



Federatie
**Medisch
Specialisten**

Dravetsyndroom

Inhoudsopgave

Dravetsyndroom	1
Inhoudsopgave	2
Startpagina - Dravetsyndroom	3
Diagnostiek bij het Dravetsyndroom	5
Klinische criteria Dravetsyndroom	6
Genetische diagnostiek Dravetsyndroom	16
Behandeling van epilepsie bij Dravetsyndroom	28
Voorkomen van epileptische aanvallen bij Dravetsyndroom	29
Saturatiebewaking bij Dravetsyndroom	38
Anti-epileptica bij Dravetsyndroom	41
Niet-medicamenteuze behandeling van epilepsie bij Dravetsyndroom	49
Status epilepticus bij Dravetsyndroom	52
Organisatie van zorg bij Dravetsyndroom	55
Behandelteam rondom het Dravetsyndroom	56
Monitoring voor lopen bij Dravetsyndroom	62
Monitoring voor gedrag en cognitie bij Dravetsyndroom	65
Communicatie met ouders bij Dravetsyndroom	72

Startpagina - Dravetsyndroom

Waar gaat deze richtlijn over?

Deze richtlijn gaat over de (genetische) diagnostiek, behandeling en begeleiding van personen met het Dravetsyndroom. In de richtlijn komen de volgende onderwerpen aan de orde:

- Klinisch criteria voor klinische diagnose Dravetsyndroom;
- Genetische diagnostiek bij Dravetsyndroom;
- Het voorkomen van epileptische aanvallen;
- Toegevoegde waarde van een pulsoximeter;
- Gebruik van anti-epileptica;
- Niet-medicamenteuze behandeling (ketogeen dieet en NVS);
- Behandeling van een status epilepticus;
- Samenstelling behandelteam tijdens verschillende fasen;
- Monitoring van statiek/houding en lopen;
- Monitoring van gedrag en cognitie;
- Communicatie met ouders.

Voor wie is deze richtlijn bedoeld?

Deze richtlijn is geschreven voor alle leden van de beroepsgroepen van (kinder)neurologen, klinisch genetici, revalidatieartsen, kinderartsen en artsen voor verstandelijk gehandicapten die betrokken zijn bij de zorg voor patiënten met het Dravetsyndroom. Daarnaast is deze richtlijn bedoeld om zorgverleners die anderzijds betrokken zijn bij deze patiënten te informeren, waaronder huisartsen, (kinder)fysiotherapeuten, (kinder)ergotherapeuten, logopedisten, orthopedagogen en orthopeden.

Voor patiënten

Deze richtlijn biedt (de ouders van) de patiënt een helder overzicht van de huidige stand van zaken wat betreft de kennis van dit syndroom. Het helpt bij de beantwoording van vragen als: "zijn alle mogelijkheden van behandeling van epilepsie geprobeerd?", "is het behandelteam voor mijn kind compleet?", "krijgt mijn kind naast de epilepsiebehandeling ook voldoende aandacht voor problemen betreffende de houding en het lopen, het gedrag en de cognitie?", en "hoe verloopt ten aanzien van mijn kind de communicatie met de behandelaar(s)". Na kennis genomen te hebben van de richtlijn is het voor ouders mogelijk om als gelijkwaardige partner in het behandelproces van hun kind te fungeren. Het biedt hen ook de mogelijkheid zelfstandig met voorstellen voor de behandeling van hun kind te komen.

Voor meer informatie verwijzen wij u graag naar de website van de patiëntenvereniging Stichting Dravetsyndroom: <https://www.dravetsyndroom.eu/>

Hoe is de richtlijn tot stand gekomen?

Het initiatief voor deze richtlijn is afkomstig van Vereniging Klinische Genetica Nederland. De richtlijn is opgesteld door een multidisciplinaire commissie met vertegenwoordigers vanuit de klinische genetici, (kinder)neurologen, kinderartsen, revalidatieartsen, orthopedisch chirurgen, logopedisten, GZ-psychologen, artsen voor verstandelijk

gehandicapten en onderwijskundig begeleiders. Er werd aandacht besteed aan het patiëntenperspectief door inbreng van de patiëntenvereniging Stichting Dravetsyndroom ten aanzien van communicatie met ouders. Daarnaast is de richtlijn ter commentaar opgestuurd naar Stichting Dravetsyndroom.

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 22-08-2019

Laatst geautoriseerd : 22-08-2019

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijndatabase.

Diagnostiek bij het Dravetsyndroom

Deze module omvat de volgende uitgangsvragen:

1. Aan welke klinische criteria moet minimaal zijn voldaan voor het stellen van een klinische diagnose Dravetsyndroom?
2. Wat zijn de klinische criteria voor het inzetten van genetisch onderzoek naar het Dravetsyndroom?

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 22-08-2019

Laatst geautoriseerd : 22-08-2019

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijndatabase.

Klinische criteria Dravetsyndroom

Uitgangsvraag

Aan welke klinische criteria moet minimaal zijn voldaan voor het stellen van een klinische diagnose Dravetsyndroom?

Aanbeveling

Stel de klinische diagnose Dravetsyndroom als aan alle volgende klinische criteria is voldaan:

- een eerste epileptische aanval optreedt op de leeftijd van 1 tot 18 maanden ;
- therapieresistente, recidiverende gegeneraliseerde tonisch-clonische of hemiconvulsieve aanvallen optreden. Deze zijn vaak langdurig (>15 minuten), maar kunnen ook korter duren;
- er geen typische absences of infantiele spasmen aanwezig zijn;
- hyperthermie een uitlokkende factor is (de hyperthermie kan samenhangen met vaccinatie, infectie, een warm bad, omgevingstemperatuur of lichamelijke inspanning);
- de ontwikkeling normaal is bij het debuut van de epilepsie;
- een ontwikkelingsachterstand/verstandelijke beperking is ontstaan (wordt vaak vanaf het tweede jaar duidelijk);
- er geen MRI-afwijkingen zijn anders dan milde gegeneraliseerde atrofie, hippocampale sclerose of (in uitzonderlijke gevallen) een focale corticale dysplasie;
- er geen (verdenking op een) andere diagnose is.

Aanvullende argumenten voor de diagnose Dravetsyndroom zijn:

- een eerste epileptische aanval tussen vier en acht maanden;
- myoclonieën (vaak aanwezig op de leeftijd van twee jaar), non-convulsieve status epilepticus, focale aanvallen en/of atypische absences (vaak ná de leeftijd van twee jaar);
- een truncerende SCN1A-mutatie (splice-site, frame shift of nonsense);
- het doormaken van een eerste status epilepticus vóór de leeftijd van achttien maanden.

Stel bij kinderen jonger dan tien jaar die aan alle genoemde criteria voor de diagnose Dravetsyndroom voldoen, maar (nog) geen ontwikkelingsachterstand hebben, de definitieve klinische diagnose uit. De voorlopige diagnose is: epilepsie in het GEFS+ - Dravetsyndroom spectrum.

Inleiding

De huidige situatie is dat de klinische diagnose Dravetsyndroom wordt gesteld op basis van in de medische literatuur gebruikte criteria, die vaak een aangepaste versie zijn van de International League Against Epilepsy (ILAE) criteria 1989 (Commission, 1989). Deze ILAE-criteria zijn: epilepsie of koortsstuipen bij familieleden; een normale ontwikkeling vóór het debuut van de epileptische aanvallen; een aanvaldebuut in het eerste levensjaar met gegeneraliseerde of unilaterale, febrile, convulsieve aanvallen; het secundair optreden van myoclonieën en

vaak focale aanvallen; het EEG toont gegeneraliseerde piekgolven en polypiekgolven, vroege lichtflitsgevoeligheid en focale afwijkingen; vanaf het tweede levensjaar is er een ontwikkelingsachterstand; het ontstaat van een ataxie, piramidebaanverschijnselen en/of interictale myoclonus; de epilepsie is therapieresistent. Verschillende onderzoeksgroepen rapporteren gebruik van verschillende criteria (Cetica, 2017; Devinsky, 2017; Hattori, 2008; Ishii, 2017; Le Gal, 2014; Verbeek, 2015; Zuberi, 2017). Soms wordt de diagnose Dravetsyndroom niet op tijd gesteld doordat: 1) op de leeftijd van twee jaar een deel van de kinderen met het Dravetsyndroom nog niet voldoet aan het criterium van een ontwikkelingsachterstand; 2) het niet vinden van een SCN1A-mutatie soms reden is om de diagnose (nog) niet te stellen. Daarbij moet worden opgemerkt, dat een deel van de kinderen met het Dravetsyndroom geen SCN1A-mutatie heeft, en soms met DNA-diagnostiek een aanwezige SCN1A-mutatie niet wordt opgespoord.

Dit kan er toe leiden dat bij deze kinderen in de behandeling nog geen rekening wordt gehouden met de diagnose. Daarbij moet worden opgemerkt dat dit met het oog op een betere aanvalscntrole en mogelijk een betere cognitieve uitkomst wel zou moeten. Dit maakt dat een vroege diagnose bij kinderen met het Dravetsyndroom van cruciaal belang is.

Daarnaast is het onderscheid met Genetic epilepsy with febrile seizure plus (GEFS+) van belang. Ook GEFS+ kan het gevolg zijn van een SCN1A-mutatie, maar dit is een mildere aandoening gekenmerkt door epileptische aanvallen bij koorts, met bij een deel van de patiënten ook afebrile aanvallen. De epilepsie is minder ernstig dan bij Dravetsyndroom en de ontwikkeling is normaal. Op de jonge kinderleeftijd kan het onderscheid tussen GEFS+ en Dravetsyndroom soms moeilijk te maken zijn. Omdat de prognose sterk verschilt, is het belangrijk te voorkomen dat een te vroege, onjuiste diagnose wordt gesteld.

Conclusies

Op basis van de medische literatuur zijn er aanwijzingen dat de volgende kenmerken op de vroege kinderleeftijd patiënten met het Dravetsyndroom onderscheiden van patiënten met een SCN1A-mutatie die geen Dravetsyndroom hebben: een aanvalscntrole vóór de leeftijd van zeven maanden (en, op een enkele uitzondering na, niet na de leeftijd van twaalf maanden); hemiconvulsies, focale of myoclonie aanvallen; een truncerende SCN1A-mutatie (splice-site, frame shift of nonsense); het doormaken van een eerste status epilepticus vóór de leeftijd van achttien maanden; koorts, lichamelijke inspanning en visuele stimuli als uitlokkers van aanvallen; en een normale ontwikkeling tot de eerste aanval.

Tabel 1 Klinische criteria voor de diagnose Dravetsyndroom per studie

Studie	Klinische criteria voor de diagnose Dravetsyndroom
Hattori (2008)	(1) normale ontwikkeling vóór het debuut van aanvallen; (2) gegeneraliseerde, unilaterale of partiële aanvallen in het eerste levensjaar; (3) aanvallen worden vaak uitgelokt door koorts; (4) de aanwezigheid van myoclonieën met piekgolfcomplexen of segmentale myoclonus; (5) diffuse piekgolven of focale pieken in het EEG in de loop van de aandoening; (6) therapieresistente epilepsie; (7) na 2 jaar oud geleidelijk aan het licht treden van psychomotore achterstand.
Le Gal (2014)	(1) gezond voor het debuut van de epilepsie; (2) aanwezigheid van meerdere aanvalstypen met een debuut vóór de leeftijd van 1 jaar; (3) vertraagde ontwikkeling bij follow-up
Verbeek (2015)	(1) debuut epilepsie voor de leeftijd van 12 maanden; (2) farmacoresistent met meerdere aanvalstypen; (3) ontwikkelingsvertraging na het debuut van de epilepsie
Cetica (2017)	ILAE-criteria 1989 waarbij het aanvalsdebuut niet voor de leeftijd van 1 jaar hoefde te zijn.

Tabel 2 Studies naar prognostische factoren voor de diagnose Dravetsyndroom; studiekarakteristieken en resultaten

	Hattori (2008)	Le Gal (2014)	Verbeek (2015)	Cetica (2017)
Studie design	Retrospectief cohortonderzoek	Retrospectief cohortonderzoek	Retrospectief cohortonderzoek	Retrospectief cohortonderzoek
Studiepopulatie	Kinderen met koortsstuip(en) onder de leeftijd van 1 jaar en een follow-up in een ziekenhuis van ≥ 3 jaar n=96	Kinderen met een status epilepticus tussen de leeftijd van 1 maand en 16 jaar. n=71	Patiënten met het Dravetsyndroom met pathogene SCN1A-mutatie, vergeleken met (1) kinderen met een actieve epilepsie onder behandeling van 3 epileptologen; (2) patiënten met epilepsie ³ 12 jaar met de laatste 2 jaar min. 2x een recept voor anti-epileptica n=71, 149, 248	Mensen met een SCN1A-mutatie Dravetsyndroom n=97, GEFS+ n=49, febrile convulsies n=30, focale epilepsie n=6, gezonde familieleden n=18
Uitkomstma(a)t(en)	Klinische diagnose Dravetsyndroom	1. Klinische diagnose Dravetsyndroom 2. SCN1A-mutatie	Aanvalsuitlokkers	Klinische diagnose Dravetsyndroom
Prognostische factoren				

Truncating mutations	Truncated mutation OR = ∞ CI n.v.t. P = 2.59×10^{-8}			Frameshift and rearrangements OR=8.567, 95% CI 1.828-40.140, p = 0.006
Leeftijd debuut epilepsie	Debuut vóór de leeftijd van 7 maanden (93% vs 34%; P= $6,62 \times 10^{-10}$)		Respectievelijk 0.4, 2.5 en 27 jaar oud (p<0.001)	Leeftijd 1 ^e aanval OR=0.647, 95% CI 0.541-0.774, P<0.001
Aanvallen met een duur van meer dan 10 minuten	+ (80% vs 6%; P= $1,38 \times 10^{-14}$)			
Koorts/ hyperthermie gerelateerd	Heet bad (59% vs 6%; P= $1,28 \times 10^{-8}$)		Koorts 97%, 32%, 4% (p<0.001)	
Lichamelijke inspanning			DS 56% Kinderepilepsie 19% (p<0.001)	
Visuele stimuli			42%, 17%, 17% (p<0.001)	
Aantal aanvalsuitlokkers			Mediane aantal aanvalsuitlokkers Respectievelijk 4, 2 en 0 (p<0.001)	
Hemiconvulsies / focale aanvallen / myoclonie aanvallen	+ (72% vs 2%; P= $9,42 \times 10^{-14}$) / (37% vs 4%; P= $5,61 \times 10^{-5}$) / (13% vs 0%; P=.01)			
5 of meer aanvallen vóór de leeftijd van 12 maanden	+ (89% vs 16%; P= $1,23 \times 10^{-13}$)			
Een jongere leeftijd ten tijde van een eerste status epilepticus		+ (mediaan 8 vs 41 maanden; P<.001)		

Bij patiënten met een eerste status vóór de leeftijd van 18 maanden: kans op DS bij meerdere keren status epilepticus vs 1 keer een status		+ (n=26; 56.3% vs 0,0%; P=.005)		
--	--	------------------------------------	--	--

Samenvatting literatuur

Er zijn vier observationele studies geïnccludeerd die allen verschillen ten aanzien van patiëntenpopulatie, studieopzet en uitkomstmaten, waardoor de resultaten van deze studies niet gepoold kunnen worden. Tabel 1 laat zien dat per studie ook de criteria voor de klinische diagnose Dravetsyndroom verschillen.

Hattori (2008) onderzocht welke klinische kenmerken bij kinderen met één of meer koortsstuipen vóór de leeftijd van twaalf maanden onderscheid helpen maken tussen het Dravetsyndroom of niet-Dravetsyndroom. Kinderen die in 2003-2004 gezien waren in één van zeven Japanse ziekenhuizen vanwege (een) koortsstuip(en), werden retrospectief geïnccludeerd. Er werd gesproken van een koortsstuip als binnen één uur na de aanval een temperatuur van $\geq 38,5^{\circ}\text{C}$ werd gemeten. Verdere inclusiecriteria waren een normale ontwikkeling vóór de eerste epileptische aanval en een follow-up in het ziekenhuis van tenminste drie jaar. Kinderen met een onderliggende neurologische aandoening werden geëxcludeerd. Klinische gegevens werden geëxtraheerd uit de medische dossiers.

De 96 geïnccludeerde patiënten werden verdeeld in een groep die voldeed aan de criteria voor de diagnose Dravetsyndroom en een groep die hier niet aan voldeed. De diagnose Dravetsyndroom werd gesteld op basis van de volgende criteria: (1) normale ontwikkeling vóór het debuut van aanvallen; (2) gegeneraliseerde, unilaterale of partiële aanvallen in het eerste levensjaar; (3) aanvallen worden vaak uitgelokt door koorts; (4) de aanwezigheid van myoclonieën met piekgolfcomplexen of segmentale myoclonus; (5) diffuse piekgolven of focale pieken op het EEG in de loop van de aandoening; (6) therapieresistente epilepsie; (7) na twee jaar oud geleidelijk aan het licht treden van psychomotorische achterstand. De twee groepen werden vergeleken ten aanzien van klinische kenmerken vóór de leeftijd van één jaar. Elke geïdentificeerde voorspellende factor kreeg een risicoscore op basis van de odds ratio of P-waarde. Voor de som van deze risicoscores werd met ROC-curve analyse nagegaan hoe goed deze de kinderen met het Dravetsyndroom onderscheidde van kinderen zonder deze diagnose. ROC-curve analyse werd ook gebruikt om te onderzoeken hoe goed verschillende sets van risicofactoren de diagnose Dravetsyndroom voorspellen.

Relevante resultaten

De volgende klinische factoren vóór de leeftijd van twaalf maanden kwamen significant vaker voor bij kinderen met het Dravetsyndroom dan bij kinderen zonder deze diagnose: een debuut vóór de leeftijd van zeven maanden (93% vs 34%; $P=6,62 \times 10^{-10}$), het totale aantal aanvallen is vijf of meer (89% vs 16%; $P=1,23 \times 10^{-13}$), hemiconvulsies (72% vs 2%; $P=9,42 \times 10^{-14}$), focale aanvallen (37% vs 4%; $P=5,61 \times 10^{-5}$), myoclonie aanvallen (13% vs 0%; $P=.01$), aanvallen met een duur van meer dan tien minuten (80% vs 6%; $P=1,38 \times 10^{-14}$), aanvallen uitgelokt door heet water (59% vs 6%; $P=1,28 \times 10^{-8}$), een SCN1A missense mutatie (41% vs 12%;

$P=.001$), een SCN1A truncerende mutatie (43% vs 0%; $P=2,59 \times 10^{-8}$).

Le Gal (2014) onderzocht klinische risicofactoren voor het Dravetsyndroom bij kinderen met een status epilepticus. Een status epilepticus was gedefinieerd als een door een getuige waargenomen aanval met een duur van tenminste 30 minuten, zonder herstel van het bewustzijn. Op basis van retrospectieve analyse van klinische gegevens werd nagegaan of kinderen voldeden aan de volgende criteria voor de klinische diagnose Dravetsyndroom: (1) gezond voor het debuut van de epilepsie; (2) aanwezigheid van meerdere aanvalstypen met een debuut vóór de leeftijd van een jaar; (3) vertraagde ontwikkeling bij follow-up.

Patiënten kwamen in aanmerking voor inclusie als ze tenminste één status epilepticus hadden gehad tussen de leeftijd van één maand en zestien jaar. Tussen 2009 en 2012 werden patiënten uit zes Zwitserse kinderziekenhuizen geselecteerd door retrospectieve analyse van de medische dossiers van kinderen met epileptische aanvallen, of als zij zich presenteerden op de spoedeisende hulp met een eerste status epilepticus. De klinische karakteristieken van deze patiënten werden beschreven en vergeleken voor de groep patiënten met het Dravetsyndroom versus kinderen zonder deze diagnose.

Relevante resultaten

Er werden 71 patiënten geïnccludeerd, van wie er tien voldeden aan de criteria voor de diagnose Dravetsyndroom. Bij deze tien kinderen werd een SCN1A-mutatie aangetoond. Ook twee van de andere 61 kinderen hadden een SCN1A-mutatie. Zij hadden klinische kenmerken van Genetic epilepsy with febrile seizure plus (GEFS+). Kinderen met het Dravetsyndroom waren jonger ten tijde van hun eerste status epilepticus dan kinderen zonder deze diagnose (mediaan acht maanden versus 41 maanden; $P<.001$). Negen van de tien kinderen met het Dravetsyndroom had een eerste status epilepticus vóór de leeftijd van achttien maanden. Van de 26 kinderen met een eerste status epilepticus vóór de leeftijd van achttien maanden, was het percentage kinderen met het Dravetsyndroom hoger als tenminste twee keer een status epilepticus was opgetreden, dan wanneer zich één episode had voorgedaan (56,3% vs 0,0%; $P=.005$).

Verbeek (2015) onderzocht welke uitlokkers van aanvallen onderscheid helpen maken tussen patiënten met het Dravetsyndroom, kinderen met een ander type epilepsie en patiënten van twaalf jaar en ouder met epilepsie. In de drie onderzoeksgroepen werd met een vragenlijst informatie verzameld over uitlokkers van aanvallen, zoals koorts, visuele stimuli, slaaponthouding en lichamelijke inspanning. Ook het aantal uitlokkers per patiënt werd onderzocht.

Bij patiënten met het Dravetsyndroom lag het debuut van de epilepsie voor de leeftijd van twaalf maanden, was sprake van een farmacoresistente epilepsie met meerdere aanvalstypen, was er sprake van ontwikkelingsvertraging na het debuut van de epilepsie en was er een pathogene SCN1A-mutatie.

Relevante resultaten

Er werden 71 patiënten met het Dravetsyndroom geïnccludeerd, 148 kinderen met een actieve epilepsie (niet-Dravetsyndroom) uit een ziekenhuispopulatie en 248 patiënten van twaalf jaar en ouder met epilepsie uit de algemene bevolking. Bij de patiënten met het Dravetsyndroom was de epilepsie op een jongere leeftijd begonnen dan bij de beide andere groepen, lag het aantal uitlokkers mediaan hoger en waren koorts, lichamelijke inspanning en visuele stimuli vaker uitlokkers dan bij de beide andere groepen.

Cetica (2017) onderzocht welke kenmerken bij mensen met een SCN1A-mutatie voorspellen of zich het Dravetsyndroom zal ontwikkelen. Kenmerken die werden onderzocht zijn het type SCN1A-mutatie, een positieve familieanamnese voor epilepsie, de leeftijd waarop de aanvallen begonnen, koorts bij de eerste aanval, de aanvalstypen, de duur van de aanvallen en of er EEG-afwijkingen waren.

Voor de diagnose Dravetsyndroom werden de ILAE-criteria 1989 aangehouden.

Relevante resultaten

Een cohort van 200 patiënten met een SCN1A-mutatie werd onderzocht. Dit cohort omvatte 48,5% patiënten met het Dravetsyndroom, 23,8% met GEFS+, 14,8% met koortsstuipen, 3,5% met focale aanvallen en 8,9% gezonde volwassenen die op SCN1A waren getest bij familieonderzoek.

De Dravetgroep (n=97) werd vergeleken met de niet-Dravetgroep (n=103). In de Dravetgroep was vaker sprake van een frameshift mutatie dan van een missense mutatie, lag de leeftijd van de eerste aanval vroeger (5,19 (SD 2,23) versus 18,4 (SD 19,51) maanden), was vaker sprake van focale en myoclonie aanvallen en kwam vaker een status epilepticus voor dan in de niet-Dravetgroep. De niet-Dravetgroep had vaker een positieve familieanamnese voor epilepsie.

Bewijskracht van de literatuur

Alle literatuurconclusies zijn gebaseerd op observationeel onderzoek en het startpunt voor de bewijskracht is derhalve laag. Vanwege grote klinische en methodologische heterogeniteit van de studies is de bewijskracht per uitkomstmaat zeer laag.

Zoeken en selecteren

Voor de systematische literatuuranalyse is de volgende zoekvraag gebruikt:

Helpen klinische criteria om op de kinderleeftijd het Dravetsyndroom te onderscheiden van andere typen epilepsie?

P: Kinderen met een verdenking op het Dravetsyndroom (niet ook volwassenen; gaat het om een volwassene, ga dan na of die voldoet aan de voor kinderen ontwikkelde klinische criteria)

I: Klinische criteria voor het stellen van de klinische diagnose Dravetsyndroom

C: Expert opinion

O: Klinische diagnose Dravetsyndroom

Relevante uitkomstmaten

Klinische diagnose Dravetsyndroom.

Zoeken en selecteren (Methode)

In de databases Medline (via OVID), Embase (via Embase.com) en de Cochrane Library (via Wiley) is op 26 april 2017 met relevante zoektermen gezocht naar systematische reviews en observationele studies. De zoekverantwoording is weergegeven onder het tabblad Verantwoording. De literatuurzoekactie leverde 221 treffers op. Studies werden geselecteerd op grond van de volgende selectiecriteria: (1) de studie gaat over kinderen met het Dravetsyndroom; (2) het betreft primair vergelijkend onderzoek of een systematische review. Op basis van titel en abstract werden in eerste instantie 21 studies voorgeselecteerd. Na raadpleging van de

volledige tekst, werden vervolgens zeventien studies geëxcludeerd (zie exclusietabel), en vier studies definitief geselecteerd.

Vier onderzoeken zijn opgenomen in de literatuuranalyse. De belangrijkste studiekarakteristieken en resultaten zijn opgenomen in de tabel 2.

Overwegingen

In de medische literatuur zijn de door de beroepsgroep opgestelde criteria voor de klinische diagnose Dravetsyndroom (ILAE-criteria: Commission, 1989) door onderzoekers op verschillende manieren aangepast. Dit heeft tot op heden niet geleid tot een formele herziening van deze criteria door de ILAE. Omdat er geen gouden standaard is voor de diagnose Dravetsyndroom, is de bewijskracht van wetenschappelijk onderzoek naar de klinische kenmerken van het Dravetsyndroom beperkt. Voor het opstellen van de klinische criteria zijn we daarom aangewezen op expert opinion van klinici en onderzoeksgroepen met specifieke expertise op het gebied van het Dravetsyndroom, en van de professionals en oudervertegenwoordigers in de werkgroep.

Expert opinion en patiëntenperspectief

Ten behoeve van een gerandomiseerde, placebogecontroleerde trial naar de effectiviteit van cannabidiol voor de behandeling van het Dravetsyndroom (Devinsky, 2017) wordt als inclusie criterium genoemd dat patiënten een gedocumenteerde ziektegeschiedenis van het Dravetsyndroom hebben en dat de diagnose wordt onderschreven door een onafhankelijk panel afkomstig van het Epilepsy Study Consortium.

Als kenmerkend voor een dergelijke ziektegeschiedenis wordt omschreven (Devinsky, 2017, protocol): een debuut meestal tussen de leeftijd van vier en acht maanden, met een langdurige (>15 min) clonische, generaliseerde of unilaterale convulsieve aanval, vaak bij koorts, die zich kan ontwikkelen naar een status epilepticus. Na een periode van vaak twee weken tot twee maanden treden meerdere aanvallen op bij koorts. Daarnaast gaan zich ook afebriële aanvallen voordoen. Tussen de leeftijd van één en vier jaar gaan naast de convulsieve aanvallen ook andere aanvalstypen optreden, zoals myocloniën, focale aanvallen, atypische absences en non-convulsieve status epilepticus (waarbij het bewustzijn verminderd is). Een ontwikkelingsachterstand wordt duidelijk vanaf het tweede jaar, waarbij zich ook geassocieerde neuropsychologische verschijnselen kunnen voordoen, zoals ADHD. Na de leeftijd van vijf jaar neemt de frequentie van convulsieve aanvallen af, maar deze blijven wel optreden, overwegend tijdens slaap. Myocloniën en absences hebben de neiging te verdwijnen en focale aanvallen houden aan, of nemen af. De verstandelijke beperking die ontstaat, houdt de rest van het leven aan.

In een Amerikaanse – Canadese studie (Wirrell, 2017) kregen dertien zorgverleners met expertise op het gebied van het Dravetsyndroom, en vijf ouders van kinderen met het Dravetsyndroom een online enquête toegestuurd met vragen over de diagnostiek en medische zorg voor kinderen met het Dravetsyndroom. Zij werden verzocht de vragen te beantwoorden op basis van een literatuuroverzicht (gemaakt door de artsen onder de dertien zorgverleners) dat aan iedereen werd verstrekt, en op basis van hun eigen ervaring. Onder hen bestond sterke consensus ten aanzien van de volgende typische klinische kenmerken bij jonge kinderen:

- debuut tussen de één en achttien maanden;
- recidiverende gegeneraliseerde tonisch-clonische of hemiconvulsieve aanvallen. Deze zijn vaak langdurig, maar kunnen ook korter duren. Dit is een obligaat kenmerk;

- myoclonieën zijn vaak aanwezig op de leeftijd van twee jaar; non-convulsieve status epilepticus, focale aanvallen en atypische absences treden vaak op ná de leeftijd van twee jaar. De aanwezigheid van myoclonieën, non-convulsieve status epilepticus, focale aanvallen en/of atypische absences is geen obligaat kenmerk;
- typische absences en infantiele spasmen pleiten tegen de diagnose Dravetsyndroom;
- hyperthermie, is een uitlokkende factor;
- normale ontwikkeling en een normaal neurologisch onderzoek bij het debuut van de aanvallen;
- een normale MRI en niet-specifieke EEG-afwijkingen bij het debuut .

De werkgroep heeft de ervaring dat in de eerste levensjaren kinderen soms aan de meeste klinische criteria voor het Dravetsyndroom voldoen, maar dat een ontwikkelingsachterstand ontbreekt. De kans dat een dergelijk kind alsnog een ontwikkelingsachterstand gaat vertonen is aanwezig, maar hoe groot die kans is, is niet onderzocht. Het is goed mogelijk dat een deel van de huidige jonge kinderen met het Dravetsyndroom later een ontwikkelingsachterstand gaat vertonen dan een vorige generatie omdat eerder SCN1A-mutatie-analyse is gedaan, beter is gewaakt voor het gebruik van anti-epileptica die de aanvallen doen toenemen (zoals lamotrigine en carbamazepine) en de eerste hulp bij aanvallen is verbeterd (vroeg couperen van aanvallen, onderdrukken van koorts, adequate nachtelijke aanvalsmonitoring). Bij kinderen van 10 jaar of ouder met een normale ontwikkeling achten we de diagnose Dravetsyndroom (vrijwel) uitgesloten. Belangrijk is dat kinderen met kenmerken verdacht voor een zich ontwikkelend Dravetsyndroom vanaf het begin als zodanig worden behandeld. Bij deze jonge kinderen met een nog normale ontwikkeling kan het onderscheid met GEFS+ moeilijk te maken zijn, zeker als de familieanamnese voor koortsstuipen en epilepsie negatief is, en als een de novo SCN1A-mutatie is aangetoond. In deze gevallen dient de diagnose te worden uitgesteld, en kan het best gesproken worden van epilepsie binnen het GEFS+ -Dravetsyndroom spectrum.

Kostenaspect

Het tijdig stellen van de klinische diagnose Dravetsyndroom zal naar verwachting leiden tot kostenbesparing, doordat minder etiologisch onderzoek wordt gedaan, en door vroeg starten van de optimale behandeling met naar verwachting een betere aanvalscontrole en betere cognitieve uitkomst.

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 22-08-2019

Laatst geautoriseerd : 22-08-2019

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijnendatabase.

Referenties

- Cetica, V., Chiari, S., Mei, D., Parrini, E., Grisotto, L., Marini, C., ... & Trivisano, M. (2017). Clinical and genetic factors predicting Dravet syndrome in infants with SCN1A mutations. *Neurology*, 88(11), 1037-1044.
- Devinsky, O., Cross, J. H., Laux, L., Marsh, E., Miller, I., Nabbout, R., ... & Wright, S. (2017). Trial of cannabidiol for drug-resistant seizures in the Dravet syndrome. *New England Journal of Medicine*, 376(21), 2011-2020.
- Hattori, J., Ouchida, M., Ono, J., Miyake, S., Maniwa, S., Mimaki, N., ... & Ohmori, I. (2008). A screening test for the

- prediction of Dravet syndrome before one year of age. *Epilepsia*, 49(4), 626-633.
- International League Against Epilepsy^ dCommission on Classification and Terminology. (1989). Proposal for revised classification of epilepsies and epileptic syndromes. *Epilepsia*, 30(4), 389-399.
- Ishii, A., Watkins, J. C., Chen, D., Hirose, S., & Hammer, M. F. (2017). Clinical implications of SCN 1A missense and truncation variants in a large Japanese cohort with Dravet syndrome. *Epilepsia*, 58(2), 282-290.
- Le Gal, F., Lebon, S., Ramelli, G. P., Datta, A. N., Mercati, D., Maier, O., ... & Korff, C. M. (2014). When is a child with status epilepticus likely to have Dravet syndrome?. *Epilepsy research*, 108(4), 740-747.
- Verbeek, N. E., Wassenaar, M., van Campen, J. S., Sonsma, A., Gunning, B., Knoers, N., ... & Trenité, D. K. N. (2015). Seizure precipitants in Dravet syndrome: what events and activities are specifically provocative compared with other epilepsies?. *Epilepsy & Behavior*, 47, 39-44.
- Wirrell, E. C., Laux, L., Donner, E., Jette, N., Knupp, K., Meskis, M. A., ... & Berg, A. T. (2017). Optimizing the diagnosis and management of dravet syndrome: recommendations from a north american consensus panel. *Pediatric neurology*, 68, 18-34.
- Zuberi, S. M., Brunklaus, A., Birch, R., Reavey, E., Duncan, J., & Forbes, G. H. (2011). Genotypephenotype associations in SCN1A-related epilepsies. *Neurology*, WNL-0b013e31820c309b.

Genetische diagnostiek Dravetsyndroom

Uitgangsvraag

Wat zijn de klinische criteria voor het inzetten van genetisch onderzoek naar het Dravetsyndroom?

Aanbeveling

De hieronder beschreven aanbevelingen betreffen klinische criteria voor het inzetten van genetische diagnostiek. Voor meer informatie over het type genetische diagnostiek dat kan worden verricht wordt verwezen naar de aanverwante producten.

Genetisch onderzoek naar het Dravetsyndroom bij kinderen jonger dan 12 maanden

Overweeg bij kinderen jonger dan 12 maanden genetische diagnostiek naar het Dravetsyndroom bij:

- 2 of meer aanvallen, focaal of gegeneraliseerd, na de leeftijd van een maand, waarvan
 - tenminste 1 door warmte, subfebriele temperatuur (tussen 37,5 en 38,5 °C) of koorts ($\geq 38,5$ °C) is geïnduceerd
 - tenminste 1 met een duur van tenminste 10 minuten, en
- een normale ontwikkeling vóór de eerste aanval, en
- afwezigheid van een andere verklaring voor de epileptische aanvallen
- de subfebriele temperatuur of koorts kan samenhangen met vaccinatie, infectie, een warm bad, omgevingstemperatuur of lichamelijke inspanning.

Aanwezigheid van één of meer van de volgende kenmerken zijn aanvullende argumenten voor genetische diagnostiek:

- de eerste aanval is opgetreden vóór de leeftijd van 7 maanden
- er is één of meerdere keren een status epilepticus opgetreden (een klinische aanval die langer dan 30 minuten duurt)
- er zijn meer dan 2 aanvallen opgetreden vóór de leeftijd van 12 maanden
- er is een indicatie om te starten met behandeling met anti-epileptica

Genetisch onderzoek naar het Dravetsyndroom bij kinderen ouder dan 12 maanden

Verricht genetische diagnostiek naar het Dravetsyndroom bij kinderen ouder dan 12 maanden die voldoen aan de klinische criteria voor het Dravetsyndroom (zie de module 'Klinische criteria Dravetsyndroom' & het aanverwant product 'Type genetische diagnostiek')

Overweeg genetische diagnostiek naar het Dravetsyndroom bij kinderen ouder dan 12 maanden die (nog) niet voldoen aan de klinische criteria voor het Dravetsyndroom, bij:

- tenminste 1 epileptische febriële of afebriële aanval vóór de leeftijd van 12 maanden, en
- tenminste 1 door warmte, subfebriële temperatuur of koorts geïnduceerde epileptische aanval vóór de leeftijd van 18 maanden, en
- herhaalde atypische absences en/of myoclonieën, ondanks behandeling met 1 of meerdere antepileptica, of
- therapieresistente febriële of afebriële gegeneraliseerde of focale aanvallen bij behandeling met 1 of meerdere antepileptica, en
- afwezigheid van een andere verklaring voor de epileptische aanvallen

Een aanvullend argument voor genetische diagnostiek is:

- aanwezigheid van een ontwikkelingsachterstand, gedragsproblemen en/of loopproblemen.

Genetisch onderzoek naar het Dravetsyndroom bij adolescenten en volwassenen

Verricht genetische diagnostiek naar het Dravetsyndroom als op basis van opgevraagde klinische gegevens, inclusief die betreffende de eerste levensjaren en/of op basis van heteroanamnese met betrekking tot de eerste levensjaren, wordt voldaan aan de klinische criteria voor de diagnose Dravetsyndroom (zie de module 'Klinische criteria Dravetsyndroom').

Verricht bredere genetische diagnostiek door middel van een genpanelanalyse (zie het aanverwante product 'Type genetische diagnostiek') bij aanwezigheid van therapieresistente epilepsie en een verstandelijke beperking, als geen medische informatie over de eerste kinderjaren beschikbaar is, en er geen andere verklaring is voor de epilepsie en verstandelijke beperking.

Inleiding

Een genetische diagnose ondersteunt (het vermoeden van) de klinische diagnose Dravetsyndroom. Beiden zijn van belang voor optimale therapie, prognose en erfelijkheidsadvisering. De indruk bestaat dat een vroege diagnose kan leiden tot een betere aanvalscntrole en mogelijk een betere cognitieve uitkomst op de langere termijn, maar dit is niet bewezen.

Bij een deel van de kinderen met het Dravetsyndroom is er een vertraging in het stellen van de diagnose. Het is niet duidelijk wat de klinische criteria zijn om DNA-onderzoek in te zetten bij kinderen bij wie de diagnose epilepsie nog niet is gesteld en die vaak jonger zijn dan 12 maanden.

Conclusies

<p>Zeer laag GRADE</p>	<p>Op basis van de medische literatuur zijn er aanwijzingen dat de volgende klinische verschijnselen vóór de leeftijd van 12 maanden een voorspellende waarde hebben met betrekking tot een latere klinische diagnose Dravetsyndroom:</p> <ul style="list-style-type: none"> • epileptische aanvallen met een duur van meer dan 10 minuten; • koorts/hyperthermie gerelateerde aanvallen; • subfebriele temperatuur bij vaccinatie- gerelateerde aanvallen; • een jongere leeftijd ten tijde van een eerste vaccinatie-gerelateerde aanval; • een normale ontwikkeling voor de eerste epileptische aanval • een eerste aanval vóór de leeftijd van 7 maanden; • hemiconvulsies / focale aanvallen / myoclonie aanvallen • een groter aantal febrile aanvallen vóór de leeftijd van 12 maanden. <p><i>Bronnen (Wu,2015; Verbeek,2013; Hattori,2008; Le Gal,2014; Fountain-Capal,2011)</i></p>
<p>Zeer laag GRADE</p>	<p>Op basis van de medische literatuur zijn er aanwijzingen dat de volgende klinische verschijnselen vóór de leeftijd van 12 maanden een voorspellende waarde hebben met betrekking tot het aantonen van een mutatie in het SCN1A-gen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • het hebben van een normale ontwikkeling vóór de eerste epileptische aanval; • een toename van aanvallen bij hyperthermie. <p><i>Bronnen (Fountain-Capal,2011)</i></p>

Samenvatting literatuur

Beschrijving studies

Er zijn 5 observationele studies geïncludeerd die allen verschillen ten aanzien van patiëntenpopulatie, studieopzet en uitkomstmaten, waardoor de resultaten van deze studies niet gepoold kunnen worden. Tabel 1 laat zien dat per studie ook de criteria voor de klinische diagnose Dravetsyndroom verschillen.

Tabel 1 Klinische criteria voor de diagnose Dravetsyndroom per studie

Studie	Klinische criteria voor de diagnose Dravetsyndroom
Wu, 2015	4 van de 5 volgende criteria: (1) normale, of vrijwel normale cognitieve en motorische ontwikkeling voor de eerste epileptische aanval; (2) ≥ 2 febriele of afebriele aanvallen voor de leeftijd van 1 jaar; (3) aanvalsemiologie passend bij myoclonie, hemiclonische, of gegeneraliseerde tonisch-clonische aanvallen; (4) ≥ 2 aanvallen die langer dan 10 minuten duurden, (5) geen goede respons op behandeling met eerste keus anti-epileptica met voortdurende aanvallen na de leeftijd van 2 jaar
Verbeek, 2013	(1) eerste aanval vóór de leeftijd van 12 maanden; (2) normale ontwikkeling vóór de eerste aanval; (3) gegeneraliseerde tonisch-clonische aanvallen of unilaterale aanvallen als het eerste aanvalstype; (4) normaal EEG in het eerste levensjaar; (5) het ontwikkelen van epilepsie met meerdere aanvalstypen, met of zonder myoclonus, na het eerste levensjaar; (6) een (tijdelijke) therapieresistente epilepsie; (7) vertraging van de ontwikkeling na het eerste levensjaar; (8) toename of het uitlokken van aanvallen bij temperatuursverhoging; (9) geen of alleen specifieke afwijkingen bij beeldvorming van het brein
Fountain-Capal, 2011	ILAE criteria: (1) niet aanvalsvrij bij gebruik van meerdere anti-epileptica; (2) meerdere aanvalstypen; (3) normale ontwikkeling vóór de eerste aanval; (4) psychomotore retardatie na het debuut van de epilepsie; (5) afwijkend EEG; (6) toename van aanvallen bij hyperthermie; (7) debuut van aanvallen vóór de leeftijd van 1 jaar; (8) ataxie, piramidale verschijnselen of interictale myoclonus; (9) koortsstuipen of epilepsie in de familie.
Hattori, 2008	(1) normale ontwikkeling vóór het debuut van aanvallen; (2) gegeneraliseerde, unilaterale of partiële aanvallen in het eerste levensjaar; (3) aanvallen worden vaak uitgelokt door koorts; (4) de aanwezigheid van myoclonieën met piekgolfcomplexen of segmentale myoclonus; (5) diffuse piekgolven of focale pieken op het EEG in de loop van de aandoening; (6) therapieresistente epilepsie; (7) het geleidelijk duidelijk worden van een psychomotore vertraging na de leeftijd van 2 jaar
Le Gal, 2014	(1) gezond voor het debuut van de epilepsie; (2) aanwezigheid van meerdere aanvalstypen met een debuut vóór de leeftijd van een jaar; (3) vertraagde ontwikkeling bij follow-up

Wu (2015) verrichtten een retrospectief cohortonderzoek naar de incidentie van het Dravetsyndroom in een VS-populatie van kinderen geboren in een aantal ziekenhuizen tussen 1 januari 2007 en 30 juni 2010. T en tijde van de studie waren alle kinderen ouder dan 3 jaar. Kinderen die 2 of meer epileptische aanvallen hadden gehad tussen de leeftijd van 1 en 12 maanden, voor wie in de ziekenhuisregistratie de diagnose epilepsie, convulsie of febriele convulsie was geregistreerd en die op de leeftijd van 2 jaar anti-epileptica gebruikten, werden geselecteerd voor verder onderzoek. Van deze 89 kinderen werden op basis van de medische dossiers klinische gegevens verzameld en werd de klinische diagnose Dravetsyndroom gesteld als zij voldeden aan tenminste 4 van de 5 volgende, door de onderzoekers opgestelde, criteria voor het Dravetsyndroom: (1) normale, of vrijwel normale cognitieve en motorische ontwikkeling voor de eerste epileptische aanval; (2) ≥ 2 febriele of afebriele aanvallen voor de leeftijd van 1 jaar; (3) aanvalsemiologie passend bij myoclonie, hemiclonische, of gegeneraliseerde tonisch-clonische aanvallen; (4) ≥ 2 aanvallen die langer dan 10 minuten duurden, (5) geen goede respons op behandeling met eerste keus anti-epileptica met voortdurende aanvallen na de leeftijd van 2 jaar. Om eventuele additionele kinderen met het Dravetsyndroom te identificeren werden de 12 behandelende kinderneurologen benaderd en werden de elektronische dossiers doorzocht met de zoektermen "Dravet" en "SCN1A".

Voor de 89 initieel geselecteerde kinderen werd nagegaan welke klinische kenmerken geassocieerd waren met

een verhoogde kans op het Dravetsyndroom.

Relevante resultaten

Acht van de 89 kinderen voldeden aan de criteria voor klinisch Dravetsyndroom. Deze acht kinderen bleken vaker ≥ 2 aanvallen met een duur van meer dan 10 minuten te hebben gehad vóór de leeftijd van 12 maanden dan de kinderen bij wie de diagnose Dravetsyndroom niet was gesteld (50% vs. 6%; $P=.004$). Bij zes van de acht kinderen werd een pathogene mutatie in het SCN1A-gen gevonden. Het hebben van twee of meer aanvallen met een duur van meer dan 10 minuten gebruikten de onderzoekers echter als criterium voor de diagnose Dravetsyndroom. Hierdoor kan op basis van de resultaten van deze studie niet worden geconcludeerd of dergelijke langdurige aanvallen een voorspellende waarde hebben met betrekking tot een latere klinische diagnose Dravetsyndroom. Kinderen met het Dravetsyndroom hadden bovendien een significant groter aantal febrile aanvallen gehad voor de leeftijd van twaalf maanden (gemiddeld 2.8 vs 0.7; $P<.001$).

Verbeek (2013) onderzocht hoe vaak het Dravetsyndroom voorkomt bij kinderen met een gerapporteerde (mogelijk) epileptische aanval na een vaccinatie in de eerste twee levensjaren. Voor alle 1269 kinderen die in de periode 1997-2006 waren gemeld bij het Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu (RIVM) werd nagegaan of het Dravetsyndroom kon worden uitgesloten op basis van de bij het RIVM geregistreerde medische gegevens. Van de kinderen bij wie het Dravetsyndroom niet kon worden uitgesloten, werden verdere medische gegevens opgevraagd en werd nagegaan of zij voldeden aan tenminste acht van de negen door C. Dravet opgestelde klinische criteria voor de diagnose Dravetsyndroom: (1) eerste aanval vóór de leeftijd van twaalf maanden; (2) normale ontwikkeling vóór de eerste aanval; (3) gegeneraliseerde tonisch-clonische aanvallen of unilaterale aanvallen als het eerste aanvalstype; (4) normaal EEG in het eerste levensjaar; (5) het ontwikkelen van epilepsie met meerdere aanvalstypen, met of zonder myoclonus, na het eerste levensjaar; (6) een (tijdelijke) therapieresistente epilepsie; (7) vertraging van de ontwikkeling na het eerste levensjaar; (8) toename of het uitlokken van aanvallen bij temperatuursverhoging; (9) geen of alleen specifieke afwijkingen bij beeldvorming van het brein (C. Dravet Epilepsia 2011). Bij de kinderen met de klinische diagnose Dravetsyndroom werd DNA-onderzoek van het SCN1A-gen verricht, of was dit al gebeurd. De bij het RIVM geregistreerde kenmerken bij kinderen met het Dravetsyndroom werden vergeleken met die van de kinderen zonder deze diagnose.

Relevante resultaten

Vijftien van de 1269 kinderen hadden het Dravetsyndroom en een mutatie van het SCN1A-gen. Kinderen met het Dravetsyndroom waren jonger ten tijde van de eerste vaccinatie-gerelateerde aanval dan de andere kinderen (median 4 m vs 11 m; $P=.001$), hadden vaker een aanval na vaccinatie bij een lichaamstemperatuur van minder dan 38,5 °C (57,9% bij kinderen met het Dravetsyndroom vs 32,6 %; $P=.020$) en hadden minder vaak een atypische aanval, waarbij op basis van de bij het RIVM beschreven aanvalskarakteristieken een classificatie als febrile of afebrile epileptische aanval niet mogelijk was (20,0 % vs 64,1 %; $P<.001$).

Fountain-Capal (2011) onderzochten de predictieve waarde van de klinische ILAE 1989 criteria voor het Dravetsyndroom voor het aantonen van een mutatie in het SCN1A-gen. In een cohort van 69 kinderen bij wie opeenvolgend op indicatie van de behandelaar onderzoek van het SCN1A-gen was verricht, werd door middel van een retrospectief dossieronderzoek nagegaan wat hun klinische kenmerken waren en in welke mate zij voldeden aan de ILAE criteria voor het Dravetsyndroom: (1) niet aanvalsvrij bij gebruik van meerdere anti-epileptica; (2) meerdere aanvalstypen; (3) normale ontwikkeling vóór de eerste aanval; (4) psychomotore

retardatie na het debuut van de epilepsie; (5) afwijkend EEG; (6) toename van aanvallen bij hyperthermie; (7) debuut van aanvallen vóór de leeftijd van 1 jaar; (8) ataxie, piramidale verschijnselen of interictale myoclonus; (9) koortsstuipen of epilepsie in de familie. Voor elk van deze criteria werd het percentage kinderen dat eraan voldeed in de groep van 16 kinderen met een SCN1A-mutatie vergeleken met dit percentage in de groep zonder SCN1A-mutatie. Daarnaast werd de sensitiviteit en specificiteit van een specifiek aantal criteria getest.

Relevante resultaten

Significant meer kinderen met een SCN1A-mutatie hadden een normale ontwikkeling vóór de eerste aanval (94% vs 42%; $P=.0002$) en een toename van aanvallen bij hyperthermie (94% vs 34%; $P=.00002$) dan kinderen bij wie geen SCN1A-mutatie was aangetoond. Als aan tenminste 4 van de 9 ILAE-criteria werd voldaan, was de sensitiviteit voor het opsporen van SCN1A-mutaties 100%.

Hattori (2008) heeft onderzocht welke klinische kenmerken vóór de leeftijd van 12 maanden voorspellend zijn voor de diagnose Dravetsyndroom. Kinderen die in 2003-2004 gezien waren in 1 van 7 ziekenhuizen vanwege (een) koortsstuip(en), werden retrospectief geïnccludeerd. Er werd gesproken van een koortsstuip als binnen 1 uur na de aanval een temperatuur van $\geq 38,5^{\circ}\text{C}$ werd gemeten. Verdere inclusiecriteria waren een normale ontwikkeling vóór de eerste epileptische aanval en een follow-up in het ziekenhuis van tenminste 3 jaar. Kinderen met een onderliggende neurologische aandoening werden geëxcludeerd. Klinische gegevens werden geëxtraheerd uit de medische dossiers. De 96 geïnccludeerde patiënten werden verdeeld in een groep die voldeed aan de criteria voor de diagnose Dravetsyndroom en een groep die hier niet aan voldeed. De diagnose Dravetsyndroom werd gesteld op basis van de volgende criteria: (1) normale ontwikkeling vóór het debuut van aanvallen; (2) gegeneraliseerde, unilaterale of partiële aanvallen in het eerste levensjaar; (3) aanvallen worden vaak uitgelokt door koorts; (4) de aanwezigheid van myoclonieën met piekgolfcomplexen of segmentale myoclonus; (5) diffuse piekgolven of focale pieken op het EEG in de loop van de aandoening; (6) therapieresistente epilepsie; (7) het geleidelijk duidelijk worden van een psychomotore vertraging na de leeftijd van 2 jaar. De twee groepen werden vergeleken ten aanzien van klinische kenmerken vóór de leeftijd van 1 jaar. Elke geïdentificeerde predictieve factor kreeg een risicoscore op basis van de odds ratio of P-waarde. Voor de som van deze risicoscores werd met ROC-curve analyse nagegaan hoe goed deze de kinderen met het Dravetsyndroom onderscheidde van kinderen zonder deze diagnose. ROC-curve analyse werd ook gebruikt om te onderzoeken hoe goed verschillende sets van risicofactoren de diagnose Dravetsyndroom voorspellen.

Relevante resultaten

De volgende klinische factoren vóór de leeftijd van 12 maanden kwamen significant vaker voor bij kinderen met het Dravetsyndroom dan bij kinderen zonder deze diagnose: een debuut vóór de leeftijd van 7 maanden (93% vs 34%; $P=6,62 \times 10^{-10}$), het totale aantal aanvallen is 5 of meer (89% vs 16%; $P=1,23 \times 10^{-13}$), hemiconvulsies (72% vs 2%; $P=9,42 \times 10^{-14}$), focale aanvallen (37% vs 4%; $P=5,61 \times 10^{-5}$), myoclonie aanvallen (13% vs 0%; $P=.01$), aanvallen met een duur van meer dan 10 minuten (80% vs 6%; $P=1,38 \times 10^{-14}$), aanvallen uitgelokt door heet water (59% vs 6%; $P=1,28 \times 10^{-8}$), een SCN1A missense mutatie (41% vs 12%; $P=.001$), een SCN1A 'truncerende' mutatie (43% vs 0%; $P=2,59 \times 10^{-8}$).

Le Gal (2014) onderzochten klinische risicofactoren voor het Dravetsyndroom bij patiënten met een status epilepticus. Een status epilepticus was gedefinieerd als een door een getuige waargenomen aanval met een duur van tenminste 30 minuten, zonder herstel van het bewustzijn. Op basis van retrospectieve analyse van

klinische gegevens werd nagegaan of kinderen voldeden aan de volgende criteria voor de klinische diagnose Dravetsyndroom: (1) gezond voor het debuut van de epilepsie; (2) aanwezigheid van meerdere aanvalstypen met een debuut vóór de leeftijd van een jaar; (3) vertraagde ontwikkeling bij follow-up.

Patiënten kwamen in aanmerking voor inclusie als ze tenminste 1 status epilepticus hadden gehad tussen de leeftijd van 1 maand en 16 jaar. Tussen 2009 en 2012 werden patiënten uit 6 kinderziekenhuizen geselecteerd door retrospectieve analyse van de medische dossiers van kinderen met epileptische aanvallen, of als zij zich presenteerden op de spoedeisende hulp met een eerste status epilepticus. De klinische karakteristieken van deze patiënten werden beschreven en vergeleken voor de groep patiënten met het Dravetsyndroom versus kinderen zonder deze diagnose.

Relevante resultaten

Er werden 71 patiënten geïncludeerd, van wie er 10 voldeden aan de criteria voor de diagnose Dravetsyndroom. Bij deze 10 kinderen werd een SCN1A-mutatie aangetoond. Ook 2 van de andere 61 kinderen hadden een SCN1A-mutatie. Zij hadden klinische kenmerken van GEFS+. Kinderen met het Dravetsyndroom waren jonger ten tijde van hun eerste status epilepticus dan kinderen zonder deze diagnose (mediaan 8 maanden versus 41 maanden; $P < .001$). Negen van de tien kinderen met het Dravetsyndroom had een eerste status epilepticus vóór de leeftijd van 18 maanden. Van de 26 kinderen met een eerste status epilepticus vóór de leeftijd van 18 maanden, was het percentage kinderen met het Dravetsyndroom hoger als tenminste 2 keer een status epilepticus was opgetreden, dan wanneer zich 1 episode had voorgedaan (56,3% vs 0,0%; $P = 0,005$).

	Wu, 2015	Verbeek, 2013	Hattori, 2008	Le Gal, 2014	Fountain-Capal, 2011
Studie design	Retrospectief cohortonderzoek	Retrospectief cohortonderzoek	Retrospectief cohortonderzoek	Retrospectief cohortonderzoek	Retrospectief cohortonderzoek
Studiepopulatie	Kinderen met ≥ 2 epileptische aanvallen tussen de leeftijd van 1 en 12 maanden, met de diagnose epilepsie, convulsie of febrile convulsie en gebruik van anti-epileptica op de leeftijd van 2 jaar n=89	Kinderen met een gerapporteerde (mogelijk) epileptische aanval na een vaccinatie in de eerste 2 levensjaren. n=1269	Kinderen met koortsstuip(en) onder de leeftijd van 1 jaar en een follow-up in een ziekenhuis van ≥ 3 jaar n=96	Kinderen met een status epilepticus tussen de leeftijd van 1 maand en 16 jaar. n=71	Kinderen bij wie op verzoek van de behandelaar analyse van het SCN1A-gen is verricht. n=69

Uitkomstma(a)t(en)	Klinische diagnose Dravetsyndroom	Klinische diagnose Dravetsyndroom	Klinische diagnose Dravetsyndroom	1.Klinische diagnose Dravetsyndroom 2. SCN1A- mutatie	SCN1A- mutatie
Prognostische factoren					
Aanvallen met een duur van meer dan 10 minuten			+ (80% vs 6%; P=1,38 x 10 ⁻¹⁴)		
Koorts/ hyperthermie gerelateerd			+ (59% vs 6%; P=1,28 x 10 ⁻⁸)		+ (94% vs 34%; P= .00002)
Subfebrile temperatuur bij vaccinatie gerelateerde aanval		+ (57,9% vs 32,6 %; P=.020)			
Jongere leeftijd ten tijde van 1 ^e vaccinatie gerelateerde aanval		+ (median 4 vs 11 m; P=.001)			
Normale ontwikkeling voor eerste epileptische aanval					+ (94% vs 42%; P=.0002)
Debuut vóór de leeftijd van 7 maanden			+ (93% vs 34%; P=6,62 X 10 ⁻¹⁰)		
Hemiconvulsies/ focale aanvallen/ myoclonie aanvallen			+ (72% vs 2%; P=9,42 x 10 ⁻¹⁴) / (37% vs 4%; P=5,61 x 10 ⁻⁵ / (13% vs 0%; P=.01)		

Een groter aantal febrile aanvallen vóór de leeftijd van 12 maanden	+ mean 2.8 vs 0.7; P<.001).				
5 of meer aanvallen vóór de leeftijd van 12 maanden			+ (89% vs 16%; P=1,23 x 10 ⁻¹³)		
Een jongere leeftijd ten tijde van een eerste status epilepticus				+ (mediaan 8 vs 41 maanden; P<.001)	
Bij patiënten met een eerste status vóór de leeftijd van 18 maanden: kans op DS bij meerdere keren status epilepticus vs 1 keer een status				+ (n=26; 56.3% vs 0,0 %; P=.005)	

Bewijskracht van de literatuur

Alle literatuurconclusies zijn gebaseerd op observationeel onderzoek en het startpunt voor de bewijskracht is derhalve laag. Vanwege grote klinische en methodologische heterogeniteit van de studies is de bewijskracht per uitkomstmaat zeer laag.

Zoeken en selecteren

Om de uitgangsvraag te kunnen beantwoorden is er een systematische literatuuranalyse verricht naar de volgende zoekvraag (vragen):

Welke klinische verschijnselen waren aanwezig vóór de leeftijd van 12 maanden bij kinderen met SCN1A-gerelateerd Dravetsyndroom?

P: kinderen met verschijnselen die kunnen passen bij het Dravetsyndroom

I: vroege klinische verschijnselen

C: jonger dan 12 maanden

T: 2 tot 5 jaar

O: Klinische diagnose Dravetsyndroom, pathogene mutatie (ziekte veroorzakende verandering) in SCN1A-gen, aard en frequentie van epileptische aanvallen, mate van cognitieve achteruitgang

Relevante uitkomstmaten

De werkgroep achtte een klinische diagnose Dravetsyndroom, een pathogene mutatie in het SCN1A-gen, aard en frequentie van epileptische aanvallen en mate van cognitieve achteruitgang voor de besluitvorming belangrijke uitkomstmaten.

Zoeken en selecteren (Methode)

In de database Medline (via OVID) is op 19 april 2017 met relevante zoektermen gezocht naar systematische reviews en observationele studies. De zoekverantwoording is weergegeven onder het tabblad Verantwoording. De literatuurzoekactie leverde 427 treffers op. Studies werden geselecteerd op grond van de volgende selectiecriteria:

- de studiepopulatie betreft kinderen jonger dan 12 maanden met verschijnselen die kunnen passen bij het Dravetsyndroom;
- de studie beschrijft vroege klinische verschijnselen binnen de studiepopulatie;
- het betreft primair vergelijkend onderzoek of een systematische review.

Op basis van titel en abstract werden in eerste instantie 41 studies voorgeselecteerd. Na raadpleging van de volledige tekst, werden vervolgens 36 studies geëxcludeerd (zie exclusietabel), en 5 studies definitief geselecteerd.

Vijf onderzoeken zijn opgenomen in de literatuuranalyse. De belangrijkste studiekenmerken en resultaten zijn opgenomen in de evidencetabellen. De beoordeling van de individuele studieopzet (risk of bias) is opgenomen in de risk of bias tabellen.

Overwegingen

Bij 70 tot 100% van de patiënten met het Dravetsyndroom is de oorzaak een mutatie in het SCN1A-gen (Brunklaus, 2012; Ohmori, 2003, Marini, 2007; Sugawara, 2002; Ohmori, 2002; Depienne, 2009). Behandeling met lamotrigine of carbamazepine (beiden natriumkanalblokkers) kan aanvallen verergeren en myoclonieën induceren bij patiënten met het Dravetsyndroom (Guerrini, 1998; Horn, 1986; Wakai, 1996). Nog altijd krijgt een aanzienlijk deel van de patiënten op enig moment tenminste één van deze beide anti-epileptica voorgeschreven (Lagae, 2017).

Expert opinion en patiëntenperspectief

De professionals en oudervertegenwoordigers in de werkgroep zijn van mening dat het aantonen van een SCN1A-mutatie zo snel mogelijk na de eerste aanvallen, kan bijdragen aan een optimale behandeling van patiënten met het Dravetsyndroom en aan het vermijden van onnodig etiologisch onderzoek.

De adviezen ten aanzien van de genetische diagnostiek naar het Dravetsyndroom zijn er op gericht om zoveel mogelijk kinderen met het Dravetsyndroom zo vroeg mogelijk te identificeren, waarbij tegelijk overdiagnostiek en onnodige ongerustheid door het aantonen van DNA-varianten met onduidelijke klinische relevantie, zoveel mogelijk wordt voorkomen.

In een Amerikaanse – Canadese studie kregen 13 zorgverleners met expertise op het gebied van het Dravetsyndroom, en 5 ouders van kinderen met het Dravetsyndroom een online enquête toegestuurd met vragen over de diagnostiek en medische zorg voor kinderen met het Dravetsyndroom. Zij werden verzocht de vragen te beantwoorden op basis van een literatuuroverzicht (gemaakt door de artsen onder de 13 zorgverleners) dat aan iedereen werd verstrekt, en op basis van hun eigen ervaring. Onder hen bestond sterke consensus dat er een indicatie is voor genetische diagnostiek bij kinderen onder de leeftijd van 12 maanden met 2 of meer aanvallen bij koorts met een duur van tenminste 15 minuten, waarvan er tenminste 1 een focale aanval betrof. De consensus was minder sterk ten aanzien van de indicatie voor genetisch testen bij 2 of meer gegeneraliseerde aanvallen bij koorts onder de leeftijd van 12 maanden, hoewel 72,2% wel vond dat er in dit geval een indicatie was voor genetische diagnostiek (Wirrell, 2017).

Op basis van dit onderzoek naar de expert opinion, de resultaten uit de vergelijkende literatuur zoals samengevat in de module en de expert opinion van de werkgroep zijn criteria opgesteld voor genetische diagnostiek bij kinderen jonger dan 12 maanden (zie 'aanbevelingen').

De criteria die zijn opgesteld voor genetische diagnostiek bij kinderen ouder dan 12 maanden en bij volwassenen zijn gebaseerd op expert opinion van de leden van de werkgroep en op de resultaten van het onderzoek van Wirrell (2017). Volgens Wirrell (2017) is de aanwezigheid van refractaire myoclonieën en/of atypische absences een criterium waaraan moet zijn voldaan voor genetisch testen. De ervaring van de leden van de werkgroep is dat bij kinderen met het Dravetsyndroom de aanvalstypen in de eerste levensjaren ook beperkt kunnen blijven tot refractaire gegeneraliseerde en/of focale aanvallen.

Kostenaspect

Implementatie van de aanbevelingen ten aanzien van genetische diagnostiek naar het Dravetsyndroom resulteert waarschijnlijk in:

- Een kostentoeename door toename van het aantal DNA-onderzoeken;
- Een kostenafname doordat vaker een vroege diagnose wordt gesteld wat kan resulteren in
 - een afname van ander (onnodig) etiologisch onderzoek;
 - het tijdig starten van een optimale behandeling wat mogelijk gepaard gaat met 1) een afname in aantal ziekenhuisopnames en polikliniekbezoeken, en/of 2) een betere cognitieve uitkomst en een betere kwaliteit van leven.

Er is geen onderzoek verricht naar de kosteneffectiviteit van de voorgestelde werkwijze. Dergelijk onderzoek is wel wenselijk.

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 22-08-2019

Laatst geautoriseerd : 22-08-2019

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijndatabase.

Referenties

- Brunklaus A, Ellis R, Reavey E, Forbes GH, Zuberi SM. Prognostic, clinical and demographic features in SCN1A mutation-positive Dravet syndrome. *Brain*. 2012 Aug;135(Pt 8):2329-36. doi: 10.1093/brain/aws151. Epub 2012 Jun 19. PubMed PMID: 22719002.
- Depienne C, Trouillard O, Saint-Martin C, Gourfinkel-An I, Bouteiller D, Carpentier W, Keren B, Abert B, Gautier A, Baulac S, Arzimanoglou A, Cazeneuve C, Nabbout R, LeGuern E. Spectrum of SCN1A gene mutations associated with Dravet syndrome: analysis of 333 patients. *J Med Genet*. 2009 Mar;46(3):183-91. doi:10.1136/jmg.2008.062323. Epub 2008 Oct 17. PubMed PMID: 18930999
- Fountain-Capal JK, Holland KD, Gilbert DL, Hallinan BE. When should clinicians order genetic testing for Dravet syndrome? *Pediatr Neurol*. 2011 Nov;45(5):319-23. doi: 10.1016/j.pediatrneurol.2011.08.001. PubMed PMID: 22000312; PubMed Central PMCID: PMC3520060.
- Guerrini R, Dravet C, Genton P, Belmonte A, Kaminska A, Dulac O. Lamotrigine and seizure aggravation in severe myoclonic epilepsy. *Epilepsia*. 1998 May;39(5):508-12. PubMed PMID: 9596203.
- Hattori J, Ouchida M, Ono J, Miyake S, Maniwa S, Mimaki N, Ohtsuka Y, Ohmori I. A screening test for the prediction of Dravet syndrome before one year of age. *Epilepsia*. 2008 Apr;49(4):626-33. Epub 2007 Dec 11. PubMed PMID: 18076640.
- Horn CS, Ater SB, Hurst DL. Carbamazepine-exacerbated epilepsy in children and adolescents. *Pediatr Neurol*. 1986 Nov-Dec;2(6):340-5. PubMed PMID: 3508708.
- Lagae L, Brambilla I, Mingorance A, Gibson E, Battersby A. Quality of life and comorbidities associated with Dravet syndrome severity: a multinational cohort survey. *Dev Med Child Neurol*. 2018 Jan;60(1):63-72. doi: 10.1111/dmcn.13591. Epub 2017 Oct 6. PubMed PMID: 28984349.
- Le Gal F, Lebon S, Ramelli GP, Datta AN, Mercati D, Maier O, Combescure C, Rodriguez MI, Seeck M, Roulet E, Korff CM. When is a child with status epilepticus likely to have Dravet syndrome? *Epilepsy Res*. 2014 May;108(4):740-7. doi: 10.1016/j.eplepsyres.2014.02.019. Epub 2014 Mar 12. PubMed PMID: 24679980.
- Marini C, Mei D, Temudo T, Ferrari AR, Buti D, Dravet C, Dias AI, Moreira A, Calado E, Seri S, Neville B, Narbona J, Reid E, Michelucci R, Sicca F, Cross HJ, Guerrini R. Idiopathic epilepsies with seizures precipitated by fever and SCN1A abnormalities. *Epilepsia*. 2007 Sep;48(9):1678-1685. doi:10.1111/j.1528-1167.2007.01122.x. Epub 2007 Jun 11. PubMed PMID: 17561957.
- Ohmori I, Ohtsuka Y, Ouchida M, Ogino T, Maniwa S, Shimizu K, Oka E. Is phenotype difference in severe myoclonic epilepsy in infancy related to SCN1A mutations? *Brain Dev*. 2003 Oct;25(7):488-93. PubMed PMID: 13129592.
- Ohmori I, Ouchida M, Ohtsuka Y, Oka E, Shimizu K. Significant correlation of the SCN1A mutations and severe myoclonic epilepsy in infancy. *Biochem Biophys Res Commun*. 2002 Jul 5;295(1):17-23. PubMed PMID: 12083760.
- Sugawara T, Mazaki-Miyazaki E, Fukushima K, Shimomura J, Fujiwara T, Hamano S, Inoue Y, Yamakawa K. Frequent mutations of SCN1A in severe myoclonic epilepsy in infancy. *Neurology*. 2002 Apr 9;58(7):1122-4. PubMed PMID: 11940708.
- Verbeek, NE. SCN1A-related Dravet syndrome: Vaccinations and seizure precipitants in disease course and diagnosis. PhD thesis . 2015.
- Verbeek NE, van der Maas NA, Jansen FE, van Kempen MJ, Lindhout D, Brilstra EH. Prevalence of SCN1A-related dravet syndrome among children reported with seizures following vaccination: a population-based ten-year cohort study. *PLoS One*. 2013 Jun 6;8(6):e65758. doi: 10.1371/journal.pone.0065758. Print 2013. PubMed PMID: 23762420; PubMed Central PMCID: PMC3675088.
- Wakai S, Ito N, Sueoka H, Kawamoto Y, Hayasaka H, Chiba S. Severe myoclonic epilepsy in infancy and carbamazepine. *Eur J Pediatr*. 1996 Aug;155(8):724. PubMed PMID: 8839737.
- Wirrell EC, Laux L, Donner E, Jette N, Knupp K, Meskis MA, Miller I, Sullivan J, Welborn M, Berg AT. Optimizing the Diagnosis and Management of Dravet Syndrome: Recommendations From a North American Consensus Panel. *Pediatr Neurol*. 2017 Mar;68:18-34.e3. doi: 10.1016/j.pediatrneurol.2017.01.025. Epub 2017 Feb 4. PubMed PMID: 28284397.
- Wu YW, Sullivan J, McDaniel SS, Meisler MH, Walsh EM, Li SX, Kuzniewicz MW. Incidence of Dravet Syndrome in a US Population. *Pediatrics*. 2015 Nov;136(5):e1310-5. doi: 10.1542/peds.2015-1807. Epub 2015 Oct 5. PubMed PMID:26438699; PubMed Central PMCID: PMC4621800.

Behandeling van epilepsie bij Dravetsyndroom

Deze module omvat de volgende uitgangsvragen:

1. Hoe kan voorkomen worden dat epileptische aanvallen bij kinderen en volwassenen met het Dravetsyndroom optreden als gevolg van bekende uitlokkende factoren?
2. Wat is de (toegevoegde) waarde van een pulsoximeter bij het signaleren van een potentieel levensbedreigende aanval tijdens slaap bij kinderen en volwassenen met het Dravetsyndroom?
3. Welke anti-epileptica zijn effectief in het voorkomen van epileptische aanvallen bij kinderen en volwassenen met het Dravetsyndroom?
4. Welke plaats heeft de niet-medicamenteuze behandeling van epilepsie bij het Dravetsyndroom?
5. Welke medicamenten zijn effectief in de behandeling van een convulsieve status epilepticus bij kinderen en volwassenen met het Dravetsyndroom?

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 22-08-2019

Laatst geautoriseerd : 22-08-2019

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijndatabase.

Voorkomen van epileptische aanvallen bij Dravetsyndroom

Uitgangsvraag

Hoe kan voorkomen worden dat epileptische aanvallen bij kinderen en volwassenen met het Dravetsyndroom optreden als gevolg van bekende uitlokkende factoren (vaccinatie, infectie, koorts, warme omgevingstemperatuur en temperatuurschommelingen, visuele prikkels, hormoonschommelingen, lichamelijke inspanning)?

Aanbeveling

Ga na met ouders/verzorgers van personen met het Dravetsyndroom of de veel voorkomende uitlokkende factoren (koorts, warmte (bad), infectie, inspanning, fel licht, flikkerend licht, patronen, hormoonschommelingen, drukte, spanning) daadwerkelijk aanvallen uitlokken. Het bijhouden van een aanvalsdagboek kan hierbij behulpzaam zijn.

Bedenk samen met ouders/verzorgers welke hulpmiddelen het uitlokken van aanvallen mogelijk kunnen voorkomen. Per uitlokkende factor wordt kort benoemd welke hulpmiddelen gebruikt kunnen worden:

Uitlokkende factor	Interventie/hulpmiddel
Koorts	Advies: koelen Overweeg: het gebruik van paracetamol of een ander antipyreticum.
Infecties	Advies: zorg voor een volledige vaccinatie status Overweeg: jaarlijkse griepvaccinatie
Vaccinatie	Overweeg: t.a.v. inactieve vaccins: preventieve opname en/of het geven van paracetamol vlak voor de vaccinatie; t.a.v. levend verzwakte vaccins: inplannen vaccinatie op moment dat aanvalsfrequentie relatief laag is; extra controle (door verzorgers) op optreden aanvallen in risicoperiode na vaccinatie
Warm bad/douche	Advies: lagere temperatuur en korter
Lichamelijke inspanning	Advies: rustpauzes
Warme omgevingstemperatuur en temperatuurschommelingen	Advies: schaduw, langzaam koelen Overweeg: koelvesten, koelpetten, airconditioning
Lichtflitsen/visuele prikkels	Advies: (donkere) zonnebril en/of zonneklep Overweeg: aanpassing beeldschermen, verwijderen patronen uit interieur, toepassing gekleurde glazen/lenzen
Hormoonschommelingen	Advies: verwijst naar (kinder)gynaecoloog

Maak samen met ouders/verzorgers afspraken hoe het effect van de maatregelen op individueel niveau te evalueren.

Vraag bij herhaalconsulten opnieuw naar uitlokkende factoren, omdat deze in de loop van de tijd mogelijk veranderen.

Inleiding

Het merendeel van de personen met het Dravetsyndroom is ondanks gebruik van anti-epileptica niet aanvalsvrij. Bij deze aandoening wordt een relatief groot deel van de aanvallen uitgelokt door omgevingsfactoren (onder andere visuele prikkels, wisselende omgevingstemperatuur) en/of lichamelijke factoren (schommelingen in lichaamstemperatuur als gevolg van koorts, infectie en lichamelijke inspanning). Het is niet bekend of er

middelen zijn (bijvoorbeeld zonnebrillen, paracetamol, koelvesten, etc.) waarmee het uitlokkende effect van deze factoren onderdrukt of weggenomen kan worden. Mogelijk zou het inzetten van dergelijke middelen de aanvalsfrequentie bij personen met het Dravetsyndroom kunnen verminderen.

Conclusies

Aantal epileptische aanvallen

Zeer laag GRADE	Het is onzeker wat het effect van progesteron is op het aantal epileptische aanvallen vergeleken met placebo bij meisjes en vrouwen met het Dravetsyndroom. <i>Bronnen (Herzog, 2012)</i>
----------------------------	--

Status epilepticus

- GRADE	Vanwege het ontbreken van gegevens was het niet mogelijk een conclusie te formuleren over het effect van progesteron op het risico op een status epilepticus vergeleken met placebo bij meisjes en vrouwen met het Dravetsyndroom. <i>Bronnen (Herzog, 2012)</i>
--------------------	---

Samenvatting literatuur

Herzog (2012) ondernam een gerandomiseerde dubbelblinde trial om de effectiviteit en veiligheid van progesteron bij vrouwen met therapieresistente, focale epilepsie te onderzoeken. Vrouwen hielden 3 cycli lang hun aanvalsfrequentie en menstruatie bij. Deze gegevens werden gebruikt om te bepalen of vrouwen last hadden van catameniale epilepsie of niet. In totaal deden 294 vrouwen mee aan de trial, waarvan 130 catameniale epilepsie hadden. De gemiddelde leeftijd van de vrouwen was 31 jaar en de gemiddelde debuutleeftijd van de epilepsie lag rond 12 tot 13 jaar. Vrouwen werden gerandomiseerd naar placebo of naar progesteron (200 mg driemaal daags op dag 14-28 van de menstruatiecyclus).

Resultaten

1. Aantal epileptische aanvallen

Als indicatie voor het aantal epileptische aanvallen werd het aantal vrouwen genomen bij wie het aantal aanvallen met 50% of meer afnam.

Catameniale epilepsie

18 (23%) vrouwen die progesteron kregen, hadden een afname in het aantal epileptische aanvallen van 50% of meer. Onder vrouwen die placebo kregen, nam bij 9 (20%) de aanvalsfrequentie met 50% of meer af. De risico ratio was 1,14 (95%BI: 0,56 tot 2,32). Met andere woorden, er was geen verschil in afname van het aantal aanvallen tussen progesteron en placebo bij vrouwen met catameniale epilepsie.

Noncatameniale epilepsie

20 (20%) vrouwen die progesteron kregen, hadden een afname van 50% of meer in het aantal epileptische aanvallen. Onder vrouwen die placebo kregen, was het aantal 10 (19%). De risico ratio was 1,05 (95%BI: 0,53 tot 2,08). Met andere woorden, er was ook geen verschil in afname van het aantal epileptische aanvallen tussen progesteron en placebo bij vrouwen met noncatameniale epilepsie.

2. Status epilepticus

Er werden geen data gerapporteerd over het effect van progesteron op het risico op een status epilepticus.

Bewijskracht van de literatuur

Aantal epileptische aanvallen: De bewijskracht voor de uitkomstmaat epileptische aanvallen is met drie niveaus verlaagd gezien beperkingen in de onderzoeksopzet (risk of bias-verschil in lost tot follow-up); extrapolatiebaarheid (bias ten gevolge van indirectheid); imprecisie (betrouwbaarheidsinterval overschrijdt de grenzen van klinische besluitvorming).

Status epilepticus: Vanwege het ontbreken van gegevens is het niet mogelijk om de bewijskracht te beoordelen.

Zoeken en selecteren

Om de uitgangsvraag te kunnen beantwoorden is er een systematische literatuuranalyse verricht naar de volgende zoekvraag (vragen):

Wat zijn de (on)gunstige effecten van maatregelen ter voorkoming van epileptische aanvallen bij kinderen en volwassenen met het Dravetsyndroom?

P: Kinderen en volwassenen met het Dravetsyndroom en uitgelokte aanvallen

I: Antipyretica, paracetamol, ibuprofen, diclofenac, koelen, koelvestjes, zonnebril/bril met getinte/gepolariseerde glazen, vermijden bepaalde tv-schermen/patronen (beeldfrequentie), anticonceptiepill of progestativa, sensore integratie therapie

C: Placebo; geen interventie; alleen anti-epileptica

O: Aantal epileptische aanvallen of status epilepticus

Relevante uitkomstmaten

De werkgroep achtte het aantal epileptische aanvallen en status epilepticus voor de besluitvorming cruciale uitkomstmaten.

De werkgroep definieerde niet a priori de genoemde uitkomstmaten, maar hanteerde de in de studies gebruikte definities.

Voor de grenzen van klinische besluitvorming werden de default grenzen van GRADE aangehouden. Voor een relatief risico komt dat neer op een ondergrens van 0,75 en een bovengrens van 1,25. Voor continue uitkomstmaten komt dit neer op een grens van een 0,5 standaarddeviatie.

Zoeken en selecteren (Methode)

In de databases Medline (via OVID) is op 5 februari 2018 met relevante zoektermen gezocht naar systematische reviews, RCT's en observationele studies. De zoekverantwoording is weergegeven onder het tabblad 'Verantwoording'.

Aangezien de werkgroep verwachtte geen literatuur te vinden over de effectiviteit van preventieve maatregelen onder kinderen en volwassenen met het Dravetsyndroom, is ook literatuur bij kinderen en volwassenen met epilepsie, zonder diagnose Dravetsyndroom, overwogen.

De literatuurzoekactie leverde 416 treffers op. Studies werden geselecteerd op grond van de volgende selectiecriteria:

- Systematische reviews (gezocht in twee databases, beoordeling van het risico op bias, evidence tabellen);
- RCT's met een interventie ter voorkoming van epileptische aanvallen bij kinderen en volwassenen met het Dravetsyndroom of andere vormen van epilepsie, en uitgelokte aanvallen vergeleken met placebo, geen interventie of alleen anti-epileptica;
- Observationale studies van vergelijkingen van preventieve maatregelen met geen maatregelen bij personen met epilepsie en uitgelokte aanvallen.

Op basis van titel en abstract werden in eerste instantie 18 studies voorgeselecteerd. Na raadpleging van de volledige tekst, werden vervolgens 17 studies geëxcludeerd (zie exclusietabel), en 1 studie definitief geselecteerd.

De enige studie die voldeed aan de selectiecriteria, onderzocht het effect van progesteron bij vrouwen met epilepsie (catameniaal of niet-catameniaal). De andere mogelijke preventieve maatregelen genoemd in de bovenstaande PICO werden niet onderzocht of de studie betrof een andere patiëntenpopulatie. Het merendeel van de trials onderzocht namelijk preventieve maatregelen voor (recidief) koortsconvulsies bij kinderen zonder een diagnose epilepsie.

Overwegingen

Vrijwel alle personen met het Dravetsyndroom hebben door koorts of warmte uitgelokte aanvallen (gehad) en de meerderheid heeft ook aanvallen die zijn uitgelokt door andere factoren zoals visuele prikkels (Verbeek, 2015a). Per persoon kunnen de uitlokkers sterk variëren, en ook gedurende het leven kunnen uitlokkers veranderen. Er zijn geen studies verricht naar preventie van uitgelokte aanvallen bij personen met het Dravetsyndroom. Er zijn ook geen relevante studies gevonden bij personen met andere vormen van epilepsie. Op basis van beschrijvende studies uit de literatuur en expert opinion, worden de volgende adviezen gegeven:

Koorts

Koorts is voor vrijwel alle kinderen met het Dravetsyndroom een uitlokker voor aanvallen, en vaak kan een temperatuur van 37,8 tot 38,0 °C al voldoende zijn om een aanval uit te lokken. Wel kan de gevoeligheid om bij koorts aanvallen te krijgen, in het loop van het leven dalen (Desnoux, 2011).

De effecten van preventie van koortsconvulsies met anti-pyretica, *bij een volgende episode met koorts*, lijken beperkt bij kinderen zonder diagnose Dravetsyndroom of andere vormen van epilepsie. Derhalve wordt gebruik van anti-pyretica voor deze groep niet aanbevolen (zie ook de module Koortsconvulsies uit de richtlijn Epilepsie). De afweging bij personen met het Dravetsyndroom is anders dan bij kinderen met alleen koortsconvulsies, gezien de hogere a priori kans op aanvallen tijdens een koortsepisode, de hogere kans op herhaling van aanvallen binnen dezelfde koortisperiode en de kans op een door koorts uitgelokte status epilepticus. Het is niet uitgesloten dat gebruik van antipyretica ten tijde van koorts of verhoging bij personen met het Dravetsyndroom, op individueel niveau, effectief kan zijn tegen door koorts uitgelokte aanvallen. De kosten van deze middelen zijn laag, en gebruik bij koorts/infectie kan er ook toe leiden dat iemand zich prettiger voelt. Nadelen kunnen zijn dat gebruik van paracetamol mogelijk gepaard gaat met een verhoogde kans op leverfalen (in combinatie met gebruik van valproaat en topiramaat) (Nicolai, 2008). Gebruik van paracetamol of een ander antipyreticum ter bestrijding van koorts, en daarmee mogelijk preventie van door koorts uitgelokte aanvallen wordt wel aanbevolen, maar het effect op individueel niveau dient wel geëvalueerd te worden. Daarnaast wordt bij koorts, koeling aanbevolen bijvoorbeeld door middel van natte handdoeken. (Ceulemans, 2011)

Infectieziekten

Infectieziekten gaan gepaard met een verhoogde kans op aanvallen. Er zijn geen studies verricht naar preventie van door specifieke infecties uitgelokte aanvallen bij personen met het Dravetsyndroom. Bij personen met het Dravetsyndroom is de kans op complicaties, zoals een status epilepticus, bij een doorgemaakte infectie hoog (63%, Tanabe, No To Hattatsu, 2004). Van de kinderen met het Dravetsyndroom die overlijden, is 5% het gevolg van een infectie (Shmuely, 2016).

Geadviseerd wordt om te zorgen voor optimale bescherming tegen infectieziekten die te voorkomen zijn door vaccinaties, door:

- alle vaccinaties van het Rijksvaccinatieschema toe te dienen;
- de jaarlijkse griepvaccinatie te overwegen;
- te zorgen dat gezinsleden en andere verzorgers gevaccineerd zijn.

Vaccinaties

Vaccinaties gaan gepaard met een verhoogde kans op aanvallen. De kans om een epileptische aanval na een DKTP-Hib(-HepB)(+PCV) vaccinatie te krijgen was 9%, voor Nederlandse kinderen met het Dravetsyndroom, gevaccineerd in de periode 2005-2011 en jonger dan twee jaar oud (Verbeek, Neurology 2015, 85(7):596-603). Er zijn geen studies verricht naar preventie van door vaccinatie uitgelokte aanvallen bij personen met het Dravetsyndroom.

Eventuele aanvallen treden meestal binnen 14 uur na vaccinatie op (Verbeek, 2013).

- Geadviseerd wordt om een vaccinatie aan het begin van de ochtend toe te (laten) dienen, zodat eventuele uitgelokte aanvallen overdag en niet 's nachts optreden.

Mogelijk hebben kinderen die eerder een aanval na een vaccinatie kregen, een hogere kans om na een volgende vaccinatie opnieuw een aanval te krijgen (Verbeek, 2015b).

- In individuele gevallen kan een opname ter observatie in aansluiting op de vaccinatie overwogen worden, bijvoorbeeld bij kinderen met eerdere door vaccinatie-uitgelokte aanvallen of vaak voorkomende (febriele) status epilepticus.

Het is niet bekend of gebruik van paracetamol of een ander antipyreticum voorafgaand aan vaccinatie, de kans op een aanval kan verminderen. Het gebruik van paracetamol heeft waarschijnlijk geen invloed op de immunrespons (<https://rijksvaccinatieprogramma.nl/professionals/richtlijn-uitvoering-rvp/postvaccinale-verschijnselen>).

- In individuele gevallen kan gebruik van paracetamol voorafgaand aan vaccinatie overwogen worden, bijvoorbeeld bij kinderen met eerdere door vaccinatie-uitgelokte aanvallen of met een bewezen goede reactie op gebruik van paracetamol.

Het vaccin tegen de bof, mazelen en rode hond is een levend verzwakt vaccin. De kans op koorts en daarmee aanvallen is verhoogd in de periode van 5 tot 12 dagen na vaccinatie. De kans op aanvallen is in die periode ruim 2 maal hoger dan buiten die risicoperiode (Verbeek, 2015b). Preventie van aanvallen met een antipyreticum is

lastiger door deze lange 'at-risk' periode.

- Overweeg om de BMR-vaccinatie te geven in een periode waarin de aanvalsfrequentie lager is, bijvoorbeeld buiten een periode met veel infecties om.
- Overweeg extra maatregelen ter opsporing van eventuele aanvallen in de 'at-risk' periode.

Warmte/omgevingstemperatuur/inspanning

Aanvallen uitgelokt door omgevingswarmte, een warm bad of douche, lichamelijke inspanning of wisselingen in (omgevingstemperatuur) treden bij de meerderheid van de personen met het Dravetsyndroom op (Verbeek, 2015a).

Er zijn geen studies verricht naar het preventieve effect van leefstijlmaatregelen ter voorkoming van hyperthermie en daarmee hyperthermie geïnduceerde aanvallen. Toch wordt geadviseerd maatregelen te nemen tegen oververhitting:

- Warm bad/douche: verlagen van de temperatuur van het bad-/douchewater (ook bij jonge kinderen) en verkorten van de duur.
- Bij warm weer: opzoeken van de schaduw, dragen van beschermende kleding, en eventueel gebruik van airconditioning) (Ceulemans, 2011).
- Bij lichamelijke inspanning (rennen/springen): regelmatig inlassen van kleine (afkoel)pauzes.

Te snel afkoelen bijvoorbeeld bij de overgang van warme naar koude ruimtes kan ook aanvallen uitlokken.

- Voorkom te snel afkoelen.

Er zijn geen studies naar het preventieve effect van gebruik van koelvesten of koelpetten op hyperthermie in het algemeen, of naar preventie van door hyperthermie uitgelokte aanvallen bij personen met het Dravetsyndroom. Mogelijk kunnen deze op individueel niveau wel bijdragen aan preventie van hyperthermie-geïnduceerde aanvallen. De mogelijke voordelen van gebruik, moeten worden afgewogen tegen de nadelen (kosten voor ouders, wellicht oncomfortabel).

- Overweeg het gebruik van een koelpet of koelvest in situaties waarin makkelijk hyperthermie kan ontstaan (bijvoorbeeld warm weer)

Visuele gevoeligheid

Meer dan de helft van de personen met het Dravetsyndroom is, in enige mate, gevoelig voor het krijgen van aanvallen uitgelokt door fel licht, lichtflitsen of patronen. Bij een klein deel gaat deze visuele gevoeligheid gepaard met (problematische) zelfinductie, met name bij personen die ook gevoelig zijn voor patronen. De visuele gevoeligheid kan gedurende het leven veranderen en wordt niet altijd bevestigd met EEG-onderzoek. (Verbeek, 2017).

Er zijn geen gerandomiseerde trials verricht naar het gebruik van zonnebrillen of gepolariseerde glazen ter preventie van door licht(flitsen) uitgelokte aanvallen. Wel zijn er onderzoeken die aantonen dat gebruik van een bepaald type lens, de fotoparoxysmale respons (PPR) op EEG sterk kan verminderen bij personen met epilepsie (Capovilla 2006 Epilepsia). Ook zijn er case series over personen met lichtflitsgevoelige epilepsie in het

algemeen, en case reports over personen met het Dravetsyndroom (Takahashi, 1995) waaruit mogelijke effectiviteit op individueel niveau blijkt. Een eventueel effect van lenzen of brillenglazen zou op individueel niveau onderzocht kunnen worden met EEG-onderzoek. De toepassing van een gewone zonnebril heeft weinig nadelen (behalve als het niet getolereerd wordt en leidt tot vermindering van zicht) en de kosten ervan zijn beperkt.

Geadviseerd wordt:

- Bij (fel) zonlicht: voor alle personen wordt geadviseerd om een (donkere) zonnebril te gebruiken en/of een pet met zonneklep.
- Bij door beeldscherm uitgelokte aanvallen: computerscherm met frequentie van minimaal 70 Hz kiezen; afstand tot TV vergroten en niet te scherp zetten; televisiescherm kiezen dat relatief klein is, met een beeldfrequentie van minimaal 100 Hz, en geen ultra HD of curved scherm is.
- Bij patroongevoeligheid (en zelfinductie): patronen zoveel mogelijk verwijderen uit het interieur (zoals behang/lamellen etc.) en vermijden bij kleding van gezinsleden en verzorgers.
- Bij (problematische) visuele gevoeligheid/zelfinductie: onderzoek de visuele gevoeligheid nader met EEG en onderzoek of gebruik van gepolariseerde/gekleurde glazen de (individuele) gevoeligheid kan verminderen.

Hormonale schommelingen

Bij meisjes en vrouwen met het Dravetsyndroom kan de menstruele cyclus invloed hebben op het aantal aanvallen. Hoe vaak dit voorkomt is niet bekend (Stichting Dravetsyndroom). Op grond van de literatuurstudie is het onzeker wat het effect van progesteron gebruik tijdens de tweede helft van de cyclus is, op de aanvalsfrequentie (Herzog, 2012). Gebruik van progesteron wordt derhalve niet geadviseerd.

Afhankelijk van de mate waarin de cyclus de aanvalsfrequentie beïnvloedt, kan gebruik van anticonceptiepil overwogen worden, vanwege het verminderen van hormoonschommelingen. Eventueel kan een pil continue worden genomen (zonder stopweek). Lange termijneffecten van doorslikken zijn niet bekend. Geadviseerd wordt om door te verwijzen naar een (kinder)gynaecoloog als gebruik van anticonceptiepil wordt overwogen.

Overige prikkels

Diverse andere (tactiele) prikkels, spanning en drukte kunnen aanvallen uitlokken (Ceulemans, 2011; Verbeek, 2015a).

Er zijn geen studies verricht naar effect van sensore integratietherapie/ informatieverwerkingstherapie op deze prikkelgevoeligheid.

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 22-08-2019

Laatst geautoriseerd : 22-08-2019

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijndatabase.

Referenties

Ceulemans, B. (2011). Overall management of patients with Dravet syndrome. *Developmental Medicine & Child Neurology*,

53, 19-23.

Desnous, B., Goujon, E., Bellavoine, V., Merdarius, D., & Auvin, S. (2011). Perceptions of fever and fever management practices in parents of children with Dravet syndrome. *Epilepsy & Behavior*, 21(4), 446-448.

Herzog, A. G., Fowler, K. M., Smithson, S. D., Kalayjian, L. A., Heck, C. N., Sperling, M. R., ... & Massaro, J. M. (2012). Progesterone vs placebo therapy for women with epilepsy: a randomized clinical trial. *Neurology*, 78(24), 1959-1966.

Nicolai, J., Gunning, B., Leroy, P. L., Ceulemans, B., & Vles, J. S. (2008). Acute hepatic injury in four children with Dravet syndrome: Valproic acid, topiramate or acetaminophen?. *Seizure*, 17(1), 92-97.

Prymula, R., Siegrist, C. A., Chlibek, R., Zemlickova, H., Vackova, M., Smetana, J., ... & Schuerman, L. (2009). Effect of prophylactic paracetamol administration at time of vaccination on febrile reactions and antibody responses in children: two open-label, randomised controlled trials. *The Lancet*, 374(9698), 1339-1350.

Prymula, R., Esposito, S., Zuccotti, G. V., Xie, F., Toneatto, D., Kohl, I., & Dull, P. M. (2014). A phase 2 randomized controlled trial of a multicomponent meningococcal serogroup B vaccine (I) Effects of prophylactic paracetamol on immunogenicity and reactogenicity of routine infant vaccines and 4CMenB. *Human vaccines & immunotherapeutics*, 10(7), 1993-2004.

Shmueli, S., Sisodiya, S. M., Gunning, W. B., Sander, J. W., & Thijs, R. D. (2016). Mortality in Dravet syndrome: a review. *Epilepsy & Behavior*, 64, 69-74.

Stichting Dravetsyndroom: <https://www.dravetsyndroom.eu/>

Takahashi, Y., Shigematsu, H., Fujiwara, T., Yagi, K., & Seino, M. (1995). Self-induced photogenic seizures in a child with severe myoclonic epilepsy in infancy: optical investigations and treatments. *Epilepsia*, 36(7), 728-732.

Tanabe, No To Hattatsu 36:318-323, 2004

Verbeek, N. E., van der Maas, N. A., Jansen, F. E., van Kempen, M. J., Lindhout, D., & Brilstra, E. H. (2013). Prevalence of SCN1A-related dravet syndrome among children reported with seizures following vaccination: a population-based ten-year cohort study. *PLoS One*, 8(6), e65758.

Verbeek, N. E., Wassenaar, M., van Campen, J. S., Sonsma, A., Gunning, B., Knoers, N., ... & Trenité, D. K. N. (2015a). Seizure precipitants in Dravet syndrome: what events and activities are specifically provocative compared with other epilepsies?. *Epilepsy & Behavior*, 47, 39-44.

Verbeek, N. E., van der Maas, N. A., Sonsma, A. C., Ippel, E., Vermeer-de Bondt, P. E., Hagebeuk, E., ... & Augustijn, P. B. (2015b). Effect of vaccinations on seizure risk and disease course in Dravet syndrome. *Neurology*, 85(7), 596-603.

Verbeek, N., Trenité, D. K. N., Wassenaar, M., van Campen, J., Sonsma, A., Gunning, W. B., ... & Leijten, F. (2017). Photosensitivity in Dravet syndrome is under-recognized and related to prognosis. *Clinical Neurophysiology*, 128(2), 323-330.

Saturatiebewaking bij Dravetsyndroom

Uitgangsvraag

Wat is de (toegevoegde) waarde van een pulsoximeter bij het signaleren van een potentieel levensbedreigende aanval tijdens slaap bij kinderen en volwassenen met het Dravetsyndroom?

De uitgangsvraag omvat de volgende deelvraag:

Zijn er ook nadelen verbonden aan saturatiebewaking (zoals frequente valse alarmen waardoor verstoren van de nachtrust)?

Aanbeveling

Overweeg bewaking met een pulsoximeter bij kinderen en volwassenen met het Dravetsyndroom tijdens het slapen om vroegtijdig epileptische aanvallen te detecteren en zo een status epilepticus voor te zijn, en om respiratoire problematiek te kunnen behandelen.

Inleiding

Patiënten met het Dravetsyndroom hebben vaak levensbedreigende aanvallen: aanvallen die frequent leiden tot een status epilepticus of tot verstoorde respiratoire functie, waarvoor zuurstoftoediening en mogelijk mechanische beademing nodig is. Risico op Sudden Unexpected Death in Epilepsy (SUDEP) is ongeveer 30 maal hoger bij kinderen met het Dravetsyndroom dan bij andere epilepsiesyndromen die zijn ontstaan op kinderleeftijd (Sakauchi, 2011).

De vraag is of bewaking met een pulsoximeter resulteert in snellere detectie van deze potentieel levensbedreigende aanvallen, de uitkomsten van aanvallen kan verbeteren en SUDEP kan voorkomen.

Samenvatting literatuur

Er zijn geen studies gevonden die voldeden aan de selectiecriteria.

Zoeken en selecteren

Om de uitgangsvraag te kunnen beantwoorden is er een systematische literatuuranalyse verricht naar de volgende zoekvraag (vragen):

Wat zijn de (on)gunstige effecten van saturatiebewaking in het detecteren van een potentieel levensbedreigende aanval bij kinderen en volwassenen met het Dravetsyndroom?

P: patiënten met het Dravetsyndroom

I: aanvalsdetectie met saturatiebewaking

C: geen aanvalsdetectie, of aanvalsdetectie met andere middelen zoals Emfit-matje

O: aantal levensbedreigende aanvallen.

Relevante uitkomstmaten

De werkgroep achtte het monitoren van aanvallen die gepaard gaan met bedreigde vitale functies (cyanose, bradycardie) en waarbij handelingen noodzakelijk zijn (couperen, in stabiele zijligging om aspiratie te voorkomen) een voor de besluitvorming cruciale uitkomstmaat.

Zoeken en selecteren (Methode)

In de database Medline (via OVID) is op 22 maart 2018 met relevante zoektermen gezocht naar systematische reviews, RCT's en observationele studies. De zoekverantwoording is weergegeven onder het tabblad Verantwoording. De literatuurzoekactie leverde 31 treffers op. Studies werden geselecteerd op grond van de volgende selectiecriteria:

- de studiepopulatie betreft patiënten met het Dravetsyndroom.
- onderzochte interventie betrof aanvalsdetectie met een saturatiemeter
- het betreft primair vergelijkend onderzoek of een systematische review.

Op basis van titel en abstract werden in eerste instantie 31 studies voorgeselecteerd. Na raadpleging van de volledige tekst, werden vervolgens 31 studies geëxcludeerd (zie exclusietabel), en 0 studies definitief geselecteerd.

Er is geen enkele studie gevonden die het gebruik van saturatiebewaking of andere aanvalsdetectoren bestudeerd heeft bij patiënten met het Dravetsyndroom. Door het zoeken naar mogelijke mechanismen van SUDEP bij het Dravetsyndroom (en bij andere epilepsiesyndromen) kunnen we te weten komen welke symptomen een passende aanvalsdetectie moet meten, om levensbedreigende aanvallen te kunnen voorkomen. Deze mechanismen blijken multifactorieel te zijn: zowel respiratoire disfunctie, cardiale problematiek en wellicht ook autonome disfunctie lijken een rol te spelen. Deze studies zullen in de overwegingen worden aangehaald.

Overwegingen

Verschillende studies tonen aan dat epileptische aanvallen bij patiënten met het Dravetsyndroom vaak gepaard gaan met respiratoire problematiek. Het gaat dan om paradoxale ademhaling, verhoogde inspiratoire efforts, atactische ademhaling, apneu en hogere luchtwegobstructie (Kim, 2018; Moseley, 2015).

Niet alleen respiratoire klachten, maar ook ernstige autonome verschijnselen worden beschreven tijdens epileptische aanvallen bij kinderen met het Dravetsyndroom: braken, hypersalivatie, ictale tachycardie, ictale bradycardie, ictale cardiale repolarisatie afwijkingen, verminderde Heart Rate Variability en afvlakking van het EEG na een convulsie (postictal generalized EEG suppression) (Moseley, 2015).

Om SUDEP te kunnen voorkomen, is het belangrijk om de onderliggende pathofysiologische mechanismen te begrijpen. Vanuit de literatuurreview bij patiënten met epilepsie en diermodellen, kan er geen definitieve conclusie getrokken worden over deze mechanismen: de hypothese is dat convulsies centraal het respiratoire netwerk beïnvloeden waardoor hypoventilatie ontstaat met secundair hypoxie wat dan leidt tot bradycardie en uiteindelijk tot overlijden. In de MORTEMUS studie zag men dat overlijden door SUDEP gelinkt was aan niet tijdig ingrijpen bij een tonisch-clonische aanval en minder directe observatie van de patiënt tijdens de nacht (Massey, 2014; Ryvlin, 2013).

Bewaking met pulsoximeter, welke saturatiewaarden en hartritme weergeeft, kan aanbevolen worden als aanvalsdetectie voor levensbedreigende aanvallen tijdens de slaap waarbij handelingen noodzakelijk zijn. Signalering van ademhalingsproblematiek door het detecteren van saturatiedalingen en hartritmeveranderingen, kan vroegtijdig een aanval detecteren. Hierdoor is sneller handelen ten aanzien van de aanval mogelijk, alsmede zuurstoftoediening, mechanische beademing of zo nodig reanimatie. Ingrijpen (mechanische beademing, snelle reanimatie) kan overlijden voorkomen (Seyal, 2013). Daarnaast kan de pulsoximeter ook hypoventilatie met saturatiedalingen, uitgelokt door de noodmedicatie, signaleren.

Ervaringen binnen de groep ouders van kinderen met het Dravetsyndroom met een pulsoximeter als aanvalsdetectieapparatuur leren dat valse alarmen sporadisch zijn als het apparaat goed ingesteld is, en ouders rust geeft tijdens de nacht.

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 22-08-2019

Laatst geautoriseerd : 22-08-2019

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijndatabase.

Referenties

- Kim Y, Bravo E, Thirnbeck CK, Smith-Mellecker LA, Kim SH, Gehlbach BK, Laux LC, Zhou X, Nordli DR Jr., Richerson GB. Severe peri-ictal respiratory dysfunction is common in Dravet syndrome. *J Clin Invest*. 2018 Mar 1;128(3):1141-1153. doi: 10.1172/JCI94999. Epub 2018 Feb 12. PMID:29329111
- Massey CA, Sowers LP, Dlouhy BJ, Richerson GB. Mechanisms of sudden unexpected death in epilepsy: the pathway to prevention. *Nat Rev Neurol*. 2014 May;10(5):271-82. doi: 10.1038/nrneurol.2014.64. Epub 2014 Apr 22. Review. PMID:24752120
- Moseley BD. Seizure-related autonomic changes in children. *J Clin Neurophysiol*. 2015 Feb;32(1):5-9. doi: 10.1097/WNP.000000000000138. Review. PMID:25647767
- Rylin P1, Nashef L, Lhatoo SD, Bateman LM, Bird J, Bleasel A, Boon P, Crespel A, Dworetzky BA, Høgenhaven H, Lerche H, Maillard L, Malter MP, Marchal C. Incidence and mechanisms of cardiorespiratory arrests in epilepsy monitoring units (MORTEMUS): a retrospective study. *Lancet Neurol*. 2013 Oct;12(10):966-77. doi: 10.1016/S1474-4422(13)70214-X. Epub 2013 Sep 4.
- Sakauchi M, Oguni H, Kato I, Osawa M, Hirose S, Kaneko S, Takahashi Y, Takayama R, Fujiwara T. Retrospective multiinstitutional study of the prevalence of early death in Dravet syndrome. *Epilepsia*. 2011 Jun;52(6):1144-9. doi: 10.1111/j.1528-1167.2011.03053.x. Epub 2011 Apr 11. PMID:21480880
- Seyal M1, Bateman LM, Li CS. Impact of periictal interventions on respiratory dysfunction, postictal EEG suppression, and postictal immobility. *Epilepsia*. 2013 Feb;54(2):377-82. doi: 10.1111/j.1528-1167.2012.03691.x. Epub 2012 Sep 27

Anti-epileptica bij Dravetsyndroom

Uitgangsvraag

Welke anti-epileptica zijn effectief in het voorkomen van epileptische aanvallen bij kinderen en volwassenen met het Dravetsyndroom?

Aanbeveling

Streef naar behandeling met maximaal een combinatie van drie anti-epileptica. Een vierde anti-epilepticum heeft zelden meerwaarde en de kans op bijwerkingen neemt toe.

Start bij verdenking op het Dravetsyndroom de behandeling met valproïnezuur of topiramaat.

Overweeg stiripentol (eventueel in combinatie met clobazam) toe te voegen als de frequentie van convulsieve aanvallen hoog blijft. Kies bij het gelijktijdig gebruik van stiripentol en clobazam voor een zo laag mogelijke dosering van clobazam.

Overweeg, indien na toepassing van valproïnezuur, topiramaat, stiripentol en clobazam de frequentie van convulsieve aanvallen hoog blijft, het toevoegen van levetiracetam. Blijft de aanvalscntrole ook dan onvoldoende, start dan met kaliumbromide.

Bouw anti-epileptica af die niet effectief zijn gebleken of hinderlijke bijwerkingen gaven, wanneer meer dan drie anti-epileptica worden gegeven.

Overweeg niet-medicamenteuze behandelopties (zie module 'Niet-medicamenteuze behandeling').

Inleiding

De epilepsie bij het Dravetsyndroom betreft zowel gegeneraliseerde als focale aanvallen. De algemene richtlijnen voor de behandeling van patiënten met gegeneraliseerde respectievelijk focale aanvallen kunnen niet zonder meer worden toegepast op patiënten met het Dravetsyndroom. Zo dient bij het Dravetsyndroom een aantal anti-epileptica te worden vermeden omdat ze, toegepast als onderhoudsmedicatie, talrijker en heftiger aanvallen kunnen geven (lamotrigine, carbamazepine, oxcarbazepine, fenytoïne, vigabatrine, fenobarbital, rufinamide; Wirrell, 2016; Prager & Cross, 2017). Experts maken voor de behandeling van patiënten met het Dravetsyndroom een indeling in eerste en tweede keuze middelen en opties die daarna komen. Experts verschillen onderling in hun voorkeuren die vaak op expert opinion en niet op onderzoek zijn gebaseerd (Ceulemans, 2011; Wirrell, 2016, Prager & Cross, 2017). Onder de anti-epileptica die door experts worden genoemd, zijn er waarmee weinig neurologen ervaring hebben en waarvoor een machtiging nodig is (kaliumbromide) of die nog worden onderzocht maar naar verwachting in de nabije toekomst, vanwege gebleken effectiviteit, hun toepassing zullen krijgen (cannabidiol, fenfluramine). Tot slot moet bij het Dravetsyndroom bij de behandelkeuze soms rekening worden gehouden met mitochondriële disfunctie (Panneman, 2017).

Conclusies

Cannabidiol

Epileptische aanvallen

Laag GRADE	<p>Het gebruik van cannabidiol bij patiënten met het Dravetsyndroom lijkt te resulteren in een grotere afname in het aantal convulsieve epileptische aanvallen dan bij gebruik van placebo. Echter, deze reductie is niet klinisch relevant (lager dan 50%).</p> <p><i>Bronnen (Devinsky, 2017)</i></p>
-----------------------	---

Bijwerkingen

- GRADE	<p>Vanwege een te laag aantal patiënten die gestopt waren vanwege bijwerkingen is het niet mogelijk een conclusie te formuleren over het risico op bijwerkingen bij gebruik van cannabidiol.</p> <p><i>Bronnen (Devinsky, 2017)</i></p>
--------------------	---

Stiripentol

Epileptische aanvallen

Laag GRADE	<p>Het gebruik van stiripentol bij patiënten met het Dravetsyndroom lijkt te resulteren in een grotere, klinisch relevante afname in het aantal convulsieve epileptische aanvallen dan bij gebruik van placebo.</p> <p><i>Bronnen (Chiron, 2000)</i></p>
-----------------------	--

Bijwerkingen

Laag GRADE	<p>Het risico op bijwerkingen is groter bij gebruik van stiripentol bij patiënten met het Dravetsyndroom vergeleken met placebo.</p> <p><i>Bronnen (Chiron, 2000)</i></p>
-----------------------	---

Samenvatting literatuur

Huidige medicamenten

Er waren geen RCT's gevonden die aan de PICO voldeden.

Cannabidiol

Devinsky (2017) deed een gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde trial naar het effect van add-on cannabidiol op therapieresistente epileptische aanvallen bij kinderen en jongvolwassenen in de leeftijd van twee tot achttien jaar met het Dravetsyndroom bij wie epileptische aanvallen met het huidige anti-epileptische regime niet onder controle waren. Patiënten kwamen in aanmerking als er sprake was van een gedocumenteerde en door een onafhankelijk panel onderschreven diagnose Dravetsyndroom, een of meerdere anti-epileptica werden gebruikt en er sprake was vier of meer convulsies gedurende een baseline periode van 28

dagen. Alle medicatie en interventies voor epilepsie dienden tijdens de trial gelijk te blijven. Gedurende 14 weken werd aan patiënten cannabidiol of een placebo gegeven. De eerste twee weken betrof een dosisescalatieperiode gevolgd door twaalf weken van dosisonderhoud. De maximale dosis van cannabidiol werd per patiënt afgestemd en kon 5, 10 of 20 mg per kilogram gewicht betreffen. 61 patiënten met het Dravetsyndroom kregen cannabidiol en 59 patiënten een placebo.

Deze trial werd door de industrie gesponsord. Tevens was de sponsor verantwoordelijk voor trial design, trial management, site monitoring, trialgeneesmiddelenbewaking, data-analyse en statistische analyse.

Resultaten

1. Epileptische aanvallen

De resultaten met betrekking tot de uitkomstmaat epileptische aanvallen zijn in tabel 1 weergegeven. De mediaan percentuele verandering in het aantal convulsieve epileptische aanvallen gedurende behandeling met cannabidiol ten opzichte van baseline was -38,9% (95%BI: -100% tot 337%). De mediaan percentuele verandering bij gebruik van een placebo was -13,3% (95%BI: -91,5% tot 230%). Bij gebruik van cannabidiol had 43% van de patiënten een aanvalsreductie van 50% of meer en bij gebruik van een placebo was dit 27% (OR 2,00 95%BI 0,93 tot 4,30). De afname in het aantal convulsieve epileptische aanvallen is groter bij gebruik van cannabidiol dan bij gebruik van een placebo.

Tabel 1 Aantal epileptische aanvallen (overgenomen uit Devinsky, 2017)

	Baseline	Behandeling	Percentuele verandering
Cannabidiol, mediaan (range)	12,4 (3,9 tot 1717)	5,9 (0,0 tot 2159)	-38,9% (-100 tot 337)
Placebo, mediaan (range)	14,9 (3,7 tot 718)	14,1 (0,9 tot 709)	-13,3% (-91,5 tot 230)

2. Bijwerkingen

Acht (13%) patiënten die cannabidiol kregen, waren gestopt tijdens de trials vanwege bijwerkingen vergeleken met één (2%) patiënt die een placebo kreeg. Er was geen effectschatter gerapporteerd. Vanwege het lage aantal patiënten met een bijwerking is ervoor gekozen om niet zelf een effectschatter te berekenen.

Bewijskracht van de literatuur

Epileptische aanvallen: De bewijskracht voor de uitkomstmaat convulsieve epileptische aanvallen is met twee niveaus verlaagd gezien beperkingen in de onderzoeksopzet (risk of bias; verschil in lost to follow-up tussen interventie en controle) en het geringe aantal patiënten (imprecisie; in totaal 120 patiënten).

Bijwerkingen: De bewijskracht voor de uitkomstmaat bijwerkingen is niet beoordeeld vanwege een te laag aantal patiënten die vanwege bijwerkingen waren gestopt met de medicatie.

Stiripentol

Chiron (2000) ondernam een gerandomiseerde gecontroleerde trial om de effectiviteit van stiripentol bij kinderen met het Dravetsyndroom te onderzoeken. Patiënten met het Dravetsyndroom van drie jaar of ouder die valproïnezuur en clobazam als anti-epileptica kregen, werden geïncludeerd. Na één maand baseline werden patiënten gerandomiseerd naar stiripentol of placebo. De dosering was 50 mg/kg per dag. Patiënten kregen de behandeling gedurende twee maanden. In totaal kregen 22 patiënten stiripentol en 20 patiënten een placebo.

Resultaten

1. Epileptische aanvallen

De resultaten met betrekking tot de uitkomstmaat convulsieve epileptische aanvallen zijn in tabel 2 weergegeven. De gemiddelde percentuele verandering in het aantal convulsieve epileptische aanvallen gedurende een behandeling met stiripentol ten opzichte van baseline was -69% (95%BI: -88% tot -50%). De verandering bij patiënten die een placebo kregen, was 7% (95%BI: -11% tot 25%). Bij gebruik van stiripentol had 71% (95%BI: 52,1 tot 90,7) van de patiënten een aanvalsreductie van 50% of meer vergeleken met 5% (95%BI: 0 tot 14,6) van de patiënten die een placebo gebruikte ($P < 0.0001$). Het gebruik van stiripentol resulteert dus in een afname van het aantal convulsieve epileptische aanvallen.

Naar alle waarschijnlijkheid zal de verdeling van het aantal convulsieve epileptische aanvallen niet normaal verdeeld zijn. De auteurs hebben daarom de resultaten door middel van een mediaan met bereik of interkwartielbereik weergegeven. Het is echter niet logisch dat ze vervolgens de percentuele veranderingen met een gemiddelde hebben uitgedrukt. Als gevolg hiervan is het lastig om dit resultaat te kunnen interpreteren.

Tabel 2 Aantal convulsieve epileptische aanvallen (overgenomen uit Chiron, 2000)

	Baseline, mediaan (IQR)	Behandeling, mediaan (range)	Percentuele verandering, gemiddelde (95% BI)
Stiripentol	18 (4-73)	5 (0-27)	-69 (-88 to -50)
Placebo	19 (4-76)	14 (2-23)	7. (-11 to 25)

2. Bijwerkingen

In totaal kregen 21 (100%) patiënten die stiripentol kregen, bijwerkingen gerelateerd aan het gebruik van stiripentol (voornamelijk sufheid, overprikkelbaarheid en/of agressiviteit). In de placebogroep kregen vijf (25%) patiënten bijwerkingen. De auteurs rapporteerden alleen een p-waarde over het mogelijke verschil in het risico op een bijwerking. De gerapporteerde p-waarde was 0,0009.

Bewijskracht van de literatuur

Epileptische aanvallen: De bewijskracht voor de uitkomstmaat convulsieve epileptische aanvallen is met twee niveaus verlaagd gezien beperkingen in de onderzoeksopzet (risk of bias; onduidelijkheid over de wijze van allocatie concealment, blinding van uitkomstbeoordelaars en redenen van lost-follow-up) en het geringe aantal patiënten (imprecisie).

Bijwerkingen: De bewijskracht voor de uitkomstmaat bijwerkingen is met twee niveaus verlaagd gezien beperkingen in de onderzoeksopzet (risk of bias; onduidelijkheid over de wijze van allocatie concealment, blinding van uitkomstbeoordelaars en redenen van lost-follow-up) en het geringe aantal patiënten (imprecisie).

Zoeken en selecteren

Om de uitgangsvraag te kunnen beantwoorden is er een systematische literatuuranalyse verricht naar de volgende zoekvraag (vragen):

Wat zijn de gunstige en ongunstige effecten van anti-epileptica vergeleken met placebo bij patiënten met het Dravetsyndroom?

P Patiënten met het Dravetsyndroom (kinderen en volwassenen)

I Anti-epileptische medicatie (waaronder huidige medicamenten als valproïnezuur, topiramaat, stiripentol en clobazam en nieuwe medicamenten als cannabidiol en fenfluramine)

C Placebo of geen behandeling

O Aantal epileptische aanvallen en bijwerkingen

Relevante uitkomstmaten en grenzen van klinische besluitvorming

De werkgroep achtte het aantal epileptische aanvallen en bijwerkingen voor de besluitvorming kritieke uitkomstmaten.

De werkgroep definieerde tenminste 50% aanvalsreductie als een klinisch relevant verschil (omdat deze cut-off in onderzoek naar de effectiviteit van anti-epileptica over het algemeen wordt aangehouden als een klinisch relevant effect).

Zoeken en selecteren (Methode)

In de databases Medline (via OVID) en Embase (via Embase.com) is op 4 augustus 2017 met relevante zoektermen gezocht naar systematische reviews en gerandomiseerde gecontroleerde trials. De zoekverantwoording is weergegeven onder het tabblad 'Verantwoording'. De literatuurzoekactie leverde 416 treffers op. Studies werden geselecteerd op grond van de volgende selectiecriteria:

- Systematische review met een gedetailleerde zoekstrategie, evidencetabellen en een risico op bias beoordeling;
- Gerandomiseerde gecontroleerde trial van patiënten met het Dravetsyndroom waarbij anti-epileptica met placebo of geen behandeling werden vergeleken.

Op basis van titel en abstract werden in eerste instantie twaalf studies voorgeselecteerd. Na raadpleging van de volledige tekst, werden vervolgens tien studies geëxcludeerd (zie exclusietabel), en twee studies definitief geselecteerd.

Twee onderzoeken zijn opgenomen in de literatuuranalyse. Dit betroffen twee RCT's waarvan een RCT het effect van cannabidiol onderzocht en een het effect van stiripentol. Er werden geen RCT's gevonden die de huidige medicamenten (zoals valproïnezuur en clobazam) onderzochten. Vanwege het verschil in onderzochte medicatie is besloten om de resultaten van deze studies apart te beschrijven. De belangrijkste studiekarakteristieken en resultaten zijn opgenomen in de evidencetabellen. De beoordeling van de individuele studieopzet (risk of bias) is opgenomen in de risk of bias tabellen.

Overwegingen

De huidige situatie bij het Dravetsyndroom is dat alleen stiripentol en cannabidiol in vergelijkend onderzoek zijn bekeken. De trial van Chiron (2000) wijst erop dat behandeling met stiripentol toegevoegd aan valproïnezuur en clobazam lijkt te resulteren in een grotere afname in het aantal epileptische aanvallen dan bij gebruik van placebo; de kans op bijwerkingen is groter vergeleken met placebo (voor beide conclusies blijkt de bewijskracht laag). De werkgroep is van mening dat stiripentol zonder clobazam aan valproïnezuur of topiramaat kan worden toegevoegd.

De trial van Devinsky (2017) wijst erop dat behandeling met cannabidiol lijkt te resulteren in een grotere afname in het aantal convulsieve epileptische aanvallen dan bij gebruik van placebo; vanwege een laag aantal patiënten dat gestopt was vanwege bijwerkingen is het niet mogelijk een conclusie te formuleren over het risico op bijwerkingen bij gebruik van cannabidiol in vergelijking met placebo (voor beide conclusies blijkt de bewijskracht laag).

Stiripentol is als geregistreerd geneesmiddel beschikbaar, cannabidiol nog niet. Informatie over de effectiviteit van andere anti-epileptica bij patiënten met het Dravetsyndroom is uitsluitend uit open behandeling beschikbaar, soms uitsluitend retrospectief. Valproïnezuur is alleen retrospectief onderzocht, clobazam alleen retrospectief, toegepast in combinatie met andere anti-epileptica (Wirrell, 2016). Topiramaat, levetiracetam en kaliumbromide zijn zowel retrospectief als prospectief onderzocht, maar uitsluitend in open behandeling (Wirrell, 2016; Prager & Cross, 2017). De resultaten zijn in onderstaande tabel samengevat. Fenfluramine wordt in een gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde trial onderzocht en is nog geen geregistreerd geneesmiddel. In de inleiding werden al de anti-epileptica genoemd, die bij patiënten met het Dravetsyndroom als onderhoudsbehandeling moeten worden vermeden vanwege de kans op meer en heftiger aanvallen. Ceulemans (2011) adviseert om kinderen met het Dravetsyndroom te behandelen met maximaal een combinatie van drie anti-epileptica.

Overzicht van case-series van anti-epileptica bij kinderen en volwassenen met het Dravetsyndroom

Auteur, jaartal	Medicament	N patiënten	50% reductie in aanvallen, N	Opmerkingen
<i>Monotherapie</i>				
Dressler, 2015	valproïnezuur	31	15	retrospectief
Nieto-Barrera, 2000	topiramaat	18	10	prospectief
Coppola, 2002	topiramaat	18	10	prospectief
Striano, 2007	levetiracetam	28	18	prospectief
Oguni, 1994	kaliumbromide	22	17	prospectief
Lotte, 2012	kaliumbromide	32	18	retrospectief
<i>Add-on behandeling</i>				
Dressler, 2015	clobazam + valproïnezuur + stiripentol	9	8	retrospectief

Het met anti-epileptica zo goed mogelijk onder controle krijgen van de aanvallen is belangrijk, omdat dit van grote invloed is op de kwaliteit van leven en de kans op een status epilepticus en Sudden Unexpected Death in Epilepsy (SUDEP) kleiner maakt. Vijftien tot 21% van de patiënten met het Dravetsyndroom overlijdt voortijdig. Bij 49% is SUDEP de oorzaak, bij 32% een status epilepticus. Bij de overige 19% gaat het om oorzaken buiten de epilepsie zoals verdrinking, ongelukken en infecties (Shmuely, 2016). Het feit dat het overlijden aan status epilepticus en aan SUDEP bij patiënten met het Dravetsyndroom in het merendeel van de gevallen voor de leeftijd van elf jaar is, onderstreept het belang zo spoedig mogelijk de aanvallen zo goed mogelijk onder controle te krijgen. Het is dan ook belangrijk dat de diagnose Dravetsyndroom overwogen wordt zodra klinische verschijnselen daar aanleiding toe geven en dan te starten met een passende behandeling.

De bestaande algoritmes voor de behandeling van kinderen met het Dravetsyndroom zijn op basis van eigen ervaring opgesteld door kinderneurologen die veel kinderen behandelden. Zo schreven Dravet & Guerrini (2011) dat valproïnezuur en benzodiazepines verbetering geven die vaak tijdelijk is en dat het niet mogelijk is om het effect te kwantificeren omdat er geen gecontroleerde onderzoeken zijn gepubliceerd. Vanaf het jaar 2000 is topiramaat beschikbaar. Ceulemans (2004) adviseert op basis van de literatuur, verwijzend naar Dravet (2002), Nieto-Barrera (2000), Coppola (2002) en Chiron (2000) en eigen ervaring om met de combinatie van valproïnezuur-topiramaat te starten of met de combinatie valproïnezuur-stiripentol en om benzodiazepines zoveel mogelijk te vermijden. Zich baserend op de retrospectieve data over valproïnezuur van Dressler (2015) en de Japanse strategie om stiripentol toe te voegen als de epilepsie met valproïnezuur-clobazam (al dan niet aangevuld met kaliumbromide) onvoldoende onder controle komt (Inoue, 2015), adviseert Wirrell (2016) om te starten met valproïnezuur of clobazam, en bij onvoldoende resultaat te kiezen ("omdat de meeste epileptologen dat vinden") voor stiripentol, topiramaat of het ketogeen dieet. Een Noord-Amerikaans consensus panel bestaande uit gezaghebbende epileptologen en ouders komt tot dezelfde keus (Wirrell, 2017). Tot slot adviseren Prager & Coss (2017), om met valproïnezuur te starten (of met topiramaat als valproïnezuur gecontra-indiceerd is) en daarna stiripentol toe te voegen, clobazam alleen als dit nodig is en niet te veel bijwerkingen geeft. Vanwege het ontbreken van vergelijkende onderzoeken (behalve voor stiripentol), hebben wij er in onze aanbeveling voor gekozen aan te sluiten bij genoemde behandelalgoritmes. De werkgroep verwijst naar het Farmacotherapeutisch Kompas en het Kinderformularium voor meer informatie over de genoemde medicamenten (doseringen, bijwerkingen, enz.). Kaliumbromide komt daarin niet voor: m.b.t. behandeling met kaliumbromide adviseert de werkgroep om gebruik te maken van de kennis en ervaring van experts op het gebied van het Dravetsyndroom.

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 22-08-2019

Laatst geautoriseerd : 22-08-2019

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijndatabase.

Referenties

- Ceulemans B, Boel M, Claes L, et al. Severe Myoclonic Epilepsy in Infancy: Toward an optimal treatment. *J Child Neurol* 2004;19:516521.
- Ceulemans B. Overall management of patients with Dravet syndrome. *Developmental Medicine & Child Neurology* 2011; 53 (Suppl. 2): 1923. PMID: 21504428.
- Chiron C, Marchand MC, Tran A, Rey E, d'Athis P, Vincent J, Dulac O, Pons G. Stiripentol in severe myoclonic epilepsy in infancy: a randomized placebo-controlled syndrome-dedicated trial. STICLO study group. *Lancet*. 2000 Nov 11;356(9242):1638-42. PubMed PMID: 11089822.
- Coppola G, Capovilla G, Montagnini A, et al. Topiramate as add-on drug in severe myoclonic epilepsy in infancy: an Italian multicenter open trial. *Epilepsy Research* 2002; 49: 4548.
- Devinsky O, Cross JH, Laux L, Marsh E, Miller I, Nabbout R, Scheffer IE, Thiele EA, Wright S; Cannabidiol in Dravet Syndrome Study Group. Trial of Cannabidiol for Drug-Resistant Seizures in the Dravet Syndrome. *N Engl J Med*. 2017 May 25;376(21):2011-2020. doi: 10.1056/NEJMoa1611618. PubMed PMID: 28538134.
- Dravet C, Guerrini R. Topics in epilepsy: Dravet syndrome. John Libbey Eurotext: 2011.
- Dressler A, Trimmel-Schwahofera P, Reithofer E, et al. Efficacy and tolerability of the ketogenic diet in Dravet syndrome

- Comparison with various standard antiepileptic drug regimen. *Epilepsy Res* 2015; 109: 81-89. PMID: 25524846.
- Inoue Y, Ohtsukab Y, STP-1 Study Group. Long-term safety and efficacy of stiripentol for the treatment of Dravet syndrome: A multicenter, open-label study in Japan. *Epilepsy Research* 2015; 113, 9097.
- Lotte J, Haberlandt E, Neubauer B, et al. Bromide in patients with SCN1A mutations manifesting as Dravet syndrome. *Neuropediatrics* 2012; 43: 17-21. PMID: 22430156.
- Nieto-Barrera M, CANDAU R, NIETO-JIMENEZ M, et al. Topiramate in the treatment of severe myoclonic epilepsy in infancy. *Seizure* 2000; 9: 590594.
- Oguni H, Hayashi K, Oguni M, et al. Treatment of severe myoclonic epilepsy in infants with bromide and its borderline variant. *Epilepsia* 1994; 35: 1140-1145. PMID: 7988502.
- Panneman DM, Smeitink JA, Rodenburg RJ. Mining for mitochondrial mechanisms: Linking known syndromes to mitochondrial function. *Clinical Genetics* 2017: 1-9. PMID: 28686290, DOI: 10.1111/cge.13094.
- Prager C, Cross JH. Management of Dravet syndrome and emerging therapy options. *Expert Opinion on Orphan Drugs*. 2017; 5: 219-227, DOI: 10.1080/21678707.2017.1281124.
- Shmuelly S, Sisodiya SM, Gunning WB, et al. Mortality in Dravet syndrome: A review. *Epilepsy & Behavior* 2016; 64: 6974.
- Striano P, Coppola A, Pezzella M, et al. An open-label trial of levetiracetam in severe myoclonic epilepsy of infancy. *Neurology* 2007; 69: 250-4. PMID: 17636062.
- Wirrell EC. Treatment of Dravet Syndrome. *Can J Neurol Sci*. 2016; 43: S13-S18.
- Wirrell EC, Laux L, Donner E, et al. Optimizing the diagnosis and management of Dravet syndrome: Recommendations from a North American consensus panel. *Pediatric Neurology* 2017; 68: 18-34.

Niet-medicamenteuze behandeling van epilepsie bij Dravetsyndroom

Uitgangsvraag

Welke plaats heeft de niet-medicamenteuze behandeling van epilepsie bij het Dravetsyndroom?

De uitgangsvraag omvat de volgende deelvragen:

1. Wat is het effect van de NVS (Nervus Vagus Stimulatie) op aantal en ernst van de epileptische aanvallen bij het Dravetsyndroom?
2. Wat is het effect van het ketogeen dieet (KD) op aantal en ernst van de epileptische aanvallen bij het Dravetsyndroom?

Aanbeveling

Overweeg een ketogeen dieet bij kinderen en volwassenen met het Dravetsyndroom bij de volgende criteria:

- gebruikte medicatie en preventie van uitlokkende factoren hebben onvoldoende geleid tot reductie in de ernst en/of het aantal epileptische aanvallen;
- geschikte gezinssituatie voor implementatie van het ketogeen dieet.

Als het ketogeen dieet geen effect heeft of niet toegepast kan worden, valt nervus vagus stimulatie te overwegen.

Inleiding

Epilepsie speelt een cruciale rol bij kinderen met het Dravetsyndroom. De aanvallen zijn frequent en ernstig. Er lijkt ook een relatie te bestaan tussen het optreden van aanvallen en de cognitieve achteruitgang. Wanneer medicamenteuze behandeling onvoldoende effectief is en/of resulteert in te ernstige bijwerkingen, kunnen ook andere vormen van behandeling worden overwogen. Hierbij is epilepsiechirurgie echter geen optie bij het Dravetsyndroom (geen unieke, herkenbare focus). Wel toepasbaar zijn het ketogeen dieet (KD) en de nervus vagus stimulatie (NVS).

Samenvatting literatuur

Er werden geen RCT's gevonden met als onderwerp de effectiviteit van het ketogeen dieet dan wel de nervus vagus stimulatie als behandeling van epilepsie bij kinderen met het Dravetsyndroom.

Zoeken en selecteren

Om de uitgangsvraag te kunnen beantwoorden is er een systematische literatuuranalyse verricht naar de volgende zoekvraag (vragen):

Wat zijn de (on)gunstige effecten van een ketogeen dieet of nervus vagus stimulatie vergeleken met anti-epileptische medicatie bij kinderen met het Dravetsyndroom?

P: Kinderen met het Dravetsyndroom

I: Ketogeen dieet of nervus vagus stimulatie

C: Anti-epileptische medicatie

O: Frequentie van epileptische aanvallen, aanvalsvrijheid

Relevante uitkomstmaten

De werkgroep definieerde niet a priori de genoemde uitkomstmaten, maar hanteerde de in de studies gebruikte definities.

Zoeken en selecteren (Methode)

In de database Medline (via OVID) is op 28-08-2017 met relevante zoektermen gezocht naar systematische reviews en gerandomiseerde trials. De zoekverantwoording is weergegeven onder het tabblad 'Verantwoording'. De literatuurzoekactie leverde 6 treffers op. Studies werden geselecteerd op grond van de volgende selectiecriteria:

- de studiepopulatie betreft kinderen met het Dravetsyndroom;
- onderzochte interventie betrof ketogeen dieet of nervus vagus stimulatie;
- het betreft een systematische review.

Op basis van titel en abstract werden in eerste instantie 3 studies voorgeselecteerd. Na raadpleging van de volledige tekst, werden vervolgens 3 studies geëxcludeerd (zie exclusietabel), en geen studies definitief geselecteerd.

Geen onderzoek is opgenomen in de literatuuranalyse.

Overwegingen

De behandeling van epilepsie bij het Dravetsyndroom is problematisch. De meest gebruikte anti-epileptica zijn onvoldoende effectief of hebben een paradoxaal effect (carbamazepine, fenytoïne). Alleen van stiripentol is de effectiviteit aangetoond (zie module 'Anti-epileptica') (Brigo, 2017; Kassai, 2008).

Indien de medicamenteuze behandeling van epilepsie niet het gewenste resultaat heeft, dienen de niet-medicamenteuze behandelvormen te worden overwogen. Wat betreft epilepsiechirurgie moet worden gesteld dat resectieve, op curatie gerichte epilepsiechirurgie onmogelijk is. De ervaring met palliatieve epilepsiechirurgie (callosotomie) is zo gering dat hierover geen uitspraak te doen is.

Over het ketogeen dieet (KD) en de nervus vagus stimulatie (NVS) zijn geen RCT's gepubliceerd. Case reports en cohortstudies beschrijven de effectiviteit van KD bij het Dravetsyndroom (Laux, 2013). In een retrospectieve studie (Laux, 2013) werd bij 13 van de 20 (65%) onderzochte kinderen met het Dravetsyndroom een reductie van aanvallen gezien van meer dan 50% bij behandeling met KD. Er is één gerandomiseerde trial over de effectiviteit van het klassieke versus het MCT KD bij kinderen met refractaire epilepsie (niet specifiek bij kinderen met het Dravetsyndroom; Neal 2009). In deze trial wordt de effectiviteit van beide vormen aangetoond. Bij 30% van de met KD behandelde kinderen werd in beide groepen een aanvalsreductie van meer dan 50% bereikt.

Over de effectiviteit van NVS bij het Dravetsyndroom bestaat één meta-analyse (Dibué-Adjei, 2017). Er werden 13 studies met in totaal 68 patiënten geanalyseerd (11 single-center retrospectieve case series, 1 multicenter retrospectieve analyse en een case report). 52,9% van de patiënten had minimaal 50% reductie van aanvallen bij behandeling met NVS.

Hoewel de effectiviteit van KD en NVS bij kinderen met het Dravetsyndroom niet is aangetoond, worden deze vormen van behandeling in de praktijk wel toegepast. Ten aanzien van de behandeling met het KD moet in overweging worden genomen dat het samenstellen en implementeren van het dieet de inschakeling vraagt van een gespecialiseerde diëtist. Ook vergt het dieet veel van de ouders: zij moeten worden opgeleid in het maken van het dieet maar ook het motiveren van hun kind om het dieet te eten. Gezien de smaakverandering van de voeding ten gevolge van het forse vetgehalte van het dieet en het eventueel optreden van bijwerkingen (zoals misselijkheid, neiging tot braken, diarree) kan dit problemen opleveren. Opgemerkt moet worden dat de bijwerkingen na staken van het dieet volledig reversibel zijn.

Hoewel er in individuele gevallen wel goede resultaten worden gemeld, is er geen bewijs voor effectiviteit van NVS. De belasting voor de patiënt is relatief fors (operatie onder narcose, moeilijk te verwoorden bijwerkingen als heesheid, keelpijn). Toepassing in studieverband kan worden overwogen.

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 22-08-2019

Laatst geautoriseerd : 22-08-2019

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijndatabase.

Referenties

Brigo F, Igwe SC, Bragazzi NL. Antiepileptic drugs for the treatment of infants with severe myoclonic epilepsy. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017 May 18;5:CD010483. doi: 10.1002/14651858.CD010483.pub4. Review. PubMed PMID: 28521067.

Dibué-Adjei, M., Fischer, I., Steiger, H. J., & Kamp, M. A. (2017). Efficacy of adjunctive vagus nerve stimulation in patients with Dravet syndrome: A meta-analysis of 68 patients. *Seizure*, 50, 147-152.

Kassaï B, Chiron C, Augier S, Cucherat M, Rey E, Gueyffier F, Guerrini R, Vincent J, Dulac O, Pons G. Severe myoclonic epilepsy in infancy: a systematic review and a meta-analysis of individual patient data. *Epilepsia.* 2008 Feb;49(2):343-8. Epub 2007 Nov 19. Review. PubMed PMID: 18028411.

Laux L, Blackford R. The ketogenic diet in Dravet syndrome. *J Child Neurol.* 2013 Aug;28(8):1041-4. doi: 10.1177/0883073813487599. Epub 2013 May 7. Review. PubMed PMID: 23653425.

Neal EG, Chaffe H, Schwartz RH, Lawson MS, Edwards N, Fitzsimmons G, Whitney A, Cross JH. A randomized trial of classical and medium-chain triglyceride ketogenic diets in the treatment of childhood epilepsy. *Epilepsia.* 2009 May;50(5):1109-17. doi: 10.1111/j.1528-1167.2008.01870.x. Epub 2008 Nov 19. PubMed PMID: 19054400.

Status epilepticus bij Dravetsyndroom

Uitgangsvraag

Welke medicamenten zijn effectief in de behandeling van een convulsieve status epilepticus bij kinderen en volwassenen met het Dravetsyndroom?

Aanbeveling

Maak een geïndividualiseerd noodprotocol voor behandeling in de thuissituatie en in tweede lijn.

Pas het noodprotocol aan bij gebleken ineffectiviteit.

Volg in eerste instantie voor de behandeling van status epilepticus de richtlijn Epilepsie.

Inleiding

Het Dravetsyndroom wordt gekenmerkt door een ernstige, vaak therapieresistente epilepsie, beginnend op jonge kinderleeftijd. Aanvallen leiden frequent tot status epilepticus, zeker in ziekte- en koortsepisodes. Het risico op SUDEP bij deze patiënten is op kinderleeftijd 30 maal hoger dan bij andere kinderepilepsieën (Sakauchi, 2011).

De vraag is of beleid voor status epilepticus bij patiënten met het Dravetsyndroom anders zou moeten zijn dan volgens de richtlijn van de NVN en de NVK ten aanzien van behandeling van status epilepticus in het algemeen. Zijn er medicijnen meer effectief en moeten andere medicijnen, zoals fenytoïne, vermeden worden?

Samenvatting literatuur

Geen studies voldeden aan de selectiecriteria.

Zoeken en selecteren

Om de uitgangsvraag te kunnen beantwoorden is er een systematische literatuuranalyse verricht naar de volgende zoekvraag (vragen):

Wat zijn de (on)gunstige effecten van de verschillende types noodmedicatie als behandeling van een convulsieve status epilepticus bij kinderen en volwassenen met het Dravetsyndroom?

P: Patiënten met het Dravetsyndroom (kinderen en volwassenen)

I: Anti-epileptica (gebruikt als noodmedicatie bij een status epilepticus)

C: Een ander anti-epileptische noodmiddel voor status epilepticus

O: Levensbedreigende aanvallen, convulsieve status epilepticus, ernstige complicaties (hersenoedeem)

Relevante uitkomstmaten

De werkgroep achtte levensbedreigende aanvallen en status epilepticus voor de besluitvorming cruciale uitkomstmaten; en ernstige complicaties een voor de besluitvorming belangrijke uitkomstmaat.

Zoeken en selecteren (Methode)

In de databases Medline (via OVID) en Embase (via Embase.com) is op 22 maart 2018 met relevante zoektermen gezocht naar systematische reviews, RCT's en observationele studies. De zoekverantwoording is weergegeven onder het tabblad 'Verantwoording'. De literatuurzoekactie leverde 116 treffers op. Studies werden geselecteerd op grond van de volgende selectiecriteria:

- systematische review met evidencetabellen en risico op biasbeoordeling;
- gerandomiseerde, gecontroleerde trials van noodmedicatie voor status epilepticus bij kinderen en volwassenen met het Dravetsyndroom;
- observationele studies van noodmedicatie voor status epilepticus bij kinderen en volwassenen met het Dravetsyndroom

Op basis van titel en abstract werden in eerste instantie vier studies voorgeselecteerd. Na raadpleging van de volledige tekst, werden vervolgens vier studies geëxcludeerd (zie exclusietabel), en geen studies definitief geselecteerd.

Een van de gevonden studies betrof de studie van Tanabe (2008). Dit was een cohortstudie van kinderen en volwassenen met SMEI. Het was echter niet duidelijk hoe deze populatie verzameld was en welke selectiecriteria waren gebruikt. Vanwege deze onduidelijkheden was het onmogelijk om de resultaten te interpreteren.

Overwegingen

Verschillende onderzoeken tonen aan dat kinderen met het Dravetsyndroom een verhoogd risico hebben op overlijden ten gevolge van status epilepticus en SUDEP (Cooper, 2016; Sakauchi, 2011).

In een prospectieve studie van een cohort kinderen met het Dravetsyndroom uit het Verenigd Koninkrijk, werd gevonden dat status epilepticus een risicofactor is voor een slechtere cognitieve ontwikkeling (Brunklau, 2012). Preventie van status epilepticus blijkt ook belangrijk te zijn om aanvalsvrij te worden op volwassen leeftijd (Akiyama, 2010).

Het is dan ook belangrijk dat ouders en hulpverleners zich bewust zijn dat patiënten, en zeker kinderen, met het Dravetsyndroom een verhoogd risico hebben op status epilepticus en dat het van belang is dit zoveel mogelijk te voorkomen en zo goed mogelijk te behandelen.

Experts zijn het erover eens dat een individueel aangepast noodprotocol voor de behandeling van status epilepticus thuis en bij ziekenhuisopname nodig is om een langdurige status epilepticus te voorkomen (Misra, 2017; Wirrel, 2017; Ceulemans, 2004). Omdat het risico op een status epilepticus zo groot is, kan het nodig zijn om reeds sneller dan bij een andere vorm van kinderepilepsie noodmedicatie toe te dienen bij een aanval. Patiënten met het Dravetsyndroom kunnen ook niet-convulsieve status epilepticus en clusters van aanvallen hebben. Het is van belang om ook hiervoor aandacht te hebben en behandeling van dit type aanvallen in het noodprotocol op te nemen indien van toepassing.

Ondanks het feit dat er frequent genoemd wordt dat fenytoïne beter niet gebruikt kan worden bij het Dravetsyndroom omwille van risico op toename van aanvallen (Korff 2007), is er geen literatuur beschikbaar die aantoont dat ook in het kader van behandeling van status epilepticus fenytoïne geen goede behandeling zou zijn bij patiënten met het Dravetsyndroom. Indien het zijn effectiviteit in een eerste status epilepticus niet getoond heeft, of juist geleid heeft tot toename van aanvallen of onwenselijke bijwerkingen, is het beter om dit bij een volgende status epilepticus te vervangen door andere medicatie (Prager-Cross, 2017).

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 22-08-2019

Laatst geautoriseerd : 22-08-2019

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijndatabase.

Referenties

- Akiyama M, Kobayashi K, Yoshinaga H, Ohtsuka Y. A long-term follow-up study of Dravet syndrome up to adulthood. *Epilepsia*. 2010 Jun;51(6):1043-52. doi: 10.1111/j.1528-1167.2009.02466.x. Epub 2009 Dec 22. PMID:20041943
- Brunklaus A, Ellis R, Reavey E, Forbes GH, Zuberi SM. Prognostic, clinical and demographic features in SCN1A mutation-positive Dravet syndrome. *Brain*. 2012 Aug;135(Pt 8):2329-36. doi: 10.1093/brain/aws151. Epub 2012 Jun 19. PMID:22719002
- Ceulemans B, Boel M, Claes L, Dom L, Willekens H, Thiry P, Lagae L. Severe myoclonic epilepsy in infancy: toward an optimal treatment. *J Child Neurol*. 2004 Jul;19(7):516-21. PMID:15526956
- Christine Prager & J Helen Cross (2017) Management of Dravet syndrome and emerging therapy options, *Expert Opinion on Orphan Drugs*, 5:3, 219-227, DOI: 10.1080/21678707.2017.1281124
- Cooper MS, Mcintosh A, Crompton DE, McMahon JM, Schneider A, Farrell K, Ganesan V, Gill D, Kivity S, Lerman-Sagie T, McLellan A, Pelekanos J, Ramesh V, Sadleir L, Wirrell E, Scheffer IE. Mortality in Dravet syndrome. *Epilepsy Res*. 2016 Dec;128:43-47. doi: 10.1016/j.eplepsyres.2016.10.006. Epub 2016 Oct 26. PMID:27810515
- Korff C, Laux L, Kelley K, Goldstein J, Koh S, Nordli D Jr. Dravet syndrome (severe myoclonic epilepsy in infancy): a retrospective study of 16 patients. *J Child Neurol*. 2007 Feb;22(2):185-94. PMID:17621480
- Misra SN, Agadi S. Effectiveness of routine management of status epilepticus in dravet syndrome. *Epilepsy currents*. 2015;15 (SUPPL.1):97.
- Sakauchi M, Oguni H, Kato I, Osawa M, Hirose S, Kaneko S, Takahashi Y, Takayama R, Fujiwara T. Mortality in Dravet syndrome: search for risk factors in Japanese patients. *Epilepsia*. 2011 Apr;52 Suppl 2:50-4. doi: 10.1111/j.1528-1167.2011.03002.x. PMID:21463280
- Tanabe T, Awaya Y, Matsuishi T, Iyoda K, Nagai T, Kurihara M, Yamamoto K, Minagawa K, Maekawa K. Management of and prophylaxis against status epilepticus in children with severe myoclonic epilepsy in infancy (SMEI; Dravet syndrome)--a nationwide questionnaire survey in Japan. *Brain Dev*. 2008 Nov;30(10):629-35. doi: 10.1016/j.braindev.2008.03.002. PubMed PMID: 18424028.
- Wirrell EC, Laux L, Donner E, Jette N, Knupp K, Meskis MA, Miller I, Sullivan J, Welborn M, Berg AT. Optimizing the Diagnosis and Management of Dravet Syndrome: Recommendations From a North American Consensus Panel. *Pediatr Neurol*. 2017 Mar;68:18-34.e3. doi: 10.1016/j.pediatrneurol.2017.01.025. Epub 2017 Feb 4. PMID:28284397

Organisatie van zorg bij Dravetsyndroom

Deze module omvat de volgende uitgangsvragen:

1. Hoe dient een behandelteam rondom het Dravetsyndroom te worden georganiseerd?
2. Wat is de frequentie en aard van de controles voor lopen bij kinderen en volwassenen met het Dravetsyndroom?
3. Wat is de aard en de frequentie van de controles voor gedrag en cognitie bij kinderen en volwassenen met het Dravetsyndroom?
4. Wat en hoe kan het beste met ouders worden gecommuniceerd?

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 22-08-2019

Laatst geautoriseerd : 22-08-2019

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijndatabase.

Behandelteam rondom het Dravetsyndroom

Uitgangsvraag

Hoe dient een behandelteam rondom het Dravetsyndroom te worden georganiseerd?

Aanbeveling

1. Hoe is het behandelteam rondom een kind met het Dravetsyndroom georganiseerd?

Vorm na het stellen van de klinische diagnose Dravetsyndroom een behandelteam. Het behandelteam bestaat minimaal uit de volgende specialisten: kinderneuroloog, kinderarts, epilepsieverpleegkundige, kinderrevalidatiearts en gedragswetenschapper / (neuro)psycholoog. Andere disciplines kunnen op indicatie betrokken worden.

Beoordeel minimaal halfjaarlijks of andere disciplines moeten worden ingeschakeld. Overweeg deze beoordeling vanaf halverwege de tienerjaren jaarlijks te doen in plaats van halfjaarlijks.

Overweeg verwijzing naar de logopedie rond de leeftijd van 18 maanden om in de preverbale fase (mogelijke) risicofactoren voor het ontwikkelen van een taal- of spraakstoornis op te sporen.

Informeer de bij het kind betrokken consultatiebureau-arts over de diagnose en eventuele aanpassingen ten aanzien van het rijksvaccinatieprogramma.

2. Wat is de inhoud van de halfjaarlijkse controles bij kinderen?

Besteed tijdens de halfjaarlijkse consulten aandacht aan:

- de behandelaspecten van de aanvallen;
- ontwikkeling en gedrag;
- lopen; algehele motoriek
- kwaliteit van leven van het kind en de overige gezinsleden.

3. Hoe is het behandelteam rondom een volwassene met het Dravetsyndroom georganiseerd?

Vorm bij transitie van kinder- naar volwassenenzorg òf bij stellen van de diagnose Dravetsyndroom op volwassen leeftijd een behandelteam bestaande uit neuroloog, epilepsieverpleegkundige en arts voor mensen met een verstandelijke beperking.

Betrek op indicatie andere disciplines.

4. Wat is de inhoud van de halfjaarlijkse controles bij volwassenen?

Besteed tijdens de jaarlijkse consulten aandacht aan:

- de behandelaspecten van de epilepsie;
- communicatie en gedrag;
- lopen: scoliose, algehele motoriek;
- kwaliteit van leven van de patiënt en de naasten.

5. Hoe verloopt de transitie van zorg van kind naar jongere tot volwassene met het Dravetsyndroom?

Besteed vanaf het begin van de puberteit regelmatig aandacht aan transitieaspecten zoals te bereiken mate van zelfstandigheid, (toekomstige) woonplek, school/werk/dagbesteding en eventueel wettelijke vertegenwoordiging.

Inleiding

Het Dravetsyndroom is een aandoening die op meerdere gebieden ingrijpende gevolgen heeft voor de patiënt en zijn omgeving. Voor het bereiken van optimale uitkomsten ten aanzien van aanvallen, cognitie, en sociaal-emotionele en fysieke domeinen is een multidisciplinaire behandeling voor alle aspecten noodzakelijk. Na het stellen van de diagnose Dravetsyndroom wordt het behandelteam samengesteld.

Dit resulteert in de volgende concrete deelvragen:

1. Hoe is het behandelteam rondom een kind met het Dravetsyndroom georganiseerd?
2. Wat is de inhoud van de halfjaarlijkse controles bij kinderen?
3. Hoe is het behandelteam rondom een volwassene met het Dravetsyndroom georganiseerd?
4. Wat is de inhoud van de halfjaarlijkse controles bij volwassenen?
5. Hoe verloopt de transitie van zorg van kind naar jongere tot volwassene met het Dravetsyndroom?

Samenvatting literatuur

Er bestaat geen literatuur die toepasbaar is op deze uitgangsvraag. De overwegingen en aanbevelingen geven de mening van de werkgroep weer.

Overwegingen

1. Hoe is het behandelteam rondom een kind met het Dravetsyndroom georganiseerd?

Het behandelteam voor kinderen met het Dravetsyndroom bestaat uit:

- kinderneuroloog (hoofdbehandelaar)
- ouders / verzorgers van het kind
- kinderarts
- verpleegkundig specialist epilepsie of epilepsieverpleegkundige
- kinderrevalidatiearts
- orthopedagoog en/of (neuro)psycholoog

- overweeg vanaf tienerleeftijd: arts voor mensen met een verstandelijke beperking (AVG, <https://nvavg.nl/zoek-een-polikliniek-op-de-kaart/>)

Overige disciplines die ingeschakeld kunnen worden (de lijst is niet volledig/uitputtend):

- klinisch geneticus;
- orthopedisch chirurg;
- kinder- en jeugdpsychiater;
- kinderfysiotherapeut, kinderergotherapeut;
- diëtist (bij een ketogeen dieet);
- logopedist; bij stellen van een diagnose bij slikproblemen; vanaf 18 maanden voor het beoordelen van de taalontwikkeling.
- speltherapeut / PMT;
- onderwijskundig/ambulant begeleider van de Landelijke werkgroep onderwijs en epilepsie (LWOE);
- maatschappelijk werker.

De kern van het behandelteam bestaat uit de kinderneuroloog, ouders, de kinderarts, revalidatiearts en de gedragswetenschapper in combinatie met epilepsieverpleegkundige. Minimaal twee maal per jaar wordt een kind met het Dravetsyndroom gezien samen met zijn/haar ouder(s) op de polikliniek door de hoofdbehandelaar. De overige kernteamleden zien het kind minimaal eens per jaar. De andere leden van het behandelteam worden op indicatie ingeschakeld.

De leden van het kernteam hebben laagdrempelig (schriftelijk en mondeling) contact met elkaar en verdelen zo nodig de verschillende zorgaspecten. Bij verdeling van zorgaspecten wordt met de ouders besproken welk kernteamlid welke aspecten op zich neemt.

De huisarts is beschikbaar als poortwachter en richt zich op de belasting/psychosociale situatie van het gezin en wordt in ieder geval schriftelijk op de hoogte gebracht van aanvalsfrequentie, huidige anti-epileptica, coupeerbeleid, gedragsproblematiek en ingeschakelde disciplines.

Informeel ook de bij het kind betrokken consultatiebureau-arts over de diagnose en eventuele aanpassingen ten aanzien van het rijksvaccinatieprogramma (zie ook de module 'Voorkomen van epileptische aanvallen bij Dravetsyndroom').

De logopedist doet op indicatie onderzoek naar de spraak en taal aan het eind van de preverbale fase van de spraak/taalontwikkeling rond 18 maanden. Door deze baselinebepaling kan het kind dat risico heeft om een terugval of afname van spraak- en taalvaardigheden, transparant en meetbaar in kaart gebracht worden. Een herhalingsonderzoek na 6 maanden is aan te bevelen, om naar aanleiding van het onderzoek adviezen op maat te geven om communicatie zo lang mogelijk te behouden danwel met bijvoorbeeld visualisering op te vangen.

2. Wat is de inhoud van de halfjaarlijkse controles bij kinderen?

Overwegingen

Tijdens de controles wordt aandacht besteed aan de volgende aspecten:

- Het beloop van de epilepsie:

- aanvallen
 - typering
 - frequentie
 - ernst
 - uitlokkende factoren
 - indien van toepassing: aanvalsdetectie
 - behandeling
 - effectiviteit
 - bijwerkingen.
 - problemen met inname
 - status epilepticus: hoe te couperen
 - effectiviteit
 - bijwerkingen
 - medicamenteus
 - niet-medicamenteus (ketogeen dieet, nervus vagus stimulatie)
 - effect van de epilepsie op functioneren en kwaliteit van leven.
- Algeheel functioneren, kwaliteit van leven;
 - Sociaal-emotionele ontwikkeling / communicatieproblemen;
 - Loopstoornissen, spierzwakte, bewegingspatroon, houding, schoeisel; overige fijn- en grofmotorische ontwikkeling
 - School, dagbesteding, ontwikkeling;
 - Gezin: kwaliteit van leven ouders en broers en zussen; ondersteuning;
 - Vaststellen behandelplan komende periode en eventuele verwijzingen.

3. Hoe is het behandelteam rondom een volwassene met het Dravetsyndroom georganiseerd?

Het behandelteam voor volwassenen met het Dravetsyndroom bestaat uit:

- neuroloog, met expertise op het gebied van Dravetsyndroom;
- patiënt indien deze hiertoe in staat is in combinatie met ouders/wettelijk vertegenwoordiger;
- verpleegkundig specialist/epilepsieverpleegkundige;
- arts voor mensen met een verstandelijke beperking.

Overige disciplines die kunnen ingeschakeld worden (de lijst is niet volledig/uitputtend):

- revalidatiearts
- orthopedisch chirurg;
- fysiotherapeut, ergotherapeut
- gedragswetenschapper; op advies eventuele vervolghtherapie;
- maatschappelijk werker.

Volwassenen met het Dravetsyndroom worden twee keer per jaar gezien door een kernteamlid, waarbij minimaal jaarlijks een contact met de behandelend neuroloog. Een van de kernteamleden vervult de functie van

hoofdbehandelaar. Afhankelijk van de op de voorgrond staande problematiek kan de hoofdbehandelaar wisselen gedurende het leven.

De leden van het kernteam hebben laagdrempelig (schriftelijk en zo nodig mondeling) contact met elkaar en verdelen zo nodig de verschillende zorgaspecten. Bij verdeling van de zorgaspecten worden patiënt/ouders/wettelijk vertegenwoordiger geïnformeerd welk kernteamlid welke aspecten op zich neemt.

Bij volwassenen zal in veel gevallen de huisarts het eerste aanspreekpunt zijn bij acute medische situaties. De huisarts wordt in ieder geval schriftelijk op de hoogte gebracht van aanvalsfrequentie, huidige anti-epileptica, coupeerbeleid, gedragsproblematiek en ingeschakelde disciplines.

4. Wat is de inhoud van de halfjaarlijkse controles bij volwassenen?

Tijdens de controles wordt aandacht besteed aan de volgende aspecten

- Aanvallen: soort, frequentie;
- Couperen: middel, frequentie, effect;
- Effect van de aanvallen op functioneren en kwaliteit van leven;
- Medicatie-inname en bijwerkingen;
- Behandelingsmogelijkheden: medicamenteus en niet-medicamenteus;
- Aanvalsdetectie (voldoet?);
- Algeheel functioneren, kwaliteit van leven;
- Gedragsproblemen / Communicatieproblemen;
- Loopstoornissen, spierzwakte, bewegingspatroon, houding;
- Dagbesteding / werk / professionele ondersteuning;
- Indien van toepassing: kwaliteit van leven ouders en broers/zussen; partner;
- Vaststellen behandelplan komende periode en eventuele verwijzingen.

5. Hoe verloopt de transitie van zorg van kind naar jongere tot volwassene met het Dravetsyndroom?

De overgang van zorg gericht op kinderen naar zorg voor volwassenen behelst meer dan het krijgen van een nieuwe behandelaar/nieuwe behandelaren.

Het is aan te bevelen om vanaf de puberteit regelmatig stil te staan bij transitieaspecten in de zorg en bij transitieaspecten op het gebied van zelfstandigheid, wonen, school/werken/dagbesteding. Hierbij dient rekening te worden gehouden met zowel de epilepsie als ook met de cognitieve en sociaal-emotionele ontwikkeling. Transitieaspecten van zorg betreffen onder andere de samenstelling van het behandelteam op volwassen leeftijd, communicatie naar patiënt/ouders over welke behandelaar hoofdbehandelaar is voor de verschillende onderdelen van de behandeling.

Wie het voortouw neemt op bepaalde gebieden is afhankelijk van meerdere aspecten zoals algeheel functioneren en waar patiënt woont/zal gaan wonen; bijvoorbeeld bij zijn/haar ouders of in een instelling. Transitie is bij voorkeur een proces van meerdere jaren waarin patiënt en ouders met een of meerdere leden van het behandelteam spreken over verschillende transitieaspecten.

Voor het begeleiden van de transitie naar volwassenheid / volwassenzorg bestaat een Groeiwijzer Epilepsie en een Handreiking transitie van zorg bij adolescenten met een verstandelijke beperking. Er bestaat geen

(gepubliceerde) ervaring met dit instrument bij deze specifieke doelgroep. Of de groeijzer Epilepsie (versie voor patiënten met een verstandelijke beperking) wordt gebruikt in het transitieproces is derhalve ter beoordeling van de hoofdbehandelaar.

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 22-08-2019

Laatst geautoriseerd : 22-08-2019

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijndatabase.

Monitoring voor lopen bij Dravetsyndroom

Uitgangsvraag

Welke monitoring is van belang om vroegtijdig problemen met betrekking tot statiek/houding, lopen, en daardoor mobiliteit te signaleren, en wat zijn dan de behandelinterventies?

Aanbeveling

Denk bij de leeftijd waarop het kind gaat lopen aan een verwijzing naar een (kinder)revalidatiearts voor loop- of statiekproblemen en het bespreken van een beweegprogramma. Indien nodig wordt bij orthopedische problematiek laagdrempelig een orthopedisch chirurg geconsulteerd.

Schrijf een valgus corrigerende voorziening (inlays, of supramalleolaire orthesen) voor op de leeftijd dat het kind gaat lopen bij pes planovalgus en hypotonie bij voorkeur onder supervisie van een kinderrevalidatiearts of orthopedisch chirurg.

Overweeg verwijzing naar een (kinder)fysiotherapeut voor specifieke training van spierkracht van been- en rompmusculatuur en ter stimulering van de motorische ontwikkeling.

Wijs ouders op het nut de motoriek gedurende het hele leven te blijven activeren door dagelijkse handelingen te oefenen. Mogelijk kan een (kinder)fysiotherapeut hierbij een instruerende rol spelen.

Inleiding

Vermindering van loopvaardigheid en daardoor verlies van onafhankelijke mobiliteit bij kinderen en volwassenen met het Dravetsyndroom is een belangrijk probleem (Lagae, 2018; Villas, 2017; Gautallina, 2016). Tijdens de inventarisatiefase voor deze richtlijn werd door artsen en vertegenwoordigers van patiëntenorganisaties aangegeven dat er in de literatuur weinig bekend is over hoe het looppatroon zich ontwikkelt, welke terminologie daarvoor gebruikt wordt, welke factoren van invloed zijn op de vermindering van loopvaardigheid en hoe de vermindering in loopvaardigheid is te beïnvloeden.

Samenvatting literatuur

Bij aanvang van de ziekte is de neuromotorische ontwikkeling normaal. Het komen tot lopen wordt binnen een normale termijn, mogelijk licht vertraagd, bereikt. Met het ouder worden, worden er meer (neurologische) afwijkingen waargenomen: ataxie bij ongeveer 50% van de patiënten en piramidale verschijnselen bij ongeveer 20%. Daarnaast wordt algehele hypotonie beschreven, al dan niet gecombineerd met gewrichtshyperlaxiteit, met als gevolg het ontwikkelen van pes planovalgus (Dravet, 2011). Bij het verder vorderen van de leeftijd nemen de extrapiramidale verschijnselen toe, waarbij anticollis en Parkinson-achtige verschijnselen zijn beschreven bij volwassen patiënten (Fasano, 2014). Bij 50-90% van de adolescenten en volwassenen met het Dravetsyndroom kenmerkt het lopen zich door toename van flexie van heupen en knieën, maar ook door flexie van de romp (Rodda, 2012; Rilstone, 2012).

De oorzaak van het ontstaan van de toenemende geflecteerde houding in de onderste extremiteit en romp is niet bekend. Hypotonie en hyperlaxiteit, en een relatieve zwakte van de antizwaartekrachtspijnen kan leiden tot het ontwikkelen van pes planovalgus en een abnormale biomechanische uitlijning (Rodda, 2012). Mogelijk is er sprake van motor neuron disfunctie (Gitiaux, 2016). Tevens lijkt het type SCN1A-mutatie een rol te spelen (Rilstone, 2012).

Overwegingen

Op grond van de tot nu toe bestaande literatuur is het van belang de voorwaarden voor het lopen zoveel mogelijk te optimaliseren. Dit houdt in dat al op een jonge leeftijd pes planovalgus gecorrigeerd zou moeten worden, middels het dragen van valgus corrigerende inlays om structurele voetdeformiteiten op latere leeftijd te voorkomen. Op jonge leeftijd kinderfysiotherapeutische behandeling starten om kinderen functionele en ontwikkelingsvaardigheden spelenderwijs te trainen en uit te lokken is aan te bevelen ter verbetering van motoriek en ondersteunen van de motorische ontwikkeling. Omdat spierzwakte (van onder andere de kuitspijnen) een rol kan spelen in het ontstaan van een meer geflecteerde statiek en looppatroon zijn spierversterkende oefeningen van zowel de kuitspijnen, maar ook van romp en bekkenmusculatuur (in eerste instantie begeleid door een kinderfysiotherapeut) te adviseren bij de kinderen die voldoende opdracht- en trainingsgericht zijn. Bij kinderen/jongvolwassenen die minder goed instrueerbaar zijn, is het van belang een beweegplan, eventueel onder begeleiding van een kinderfysiotherapeut, op te stellen. Door gedragsmatige aspecten wordt bij een deel van deze groep een rolstoel ook gebruikt in het kader van veiligheid, met als gevolg meer fysieke inactiviteit en kans op disuse en spierzwakte.

Bij een afname van loopfunctie kan geïndstrumenteerde gangbeeldanalyse overwogen worden met als doel te adviseren met betrekking tot orthesiologie of training.

Het voorschrijven van antiparkinson medicatie kan bij volwassen Dravetpatiënten effect hebben op mobiliteit, maar hier is nog weinig bewijs voor.

Gezien bovenstaande is het verstandig het voorschrijven van inlays onder supervisie van een (kinder)revalidatiearts plaats te laten vinden en hen ook jaarlijks de mobiliteit en loopvaardigheid te laten monitoren. Indien nodig kan laagdrempelig consultatie van orthopedisch chirurg plaatsvinden.

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 22-08-2019

Laatst geautoriseerd : 22-08-2019

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijndatabase.

Referenties

Dravet C, Bureau M, Dalla Bernardina B, Guerrini R. Severe myoclonic epilepsy in infancy (Dravet syndrome) 30 years later. *Epilepsia*. 2011 Apr;52 Suppl 2:1-2.

Gataullina S, Dulac O. From genotype to phenotype in Dravet disease. *Seizure*. 2017; 44: 58-64.

Gitiaux C, Chemaly N, Quijano-Roy S, Barnerias C, Desguerre I, Hully M, Chiron C, Dulac O, Nabbout R. Motor neuropathy contributes to crouching in patients with Dravet syndrome. *Neurology*. 2016 Jul 19;87(3):277-81.

Lagae L, Brambilla I, Mingorance A, Gibson E, Battersby A. Quality of life and comorbidities associated with Dravet syndrome severity: a multinational cohort study. *Developmental medicine & child neurology*. 2018; 60: 63-72.

- Rilstone JJ, Coelho FM, Minassian BA, Andrade DM. Dravet syndrome: seizure control and gait in adults with different SCN1A mutations. *Epilepsia*. 2012 Aug;53(8):1421-8.
- Rodda JM, Scheffer IE, McMahon JM, Berkovic SF, Graham HK. Progressive gait deterioration in adolescents with Dravet syndrome. *Arch Neurol*. 2012 Jul;69(7):873-8.
- Villas N, Meskis MA, Goodliffe S. Dravet syndrome: Characteristics, comorbidities, and caregiver concerns. *Epilepsy Behav*. 2017 Sep;74:81-86.

Monitoring voor gedrag en cognitie bij Dravetsyndroom

Uitgangsvraag

Welke monitoring is van belang om vroegtijdig problemen met betrekking tot gedrag en cognitie te signaleren, en wat zijn dan de behandelinterventies?

De uitgangsvraag omvat de volgende deelvragen:

1. Welke monitoring is van belang om vroegtijdig problemen met betrekking tot *gedrag* te signaleren, en wat zijn dan de behandelinterventies?
2. Welke monitoring is van belang om vroegtijdig problemen met betrekking tot *cognitie* te signaleren, en wat zijn dan de behandelinterventies?

Aanbeveling

Aard van controles

Onderzoek de ontwikkeling met behulp van psychodiagnostiek gericht op het meten van de cognitieve ontwikkeling (intelligentie), adaptieve vaardigheden, sociale redzaamheid en de (psychopathologische) gedragsontwikkeling.

Evalueer het gedrag door middel van gesprekken met ouders, begeleiders en leerkrachten. Beoordeel het gedrag met vragenlijsten en indien mogelijk met observaties in de alledaagse situaties. Daarin wordt het actuele gedragsbeeld meegenomen en tevens de sociale redzaamheid en adaptieve vaardigheden.

Frequentie van controles

Volg de ontwikkeling van kinderen en jongeren periodiek en multidisciplinair. Breng de ontwikkeling en het gedrag van kinderen en volwassenen met het Dravetsyndroom in kaart wanneer er sprake is van een van de volgende indicaties:

- De behandelend specialist heeft actuele informatie nodig voor het medische beleid (bijvoorbeeld effecten van medicatie op het functioneren).
- Ouders, begeleiders en/of leerkrachten hebben vragen over de cognitieve ontwikkeling en/of het gedrag. Ook kunnen ze een ondersteuningsbehoefte hebben.
- Er moeten (nieuwe) keuzes worden gemaakt in onderwijs of zorg die vragen om een actualisatie van het ontwikkelingsbeeld, in ieder geval op de volgende momenten: bij kinderen en jongeren rondom bepaalde mijlpalen: peutertijd (voor het kind naar school gaat), voor het kind naar groep 3 gaat, bij overgang naar voortgezet onderwijs en toeleiding naar arbeid en wonen.

Inleiding

Deelvraag 1

Naast de aanvallen, de stagnatie in de cognitieve ontwikkeling en de motorische problemen zijn de gedragsproblemen een belangrijk aandachtspunt in de behandeling en begeleiding van kinderen met het

Dravetsyndroom (Ceulemans, 2011; Granata, 2011). De gedragsproblematiek varieert en is voor veel ouders en leerkrachten een groot punt van zorg. In de loop van de tijd neemt de ernst van de aanvallen vaak af en verschuift de aandacht naar andere ontwikkelingskenmerken.

Onderzoek naar de ervaren kwaliteit van leven bij kinderen met epilepsie toont dat gedragsproblemen een van de factoren is die een negatieve invloed heeft op de ervaren levenskwaliteit (Brunklous, 2011; Lagae, 2017). Evenals angst voor aanvallen kan ervaren gedragsproblematiek tot verhoogde stress bij opvoeders leiden (Jones, 2016). Goede voorlichting over de epilepsie en de ontwikkeling bij het Dravetsyndroom kan angst bij ouders verminderen. Psycho-educatie en pedagogische ondersteuning van ouders zijn onderdeel van een multidisciplinair zorgaanbod. Ondersteuning van ouders is van belang om te voorkomen dat ze niet in durven te spelen op het gedrag uit angst om stress bij hun kind op te roepen en daarmee aanvallen uit te lokken (Villas, 2017).

Beloop

Een groot percentage patiënten met het Dravetsyndroom laat in de loop van hun ontwikkeling probleemgedrag zien (Genton, 2011; Guzzetta, 2011; Berkvens, 2015; Knupp, 2017; Olivieri, 2016). Evenals de epilepsie en de overige ontwikkelingsgebieden is het gedragsbeeld van patiënten met het Dravetsyndroom niet stabiel; het ontwikkelt zich over de tijd. Dit maakt een goede beschrijving en analyse van het gedrag belangrijk en vraagt monitoring ervan gedurende de levensloop.

In de literatuur worden diverse gedragskenmerken beschreven. Met name op jonge leeftijd (2 tot 5-6 jaar) staat vaak hyperactiviteit op de voorgrond. Langzamerhand neemt het drukke gedrag af en worden er andere aspecten beschreven zoals aandachtsproblemen, opstandig gedrag en angsten (Brunklous, 2011; Dravet, 2011). Ook beperkingen in de sociale interesse en rigiditeit worden beschreven in de literatuur. Volwassenen met het Dravetsyndroom laten eerder gedrag zien dat neigt naar passiviteit en perseveratie in denken, bewegen en verbale expressie. Meerdere studies richten zich op autismespectrumstoornissen (ASS) bij mensen met het Dravetsyndroom, maar daarbij lopen prevalentiecijfers uiteen (Berkvens, 2015). Vaak worden gedragsaspecten gezien passend bij de kernproblemen op het gebied van communicatie, sociale interactie en rigiditeit zoals beschreven binnen ASS, maar niet het volledige beeld (Nabbout, 2013; Villeneuve, 2014).

Tot nu toe is onvoldoende duidelijk in hoeverre de neurologische predispositie, de behandeling met medicatie en de aard, frequentie en ernst van de epileptische aanvallen van invloed zijn op de ontwikkeling van het gedrag (Olivier, 2016). Onder andere bijwerkingen van anti-epileptica moeten worden meegenomen in de evaluatie van het gedrag. Tevens moet het verloop van de cognitieve ontwikkeling en de ontwikkeling van spraak-taal en motoriek gerelateerd worden aan de gedragsontwikkeling (Lagae, 2011). Dit vraagt een multidisciplinaire benadering. Kenmerkend voor de gedragsontwikkeling bij het Dravetsyndroom is dat het een onvoorspelbaar verloop kent met relatief positieve en minder positieve periodes. Daarbij valt in de klinische praktijk op dat het gedrag zich in periodes van ontregeling moeilijk pedagogisch laat beïnvloeden. Ouders en leerkrachten geven vaak aan dat ze in periodes van gedragontregeling handelingsverlegen zijn. Observatie en diagnostiek van het gedrag moeten leiden tot de beantwoording van de vraag wat de ondersteuningsbehoefte is van een patiënt, ouders, leerkrachten en begeleiders

Patiënten met het Dravetsyndroom hebben vaak een zeer traag informatieverwerkingstempo, een zwak werkgeheugen, een opmerkelijke rigiditeit en zwak ontwikkelde adaptieve vaardigheden. Het cognitieve niveau en de communicatieve en motorische redzaamheid zijn mede bepalend voor de mogelijkheden van de patiënt om zich aan te passen aan de alledaagse eisen. Overvraging in de context op school en thuis leidt makkelijk tot probleemgedrag, dat dan gedeeltelijk reactief is. Overvraging kan leiden tot internaliserend gedrag

(terugtrekken uit de situatie, passiviteit) en meer naar buiten gericht gedrag (opstandig en/of koppig gedrag). Observatie en diagnostiek van het gedrag en de sociaal-emotionele ontwikkeling kunnen bijdragen aan de beeldvorming en het maken van een begeleidingsplan. Afstemming van de omgeving op de begeleidingsvragen en ondersteuningsbehoefte van de patiënt is essentieel.

Afhankelijk van de aard en ernst van het probleemgedrag vraagt dit advies en ondersteuning in de begeleiding door een gedragsdeskundige. Soms is de deskundigheid van een kinder- en jeugdpsychiater nodig voor diagnostiek en medicamenteuze behandeling met psychopharmaca (Lagae, 2017).

Deelvraag 2

De cognitieve ontwikkeling bij kinderen en volwassenen met het Dravetsyndroom wordt gekenmerkt door een specifiek beloop, een specifiek patroon en grote variatie (Guzzetta, 2011).

Beloop

Voor het debuut van de aanvallen lijken de kinderen zich normaal te ontwikkelen. Vanaf het tweede en derde levensjaar lijkt de ontwikkeling van taal, (subcorticale) visuele functies (volgen, fixeren, maar ook centrale verwerking van visuele informatie) en cognitie te stagneren. In een kleine studie met zeer jonge kinderen, bij wie sprake was van een vermoeden van het Dravetsyndroom, wordt gesuggereerd dat er al op jongere leeftijd sprake is van beperkingen in visuele functies (Chieffo, 2011a). Vanaf de leeftijd van 2 jaar (Ragona, 2010) is er sprake van een stagnatie in de ontwikkeling, leidend tot een achteruitgang in de ontwikkeling ten opzichte van leeftijdgenoten. De ernst van de ontwikkelingsproblematiek kan variëren tussen patiënten en over ontwikkelingsdomeinen. Hiermee gaan vaak gedragsproblemen gepaard (zie ook inleiding bij deelvraag 1). Dravet (2002) beschrijft dat deze cognitieve stagnatie vermindert vanaf de leeftijd van 6 jaar, met een relatief gunstigere cognitieve ontwikkeling en verbetering van het adaptieve gedrag. Echter, in een aantal gevallen is er sprake van verdere verslechtering (Genton, 2011; Takayama, 2014). Zoals beschreven in een recente review (Battaglia, 2016), zijn er slechts 7 longitudinale studies naar de cognitieve ontwikkeling beschikbaar: 3 prospectieve (Chieffo, 2011a; Nabbout, 2013; Ricci, 2015) en 4 retrospectieve (Ragona, 2010; Chieffo, 2011b; Ragona, 2011; Wolf, 2006). Deze studies beschrijven het beloop van patiënten tussen 6 maanden en 10 jaar. Cognitie bij tieners en volwassenen wordt uitsluitend in niet-longitudinale studies beschreven (Battaglia, 2013; Villeneuve, 2014). De wetenschappelijke studies en de klinische ervaring laten een wisselend beloop zien. Er zijn kinderen die vanaf het begin snel verslechteren en er zijn kinderen die wat verslechteren, dan een lange tijd stabiel blijven en aan het begin van de puberteit een tweede fase van achteruitgang lijken door te maken.

Patroon

Patiënten met het Dravetsyndroom hebben meestal een verstandelijke beperking, variërend van een lichte tot een ernstige verstandelijke beperking, maar meestal matig tot ernstig. Tot de leeftijd van 3 jaar is het IQ over het algemeen >70. Op de leeftijd van 5 jaar heeft ca 7-13% van de kinderen een ontwikkeling binnen normale grenzen (Nabbout, 2013; Brunklaus, 2012). Ohtsuka (1991) vonden een IQ onder de 50 bij 71% van de patiënten op de leeftijd van 25 jaar. Specifieke profielen voor cognitieve vaardigheden worden gevonden bij patiënten met het Dravetsyndroom, ook wanneer zij een gemiddeld normale cognitie hebben. In verschillende studies wordt gevonden dat vooral de visuomotorische vaardigheden relatief meer aangedaan zijn en dat receptieve verbale vaardigheden relatief sterker zijn ten opzichte van productieve taalvaardigheden. Een zwak werkgeheugen en zwakke executieve functies zijn beschreven (Chieffo, 2011b). In een recente studie met 20 tieners met het Dravetsyndroom werd gevonden dat deze profielen duidelijker terug te vinden waren bij de

patiënten met een lichte verstandelijke beperking, terwijl bij de patiënten met een matig tot ernstige beperking meer algemene cognitieve beperkingen werden gevonden (Olivieir, 2016). Bij deze groep is er sprake van verminderde zelfredzaamheid en adaptieve vaardigheden.

Oorzakelijke factoren

Er zijn verschillende oorzakelijke factoren die een rol zouden kunnen spelen bij de cognitieve beperkingen bij mensen met het Dravetsyndroom (Guerrini, 2011):

1. Genetische effecten (een direct gevolg van het verlies van functie van Nav1.1 kanalen). Bij longitudinale studies bij zeer jonge kinderen is gevonden dat beperkingen in de visuele functies en cognitieve achteruitgang al plaatsvinden voordat de epilepsie zich volledig manifesteert.
2. Vroeg debuterende, frequente en langdurige convulsieve en niet-convulsieve aanvallen / status epilepticus, leidend tot neurologische schade.
3. Terugkerende subtiele ictale fenomenen
4. Het gebruik van anti-epileptica, vooral bij polytherapie en hoge doseringen
5. Restricties die onvermijdelijk zijn in geval van ernstige epilepsie

De relatieve bijdrage van deze componenten is nog niet ontrafeld.

Overwegingen

De diagnostiek en begeleiding van patiënten met het Dravetsyndroom vindt bij voorkeur plaats vanuit een multidisciplinair team met kennis van en ervaring met het ontwikkelingsbeeld. De opvolging van de cognitieve en gedragsontwikkeling moet zoveel mogelijk geïntegreerd worden in dit multidisciplinaire kader. De ontwikkeling van cognitie en gedrag is nauw verbonden met de communicatieve vaardigheden en de fijne motoriek. Onderzoek en observatie van deze ontwikkelingsgebieden loopt vaak in elkaar over.

Het onderzoek en de begeleiding van de cognitieve en gedragsontwikkeling kan worden uitgevoerd door een gedragswetenschapper (orthopedagoog/ (neuro)psycholoog) met kennis op het gebied van het Dravetsyndroom. Voor de evaluatie van de spraak-taalontwikkeling en communicatieve vaardigheden wordt een logopedist betrokken. Een ergotherapeut heeft specialistische kennis op het gebied van fijn-motorische vaardigheden, sensorische informatieverwerking en algemene dagelijkse levensverrichtingen (ADL). Een (kinder- en jeugd)psychiater en/of arts voor verstandelijk gehandicapten kunnen op indicatie betrokken worden bij de geïntegreerde beeldvorming, wanneer er sprake is van gedrags- of slaapproblemen.

Naast de monitoring van de epilepsie wordt het totaalbeeld van de ontwikkeling gevolgd met als doel zicht te krijgen op de sterke en zwakke kanten in de ontwikkeling, ontwikkelingskansen en doelen en daarnaast de ondersteuningsbehoefte vast te stellen. De ondersteuningsbehoefte heeft betrekking op de aard en mate van ondersteuning die nodig is thuis, op school of het dagcentrum en in de instelling (indien van toepassing). Primair wordt er samen met ouders beoordeeld wat de ondersteuningsbehoefte thuis is. Samen met leerkrachten/begeleiders en ouders wordt dit ook voor het onderwijs vastgesteld. De resultaten van onderzoek en observatie worden geïntegreerd binnen een multidisciplinair team.

Samenstelling van het multidisciplinaire team:

- Achtergrond: kennis over en ervaring met het Dravetsyndroom en epilepsie, verstandelijke beperking,

ontwikkelingsstoornissen en psychiatrische aandoeningen.

- Disciplines: gespecialiseerd orthopedagoog/ (neuro)psycholoog, kinder- en jeugdpsychiater, arts voor verstandelijk gehandicapten (AVG), logopedist, ergotherapeut en (kinder)fysiotherapeut.
- Multidisciplinaire diagnostiek en begeleiding vindt bij voorkeur plaats vanuit een gespecialiseerd centrum in nauwe samenwerking met regionaal betrokken professionals.

Het multidisciplinaire team komt tot een geïntegreerde visie op het functioneren in relatie tot de epilepsie en medicatiegebruik:

- Diagnostiek, observatie en advies ten aanzien van cognitieve ontwikkeling, informatieverwerking, spraaktaalontwikkeling en communicatie, ontwikkeling grove en fijne motoriek en ADL.
- Diagnostiek, observatie en advies ten aanzien van sociaal-emotionele ontwikkeling en gedragsproblematiek, adaptieve vaardigheden en sociale redzaamheid.
- Periodieke/ cyclische herevaluatie van cognitie en gedrag gekoppeld aan specifieke vraagstellingen en mijlpalen gedurende de levensloop.
- Advisering van hoofdbehandelaar, ouders, leerkrachten en groepsleiding.

Er is weinig literatuur beschikbaar over de organisatie van zorg en de aard en frequentie van controles voor cognitie en gedrag bij kinderen en volwassenen met het Dravetsyndroom. Wel is er recent een Amerikaanse studie gepubliceerd, waarin experts op het gebied van het Dravetsyndroom en ouders van kinderen met het Dravetsyndroom in 3 Delphi rondes hierover adviezen hebben gegeven (Wirrell, 2017). De werkgroep neemt deze adviezen gedeeltelijk, maar niet volledig over. Dit omdat de zorg anders georganiseerd is in Nederland dan in Amerika. Adviezen die overgenomen zijn, betreffen de monitoring van de ontwikkeling van het kind en het advies om in ieder geval voor het kind naar school gaat tenminste de ontwikkeling in kaart te brengen, alsook verwijzingen naar subspecialisten op indicatie.

Tabel 1a Aard van controles voor cognitie en gedrag

Onderzoek naar:	Multidisciplinair team:
Cognitie, informatieverwerking (aandacht en geheugen), executieve functies.	Orthopedagoog/ (neuro)psycholoog
Sociale redzaamheid en adaptieve vaardigheden	Orthopedagoog/psycholoog (specialisme verstandelijke beperking)
Slikproblemen, spraak, taal en communicatie	Logopedist
Fijne motoriek, ADL en sensorische informatieverwerking	Ergotherapeut/ (kinder)fysiotherapeut

Tabel 1b Tijdspad en frequentie van controles voor cognitie en gedrag

Tijdspad	Frequentie
Peuter/kleuterfase	Na debuut van de aanvallen/ diagnose Dravetsyndroom
Kleuterfase	Voor start in het onderwijs
6/7 jaar	Bij keuzes binnen onderwijs/ dagbesteding
12-13 jaar	Bij keuzes binnen onderwijs/ dagbesteding
Vanaf 16 jaar	Arbeidstoeleiding en wonen
Volwassenheid	Op vraag, ter beoordeling van gedragsontwikkeling en functioneringsniveau*. <i>Voor de aard, frequentie en indicatie van de diagnostiek, observatie en advies tijdens de volwassenheid zie de Multidisciplinaire richtlijn Probleemgedrag bij volwassenen met een verstandelijke beperking (in ontwikkeling, afronding naar verwachting eind 2018).</i>

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 22-08-2019

Laatst geautoriseerd : 22-08-2019

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijndatabase.

Referenties

- Acha, J., Pérez, A., Davidson, D. J., & Carreiras, M. (2015). Cognitive characterization of children with Dravet syndrome: A neurodevelopmental perspective. *Child Neuropsychology*, 21(5), 693-715.
- Battaglia, D., Ricci, D., Chieffo, D., & Guzzetta, F. (2016). Outlining a core neuropsychological phenotype for Dravet syndrome. *Epilepsy research*, 120, 91-97.
- Battaglia, D., Chieffo, D., Siracusano, R., de Waure, C., Brogna, C., Ranalli, D., ... & Guzzetta, F. (2013). Cognitive decline in Dravet syndrome: is there a cerebellar role?. *Epilepsy research*, 106(1-2), 211-221.
- Berkvens, J. J. L., Veugen, I., Veendrick-Meekes, M. J. B. M., Snoeijen-Schouwenaars, F. M., Schelhaas, H. J., Willemsen, M. H., ... & Aldenkamp, A. P. (2015). Autism and behavior in adult patients with Dravet syndrome (DS). *Epilepsy & Behavior*, 47, 11-16.
- Brunklaus, A., Ellis, R., Reavey, E., Forbes, G. H., & Zuberi, S. M. (2012). Prognostic, clinical and demographic features in SCN1A mutation-positive Dravet syndrome. *Brain*, 135(8), 2329-2336.
- Brunklaus, A., Dorris, L., & Zuberi, S. M. (2011). Comorbidities and predictors of health-related quality of life in Dravet syndrome. *Epilepsia*, 52(8), 1476-1482.
- Ceulemans, B. (2011). Overall management of patients with Dravet syndrome. *Developmental Medicine & Child Neurology*, 53, 19-23.
- Chieffo, D., Ricci, D., Baranello, G., Martinelli, D., Veredice, C., Lettori, D., ... & Guzzetta, F. (2011a). Early development in Dravet syndrome; visual function impairment precedes cognitive decline. *Epilepsy research*, 93(1), 73-79.
- Chieffo, D., Battaglia, D., Lettori, D., Del Re, M., Brogna, C., Dravet, C., ... & Guzzetta, F. (2011b). Neuropsychological development in children with Dravet syndrome. *Epilepsy research*, 95(1-2), 86-93.
- Dravet, C. (2011). Dravet syndrome history. *Developmental Medicine & Child Neurology*, 53, 1-6.
- Dravet, C. (2011). The core Dravet syndrome phenotype. *Epilepsia*, 52, 3-9.
- Dravet, C., Bureau, M., Oguni, H., Fukuyama, Y., & Cokar, O. (2002). Severe myoclonic epilepsy in infancy (Dravet syndrome). *Epileptic syndromes in infancy, childhood and adolescence*, 3, 81-103.
- Genton, P., Velizarova, R., & Dravet, C. (2011). Dravet syndrome: the long-term outcome. *Epilepsia*, 52, 44-49.

- Granata, T. (2011). Comprehensive care of children with Dravet syndrome. *Epilepsia*, 52, 90-94.
- Guzzetta, F. (2011). Cognitive and behavioral characteristics of children with Dravet syndrome: an overview. *Epilepsia*, 52, 35-38.
- Jones, C., & Reilly, C. (2016). Parental anxiety in childhood epilepsy: a systematic review. *Epilepsia*, 57(4), 529-537.
- Knupp, K. G., Scarbro, S., Wilkening, G., Juarez-Colunga, E., Kempe, A., & Dempsey, A. (2017). Parental Perception of Comorbidities in Children With Dravet Syndrome. *Pediatric neurology*, 76, 60-65.
- Lagae, L., Brambilla, I., Mingorance, A., Gibson, E., & Battersby, A. (2018). Quality of life and comorbidities associated with Dravet syndrome severity: a multinational cohort survey. *Developmental Medicine & Child Neurology*, 60(1), 63-72.
- Nabbout, R., Chemaly, N., Chipaux, M., Barcia, G., Bouis, C., Dubouch, C., ... & Chiron, C. (2013). Encephalopathy in children with Dravet syndrome is not a pure consequence of epilepsy. *Orphanet journal of rare diseases*, 8(1), 176.
- Ohtsuka, Y., Maniwa, S., Ogino, T., Yamatogi, Y., & Ohtahara, S. (1991). Severe myoclonic epilepsy in infancy: a long-term follow-up study. *Psychiatry and Clinical Neurosciences*, 45(2), 416-418.
- Olivieri, G., Battaglia, D., Chieffo, D., Rubbino, R., Ranalli, D., Contaldo, I., ... & Guzzetta, F. (2016). Cognitive-behavioral profiles in teenagers with Dravet syndrome. *Brain and Development*, 38(6), 554-562.
- Ragona, F. (2011). Cognitive development in children with Dravet syndrome. *Epilepsia*, 52, 39-43.
- Ragona, F., Granata, T., Bernardina, B. D., Offredi, F., Darra, F., Battaglia, D., ... & De Giorgi, I. (2011). Cognitive development in Dravet syndrome: a retrospective, multicenter study of 26 patients. *Epilepsia*, 52(2), 386-392.
- Ragona, F., Brazzo, D., De Giorgi, I., Morbi, M., Freri, E., Teutonico, F., ... & Granata, T. (2010). Dravet syndrome: early clinical manifestations and cognitive outcome in 37 Italian patients. *Brain and Development*, 32(1), 71-77.
- Ricci, D., Chieffo, D., Battaglia, D., Brogna, C., Contaldo, I., De Clemente, V., ... & Guzzetta, F. (2015). A prospective longitudinal study on visuo-cognitive development in Dravet syndrome: is there a dorsal stream vulnerability?. *Epilepsy research*, 109, 57-64.
- Takayama, R., Fujiwara, T., Shigematsu, H., Imai, K., Takahashi, Y., Yamakawa, K., & Inoue, Y. (2014). Long-term course of Dravet syndrome: A study from an epilepsy center in Japan. *Epilepsia*, 55(4), 528-538.
- Villas, N., Meskis, M. A., & Goodliffe, S. (2017). Dravet syndrome: characteristics, comorbidities, and caregiver concerns. *Epilepsy & Behavior*, 74, 81-86.
- Villeneuve, N., Laguitton, V., Viellard, M., Lépine, A., Chabrol, B., Dravet, C., & Milh, M. (2014). Cognitive and adaptive evaluation of 21 consecutive patients with Dravet syndrome. *Epilepsy & behavior*, 31, 143-148.
- Wirrell, E. C., Laux, L., Donner, E., Jette, N., Knupp, K., Meskis, M. A., ... & Berg, A. T. (2017). Optimizing the diagnosis and management of dravet syndrome: recommendations from a north american consensus panel. *Pediatric neurology*, 68, 18-34.
- Wolff, M., Cassé-Perrot, C., & Dravet, C. (2006). Severe myoclonic epilepsy of infants (Dravet syndrome): natural history and neuropsychological findings. *Epilepsia*, 47, 45-48.

Communicatie met ouders bij Dravetsyndroom

Uitgangsvraag

Waarover en op welke wijze kan het beste met ouders worden gecommuniceerd?

Aanbeveling

1. Eerste gesprek na diagnose tussen arts/epilepsieverpleegkundige en ouders

Welke algemene informatie wordt besproken?

- De diagnose Dravetsyndroom wordt vaak bevestigd door het vinden van een genafwijking. Soms is er aanvankelijk sprake van een vermoeden van het Dravetsyndroom.
- Genezing is nog niet mogelijk; de therapie richt zich op een zo goed mogelijke aanvalscntrole en kwaliteit van leven.
- Het beloop kan helaas nog niet goed worden voorspeld.
- Het Dravetsyndroom kent een breed spectrum qua mate van ontwikkelingsachterstand, gedragsproblemen, frequentie van aanvallen etc. Wat voor het ene kind geldt, hoeft niet voor het andere kind te gelden.
- Mogelijkheid tot verwijzen naar epilepsiecentrum of universitair medisch centrum.
- Ouders wijzen op Stichting Dravetsyndroom Nederland/Vlaanderen (NL/VL): informatieboekje, website, lotgenotencontact.

Welke instructie krijgen de ouders?

- Uitleg over de aanvalstypen die op dat moment dominant zijn en wanneer wel/niet dient te worden ingegrepen.
- Noodprotocol digitaal (eventueel ook in Engels) en op papier met toedieninstructie en uitleg over mogelijke bijwerkingen van noodmedicatie (zie de module 'Status epilepticus bij Dravetsyndroom').
- Onderhoudsmedicatie: toedieninstructie en uitleg over mogelijke bijwerkingen.
- Bespreken en op papier meegeven aan ouders wanneer en hoe contact met de arts opgenomen dient te worden en wat ze dienen te doen buiten kantoor tijden en/of bij afwezigheid van de behandelend arts / epilepsieverpleegkundige.

Welke voorzorgsmaatregelen kunnen de ouders zelf nemen om de kans op aanvallen en de bijbehorende risico's te verkleinen?

- Doornemen wat uitlokkende factoren kunnen zijn zoals koorts, warmte, inspanning (zie verder de module 'Voorkomen van epileptische aanvallen bij Dravetsyndroom') en hoe de ouders daarmee om kunnen gaan (paracetamol profylaxe, koelvest etc).
- Bespreken van (griep)vaccinatie ter preventie van (complicaties bij) influenza en kinderziektes.
- Bespreken hoe ouders kunnen proberen om verwondingen als gevolg van aanvallen te voorkomen/minimaliseren (valhelm, traphek etc).

Welke afwegingen worden besproken?

- Is nachtelijke aanvalsdetectie wenselijk/noodzakelijk? (zie de module 'Saturatiebewaking bij Dravetsyndroom')
- Is zuurstoftoediening wel/niet nodig in de thuissituatie?
- Is 24-uurs toezicht noodzakelijk?

Aan welke extra informatie hebben de ouders behoefte?

- Vragen of de ouders behoefte hebben aan informatie die nog niet ter sprake is gekomen.

2. Tweede gesprek na diagnose tussen arts/epilepsieverpleegkundige en ouders (maximaal vier weken na eerste gesprek)

Hoe gaat het op medisch vlak met de patiënt?

- Evaluatie van de behandeling (onder andere problemen met medicijninname, bijwerkingen, veranderingen in klinisch beeld van de epilepsie).
- Vragen naar bijkomende problemen.

Hoe gaat het met ouders en patiënt op emotioneel en psychosociaal vlak sinds de diagnose?

- Aan de ouders vragen hoe het met hen en hun kind gaat na de diagnose op emotioneel en psychosociaal vlak. Voor ouders is het belangrijk dat er terugkerend aandacht en begrip is voor hun zorgen en angsten.
- Ondervinden de ouders voldoende steun en begrip vanuit hun familie- en vriendenkring?
- Bespreken dat er begeleiding mogelijk is van maatschappelijk werker, psycholoog, paramedici en dat ze met lotgenoten in contact kunnen komen via onder andere de Stichting Dravetsyndroom.

Welke voorzorgsmaatregelen kunnen de ouders zelf nemen om de kans op levensbedreigende aanvallen en SUDEP te verkleinen? (SUDEP = Sudden Unexpected Death in Epilepsy Patients)

- Maak een inschatting in hoeverre levensbedreigende aanvallen en SUDEP in dit stadium al besproken kunnen/moeten worden met ouders. Bespreek het in ieder geval binnen een jaar na de diagnose.
- Voorlichting geven over SUDEP en benadrukken dat de kans hierop klein maar reëel is.
- Bespreken hoe te handelen bij levensbedreigende aanvallen (status epilepticus, apneu) (zie de module 'Status epilepticus bij Dravetsyndroom').
- Belang van 24-uurs toezicht en nachtelijke bewaking (zie de module 'Saturatiebewaking bij Dravetsyndroom').
- Indien van toepassing: ouders wijzen op cursus Basic Life Support.
- Indien van toepassing: hulp inschakelen bij allesoverheersende angst voor SUDEP.

Aan welke extra informatie hebben de ouders behoefte?

- Peilen of de ouders een kindwens hebben. Eventueel verwijzen naar een klinisch geneticus om uitleg te geven over kans op herhaling.
- Peilen of de ouders behoefte hebben aan informatie over aanvragen van voorzieningen en extra zorg.
- Vragen of de ouders behoefte hebben aan informatie die nog niet ter sprake is gekomen.

3. Communicatie tussen arts/epilepsieverpleegkundige en ouders tijdens de verdere behandeling

Wat zijn de algemene aandachtspunten bij de communicatie met de ouders?

- Begrip tonen voor de zorgen en onzekerheden van ouders.
- Ouders betrekken bij de keuze voor de behandeling.
- Niet alleen aandacht hebben voor het behandelen van de epilepsie maar ook voor het algehele welbevinden van de patiënt, ouders en de overige gezinsleden.

Keuze school/dagbesteding

- Welk type onderwijs of dagbesteding is geschikt voor de patiënt? Denk ook aan de Landelijke Werkgroep Onderwijs en Epilepsie (LWOE).

Wat zijn terugkerende gespreksonderwerpen?

- Evaluatie van de behandeling (onder andere problemen met medicijninname, bijwerkingen, veranderingen in klinisch beeld van de epilepsie). Bespreek ook niet-medicamenteuze behandelingen zoals ketogeen dieet en NVS.
- Ontlasting van zorg (logeeropvang, voorschoolse mogelijkheden, thuishulp).
- Het optreden van bijkomende problemen zoals gedrag, leerachterstand, prikkelverwerking, slaapproblemen, motoriek/loopproblemen, scoliose, osteoporose. Gaandeweg worden bijkomende problemen vaak dominant. Vraag daarom ook regelmatig naar de (veranderende) informatiebehoefte van de ouders op dit punt en bespreek tijdig (in verband met aanvraagprocedures) de inzet van hulpmiddelen.

Hoe verloopt de communicatie rondom de transitie van kind- naar volwassene?

- De ouders tijdig (vanaf 16 jaar) voorlichten over de veranderingen rondom de overstap van kind- naar volwassenenzorg (waaronder wisseling van specialist, woonzorg, wettelijke vertegenwoordiging) (zie de module 'Behandelteam rondom het Dravetsyndroom').
- Wanneer de overstap als beangstigend of complex wordt ervaren door ouders is het zinvol om extra begeleiding te bieden.

Inleiding

Wanneer ouders te horen krijgen dat hun kind aan het Dravetsyndroom lijdt, ervaren de meesten dit als een schok (de heftige aanvallen, vaak niet goed onder controle te krijgen, het achterop raken in ontwikkeling en gedragsproblemen).

Aandacht voor zorgen en onzekerheid

Belangrijk tijdens deze eerste 'rouwperiode' maar ook zeker daarna is dat er doorlopend aandacht wordt besteed aan de zorgen en onzekerheden die bij ouders leven.

Doseren en nagaan of het begrepen is

Vooraf in de eerste periode na de diagnose is het wenselijk om de medische informatie te doseren. Ga steeds na of de informatie goed is begrepen en geef belangrijke informatie ook schriftelijk mee zodat de ouders thuis alles nog eens rustig door kunnen lezen. Ouders kunnen het gesprek ook opnemen.

Informatiebehoefte en keuzebegeleiding

Het is bovendien van belang om bij elk gesprek opnieuw te peilen wat op dat moment de informatiebehoefte van de ouders is. Kom samen met de ouders tot verantwoorde keuzes ten aanzien van de behandeling door de belangrijkste risico's van iedere behandeling (en van niet-behandelen) met ze te bespreken.

De volgende paragrafen dienen als handvat voor de communicatie tussen arts/epilepsieverpleegkundige en ouders gedurende het gehele behandeltraject. Hierbij wordt vooral nader ingegaan op punten die belangrijk zijn tijdens de eerste twee gesprekken na diagnose. Uitgangspunt in dit stuk is dat diagnosestelling plaatsvindt binnen twee jaar na het debuut van de epilepsie (leeftijdscategorie kind 0-2 jaar). Uiteraard wordt de diagnose ook nog vaak gesteld op oudere leeftijd. In dat geval zijn sommige van de onderstaande punten niet of minder relevant.

Samenvatting literatuur

Voor deze module is geen literatuurzoekactie met literatuuranalyse uitgevoerd.

Overwegingen

De adviezen en aanbevelingen in deze module zijn gebaseerd op artikelen uit de literatuur van Andrade (2017), Camfield (2016), Cetica (2017), Ceulemans (2011), citaat van Ciumas, Jensen (2017), Lagae (2018), Villas (2017) en Wirrell (2017) en ervaringen van ouders en leden van de richtlijnwerkgroep.

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 22-08-2019

Laatst geautoriseerd : 22-08-2019

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijndatabase.

Referenties

- Andrade, D. M., Bassett, A. S., Bercovici, E., Borlot, F., Bui, E., Camfield, P., ... & Greenaway, J. (2017). Epilepsy: transition from pediatric to adult care. Recommendations of the Ontario epilepsy implementation task force. *Epilepsia*, 58(9), 1502-1517.
- Camfield, P., Camfield, C., & Nolan, K. (2016). Helping families cope with the severe stress of Dravet syndrome. *Canadian Journal of Neurological Sciences*, 43(S3), S9-S12.
- Cetica, V., Chiari, S., Mei, D., Parrini, E., Grisotto, L., Marini, C., ... & Trivisano, M. (2017). Clinical and genetic factors predicting Dravet syndrome in infants with SCN1A mutations. *Neurology*, 88(11), 1037-1044.
- Ceulemans, B. (2011). Overall management of patients with Dravet syndrome. *Developmental Medicine & Child Neurology*, 53, 19-23.
- Ciumas, C., & Ryvlin, P. Sudden Unexpected Death in Epilepsy. 2017
- Jensen, M. P., Brunklaus, A., Dorris, L., Zuberi, S. M., Knupp, K. G., Galer, B. S., & Gammaitoni, A. R. (2017). The humanistic and economic burden of Dravet syndrome on caregivers and families: implications for future research. *Epilepsy & Behavior*, 70, 104-109.
- Lagae, L., Brambilla, I., Mingorance, A., Gibson, E., & Battersby, A. (2018). Quality of life and comorbidities associated with Dravet syndrome severity: a multinational cohort survey. *Developmental Medicine & Child Neurology*, 60(1), 63-72.
- Villas, N., Meskis, M. A., & Goodliffe, S. (2017). Dravet syndrome: characteristics, comorbidities, and caregiver concerns. *Epilepsy & Behavior*, 74, 81-86.
- Wirrell, E. C., Laux, L., Donner, E., Jette, N., Knupp, K., Meskis, M. A., ... & Berg, A. T. (2017). Optimizing the diagnosis and management of dravet syndrome: recommendations from a north american consensus panel. *Pediatric neurology*, 68, 18-34.