

Uit de pers gelicht

Chirurgie bij medicatieresistente epilepsie: vroeger doorverwijzen

M. FINOULST^{1, 2, 4}, P. VANKRUNKELSVEN^{2, 3}, P. BOON⁴

De Morgen, 26 oktober 2017 „Wetenschappers ontdekken oorzaken epilepsie”

Een internationaal consortium van wetenschappers is erachter gekomen dat drie verschillende hersenaandoeningen 80 procent van alle epilepsiegevallen veroorzaken. De wetenschappers constateren ook dat de patiënten veel eerder geopereerd hadden moeten worden. Gemiddeld bleek vanaf het begin van de ziekte zestien jaar gewacht te worden met opereren. Deze tijdsduur is te lang gezien de vele bijwerkingen van medicijnen, de impact van de aanvallen en het verhoogde risico op plotseling overlijden, klinkt het.

Inleiding

Wereldwijd lijden bij benadering 50 miljoen mensen aan epilepsie, waarvan meer dan 30% onvoldoende onder controle is ondanks anti-epileptica (1). België telt meer dan 100.000 epilepsiepatiënten, 40% is jonger dan 16 jaar en 20% is ouder dan 65 jaar. Voor de aanvallen worden verschillende classificatiesystemen gehanteerd, volgens klinische, elektro-encefalografische of andere criteria. Epileptische aanvallen kunnen veroorzaakt door zeer uiteenlopende letsels, die in veel gevallen niet vast te stellen zijn (www.epilepsieliga.be).

In 2006 werd binnen de Europese Unie de „European Epilepsy Brain Bank” (EEBB) opgericht, die op gestandaardiseerde wijze histopathologische gegevens van hersenweefsel verkregen tijdens epilepsiechirurgie verzamelt. Uit een grootschalige analyse van 9523 weefselbiopten van patiënten met medicatieresistente epilepsie die in 36 centra voor

epilepsie-chirurgie in twaalf Europese landen een operatie ondergingen, blijkt dat drie hersenaandoeningen in bijna 80% van de gevallen de epilepsie veroorzaakten: hippocampale sclerose (36,4%), hersentumoren (23,6%) waarvan het merendeel laaggradig en traag groeiend, en corticale malformaties (19,8%) (2). Bij 7,7% vonden Blumcke et al. geen microscopische afwijkingen terug. Aan deze studie nam ook het Academisch Centrum voor Epileptologie van de Universiteit Maastricht deel en zij verspreidden een persbericht waarin een betrokken wetenschapper stelt dat de patiënten veel eerder geopereerd hadden moeten worden, omdat de chirurgische ingreep pas gemiddeld zestien jaar na de diagnose had plaatsgevonden (<https://www.maastrichtuniversity.nl/nl/nieuws/oorsprong-merendeel-epilepsiegevallen-verklaard>). In de publicatie zelf, die focust op de histopathologische bevindingen, wordt deze aanbeveling nergens geformuleerd. Toch is het deze uitspraak die de pers haalt.

Medicatieresistente, refractaire epilepsie

De meeste patiënten met epilepsie reageren goed op een anti-epileptische behandeling. Een kleine helft (47%) is aanvalsvrij met één anti-epilepticum (1). De efficiëntie van oudere en nieuwere generaties anti-epileptica is vergelijkbaar, maar de nieuwere

¹ Arts-journalist.

² Belgisch Centrum voor Evidence-Based Medicine.

³ Academisch Centrum voor Huisartsgeneeskunde KU Leuven.

⁴ Referentiecentrum voor Refractaire Epilepsie, Universitair Ziekenhuis Gent.

⁵ Correspondentieadres: M. Finoulst, Belgisch Centrum voor Evidence-Based Medicine, Kapucijnenvoer 33 bus J, 3000 Leuven; e-mail: marleen.finoulst@cebam.be

worden doorgaans beter verdragen. Indien monotherapie onvoldoende blijkt, kan een ander product of een combinatietherapie met twee of meer anti-epileptica geprobeerd worden. Ingeval een eerste middel faalt, bedraagt de kans op een aanvalsvrij leven met een ander middel 14% (1). Meer anti-epileptica combineren doet vooral de bijwerkingen toenemen: de kans op een goede aanvalscntrole met combinaties van drie of meer anti-epileptica bedraagt minder dan 5%, terwijl de levenskwaliteit vermindert (1).

Bij 30 tot 40% van de epilepsiepatiënten raken de aanvallen helemaal niet onder controle. Zij lijden aan medicatieresistente of refractaire epilepsie: een toestand waarbij geen aanvaardbare aanvalscntrole wordt bereikt met beschikbare anti-epileptica in mono- of polytherapie en in dosissen die niet gepaard gaan met onaanvaardbare bijwerkingen (3). Patiënten die na één jaar medicamenteuze behandeling geen aanvaardbare aanvalscntrole bereiken, worden het best doorverwezen naar een gespecialiseerd centrum voor refractaire epilepsie (http://www.inami.fgov.be/SiteCollectionDocuments/lijsjt_centra_met_overeenkomst_7893_nl.pdf).

Centra voor refractaire epilepsie

In een centrum voor refractaire epilepsie wordt eerst nagegaan of de patiënt therapietrouw is (20% is dat niet bij aanmelding in een referentiecentrum (4)). Indien er sprake is van refractaire epilepsie wordt neurologisch geëvalueerd of de patiënt in aanmerking komt voor epilepsiechirurgie. In een hoogtechnologische en multidisciplinaire omgeving wordt typisch een video-EEG-registratie van de aanvallen en een optimaal beeldvormend onderzoek verricht (3, 5). Chirurgie heeft de meeste kans op succes wanneer in de hersenen epileptogene zones afgebakend kunnen worden. Bij 70 tot 80% van de patiënten met refractaire epilepsie vindt men inderdaad een onderliggend structureel letsel (3). Dergelijke letsels worden via resectieve epilepsiechirurgie verwijderd op voorwaarde dat dit geen bijkomend functioneel probleem zal opleveren. Iets wat met neurologische preheekkundige tests goed geëvalueerd kan worden. Ongeveer de helft van de patiënten die de preheekkundige evaluatie doorlopen, komt in aanmerking voor epilepsiechirurgie (<http://www.uzgent.be/nl/home/Lists/PDFs%20patienteninformatiefolders/Epilepsie.pdf>). Voor de andere helft is chirurgie geen optie. In die gevallen wordt neurostimulatie als alternatief

overwogen: nervus-vagusstimulatie of diepe hersenstimulatie. In beide gevallen wordt een pulsgenerator met batterij ingeplant onder de clavicula en met een elektrode verbonden ofwel met de nervus vagus in de halsstreek ofwel met diepte-elektroden die in de hersenen worden aangebracht. De resultaten zijn matig gunstig, met in de meeste gevallen een aanvalsreductie, zonder de typische bijwerkingen van anti-epileptica. Deze opties worden ook overwogen bij patiënten met refractaire epilepsie die geen hersenchirurgie wensen.

Epilepsiechirurgie: resultaten en bijwerkingen

Epilepsiechirurgie met resectie kan enkel indien een oorzakelijk letsel gevonden wordt. In 70 tot 80% van de gevallen van refractaire epilepsie kan inderdaad een structureel letsel worden aangetoond (3), waarvan het oorzakelijk verband moet bevestigd worden via neurologische preheekkundige onderzoeken. Naast de histopathologische informatie van geresecteerd hersenweefsel van 9.523 patiënten met refractaire epilepsie, verzamelden Blumcke et al. ook opvolggegevens van 7.186 patiënten (2). In totaal was 60,7% (66,4% van de kinderen en 58,6% van de volwassenen) één jaar postoperatief volledig aanvalsvrij. In functie van de onderliggende oorzaak bedroeg het percentage aanvalsvrije patiënten na één jaar: 61,4% in geval van hippocampale sclerose, 68,4% bij een hersentumor en 57,6% bij een corticale malformatie. De resultaten bleken telkens iets gunstiger voor de kinderen. Wanneer geen specifiek letsel geïdentificeerd werd in het geresecteerde biopt, was 50,2% van de patiënten na één jaar nog aanvalsvrij. De gemiddelde tijd tussen de epilepsiediagnose en chirurgie bedroeg 20,1 jaar voor de volwassen patiënten en 5,3 jaar voor de kinderen.

Er bestaan slechts twee gerandomiseerde studies waarbij patiënten willekeurig worden toegewezen aan een verdere behandeling met medicijnen of aan chirurgie. De eerste betrof 116 kinderen (jonger dan 18 jaar) met refractaire epilepsie. De auteurs vonden een duidelijke verbetering in levenskwaliteit en een sterkere aanvalsreductie in de chirurgisch behandelde groep: na 1 jaar was 77% van de kinderen in de chirurgie-groep aanvalsvrij tegenover 7% in de medicatie-groep (6). Bij 33% van deze laatsten werden soms bijwerkingen gemeld, zoals hemiparese, maar deze waren doorgaans van voorbijgaande aard. Een eerder gerandomiseerd onderzoek uit 2012, waarbij een combinatietherapie

met twee anti-epileptica vergeleken werd met epilepsiechirurgie bij grotendeels volwassen patiënten met refractaire epilepsie, kwam tot dezelfde vaststelling: na twee jaar is geen enkele van de 23 medicamenteus behandelde patiënten aanvalsvrij tegenover 11 van de 15 chirurgisch behandelde patiënten (7). De auteurs merken op dat er te laat verwezen wordt voor epilepsiechirurgie.

Een Cochrane systematic review uit 2015 vond in een overgrote meerderheid van de studies positieve uitkomsten van chirurgie. Op basis van onvolledige gegevens schat men dat er ernstige bijwerkingen zijn na epilepsiechirurgie bij 13,75% van de patiënten, waarvan de helft van voorbijgaande aard. De kans op permanente bijwerkingen bedraagt dus 7% (doorgaans motorische functiestoornissen, visuele beperkingen of mentale veranderingen) (8). De Cochrane-auteurs uiten wel kritiek op de gebrekkige opvolging van postoperatieve bijwerkingen: van 177 studies over epilepsiechirurgie hebben slechts een handvol oog voor de registratie van neveneffecten.

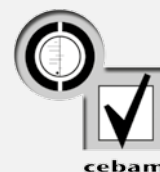
Besluit

Meer dan 30% van de patiënten met epilepsie wordt onvoldoende geholpen met anti-epileptica met vaak ernstige gevolgen voor de levenskwaliteit. Indien een behandeling met één anti-epilepticum faalt, moet voor eerst een ander middel beproefd worden. Zo nodig kan men overschakelen naar een combinatietherapie van twee of eventueel drie producten. Combinaties met meer anti-epileptica worden afgeraden, omdat ongewenste bijwerkingen accumuleren en deze polytherapieën zelden leiden tot een aanvalsvrij leven. Na één jaar medicamenteuze behandeling zonder gewenst resultaat, dient de patiënt te worden doorverwezen naar een gespecialiseerd centrum voor refractaire epilepsie.

Bij hen kan epilepsiechirurgie overwogen worden. Na grondige selectie en neurologische evaluatie komt de helft hiervoor in aanmerking met een verbetering van levenskwaliteit en doorgaans beperkte bijwerkingen. Wie hier uit de boot valt, kan geholpen worden met neurostimulatietechnieken. Epilepsiechirurgie wordt onterecht als laatste redmiddel beschouwd, waardoor vaak veel te laat wordt doorverwezen.

Mededeling

Deze rubriek loopt in samenwerking met het Belgisch Centrum voor Evidence-Based Medicine, Kapucijnenvoer 33 bus J, 3000 Leuven.



Literatuur

1. KWAN P, BRODIE M. Early identification of refractory epilepsy. *N Engl J Med* 2000; 342: 314-319.
2. BLUMCKE I, SPREAFICO R, HAAKER G, et al. Histopathological findings in brain tissue obtained during epilepsy surgery. *N Engl J Med* 2017; 377: 1648-1656.
3. BOON P, VONCK K. Refractaire epilepsie. *Tijdschr Geneesk* 2000; 56: 1409-1416.
4. SCHMIDT D, LEPPIK I. Compliance in epilepsy: introduction. In: *Compliance in epilepsy*. Amsterdam. Elsevier 1988: 3-4.
5. KOBULASHVILI T, HÖFLER J, DOBESBERGER J, et al. Current practices in long-term video-EEG monitoring services: A survey among partners of the E-PILEPSY pilot network of reference for refractory epilepsy and epilepsy surgery. *Seizure* 2016; 38: 38-45.
6. DWEVEDI R, RAMANUJAM M, CHANDRA S, et al. Surgery for drug-resistant epilepsy in children. *N Engl J Med* 2017; 377: 1639-1647.
7. ENGELS J, MCDERMOTT M, WIEBE S, et al. Early surgical therapy for drug-resistant temporal lobe epilepsy. *JAMA* 2012; 307: 922-930.
8. WEST S, NOLAN S, COTTON J, et al. Surgery for epilepsy (review). *Cochrane Database Syst Rev* 2015; 7: N°CD010541