

Richtlijn Epilepsie geactualiseerd: 4 geüpdatete modules

Epilepsy guidelines updated: 4 updated modules

prof. dr. H.J.M. Majoie^{1,3,4,5}, dr. T.H.P. Draak², dr. R.H.C. Lazeron^{1,3,4,6}, dr. J.H van Tuijl^{1,7}, dr. P. Klarenbeek²

SAMENVATTING

Epilepsie is een veelvoorkomende aandoening. De ontwikkelingen op diagnostisch en behandelgebied zijn talrijk. Om kwaliteit van zorg in dit veranderende spectrum te borgen, zijn op de actualiteit gebaseerde richtlijnen nodig. De richtlijn Epilepsie bestaat uit 26 modules. Op 4 oktober 2023 zijn de geactualiseerde modules van deze richtlijn online beschikbaar gekomen. In dit artikel wordt beschreven wat er nieuw is ten opzichte van de vorige versie van de richtlijn, en wat de consequenties zijn voor de dagelijkse praktijk.

(TIJDSCHR NEUROL NEUROCHIR 2023;124(8):340-4)

SUMMARY

Epilepsy is a common condition. The developments in diagnostics and treatment are numerous. To guarantee quality of care in this changing spectrum, guidelines based on new scientific evidence are needed. The guideline Epilepsy consists of 26 modules. The updated modules of this guideline became available online on October 4, 2023. We describe what is new compared to the previous guideline version and what the consequences are for daily practice.

INLEIDING

Epilepsie is de vierde meest voorkomende chronische neurologische aandoening van de hersenen en treft ongeveer 4-10 per 1.000 mensen wereldwijd. Het is goed voor 0,5% van de wereldwijde ziektelast.¹ Bij een deel van de mensen die ermee belast zijn, ontwikkelt epilepsie zich tot een chronische aandoening.² Gelukkig is er de laatste

decennia veel veranderd en zijn er talrijke diagnostische en behandelinnovaties beschikbaar gekomen die gepersonaliseerde zorg mogelijk (gaan) maken.

In het zich snel uitbreidende spectrum aan mogelijkheden en de daaraan verbonden wetenschappelijke bewijzen is het vrijwel onmogelijk voor de individuele behandelaar om die bewijzen goed te wegen en te vertalen naar – voor

¹neuroloog, ²neuroloog/kinderneuroloog, afdeling Neurologie, Zuyderland Medisch Centrum, Heerlen, ³Academisch Centrum voor Epileptologie, Kempenhaeghe, ⁴afdeling Neurologie, Maastricht UMC+, School of Mental Health & Neuroscience, Maastricht UMC+, ⁵School of Health Professions Education, Maastricht UMC+, ⁶Technische Universiteit Eindhoven, Electrical Engineering, Signal Processing Systems, ⁷afdeling Neurologie, Elisabeth-Tweesteden Ziekenhuis, Tilburg.

Correspondentie graag richten aan: mw. prof. dr. H.J.M. Majoie, Kempenhaeghe, Postbus 61, 5590 AB Heeze, tel.: 06 23 47 90 85, e-mailadres: majoiem@kempenhaeghe.nl

Belangenconflict/financiële ondersteuning: M. Majoie: Lopende onderzoeks- en zorginnovatieprojecten (anders dan 'contract research') worden gefinancierd uit ZonMw, Nationaal Epilepsiefonds/EpilepsieNL, Stichting Vrienden van Kempenhaeghe, Erasmus+ en SKMS. Daarnaast wordt vanuit Kempenhaeghe deelgenomen aan 'contract research' met betrekking tot nieuwe geneesmiddelen (vergoeding aan stichting Kempenhaeghe volgens geldende wet- en regelgeving) vanuit alle voor epilepsie relevante geneesmiddelenindustrieën. Incidenteel financiële ondersteuning aan stichting Kempenhaeghe voor organisatie van refereravonden en workshops/symposia (volgens geldende wet- en regelgeving). R.H.C. Lazeron: Lid van het TeleEpilepsie-consortium. Met dit consortium is een aanvalsdetector ontwikkeld, de Nightwatch®, die door LivAssured geproduceerd wordt. Geen financieel belang in dit bedrijf, maar van eventueel toekomstige winsten van LivAssured vloeit een klein percentage terug naar het consortium voor epilepsie-onderzoek. Overige auteurs geen gemeld.

Trefwoorden: aanvalsdetectie, anti-aanvalsmedicatie, behandeling, beroerte, cannabidiol, diagnostiek, epilepsie, richtlijn.

Keywords: anti-seizure medication (ASM), cannabidiol, diagnostics, epilepsy, guidelines, seizure detection, stroke, treatment.

ONTVANGEN 17 OKTOBER 2023, GEACCEPTEERD 9 NOVEMBER 2023.

de patiënten en voor de samenleving – relevante adviezen. Richtlijnen bieden hierin uitkomst. Zij zijn bedoeld als leidraad voor verschillende besluitvormingsprocessen en hebben daarmee een grote invloed op de kwaliteit en kosteneffectiviteit van de zorg.

De richtlijn Epilepsie is modulair van opbouw en bestaat uit 26 modules.³ Elk jaar worden 4-5 modules en/of sub-modules geactualiseerd. Afgelopen jaar waren dit de modules:

- welke anti-aanvalsmedicatie bij aanvallen met een gegeneraliseerd begin;
- welke anti-aanvalsmedicatie bij epilepsie na een beroerte;
- aanvalsdetectie;
- cannabidiol.

In de navolgende paragrafen wordt toegelicht wat er veranderd is ten opzichte van de vorige richtlijnversie en wat die veranderingen betekenen voor de algemene praktijk.

WELKE ANTI-AANVALSMEDICATIE BIJ AANVALLEN MET EEN GEGENERALISEERD BEGIN

De belangrijkste wijziging in de aanbevelingen van deze module is dat nu expliciet onderscheid wordt gemaakt in de behandeling met monotherapie en de adjuvante behandeling bij falen van monotherapie. In eerdere versies van de richtlijn werd dit onderscheid nog niet duidelijk gemaakt. De studies waarin monotherapie wordt onderzocht verschillen echter duidelijk van studies naar adjuvante behandeling wat betreft populatie en methode. Ook in de klinische praktijk spelen andere overwegingen mee bij het starten van een middel in monotherapie dan bij adjuvante behandeling. Het is dus goed dat dit onderscheid nu ook terugkomt in de aanbevelingen van de richtlijn.

De nieuwe aanbevelingen voor monotherapie bij epileptische aanvallen met een gegeneraliseerd begin luiden:

- Geef bij epileptische aanvallen met een gegeneraliseerd begin lamotrigine, levetiracetam of valproaat (alfabetische volgorde) als monotherapie.
- Wees voorzichtig met lamotrigine bij epileptische aanvallen met een gegeneraliseerd begin met myoklonieën, omdat dit middel kan zorgen voor een toename van myoklonieën.
- Geef meisjes en vrouwelijke patiënten in de vruchtbare levensfase geen valproaat. Overweeg valproaat alleen als andere middelen niet geschikt of niet effectief zijn en zorg dan voor adequate zwangerschapspreventie/anti-conceptie. Een uitzondering kan worden gemaakt voor

meisjes bij wie de verwachting is dat de epilepsie in remissie zal gaan en valproaat gestaakt kan worden voor de puberteit.

Voor het beantwoorden van de vraag welke anti-aanvalsmedicatie het meest geschikt is als monotherapie bij patiënten met aanvallen met een gegeneraliseerd begin is gebruikgemaakt van de Cochrane-review van Nevitt et al. uit 2022.⁴ In deze review werden studies met de volgende middelen geïncludeerd: carbamazepine, fenobarbital, fenytoïne, gabapentine, lacosamide, lamotrigine, levetiracetam, oxcarbazepine, topiramaat en valproaat. Er was geen significant of klinisch relevant verschil tussen de verschillende middelen op de uitkomstmaten die de effectiviteit beoordeelden (tijd tot bereiken 6 en 12 maanden aanvalsvrijheid). Als wordt gekeken naar de retentietijd, dan geldt dat deze voor valproaat, lamotrigine en levetiracetam het best was. De retentietijd is de tijd dat een patiënt het voorgeschreven middel blijft gebruiken en kan dus worden gezien als een samengestelde maat waarin zowel de effectiviteit als de bijwerkingen van een middel worden meegewogen. Iemand kan immers stoppen omdat het middel onvoldoende effectief is of omdat het middel onacceptabele bijwerkingen heeft.

De betere retentietijd voor valproaat, lamotrigine en levetiracetam is de reden deze middelen aan te bevelen als eerstekeusmiddel voor epilepsie met een gegeneraliseerd begin. Deze aanbeveling komt overeen met de eerdere versie van de richtlijn.

De aanbevelingen over de behandeling van epileptische aanvallen met een gegeneraliseerd begin met myoklonieën is gelijk gebleven. Ook de aanbeveling over het gebruik van valproaat bij meisjes en vrouwelijke patiënten in de vruchtbare levensfase is in essentie onveranderd. Er is een passage toegevoegd met de uitzondering wanneer valproaat wel kan worden overwogen bij deze patiënten, zodat de aanbeveling nog beter aansluit bij het advies van de werkgroep van de International League Against Epilepsy (ILAE) uit 2015.⁵

De aanbevelingen voor adjuvante behandeling bij falen van monotherapie bij aanvallen met een gegeneraliseerd begin zijn gebaseerd op een netwerkmeta-analyse, uitgevoerd door de auteurs van de NICE-guideline (National Institute for Health and Care Excellence).⁶ In deze netwerkmeta-analyse zijn studies opgenomen waarin anti-aanvalsmedicijnen zijn vergeleken met placebo als adjuvante behandeling bij medicatieresistente epileptische aanvallen. De volgende middelen werden geïncludeerd: brivaracetam, lacosamide, lamotrigine, levetiracetam, topiramaat en perampanel. Al deze middelen waren ten

TABEL 1. Relevante interacties tussen anti-aanvalsmedicatie en medicatie die wordt gebruikt ter secundaire preventie bij patiënten die een beroerte hebben doorgemaakt.¹⁰

Interacties met bloedverdunners

- Door valproaat kan de werking van **acetylsalicylzuur** en **anticoagulantia** worden versterkt.
- Gelijktijdig gebruik van **apixaban** met sterke CYP3A4- én Pgp-inductoren (zoals carbamazepine, fenobarbital of fenytoïne) kan leiden tot lagere plasmaconcentraties van apixaban.
- Er is melding gedaan dat levetiracetam de plasmaspiegel van **rivaroxaban** kan verlagen.
- Gelijktijdig gebruik van **rivaroxaban** met sterke CYP3A4-inductoren (bijvoorbeeld carbamazepine, fenytoïne of fenobarbital) kan leiden tot lagere plasmaconcentraties van rivaroxaban.
- Mogelijk stijgen de serumspiegels van fenytoïne door gelijktijdig gebruik met **acenocoumarol**.
- De werking van **vitamine K-antagonisten** kan worden versterkt door valproaat.
- De werking van **vitamine K-antagonisten** kan worden verzwakt door onder andere inductoren van CYP2C9 of CYP2C19 (carbamazepine, barbituraten).

Interacties met cholesterolverlagende middelen

Bij combinatie met sterke CYP3A4-inductoren, zoals carbamazepine, moet rekening worden gehouden met een verlaagde **atorvastatine**-spiegel.

Interacties met bloeddrukverlagende middelen

Bij patiënten die worden behandeld met carbamazepine of oxcarbazepine en met natriumwaarden-verlagende middelen (bijvoorbeeld **diuretica**) is er een verhoogd risico op hyponatriëmie.

Interacties bij patiënten met tevens cardiaal lijden*

- Bij het gebruik van **lacosamide** is voorzichtigheid geboden bij patiënten met geleidingsproblemen, een ernstige hartaandoening (zoals een voorgeschiedenis van myocardinfarct, hartfalen, structurele hartaandoening of natriumkanalopathieën) en bij ouderen (vanwege het PQ-verlengend effect). Overweeg het maken van een ECG vóór verhoging van de dosering >400 mg/dag en nadat naar een 'steady-state' is getitreerd.
- Bij **lamotrigine** is voorzichtigheid geboden bij hartziekten zoals hartfalen, ischemische hartziekte, hartblok, ventriculaire aritmieën, het Brugada-syndroom of andere kanalopathieën. Lamotrigine gedraagt zich als een zwak klasse 1B-antiaritmicum; aritmogene ST-T-afwijkingen en Brugada-ECG zijn bij gebruik van lamotrigine gemeld. Overweeg overleg met een cardioloog vóór de start van lamotrigine bij patiënten met hartziekten.

*Ook bij gebruik van andere anti-aanvalsmedicatie (met name klassieke natriumkanalblockers) kan voorzichtigheid geboden zijn bij patiënten met cardiaal lijden. In deze tabel worden enkel de waarschuwingen voor de eerstekeusmiddelen bij epilepsie met een focaal begin besproken. Voor de overige middelen verwijzen wij naar het Farmacotherapeutisch Kompas.

opzichte van placebo effectief op de uitkomstmaat >50% aanvalsreductie (lage bewijskracht). Het was niet mogelijk voor de richtlijnwerkgroep om een uitspraak te doen welk van deze middelen de voorkeur heeft als adjuvans bij falen van monotherapie. Clobazam was niet opgenomen in de beschreven netwerkmeta-analyse, maar is toegevoegd aan de mogelijke adjuvante middelen, omdat dit middel zijn waarde in de klinische praktijk heeft bewezen.

De aanbeveling voor adjuvante behandeling bij falen van monotherapie bij aanvallen met een gegeneraliseerd begin luidt:

- Kies als adjuvante behandeling bij patiënten met epileptische aanvallen met een gegeneraliseerd begin bij voorkeur een van de volgende middelen (alfabetische volgorde): brivaracetam, clobazam, lacosamide, lamotrigine, levetiracetam, perampanel, topiramaat of valproaat.
- Geef bij voorkeur geen carbamazepine, gabapentine, oxcarbazepine, fenytoïne of pregabaline als adjuvante behandeling bij patiënten met epileptische aanvallen

met een gegeneraliseerd begin, omdat deze middelen myoklone of absence-aanvallen kunnen verergeren.

WELKE ANTI-AANVALSMEDICATIE BIJ EPILEPSIE NA EEN BEROERTE

Hoewel een groot deel van de epilepsie die ontstaat op de volwassen leeftijd een vasculaire etiologie heeft, wordt er opvallend weinig onderzoek verricht naar de keuze van anti-aanvalsmedicijnen in deze specifieke patiëntenpopulatie. Bij de laatste update uit 2020 van de module Welke anti-aanvalsmedicatie bij epilepsie na een beroerte werden 5 studies beschreven, waarvan slechts 2 studies waarin een vergelijking werd gemaakt tussen 2 anti-aanvalsmedicijnen. Gilad et al. vergeleken carbamazepine en lamotrigine en Consoli et al. vergeleken carbamazepine en levetiracetam.^{7,8}

Bij de literatuurselectie voor de hernieuwde richtlijn kon slechts 1 extra studie worden geselecteerd. Dit betreft de studie van Larsson et al.⁹ In deze studie worden 6 anti-aanvalsmedicijnen vergeleken op basis van de zogenoemde

retentieratio. Deze uitkomstmaat geeft het percentage patiënten weer dat 5 jaar na het starten van een anti-aanvalsmedicijn dit middel nog gebruikt. De retentieratio was het hoogste voor lamotrigine (75%), gevolgd door levetiracetam (69%).

Gezien het beperkte aanbod van studies kunnen er geen robuuste aanbevelingen worden gedaan voor de behandeling van epilepsie na een beroerte. De aanbevelingen zoals deze worden gegeven voor behandeling van epileptische aanvallen met een focaal begin worden daarom gevolgd.

In de hernieuwde versie wordt een voorkeur aangegeven voor behandeling met lamotrigine. Lacosamide en levetiracetam zijn alternatieven als hiervoor aanleiding is op grond van bijwerkingenprofiel, aanvalsfrequentie, comorbiditeit, comedicatie, leeftijd, geslacht, leefpatroon of het gebruiksgemak.

Aan de module is een overzicht toegevoegd van de relevante interacties met medicatie die ter secundaire preventie wordt gebruikt bij patiënten die een beroerte hebben door gemaakt (zie *Tabel 1* op pagina 342).

AANVALSDETECTIE

De module Aanvalsdetectie is in de hernieuwde richtlijn Epilepsie aangepast op basis van verdere literatuur met vooral uitgebreidere ondersteuning van de conclusies die ook in de eerdere versie aanwezig waren. Hiermee zijn we gekomen tot meer robuustere aanbevelingen. Doel is om het risico op complicaties, inclusief SUDEP, zo klein mogelijk te maken door de omgeving van de patiënt te waarschuwen bij een aanval. Daarnaast kan de registratie van aanvallen ook helpen bij betere instelling van de behandeling. Het wordt door de hernieuwde module dus nog duidelijker wanneer aanvalsdetectie moet worden overwogen, en welke apparatuur per geval voor de hand ligt.

De hernieuwde aanbevelingen luiden:

- Overweeg het gebruik van aanvalsdetectieapparatuur bij patiënten met epilepsie van 4 jaar en ouder met tonisch-clonische aanvallen of andere aanvallen met veel motorische verschijnselen en risico's op aanval complicaties. Aanvalsdetectie heeft vooral een aanvullende waarde als deze aanvallen nu soms gemist worden. Deze leeftijdsgrens wordt gegeven gezien het ontbreken van literatuur over patiënten jonger dan 4 jaar.
- Adviseer het gebruik indien er één of meer nachtelijke tonisch-clonische aanvallen per maand optreden als deze (deels) gemist worden, behalve als er praktische bezwaren of andere nadelen zijn.
- Maak de keuze voor wel of geen aanvalsdetectie in overleg met de patiënt en/of zijn of haar familie of verzorgers,

waarbij de voor- en nadelen en de doelen van aanvalsdetectie dienen te worden gesproken. Neem hierin ook de haalbaarheid van de opvolging van alarmen mee.

- Stem het type aanvalsdetectie zo goed mogelijk af op de specifieke patiënt (situatie). Overweeg bij nachtelijke aanvallen de NightWatch of Epicare Free of Mobile. Overweeg bij aanvallen overdag de Epicare Free of Mobile.
- Bij wens voor aanvalsdetectie overweeg verwijzing naar een van de epilepsiecentra (SEIN of Kempenhaeghe). Zij kunnen inventariseren of er mogelijk bruikbare methoden zijn bij die specifieke patiënt, en indien dit het geval is, kan de beste methode worden onderzocht.

CANNABIDIOL

De module Cannabidiol is geschreven om neurologen te ondersteunen en te informeren over de indicaties voor cannabidiol bij epilepsie. Het is een vraag die geregeld in de spreekkamer gesteld wordt door patiënten (of ouders van jonge patiënten).

De hernieuwde aanbeveling is dat het maar voor een zeer beperkte doelgroep geïndiceerd is, namelijk als 'add-on' samen met clobazam bij patiënten vanaf 2 jaar met therapieresistente epilepsie bij het syndroom van Dravet, het syndroom van Lennox-Gastaut of therapieresistente epilepsie bij tubereuze sclerose complex.

Tevens is onderzoek verricht naar het gelijktijdig gebruik van clobazam. Hieruit is gebleken dat bij gelijktijdig gebruik er een aanzienlijke stijging kan optreden van een actieve metabooliet van clobazam (N-desmethylclobazam). In de groep met gelijktijdig clobazamgebruik bleek een groter positief effect op de aanvalsreductie, maar er was ook een positief effect bij de groep zonder clobazamgebruik. In de groep met gelijktijdig gebruik van clobazam werden meer bijwerkingen gezien, zoals somnolentie.

Er is momenteel onvoldoende (degelijk) wetenschappelijk bewijs om in de landelijke richtlijn andere indicaties op te nemen voor het voorschrijven van cannabidiol. De bovengenoemde aanbevelingen zijn gebaseerd op Epidyolex®, een door een farmaceut geproduceerd plantaardig preparaat van puur cannabidiol. Cannabidiolpreparaten van andere leveranciers kunnen mogelijk van samenstelling verschillen.

Ten tijde van het schrijven van de module was er een positief advies afgegeven door Zorginstituut Nederland voor de indicatie bij patiënten met het syndroom van Dravet en Lennox-Gastaut (onder bepaalde voorwaarden). Dit advies is nog niet afgegeven voor patiënten met tubereuze sclerose complex.

De daadwerkelijke implementatie van dit advies moet nog worden doorgevoerd en zal dus relevant zijn voor de vergoeding van dit medicijn.

AANWIJZINGEN VOOR DE PRAKTIJK

- 1** Bij de behandeling van epilepsie met een gegeneraliseerd begin blijven valproaat, lamotrigine en levetiracetam ook in de gereviseerde richtlijnmodule eerstekeusmiddelen. Voor de adjuvante behandeling bij medicatieresistente epilepsie zijn meer middelen beschikbaar.
- 2** Geef meisjes en vrouwen in de vruchtbare levensfase in principe geen valproaat.
- 3** Voor patiënten met epileptische aanvallen na een beroerte gelden dezelfde adviezen rondom anti-aanvalsmiddelen als voor patiënten met epileptische aanvallen met een focaal begin:
 - Geef bij voorkeur lamotrigine als monotherapie bij patiënten met laat symptomatische epileptische aanvallen na een beroerte.
 - Overweeg lacosamide en levetiracetam (alfabetische volgorde) als alternatieven als hiervoor aanleiding is op grond van bijwerkingenprofiel, aanvalsfrequentie, comorbiditeit, interacties met comedicatie, leeftijd, geslacht, leefpatroon of het gebruiksgemak.
- 4** Overweeg in ieder geval het gebruik van aanvalsdetectieapparatuur bij patiënten met epilepsie van 4 jaar en ouder met tonisch-clonische aanvallen of andere aanvallen met veel motorische verschijnselen en risico's op aanvalscapacities.
- 5** De indicaties voor het gebruik van cannabidiol zijn beperkt tot 'add-on'-therapie bij enkele specifieke therapieresistente epilepsiesyndromen.

Ten slotte is het goed om patiënten te informeren over de risico's van het op eigen initiatief gebruiken van cannabispreparaten. Preparaten met hogere THC-waarden en synthetische vormen kunnen namelijk een proconvulsief effect hebben.

CONCLUSIE

Richtlijnen bieden digitale beslissondersteuning, waarmee het mogelijk is om de meest recente beschikbare kennis te vertalen naar de praktijk van alle dag, geplaatst in de juiste context en met medenemen van de voorkeuren van de patiënt. De modulaire opbouw van de richtlijn Epilepsie vergemakkelijkt het actualisatieproces. Hierdoor is het mogelijk om de kwaliteit van nieuwe ontwikkelingen binnen de epilepsiezorg snel te toetsen en te vertalen naar aanwijzingen voor de praktijk.

REFERENTIES

1. World Health Organization. Epilepsy. 2019. Te raadplegen op: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/epilepsy> .
2. Kwan P, Sander J. The natural history of epilepsy: an epidemiological view. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2004;75:1376-81.
3. Richtlijn Epilepsie. 2023. Te raadplegen op: https://richtlijndatabase.nl/richtlijn/epilepsie/startpagina_-_cluster_epilepsie.html .
4. Nevitt SJ, Sudell M, Cividini S, et al. Antiepileptic drug monotherapy for epilepsy: a network meta-analysis of individual participant data. *Cochrane Database Syst Rev* 2022;4:CD011412.
5. Tomson T, Marson A, Boon P, et al. Valproate in the treatment of epilepsy in girls and women of childbearing potential. *Epilepsia* 2015;56:1006-19.
6. National Institute for Health and Care Excellence. Epilepsies in children, young people and adults (NICE guideline NG217). 2022. Te raadplegen op: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng217/evidence/f-addon-therapy-for-generalised-tonicclonic-and-focal-onset-seizures-pdf-398366282815> .
7. Gilad R, Sadeh M, Rapoport A, et al. Monotherapy of lamotrigine versus carbamazepine in patients with poststroke seizure. *Clin Neuropharmacol* 2007;30:189-95.
8. Consoli D, Bosco D, Postorino R, et al. Levetiracetam versus carbamazepine in patients with late poststroke seizures: a multicenter prospective randomized open-label study (EpiC Project). *Cerebrovasc Dis* 2012;34:282-9.
9. Larsson D, Asberg S, Kumlien E, et al. Retention rate of first antiepileptic drug in poststroke epilepsy: A nationwide study. *Seizure* 2019;64:29-33.
10. Farmacotherapeutisch Kompas. 2023. Te raadplegen op: <https://www.farmacotherapeutischkompas.nl/> .