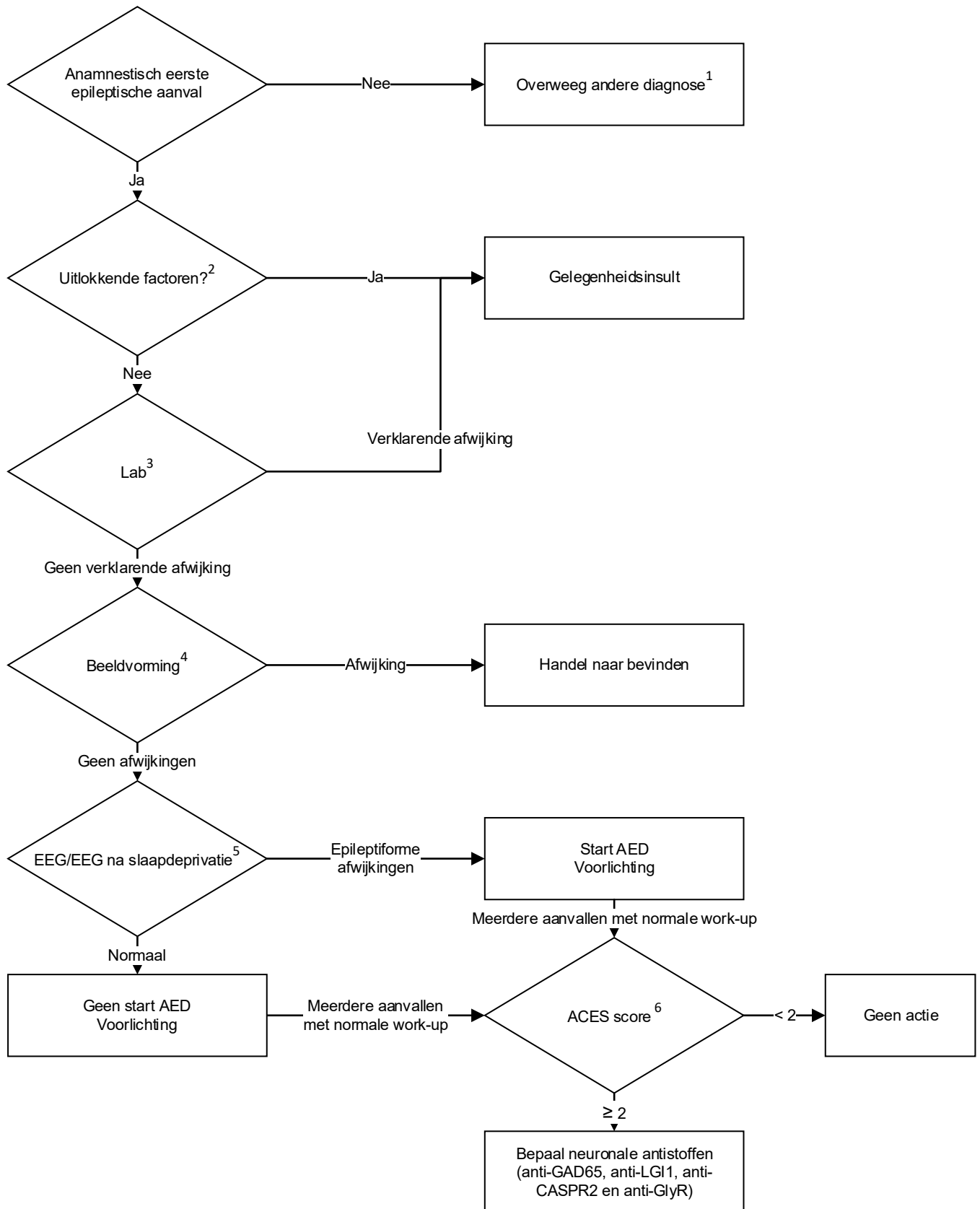


## Flowchart Diagnostiek



Disclaimer

1 januari 2015

De Richtlijnen van de afdeling Neurologie Erasmus MC zijn met zorg samengesteld op basis van de stand van de wetenschap ten tijde van het vaststellen van de Richtlijn. Deze Richtlijnen zijn bedoeld voor medici. Een Richtlijn moet worden gezien als aanbeveling, waarvan indien daar goede argumenten voor zijn kan worden afgeweken. Mede omdat wetenschappelijke inzichten zich ontwikkelen en kunnen wijzigen, aanvaarden zowel de afdeling Neurologie als de individuele opstellers van de Richtlijnen geen enkele aansprakelijkheid voor onverhoopte onvolkomenheden in de Richtlijnen, of eventuele gevolgen daarvan. De richtlijnen commissie stelt zich open voor attendering op (vermeende) onvolkomenheden in de opmaak of inhoud van de richtlijnen

## 1. Differentiaaldiagnose

Belangrijke differentiaal diagnostische overwegingen zijn: cardiale syncope, hypoglycemie, reflex syncope, orthostatische hypotensie, kataplexie of functionele aanvallen. Voor een uitgebreide bespreking van de differentiaal diagnose verwijzen we naar de richtlijn 'wegrakingen'.

Tabel 1: Kenmerken epilepsie en van de belangrijkste differentiaal diagnostische overwegingen<sup>1,2</sup>

	Epileptische aanval	Reflex syncope	Orthostatische syncope	Cardiale syncope	Functioneel (PNEA)	Hyperventilatie of paniek
Achtergrond patiënt	Bekend hersenletsel Alcohol of drugs abusius, Familie anamnese	Antihypertensiva of antidepressiva	Antihypertensiva of antidepressiva	Bekende hartafwijking Ritmestoornis	Vrouw Psychiatrisch verleden	Angststoornis
Uitlokkende factor	Slaapdeprivatie Alcohol onttrekking Lichtflitsen	Houding, mictie, pijn, na maaltijd of hoofdbeweging	Lang staan	Inspanning, schrik, plots geluid	Stress, sociale omstandigheden	Sociale omstandigheden
Prodroom/aura	Seconden, stereotiepe gewaarwordingen	Zwart voor de ogen, wazig zien, oorsuizen, licht in het hoofd	Pijn in nek of schouders	Palpataties	Variabel	Angst, derealisatie, tintelingen, ademnood
Aanvals-karakteristieken	Trekkingen, tonische fase, automatismen, cyanose, tijdstip gerelateerd aan slaap-waak	Bleek Kortdurende trekkingen (< 10 of < 15 sec) of verstijving	Bleek Kortdurende trekkingen (< 10 of < 15 sec) of verstijving	Bleek Kortdurende trekkingen of verstijving	Kan lijken op insult, maar vaak wilde hoofd- of heupbewegingen, dichtknijpen van ogen Vaak ook langere duur Aanval kan worden doorbroken	Onrust Snel ademen Tintelingen of stijfheid van handen
Postictale fase	Laterale tongbeet Postictale parese Spierpijn Sufheid	Lusteloos, helder	Helder	Lusteloos, cardiale klachten	Variabel	

NB letsel of incontinentie discrimineert niet goed tussen epileptische aanval, syncope en psychogene, niet-epileptische aanval (PNEA).

## 2. Anamnese

Bij de anamnese is het belangrijk om uitlokkende factoren voor een epileptisch insult en zaken die informatie geven over het type aanval en etiologie goed uit te vragen. Vraag naar:

- Uitlokkende factoren voor een epileptisch insult
  - Voorafgaande tekenen van infectie
  - Gebruik van drugs, alcohol of medicatie die een epileptisch insult kan uitlokken
  - Slaapdeprivatie
  - Omstandigheden van de aanval: slaap/waak, lichtflitsen, stress
- Zaken die informatie geven over het type aanval en de etiologie
  - Voorafgaande of persisterende uitvalsverschijnselen die kunnen duiden op een structurele afwijking DD: Todd'se uitval.
  - Aura's die voorheen niet als epilepsie zijn herkend (oa epigastric rise, déjà vu, geur, of smaaksensaties, amnesie, angst/paniek, derealisatie) i.h.k.v temporaalkwab epilepsie.
  - Voorafgaande aan de aanval gedragsveranderingen, cognitieve problemen, autonome stoornissen passend bij auto-immun encefalitis.
  - Hersenaandoening of koortsstuipen in de voorgeschiedenis
  - Epilepsie in de familie

## 3. Lab

Bij een eerste insult is het zinvol om aanvullend bloedonderzoek te doen, om te kijken of er een uitlokkende factor is.<sup>3</sup> Hierbij adviseren we om de volgende bepalingen te doen:

- Bloedbeeld met leukocyten, erythrocyten en trombocyten
- Elektrolyten: Na, K, Ca, Mg en P
- Nierfunctie met ureum
- Leverfunctie

- Lactaat en CK kan diagnose van epileptisch insult ondersteunen

Tabel 2: metabole afwijkingen die een epileptische aanval kunnen provoceren<sup>4</sup>

Parameter	Waarde
Glucose	< 2 mmol/L of > 25 mmol/L (bij ketoacidose)
Natrium	< 115 mmol/L
Calcium	< 1,2 mmol/L
Magnesium	< 0,3 mmol/L
Ureum	> 35,7 mmol/L
Kreatinine	> 884 micromol/L

#### 4. Beeldvorming

Bij de novo epilepsie is in de meeste gevallen een MRI-hersenen geïndiceerd. Bij een bekend veronderstelde onderliggende oorzaak of ter uitsluiting van acute pathologie kan een CT worden overwogen. Bij een acuut symptomatische aanval, zoals bijvoorbeeld bij een hypoglycemie, of genetische epilepsiesyndroom (JME, JAE) is beeldvorming in het algemeen niet zinvol.<sup>3,5,6,7</sup>

#### 5. EEG

Een EEG kan van toegevoegde waarde zijn voor de volgende indicaties:

1. Waarschijnlijkheidsdiagnose vergroten of verkleinen
  - Alleen bij redelijke verdenking want:
    - 0.5% epileptiforme afwijkingen zonder diagnose epilepsie (en 2-3% bij retardatie, psychiatrische of neurologische problemen)<sup>8-10</sup>
    - 50% met epilepsie op eerste EEG epileptiforme afwijkingen<sup>6</sup>
  - Voor onderscheid tussen insult en wegraking anderszins meest gevoelig in eerste 24 uur na de aanval. Onderscheid tussen epilepsie of gelegheidsinsult is in deze fase juist niet mogelijk.
2. Inschatten van herhalingsrisico
  - Normaal EEG: 10-12% binnen 1-2 jaar<sup>12</sup>
  - Epileptiforme afwijkingen: 68-83% binnen 1-2 jaar<sup>12</sup>
3. Classificatie van epilepsie: aanvalsclassificatie en syndroomdiagnose
  - Jonge patiënten <30 jaar
  - Specifieke epilepsie (bv JME, absences)
4. Ter beoordeling van juridische rijgeschiktheid: slechts 3 maanden rijverbod bij normaal EEG na eerste aanval in plaats van 6 maanden
5. Als er onduidelijkheid blijft bestaan over de origine van herhaaldelijke wegrakingen, maar dan is er een ictaal EEG noodzakelijk (dus 24-uurs EEG of verwijzing SEIN voor langdurige monitoring)

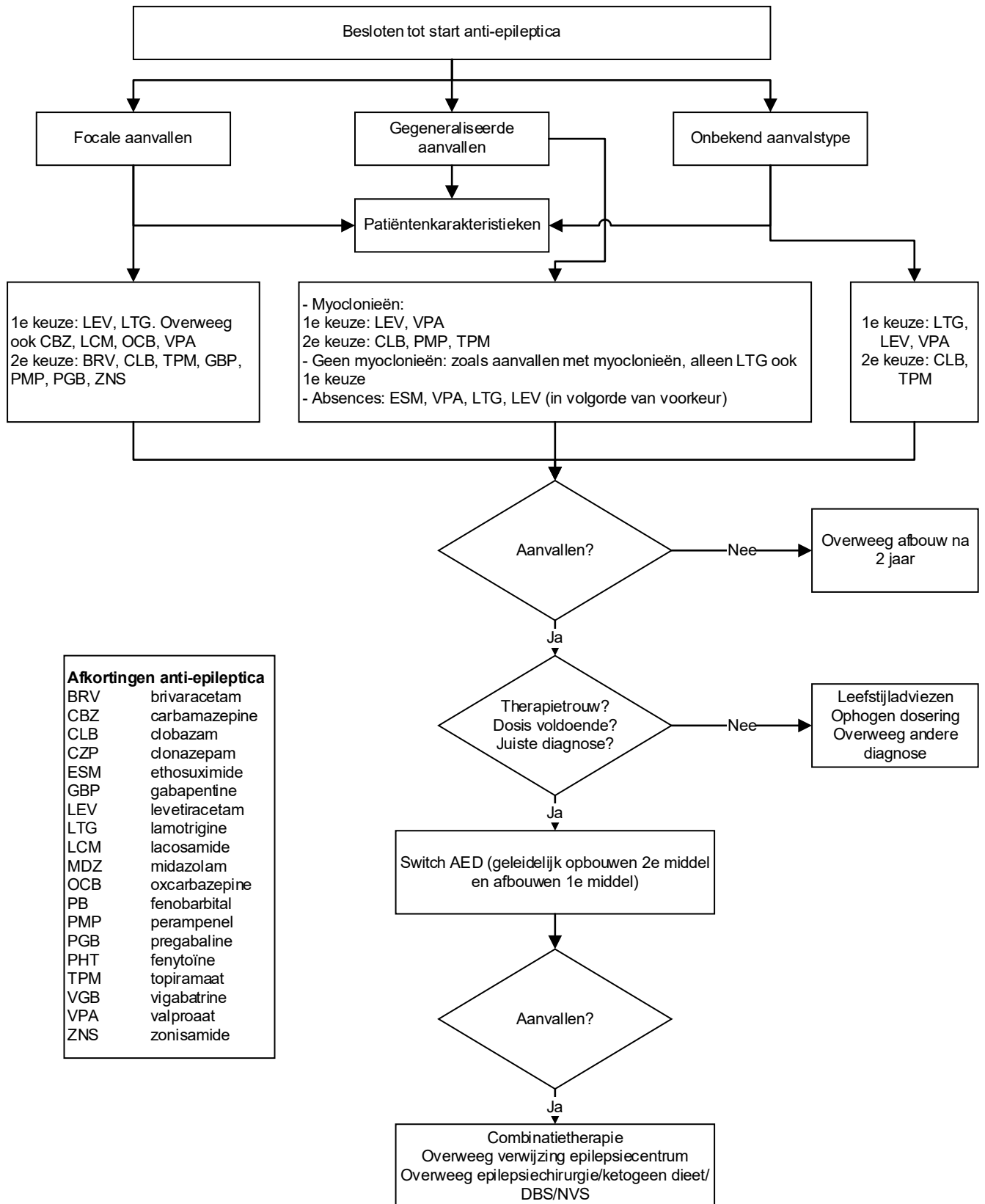
Een EEG is niet zinvol als etiologie en herhalingsrisico duidelijk zijn (bv post-stroke epilepsie).

Als het EEG initieel normaal is, is het zinvol een EEG na slaapdeprivatie te verrichten. Er zijn aanwijzingen dat dit in ongeveer 62% van de patiënten bijdraagt aan het stellen van de diagnose en bij 30% de diagnose kan bevestigen.<sup>13</sup>

#### 6. Verdenking auto-immuun encefalitis en de ACES score

- Bij epileptische aanvallen in combinatie met cognitieve en/of psychiatrische verschijnselen zonder verklaring na klinische evaluatie, lab en verrichte beeldvorming (/EEG) staat auto-immuun encefalitis of een limbische encefalitis in het kader van een PNS in de differentiaal diagnose (zie lokale richtlijn auto-immuun encefalitis).<sup>5</sup>
- Faciobranchiale dystone aanvallen zijn pathognomonisch voor een anti-LGI1 encefalitis, bepaal anti-LGI1 in serum.
- Bepaal bij patiënten met (therapieresistente) focale epilepsie met onbekende etiologie de ACES score met 1 punt per factor: a) auto-immuunaandoeningen in de voorgeschiedenis b) gedragsveranderingen; c) cognitieve klachten; d) spraakproblemen; e) autonome symptomen; en f) T2/FLAIR-hyperintense afwijkingen mesiotemporaal. Bij een score van 2 of meer is het advies om in serum anti-GAD65, anti-LGI1, anti-CASPR2 en anti-GlycR in te zetten.<sup>14</sup> Indien negatief, kan in overleg met een immunologie-staffid de diagnostiek zo nodig uitgebreid worden.

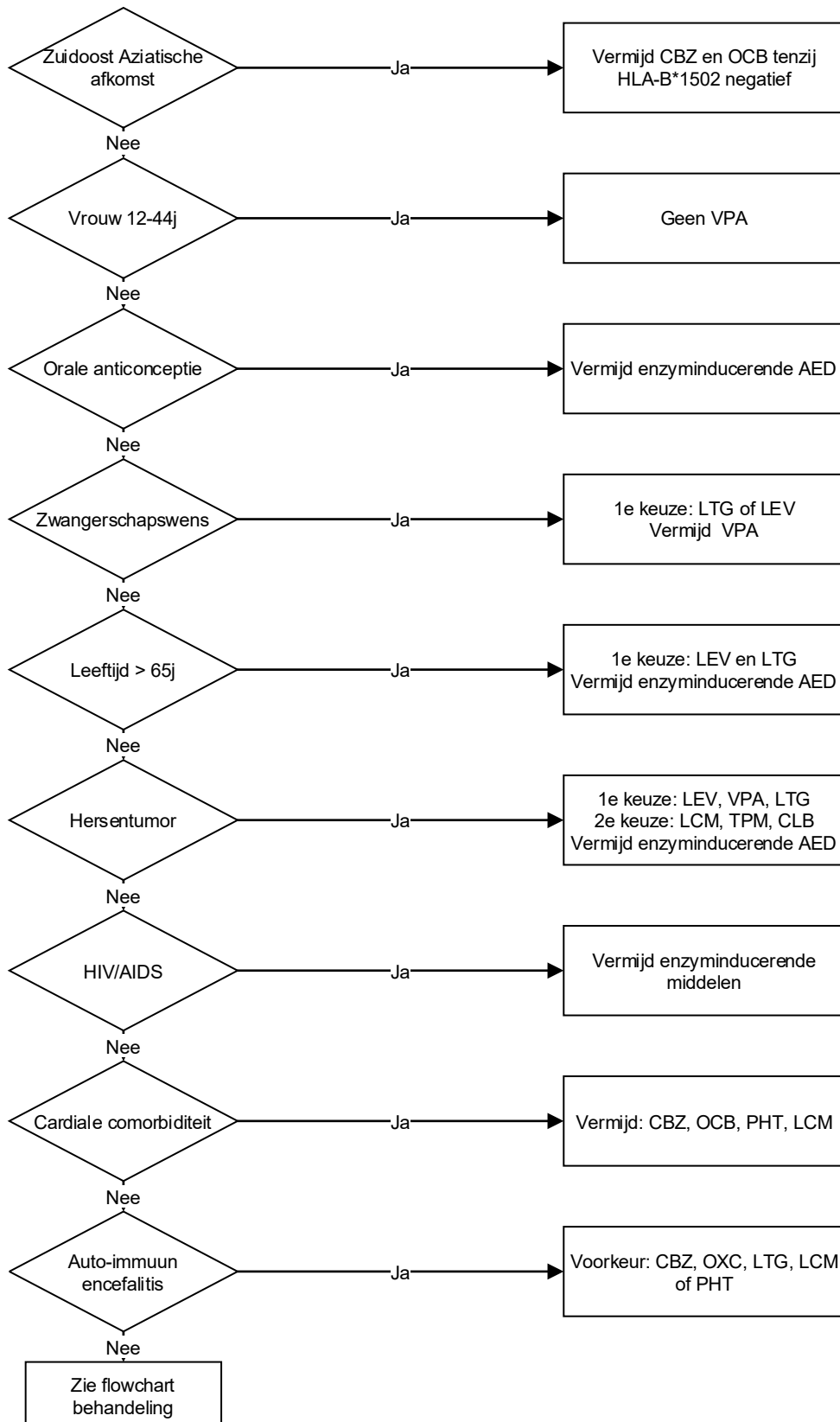
## Flowchart Behandeling



**Afkortingen anti-epileptica**

BRV	brivaracetam
CBZ	carbamazepine
CLB	clobazam
CZP	clonazepam
ESM	ethosuximide
GBP	gabapentine
LEV	levetiracetam
LTG	lamotrigine
LCM	lacosamide
MDZ	midazolam
OCB	oxcarbazepine
PB	fenobarbital
PMP	perampnenel
PGB	pregabaline
PHT	fenytoïne
TPM	topiramaat
VGB	vigabatrine
VPA	valproaat
ZNS	zonisamide

## Flowchart Patiëntenkarakteristieken



# Richtlijn epilepsie bij volwassenen

Versie mei 2018: Marie-Claire de Wit, Mariëtte Willems, Jeske van Pamelan

Versie april 2021: Juna de Vries, Marie Claire de Wit, Maartje Louter, R. Zaal, Julie De Houwer

## 1) Definities

### Epilepsie:<sup>15</sup>

- Minstens twee ongeprovoceerde of minstens twee reflexinsulten met een interval tussen de aanvallen van meer dan 24 uur.
- Eén ongeprovoceerd insult of één reflexinsult met een kans op recidief gelijk aan het herhalingsrisico (minstens 60%) gedurende de komende 10 jaar zoals in de situatie van twee ongeprovoceerde aanvallen.
- De diagnose van een epilepsiesyndroom.

NB: een reflexaanval (bijvoorbeeld door een stroboscoop) wordt weliswaar opgewekt door een externe prikkel, maar dit is geen tijdelijke situatie, maar een langduriger aanhoudende abnormale reactie wanneer zich bepaalde prikkels voordoen. Bij geprovoceerde aanvallen is de aanleiding wel voorbijgaand, bijvoorbeeld alcoholonttrekking en koorts.

Epilepsie wordt geacht over te zijn bij individuen met een leeftijdsafhankelijk epilepsiesyndroom, maar die ondertussen ouder zijn dan de leeftijd die van toepassing is voor dit syndroom; of personen die 10 jaar aanvalsvrij zijn zonder gebruik van anti-epileptica gedurende de afgelopen vijf jaar.

### Acuut en laat symptomatische aanvallen:

- Acuut symptomatische aanvallen worden veroorzaakt door een tijdelijke acute endogene of exogene oorzaak. Als maximaal tijdsinterval wordt meestal één week aangehouden. Als er uitsluitend sprake is van acuut symptomatische aanvallen, is dat geen "epilepsie".<sup>16-18</sup>
- Laat symptomatische aanvallen worden veroorzaakt door een al langer bestaande onderliggende structurele hersenafwijking. Als minimaal tijdsinterval wordt één week aangehouden.

Gelegenheidsaanval / geprovoceerde aanval: een geprovoceerde aanval door bv metabole stoornis, alcoholonttrekking of slaapdeprivatie, gevolgd door volledig herstel en normaal neurologisch onderzoek.

Sporadische aanval: dit is een epileptische aanval waarbij zich in de voorgeschiedenis één of meerdere epileptische aanvallen hebben voorgedaan met een interval tussen deze en de voorlaatste aanval van meer dan twee jaar.

Eenmalig insult: ook status epilepticus en meerdere insulten binnen 24 uur worden beschouwd als een eenmalig insult.

Refractaire epilepsie: Falen om een aanhoudende aanvalsvrijheid te bereiken, ondanks pogingen met twee adequaat gekozen en gedoseerde anti-epileptica als monotherapie of in combinatie, welke door de patiënt moeten zijn verdragen.<sup>19</sup>

Aanvalsvrijheid: Minimaal 12 maanden, of drie keer het interval tussen de aanvallen voor het starten van de medicatie in het geval de aanvalsfrequentie laag was.<sup>20</sup>

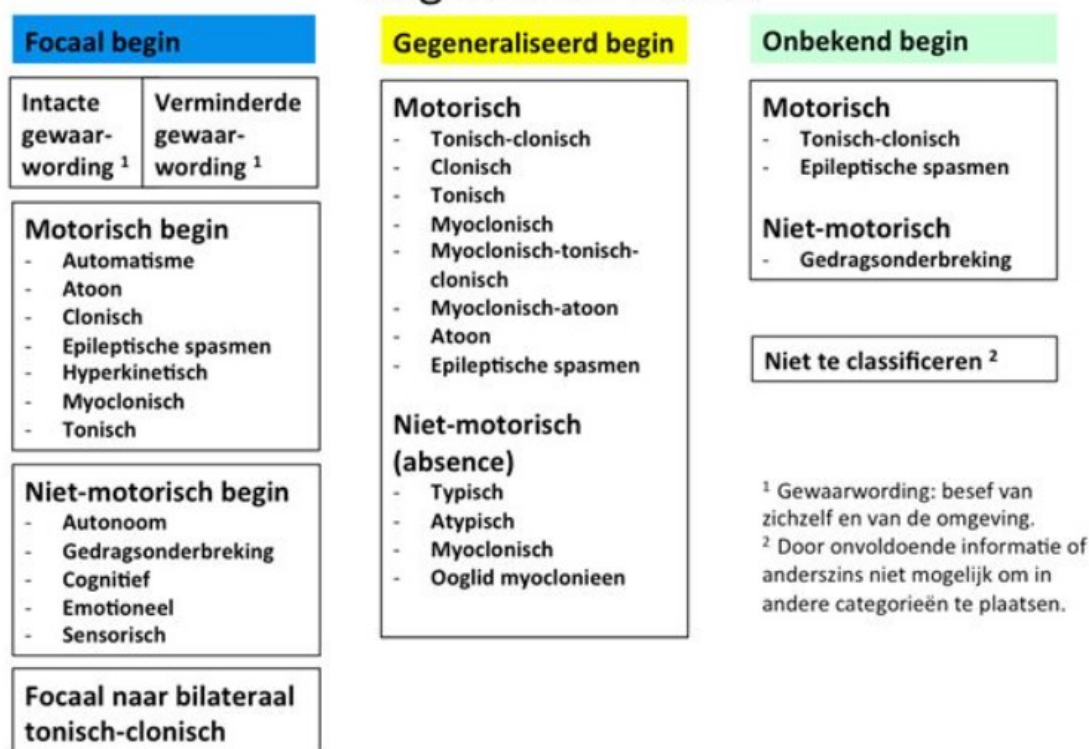
## 2) ILAE Classificatie 2017

### Classificatie epileptische aanvallen

Epileptische aanvallen worden ingedeeld op basis van kenmerken bij aanvang van de aanval (Figuur 1). Hiervoor is een grondige anamnese en soms ook video-opname noodzakelijk. Gelet moet worden op provocerende factoren, aura/prodromen, motorische en non-motorische verschijnselen, bewustzijn (gewaarwording), duur en postictale verschijnselen.

Er wordt onderscheid gemaakt tussen focale en gegeneraliseerde aanvallen. Focale aanvallen kunnen naar beide hersenhelften spreiden. Als het begin van de aanval niet duidelijk is kan dat ook worden aangegeven. Behalve deze beschrijving van het begin van de aanval kunnen andere kenmerken (motorisch of niet-motorisch) worden beschreven. In de landelijke richtlijn is in Bijlage 2 een overzicht te vinden van de oude en huidig gebruikte terminologie en in Bijlage 4 staan beschrijvingen van gedragsfenomenen. Ten opzichte van de eerder gebruikte classificatie staat bijvoorbeeld een focale aanval met intacte gewaarwording gelijk aan een eenvoudige partiële aanval en de focale aanval met verminderde gewaarwording aan een complex partiële aanval. Een secundair gegeneraliseerd tonisch-clonische aanval heet nu een focaal naar bilateraal tonisch-clonische aanval.

## ILAE 2017 Classificatie van aanvalstypen – uitgebreide versie

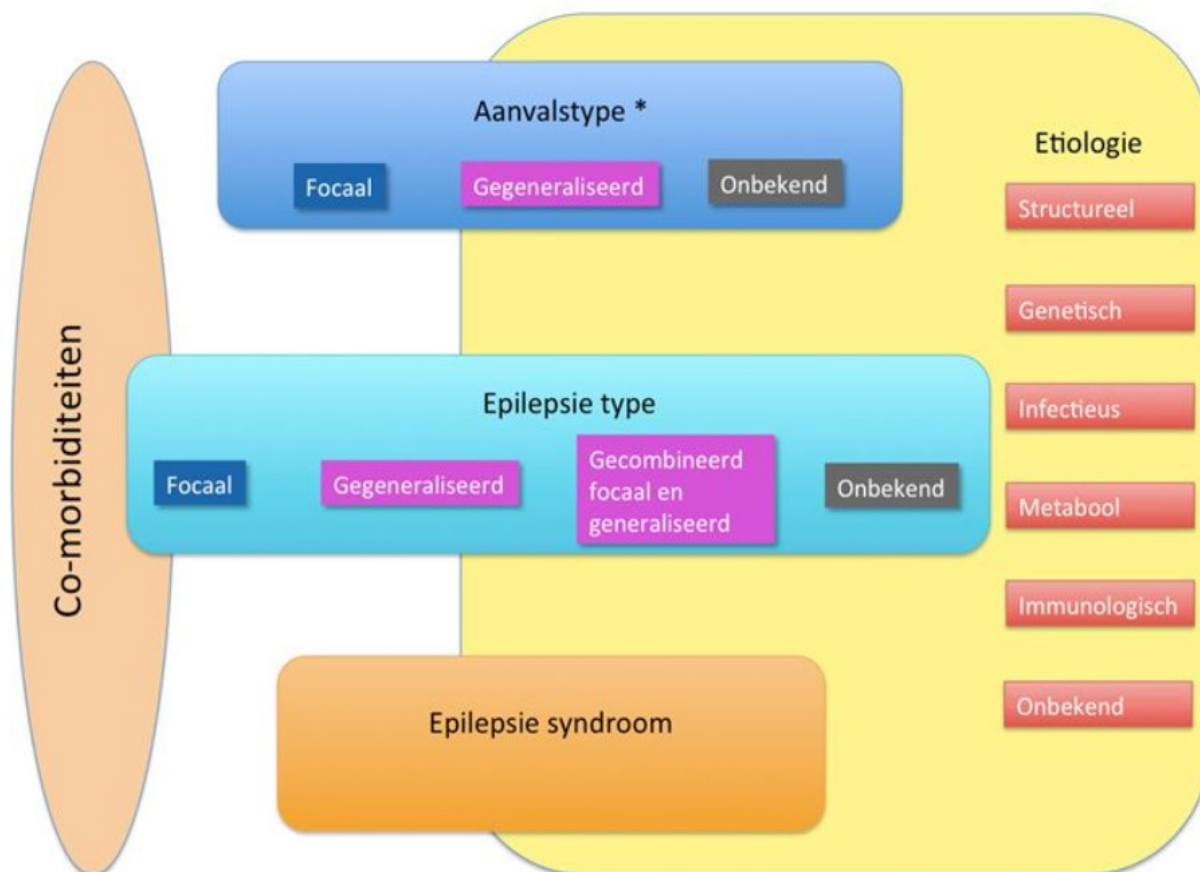


Figuur 1 ILAE 2017 classificatie van epileptische aanvallen<sup>5</sup>

### Classificatie epilepsie

Nadat het aanvalstype is geclassificeerd moet de epilepsie geclassificeerd worden. De diagnose wordt gemaakt op klinische gronden, eventueel ondersteund door EEG-bevindingen.

Als het mogelijk is moet dus een epilepsiesyndroom met etiologische diagnose worden vastgesteld. Hierbij is het belangrijk ook de comorbiditeit te betrekken, aangezien dit soms een aanwijzing voor de diagnose kan geven of omdat de diagnose juist zicht biedt op mogelijke comorbiditeit, zoals ontwikkelingsstoornissen of psychiatrische comorbiditeit (Figuur 2).



Figuur 2 ILAE 2017 classificatie van epilepsiesyndromen<sup>5</sup>

### Etiologie

Het is onvoldoende om te volstaan met de diagnose 'epilepsie' aangezien dit een symptoom is van een onderliggende aandoening of stoornis. Er moet dus ook gekeken worden naar de onderliggende etiologie. Op basis van de huidige classificatie wordt deze onderverdeeld in 6 subgroepen: structureel, genetisch, infectieus, metabool, immunologisch, onbekend. Er kan een overlap zijn in deze subgroepen. Hier volgt een korte toelichting van de meest voorkomende oorzaken van epilepsie op volwassen leeftijd.

- **Structureel:**
  - Vasculair: Herseninfarct of -bloeding, vasculaire malformaties, veneuze sinustrombose
  - Tumoren
  - Traumatisch schedelhersenletsel
  - Neurodegeneratieve aandoeningen zoals de ziekte van Alzheimer
- **Genetisch:** Genetische oorzaken van epilepsie zijn met name belangrijk op de kinderleeftijd. Zeker indien er sprake is van een verstandelijke beperking en epilepsie wordt genetische diagnostiek geadviseerd. Ook bij migratiestoornissen moet genetische diagnostiek worden overwogen. Bij volwassenen met epilepsie kan genetisch onderzoek zinvol zijn als er sprake is van epilepsie die reeds ontstaan is op de kinderleeftijd met tot op heden geen onderliggende oorzaak.
- **Infectieus:** Verschillende infecties die een encefalitis veroorzaken kunnen gepaard gaan met epilepsie, het optreden van epilepsie mede afhankelijk van de voorkeurs lokalisaties van de encefalitis. Het gaat onder andere om de herpesvirussen, toxoplasmose, neurocysticercosis, en tuberculose, maar deze opsomming is verre van inclusief.
- **Metabool:**
  - Gelegenheidsinsulten kunnen veroorzaakt worden door verschillende metabole veranderingen
    - Onder andere hyponatriemie, hyperuremie, hypomagnesiemie, hypocalciemie of leverfalen.



- Medicatie
- Middelenmisbruik: onder andere onttrekkingsinsulten bij overmatig alcoholgebruik
  - Daarnaast zijn er ook meer zeldzame metabole aandoeningen die gepaard kunnen gaan met epilepsie.
- Immunologisch: Bij epileptische aanvallen in combinatie met cognitieve en/of psychiatrische verschijnselen, maar ook bij patiënten met therapieresistente, focale epilepsie zonder aanwijsbare oorzaak kan een auto-immuun encefalitis de oorzaak zijn. Cognitieve stoornissen en gedragsmatige veranderingen kunnen subtiel zijn, en abusievelijk worden toegeschreven aan het anti-epileptica gebruik.<sup>14</sup> Het is belangrijk om bij deze patiëntengroep de juiste diagnose te stellen, omdat de behandeling verschilt en het verrichten van epilepsie chirurgie gecontra-indiceerd is. Auto-immuun encefalitis kan gepaard gaan zonder evidente afwijkingen op de MRI-hersenen of het EEG. Bij patiënten met epilepsie waarbij de etiologie na verrichten van de eerste analyse nog onduidelijk blijft, kan het zinvol zijn om diagnostiek te verrichten naar auto-immuun encefalitis. In een klein, maar relevant deel, in bepaalde cohorten tot 10%, wordt op deze manier nog een behandelbare oorzaak gedefinieerd. Bij patiënten met (therapieresistente) focale epilepsie met onbekende etiologie is het advies de ACES score te bepalen met 1 punt per factor: a) auto-immuunaandoeningen in de voorgeschiedenis b) gedragsveranderingen; c) cognitieve klachten; d) spraakproblemen; e) autonome symptomen; en f) T2/FLAIR-hyperintense afwijkingen mesiotemporaal. Bij een score van 2 of meer is het advies antistofdiagnostiek te verrichten. Dit heeft een sensitiviteit van 100% en specificiteit van 84,9%. In de uitgevoerde cohortstudie werden enkele patiënten met anti-LGI1, anti-CASPR2, anti-GAD65 en anti-GlyR gediagnosticeerd. Het advies is deze antistoffen te bepalen en de diagnostiek uit te breiden bij klinische achteruitgang en ontstaan van meer richtinggevende klachten. Voor een meer gedetailleerde beschrijving van bovenstaande ziektebeelden verwijzen we naar de lokale richtlijn auto-immuun encefalitis.

Daarnaast zijn er nog enkele epilepsiesyndromen die ook voor de volwassen polikliniek relevant zijn. Hier volgt een korte toelichting.<sup>21-23</sup>

- Juveniele myoclonus epilepsie (JME)
  - Leeftijd: 8-25 jaar (5% vanuit absence epilepsie kinderleeftijd)
  - Aanvalstype: myoclonieën, mn bij ontwaken, >90% gegeneraliseerde tonisch clonische aanvallen. 33% absences.
  - Oorzaak: genetisch (33% met 1<sup>e</sup>/2<sup>e</sup> graad familieleden met epilepsie), DD POLG mutatie
  - Aanvullende diagnostiek: normaal, behoudens EEG (ictaal: (poly)piekgolfcomplexen)
  - Prognose: klein deel kan >20 jaar zonder medicatie
- Juveniele absence epilepsie (JAE)
  - Leeftijd: 8-20 jaar (piek 9-13 jaar)
  - Aanvalstype: absences, 80% ook tonisch clonisch, mn bij ontwaken, bij vermoeidheid soms ook myoclonie (15-20%)
  - Oorzaak: onbekende genetische factoren
  - Aanvullende diagnostiek: normaal, behoudens EEG (ictaal: 3-6Hz-piekgolfcomplexen)
  - Prognose: vermindering van ernst en frequentie, meestal wel behandeling noodzakelijk
- Autosomaal dominant nachtelijke frontaalkwab epilepsie (ADNFLE)
  - Leeftijd: 2-56 jaar (piek 9 jaar, 85% <20 jaar)
  - Aanvalstype: frontale aanvallen (zeer frequent, kort, in clusters, hyperkinetisch/dystoon/tonisch, vaak met intact bewustzijn, geen post-ictale fase), 66% gegeneraliseerde tonisch clonische aanvallen. DD parasomnie
  - Oorzaak: autosomaal dominant, penetrantie 70%, positieve familie-anamnese: 20-30% met mutatie in CHRNA4 of CHRN2.
  - Aanvullende diagnostiek: normaal, behoudens soms het EEG (kan ictaal normaal zijn, bewegings-artefacten vertonen of scherpe golven, 8-11 Hz pieken of ritmische theta-activiteit)
  - Prognose: meestal levenslang behandeling noodzakelijk

- **Mesiale temporaalkwab epilepsie met hippocampale sclerose (MTLE-HS)**
  - Dit is de meest voorkomende vorm van lokalisatie-gebonden epilepsie (20%).
  - Leeftijd: adolescentie
  - Aanvalstypen: 90% focale aanvallen (vaak met automatismen, hallucinaties of een taalstoornis), meestal met verminderde gewaarwording en vaak met aura (rising epigastric sensation of déjà vu), 33% tevens secundair gegeneraliseerd.
  - Oorzaak: hippocampale sclerose, oorzaak onbekend, mogelijk genetisch, echter ook associatie met koortsconvulsies of ander doorgemaakt hersenletsel of auto-immuun encefalitis.
  - Aanvullende diagnostiek: MRI toont hippocampus atrofie met verhoogd signaal op T2 en flair, EEG kan interictaal focaal scherpe golven, pieken of piekgolfcomplexen laten zien. Ictal is er een karakteristieke opbouw met ritmische theta-activiteit.
  - Prognose: zeer moeilijk behandelbaar

### 3) Behandeling

#### a) Indicatie voor behandeling

##### Indicatie

- Eén epileptische aanval met hoog herhalingsrisico (structurele afwijkingen, epileptiforme afwijkingen op EEG)
- Twee of meer epileptische aanvallen

Bij twijfel over de aard van de wegraking wordt geadviseerd af te wachten, aangezien dit meestal meer duidelijkheid geeft. Daarnaast heeft behandeling waarschijnlijk geen invloed op het beloop van de epilepsie (eerder de onderliggende oorzaak)<sup>24,25</sup>, tenzij er sprake is van een zeer hoge aanvalsfrequentie of een status epilepticus.<sup>26-28</sup>

##### Acuut symptomatische insulden

Kortdurende behandeling kan zinvol zijn, hoewel dit de prognose op het ontwikkelen van epilepsie niet aangetoond beïnvloedt.<sup>29</sup> Bij reversibele of tijdelijke oorzaken, zoals trauma, alcohol, drugs, medicatie, metabole afwijkingen, meningitis en auto-immuun encefalitis, met uitzondering van anti-GAD65 encefalitis, is het herhalingsrisico klein (<3%).<sup>30</sup> Terwijl bij blijvend hersenletsel (bijvoorbeeld hersenabces, herseninfarct, hersenbloeding) een hogere recidiefkans bestaat (>10%).<sup>31</sup> Overweeg derhalve individueel het risico af. In het geval van nauwelijks restafwijkingen op beeldvorming en enkel acuut symptomatische insulden kan worden overwogen na 3 maanden af te bouwen, hoewel dit niet wetenschappelijk kan worden onderbouwd. Bij alcoholonttrekkingsinsulden kan kortdurend een benzodiazepine (bv lorazepam) voorgeschreven worden.<sup>29</sup>

#### b) Medicatiekeuze

##### 1. Keuze geneesmiddel

In bijlage 1 is een overzicht gegeven van de meest gebruikte middelen, inclusief bijwerkingen, interacties en dosering. De verschillen in effectiviteit tussen anti-epileptica binnen de indicatiegebieden zijn gering en degelijke studies die AED direct met elkaar vergelijken ontbreken. Daarom is de keuze van het middel met name afhankelijk van:

- Bijwerkingenprofiel
- Comorbiditeit en comedatie
- Leeftijd, geslacht en leefpatroon
- Gebruiksgemak, snelheid van titreren

Bij de keuze van het middel wordt onderscheid gemaakt in het type aanvallen. Bij falen van 1<sup>e</sup> keus middel is het advies over te gaan op monotherapie met een ander 1<sup>e</sup> keus middel. Om over falen van een middel te kunnen spreken, dient het te worden opgebouwd tot de hoogst mogelijke, therapeutische dosering, waarbij geen hinderlijke bijwerkingen optreden. Daarna dient combinatietherapie te worden overwogen. Zie verder ook de onderstaande tabel voor advies over de keuzemogelijkheden.

- Aanvallen met een focaal begin
  - Eerste keuze: Lamotrigine of levetiracetam als voorkeursmiddel. Verder ook carbamazepine, lacosamide, oxcarbazepine en valproaat
  - Tweede keuze: Briveracetam, clobazam als combinatietherapie, gabapentine, perampanel, pregabaline, topiramaat en zonisamide
- Aanvallen met een gegeneraliseerd begin
  - Met myoclonieën:
    - Eerste keuze: levetiracetam en valproaat
    - Tweede keuze: clobazam als combinatietherapie, perampanel of topiramaat
    - Derde keuze: clonazepam en zonisamide
    - Gezien mogelijk averechts effect, GEEN: carbamazepine, fenytoïne, gabapentine; oxcarbazepine en pregabaline
    - Lamotrigine kan myoclonieën verergeren
  - Zonder myoclonieën: levetiracetam, valproaat en lamotrigine, verder behandeling zoals gegeneraliseerde aanvallen met myoclonieën
- Niet-classificeerbare aanvallen
  - Eerste keuze: lamotrigine, levetiracetam of valproaat
  - Tweede keuze: clobazam of topiramaat
- Epilepsiesyndromen
  - Juveniele myoclonus epilepsie (JME)
    - Eerste keuze: Levetiracetam, lamotrigine, topiramaat en valproaat
    - Tweede keuze: clobazam als combinatietherapie
    - Contra-indicatie: gabapentine, pregabaline en fenytoïne
  - Juveniele absence epilepsie (JAE)
    - Eerste keuze: valproaat indien er een verhoogd risico is op gegeneraliseerde, tonisch-clonische aanvallen of ethosuximide
    - Tweede keuze: lamotrigine en valproaat
    - Contra-indicatie: clobazam, gabapentine, oxcarbazepine, pregabaline, fenytoïne, fenobarbital, vigabatrine en tiagabine
- Andere overwegingen
  - Intermitterende behandeling: overweeg intermitterend CLB of CZP wanneer aanvallen geclusterd optreden (bijvoorbeeld rondom menstruatie) of op dagen dat aanvallen speciaal moeten worden voorkomen (vlieguren).<sup>33,34</sup>
  - Derdelijns onderhoudsmedicatie dient bij voorkeur door een gespecialiseerd epilepsiecentrum gestart te worden: felbamaat, fenytoïne, retigabine en vigabatrine
  - P450-enzyminducerende middelen: carbamazepine, oxcarbazepine, fenytoïne, fenobarbital en topiramaat

Tabel 3: Keuze van anti-epileptica afhankelijk van aanvalstype<sup>32</sup>

	BRV	CBZ	CLB	CZP	ESM	GBP	LCM	LEV	LTG	OXC	PGB	PHT	PMP	TPM	VPA	VBG	ZNS
Focaal	●	●	●			●	●	●	●	●	●	●	●	●	●		●
Gegeneraliseerd niet-motorisch (absences)		●			●	●			●	●	●	●			●	●	
Gegeneraliseerd motorisch met myoclonieën	●	●	●	●		●		●		●	●	●	●	●	●	●	●
Gegeneraliseerd motorisch zonder myoclonieën	●		●	●				●	●				●	●	●		●
Niet geassocieerd	●		●			●		●	●	●	●	●	●	●	●		

●Eerstekeus AED, ●Tweedekeus AED, ●Contra-indicatie, ●Terughoudendheid met voorschrijven vanwege averechts effect bij absences en myoclonieën. CLB = Gebruik als combinatietherapie

## 2. Patiëntenkenmerken

Behalve het type aanvallen zijn zoals eerder genoemd ook andere factoren van belang. Hieronder volgen adviezen afhankelijk van patiënt kenmerken.

### Zuidoost-Aziatische afkomst<sup>35-37</sup>

- Hogere kans op dragerschap van HLA-B\*1502 en daardoor op huidafwijkingen (Stevens-Johnson-syndroom = SJS, Toxische epidermale necrolyse = TEN) bij het voorschrijven van CBZ en OCB. Dit verhoogde risico geldt ook indien een grootouder of ouder van Aziatische origine is.

**Advies:** Als je CBZ of OCB toch wil starten dien je je patiënt eerst te screenen op dragerschap en bij een positieve testuitslag alsnog af te zien van voorschrijven van dit middel.

### Orale anticonceptie<sup>5</sup>

Het gelijktijdig gebruik van anti-epileptica en hormonale anticonceptie kan interacties geven

- Combinatie anticonceptie en P450-enzyminducerende middelen = Carbamazepine, fenobarbital, oxcarbazepine, topiramaat, fenytoïne en felbamaat
  - Voorkeur gaat uit naar Mirena of koperspiraal
  - Een andere optie is een gecombineerd oraal anticonceptivum met een hogere dosering progestageen. Voor optimale betrouwbaarheid wordt wel aangeraden de pil continu te gebruiken en in combinatie met een barrièremiddel.<sup>38</sup>
  - Ontraad het gebruik van de minipil (lage dosis progestageen), prikpil, vaginale ring (Nuvaring) en pilpleister (Evra)
- Perampenel kan in een dosering van 12mg tevens de werking van progestageen bevattende, orale anticonceptie verminderen.<sup>39</sup>
- De spiegel van lamotrigine kan bij gecombineerd gebruik dalen, waardoor een pil met een stopweek kan lijden tot intoxicatieverschijnselen.<sup>40,41</sup> Overweeg daarom de pil door te gebruiken in de stopweek. Echter is dit op de lange termijn niet wenselijk en moet er om de zoveel tijd een stopweek worden ingebouwd. Een andere optie is te kiezen voor uitsluitend progestageen-bevattende middelen zoals de minipil of prikpil.
- Combinatie morning-after pil met P450-enzyminducerende anti-epileptica wordt afgeraden. Gebruik in dit geval de morning-after spiraal.

**Advies:** Vermijd enzyminducerende middelen en adviseer door gebruiken van de pil in de stopweek bij gebruik van LTG.

### Zwangerschap

Algemene overwegingen bij vrouwen met epilepsie en een zwangerschapswens:

- Adviseer bij een zwangerschapswens en in de eerste 3 maanden van de zwangerschap gebruik van foliumzuur 0.5mg, eenmaal daags of 5 mg bij eerdere neurale buisdefecten of foliumzuurdeficiëntie.<sup>5</sup> Het heeft de voorkeur om minimaal vier weken voor de conceptie te starten met foliumzuur.
- Overweeg bij zwangerschapswens tijdige verwijzing naar klinisch geneticus bij mogelijke genetische epilepsie
- In een onderzoek naar aanvalsvrijheid tijdens de zwangerschap bleef 67% aanvalsvrij. Bij 16% werd een toename van aanvalsfrequentie gezien en bij 12% een afname. De overige patiënten hadden een onveranderde aanvalsfrequentie.<sup>42</sup>
- Bespreek met zwangere vrouwen deelname aan EURAP (European Register of Antiepileptic drugs and Pregnancy) via [eurap@lareb.nl](mailto:eurap@lareb.nl) of 073-6469700.

Teratogeniciteit van anti-epileptica:

- Zwangere vrouw loopt ongeveer 2-3% risico op een kind met een ernstig aangeboren afwijkingen, bij blootstelling aan anti-epileptica in utero loopt dit op tot 6,1%.<sup>43-45</sup>
- Een recente studie heeft voor 8 veelgebruikte middelen het risico op ernstig aangeboren afwijkingen met elkaar vergeleken.<sup>45</sup>
  - LEV en LTG worden op dit moment gezien als de meest veilige middelen tijdens de zwangerschap.

- Teratogeniciteit is dosisafhankelijk. Zo heeft een hoge dosering CBZ (>700 mg/d) een kans van 7,2% op ernstig aangeboren afwijkingen en een lage dosering VPA (< 650 mg/d) een kans van 6,3%
- PHT en PB geven een grote kans op aangeboren afwijkingen.<sup>42,43</sup>
- Het gebruik van VPA wordt afgeraden bij vrouwen van vruchtbare leeftijd gezien het teratogene effect, maar ook omwille van de nadelige effecten op de cognitieve ontwikkeling van het kind.  
→ Indien toch wordt gekozen voor VPA moet de vrouw goed geïnformeerd worden over de risico's, moet er gestreefd worden naar een zo laag mogelijke dosering (< 600 mg/d) en moet er goede anticonceptie worden voorgeschreven.

#### Controle van serumspiegels tijdens de zwangerschap

- LEV: Er zijn studies die aantonen dat er ook een verlaagde serumspiegel ontstaat tijdens de zwangerschap, echter er is geen gedegen onderzoek naar het effect op de aanvalsfrequentie (kleine getallen, retrospectief onderzoek).<sup>46-47</sup>
- LTG of OCB: Leg de serumspiegel vóór de zwangerschap vast en controleer deze maandelijks tijdens de zwangerschap aangezien er een grote kans is op daling van de spiegel en daarmee toename van de aanvalsfrequentie. Streef naar een serumconcentratie van LTG >65% van de uitgangswaarde en pas de dosering zo nodig aan. Controleer ook de eerste twee weken post partum de dosering en pas de dosering zo nodig aan.<sup>44,46,47</sup>
- PHT: Leg de serumspiegel tijdens de zwangerschap regelmatig vast en pas de dosering zo nodig aan. Controleer ook 8-12 weken postpartum nog de spiegel.
- Bij andere anti-epileptica is controle van de serumspiegel alleen nodig als het aantal epileptische aanvallen stijgt.

- Eerste keuze middel tijdens de zwangerschap is LEV of LTG.
- Vermijd VPA
- Monitor de spiegel van verschillende AED tijdens de zwangerschap en pas indien nodig de dosis aan.
- Schrijf foliumzuur 0,5 mg voor.

#### Bevalling

Epilepsie is een medische indicatie voor een klinische bevalling. Er zijn verschillende kleine case series die een verhoogd bloedingsrisico suggereren. Een grote epidemiologische studie kon echter geen verschil in bloedingscomplicaties aantonen tussen al dan niet profylactische behandeling met vitamine K. Gezien het gaat om een goedkoop middel wordt, ondanks het ontbrekende bewijs, toch geadviseerd om vitamine K suppletie te geven in de laatste maand van de zwangerschap, met name bij vrouwen die enzym-inducerende middelen gebruiken.<sup>48</sup> De Nederlandse vereniging voor kindergeneeskunde adviseert om bij gebruik van enzym-inducerende middelen, de neonat eenmalig 1 mg vitamine K intramusculair toe te dienen. Bij gezonde neonaten, dus ook bij gebruik van andere anti-epileptica, wordt geadviseerd 1 mg vitamine K per os na de geboorte te geven, gevolgd door 150 microgram per os gedurende de eerste 12 weken indien er borstvoeding wordt gegeven.

*Advies:* Geef moeder, met name bij gebruik van enzym-inducerende middelen, vitamine K 1dd10mg in de laatste maand van de zwangerschap om bloedingscomplicaties te voorkomen.

#### Borstvoeding

Hoewel er weinig gedegen onderzoek verricht is naar de directe effecten zijn er tot op heden geen ernstige negatieve effecten aangetoond van het geven van borstvoeding bij gebruik van AED.<sup>42</sup> Over het algemeen wordt gebruik van AED niet gezien als contra-indicatie voor borstvoeding. Wel moet er goed gelet worden op intoxicatieverschijnselen.

*Advies:* Monitor een kind met borstvoeding goed op het ontstaan van intoxicatieverschijnselen

### Ouderen<sup>49</sup>

- Meestal betreft het epilepsie met een focaal begin.
- Behandeling
  - Wees extra alert op farmacokinetiek en dynamiek bij polytherapie en comorbiditeit (bv nier- of leverfunctiestoornissen).
  - Houdt rekening met toegenomen kwetsbaarheid voor (cognitieve) bijwerkingen
  - Overweeg een lagere dosering of een tragere opbouw ('start low, go slow')
  - Voorkeur: LTG en LEV
  - Tweede keuze: GBP, LCM, PGB of VPA
  - Andere middelen
    - CBZ lijkt meer bijwerkingen te geven (bv hyponatriëmie, met name in combinatie met SSRI's) en heeft veel interacties (met oa coumarinederivaten, antipsychotica, tricyclische antidepressiva, vitamine D en doxycycline).
    - Enzyminducerende anti-epileptica zijn geassocieerd met een hogere kans op osteoporose. Verder hebben ze vaak interacties, bijvoorbeeld met cardiale medicatie, anticoagulantia en antidepressiva.
    - VPA is geassocieerd met hoger risico op osteoporose

*Advies:* Geef de voorkeur aan LTG en LEV.

### Oncologie

Epilepsie kan de eerste uiting zijn van een hersentumor in 30-50% van de gevallen.<sup>50</sup> Uiteindelijk komt epilepsie voor bij 60-85% van de patiënten met laaggradige tumoren en 30-50% van de patiënten met hooggradige tumoren.<sup>51</sup> De effectiviteit van profylactisch gebruik van anti-epileptica is niet aangetoond en wordt dan ook niet geadviseerd, mede omdat de kans op bijwerkingen door interactie met andere therapieën toeneemt.<sup>52,53</sup> Wel kan overwogen worden rondom een neurochirurgische operatie gedurende 1 week anti-epileptica te geven.<sup>53</sup>

De keuze van het anti-epilepticum wordt beïnvloed door interactie met de oncologische behandeling. Enzym-inducerende middelen kunnen leiden tot een verlaging van de plasmaspiegels en effectiviteit van de medicatie. VPA, LCM en LEV hebben dit effect niet.<sup>54</sup> Op basis van bijwerkingenprofiel, effectiviteit en afwezigheid van interacties is er ook een grote voorkeur voor LEV als monotherapie. Bij onvoldoende effect kan dan VPA of LTG worden toegevoegd.<sup>55</sup> Als tweede keuze kan ook CLB, als tijdelijke add-on, LCM of TPM worden overwogen. Als derde keuze wordt geopteerd voor combinatietherapie. Verder zijn ook GBP en PGB effectief gebleken.<sup>56-58</sup>

*Advies:* Geef de voorkeur aan LEV, VPA of LTG.

### Cardiale comorbiditeit<sup>59</sup>

Verschillende anti-epileptica zijn gecontra-indiceerd bij hartritmestoornissen of kunnen een hartritmestoornis als bijwerking hebben.

- CBZ/OCB: niet geven bij AV-block
- PHT: niet IV geven bij sinusbradycardie, sinoatriaal blok en AV-block
- LCM: voorzichtig bij geleidingsproblemen, myocardinfarct of hartfalen, kan leiden tot PQ-verlenging

*Advies:*

- Overleg met de behandelende cardioloog bij patiënten met bekende ritmestoornis
- Maak een ECG bij acute hartdood in de familie of klachten van ritmestoornis

HIV/aids

In een systematische review door de ILAE is in 2012 gekeken naar de interactie tussen antiretrovirale therapie en anti-epileptica.<sup>60</sup> Hieruit blijkt dat:

- PHT de concentratie van lopinavir en ritonavir verlaagt, waardoor een verhoging van de dosering van ongeveer 50% noodzakelijk is
- Lopinavir de concentratie PHT kan verlagen
- VPA de concentratie van zidovudine verhoogt, waardoor de dosering verlaagd moet worden
- LTG concentratie daalt bij gelijktijdig gebruik met ritonavir/atazanavir, waardoor een verhoging van de dosering van ongeveer 50% noodzakelijk is
- Enzyminducerende middelen kunnen lijden tot falen van de virologische behandeling door interactie met protease inhibitors en nonnucleoside reverse transcriptase inhibitors.

Indien gestart gaat worden met AED is het handig om volgende site te gebruiken om na te gaan of er sprake is van relevante interacties: <https://www.hiv-druginteractions.org/checker>

*Advies:* Overleg met de infectioloog of apotheek over aanpassing van anti-epileptica (LTG) of antiretrovirale therapie (bij gebruik van VPA/PHT).

## 3. Bijwerkingen

Tabel 4: Overzicht van vaak voorkomende of ernstige bijwerkingen<sup>32</sup>

	BRV	CBZ	CLB	ESM	GBP	LCM	LEV	LTG	OXC	PGB	PHT	PMP	TPM	VPA	VBG	ZNS
<b>Agranulocytose</b>		ZZ		Z		NB	Z	ZZ	NB					Z		ZZ
<b>Aplastische anemie</b>		ZZ		Z				ZZ	NB							ZZ
<b>Pancytopenie</b>		NB		Z			Z	ZZ	NB					S		ZZ
<b>DRESS</b>		NB	NB		NB	NB	Z	ZZ	NB					Z		ZZ
<b>SJS/TEN</b>		ZZ	NB	Z	NB	NB	Z	Z	ZZ	Z				Z		ZZ
<b>SLE</b>		Z		Z					ZZ					Z		
<b>Levertoxiciteit</b>		ZZ			NB		Z	ZZ	ZZ	ZZ				V	ZZ	ZZ
<b>Pancreatitis</b>		ZZ			NB		Z		ZZ					S		ZZ
<b>Aseptische meningitis</b>		Z						Z								
<b>Gesloten kamerhoek glaucoom</b>																ZZ

V = vaak (1/100 - < 1/10); S = soms (1/1000 - < 1/100); Z = zelden (1/10000 - < 1/1000); ZZ = zeer zelden (<1/10000); NB = niet bekend

### Specifieke bijwerkingen

#### **Hepatotoxiciteit**

- PHT, PB, CBZ en OCB leiden bij een minderheid van de patiënten tot een stijging van de leverenzymen
  - Asymptomatische en niet-progressieve verhoging hoeft geen aanleiding te zijn tot wijziging van de behandeling (want zijn een uiting van enzyminductie en niet van celschade).
  - VPA kan in zeer zeldzame gevallen leiden tot een fulminante leverontsteking.
- Diagnose hepatotoxiciteit
  - Ontstaan is niet goed te voorspellen en niet gerelateerd aan de duur van het gebruik van een bepaald middel
  - Advies om leverenzymen te controleren bij verdenking op hepatotoxiciteit  
→ Denk er aan bij toename van aanvalsfrequentie, sufheid (vooral met braken), pijn in de bovenbuik of icterus.
- Behandeling hepatotoxiciteit: probeer indien mogelijk het verantwoordelijke middel uit te sluiten
- Bij patiënten met levercirrose kan het nodig zijn om AED die via de lever worden gemetaboliseerd lager te doseren of te kiezen voor een middel dat renaal wordt geklaard.

#### **Beenmergdepressie**

- CBZ en PHT kunnen leukopenie geven. Controleer bij onverklaarde infecties
- VPA geeft vooral trombopenie en trombopathie. Controleer bij onverklaarde bloedingsneiging, of voorafgaand aan microchirurgische ingreep

#### **Hyponatriëmie**

- CBZ geeft hyponatriëmie in 4-40%, waarvan 3-7% ernstig (<128)
- OCB geeft hyponatriëmie in 23-73%, waarvan 13-22% ernstig
- Meestal geleidelijk en stabiel, lijkend op SIADH, daardoor ook asymptomatisch
- Vaker op oudere leeftijd, hoger risico gecombineerd met diuretica<sup>62</sup>
- Meestal asymptomatisch, indien symptomatisch meestal acuut ontstaan: hoofdpijn, misselijkheid, sufheid, parese, dysartrie, tremor, kramp, coma, epilepsie.<sup>63</sup>

#### **Osteoporose**

- Patiënten met epilepsie hebben een verhoogd risico op fracturen, enerzijds door vallen, anderzijds ook door het gebruik van bepaalde middelen en het onderliggend lijden.<sup>64</sup>  
→ Carbamazepine, fenobarbital, fenytoïne, primidon, topiramaat en valproaat zijn gerelateerd aan een verhoogd fractuurrisico.<sup>66-69</sup>
  - CBZ, PB en PHT verhogen vitamine D afbraak via enzyminducerende werking
  - VPA en TPM via onbekend mechanisme
- Algemene aanbevelingen voor patiënten > 50 jaar die één van deze middelen gebruiken<sup>5</sup>
  - Adviseren van voldoende lichaamsbeweging en voeding rijk aan calcium en vitamine D om het risico te beperken
  - Bepaling vitamine D en suppleer zo nodig
- Bij patiënten ouder dan 50 jaar met een klinische fractuur dient onderzoek te gebeuren naar osteoporose en eventuele oorzaken hiervan. Osteoporose dient dan als dusdanig te worden behandeld.<sup>65</sup>

Advies: overweeg bepalen van vitamine D bij patiënten boven de 50 jaar die gebruik maken van CBZ, PB, PHT, VPA en TPM en suppleer zo nodig.

#### Noodzakelijke labcontroles<sup>5</sup>

Routinematige controleren van bloedbeeld, elektrolyten en leverfuncties lijkt niet zinvol. Uiteraard moet dit wel gecontroleerd worden bij klachten, dus geef voorlichting over de risico's en bij welke klachten patiënt contact dient op te nemen. Wel kan een éénmalige bepaling bij bereiken van de target dosis zinvol zijn voor de volgende middelen:

- CBZ: Natrium, leverenzymen, leukocyten
- OCB: Natrium, leverenzymen
- VPA: Leverenzymen, trombocyten, leukocyten
- PHT: Leverenzymen, leukocyten



## 4. Geneesmiddeleninteracties

Tabel 5: Veelvoorkomende middelen die een interactie hebben met AED.

CBZ	<b>Heeft effect op de concentratie van CBZ</b>	
	Antiepileptica	VPA, stiripentol
	Antineoplasmata	Cisplatine, cyclofosfamide, cytarabine, daunorubicine, doxorubicine, etoposide, hydroxycarbamide, methotrexaat ('high dose'), teniposide, tioguanine, vincristine
	Antidepressiva	Fluoxetine, fluvoxamine
	Antimicrobiële middelen	Claritromycine, erytromycine, fluconazol, isoniazide, ketoconazol, metronidazol, ritonavir, rifampicine, ciprofloxacine, danazol,
	Anders	Cimetidine, danazol, diltiazem, risperidon, quetiapine, verapamil
	<b>Verlaagd de concentratie van</b>	
	Antidepressiva	imipramine, mianserine, nortriptyline
	Antimicrobiële middelen	Itraconazol, ketoconazol
	Antipsychotica	Chloorpromazine, olanzapine, quetiapine
	Cardiovasculaire middelen	Digoxine
	Steroïden	Cortison, dexamethason, hydrocortison, methylpredisolon, prednisolon
	LTG	<b>Heeft effect op de concentratie van LTG</b>
Antiepileptica		VPA, CNZ, PHT, PB, OCBZ
Antimicrobiële middelen		Rifampicine
Anders		Oestrogeen bevattende anticonceptiva
PB	<b>Heeft effect op de concentratie van PB</b>	
	Antiepileptica	PHT, VPA, stiripentol
	Antineoplasmata	Etoposide, methotrexaat, teniposide
	<b>Verlaagd de concentratie van</b>	
	Antidepressiva	Amitriptyline, imipramine, nortriptyline
	Antipsychotica	Chloorpromazine
	Cardiovasculaire middelen	Digoxine, verapamil
	Steroïden	Cortison, dexamethason, hydrocortison, methylpredisolon, prednisolon
PHT	<b>Heeft effect op de concentratie van PHT</b>	
	Antiepileptica	VPA
	Antineoplasmata	Bleomycine, carmustine, carboplatine, capecitabine, cisplatine, cyclofosfamide, dacarbazine, doxorubicine, etoposide, mercaptopurine, methotrexaat, teniposide, vinblastine, vincristine, Fluoruracil, tamoxifen, tegafur, UFT
	Antidepressiva	Fluoxetine, Imipramine
	Antimicrobiële middelen	Fluconazol, isoniazide, miconazol
	Anders	Amiodaron, cimetidine, disulfiram, omeprazol, fenylbutazon
	<b>Verlaagd de concentratie van</b>	
	Antimicrobiële middelen	Itraconazol, ketoconazol, posaconazol
	Cardiovasculaire middelen	Acenocoumarol, digoxine, fenprocoumon, verapamil
	Steroïden	Cortison, dexamethason, hydrocortison, methylpredisolon, prednisolon
	VPA	<b>Heeft effect op de concentratie van VPA</b>
Antiepileptica		CBZ, PHT, stiripentol
Antimicrobiële middelen		Ertapenem, imipenem, meropenem
Antineoplasmata		Bleomycine, cisplatine, cyclofosfamide, cytarabine, doxorubicine, etoposide, ifosfamide, methotrexaat en paclitaxel, met als mogelijk gevolg een te lage valproïnezuurconcentratie.
Anders		Efavirenz, lopinavir, nevirapine, rifampicine en ritonavir
<b>Verlaagd de concentratie van</b>		
Anders	Dolutegravir, thyreomimetica	

## 5. Bepaling serumspiegels

Redenen om serumspiegels te bepalen zijn:

- Twijfel over therapietrouw
- Bijsturen van dosering bij aanhoudende aanvallen / optreden van bijwerkingen / verdenking intoxicatie
- Niet-lineaire kinetiek (PHT)
- Relevante comorbiditeit (incl zwangerschap) / comedatie

#### 6. Aanpassing toedieningsvormen

Tijdens of rondom een operatie, of tijdens een opname waarbij geen medicatie per os gegeven mag worden, zijn er verschillende alternatieven mogelijk.

→ Bij omzetten van medicatie met een gereguleerde afgifte moet rekening worden gehouden met de dosering bij directe afgifte en doseringsfrequentie

- Non-pil formulering: bij slikproblemen, maar met een normale gastro-intestinale absorptie kan worden gekozen voor een suspensie, oplosbaar tablet, fijngestampte tablet of geopende capsule.
- IV toediening van het middel
- IV toediening van een ander middel
- Tijdelijke toediening van IV benzodiazepines

Middelen waarvan betrouwbare informatie bestaat over bio-equivalentie bij alternatieve toedieningsweg<sup>70</sup>

- IV: briveracetam, clonazepam, diazepam, levetiracetam, lacosamide, lorazepam, midazolam, nitrazepam, fenobarbital, fenytoïne, perampanel, valproïnezuur
- IM: lorazepam, midazolam, fenobarbital
- Rectaal: carbamazepine\*, diazepam, ethosuximide, midazolam, fenobarbital, valproïnezuur\*
- Geen alternatieve toediening: felbamaat, stiripentol, vigabatrine, zonisamide

\* Deze toedieningsvormen zijn niet commercieel beschikbaar, maar dienen door een (ziekenhuis)apotheek te worden vervaardigd.

#### 7. Refractaire epilepsie

Refractaire epilepsie = onvoldoende effect van twee AED in adequate dosering

- Overweeg altijd of de diagnose klopt (andere onderliggende oorzaak, ACES score, psychogene factoren?) en of de patiënt therapietrouw is.
- Streef naar monotherapie.
- Als een eerste middel faalt dient een tweede middel te worden gestart en het eerste middel uiteindelijk te worden uitgesloten.
- Als beide middelen falen kan besloten worden tot combinatietherapie. Bij idiopathisch gegeneraliseerde epilepsie werkt combinatietherapie mogelijk beter dan substitutie met een tweede middel. Hier is echter geen wetenschappelijk bewijs voor.
- Als achtereenvolgende regimes falen, wordt de kans om alsnog aanvalsvrij te worden bij een nieuw regime steeds kleiner (1<sup>e</sup> middel: 47% aanvalsvrij, 2<sup>e</sup>/3<sup>e</sup> middel: 14% aanvalsvrij, combinatietherapie: 3% aanvalsvrij).<sup>71</sup>

### c) Andere behandel mogelijkheden

- Doorverwijzing naar een epilepsiecentrum (SEIN of Kempenhaege)
  - Diagnostiek: Bij onduidelijkheden met betrekking tot aanvaldiagnostiek en classificatie of complexe patiënten met psychogene niet-epileptische aanvallen (PNEA) kan worden verwezen naar een epilepsiecentrum voor aanvullende diagnostiek.
  - Behandeling
    - Optimaliseren van de medicamenteuze behandeling, indien al meerdere AED zijn geprobeerd kan het zinvol zijn om patiënten naar een epilepsiecentrum te verwijzen.
    - Niet-medicamenteuze behandelopties zoals DBS, ketogeen dieet of nervus Vagusstimulator (NVS)
  - Specifieke doelgroepen zoals mensen met een verstandelijke beperking
  - Overige indicaties
    - Second opinion op verzoek van patiënt of behandelaar
    - Bijkomende problemen zoals psychische stoornissen, leer- en/of gedragsproblematiek en sociale problematiek
    - Psychologische problematiek, aanvaardingsproblemen of arbeidsvraagstukken
    - Complexe begeleiding bij patiënten met epilepsie en zwangerschapswens of zwangerschap
- Epilepsiechirurgie: In sommige gevallen komen patiënten met therapieresistente, focale epilepsie in aanmerking voor epilepsie chirurgie in het UMCU, ook als er geen laesie gevonden wordt op de MRI.<sup>72-74</sup> Het kan een meerwaarde hebben bij focale epilepsie een 3Tesla MRI te maken voor het aantonen van een laesie en om de MRI te laten reviseren door een in epilepsie gespecialiseerd neuroradioloog.<sup>74-75</sup> De resultaten van epilepsiechirurgie laten zien dat de kans op een positieve uitkomst, met name op jongere leeftijd, wordt vergroot, maar ook op oudere leeftijd worden redelijke resultaten geboekt.<sup>76-78</sup> Wel bestaan er ook risico's, zoals bloeding, infectie en blijvend functieverlies. Goede bewijslast is moeilijk door kleine patiëntenaantallen en weinig geblindeerde gerandomiseerde onderzoeken (dit wordt vanwege eerder duidelijk effect niet meer ethisch geacht).
- Andere mogelijkheden
  - Diepe hersenstimulatie (DBS) ter hoogte van de anterieure nucleus thalamicus: Hier is nog weinig onderzoek naar gedaan, maar het lijkt alsof het in ieder geval tot een reductie van het aantal aanvallen kan leiden.<sup>80</sup> Overweeg het bij patiënten met therapieresistente epilepsie, die niet in aanmerking komen voor epilepsiechirurgie.
  - Nervus Vagusstimulator: Dit kan worden overwogen als epilepsiechirurgie geen optie is. In een randomized controlled trial hebben in totaal 440 patiënten met therapie resistente epilepsie NVS plaatsing ondergaan waarbij er bij 36.8% na 1 jaar, 43.2% na 2 jaar en 42.7% na 3 jaar van de patiënten meer dan vijftig procent reductie van de aanvallen optrad.<sup>79</sup> De belangrijkste complicaties van NVS zijn infectie, stembandparese (heesheid), hoesten en soms slikproblemen. Het onderliggende werkingsmechanisme van NVS is niet volledig opgehelderd.
  - Ketogeen dieet
  - Cannabidiol (CBD): Bewezen effectief als add-on bij clobazam bij een therapieresistent syndroom van Dravet en Lennox-Gastaut. Tot op heden is er geen bewezen effectiviteit bij andere vormen van epilepsie.<sup>5</sup>

## d) Voorlichting

- Algemene informatie
  - Wijs patiënt op bestaan van het Nationaal Epilepsiefonds en Epilepsie Vereniging Nederland. Hier zijn ook verschillende voorlichtingsfolders te vinden over rijgeschiktheid, zwangerschap, epilepsie op oudere leeftijd, werken met epilepsie, sporten met epilepsie, enz.
  - Leg duidelijk uit hoe patiënt de medicatie moet gebruiken, wat de te verwachten bijwerkingen zijn en bij welke klachten of symptomen contact moet worden opgenomen. Benadruk het belang van therapietrouw.
  - Bespreek wat te doen bij nieuwe aanvallen. Schrijf aanvalsmedicatie voor in de vorm van Midazolam neusspray (vermeldt altijd dat het gaat om epilepsie i.v.m. vergoeding, of gebruik in HiX de VMO).
  - Wijs patiënten op het bestaan van het Epilepsiefonds ([www.epilepsie.nl](http://www.epilepsie.nl)). Op deze site staat veel informatie over epilepsie en leven met epilepsie. Zo geven ze ook informatie over de Med App, dit kan helpen om bij te houden wanneer ze insulsten hebben of medicatie moeten innemen.
- Leefregels ter voorkoming van nieuwe aanvallen en ernstig letsel bij een aanval
  - Vermijd het drinken van grote hoeveelheden alcohol of gebruik van drugs
  - Zorg voor voldoende slaap en regelmaat
  - Bij aangetoonde fotosensibiliteit:<sup>81</sup>
    - Goede achtergrondverlichting tijdens tv kijken gebruiken
    - Geen discotheken bezoeken
    - Eén oog afdekken bij plotseling flikkerend beeld
    - Zonnebril bij de hand
  - Vermijd alleen zwemmen/baden/wandelen langs water
  - Vermijd werken op hoogte
  - Vraag na of patiënt met gevaarlijke machines werkt
- SUDEP: Sudden Unexpected Death in Epilepsy Patients<sup>82-84</sup>
  - Bespreek laagdrempelig, zeker als patiënt verschillende risicofactoren heeft
  - Oorzaak: Onbekend, theorie dat postictale apneu en bradycardie leiden tot asystolie en dood
  - Incidentie: 1/1000 bij volwassenen tot 9/1000 patiëntenjaren bij therapieresistente vormen
  - Risicofactoren
    - Refractaire tonisch-clonische aanvallen
    - > 2 aanvallen per jaar
    - Nachtelijke aanvallen
    - Verstandelijke beperking
    - Polyfarmacie of net geen gebruik van anti-epileptica
    - Anxiolyticagebruik
    - Extratemporale epilepsie
    - Mannelijke geslacht
    - Therapie-ontrouw
  - Behandeling
    - Therapietrouw
    - Aanvalsdetectie voor nachtelijke aanvallen (nachtelijk toezicht, luisterapparatuur,...), echter niet bewezen effectief
- Autorijverbod<sup>85</sup>
  - Regeling Eisen Geschiktheid 2000 (zie hoofdstuk 7). Zie ook bijlage 2 voor een flowchart ter bepaling van de duur van ongeschiktheid.
    - 6 maanden bij eerste aanval, kan worden ingekort tot 3 maanden bij EEG en MRI hersenen zonder afwijkingen
    - 1 jaar bij patiënten met meer dan één epileptische aanval in de voorgeschiedenis. Tenzij het gaat om
      - 1) een sporadische aanval (minstens 2 jaar tussen twee aanvallen): ongeschikt voor 6 maanden;
      - 2) als gedurende 1 jaar na de eerste aanval de aanvallen alleen in de slaap optreden (stabiel aanvalspatroon) bestaat er geschiktheid;
      - 3) myoclonieën en focale aanvallen met intacte gewaarwording als gebleken is dat gedurende 3 maanden na de eerste aanval er geen

aanvallen optreden die invloed hebben op de rijgeschiktheid (stabiel aanvalspatroon), bestaat er geschiktheid.

- 3 maanden bij afbouw medicatie, indien patiënt < 2 jaar aanvalsvrij is
- 3 maanden bij aanval ten tijde van afbouwen medicatie
- Adviezen rondom rijden met medicatie: wettelijk rijverbod in het eerste jaar dat patiënt deze medicatie gebruikt
  - Carbamazepine bij een dosering > 600 mg per dag
  - Fenobarbital
  - Primidon
  - Fenytoïne

#### e) Staken van behandeling

- Staken van de behandeling dient volgens de landelijke richtlijn na 2 jaar aanvalsvrijheid te worden besproken.<sup>5</sup>
- Ons inziens is het afbouwen van medicatie niet aan te raden bij patiënten met symptomatische epilepsie of genetische epilepsie syndromen waarvan bekend is dat de recidiefkans hoog is.<sup>86-88</sup>
- In andere gevallen kan na overleg met patiënt de medicatie langzaam worden uitgesloten. Dit dient niet sneller te gebeuren dan in 6 weken, en bij benzodiazepines en barbituraten veel langzamer (tenminste 6 maanden).
- Indien onderhoudsbehandeling is gestart bij acuut symptomatische aanvallen, kan eerder afgebouwd worden, bijvoorbeeld na 3 maanden.
- Bij twijfel kan gebruik worden gemaakt van de 'AED withdrawal risk calculator' (<http://epilepsypredictiontools.info>). Deze geeft de kans op een insult binnen 2 en 5 jaar na staken en de kans op aanvalsvrijheid na 10 jaar (zonder anti-epileptica of na herstarten). Die is afhankelijk van beginleeftijd, duur van epilepsie, aantal insulten voor aanvalsvrijheid, duur aanvalsvrijheid, aantal AED, geslacht, familie-anamnese, febrile insulten, syndroomdiagnose, ontwikkelingsstoornissen, focale aanvallen, afwijkend EEG.<sup>89</sup>
- Let op de regeling rijgeschiktheid tijdens afbouwen (zie bijlage 2). Bij afbouwen van medicatie binnen 2 jaar geldt ongeschiktheid tot 3 maanden na het staken, terwijl bij 2 jaar aanvalsvrijheid geen ongeschiktheid bestaat, tenzij er insulten plaats vinden (dan 3 maanden als medicatie meteen aangepast wordt).
- Indien patiënt gedurende drie jaar aanvalsvrij is en besloten wordt de medicatie te continueren, kan verdere opvolging via de huisarts verlopen.

**Bijlage 1: Overzicht anti-epileptica**

<b>BRV</b> <i>Briviact</i>	<i>Vormen</i> Tabl 25, 50, 75, 100 mg Drank 10 mg/ml Inj 10 mg/ml	<i>Gebruikelijke dosis</i> 50-200 mg/dag	<i>Bijzonderheden</i> Nieuw middel, nog weinig ervaring Lager doseren bij leverfunctiestoornis Geleidelijk afbouwen met 50 mg/wk en in laatste week 20 mg/dg aanhouden
	<i>Bijwerkingen</i> Duizeligheid, slaperigheid, depressie, misselijkheid, braken, agressie, suïcidale gedachten	<i>Idiosyncratische bijwerkingen</i>	<i>Indicaties</i> Adjuvans bij focale aanvallen met/zonder generalisatie
<b>CBZ</b> <i>generiek of Tegretol</i>	<i>Vormen</i> Tabl 100, 200 mg Ret.tabl 200, 400 mg Susp 20 mg/ml Zetpil (magistraal)	<i>Gebruikelijke dosis</i> 3 dd 200-400 mg 2 dd 200-600 mg kind: 10-25 mg/kg/dag	<i>Bijzonderheden</i> Eerste keus middel Opbouwen 200 mg/wk tot target Sterke auto-inductie: later ophogen Cave onttrekkingsaanvallen Rectaal: 25% hoger doseren
	<i>Dosisafhankelijke bijwerkingen</i> Diplopie, ataxie, sedatie, misselijkheid, wazig zien, hoofdpijn, neutropenie, hyponatriëmie	<i>Idiosyncratische bijwerkingen</i> Rash, Stevens-Johnson, agranulocytose, aplastische anemie, hepatotoxiciteit, lupusachtig beeld, pseudolymfoom	<i>Indicaties</i> Focaal en gegeneraliseerd
<b>CLB</b> <i>generiek of Frisium</i>	<i>Vormen</i> Tabl 10, 20 mg	<i>Gebruikelijke dosis</i> 5-40 mg/dag	<i>Bijzonderheden</i> Gewenning; dosering langzaam op- en afbouwen (risico op onttrekkingsaanvallen)
	<i>Dosisafhankelijke bijwerkingen</i> Sedatie, spierslape, agitatie, moeheid, slikstoornissen, gewichtstoename	<i>Idiosyncratische bijwerkingen</i> Rash	<i>Indicaties</i> Therapie resistente aanvallen, altijd in combinatietherapie
<b>CZP</b> <i>generiek of Rivotril</i>	<i>Vormen</i> Tabl 0,5, 2 mg Drup 2,5 mg/ml Inj 1 mg/ml	<i>Gebruikelijke dosis</i> 0,5 - 4 mg/dag kind: 0,2 - 0,4 mg/kg/dag	<i>Bijzonderheden</i> Gewenning; dosering langzaam op- en afbouwen (risico op onttrekkingsaanvallen)
	<i>Dosisafhankelijke bijwerkingen</i> Sedatie, spierslape, moeheid, agitatie, hypotensie, hypersalivatie, duizeligheid	<i>Idiosyncratische bijwerkingen</i> Pigmentatie, thrombocytopenie	<i>Indicaties</i> Myoclonieën, gegeneraliseerd
<b>GBP</b> <i>generiek of Neurontin</i>	<i>Vormen</i> Caps 100, 300, 400 mg Tabl 600, 800 mg	<i>Gebruikelijke dosis</i> 3dd 200-800 mg	<i>Bijzonderheden</i> Lager doseren bij nierfunctiestoornis
	<i>Dosisafhankelijke bijwerkingen</i> Sedatie, ataxie, maagdarmklachten	<i>Idiosyncratische bijwerkingen</i> Gewichtstoename	<i>Indicaties</i> Focaal en gegeneraliseerd
<b>LEV</b> <i>generiek of Keppra</i>	<i>Vormen</i> Tabl 250, 500 en 1000 mg Drank 100 mg/ml Injectie vloeistof 100 mg/ml	<i>Gebruikelijke dosis</i> 2 dd 500 - 1500 mg kind: 20 - 40 mg/kg/dag	<i>Bijzonderheden</i> Dosering aanpassen aan GFR Opbouwen van 2dd250mg met 250 mg/wk tot target
	<i>Dosisafhankelijke bijwerkingen</i> Sedatie, asthenie, ataxie, misselijkheid	<i>Idiosyncratische bijwerkingen</i> Prikkelbaarheid Rash	<i>Indicaties</i> Focaal en gegeneraliseerd

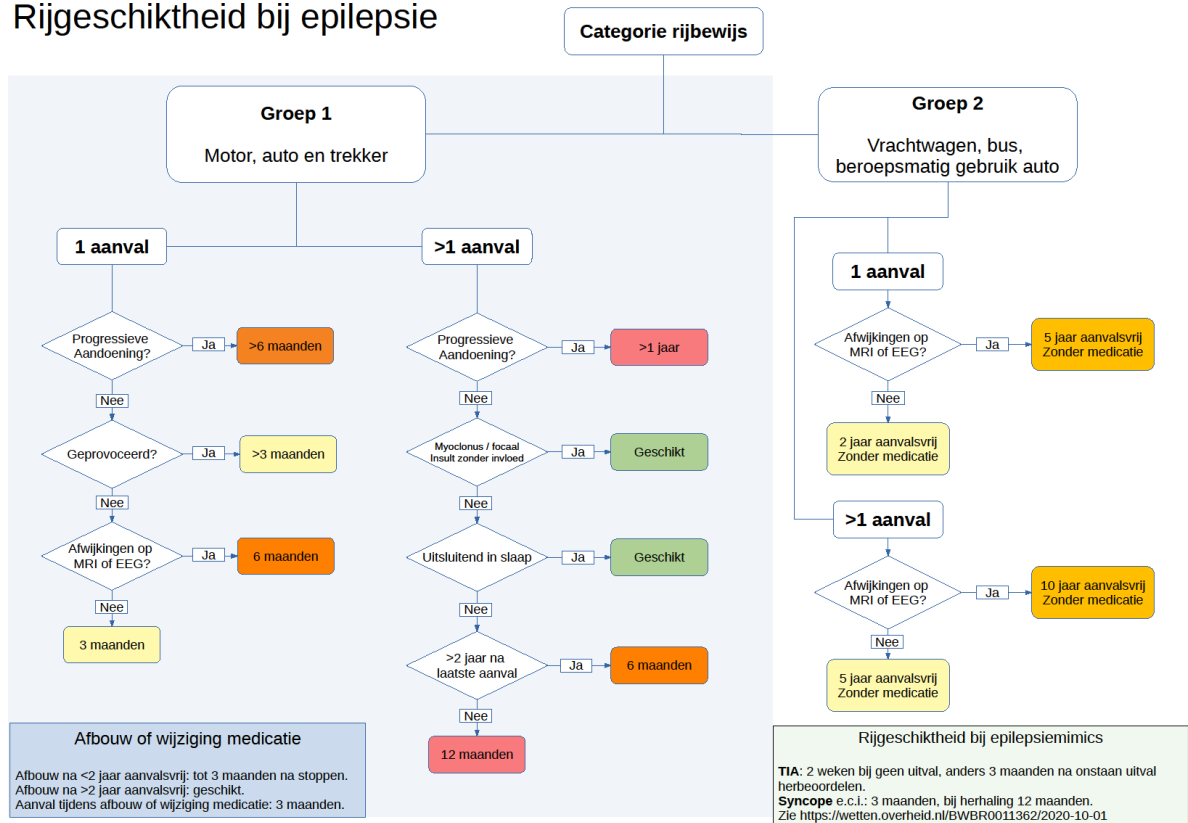
<b>LTG</b> generiek of <i>Lamictal</i>	<i>Vormen</i> Tabl 2, 5, 25, 50, 100, 200 mg	<i>Gebruikelijke dosis</i> Mono: 100-200 mg/dag Comb VPA: 100-200 mg/dag Comb enzyminductor: 200-400 mg/dg	<i>Bijzonderheden</i> Comb VPA: insluipen 25 mg/2w Comb enzyminductor: 50 mg/2w Bij inslaapstoornis: Geen avonddosis Bij toevoegen VPA: dosis halveren
	<i>Dosisafhankelijke bijwerkingen</i> Misselijkheid, agitatie, hoofdpijn	<i>Idiosyncratische bijwerkingen</i> Rash, Stevens-Johnson syndroom, slapeloosheid	<i>Indicaties</i> Focaal en gegeneraliseerd
<b>OCB</b> generiek of <i>Trileptal</i>	<i>Vormen</i> Tabl 300, 600 mg Drank 60 mg/ml	<i>Gebruikelijke dosis</i> 2 dd 300-1200 mg kind: 15-35 mg/kg/dag	<i>Bijzonderheden</i> Dosering aanpassen aan GFR
	<i>Dosisafhankelijke bijwerkingen</i> Duizeligheid, ataxie, vermoeidheid	<i>Idiosyncratische bijwerkingen</i> Hyponatriëmie, rash (50% kruisallergie met CBZ)	<i>Indicaties</i> Focaal en gegeneraliseerd
<b>PB</b> generiek	<i>Vormen</i> Tabl 25, 50, 100 mg Inj 10 mg/ml, 25 mg/ml Drank 4 mg/ml	<i>Gebruikelijke dosis</i> 100-200 mg/dag kind: 3-7 mg/kg/dag	<i>Bijzonderheden</i> Afbouwen zeer geleidelijk: dosis >50 mg/dg max 25 mg/mnd; <50 mg max 10 mg/mnd
	<i>Dosisafhankelijke bijwerkingen</i> Sedatie, duizeligheid, traagheid, cognitieve dysfunctie	<i>Idiosyncratische bijwerkingen</i> Rash, Dupuytren, agitatie	<i>Indicaties</i> Neonatale convulsies, verder nauwelijks meer
<b>PMP</b> <i>Fycompa</i>	<i>Vormen</i> Tabl 2, 4, 6, 8, 10, 12 mg	<i>Gebruikelijke dosis</i> 4-12 mg/dag	<i>Bijzonderheden</i> Nieuw middel, nog weinig ervaring
	<i>Bijwerkingen</i> Duizeligheid, slaperigheid, agressie, ataxie, dysartrie, dubbelzien, suïcidale gedachten	<i>Idiosyncratische bijwerkingen</i>	<i>Indicaties</i> Adjuvans bij focale en gegeneraliseerde epilepsie
<b>PHT</b> generiek of <i>Diphantoïne</i>	<i>Vormen</i> Tabl 25, 50, 75, 100 mg Inj 50 mg/ml Susp 15 mg/ml	<i>Gebruikelijke dosis</i> 200-400 mg/dag kind: 6-10 mg/kg/dag iv: < 50 mg/min	<i>Bijzonderheden</i> Niet lineaire kinetiek: start 2dd75mg, op geleide van spiegel optitreren met 50 mg per 7-10 dgn, zeer geleidelijk afbouwen
	<i>Dosisafhankelijke bijwerkingen</i> Nystagmus, ataxie, sedatie, ritmestoornissen, dyskinesieën	<i>Idiosyncratische bijwerkingen</i> Rash, hepatotoxiciteit, Dupuytren, tandvleeshyperplasie, lupusachtig beeld, pseudolymfoom, polyneuropathie, bloed dyscrasie	<i>Indicaties</i> Status epilepticus, verder nauwelijks meer
<b>TPM</b> generiek of <i>Topamax</i>	<i>Vormen</i> Tabl 25, 50, 100, 200 mg Caps 15, 25, 50 mg	<i>Gebruikelijke dosis</i> 100-400 mg/dag kind: 2-10 mg/kg/dag	<i>Bijzonderheden</i> 25 mg/wk ophogen tot target Dosering aanpassen aan GFR
	<i>Dosisafhankelijke bijwerkingen</i> Sedatie, ataxie, tintelingen	<i>Idiosyncratische bijwerkingen</i> Concentratieproblemen, woordvindingsstoornis, gewichtsverlies	<i>Indicaties</i> Focaal en gegeneraliseerd

<b>VPA</b> generiek of Depakine of Orfiril	<b>Vormen</b> Tabl 150, 300, 500, 600 mg Caps 150, 300, 450, 600 mg Ret. tabl 300, 500 mg Granulaat 'CR' 100, 250, 500, 750, 1000 mg Drank/stroop 40, 60 mg/ml Drup 300 mg/ml Inj 100 mg/ml Zetp 250, 500 mg	<b>Gebruikelijke dosis</b> 600-2000 mg/dag kind: 20-40 mg/kg/dag	<b>Bijzonderheden</b> Gecontraïndiceerd bij leverfunctiestoornissen en mitochondriale aandoeningen
	<b>Dosisafhankelijke bijwerkingen</b> Misselijkheid, braken, sedatie, tremor, haaruitval, parkinsonisme, amenorroe, gewichtstoename	<b>Idiosyncratische bijwerkingen</b> Hepatotoxiciteit, pancreatitis, trombocytopenie, PCOS, encefalopathie.	<b>Indicaties</b> Focaal en gegeneraliseerd
<b>ZNS</b> Generiek Of Zonegran	<b>Vormen</b> Caps 25,50,100mg	<b>Gebruikelijke dosis</b> 300-500mg	<b>Bijzonderheden</b> Mogelijk al reactie op lagere dosering vooral degenen die geen CYP3A4 inducerende stoffen gebruiken. Vraag naar gedragsproblemen en suïcidale gedachte na start therapie
	<b>Bijwerkingen</b> Slaperigheid, duizeligheid, taalstoornis, gedragsproblemen, zelfmoordgedachten	<b>Idiosyncratische reactie</b> Rash	<b>Indicaties</b> Add-on, met name effectief bij progressief myoclonus epilepsie
<b>LCM</b> Vimpat	<b>Vormen</b> Tabl 50, 150mg Stroop 10 mg/ml Inj /ml	<b>Gebruikelijke dosis</b> 200-400mg	<b>Bijzonderheden</b> Nieuw medicijn, geen interactie met andere anti- epileptica of orale anticonceptie
	<b>Bijwerkingen</b> Duizeligheid, hoofdpijn, misselijkheid, taalstoornis en gedragsproblemen ('upper')	<b>Idiosyncratische reactie</b>	<b>Indicatie</b> Refractaire focale epilepsie met/zonder generalisatie



**Bijlage 2: Flowchart rijgeschiktheid<sup>90</sup>**

**Rijgeschiktheid bij epilepsie**



## Referenties

1. Scottish Intercollegiate Guidelines Network. Diagnosis and Management of Epilepsy in Adults. 2003.
2. Van Dijk, J.G., et al. Wegrakingen. Ned Tijdschr Geneesk. 2018;162:D1961.
3. Dunn, M.J., et al. Early management of adults with an uncomplicated first generalised seizure. Emergency medicine journal, 2005. 22(4): p. 237-42.
4. Beghi, E., Carpio, A., Forsgren, L., Hesdorffer, D. C., Malmgren, K., Sander, J.W., Hauser, W. A. (2010). Recommendation for a definition of acute symptomatic seizure. *Epilepsia*, 51(4), 671-675.
5. Nederlandse Vereniging voor Neurologie. Richtlijn Epilepsie. 2020.
6. King, M.A., et al. 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.
7. Ramirez-Lassepas, M., et al. Value of computed tomographic scan in the evaluation of adult patients after their first seizure. *Annals of neurology*, 1984. 15(6): p. 536-43.
8. Gregory, R.P., et al. Electroencephalogram epileptiform abnormalities in candidates for aircrew training. *Electroencephalography and clinical neurophysiology*, 1993. 86(1): p. 75-7.
9. Bridgers, S.L. Epileptiform abnormalities discovered on electroencephalographic screening of psychiatric inpatients. *Archives of neurology*, 1987. 44(3): p. 312-6.
10. Zivin, L., et al. Incidence and prognostic significance of "epileptiform" activity in the eeg of non-epileptic subjects. *Brain : a journal of neurology*, 1968. 91(4): p. 751-78.
11. Berg, A.T., et al. The risk of seizure recurrence following a first unprovoked seizure: a quantitative review. *Neurology*, 1991. 41(7): p. 965-72.
12. Van Donselaar C.A., et al. Value of the electroencephalogram in adult patients with untreated idiopathic first seizures. *Arch Neurol*. 1992 Mar;49(3):231-7.
13. Colon, A.J., et al. Use of routine MEG in the primary diagnostic process of epilepsy. *J Clin Neurophysiol*. 2009 Oct;26(5):326-32.
14. De Bruijn, M., et al. Antibodies contributing to focal epilepsy signs and symptoms (ACES) score. *Ann Neurol*. 2021; doi: 10.1002/ana.26013
15. Fisher, RS, et al. ILAE official report: a practical clinical definition of epilepsy. *Epilepsia*. 2014 Apr;55(4):475-82.
16. Beghi, E., et al. Recommendation for a definition of acute symptomatic seizure. *Epilepsia*. 2010 Apr;51(4):671-5.
17. Hesdorffer, D.C., et al. Is a first acute symptomatic seizure epilepsy? Mortality and risk for recurrent seizure. *Epilepsia*. 2009 May;50(5):1102-8.
18. Leung, H. et al. Prognosticating acute symptomatic seizures using two different seizure outcomes. *Epilepsia*. 2010 Aug;51(8):1570-9.
19. Kwan, P., et al. Definition of drug resistant epilepsy: consensus proposal by the ad hoc Task Force of the ILAE Commission on Therapeutic Strategies. *Epilepsia*. 2010 Jun;51(6):1069-77.
20. Roelfsema, V., et al. Classificatie van epileptische aanvallen en epilepsie: de Nederlandse versie van de ILAE-classificatie 2017. *Periodiek voor professionals*. Themanummer: Comorbiditeit van epilepsie.
21. [www.kinderneurologie.eu](http://www.kinderneurologie.eu)
22. [www.epilepsydiagnosis.org](http://www.epilepsydiagnosis.org)
23. Benbadis, S.R., et al. Localization-related (focal) epilepsy: causes and clinical features. *Uptodate*. 2018.
24. Marson, A., et al. Immediate versus deferred antiepileptic drug treatment for early epilepsy and single seizures: a randomised controlled trial. *Lancet*, 2005. 365(9476): p. 2007-13.
25. Shinnar, S., et al. Does antiepileptic drug therapy prevent the development of "chronic" epilepsy? *Epilepsia*, 1996. 37(8): p. 701-8.
26. Dodrill, C.B. Correlates of generalized tonic-clonic seizures with intellectual, neuropsychological, emotional, and social function in patients with epilepsy. *Epilepsia*, 1986. 27(4): p. 399-411.
27. Jokeit, H., et al. Long term effects of refractory temporal lobe epilepsy on cognitive abilities: a cross sectional study. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*, 1999. 67(1): p. 44-50.
28. Tasch, E., et al. Neuroimaging evidence of progressive neuronal loss and dysfunction in temporal lobe epilepsy. *Annals of neurology*, 1999. 45(5): p. 568-76.
29. Temkin, N.R. Antiepileptogenesis and seizure prevention trials with antiepileptic drugs: meta-analysis of controlled trials. *Epilepsia*, 2001. 42(4): p. 515-24.
30. De Bruijn, M., et al. Evaluation of seizure treatment in anti-LGI1, anti-NMDAR, and anti-GABA B R encephalitis. *Neurology*. 2019 May; 92(19)
31. Pohlmann-Eden, B., et al. The first seizure and its management in adults and children. *BMJ*, 2006. 332(7537): p. 339-42.
32. Majoie, H.J.M., et al. Medicamenteuze behandeling van epilepsie. *Nervus*. Jaargang 2, uitgave 4. December 2017.
33. Feely, M., et al. Intermittent clobazam for catamenial epilepsy: tolerance avoided. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*. 1984. 47(12): p. 1279-82.
34. Newmark, M.E., et al. Catamenial epilepsy: a review. *Epilepsia*, 1980. 21(3): p. 281-300.
35. Ahmadi, M., et al. Van aangezichtspijn naar toxische epidermale necrolyse. Zeldzame bijwerking van carbamazepinegebruik. *Ned Tijdschr Geneesk*. 2017;161:D1739

36. Man, C.B., et al. Association between HLA-B\*1502 allele and antiepileptic drug-induced cutaneous reactions in Han Chinese. *Epilepsia*, 2007.48(5): p. 1015-8.
37. Wang, Q., et al. Association between HLA-B\*1502 allele and carbamazepine-induced severe cutaneous adverse reactions in Han people of southern China mainland. *Seizure : the journal of the British Epilepsy Association*, 2011. 20(6): p. 446-8.
38. Mattson, R.H., et al. Use of oral contraceptives by women with epilepsy. *JAMA : the journal of the American Medical Association*, 1986. 256(2): p. 238-40.
39. Rohrer, A., et al. Perampanel for the treatment of primary generalized tonic-clonic seizures in idiopathic generalized epilepsy. *Expert Opin Pharmacother*. 2016 Jul;17(10):1403-11.
40. Perucca, E., Clinically relevant drug interactions with antiepileptic drugs. *British journal of clinical pharmacology*, 2006. 61(3): p. 246-55
41. Sidhu, J., et al. The pharmacokinetic and pharmacodynamic consequences of the co-administration of lamotrigine and a combined oral contraceptive in healthy female subjects. *Br J Clin Pharmacol*. 2006 Feb;61(2):191-9.
42. Kinney, M.O., et al. Pregnancy and epilepsy; meeting the challenges over the last 25 years: The rise of the pregnancy registries. *Seizure* 44 (2017) 162-168.
43. Weston, J., et al. Monotherapy treatment of epilepsy in pregnancy: congenital malformation outcomes in the child. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016 Nov 7;11:CD010224.
44. Pennell, P.B., et al., Lamotrigine in pregnancy: clearance, therapeutic drug monitoring, and seizure frequency. *Neurology*, 2008. 70(22 Pt 2): p. 2130-6.
45. Tomson, T., Battino, D., Bonizzoni, E., Craig, J., Lindhout, D., Perucca, E., Vajda, F. (2018). Comparative risk of major congenital malformations with eight different antiepileptic drugs: a prospective cohort study of the EURAP registry. *Lancet Neurology*, 17(6), 530-538.
46. Wegner, I., et al. Drug monitoring of lamotrigine and oxcarbazepine combination during pregnancy. *Epilepsia*. 2010 Dec;51(12):2500-2.
47. Reisinger, T.L., et al. Antiepileptic drug clearance and seizure frequency during pregnancy in women with epilepsy. *Epilepsy Behav*. 2013 Oct;29(1):13-8.
48. Kaaja, E., et al. Enzyme-inducing antiepileptic drugs in pregnancy and the risk of bleeding in the neonate. *Neurology*. 2002 Feb 26;58(4):549-53.
49. Motika, P.V., et al. Treatment of Epilepsy in the Elderly. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2016 Nov;16(11):96.
50. Van Breemen, M.S., et al. Epilepsy in patients with brain tumours: epidemiology, mechanisms, and management. *Lancet Neurol*. 2007 May;6(5):421-30.
51. Kerrigan, S., et al. Antiepileptic drugs for treating seizures in adults with brain tumours. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011 Aug 10;(8):CD008586.
52. Sirven, J.I., et al. Seizure prophylaxis in patients with brain tumors: a meta-analysis. *Mayo Clinic proceedings*. Mayo Clinic, 2004. 79(12): p. 1489-94.
53. Glantz, M.J., et al. Practice parameter: anticonvulsant prophylaxis in patients with newly diagnosed brain tumors. Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*, 2000. 54(10): p. 1886-93.
54. Vecht, C.J., et al. Interactions between antiepileptic and chemotherapeutic drugs. *Lancet neurology*, 2003. 2(7): p. 404-9.
55. Vecht, C.J., et al. Seizures in low- and high-grade gliomas: current management and future outlook. *Expert Rev Anticancer Ther*. 2010 May;10(5):663-9.
56. Perry, J.R., et al. Add-on gabapentin for refractory seizures in patients with brain tumours. *Can J Neurol Sci*. 1996 May;23(2):128-31.
57. Novy, J., et al. Pregabalin in patients with primary brain tumors and seizures: a preliminary observation. *Clin Neurol Neurosurg*. 2009 Feb;111(2):171-3.
58. Vecht, C., et al. Seizures and anticonvulsants in brain tumours: frequency, mechanisms and anti-epileptic management. *Curr Pharm Des*. 2017;23(42):6464-6487.
59. [www.farmacotherapeutischkompas.nl](http://www.farmacotherapeutischkompas.nl)
60. Birbeck, G.L., et al., Evidence-based guideline: Antiepileptic drug selection for people with HIV/AIDS: report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology and the Ad Hoc Task Force of the Commission on Therapeutic Strategies of the International League Against Epilepsy. *Neurology*, 2012. 78(2): p. 139-45.
61. Perucca, E. Clinically relevant drug interactions with antiepileptic drugs. *Br J Clin Pharmacol*. 2006;Mar;61(3):246-255
62. Berghuis, B., et al. Carbamazepine- and oxcarbazepine-induced hyponatremia in people with epilepsy. *Epilepsia*. 2017 Jul;58(7):1227-1233.
63. Filippatos, T.D., et al. Ten pitfalls in the proper management of patients with hyponatremia. *Postgrad Med*. 2016 Jun;128(5):516-22.
64. Souverein, P.C., et al. Incidence of fractures among epilepsy patients: a population-based retrospective cohort study in the General Practice Research Database. *Epilepsia*. 2005 Feb;46(2):304-10.
65. Landelijke richtlijn Osteoporose
66. Takkouche, B., et al. Psychotropic medications and the risk of fracture: a meta-analysis. *Drug Saf*. 2007;30(2):171-84.
67. Shen, C., et al. Association between use of antiepileptic drugs and fracture risk: a systematic review and meta-analysis. *Bone*. 2014 Jul;64:246-53.

68. Albaghdadi, O., et al. Bone health and vitamin D status in young epilepsy patients on valproate monotherapy. *Clin Neurol Neurosurg.* 2016 Jul;146:52-6.
69. Lazzari, A.A., et al. Prevention of bone loss and vertebral fractures in patients with chronic epilepsy – antiepileptic drug and osteoporosis prevention trial. *Epilepsia.* 2013 Nov;54(11):1997-2004.
70. Wichards, W.S., et al. Perioperative substitution of anti-epileptic drugs. *J Neurol.* 2013 Nov;260(11):2865-75.
71. Kwan, P., et al. Early identification of refractory epilepsy. *N Engl J Med.* 2000 Feb 3;342(5):314-9.
72. Jacobs, J., et al. High-frequency electroencephalographic oscillations correlate with outcome of epilepsy surgery. *Ann Neurol.* 2010 Feb;67(2):209-20.
73. LoPinto-Khoury, C., et al. Surgical outcome in PET-positive, MRI-negative patients with temporal lobe epilepsy. *Epilepsia.* 2012 Feb;53(2):342-8.
74. Zijlmans, M., et al. EEG-fMRI in the preoperative work-up for epilepsy surgery. *Brain.* 2007 Sep;130(Pt 9):2343-53.
75. Knake, S., et al. 3T phased array MRI improves the presurgical evaluation in focal epilepsies: a prospective study. *Neurology*, 2005. Oct 11;65(7): p. 1026-31.
76. Grivas, A., et al. Surgical treatment for refractory temporal lobe epilepsy in the elderly: seizure outcome and neuropsychological sequels compared with a younger cohort. *Epilepsia.* 2006 Aug;47(8):1364-72.
77. Téllez-Zenteno, J.F., et al. Long-term seizure outcomes following epilepsy surgery: a systematic review and meta-analysis. *Brain.* 2005 May;128(Pt 5):1188-98.
78. Dwivedi, R., et al. Surgery for Drug-Resistant Epilepsy in Children. *N Engl J Med.* 2017 Oct 26;377(17):1639-1647.
79. Morris, G.L., et al. 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.
80. Sprengers, M., et al. Deep brain and cortical stimulation for epilepsy. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017 Jul 18;7:CD008497.
81. Covanis, A., et al. Treatment of photosensitivity. *Epilepsia*, 2004. 45 Suppl 1: p. 40-5.
82. Harden, C., Tomson, T., Gloss, D., Buchhalter, J., Cross, J. H., Donner, E., . . . Ryvlin, P. (2017). Practice guideline summary: Sudden unexpected death in epilepsy incidence rates and risk factors: Report of the Guideline Development, Dissemination, and Implementation Subcommittee of the American Academy of Neurology and the American Epilepsy Society. *Neurology*, 88(17), 1674-1680. doi: 10.1212/WNL.0000000000003685
83. Shankar, R., et al. Sudden unexpected death in epilepsy (SUDEP): what every neurologist should know. *Epileptic Disord.* 2017 Mar 1;19(1):1-9.
84. Devinsky, O., et al. Sudden unexpected death in epilepsy: epidemiology, mechanisms, and prevention. *Lancet Neurol.* 2016 Sep;15(10):1075-88.
85. <http://wetten.overheid.nl/BWBR0011362/2018-01-01>
86. Overweg, J. Withdrawal of antiepileptic drugs (AEDs) in seizure-free patients, risk factors for relapse with special attention for the EEG. *Seizure.* 1995 Mar;4(1):19-36.
87. Antiepileptic drug withdrawal—hawks or doves? *Lancet.* 1991 May 18;337(8751):1193-4.
88. Specchio, L.M., et al. Discontinuing antiepileptic drugs in patients who are seizure free on monotherapy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2002. 72(1): p. 22-5
89. Lamberink, H.J., et al. Individualised prediction model of seizure recurrence and long-term outcomes after withdrawal of antiepileptic drugs in seizure-free patients: a systematic review and individual participant data meta-analysis. *Lancet Neurol.* 2017 Jul;16(7):523-531.
90. Flowchart door R. van den Berg