. S28-33.
200. Anonymous, Clinical guidelines for the management of epilepsy in adults with an intellectual disability. *Seizure,* 2001. 10(6): p. 401-9.
201. Jannuzzi, G, P Cian, C Fattore, G Gatti, A Bartoli, F Monaco, and E Perucca, A multicenter randomized controlled trial on the clinical impact of therapeutic drug monitoring in patients with newly diagnosed epilepsy. The Italian TDM Study Group in Epilepsy. *Epilepsia,* 2000. 41(2): p. 222-30.
202. Tomson, T and SI Johannessen, Therapeutic monitoring of the new antiepileptic drugs. *Eur J Clin Pharmacol,* 2000. 55(10): p. 697-705.
203. Levine, M and T Chang, Therapeutic drug monitoring of phenytoin. Rationale and current status. *Clin Pharmacokinet,* 1990. 19(5): p. 341-58.
204. Dodson, WE, Level off [editorial]. *Neurology,* 1989. 39(8): p. 1009-10.

205. Commission ILAE, Guidelines for therapeutic monitoring on antiepileptic drugs. Commission on Antiepileptic Drugs, International League Against Epilepsy. *Epilepsia,* 1993. 34(4): p. 585-7.
206. de Haan, GJ, P Edelbroek, J Segers, M Engelsman, D Lindhout, M Devile-Notschaele, and P Augustijn, Gestation-induced changes in lamotrigine pharmacokinetics: a monotherapy study. *Neurology,* 2004. 63(3): p. 571-3.
207. Camfield, C, P Camfield, E Smith, and JA Tibbles, Asymptomatic children with epilepsy: little benefit from screening for anticonvulsant-induced liver, blood, or renal damage. *Neurology,* 1986. 36(6): p. 838-41.
208. Pellock, JM and LJ Willmore, A rational guide to routine blood monitoring in patients receiving antiepileptic drugs [editorial]. *Neurology,* 1991. 41(7): p. 961-4.
209. Leppik, I, *Contempary diagnosis and management of the patient with epilepsy*, in *Handbook in Health Care*, I. Leppik, Editor. 1993: Newtown. p. 114-122.
210. Willmore, LJ, WJ Triggs, and JM Pellock, Valproate toxicity: risk-screening strategies [editorial]. *J Child Neurol,* 1991. 6(1): p. 3-6.
211. Wiebe, S, WT Blume, JP Girvin, and M Eliasziw, A randomized, controlled trial of surgery for temporal-lobe epilepsy. *N Engl J Med,* 2001. 345(5): p. 311-8.
212. Wheless, JW, Nonpharmacologic treatment of the catastrophic epilepsies of childhood. *Epilepsia,* 2004. 45 Suppl 5: p. 17-22.
213. Brodie, MJ, Established anticonvulsants and treatment of refractory epilepsy. *Lancet,* 1990. 336(8711): p. 350-4.
214. Wyllie, E, Surgery for catastrophic localization-related epilepsy in infants. *Epilepsia,* 1996. 37(Suppl 1): p. S22-5.
215. Neville, BG, Epilepsy in childhood. *BMJ,* 1997. 315(7113): p. 924-30.
216. Lefevre, F and N Aronson, Ketogenic diet for the treatment of refractory epilepsy in children: A systematic review of efficacy. *Pediatrics,* 2000. 105(4): p. E46.
217. Levy, R and P Cooper, Ketogenic diet for epilepsy. *Cochrane Database Syst Rev,* 2003(3): p. CD001903.
218. Kinsman, SL, EP Vining, SA Quaskey, D Mellits, and JM Freeman, Efficacy of the ketogenic diet for intractable seizure disorders: review of 58 cases. *Epilepsia,* 1992. 33(6): p. 1132-6.
219. Nordli, DR, Jr. and DC De Vivo, The ketogenic diet revisited: back to the future [editorial]. *Epilepsia,* 1997. 38(7): p. 743-9.
220. Vining, EP, JM Freeman, K Ballaban-Gil, CS Camfield, PR Camfield, GL Holmes, S Shinnar, R Shuman, E Trevathan, and JW Wheless, A multicenter study of the efficacy of the ketogenic diet. *Arch Neurol,* 1998. 55(11): p. 1433-7.
221. Freeman, JM, EP Vining, DJ Pillas, PL Pyzik, JC Casey, and LM Kelly, The efficacy of the ketogenic diet-1998: a prospective evaluation of intervention in 150 children. *Pediatrics,* 1998. 102(6): p. 1358-63.
222. Privitera, MD, TE Welty, DM Ficker, and J Welge, Vagus nerve stimulation for partial seizures. *Cochrane Database Syst Rev,* 2002(1): p. CD002896.
223. Vagus Nerve Stimulation Study Group, A randomized controlled trial of chronic vagus nerve stimulation for treatment of medically intractable seizures. The Vagus Nerve Stimulation Study Group. *Neurology,* 1995. 45(2): p. 224-30.
224. Handforth, A, CM DeGiorgio, SC Schachter, BM Uthman, DK Naritoku, ES Tecoma, TR Henry, SD Collins, BV Vaughn, RC Gilmartin, DR Labar, GL Morris, 3rd, MC Salinsky, I Osorio, RK Ristanovic, DM Labiner, JC Jones, JV Murphy, GC Ney, and JW Wheless, Vagus nerve stimulation therapy for partial-onset seizures: a randomized active-control trial. *Neurology,* 1998. 51(1): p. 48-55.
225. Landy, HJ, RE Ramsay, J Slater, RR Casiano, and R Morgan, Vagus nerve stimulation for complex partial seizures: surgical technique, safety, and efficacy. *J Neurosurg,* 1993. 78(1): p. 26-31.
226. Majoie, HJM, MW Berfelo, A P.B., SMAA Evers, S de Froe, G Hageman, F Kessels, WO Renier, and I Wegner, Toepassing van nervus vagus stimulatie bij patiënten met farmacotherapie resistente epilepsie. Advies aan het bestuur van de Nederlandse Liga tegen Epilepsie. *Ned Tijdschr Epileptologie,* 2002. 1: p. 22-29.

227. Vonck, K, P Boon, M D'Have, T Vandekerckhove, S O'Connor, and J De Reuck, Long-term results of vagus nerve stimulation in refractory epilepsy. *Seizure,* 1999. 8(6): p. 328-34.
228. Majoie, HJ, MW Berfelo, AP Aldenkamp, SM Evers, AG Kessels, and WO Renier, Vagus nerve stimulation in children with therapy-resistant epilepsy diagnosed as Lennox-Gastaut syndrome: clinical results, neuropsychological effects, and cost-effectiveness. *J Clin Neurophysiol,* 2001. 18(5): p. 419-28.
229. Wagener-Schimmel, LJ, G Hageman, HE van der Aa, AM Janssen, and HP Buschman, [Vagus nerve stimulation in patients with drug-resistant epilepsy]. *Ned Tijdschr Geneeskd,* 2001. 145(46): p. 2229-34.
230. Morris, GL, 3rd and WM Mueller, Long-term treatment with vagus nerve stimulation in patients with refractory epilepsy. The Vagus Nerve Stimulation Study Group E01-E05. *Neurology,* 1999. 53(8): p. 1731-5.
231. Benbadis, SR, J Nyhenhuis, WOt Tatum, FR Murtagh, M Gieron, and FL Vale, MRI of the brain is safe in patients implanted with the vagus nerve stimulator. *Seizure,* 2001. 10(7): p. 512-5.
232. Nevander, G, M Ingvar, R Auer, and BK Siesjo, Status epilepticus in well-oxygenated rats causes neuronal necrosis. *Ann Neurol,* 1985. 18(3): p. 281-90.
233. Coulter, DA, Chronic epileptogenic cellular alterations in the limbic system after status epilepticus. *Epilepsia,* 1999. 40(Suppl 1): p. S23-33; discussion S40-1.
234. Macdonald, RL and J Kapur, Acute cellular alterations in the hippocampus after status epilepticus. *Epilepsia,* 1999. 40(Suppl 1): p. S9-20; discussion S21-2.
235. Scholtes, FB, WO Renier, and H Meinardi, Generalized convulsive status epilepticus: causes, therapy, and outcome in 346 patients. *Epilepsia,* 1994. 35(5): p. 1104-12.
236. Shinnar, S, AT Berg, SL Moshe, and R Shinnar, How long do new-onset seizures in children last? *Ann Neurol,* 2001. 49(5): p. 659-64.
237. Lowenstein, DH, Status epilepticus: an overview of the clinical problem. *Epilepsia,* 1999. 40 Suppl 1: p. S3-8; discussion S21-2.
238. Lowenstein, DH and BK Alldredge, Status epilepticus. *N Engl J Med,* 1998. 338(14): p. 970-6.
239. Treiman, DM, PD Meyers, NY Walton, JF Collins, C Colling, AJ Rowan, A Handforth, E Faught, VP Calabrese, BM Uthman, RE Ramsay, and MB Mamdani, A comparison of four treatments for generalized convulsive status epilepticus. Veterans Affairs Status Epilepticus Cooperative Study Group [see comments]. *N Engl J Med,* 1998. 339(12): p. 792-8.
240. DeLorenzo, RJ, WA Hauser, AR Towne, JG Boggs, JM Pellock, L Penberthy, L Garnett, CA Fortner, and D Ko, A prospective, population-based epidemiologic study of status epilepticus in Richmond, Virginia. *Neurology,* 1996. 46(4): p. 1029-35.
241. DeLorenzo, RJ, JM Pellock, AR Towne, and JG Boggs, Epidemiology of status epilepticus. *J Clin Neurophysiol,* 1995. 12(4): p. 316-25.
242. Berg, AT, S Shinnar, FM Testa, SR Levy, D Frobish, SN Smith, and B Beckerman, Status epilepticus after the initial diagnosis of epilepsy in children. *Neurology,* 2004. 63(6): p. 1027-34.
243. Lowenstein, DH and BK Alldredge, Status epilepticus at an urban public hospital in the 1980s. *Neurology,* 1993. 43(3 Pt 1): p. 483-8.
244. Towne, AR, JM Pellock, D Ko, and RJ DeLorenzo, Determinants of mortality in status epilepticus. *Epilepsia,* 1994. 35(1): p. 27-34.
245. Shinnar, S, JM Pellock, SL Moshe, J Maytal, C O'Dell, SM Driscoll, M Alemany, D Newstein, and RJ DeLorenzo, In whom does status epilepticus occur: age-related differences in children. *Epilepsia,* 1997. 38(8): p. 907-14.
246. Maytal, J, S Shinnar, SL Moshe, and LA Alvarez, Low morbidity and mortality of status epilepticus in children. *Pediatrics,* 1989. 83(3): p. 323-31.
247. Hauser, WA, Status epilepticus: epidemiologic considerations. *Neurology,* 1990. 40(5 Suppl 2): p. 9-13.
248. Cascino, GD, D Hesdorffer, G Logroscino, and WA Hauser, Morbidity of nonfebrile status epilepticus in Rochester, Minnesota, 1965-1984. *Epilepsia,* 1998. 39(8): p. 829-32.
249. America's Working Group on Status Epilepticus, Treatment of convulsive status epilepticus. Recommendations of the Epilepsy Foundation of America's Working Group on Status Epilepticus. *Jama,* 1993. 270(7): p. 854-9.

250. Chamberlain, JM, MA Altieri, C Futterman, GM Young, DW Ochsenschlager, and Y Waisman, A prospective, randomized study comparing intramuscular midazolam with intravenous diazepam for the treatment of seizures in children. *Pediatr Emerg Care,* 1997. 13(2): p. 92-4.
251. Towne, AR and RJ DeLorenzo, Use of intramuscular midazolam for status epilepticus. *J Emerg Med,* 1999. 17(2): p. 323-8.
252. Rainbow, J, GJ Browne, and LT Lam, Controlling seizures in the prehospital setting: diazepam or midazolam? *J Paediatr Child Health,* 2002. 38(6): p. 582-6.
253. Hirsch, LJ and J Claassen, The current state of treatment of status epilepticus. *Curr Neurol Neurosci Rep,* 2002. 2(4): p. 345-56.
254. Hanley, DF and JF Kross, Use of midazolam in the treatment of refractory status epilepticus. *Clin Ther,* 1998. 20(6): p. 1093-105.
255. Hanley, DF and M Pozo, Treatment of status epilepticus with midazolam in the critical care setting. *Int J Clin Pract,* 2000. 54(1): p. 30-5.
256. Cranford, RE, IE Leppik, B Patrick, CB Anderson, and B Kostick, Intravenous phenytoin in acute treatment of seizures. *Neurology,* 1979. 29(11): p. 1474-9.
257. Gilbert, DL, PS Gartside, and TA Glauser, Efficacy and mortality in treatment of refractory generalized convulsive status epilepticus in children: a meta-analysis. *J Child Neurol,* 1999. 14(9): p. 602-9.
258. Holmes, GL and JJ Riviello, Jr., Midazolam and pentobarbital for refractory status epilepticus. *Pediatr Neurol,* 1999. 20(4): p. 259-64.
259. Niermeijer, JM, CS Uiterwaal, and CA Van Donselaar, Propofol in status epilepticus: little evidence, many dangers? *J Neurol,* 2003. 250(10): p. 1237-40.
260. Claassen, J, LJ Hirsch, RG Emerson, and SA Mayer, Treatment of refractory status epilepticus with pentobarbital, propofol, or midazolam: a systematic review. *Epilepsia,* 2002. 43(2): p. 146-53.
261. Claassen, J, LJ Hirsch, RG Emerson, JE Bates, TB Thompson, and SA Mayer, Continuous EEG monitoring and midazolam infusion for refractory nonconvulsive status epilepticus. *Neurology,* 2001. 57(6): p. 1036-42.
262. Towne, AR, EJ Waterhouse, JG Boggs, LK Garnett, AJ Brown, JR Smith, Jr., and RJ DeLorenzo, Prevalence of nonconvulsive status epilepticus in comatose patients. *Neurology,* 2000. 54(2): p. 340-5.
263. DeLorenzo, RJ, EJ Waterhouse, AR Towne, JG Boggs, D Ko, GA DeLorenzo, A Brown, and L Garnett, Persistent nonconvulsive status epilepticus after the control of convulsive status epilepticus. *Epilepsia,* 1998. 39(8): p. 833-40.
264. Krumholz, A, Epidemiology and evidence for morbidity of nonconvulsive status epilepticus. *J Clin Neurophysiol,* 1999. 16(4): p. 314-22; discussion 353.
265. Kaplan, PW, Assessing the outcomes in patients with nonconvulsive status epilepticus: nonconvulsive status epilepticus is underdiagnosed, potentially overtreated, and confounded by comorbidity. *J Clin Neurophysiol,* 1999. 16(4): p. 341-52; discussion 353.
266. Kaplan, PW, Nonconvulsive status epilepticus. *Neurology,* 2003. 61(8): p. 1035-6.
267. Shneker, BF and NB Fountain, Assessment of acute morbidity and mortality in nonconvulsive status epilepticus. *Neurology,* 2003. 61(8): p. 1066-73.
268. Litt, B, RJ Wityk, SH Hertz, PD Mullen, H Weiss, DD Ryan, and TR Henry, Nonconvulsive status epilepticus in the critically ill elderly. *Epilepsia,* 1998. 39(11): p. 1194-202.
269. Beghi, E, S Brown, D Capurro, D Chadwick, CM Cornaggia, H De Boer, L Garattini, A Hauser, SJ Homsma, M Lazazzera, M Sillanpaa, AE Sonnen, and R Thorbecke, IBE Commission Report. 2nd Workshop on 'Epilepsy, Risks, and Insurance'. *Epilepsia,* 2000. 41(1): p. 110-2.
270. Nakken, KO and R Lossius, Seizure-related injuries in multihandicapped patients with therapy- resistant epilepsy. *Epilepsia,* 1993. 34(5): p. 836-40.
271. Kirby, S and RM Sadler, Injury and death as a result of seizures. *Epilepsia,* 1995. 36(1): p. 25-8.
272. Wirrell, EC, PR Camfield, CS Camfield, JM Dooley, and KE Gordon, Accidental injury is a serious risk in children with typical absence epilepsy. *Arch Neurol,* 1996. 53(9): p. 929-32.
273. O'Donohoe, NV, What should the child with epilepsy be allowed to do? *Arch Dis Child,* 1983. 58(11): p. 934-7.

274. Aicardi, J, Syndromic classification in the management of childhood epilepsy. *J Child Neurol,* 1994. 9 Suppl 2: p. 14-8.
275. Carpay, HA, J Vermeulen, H Stroink, OF Brouwer, AC Peters, CA van Donselaar, AP Aldenkamp, and WF Arts, Disability due to restrictions in childhood epilepsy. *Dev Med Child Neurol,* 1997. 39(8): p. 521-6.
276. Beran, RG, S Weber, R Sungaran, N Venn, and A Hung, Review of the legal obligations of the doctor to discuss Sudden Unexplained Death in Epilepsy (SUDEP)—a cohort controlled comparative cross-matched study in an outpatient epilepsy clinic. *Seizure,* 2004. 13(7): p. 523-8.
277. Stanaway, L, DG Lambie, and RH Johnson, Non-compliance with anticonvulsant therapy as a cause of seizures. *N Z Med J,* 1985. 98(774): p. 150-2.
278. Cramer, JA, RH Mattson, ML Prevey, RD Scheyer, and VL Ouellette, How often is medication taken as prescribed? A novel assessment technique. *Jama,* 1989. 261(22): p. 3273-7.
279. Blum, DE, J Eskola, JJ Bortz, and RS Fisher, Patient awareness of seizures. *Neurology,* 1996. 47(1): p. 260-4.
280. Vickrey, BG, RD Hays, J Engel, Jr., K Spritzer, WH Rogers, R Rausch, J Graber, and RH Brook, Outcome assessment for epilepsy surgery: the impact of measuring health- related quality of life. *Ann Neurol,* 1995. 37(2): p. 158-66.
281. Carpay, JA, J Vermeulen, H Stroink, OF Brouwer, AC Peters, AP Aldenkamp, CA van Donselaar, and WF Arts, Seizure severity in children with epilepsy: a parent-completed scale compared with clinical data. *Epilepsia,* 1997. 38(3): p. 346-52.
282. Commission ILAE, Guidelines for clinical evaluation of antiepileptic drugs. Commission on Antiepileptic Drugs of the International League Against Epilepsy. *Epilepsia,* 1989. 30(4): p. 400-8.
283. Reidenberg, MM and DT Lowenthal, Adverse nondrug reactions. *N Engl J Med,* 1968. 279(13): p. 678-9.
284. Lamb, GC, SS Green, and J Heron, Can physicians warn patients of potential side effects without fear of causing those side effects? *Arch Intern Med,* 1994. 154(23): p. 2753-6.
285. Gilliam, FG, AJ Fessler, G Baker, V Vahle, J Carter, and H Attarian, Systematic screening allows reduction of adverse antiepileptic drug effects: a randomized trial. *Neurology,* 2004. 62(1): p. 23-7.
286. Gordon, K, J MacSween, J Dooley, C Camfield, P Camfield, and B Smith, Families are content to discontinue antiepileptic drugs at different risks than their physicians. *Epilepsia,* 1996. 37(6): p. 557-62.
287. American Academy of Neurology, Practice parameter: management issues for women with epilepsy (summary statement). Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology,* 1998. 51(4): p. 944-8.
288. Morrell, MJ, Guidelines for the care of women with epilepsy. *Neurology,* 1998. 51(5 Suppl 4): p. S21-7.
289. Crawford, P, R Appleton, T Betts, J Duncan, E Guthrie, and J Morrow, Best practice guidelines for the management of women with epilepsy. The Women with Epilepsy Guidelines Development Group. *Seizure,* 1999. 8(4): p. 201-17.
290. Morrell, MJ, The new antiepileptic drugs and women: efficacy, reproductive health, pregnancy, and fetal outcome. *Epilepsia,* 1996. 37(Suppl 6): p. S34-44.
291. Mattson, RH, JA Cramer, PD Darney, and F Naftolin, Use of oral contraceptives by women with epilepsy. *Jama,* 1986. 256(2): p. 238-40.
292. Coulam, CB and JF Annegers, Do anticonvulsants reduce the efficacy of oral contraceptives? *Epilepsia,* 1979. 20(5): p. 519-25.
293. Trussell, J, RA Hatcher, W Cates, Jr., FH Stewart, and K Kost, A guide to interpreting contraceptive efficacy studies. *Obstet Gynecol,* 1990. 76(3 Pt 2): p. 558-67.
294. Rasgon, N, The relationship between polycystic ovary syndrome and antiepileptic drugs: a review of the evidence. *J Clin Psychopharmacol,* 2004. 24(3): p. 322-34.
295. Chappell, KA, JS Markowitz, and CW Jackson, Is valproate pharmacotherapy associated with polycystic ovaries? *Ann Pharmacother,* 1999. 33(11): p. 1211-6.
296. Isojarvi, JI, TJ Laatikainen, AJ Pakarinen, KT Juntunen, and VV Myllyla, Polycystic ovaries and hyperandrogenism in women taking valproate for epilepsy. *N Engl J Med,* 1993. 329(19): p. 1383-8.
297. Isojarvi, JI, TJ Laatikainen, M Knip, AJ Pakarinen, KT Juntunen, and VV Myllyla, Obesity and endocrine disorders in women taking valproate for epilepsy. *Ann Neurol,* 1996. 39(5): p. 579-84.

298. Isojarvi, JI, J Rattya, VV Myllyla, M Knip, R Koivunen, AJ Pakarinen, A Tekay, and JS Tapanainen, Valproate, lamotrigine, and insulin-mediated risks in women with epilepsy. *Ann Neurol,* 1998. 43(4): p. 446-51.
299. Mikkonen, K, LK Vainionpaa, AJ Pakarinen, M Knip, IY Jarvela, JS Tapanainen, and JI Isojarvi, Long-term reproductive endocrine health in young women with epilepsy during puberty. *Neurology,* 2004. 62(3): p. 445-50.
300. Murialdo, G, CA Galimberti, MV Gianelli, A Rollero, A Polleri, F Copello, F Magri, E Ferrari, P Sampaolo, R Manni, and A Tartara, Effects of valproate, phenobarbital, and carbamazepine on sex steroid setup in women with epilepsy. *Clin Neuropharmacol,* 1998. 21(1): p. 52-8.
301. Vainionpaa, LK, J Rattya, M Knip, JS Tapanainen, AJ Pakarinen, P Lanning, A Tekay, VV Myllyla, and JI Isojarvi, Valproate-induced hyperandrogenism during pubertal maturation in girls with epilepsy. *Ann Neurol,* 1999. 45(4): p. 444-50.
302. ten Berg, K, C van Donselaar, D Lindhout, and A Oppen, Anti-epileptica en aangeboren afwijkingen. *Medisch Contact,* 2004. 59: p. 1697-1699.
303. Schmidt, D, R Canger, G Avanzini, D Battino, C Cusi, G Beck-Mannagetta, S Koch, D Rating, and D Janz, Change of seizure frequency in pregnant epileptic women. *J Neurol Neurosurg Psychiatry,* 1983. 46(8): p. 751-5.
304. Bardy, AH, Incidence of seizures during pregnancy, labor and puerperium in epileptic women: a prospective study. *Acta Neurol Scand,* 1987. 75(5): p. 356-60.
305. Remillard, G, L Dansky, and E Andermann, *Seizure frequency during pregnancy and the puerperium.*, in *Epilepsy, pregnacy and the child*, D. Janz, L. Bossi, and M. Dam, Editors. 1982, Raven Press: New York. p. 15-26.
306. Pearlman, MD, JE Tintinallli, and RP Lorenz, A prospective controlled study of outcome after trauma during pregnancy. *Am J Obstet Gynecol,* 1990. 162(6): p. 1502-7; discussion 1507-10.
307. Donaldson, J, *Neurologic disorders of pregnancy*, in *Medicine of the fetus and the mother*, E. Reece, et al., Editors. 1992, JB Lippincott: Philadelphia.
308. Lander, CM, VE Edwards, MJ Eadie, and JH Tyrer, Plasma anticonvulsant concentrations during pregnancy. *Neurology,* 1977. 27(2): p. 128-31.
309. Bardy, A, T K, and V Hillesma, *Apparent plasma clearance of phenytoin, phenobarbitone, primidone, and carbamazepine during pregnancy. Results of the prospective Helsinki study.*, in *Epilepsy, pregnancy and the child*, D. Janz, L. Bossi, and M. Dam, Editors. 1982, Raven Press: New York. p. 141-145.
310. Tomson, T, U Lindbom, B Ekqvist, and A Sundqvist, Epilepsy and pregnancy: a prospective study of seizure control in relation to free and total plasma concentrations of carbamazepine and phenytoin. *Epilepsia,* 1994. 35(1): p. 122-30.
311. Annegers, JF, WA Hauser, LR Elveback, VE Anderson, and LI Kurland, Congenital malformations and seizure disorders in the offspring of parents with epilepsy. *Int J Epidemiol,* 1978. 7(3): p. 241-7.
312. Delgado-Escueta, AV and D Janz, Consensus guidelines: preconception counseling, management, and care of the pregnant woman with epilepsy. *Neurology,* 1992. 42(4 Suppl 5): p. 149-60.
313. Lindhout, D, H Meinardi, JW Meijer, and H Nau, Antiepileptic drugs and teratogenesis in two consecutive cohorts: changes in prescription policy paralleled by changes in pattern of malformations. *Neurology,* 1992. 42(4 Suppl 5): p. 94-110.
314. Samren, EB, CM van Duijn, S Koch, VK Hiilesmaa, H Klepel, AH Bardy, GB Mannagetta, AW Deichl, E Gaily, ML Granstrom, H Meinardi, DE Grobbee, A Hofman, D Janz, and D Lindhout, Maternal use of antiepileptic drugs and the risk of major congenital malformations: a joint European prospective study of human teratogenesis associated with maternal epilepsy [see comments]. *Epilepsia,* 1997. 38(9): p. 981-90.
315. Samren, EB, CM van Duijn, GC Christiaens, A Hofman, and D Lindhout, Antiepileptic drug regimens and major congenital abnormalities in the offspring. *Ann Neurol,* 1999. 46(5): p. 739-46.
316. Artama, M, A Auvinen, T Raudaskoski, I Isojarvi, and J Isojarvi, Antiepileptic drug use of women with epilepsy and congenital malformations in offspring. *Neurology,* 2005. 64(11): p. 1874-8.

317. Gaily, E and ML Granstrom, Minor anomalies in children of mothers with epilepsy. *Neurology,* 1992. 42(4 Suppl 5): p. 128-31.
318. Koch, S, G Losche, E Jager-Roman, S Jakob, D Rating, A Deichl, and H Helge, Major and minor birth malformations and antiepileptic drugs. *Neurology,* 1992. 42(4 Suppl 5): p. 83-8.
319. Battino, D, T Granata, S Binelli, ML Caccamo, MP Canevini, R Canger, D Croci, C Fumarola, R Mai, F Molteni, and et al., Intrauterine growth in the offspring of epileptic mothers. *Acta Neurol Scand,* 1992. 86(6): p. 555-7.
320. Granstrom, ML and E Gaily, Psychomotor development in children of mothers with epilepsy. *Neurology,* 1992. 42(4 Suppl 5): p. 144-8.
321. Lindhout, D and D Schmidt, In-utero exposure to valproate and neural tube defects [letter]. *Lancet,* 1986. 1(8494): p. 1392-3.
322. Rosa, FW, Spina bifida in infants of women treated with carbamazepine during pregnancy. *N Engl J Med,* 1991. 324(10): p. 674-7.
323. Janz, D, *On major malformations and minor anomalies in the offspring of parents with epilepsy: review of the literature*, in *Epilepsy, pregnancy and the child*, D. Janz, L. Bossi, and M. Dam, Editors. 1982, Raven Press: New York. p. 211-222.
324. Lindhout, D, RJ Hoppener, and H Meinardi, Teratogenicity of antiepileptic drug combinations with special emphasis on epoxidation (of carbamazepine). *Epilepsia,* 1984. 25(1): p. 77-83.
325. Omtzigt, JG, FJ Los, DE Grobbee, L Pijpers, MG Jahoda, H Brandenburg, PA Stewart, HL Gaillard, ES Sachs, JW Wladimiroff, and et al., The risk of spina bifida aperta after first-trimester exposure to valproate in a prenatal cohort. *Neurology,* 1992. 42(4 Suppl 5): p. 119-25.
326. Medical Research Council, Prevention of neural tube defects: results of the Medical Research Council Vitamin Study. MRC Vitamin Study Research Group. *Lancet,* 1991. 338(8760): p. 131-7.
327. Czeizel, AE and I Dudas, Prevention of the first occurrence of neural-tube defects by periconceptional vitamin supplementation. *N Engl J Med,* 1992. 327(26): p. 1832-5.
328. Editorial, Folic acid and neural tube defects [editorial]. *Lancet,* 1991. 338(8760): p. 153-4.
329. Center for Disease Control and Prevention, Recommendations for use of folic acid to reduce number of spina bifida cases and other neural tube defects. *Jama,* 1993. 269(10): p. 1233, 1236-8.
330. Van Allen, MI, FC Fraser, L Dallaire, J Allanson, DR McLeod, E Andermann, and JM Friedman, Recommendations on the use of folic acid supplementation to prevent the recurrence of neural tube defects. Clinical Teratology Committee, Canadian College of Medical Geneticists [see comments]. *Cmaj,* 1993. 149(9): p. 1239-43.
331. Cornelissen, M, R Steegers-Theunissen, L Kollee, T Eskes, K Motohara, and L Monnens, Supplementation of vitamin K in pregnant women receiving anticonvulsant therapy prevents neonatal vitamin K deficiency. *Am J Obstet Gynecol,* 1993. 168(3 Pt 1): p. 884-8.
332. Brown, SW and P Lee, Developments in UK service provision for people with epilepsy: the impact of the NHS Executive Letter 95/120. *Seizure,* 1998. 7(3): p. 185-7.
333. Brown, S, T Betts, P Crawford, B Hall, S Shorvon, and S Wallace, Epilepsy needs revisited: a revised epilepsy needs document for the UK. *Seizure,* 1998. 7(6): p. 435-46.
334. Wolf, P, Treatment of epilepsy following rejection of epilepsy surgery. *Seizure,* 1998. 7(1): p. 25-9.
335. Aicardi, J, Epilepsy in brain-injured children. *Dev Med Child Neurol,* 1990. 32(3): p. 191-202.
336. Aksu, F, Nature and prognosis of seizures in patients with cerebral palsy. *Dev Med Child Neurol,* 1990. 32(8): p. 661-8.

Bijlage 1. Classificatie epileptische aanvallen

Zie: (Klasse III (17))

Partiële aanvallen
- Eenvoudige partiële aanval
  - Motorische verschijnselen
  - Somatosensorische of specieël sensorische verschijnselen
  - Autonome verschijnselen
  - Hogere functie/psychische verschijnselen
- Complex partiële aanval
- Partieel overgaand in gegeneraliseerd

Gegeneraliseerde aanvallen
- Absences
- Myoclonische aanvallen
- Clonische aanvallen
- Tonische aanvallen
- Tonisch-clonische aanvallen
- Atone of valaanvallen

Niet geclassificeerde aanvallen

N.B. Het ene aanvalstype kan overgaan in een ander aanvalstype.

Bijlage 2. Classificatie epilepsiesyndromen

Zie: (Klasse III (18))

1. Lokalisatiegebonden vormen van epilepsie

1.1 Idiopathisch
- 1.1.a Benigne kinderepilepsie met centro-temporale 'spikes'
- 1.1.b Kinderepilepsie met occipitale paroxysmen
- 1.1.c Primaire lees-epilepsie

1.2 Symptomatisch
- 1.2.a Chronische progressieve epilepsia partialis continua (Kojewnikow)
- 1.2.b Syndromen gekaraktiseerd door specifieke aanvalsprovocatie
- 1.2.c Overige

1.3 Waarschijnlijk symptomatisch (cryptogeen)

2. Gegeneraliseerde vormen van epilepsie

2.1 Idiopathisch (leeftijdsgebonden)
- 2.1.a Benigne neonatale familiaire convulsies
- 2.1.b Benigne neonatale convulsies
- 2.1.c Benigne myoclonische epilepsie in de vroege jeugd
- 2.1.d Kinder absence epilepsie
- 2.1.e Juveniele absence epilepsie
- 2.1.f Juveniele myoclonische epilepsie
- 2.1.g Epilepsieën met gegeneraliseerde tonisch-clonische insulten bij het ontwaken
- 2.1.h Andere gegeneraliseerde idiopathische epilepsieën
- 2.1.i Epilepsieën met aanvallen die op specifieke wijze worden geprovoceerd

2.2 Waarschijnlijk symptomatisch (cryptogeen) en/of laat-symptomatisch
- 2.2.a Syndroom van West
- 2.2.b Syndroom van Lennox-Gastaut
- 2.2.c Epilepsie met myoclonische-astatische aanvallen
- 2.2.d Epilepsie met myoclonische absences

2.3 Symptomatisch
- 2.3.a Vroege myoclonische encephalopathie
- 2.3.b Vroege infantiele epileptische encephalopathie met 'suppression bursts' (Ohtahara)
- 2.3.c Andere symptomatische gegeneraliseerde epilepsieën
- 2.3.d Specifieke syndromen

3. Epilepsieën 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 myoclonische 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 epilepsieën

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
- 4.1.a Koortsconvulsies
- 4.1.b Aanvallen die uitsluitend optreden tijdens een acute metabole stoornis of intoxicatie
- 4.1.c Ander situatie gebonden aanvallen

4.2 Geïsoleerde aanvallen of geïsoleerde status epilepticus

Bijlage 3. Kenmerken meest gebruikte anti-epileptica

CBZ	*Vormen* Tabl 100, 200 mg Ret.tabl 200, 400 mg Susp 20 mg/ml Zetpil (magistraal)	*Gebruikelijke dosis* 3 dd 200-400 mg 2 dd 200-600 mg kind: 10-25 mg/kg/dag	*Bijzonderheden* Eerstekeusmiddel Sterke auto-inductie: dosering stapsgewijze opbouwen (interval 1-2 weken) Rectaal: 25% hoger doseren
	Dosisafhankelijke bijwerkingen Diplopie, ataxie, sedatie, misselijkheid, wazig zien, hoofdpijn, neutropenie, hyponatriemie	*Idiosyncratische bijwerkingen* Rash, Stevens-Johnson, agranulocytose, aplastische anemie, hepatotoxiciteit, lupus-achtig beeld, pseudolymfoom	*Indicaties* Partiële aanvallen, GTC
CLB	*Vormen* Tabl 10, 20 mg	*Gebruikelijke dosis* 5-40 mg/dag	*Bijzonderheden* Gewenning; dosering langzaam op- en afbouwen
	Dosisafhankelijke bijwerkingen Sedatie, spierslapte, moeheid, agitatie, slikstoornissen, gewichtstoename	*Idiosyncratische bijwerkingen* Rash	*Indicaties* Therapie resistente aanvallen
CZP	*Vormen* Tabl 0,5, 2 mg Drupp 2,5 mg/ml Inj 1 mg = 1 ml	*Gebruikelijke dosis* 0,5-4 mg/dag kind: 0,2-0,4 mg/kg/dag	*Bijzonderheden* Gewenning; dosering langzaam op- en afbouwen
	Dosisafhankelijke bijwerkingen Sedatie, spierslapte, moeheid, agitatie, hypersalivatie, duizeligheid, hypotensie	*Idiosyncratische bijwerkingen* Pigmentatie, thrombocytopenie	*Indicaties* SE, myoclonieën, GTC
ESM	*Vormen* Caps 250 mg Stroop 50 of 62,5 mg/ml	*Gebruikelijke dosis* 500–1500 mg/dag kind: 20-40 mg/kg/dag	*Bijzonderheden*
	Dosisafhankelijke bijwerkingen Misselijkheid, buikpijn, vermoeidheid, hoofdpijn	*Idiosyncratische bijwerkingen* Rash, lupus-achtig beeld, aplastische anemie, psychose	*Indicaties* Absences bij kinderen

FBM	*Vormen* Tabl 400, 600 mg Susp 120 mg/ml	*Gebruikelijke dosis* 3 dd 400-1200 mg kind: 15-45 mg/kg/dag	*Bijzonderheden* Dosering langzaam opbouwen
	Dosisafhankelijke bijwerkingen Braken, gewichtsverlies	*Idiosyncratische bijwerkingen* Acuut leverfalen, aplastische anemie	*Indicaties* Syndr. Lennox-Gastaut
GBP	*Vormen* Caps 100, 300, 400 mg	*Gebruikelijke dosis* 3dd 200-800 mg	*Bijzonderheden* Lager doseren bij nierfunctiestoornis
	Dosisafhankelijke bijwerkingen Sedatie, ataxie, maagdarmklachten	*Idiosyncratische bijwerkingen* Gewichtstoename	*Indicaties* Partiële aanvallen GTC
LEV	*Vormen* tabl 250, 500 en 1000 mg drank 100 mg/ml	*Gebruikelijke dosis* 2 dd 500-1500 mg kind: 20-40 mg/kg/dag	*Bijzonderheden* Lager doseren bij nierfunctiestoornissen
	Dosisafhankelijke bijwerkingen Sedatie, asthenie, ataxie, misselijkheid	*Idiosyncratische bijwerkingen* Rash, innerlijke boosheid	*Indicaties* Partiële aanvallen GTC
LTG	*Vormen* Tabl 2, 5, 25, 50, 100, 200 mg	*Gebruikelijke dosis* Week 1+2 25 mg/dag Week 3+4 50 mg/dag Daarna 100-300 mg/dag Kind: met/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	*Bijzonderheden* Comb. Met natrium-valproaat: alle doseringen halveren Comb. Met enzym-inductoren: alle doseringen verdubbelen
	Dosisafhankelijke bijwerkingen Misselijkheid, agitatie, hoofdpijn	*Idiosyncratische bijwerkingen* Rash, Stevens-Johnson syndroom, slapeloosheid	*Indicaties* Partiële aanvallen GTC
OCBZ	*Vormen* Tabl 300, 600 mg Drank 60 mg/ml	*Gebruikelijke dosis* 2 dd 300-1200 mg kind: 15-35 mg/kg/dag	*Bijzonderheden* Dosering aanpassen bij nierfunctiestoornissen
	Dosisafhankelijke bijwerkingen Duizeligheid, ataxie, vermoeidheid	*Idiosyncratische bijwerkingen* Hyponatriëmie, rash	*Indicaties* Partiële aanvallen GTC

PB	*Vormen* Tabl 25, 50, 100 mg Inj 50mg= 1ml, 100mg= 1 ml Drank 4 mg/ml	*Gebruikelijke dosis* 100-200 mg/dag kind: 3-7 mg/kg/dag < 2 jr: 7-10 mg/kg/dag neonaten 3-5 mg/kg/dag	*Bijzonderheden* Over lange tijd stapsgewijze afbouwen i.v.m. ontwenningsreacties
	Dosisafhankelijke bijwerkingen Sedatie, duizeligheid, traagheid, cognitieve dysfunctie	*Idiosyncratische bijwerkingen* Rash, Dupuytren, agitatie	*Indicaties* Alle aanvallen, SE, neonatale convulsies
PHT	*Vormen* Tabl 25, 50, 75, 100 mg Inj 250 mg = 5 ml	*Gebruikelijke dosis* 200-400 mg/dag kind: 6-10 mg/kg/dag iv: < 50 mg/min	*Bijzonderheden* Niet lineare kinetiek: dosering met steeds kleinere stappen ophogen, eventueel spiegel controleren
	Dosisafhankelijke bijwerkingen Nystagmus, ataxie, sedatie, ritmestoornissen, dyskinesiën	*Idiosyncratische bijwerkingen* Rash, hepatotoxiciteit, tandvleeshyperplasie, cosmetische veranderingen, lupusachtig beeld, pseudolymfoom, Dupuytren, polyneuropathie, bloed dyscrasie	*Indicaties* Partiële aanvallen, GTC, SE
TPM	*Vormen* Tabl 25, 100, 200, 300, 400 mg Sprinkle caps 15, 50 mg	*Gebruikelijke dosis* 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	*Bijzonderheden*
	Dosisafhankelijke bijwerkingen Sedatie, ataxie, tintelingen	*Idiosyncratische bijwerkingen* Woordvindingsstoornissen, Vermindering van eetlust, gewichtsverlies	*Indicaties* Partiële aanvallen GTC
VGB	*Vormen* Tabl 500 mg Sachet 500 mg	*Gebruikelijke dosis* bij West syndroom: 50-150 mg/kg/dag	*Bijzonderheden* Lager doseren bij nierfunctiestoornis Perimetrische controles aanbevolen
	Dosisafhankelijke bijwerkingen Sedatie, psychotische reacties, gewichtstoename	*Idiosyncratische bijwerkingen* Irreversibel gezichtsveldddefecten	*Indicaties* Syndr. v. West

VPA	*Vormen* Tabl 150, 300, 500 mg Caps 150, 300, 450, 600 mg Ret. tabl 300, 500 mg Drank 40 of 60 mg/ml Drupp 300 mg/ml Inj. 400 mg Zetp 250-500 mg FNA	*Gebruikelijke dosis* 600-2000 mg/dag kind: 20-40 mg/kg/dag	*Bijzonderheden* Eerstekeusmiddel. Met lage (b.v. halve) dosis starten om dosisafhankelijke bijwerkingen te voorkomen
	Dosisafhankelijke bijwerkingen Misselijkheid, braken, sedatie, tremor, Parkinsonisme, haaruitval, amenorroe, gewichtstoename	*Idiosyncratische bijwerkingen* Hepatotoxiciteit, pancreatitis, trombocytopenie, encephalolopathie, polycysteus ovarium syndroom	*Indicaties* Alle aanvallen
ZON	*Vormen* Caps 25, 50, 100 mg	*Gebruikelijke dosis* 300-500 mg/dag	*Bijzonderheden*
	Dosisafhankelijke bijwerkingen Slaperigheid, duizeligheid, anorexie, agitatie, ataxie	*Idiosyncratische bijwerkingen* Allergische reacties, huiduitslag, Stevens-Johnson syndroom	*Indicaties* Partiële aanvallen, GTC

Bijlage 4. 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 onder andere orale anticonceptiva;
  - antibiotica;
  - coumarines;
  - corticosteroïden;
  - vitamines onder andere 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 (erythromycine);
  - sulfonamiden (incl. 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.

Bijlage 5. Schema behandeling status epilepticus

1. Veilig stellen vitale functies (0–10 minuten)

- 'Airway, Breathing, Circulation'.
- Ademweg vrij, beoordeel ademhaling, geef zuurstof, voorkom aspiratie. Beoordeel circulatie.
- Infuuslijn, neem bloed af, bepaal glucose, eventueel spijtserum bepaling bloedspiegel anti-epileptica of mogelijke intoxicatie.
- Monitor hartritme, tensie, saturatie.

2. Couperen convulsieve activiteit (5–30 minuten)

Thuissituatie:

- Diazepam per rectiole
  - Onder de 1 jaar: 0.5 mg/kg
  - 1–3 jaar: 5 mg
  - Vanaf 3 jaar: 10 mg
  - Volwassenen: 10-20 mg

  Dosering kan eenmaal herhaald worden ongeveer 10 minuten na de eerste dosering. Indien geen Stesolid rectiole beschikbaar is kan ook de inhoud van een of meer ampullen diazepam gegeven worden (met spuit zonder naald). Als alternatief kan ook midazolam via de wangzak worden toegediend (kinderen 0.2 mg/kg, volwassenen 10mg).

Ziekenhuis:

- Bij mogelijkheid hypoglycaemie kinderen glucose 10% 5 ml/kg iv; volwassenen 50 ml 50% glucose iv.
- Bij verdenking alcoholisme eventueel eerst thiamine 100 mg langzaam iv of im (nota bene altijd voor de glucose).
- Bij kinderen indien geen infuus aanwezig is diazepam (rectaal 0.5 mg/kg, maximaal 20 mg) of midazolam 0.2 mg/kg im. Zonodig herhalen na 10 minuten. Indien wel een infuus: midazolam (0.1 mg/kg iv, maximaal 10mg). Zonodig herhalen na 5 minuten. Alternatieven: diazepam, clonazepam of lorazepam.
- Bij volwassenen: diazepam, midazolam, clonazepam of lorazepam.
  - Diazepam: 10 mg iv/10 evt 20 mg rectaal.
  - Midazolam: start 5–10 mg iv. Zonodig herhalen na 5 minuten.
    Continu infuus 0.05 mg/kg/uur (kinderen 0.1 mg/kg/uur), eerste uur eventueel iedere 5 minuten met 0.05-0.1 mg/kg/uur verhogen tot maximaal 1 mg/kg/uur onder adequate bewaking ademhaling, saturatie. Bij iedere dosisverhoging nieuwe bolus toedienen (0.1 mg/kg).
  - Clonazepam: kinderen start 0.02–0.07 mg/kg iv; volwassenen 1 mg iv.
    Dosis eventueel herhalen; eventueel continu infuus titreren tot maximaal 0.2 mg/kg/24 uur onder adequate bewaking ademhaling, saturatie.
  - Lorazepam: kinderen start 0.05–0.1 mg/kg iv; volwassenen start 4 mg iv.
    Dosis eventueel herhalen na 10 minuten.
    Dosis zonodig herhalen na 15 minuten tot maximaal 0.3 mg/kg bij volwassenen.
- Opladen fenytoïne 15–20 mg/kg maximaal 50 mg/minuut, ouderen maximaal 30 mg/minuut, onder bewaking hartritme.

3. Opsporen en eventueel corrigeren onderliggende oorzaak (0–30 minuten)

- Acuut symptomatisch:
  - Exogene oorzaken: trauma, onttrekking, intoxicatie.
  - Endogene oorzaken: acute metabole stoornissen, hypoxie, koorts (kinderen).
  - Acute cerebrale pathologie: infecties, herseninfarct, hersenbloeding.
- Laat symptomatisch: encephalopathie na eerder doorgemaakte neurologische aandoening.
- Idiopathisch.
- Waarschijnlijk symptomatisch.
  Anamnese, voorgeschiedenis, uitslagen laboratorium uitslagen. Zonodig liquoronderzoek, CT-scan.

4. Persisteren convulsieve activiteit (30–60 minuten)

- Bij persisteren aanvallen eventueel midazolam of clonazepam stapsgewijs verhogen (zie boven).
- Opname IC.
- Volwassenen: indien nog niet geprobeerd midazolam oplaaddosis 0.1 mg/kg iv; gevolgd door continu infuus 0.05 mg/kg/uur iv; eventueel verhogen met 0.05 mg/kg/uur iedere 5 minuten gedurende 1 uur tot maximaal 1 mg/kg/uur iv. Bij ieder verhoging ook nieuwe bolus geven (0.1 mg/kg).
- Kinderen: indien nog niet geprobeerd midazolam oplaaddosis 0.1 mg/kg iv, gevolgd door continu infuus 0.1 mg/kg/uur; eventueel per 5 minuten verhogen met 0.1 mg/kg/uur tot convulsies onder controle zijn. Maximaal 1 mg/kg/uur. Bij ieder verhoging ook nieuwe bolus geven (0.1 mg/kg).
- Intubatie, opladen barbituraat of propofol, EEG-bewaking, cave hypotensie, eventueel bewaking intracraniële druk:
  - Kinderen < 1 jaar; fenobarbital: 20 mg/kg iv; onderhoud 1–4 mg/kg iv.
  - Thiopental:
    Kinderen: oplaaddosis 5 mg/kg iv, gevolgd door continu infuus 5 mg/kg/uur onder EEG-controle. Herhaal eventueel oplaaddosis à 20 min; onderhoudsdosering zonodig ophogen met stappen van 1-2 mg/kg/uur tot maximaal 10 mg/kg/uur.
    Volwassenen: start 10 mg/kg in 10 minuten; vervolgens 20 mg/kg in 30 minuten.
    Onderhoud: 2–5 mg/kg/uur.
  - Pentobarbital: oplaaddosis 5-15 mg/kg. Start onderhoud 1 mg/kg/uur, zonodig aanpassen tot 0.5–10 mg/kg/uur.
  - Eventueel Propofol: start 1-2 mg/kg iv als bolus, eventueel iedere 3–5 minuten herhalen tot convulsies stoppen; maximale oplaaddosis 10 mg/kg; start onderhoud 2 mg/kg/uur, zonodig aanpassen tot 1-15 mg/kg/uur iv.

5. Valkuilen

- Niet onderkennen onderliggende oorzaak
- Overgang convulsieve status epilepticus in nonconvulsieve status

Bijlage 6. Richtlijn status epilepticus kinderen ouder dan één maand

D.A. van Waardenburg, kinderarts-intensivist, academisch ziekenhuis Maastricht
H. Stroink, kinderneuroloog St. Elisabeth ziekenhuis en Tweesteden ziekenhuis, Tilburg
Dr. M. de Hoog, kinderarts-intensivist, Sophia Kinderziekenhuis Rotterdam

Augustus 2005

1. Inleiding

Status epilepticus is één van de meest frequent voorkomende levensbedreigende acute neurologische aandoeningen. Wat betreft de therapie geldt, dat er slechts enkele dubbelblinde gerandomiseerde trials bestaan voor de eerste opvang van de status epilepticus (Klasse I[Alldredge2001,Treiman1998]) en geen voor de therapieresistente status epilepticus. De aanwezigheid van een behandelprotocol in een ziekenhuis leidt tot een betere prognose (Klasse III[America's Working Group on Status Epilepticus]).

2. Definitie

Volgens de oorspronkelijke definitie is er sprake van een status epilepticus wanneer een aanval langer dan 30 minuten duurt, indien bij meerdere aanvallen het bewustzijn niet herstelt tussen de aanvallen gedurende minstens 30 minuten of indien bij een eenvoudige aanval de verschijnselen minstens 30 minuten aanhouden. Deze grens was gebaseerd op dierexperimenteel onderzoek waarbij een aanvalsduur langer dan 30 minuten neuronale schade gaf. Het is echter niet duidelijk bij welke aanvalsduur bij de mens daadwerkelijk schade optreedt (Klasse III[Nevander1985, Coulter1999, MacDonald1999, Scholtes1994]).

Een aanval die al 5 tot 10 minuten duurt, zal waarschijnlijk lang aanhouden omdat het natuurlijk inperkende mechanisme tekort schiet. Bij een anamnestische aanvalsduur van 7 minuten bij een kind is de kans dat deze spontaan stopt binnen 30 minuten minder dan 5%.(Klasse II[Shinnnar2001]). Bovendien wordt het vanaf een aanvalsduur van 5 tot 10 minuten steeds moeilijker deze te couperen (Klasse II [Lowenstein 1999]. Couperen van aanvallen met een duur vanaf 5 minuten leidt tot een betere uitkomst (Klasse I [Allredge2001],Klasse II [Allredge1995]).

Gezien deze feiten voldoet de definitie van status epilepticus niet. Er dient medicamenteus in gegrepen te worden bij een aanvalsduur vanaf 5 minuten. In praktijk betekent dit in feite altijd als een arts een kind tijdens een aanval ziet.

Sinds 1962 worden twee vormen van status epilepticus onderscheiden: de convulsieve en de non-convulsieve status epilepticus. De non-convulsieve status wordt onderverdeeld in de absence status en de complex partiële status.

3. Epidemiologie

De meeste kinderen zijn vóór het optreden van de status epilepticus niet bekend met epilepsie. Van ongeveer 10% van de kinderen met epilepsie is de eerste aanval een status epilepticus (Klasse II[Berg1999,2004]). Van alle kinderen met epilepsie maakt 10-25% gedurende het beloop van de epilepsie eenmaal of vaker een status door (Klasse II[Silanpaa2002,Berg1999,2004]). Het grootste risico op een status hebben jonge kinderen, kinderen met preëxistente neurologische aandoeningen (laat symptomatische status), met een eerder doorgemaakte status, met partiële aanvallen en kinderen met acute cerebrale aandoeningen zoals trauma en encefalitis(acuutsymptomatischestatus)(Tabel1)(KlasseII[Novak1997,Berg1999,2004,Shinnar1997,2001,Silanpaa2002]).
Bij kinderen met epilepsie, die een langdurende aanval hebben, is de kans dat een volgende aanval lang zal duren sterk verhoogd. Aanvalsfrequentie en aanvalsduur zijn onafhankelijke variabelen (Klasse II [Berg1992, Shinnar1997,1999, 2001,Silanpaa2002]).

Voor kinderen met epilepsie is het risico van een status verreweg het grootst in de eerste 2 jaar van de aandoening (73% bij of kort na het begin en 88% in de eerste 2 jaar van de epilepsie) (KlasseII[Shinnar1997,Berg1999,Silanpaa2002]).

Tabel 1:

Risicofactoren voor status epilepticus bij kinderen met epilepsie
• Eerdere status epilepticus. • Leeftijd < 6 jaar. • Eerste 2 jaar ziektebeloop van epilepsie. • Partiële aanvallen. • Symptomatische epilepsie. • Epileptische encephalopathie (Lennox-Gastaut, severe myoclonic epilepsy).

4. Etiologie

De etiologie van status epilepticus kan ingedeeld worden op dezelfde wijze als dat bij de epilepsiesyndromen het geval is.

- Idiopathisch: status epilepticus bij een kind al bekend met idiopathische epilepsie zoals juveniele myoclonus epilepsie.
- Laat symptomatisch: er is een al langer bestaande statische neurologische aandoening zoals een vroeger hersentrauma, aanlegstoornis hersenen, perinatale problematiek.
- Acuut symptomatisch:
  - Acute cerebrale pathologie, onder andere:
    - Encefalitis
    - Meningitis
    - Hersentrauma
    - Asfyxie
    - Herseninfarct
    - Hersenbloeding
  - Metabool, onder andere:
    - Hypoglycemie
    - Elektrolytstoornissen
    - Intoxicatie

  Febriele convulsies en febriele status epilepticus kan men ook als acuut symptomatisch beschouwen. Bij kinderen < 2 jaar is de febriele convulie de meest frequente vorm van status epilepticus (Klasse II [Shinnar1997]). Cave meningitis bij kinderen met een febriele status (Klasse II[Chin2005]).
  - Progressieve encefalopathie
    - Metabole aandoeningen als:
      - M. Alpers
      - Neuronale ceroid lipofuscinosis
    - Degeneratieve aandoeningen
- Waarschijnlijk symptomatisch: er is geen oorzaak aantoonbaar, hoewel gezien de kliniek een onderliggend lijden wel waarschijnlijk wordt geacht.

N.B.: Een slechte therapietrouw is een bekende oorzaak van een status. Bij een status epilepticus bij een kind bekend met epilepsie dient daarom altijd bloed te worden afgenomen om de bloedspiegels te bepalen ter controle van de therapietrouw.

5. Non-convulsieve status epilepticus

De klinische verschijnselen variëren van een licht veranderd bewustzijn tot coma. Er zijn geen trekkingen. Het EEG is noodzakelijk voor het stellen van de diagnose non-convulsieve status epilepticus. Er bestaan twee subvormen: de absence status met altijd een goede prognose en de complex partiële status die een minder goede prognose kan hebben, afhankelijk van de oorzaak van de status.

Een duidelijke EEG respons en klinische respons op intraveneuze anti-epileptische therapie is noodzakelijk om de diagnose non-convulsieve status epilepticus te stellen. Een non-convulsieve status kan ook vanuit een convulsieve status ontstaan. Uit een studie bij volwassenen is gebleken dat bij een langdurige convulsieve status de trekkingen kunnen verdwijnen, ofwel spontaan of door de ingestelde therapie (Klasse II[Delorenzo1998]). Het lijkt dan ogenschijnlijk of de status succesvol is behandeld, maar als de patiënt niet snel bijkomt, kan de convulsieve status in een non-convulsieve zijn overgegaan. Dit is alleen door middel van EEG onderzoek vast te stellen (zie onder).

Tabel 2:

Criteria voor absence status epilepticus (klasse III[Krumholz1999])
• Langdurige periode van abnormaal gedrag of veranderd bewustzijn. • Gegeneraliseerde epileptiforme activiteit in EEG. • Een direct waarneembaar effect van intraveneuze anti-epileptische medicatie op zowel de klinische verschijnselen als de op de EEG afwijkingen.

Tabel 3:

Criteria voor complex partiële status epilepticus (klasse III[Krumholz1999])
• Recidiverend complex partiële aanvallen zonder interictaal herstel van het bewustzijn, of een continu epileptische schemertoestand waarbij de patiënt fluctueert tussen niet reageren en gedeeltelijk reageren. • Ictaal EEG zoals past bij complex partiële aanvallen. • Een direct waarneembaar effect van intraveneuze anti-epileptische medicatie op zowel de klinische verschijnselen als op de EEG-afwijkingen. • Interictaal EEG met een consistent epileptisch focus, meestal in één of beide temporaalkwabben.

6. Aanvullend onderzoek

Bij een kind met een status epilepticus worden allereerst de vitale functies veiliggesteld en wordt tegelijkertijd een eerste poging gedaan de status te couperen. Terwijl de behandeling daarna verder gaat wordt ondertussen gestart met de diagnostiek. Bij een kind dat al bekend is met epilepsie dienen spiegels te worden afgenomen ter controle van de therapietrouw. Tevens is bloedonderzoek geïndiceerd op bloedgassen, glucose, elektrolyten (natrium, kalium, calcium, magnesium), nier- en leverfuncties, en bloedbeeld. Bewaar spijtserum in verband met eventuele intoxicaties. Bij kinderen kan onderzoek naar onderliggende metabole ziekten gewenst zijn afhankelijk van de kliniek (lactaat, pyruvaat, NH3, lever- en nierfuncties, urine invriezen). In de acute fase zal meestal voor een CT-scan worden gekozen indien beeldvormend onderzoek is gewenst, eventu-

eel kan bij ontbreken van een diagnose aanvullend een MRI scan worden gemaakt. Bij verdenking op meningitis/encefalitis is uiteraard een lumbaalpunctie geïndiceerd. Wanneer na behandeling het bewustzijn niet snel opklaart ondanks het verdwijnen van de trekkingen is een EEG geïndiceerd. Bij een langer durende convulsieve status worden de convulsieve verschijnselen minder waardoor ten onrechte gedacht kan worden dat de status over is. De diagnose non-convulsieve status is dan alleen door middel van het EEG te stellen. Bij dergelijke patiënten en bij een therapieresistente status is, indien beschikbaar, continue EEG-registratie gewenst.

7. Therapie kinderen ouder dan 4 weken
(Zie ook schema achterin deze richtlijnen)

Benzodiazepines zijn de eerstekeus om een aanval te couperen. De vraag is welk de voorkeur heeft en via welke route het moet worden toegediend. In Nederland is de richtlijn voor de ambulancedienst diazepam rectaal. Over vergelijking van de diverse benzodiazepines valt het volgende te zeggen:

- Vergelijking lorazepam-diazepam:
  In de Verenigde Staten is lorazepam het eerstekeusmiddel voor het intraveneus couperen vanwege de lange werkingsduur, namelijk 12-24 uur, terwijl diazepam ondanks de lange halfwaardetijd slechts 15 tot 30 minuten werkt. In een prospectieve en een retrospectieve studie bij kinderen werd echter geen verschil in effectiviteit gevonden (Klasse II [Appleton1995,Qureshi2002]).
- Vergelijking clonazepam-diazepam:
  Er zijn geen goede studies waarin deze twee middelen zijn vergeleken.
- Vergelijking midazolam-diazepam:
  Er zijn veel studies waarin deze middelen met elkaar zijn vergeleken in verschillende toedieningsvormen: rectaal, buccaal, nasaal en intramusculair. Uit deze studies bleek midazolam buccaal, nasaal of intramusculair even effectief of iets effectiever, en even snel of iets sneller effectief dan diazepam rectaal of intraveneus. (Klasse I(Lahat2000, Chamberlain1997, Scott1999, Fisgin2002, McIntyre200), KlasseII [Rainbow 2002] Klasse III[Towne1999]).
- Toedieningsroute:
  Uit diverse studies (Klasse I[Lahat2000, Chamberlain1997, Fisgin2002]) kwam naar voren dat een benzodiazepine beter rectaal, buccaal, nasaal of in geval van midazolam ook intramusculair kan worden gegeven indien nog geen infuus aanwezig is (Klasse I[Chamberlain1997], Klasse III[Towne1999]). Het verkrijgen van een vasculaire toegang kost zoveel tijd dat dit niet opweegt tegen de snellere intraveneuze werking. Het netto resultaat is dat de niet intraveneuze route sneller werkzaam is.
- Fenytoïne
  Fenytoïne oplaad (20 mg/kg in 20 minuten, onder ECG-bewaking) is algemeen geaccepteerd als tweede stap, na toediening van een benzodiazepine (Klasse III, expert opinion).
- Midazolam continu
  Het effect van continue infusie van midazolam (0.2-1.5 mg/kg/uur) is in twee open prospectieve studies (Klasse III[Rivera1993, Koul1997]) en één retrospectieve studie bij kinderen met refractaire status epilepticus aangetoond (KlasseII[Iguarta1999]). Zie verder onder refractaire status.
- Fenobarbital
  Er bestaan geen gecontroleerde gerandomiseerde studies die de effectiviteit van een tweede anti-epilepticum na benzodiazepine toediening hebben vergeleken. Bij refractaire status epilepticus is er mogelijk een plaats voor hoge doses fenobarbital (Klasse III[Crawford1988]). Fenobarbital wordt voornamelijk gebruikt bij status epilepticus bij zuigelingen.
- Thiopental
  Het gebruik van thiopental voor de behandeling van een refractaire status epilepticus is niet goed bestudeerd. Bij volwassenen bleek thiopental effectief (Klasse II[Lowenstein1988]), echter met hypotensie als frequent voorkomende complicatie. Een continue barbituraatinfuus gaat ook bij kinderen met meer complicaties gepaard dan een continue midazolaminfuus (Klasse II[Holmes1999,Gilbert1999]).

Een continu barbituraatinfuus is daarom pas geïndiceerd bij falen van continu midazolam (en eventueel fenobarbital). Zie verder onder refractaire status.

Op grond van bovenstaande kan men tot de volgende adviezen komen:

Behandeling in de thuissituatie

Bij een kind dat niet bekend is met epilepsie zal de behandeling meestal door een huisarts gebeuren of door ambulance personeel. Bij kinderen die bekend zijn met epilepsie kunnen gezinsleden, personeelsleden van kinderdagverblijven, leerkrachten of personeel van instellingen voor verstandelijk gehandicapten starten met couperen van de aanval. In het ideale geval wordt de eerste medicatie toegediend 5 minuten na het begin van de aanval. Kinderen met een status die al voor aankomst in het ziekenhuis zijn behandeld met een benzodiazepine hebben een betere prognose dan kinderen bij wie de behandeling pas start in het ziekenhuis. Ademhalingsproblemen en andere complicaties treden minder frequent op als al voor aankomst op de spoedeisende hulp een benzodiazepine is toegediend dan wanneer dat niet is gebeurd. Ook leidt dit tot minder IC opnames en is het gemiddelde ziekenhuisverblijf korter (Klasse I[Allredge2001], Klasse II[Allridge1995]).
Het meest gebruikt wordt diazepam per rectiole (dus niet als zetpil!). Een alternatief is midazolam of clonazepam in de wangzak toegediend. Buccaal toedienen is voor oudere kinderen sociaal meer acceptabel dan een rectiole. Bij zware en/of gehandicapte patiënten die moeilijk in de juiste houding zijn te brengen is buccaal toedienen eenvoudiger. Bij midazolam gebruikt men de intraveneuze oplossing die eerst uit een ampul moet worden opgezogen en afgemeten. Daarna zonder naald voorzichtig toedienen in de wangzak zodat het er niet uit loopt, en met de vinger verspreiden over het wangslijmvlies.
Midazolam kan als enige middel ook intramusculair worden toegediend (Klasse I[Chamberlain11997], Klasse III[Towne1999]). Toediening van midazolam per neusspray is het meest elegant, maar helaas bestaat er geen handelspreparaat. Uit veiligheidsoverwegingen en omdat rectale, buccale en intramusculaire (midazolam) toediening sneller werkt, is intraveneuze toediening niet geïndiceerd (Klasse I[Chamberlain1997,Lahat2000, Fisgin2002]). Na de aanval dient het kind in stabiele zijligging te worden gelegd vanwege de verminderde hoestreflex, de slappe tong en het risico van aspiratie bij braken.

Samengevat: voor familieleden/verzorgers is diazepam per rectiole of midazolam buccaal/nasaal geschikt; voor huisartsen/ambulancepersoneel diazepam per rectiole of midazolam intramusculair.

Tabel 4: Middelen geschikt om thuis door gezinsleden/verzorgers of huisarts toegediend te worden.

Middel	Toedieningsweg	Dosering
Diazepam oplossing	Rectaal	Kinderen 0,5 mg/kg: (<3 jaar 5 mg) (>3 jaar 10 mg) (< ? jaar 2,5 mg) Volwassenen: 10-20 mg
Midazolam oplossing	Intramusculair Buccaal Neusspray	Kinderen: 0,2 mg/kg Volwassenen 10 mg
Midazolam oplossing	Rectaal	0,5 mg/kg maximale dosis / volwassenen 15 mg

Behandeling in ziekenhuis

In het ziekenhuis berust behandeling op vijf peilers: stabilisatie van de patiënt (ABC), beëindiging van de status, behandeling van de oorzaak, preventie van recidief en behandeling van complicaties. De prognose is beter als het kind voor aankomst in het ziekenhuis is behandeld met een benzodiazepine (Klasse II [Allridge1995]). Als een status in het ziekenhuis optreedt, kan in eerste instantie worden gehandeld als in de thuissituatie. Indien het kind al een infuus heeft is intraveneus toedienen van een benzodiazepine geïndiceerd gezien de snellere werking (Klasse I[Chamberlain1997,Lahat2000]). Anders heeft rectaal of buccaal (of intramusculair midazolam) toedienen de voorkeur (zie toedieningsroute) en dient het infuus pas daarna ingebracht te worden. Het is wenselijk om binnen een instelling voor één middel te kiezen (Klasse III expert opinion). Nadat de vitale functies zijn veilig gesteld en een eerste middel is toegediend ter coupering start het onderzoek naar de oorzaak van de status. Therapie en diagnostiek gaan dus hand in hand. Couperen is één van de beste methoden om de ademhaling veilig te stellen (Klasse III[Allredge2001], Klasse II[Allridge1995]). Direct couperen is dus altijd gewenst met het tegelijkertijd uitvoeren van het ABC. Zie het schema aan het eind. De klinische resultaten van het voorliggende behandelschema dat midazolam en fenytoïne combineert zijn recent gepubliceerd (Klasse II[Brevoord2005]). Hieruit blijkt dat bij 89% van de kinderen met een status epilepticus, opgenomen op een pediatrische IC, de status kan worden gecoupeerd met deze combinatie van medicatie.

Therapieresistente status

Er bestaan geen gerandomiseerde studies betreffende therapie bij therapieresistente status epilepticus. Bij volwassen patiënten wijst falen van twee eerstelijns middelen (benzodiazepine gevolgd door fenytoïne of fenobarbital) op therapieresistentie. De kans dat een derde eerste lijnsmiddel alsnog effect heeft is dan erg gering (Klasse I[Treiman1999,2001]). Middelen die worden gebruikt bij een therapieresistente status zijn midazolam, propofol, pentobarbital en thiopental. In een recente retrospectieve studie met een klein aantal volwassen patiënten was de mortaliteit onder propofol aanzienlijk hoger dan onder midazolam (Klasse II[Prasad2001]). In een latere meta-analyse werd dit niet bevestigd (Klasse II[Claassen2002]). Bij toedienen van propofol bij een status bij kinderen is het propofol-infusie syndroom met fatale afloop beschreven (hyperkalemie, hepatomegalie, lipemie, metabole acidose, hartfalen, en rhabdomyolyse) (Klasse III[Hannah1998,Baumeister2004]). De producent heeft na analyse in samenwerking met de FDA van een prospectieve gerandomiseerde studie bij 327 kinderen in 2001 bevestigd dat propofol niet geregistreerd is voor continu gebruik op de kinder IC. Deze studie liet een toename van sterfte zien in de propofol groep (KlasseII[www.fda.gov/medwatch/SAFETY/2001/safety01.htm#dipriv]). Vanwege deze safety issue wordt gebruik van propofol continu bij het behandelen van een status epilepticus bij kinderen ontraden (Klasse III[Hannah1998, Niermeijer2003, Felmet2003]).1

Er bestaan één meta-analyse en één reviewartikel over therapieresistente status epilepticus op de kinderleeftijd (Klasse III[Gilbert1999, Holmes1999]). Hier werd van dezelfde definitie uit gegaan: geen effect na twee anti-epileptica. Pentobarbital en thiopental kunnen complicaties veroorzaken als hypotensie, ileus, pneumonie, longoedeem, en een traag herstel door de langdurige werking. In beide artikelen bleek midazolam het meest effectief en ging met de laagste mortaliteit gepaard, terwijl intubatie/beademing minder vaak nodig bleek dan met de andere behandelwijzen. Met de huidige kennis lijkt daarom midazolam de beste keus in geval van een therapieresistente status epilepticus op de kinderleeftijd. Bij het gebruik van midazolam is het belangrijk bij ontbreken van effect ieder 5 minuten een nieuwe bolus te geven en de continue dosering te verhogen (Klasse III expert opinion). Bij een langer tijdsinterval tussen toedienen kan het effect ontbreken gezien de korte halfwaardetijd. Fenytoïne kan zowel worden gebruikt om de status te couperen als om recidief te voorkomen. Valproaat is niet geschikt om een status epilepticus te couperen, maar kan intraveneus worden toegediend om snel op te laden en recidief te voorkomen.

8. Prognose

De mortaliteit van een convulsieve status epilepticus is op de kinderleeftijd lager dan bij volwassenen en bedraagt 3 tot 6% (Klasse II[Maytal1989, Verity1993,Lacroix1994]), in geval van een therapieresistente status 16%(Klasse II[Gilbert1999]). De morbiditeit betreft cognitieve en andere neurologische uitval, chronische epilepsie en recidiverende status epilepticus. De onderliggende oorzaak van de status epilepticus is de belangrijkste prognostische factor (Klasse II[Maytal1989]). De duur van de status beïnvloedt de prognose ook enigszins, maar in veel mindere mate dan de oorzaak (Klasse II[Maytal1989]). Directe mortaliteit als gevolg van de status zelf is in de westerse wereld slechts 1-2%. Dit betekent dat de vooruitzichten na een status goed zijn voor de grote meerderheid van de kinderen als de status adequaat wordt behandeld, het kind voorheen bekend was met epilepsie of als de status de eerste uiting is van de epilepsie. Ook is de prognose goed als er geen acute onderliggende hersenziekte is. De prognose kan aanzienlijk slechter zijn bij een acute cerebrale aandoening en in geval van een progressieve metabole/neurologische/degeneratieve ziekte, afhankelijk van de ernst van deze onderliggende aandoening.

Een absence status veroorzaakt geen mortaliteit of permanente schade. Een complex partiële status heeft een minder goede prognose. De morbiditeit die een minderheid van de patiënten betreft is voornamelijk een gevolg van de oorzaak van de status, zoals ook geldt voor de convulsieve status en in mindere mate een gevolg van de status zelf.

9. Behandelschema

9a Volgorde van aanpak

a Stabilisatie van de vitale functies (ABC) en tegelijkertijd toedienen eerste medicatie om de aanval te couperen.

b Evaluatie van de oorzaak en zo mogelijk instellen gerichte behandeling.
Instellen van onderhoudsbehandeling met anti-epileptica (indien van toepassing).

Stabilisatie van de vitale functies volgens het ABC

N.B. Aangezien een status epilepticus de vitale functies direct beïnvloedt, dient de aanval zo snel mogelijk gecoupeerd te worden.

- O_2
  - Geef O_2 via een non-rebreathing mask (10-15 liter O_2/min) aan alle patiënten. Adequate oxygenatie is van groot belang aangezien de O_2-behoefte van de hersenen sterk verhoogd is.
- Airway
  - Zuig mondkeelholte uit met dikke sonde. Zuig tevens de maag leeg om verder braken en aspiratie te voorkomen.
  - Leg de patiënt in stabiele zijligging (niet bij traumapatiënten).
  - Plaats eventueel een Mayotube, echter nooit forceren.
- Breathing
  - Geef masker en ballon beademing bij onvoldoende oxygenatie of eigen ademhaling (dit is ook toepasbaar bij kaakklem).
  - Ga over tot endotracheale intubatie indien bovenstaande maatregelen niet afdoende zijn of ter bescherming van de luchtweg bij ontbreken van luchtweg protectieve reflexen (liefst nasotracheaal om doorbijten van de tube te voorkomen, anders wig plaatsen en patiënt altijd verslappen).

[1] Gebruik van propofol is, tot nadere analyse van de veiligheid bekend is, daarom bij kinderen uitsluitend gerechtvaardigd in de research setting.

- Circulation
  - Breng een infuus (intraveneus, centraal veneus of intraossaal) in en neem bloed af voor acute diagnostiek (Glucose, Na, K, Mg, Ca, bloedgas en eventueel bloedspiegels anti-epileptica).
  - Geef bij hypotensie of tekenen van shock vaatvulling in de vorm van 20 ml/kg NaCl 0,9 % in 10 min. (zonodig 1x herhalen).

    De bloeddruk is in de beginfase (eerste 30-60 min.) meestal adequaat of verhoogd. In een latere fase kan hypotensie optreden. Aangezien de autoregulatie van de cerebrale perfusie tijdens een SE gestoord is, is deze afhankelijk van de systemische bloeddruk.
- Monitoring
  - ECG, respiratie, pulseoximeter.
  - Bloeddruk, temperatuur.
  - Pupillen (grootte, symmetrie, reacties).
  - EMV scores en herhaald neurologische onderzoek.
- Bestrijdt hyperthermie met paracetamol (dosering 60-100 mg/kg/dag rectaal, eerste gift dubbele dosis, max. 1 gram/keer) en eventueel koelen.
- Voorkom rhabdomyolyse en nierfunctiestoornissen! Indien de patiënt langdurige tonisch clonische convulsies heeft kan dit leiden tot ernstige rhabdomyolyse. Ter voorkoming hiervan is het soms noodzakelijk de patiënt gedurende enige tijd verslapt te beademen. Bij verslapping is EEG bewaking noodzakelijk.

9b Schema medicamenteuze behandeling

Stap 1: tijdstip: 0-10 minuten

- Indien nog geen infuus: diazepam rectaal 0,5 mg/kg (max. 20 mg).
  (< $^1/_2$ jaar 2,5 mg)
  (< 3 jaar 5 mg)
  (> 3 jaar 10 mg)
  Zo nodig 1x herhalen na 10 minuten.
  (evt. kan gekozen worden voor een andere benzodiazepine Æ zie opmerkingen)
- Indien infuus: midazolam 0,1 mg/kg IV. Zonodig 1x herhalen na 5 minuten.
  (eventueel kan gekozen worden voor een andere benzodiazepine Æ zie opmerkingen)
- Bij hypoglycemie (glucose < 3,5 mmol/l) of indien de status niet regeert op stap 1 therapie en bloedglucose nog niet bekend is: glucose 10 % 5 ml/kg als bolus IV, gevolgd door onderhoudsinfuus glucose 5%.

Stap 2: tijdstip: 10-30 minuten

- Indien status persisteert: Fenytoïne oplaaddosis 20 mg/kg in 20 minuten IV
  Onder ECG- en bloeddrukcontrole. Niet samen met glucose-infuus laten lopen.

Stap 3: tijdstip: 30-90 minuten

- Indien status persisteert:
  Midazolam: oplaaddosis 0,1 mg/kg IV gevolgd door continu infuus 0,1 mg/kg/uur
  Verhoog de toedieningsnelheid iedere 5 minuten met 0,1 mg/kg/uur tot de status onder controle is. Geef bij iedere dosisverhoging opnieuw een bolusdosering van 0,1 mg/kg. Maximale dosering 1 mg/kg/uur.
- Opname pediatrische intensive care (tenzij lokaal andere afspraak). Intubatie/beademing bij insufficiëntie van ademhaling en/of luchtweg protectieve reflexen
- Indien de status onder controle is na 6-12 uur de dosis midazolam geleidelijk afbouwen (bijvoorbeeld elke 6-12 uur 0,1 mg/kg/uur).
- Overweeg bij kinderen < 2 jaar: pyridoxine 100 mg IV. Cave hypotonie, bradycardie, ademstilstand en hypothermie na iv toediening pyridoxine (Klasse III[Nabbout1999]).

Stap 4: tijdstip: > 90 minuten

Indien status persisteert:

- Intubatie, beademing, plaatsing centrale lijn en arterielijn.
  Thiopental oplaaddosis 5 mg/kg IV, gevolgd door continu infuus 5 mg/kg/uur.
  Opladen bij voorkeur tijdens EEG-controle, anders effect van de oplaaddosering controleren met EEG.
  Herhaal de oplaaddosis à 20 min. totdat een burst-suppression van 30 seconden is verkregen of de epileptiforme activiteit is verdwenen. Onderhoudsdosering zonodig ophogen met stappen van 1-2 mg/kg/uur tot maximaal 10 mg/kg/uur.
- Nadat de status onder controle is (klinisch én op EEG) thiopental na 12-24 uur geleidelijk afbouwen (bijvoorbeeld 25% van de uitgangssnelheid iedere 6 uur). Bij recidief opnieuw opladen en infusiesnelheid naar het oude niveau gedurende 24-72 uur. Tijdens het thiopental-coma de midazolam staken.

Opmerkingen en aanvullingen bij de medicamenteuze behandeling

Stap 1

- In plaats van diazepam rectaal kan ook midazolam gegeven: rectaal: 0,5 mg/kg; buccaal, nasaal of intramusculair: 0,2 mg/kg. Gebruik hiervoor de IV-oplossing.
- Eventueel gekozen worden voor een andere benzodiazepine:
  clonazepam IV 0,02-0,07 mg/kg (dosis: < 1 jaar 0,5 mg en > 1 jaar 1,0 mg)
  diazepam IV 0,25 mg/kg (max.10 mg)
  lorazepam 0,05 mg/kg IV (max. 1 mg)

Stap 2

- Bij bekende fenytoïne overgevoeligheid of hartritmestoornissen is fenytoïne gecontraïndiceerd. Een alternatief is dan fenobarbital 20 mg/kg langzaam IV(15 minuten). Kan worden herhaald (Klasse III [Crawford 1988]). Cave ademdepressie!

Stap 3

- Overweeg nog extra oplaad fenytoïne 10 mg/kg IV in 10 minuten.

Stap 4

- Bepaal dagelijks barbituraatspiegels (zie onder).
- Een alternatief voor thiopental is pentobarbital: oplaaddosering 5 mg/kg, onderhoudsinfuus 0,5-5 mg/kg/uur. Beleid verder als bij thiopental.

Streefwaarden spiegels anti-epileptica bij status epilepticus:

Fenytoïne:	10-20 mg/l
Fenobarbital:	20-40 mg/l
Thiopental:	25-400 mg/l
Pentobarbital:	20-40 mg/l

Literatuur

Allredge BK, Gelb AM, Isaacs M, et al. A comparison of lorazepam, diazepam, and placebo for the treatment of out-of-hospital status epilepticus. N Engl J Med 2001;345;631-637.

Alldredge BK, Wall DB, Ferriero DM. Effect of prehospital treatment on the outcome of status epilepticus in children. Pediatr Neurol 1995;12:213-216

America's Working Group on Status Epilepticus. Treatment of convulsive status epilepticus. Recommendations of the Epilepsy Foundation of America's Working Group on Status Epilepticus. Jama 1993;270:854-859.

Appleton RE, Sweeney A, Choonara I, Robson J, Molyneux E. Lorazepam versus diazepam in the acute treatment of epileptic seizures and status epilepticus. Dev Med and Child Neurol 1995;37:682-688.

Baumeister FA, Oberhoffer R, Liebhaber GM, Kunkel J, Eberhardt J, Holthausen H and Peters J. Fatal propofol infusion syndrome in association with ketogenic diet. Neuropediatrics. 2004;35:250-252.

Berg AT, Shinnar S, Hauser WA, Alemany M, Shapiro ED, Salomon ME, Crain EF. A prospective study of recurrent febrile seizures. N Engl J Med. 1992;327:1122-1127.

Berg AT, Shinnar S, Levy SR, Testa FM. Status epilepticus in children with newly diagnosed epilepsy. Ann Neurol. 1999; 45:618-623.

Berg AT, Shinnar S, Testa FM, Levy SR, Frobish D, Smith SN, Beckerman B. Status epilepticus after the initial diagnosis of epilepsy in children. Status epilepticus after the initial diagnosis of epilepsy in children. Neurology. 2004;63:1027-1034.

Brevoord JCD, Joosten KFM, Arts WFM, van Rooij RW, de Hoog M. Status epilepticus: clinical analysis of a treatment protocol based on midazolam and phenytoin. J Child Neurol. 2005;20:476-81..

Chamberlain JM, Altieri MA, Futterman C, Young GM, Ochsenschlager DW, Waisman Y. A prospective, randomized study comparing intramuscular midazolam with intravenous diazepam for the treatment of seizures in children. Pediatr Emerg Care 1997;13:92-94.

Chin RF, Neville BG, Scott RC. Meningitis is a common cause of convulsive status epilepticus with fever. Arch Dis Child. 2005;90:66-69.

Claassen. Treatment of refractory status epilepticus with pentobarbital, propofol, or midazolam: a systematic review. Epilepsia 2002;43:146-153.

Coulter DA. Chronic epileptogenic cellular alterations in the limbic system after status epilepticus. Epilepsia 1999;40(Suppl 1):S23-33; discussion S40-41.

Crawford TO, Mitchell WG, Fishman LS, Snodgrass SR. Very-high-dose phenobarbital for refractory status epilepticus in children. Neurology 1988;38:1035-1040.

Delorenzo RJ, Waterhouse EJ, Towne AR, Boggs JG, Ko D, DeLorenzo GA, Brown A, Garnett L. Persistent nonconvulsive status epilepticus after the control of convulsive status epilepticus. Epilepsia 1998;39:833-840.

Felmet K, Nguyen T, Clark RS, Orr D, Carcillo J. The FDA warning against prolonged sedation with propofol in children remains warranted. Pediatrics. 2003 Oct;112(4):1002-3; author reply 1002-3

Fisgin T, Gurer Y, Tezic T, Senbil N, Zorlu P, Okuyaz C, Akgun D. Effects of intranasal midazolam and rectal diazepam on acute convulsions in children: prospective randomized study. J Child Neurol.2002;17:123-126.

Gilbert DL, Gartside PS, Glauser TA. Efficacy and mortality in treatment of refractory generalized convulsive status epilepticus in children: a meta-analysis. J Child Neurol 1999;14:602-609.

Hanna JP, Ramundo ML. Rhabdomyolysis and hypoxia associated with prolonged propofol infusion in children. Neurology 1998;50:301-303.

Hirsch LJ, Claassen J. The current state of treatment of status epilepticus. Curr Neurol Neurosci Rep. 2002;2:345-356.

Holmes GL, Riviello JJ. Midazolam and pentobarbital for refractory status epilepticus. Pediatr Neurol 1999;20:259-264.

Igartua J, Silver P, Maytal J, Sagy M. Midazolam coma for refractory status epilepticus in children. Crit Care Med 1999;27:1982-1985.

Koul RL, Raj Aithala G, Chacko A, Joshi R, Seif Elbualy M. Continuous midazolam infusion as treatment of status epilepticus. Arch Dis Child 1997; 76:445-48.

Krumholz A. Epidemiology and evidence for morbidity of nonconvulsive status epilepticus. J Clin Neurophysiol 1999;16:312-322.

Lahat E, Goldman M, Barr J, Bistritzer T, Berkovitch M. Comparison of intranasal midazolam with intravenous diazepam for treating febrile seizures in children: prospective randomised study. BMJ 2000;321:83-86.

Lowenstein DH, Aminoff MJ, Simon RP.Barbiturate anesthesia in the treatment of status epilepticus: clinical experience with 14 patients. Neurology. 1988;38:395-400.

Lowenstein DH, Alldredge BK. Status epilepticus. N Engl J Med 1998;338:970-976.

Lowenstein DH, Bleck T, Macdonalds RL. It's time to revise the definition of status epilepticus. Epilepsia 1999;40:120-122.

Macdonald RL, Kapur J. Acute cellular alterations in the hippocampus after status epilepticus. Epilepsia 1999;40(Suppl 1):S9-20; discussion S21-22.

Maytal J, Alvarez LA, Elkin CM, Shinnar S. Low morbidity and mortality of status epilepticus in children. Pediatrics 1989;83:323-331.

McIntyre J, Robertson S, Norris E, Appleton R, Whitehouse WP, Phillips B, Martland T, Berry K, Collier J, Smith S, Choonara I. Safety and efficacy of buccal midazolam versus rectal diazepam for emergency treatment of seizures in children: a randomised controlled trial. Lancet 2005;366:205-10.

Nabbout R, Soufflet C, Plouin P, Dulac O. Pyridoxine dependent epilepsy: a suggestive electroclinical pattern. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed. 1999;81:F125-9.

Nevander G, Ingvar M, Auer R, Siesjo BK. Status epilepticus in well-oxygenated rats causes neuronal necrosis. Ann Neurol 1985;18:281-290.

Niermeijer JM, Uiterwaal CS, Van Donselaar CA. Propofol in status epilepticus: little evidence, many dangers? J Neurol. 2003;250:1237-240.
Novak G, Maytal J, Alshansky A, Ascher C. Neurology. Risk factors for status epilepticus in children with symptomatic epilepsy.
1997;49:533-537.

Perucca E, Gram L, Avanzini G, Dulac O. Antiepileptic drugs as a cause of worsening seizures. Epilepsia 1998;39:5-17.

Prasad A, Worrall BB, Bertraum EH, Bleck TP. Propofol and midazolam in the treatment of refractory status epilepticus. Epilepsia 2001;46:33-38.

Qureshi A, Wassmer E, Davies P, Berry K, Whitehouse WP. Comparative audit of intravenous lorazepam and diazepam in the emergency treatment of convulsive status epilepticus in children.Seizure. 2002;11:141-144.

Rainbow J, Browne GJ, Lam LT. Controlling seizures in the prehospital setting: diazepam or midazolam? J Paediatr Child Health. 2002;38:582-6.

Rivera R, Segnini M, Baltodano A, Perez V. Midazolam in the treatment of status epilepticus in children. Crit Care Med 1993;21:991-994.

Sahin M, Menache CC, Holmes GL, Riviello JJ. Outcome of severe refractory status epilepticus in children. Epilepsia 2001;42:1461-1467.

Scholtes FB, Renier WO, Meinardi H. Generalized convulsive status epilepticus: causes, therapy, and outcome in 346 patients. Epilepsia 1994;35:1104-12.

Scott RC, Besag FM, Neville BG. Intranasal midazolam for treating febrile seizures in children. Buccal midazolam should be preferred to nasal midazolam. Lancet 1999;353:623-624.

Shinnar S, Pellock JM, Moshe SL, Maytal J, O'Dell C, Driscoll SM, Alemany M, Newstein D, DeLorenzo RJ. In whom does status epilepticus occur: age-related differences in children. Epilepsia. 1997;38:907-914.

Shinnar S, Berg AT, Moshe SL and Shinnar R. How long do new-onset seizures in children last? Ann Neurol. 2001;49:659-64.

Shorvon S. The management of status epilepticus. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2001;70(suppl 2):ii22-ii27.

Shorvon S. Status epilepticus. Its clinical features and treatment in children and adults. Cambridge University Press, Cambridge, 1994.

Sillanpaä M, Shinnar S. Status epilepticus in a population-based cohort with childhood-onset epilepsy in Finland. Ann Neurol 2002;52:303-310.

Towne AR, DeLorenzo RJ. Use of intramuscular midazolam for status epilepticus. J Emerg Med. 1999;17:323-328.

Treiman DM. Therapy of status epilepticus in adults and children. Curr Opin Neurol 2001;14:203-210.

Treiman DM, Meyers PD, Walton NY, et al. A comparision of four treatments for generalized convulsive status epilepticus. Veterans Affairs Status Epilepticus Cooperative Study Group. N Engl J Med 1998;339:792-798.

Treiman DM, Walton NY, Collins JF and Point P. Treatments of status epilepticus if the first drug fails. Epilepsia 1999;40(suppl7):243.

Verity CM, Ross EM, Golding J. Outcome of childhood status epilepticus and lengthy febrile convulsions: Findings of national cohort study. BMJ 1993;307:225-228.

Walder B, Tramèr MR and Seeck, M. Seizure-like phenomena and propofol. A systematic review. Neurology 2002;58:1327-1332.

Bijlage 7. Screeningsprocedure epilepsiechirurgie

Voor het ondergaan van een screening voor epilepsiechirurgie dient de patiënt te worden verwezen naar de Landelijke Werkgroep voor Epilepsiechirurgie. Hieronder volgt de werkwijze van de Werkgroep.
Protocol 'Dutch Collaborative Epilepsy Surgery Program' voor prechirurgische evaluatie

Fase I: Niet-invasieve prechirurgische evaluatie
- Uitgebreide anamnese, neurologisch onderzoek.
- Neuropsychologisch onderzoek.
- Beeldvormend onderzoek (bij voorkeur MRI).
- Uitgebreid EEG-onderzoek, inclusief interictaal en ictaal EEG met speciale electroden en videomonitoring.
- Psychosociaal onderzoek.
- Psychiatrisch onderzoek (op indicatie).
- Magnetoencephalografie (op indicatie).

Fase II: Speciale onderzoekstechnieken (alleen op indicatie) en invasief prechirurgisch onderzoek
- WADA-test (injectie amobarbital a. carotis interna)
- PET (interictaal)
- SPECT (interictaal en ictaal)

Fase III: Operatie
- Resectie:
  - Lesionectomie
  - Selectieve amgydalohippocampectomie
  - Lobectomie
  - Hemispherectomie
- Callosotomie
- Multiple subpiale transecties.

Fase IV: Follow-up (ten minste 6 jaar)
- Neurologische toestand
- Neuropsychologische toestand
- Psychiatrische toestand
- Sociale status (opleiding, sociale contacten, werk)
- Kwaliteit van leven

Bijlage 8. Controlelijst begeleiding / informatie aan patiënt met epilepsie

Diagnose
- De diagnose is epilepsie.
- Wat is epilepsie?
- Wat is de oorzaak en wat is de prognose?
- Hoe de aanvallen verlopen of kunnen verlopen.
- De namen van de aanvallen en het epilepsiesyndroom van de patiënt.

Medicatie
- Overwegingen inzake wel of niet behandelen.
- Het doel van de voorgeschreven medicatie.
- Het belang van een goede therapietrouw.
- Welke bijwerkingen kunnen optreden?
- Welke interacties kunnen optreden (b.v. met de anticonceptiepil)?
- De naam en dosering van de voorgeschreven anti-epileptica.
- Wat hij/zij moet doen bij het missen van een dosis of bij braken na inname van medicatie.
- Welke voorzorgsmaatregelen eventueel nodig zijn bij een buitenlandse reis (waaronder de patiënt een brief meegeven waarin de generieke en eventueel de handelsnamen staan van de voorgeschreven anti-epileptica).

Leefregels, psychosociale gevolgen
- De meeste patiënten met epilepsie kunnen een normaal leven zonder (veel) beperkingen lijden.
- Bespreek in ieder geval: sport, werk, verkeer, sociale gevolgen en seksualiteit.
- Matig alcoholgebruik (2 glazen alcoholhoudende drank) is geen probleem.
- Een erg onregelmatig dag- en nachtritme of gebrek aan slaap kunnen aanvallen uitlokken.

Ouderschap
- Dat epilepsie op zich meestal geen consequenties heeft voor vruchtbaarheid.
- Dat zwangerschapswens ruim tevoren met de behandelaar dient te worden besproken .
- De consequenties van zwangerschap en anti-epilepticagebruik.
- Dat epilepsie (goed) ouderschap niet in de weg staat.

Volgende polibezoek
- Bij het volgende polibezoek komen aan de orde:
  - een overzicht van aanvallen (bij voorkeur middels een aanvalskalender);
  - bijwerkingen;
  - beperkingen;
  - verandering in algemene gezondheid, nieuwe co-medicatie;
  - alle medicijnen meenemen.

Overige informatie
- Dat er boekjes met informatie en videobanden verkrijgbaar zijn bij het NEF en EVN, zie www.epilepsie.nl.
- Dat er een patiëntenvereniging is: de Epilepsie Vereniging Nederland, zie www.epilepsievereniging.nl.
- Dat er wettelijke bepalingen zijn inzake de rijschiktheid bij epilepsie en de geschiktheid voor sommige functies.

Bijlage 9. Keuringseisen Centraal Bureau Rijbewijzen (CBR)

GROEP 1: A (motor), B (personenwagen), E bij B (kleine aanhangwagen)
Minimale vereiste duur van aanvalsvrijheid

- (Personen die voor hun werk veel rijden en bijvoorbeeld personen vervoeren (taxi) dienen gekeurd te worden volgens de criteria van groep 2).
- Na een éérste aanval: 6 maanden.
  Uitzondering:
  - Zonder duidelijke oorzaak en zonder epileptiforme EEG afwijkingen: 3 maanden.
  - Bij progressief neurologisch lijden: individueel beoordelen maar minimaal 6 maanden.
- Epilepsie (meer dan één aanval): 12 maanden.
  Uitzondering:
  - Aanvallen zonder invloed op het rijgedrag (myoclonieën, eenvoudige partiële aanvallen) en zonder andere aanvallen in de anamnese: 3 maanden afwachten of er geen andere aanvallen bij komen dan eventueel rijgeschikt.
  - In het laatste jaar alleen aanvallen in de slaap: rijgeschikt.
  - Interval tussen de laatste 2 aanvallen groter dan 2 jaar: beoordelen als eerste aanval.
  - Bij progressief neurologisch lijden: individueel beoordelen maar minimaal 12 maanden aanvalsvrij.
- Medicijnen staken:
  - Staken binnen 3 jaar na laatste aanval: rijverbod gedurende het staken plus 3 maanden erna.
  - Langer dan 3 jaar na laatste aanval: geen rijverbod ook niet gedurende het staken.
- Medicijnen wijzigen:
  - Rijverbod van 0 tot maximaal 3 maanden, afhankelijk van het oordeel van de behandelende arts.
- Recidief tijdens staken of wijzigen: na hervatting van oorspronkelijke medicatie rijverbod 0 tot 3 maanden.

Geldigheidsduur van het rijbewijs: eerste rijbewijs 1 jaar, daarna respectievelijk 3 en 5 jaar en tot het zeventigste jaar.

GROEP 2: C (vrachtwagen) D (bus) E (grote aanhanger)

- Eérste aanval na het vierde levensjaar: blijvend rij-ongeschikt.
  Uitzondering:
  - Eén epileptische aanval zonder duidelijke oorzaak, geen medicatie, 2 jaar aanvalsvrij; geen epileptiforme EEG afwijkingen in standaard-, slaaponthoudings- en slaap-EEG ten tijde van de keuring.
- Laatste epilepsie aanval voor het vijfde levensjaar: rijgeschikt.
- Bij epilepsie (meer dan één aanval) ook na het vierde jaar: blijvend rijongeschikt.
  Uitzondering:
  - 5 jaar aanvalsvrij zonder medicatie en zonder epileptiforme EEG afwijkingen (standaard-, slaaponthoudings- en slaap EEG) ten tijde van de keuring.

Geldigheidsduur van het rijbewijs: eerste rijbewijs 1 jaar, daarna 3 en daarna telkens 5 jaar.

Adressenlijst

Epilepsiecentra

Stichting Epilepsie Instellingen Nederland, locatie Heemstede
Achterweg 5, 2103 SW HEEMSTEDE
tel 023 558 80 00

Stichting Epilepsie Instellingen Nederland, locatie Heemstaete
Dr. Denekampweg 20, 8025 BV ZWOLLE
tel 038 455 71 71

Epilepsiecentrum Kempenhaeghe
Sterkselseweg 65, 5591 VE HEEZE
tel 040 227 90 22

Hans Berger Kliniek
Muldersteeg 6, 4901 ZG OOSTERHOUT
tel 0162 48 18 00

Poliklinieken voor epilepsie

Polikliniek voor epilepsie
Lucien Gaudinstraat 66-68, 1034 WB AMSTERDAM
tel 020 493 60 30

Polikliniek voor epilepsie
Stationsplein West 30, 6811 KM ARNHEM
tel 026 443 62 07

Polikliniek voor epilepsie
Hans Berger Kliniek
Muldersteeg 6, 4901 ZG OOSTERHOUT
tel 0162 48 18 00

Polikliniek voor mensen met een (verstandelijke) handicap
Spieringweg 801, 2142 ED CRUQUIUS
tel 023 558 89 61

Polikliniek voor epilepsie
M.H. Tromplaan 8a, 7511 JK ENSCHEDE
tel 053 431 53 26

Polikliniek voor epilepsie
Oosterschelde Ziekenhuis
's Gravenpolderseweg 114, 4462 RA GOES
tel 0113 23 48 88

Polikliniek voor epilepsie
Scheveningseweg 58, 2517 KW DEN HAAG
tel 070 350 61 55

Polikliniek voor epilepsie
Gorechtkade 8, 9713 CA GRONINGEN
tel 050 312 68 38

Polikliniek voor epilepsie
Stichting Epilepsie Instellingen Nederland
Achterweg 5, 2103 SW HEEMSTEDE
tel 023 558 89 40

Polikliniek voor epilepsie
Epilepsiecentrum Kempenhaeghe
Sterkselseweg 65, 5591 VE HEEZE
tel 040 227 90 22

Polikliniek voor epilepsie
Oostergoweg 1, 8911 MA LEEUWARDEN
tel 058 212 89 81

Polikliniek voor epilepsie
Canisius Wilhelmina Ziekenhuis
Weg door Jonkerbos 100, 6532 SZ NIJMEGEN
tel 024 365 82 10

Polikliniek voor epilepsie
Westblaak 102, 3012 KM ROTTERDAM
tel 010 411 64 44

Polikliniek voor epilepsie
Medisch Centrum Rijnmond-Zuid, Lokatie Clara
Olympiaweg 350, 3078 HT ROTTERDAM
tel 010 291 21 55

Polikliniek voor epilepsie
Maasland Ziekenhuis
Walramstraat 23, 6131 BK SITTARD
tel 046 452 66 73

Polikliniek voor epilepsie
Ziekenhuis Zeeuws Vlaanderen
Wielingenlaan 2, 4535 PA TERNEUZEN
tel 0115 68 86 00

Polikliniek voor epilepsie
Stadhouderslaan 43, 3583 JC UTRECHT
tel 030 254 22 33

Polikliniek voor epilepsie
Dr. Denekampweg 20, 8025 BV ZWOLLE
tel 038 455 71 95

Scholen voor kinderen met epilepsie

De Berkenschutse
Sterkselseweg 65, 5591 VE HEEZE
tel 040 227 93 00

De Waterlelie
Spieringweg 801, 2142 ED CRUQUIUS
tel 023 548 33 33

Epilepsiechirurgie

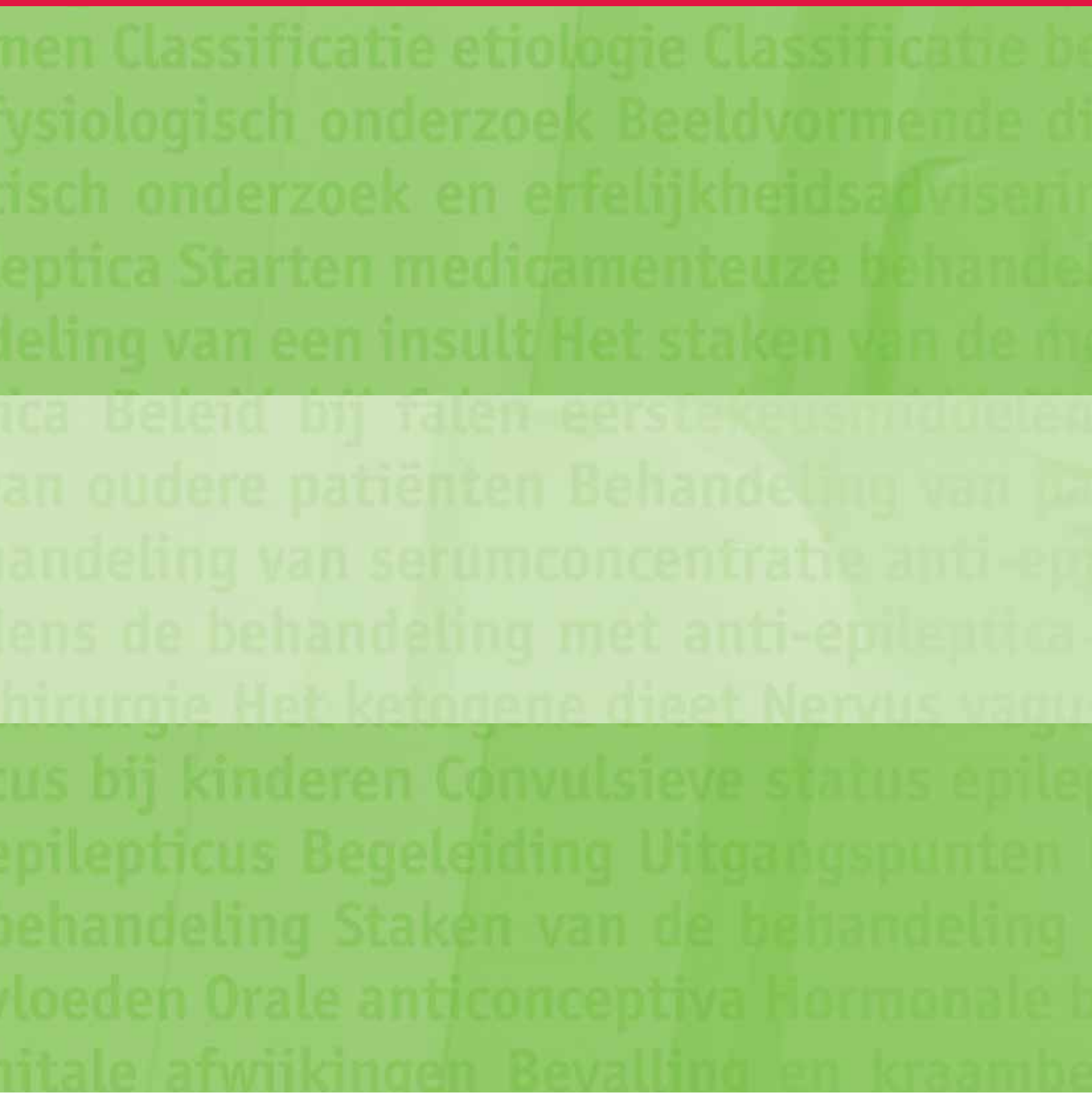
Werkgroep Functionele Neurochirurgie
Universitair Medisch Centrum UTRECHT
Hpnr: G.03.124
Postbus 85090, 3508 AB Utrecht
tel 030 250 79 77

Patiëntenbelangenorganisatie

Epilepsie Vereniging Nederland
Stationsweg 64, 6711 PT EDE
tel 0318 67 27 72
advieslijn 0318 67 27 77
www.epilepsievereniging.nl

Fondswervende organisatie

Nationaal Epilepsie Fonds
De Molen 35, 3994 DA HOUTEN
tel 030 63 440 63
Epilepsie Infolijn 0900 821 24 11 (10 cent per minuut)
www.epilepsie.nl



Nederlandse Liga tegen Epilepsie

Nationaal Epilepsie Fonds