

Kinderepilepsiechirurgie in Nederland: patiëntkarakteristieken en chirurgische uitkomsten tussen 1990 en 2011

Pediatric epilepsy surgery in The Netherlands: patient characteristics and surgical outcomes from 1990 to 2011

H.J. Lamberink*¹, mw. dr. K. Boshuisen*², dr. P.C. van Rijen³, P.H. Gosselaar³, prof. dr. K. P.J. Braun⁴; namens de Landelijke Werkgroep Epilepsie Chirurgie (LWEC)

Samenvatting

In Nederland worden sinds 1990 kinderen met refractaire epilepsie geopereerd. In dit artikel wordt de gehele Nederlandse populatie van kinderen die geopereerd zijn tussen 1990 en 2011 beschreven (n=234), met als doel veranderingen over de tijd te bestuderen en voorspellers voor postoperatieve aanvalsvrijheid te identificeren. We vergeleken de patiëntkarakteristieken, chirurgische variabelen, complicaties en aanvals- en medicatievrijheid tussen 2 gelijke tijdvakken van 11 jaar. Het aantal operaties per jaar is gestegen, waarbij er vaker kinderen met een corticale aanlegstoornis werden geopereerd, en MEG en invasieve monitoring vaker werden toegepast. Vier procent had een ernstige complicatie. Twee jaar na de operatie was 74% van de patiënten compleet aanvalsvrij. Dit verschilde niet tussen de onderzochte tijdvakken. Wel nam het percentage patiënten dat 2 jaar postoperatief geen anti-epileptica meer gebruikte toe van 13% naar 32%. Een lagere kans op succes werd voorspeld door multilobaire chirurgie, intracraniële monitoring, 'overige' etiologie, en langere duur van epilepsie. Ondanks de toename in complexe casuïstiek is het succespercentage hoog en gelijk gebleven in vergelijking met eerdere jaren, en is de veiligheid van patiënten gewaarborgd met weinig opgetreden complicaties. De gevonden relatie tussen korte duur van epilepsie en succesvolle epilepsiechirurgie pleit voor vroege en laagdrempelige verwijzing naar de landelijke werkgroep epilepsiechirurgie (LWEC) ter evaluatie van de mogelijkheden van operatief ingrijpen.

(Tijdschr Neurol Neurochir 2016;117(3):110-9)

Summary

Over the past decades, the number of epilepsy surgeries in children has increased and indications for surgery have broadened. We studied the changes in patient characteristics between 1990 and 2011 in a nationwide cohort and related these to seizure outcome and postoperative medication status. Second, we tried to identify predictors for seizure outcome after pediatric epilepsy surgery. To study changes over time, we divided this retrospective cohort of 234 children into 2 consecutive time periods of 11 years, and statistically compared the epochs in terms of patient characteristics, surgical variables, complications, seizure outcome and postoperative medication status. Over time, significantly more

¹ arts-onderzoeker, ² aios neurologie, ³ neurochirurg, ⁴ kinderneuroloog, afdeling (Kinder) Neurologie en Neurochirurgie, Hersencentrum Rudolf Magnus, Universitair Medisch Centrum Utrecht, Utrecht. *auteurs hebben gelijkwaardig bijgedragen.

Correspondentie graag richten aan: prof. dr. K.P.J. Braun, Afdeling (Kinder) Neurologie en Neurochirurgie, Hersencentrum Rudolf Magnus, Universitair Medisch Centrum Utrecht, Utrecht, Kamer KC 03.063.0, Postbus 85090, 3508 AB Utrecht, tel.: (+31) 88 755 43 41, e-mailadres: k.braun@umcutrecht.nl

Belangenconflict: geen gemeld. Financiële ondersteuning: geen gemeld.

Trefwoorden: aanvalsvrijheid, complicaties, epilepsiechirurgie, kinderen, uitkomst.

Keywords: complications, epilepsy surgery, outcome, pediatric, seizure freedom.

Ontvangen 23 februari 2016, geaccepteerd 2 mei 2016.

surgeries were performed for malformations of cortical development, and more patients underwent MEG and invasive monitoring. Four percent of patients had a serious complication. Complete seizure freedom at 2 years after surgery was achieved in 74% of patients, which did not change significantly over time. The proportion of patients free from seizures and antiepileptic medication 2 years after surgery significantly increased from 13% to 32% between time epochs. Factors predictive of seizure recurrence were preoperative intracranial monitoring, multilobar surgery, 'other' etiology and longer duration of epilepsy before surgery. Although more complex cases were operated over time and medication was withdrawn earlier after surgery, success rates at 2 years remained stable. In combination with low complication rates, this underlines the efficacy and safety of pediatric epilepsy surgery. It is important to consider epilepsy surgery early, as longer duration of epilepsy increased the risk of postoperative seizure recurrence.

Inleiding

Kinderen met refractaire epilepsie kunnen in aanmerking komen voor epilepsiechirurgie, mits het focus van de epilepsie goed gelokaliseerd, of ten minste gelateraliseerd kan worden en buiten eloquente hersengebieden is gelegen. Het ultieme doel van epilepsiechirurgie is 'genezing' van epilepsie, gedefinieerd als het behalen van complete aanvalsvrijheid en staken van anti-epileptica voor ten minste 5 jaar.¹ Bij kinderen ligt het percentage aanvalsvrijheid na epilepsiechirurgie tussen de 59 en 70 procent.²

In Nederland wordt sinds 1990 epilepsiechirurgie bij kinderen uitgevoerd. Ieder kind dat mogelijk kandidaat is voor chirurgie wordt besproken in de landelijke werkgroep epilepsiechirurgie (LWEC), een multidisciplinaire vergadering met deskundigen vanuit het UMC Utrecht, SEIN, Kempenhaeghe, VUmc en Maastricht UMC (zie kader op pagina 118). Alle operaties werden uitgevoerd in het UMC Utrecht (UMCU).

Sinds 1990 is in Nederland het aantal operaties snel gestegen. In het UMCU zijn inmiddels meer dan 500 kinderen geopereerd, de laatste jaren ongeveer 50 tot 60 per jaar. De stijgende aantallen worden verklaard door een toenemend aantal verwijzingen voor prechirurgische evaluatie, het besef dat een kortere epilepsieduur gerelateerd is aan een betere postoperatieve uitkomst, nieuwe inzichten in indicatiestelling, ontwikkelingen in structurele (MRI) en functionele beeldvormende technieken (PET/SPECT), en door de toenemende mogelijkheden van intracranieële monitoring (grid, stereo-EEG).³ Vergelijkende studies uit de Verenigde Staten laten zien dat het aantal epilepsie-operaties bij kinderen is gestegen de afgelopen jaren, in tegenstelling tot het aantal operaties bij volwassenen.⁴⁻⁶ Slechts enkele studies hebben de veranderingen in epilepsiechirurgiepopulaties over de tijd beschreven, geen enkele daarvan betreft een populatiebreed landelijk cohort van kinderen.^{5,7,8}

Het eerste doel van deze studie was om patiëntkarakteristieken, chirurgische variabelen en complicaties te vergelijken tussen 2 gelijke tijdvakken van 1990 tot 2011.

Daarnaast hebben we aanvalsvrijheid en medicatievrijheid 2 jaar na de operatie vergeleken tussen deze 2 tijdvakken. Tot slot werd gezocht naar onafhankelijke voorspellers van succesvolle epilepsiechirurgie bij kinderen.

Methode

Patiënten

Dit is een retrospectieve studie van alle kinderen (leeftijd < 18 jaar) die in het UMCU epilepsiechirurgie hebben ondergaan met een follow-up van ten minste 2 jaar. Patiënten zijn geïnccludeerd als ze een resectie of disconnectie hebben ondergaan tussen 1 januari 1990 en 1 oktober 2011. Patiënten die een palliatieve procedure ondergingen (zoals een callosotomie) zijn uitgesloten van dit onderzoek (n=16). In het geval van meerdere epilepsie-operaties is alleen de eerste operatie meegenomen voor analyse.

Dataverzameling

De database van de LWEC heeft gediend als basis voor de verzameling van gegevens, die waar nodig aangevuld zijn uit patiëntendossiers. Een deel van de gegevens met betrekking tot postoperatieve aanvalsvrijheid en medicatiestatus is eerder gepubliceerd.⁹ Alle bestudeerde variabelen worden opgesomd in *Tabel 1* (zie pagina 112), *2* (zie pagina 113) en *3* (zie pagina 114). Aanvalsvrijheid werd 2 jaar na de operatie vastgesteld en gedefinieerd als Engel 1A (dat wil zeggen compleet aanvalsvrij – inclusief aura's – sinds de operatie).¹⁰ Ook anti-epilepticegebruik werd 2 jaar postoperatief geëvalueerd. Onder elektroklinische syndromen werden volgens de 'International League Against Epilepsy' (ILAE)-classificatie van 2010 verstaan: de syndromen van Ohtahara, West en Lennox-Gastaut, en 'Electrical Status Epilepticus in Sleep/Continuous Spikes and Waves during Sleep' (ESES/CSWS). De etiologie is gedefinieerd op basis van histologie, indien beschikbaar, of MRI, en geëvalueerd als: aanlegstoornissen (focale corticale dysplasie, hemimegalencefalie, polymicrogyrie), tumoren (glioneuronale tumoren en laaggradige

Tabel 1. Veranderingen in de tijd - algemene, preoperatieve, en chirurgische variabelen.

| Variabele | Alle jaren (n=234) | 1990-2000 (n=56) | 2001-2011 (n=178) | p-waarde |
|---|--------------------|------------------|-------------------|------------------|
| Geëvalueerde patiënten in LWEC per jaar, gemiddeld (SD) | 31,4 (19,6) | 16,9 (8,9) | 45,8 (16,3) | <0,001 |
| Operaties per jaar, gemiddeld (SD)* | 10,6 (6,9) | 5,1 (3,0) | 16,2 (4,7) | <0,001 |
| Geslacht, vrouw, % | 48,3 | 53,6 | 46,6 | 0,37 |
| Leeftijd van ontstaan epilepsie, jaren, mediaan | 2,0 | 2,0 | 2,0 | 0,98 |
| Leeftijd bij chirurgie, jaren, mediaan | 10,4 | 11,4 | 9,4 | 0,48 |
| Leeftijd < 2 jaar t.t.v. chirurgie, % | 12,8 | 10,7 | 13,5 | 0,59 |
| Duur van epilepsie tot aan chirurgie, jaren, mediaan | 4,2 | 5,8 | 3,7 | 0,07 |
| Linkszijdige chirurgie, % | 48,7 | 42,9 | 50,6 | 0,31 |
| Elektroklinisch syndroom**, % | 8,6 | 3,6 | 10,1 | 0,17 |
| Syndroom van West, % | 6,0 | 1,8 | 7,3 | |
| Syndroom van Ohtahara, % | 1,7 | 1,8 | 1,7 | |
| ESES/CSWS, % | 0,9 | 0 | 1,1 | |
| Syndroom van Lennox-Gastaut, % | 0,4 | 0 | 0,6 | |
| Aanvullende diagnostiek***, % | 29,5 | 23,2 | 31,5 | 0,24 |
| PET, % | 17,3 | 14,5 | 18,2 | 0,53 |
| MEG, % | 12,9 | 3,6 | 15,8 | 0,02 |
| SPECT, % | 5,2 | 12,7 | 2,8 | 0,009 |
| Intracraniale monitoring, % | 9,4 | 1,8 | 11,8 | 0,03 |
| Etiologie | | | | 0,005 |
| Aanlegstoornis, % | 26,5 | 14,3 | 30,3 | 0,02 |
| Tumor, % | 34,6 | 37,5 | 33,7 | 0,60 |
| Hippocampale sclerose, % | 14,1 | 19,6 | 12,4 | 0,17 |
| Vasculair, % | 12,4 | 7,1 | 14,0 | 0,17 |
| Neurocutaan, % | 7,7 | 8,9 | 7,3 | 0,69 |
| Overig, % | 4,7 | 12,5 | 2,2 | 0,005 |
| Type chirurgie | | | | 0,64 |
| Hemisferectomie, % | 26,9 | 23,2 | 28,1 | |
| Multilobaire chirurgie, % | 5,6 | 7,1 | 5,1 | |
| Lobaire chirurgie, % | 67,5 | 69,6 | 66,9 | |
| Locatie van lobaire chirurgie | | | | 0,46 |
| Temporaal, % | 70,9 | 74,4 | 69,7 | |
| Frontaal, % | 21,5 | 15,4 | 23,5 | |
| Parietaal, % | 5,1 | 5,1 | 5,0 | |
| Occipitaal, % | 2,5 | 5,1 | 1,7 | |

Veranderingen in de tijd vergeleken tussen 2 tijdsvakken. Dikgedrukte p-waarden markeren een significant verschil tussen de 2 tijdsvakken. Analyses zijn uitgevoerd met een independent samples t-test, Mann-Whitney U, Chi² of Fisher's exact test, waar passend. *Berekend met 234 patiënten die geïnccludeerd zijn in deze studie. **Percentage van patiënten met een van de vier categorieën hieronder. Eén patiënt was geïnccludeerd met het syndroom van West die vervolgens het syndroom van Lennox-Gastaut ontwikkelde. Twee procent van de patiënten ontwikkelden focale aanvallen na in het verleden een syndroom van West gehad te hebben. Deze kinderen zijn 3 tot 12 jaar later geopereerd en hier niet opgenomen onder de categorie 'elektroklinisch syndroom'. ***Percentage van patiënten die één of meerdere van de 4 diagnostische tests hieronder hebben ondergaan. Een patiënt kan in meer dan een categorie vallen.

Tabel 2. Veranderingen in de tijd – complicaties.

| Variabele | Alle jaren (n=230) | 1990-2000 (n=55) | 2001-2011 (n=175) | p-waarde |
|--|--------------------|------------------|-------------------|----------|
| Ernstige complicaties, % | 3,9 | 3,6 | 4,0 | 1,00 |
| Invasieve behandeling, % | 3,5 | 3,6 | 3,3 | |
| Waarvan drainage van hydrocefalus, % | 1,3 | 1,8 | 1,1 | |
| Permanente onvoorziene neurologische uitval, % | 0,4 | 0 | 0,6 | |
| Overlijden, % | 0 | 0 | 0 | |
| Milde en reversibele complicaties, % | 14,8 | 16,4 | 14,3 | 0,71 |
| Infecties, chirurgie-gerelateerd, % | 4,7 | 5,4 | 4,6 | |
| Bewezen, % | 0,4 | 1,8 | 0 | |
| Vermoed/aseptisch, % | 4,3 | 3,6 | 4,6 | |
| Infecties, niet chirurgie-gerelateerd, % | 5,2 | 7,3 | 4,6 | |
| Transiënte neurologische uitval, %* | 1,7 | 1,8 | 1,7 | |
| Interventie voor elektrolytstoornis, % | 3,5 | 1,8 | 4,0 | |

Complicaties vergeleken tussen 2 tijdsvakken, opgedeeld in ernstige en milde of reversibele complicaties. Een patiënt kan in meerdere categorieën zijn ingedeeld. Analyses zijn uitgevoerd door middel van Chi² of Fisher's exact test, waar passend.

*gedefinieerd als van voorbijgaande aard binnen 3 maanden na chirurgie.

gliomen), hippocampale sclerose, vasculaire pathologie (oude hemorrhagische laesies, infarcten, arterioveneuze malformaties, cavernomen), neurocutane syndromen (Sturge-Webersyndroom en tubereuze sclerose) en overig (inclusief Rasmussenencefalitis en niet-definieerbare etiologie, zoals bij patiënten met normale pathologisch-anatomische bevindingen of aspecifieke gliose).

Complicaties zijn geclassificeerd als ernstig versus mild en reversibel. Ernstige complicaties zijn gedefinieerd als perioperatief overlijden, complicaties die invasief ingrijpen vereisten, en niet-voorziene neurologische afwijkingen die langer dan 3 maanden aanhielden. Daarnaast is hydrocefalus – gerapporteerd gedurende de gehele follow-up, dus niet alleen in de eerste 3 maanden – geclassificeerd als een ernstige complicatie. Voorziene neurologische uitval (zoals homonieme hemianopsie na een hemisferectomie of kwadrantanopsie bij temporale resecties) zijn niet als complicaties gerekend.

Studieopzet en statistische analyse

Om de veranderingen in de tijd te bestuderen van pre-, peri-, en postoperatieve variabelen, is het cohort opgedeeld in 2 tijdvakken van 11 jaar: operaties tussen 1990-2000 (n=56), en tussen 2001-2011 (n=178). Categorale variabelen zijn vergeleken tussen de tijdvakken met Chi²-testen en zo nodig met de Fisher's exacttest. Continue variabelen zijn vergeleken met behulp van de 'independent samples' t-test, of in het geval van een niet-normale verdeling met de Mann-Whitney U-test. Om voorspellers van aanvalsvrijheid te identificeren is

eerst een univariabele logistische regressie uitgevoerd op alle variabelen. Variabelen met een p-waarde <0,10 zijn getoetst in een multivariaat model. De verschillende sub-categorieën van lobaire chirurgie zijn niet geïncludeerd in dit model, omdat deze reeds als onderdeel van lobaire chirurgie in het model waren opgenomen. Analyses zijn met 'IBM SPSS statistics' versie 20.0 uitgevoerd.

Resultaten

Patiëntkarakteristieken

Tussen 1990 en 2011 zijn 690 kinderen doorverwezen naar de LWEC om te beoordelen of ze kandidaat zouden zijn voor epilepsiechirurgie. Van de besproken patiënten heeft 47% tussen 1990-2000, en 48% tussen 2001-2011 vervolgens epilepsiechirurgie ondergaan (p=0,94). Er zijn 234 kinderen geopereerd die aan de inclusiecriteria voor de huidige studie voldeden (uit 279 operaties) (zie *Tabel 1*). Geëxcludeerde patiënten ondergingen palliatieve procedures (n=16), een re-operatie (waarbij de eerste operatie wel is meegenomen, n=7), of hadden een follow-upduur van minder dan 2 jaar (n=22).

Het aantal operaties is toegenomen van gemiddeld 5 operaties per jaar in het eerste tijdvak tot gemiddeld 16 in het laatste (p<0,001). De gemiddelde duur tussen het ontstaan van epilepsie en chirurgie is met 2,1 jaar afgenomen, van 5,8 jaar in het eerste tijdvak tot 3,7 in het laatste, hoewel niet statistisch significant (p=0,07). Leeftijd, geslacht en operatiezijde zijn niet veranderd tussen de 2 tijdvakken. De verdeling van etiologie is

Tabel 3. Veranderingen in de tijd – chirurgische uitkomst.

| Variabele | Alle jaren (n=234) | 1990-2000 (n=56) | 2001-2011 (n=178) | p-waarde |
|-----------------------------------|--------------------|------------------|-------------------|--------------|
| Compleet aanvalsvrij na 2 jaar, % | 74,4 | 71,4 | 75,3 | 0,57 |
| Engelclassificatie na 2 jaar, % | | | | 0,09 |
| 1 | 81,2 | 78,6 | 82,0 | |
| 2 | 7,7 | 5,4 | 8,4 | |
| 3 | 5,6 | 12,5 | 3,4 | |
| 4 | 5,6 | 3,6 | 6,2 | |
| AED-vrij na 2 jaar % | 28,8 | 14,3 | 33,3 | 0,006 |
| Aanvals- en AED-vrij na 2 jaar, % | 27,0 | 12,5 | 31,6 | 0,005 |

Veranderingen in de tijd in aanvalsuitkomst en medicatiestatus 2 jaar na chirurgie. Dikgedrukte p-waarden markeren een significant verschil tussen de 2 tijdvakken. Analyses zijn uitgevoerd door middel van Chi² of Fisher's exact test waar passend.
AED=anti-epileptica

significant verschillend tussen de perioden ($p=0,03$), met een relatieve toename van aanlegstoornissen en een afname van overige etiologie. Negen procent van de kinderen leed aan een duidelijk omschreven elektroklinisch syndroom ten tijde van de operatie. Deze categorie patiënten is toegenomen met een factor drie ten opzichte van de eerste periode (niet significant).

Preoperatief aanvullend onderzoek

Aanvullend aan standaard preoperatieve onderzoeken zoals een video-eeg aanvalsregistratie en een MRI, heeft 30% van alle patiënten onderzoek ondergaan om de epileptogene zone nauwkeuriger te lokaliseren (zie Tabel 1). MEG is vaker gebruikt in latere jaren; bij 16% van de kinderen in het tweede tijdvak, ten opzichte van 4% in het eerste tijdvak ($p=0,02$). Het gebruik van SPECT daarentegen is afgenomen van 13% naar 3% ($p=0,009$); hoewel SPECT wel regelmatig toegepast wordt bij de prechirurgische evaluatie, blijken deze kinderen minder vaak geaccepteerd voor chirurgie in de latere jaren. Het aantal invasieve registraties is significant toegenomen van 2% naar 12% ($p=0,03$).

Chirurgische procedures

Zevenentwintig procent van de operaties waren hemisferectomieën, 6% multilobaire resecties en 68% lobaire resecties of disconnecties (zie Tabel 1). Deze verhoudingen waren gelijk in beide tijdvakken. Van de lobaire operaties was 71% temporaal. Het aantal frontale resecties is toegenomen, maar niet significant.

Complicaties

Vier procent van alle patiënten heeft een ernstige complicatie gehad (zie Tabel 2). Het aantal complicaties bleef gelijk in beide tijdvakken. Van de patiënten met

een operatiegerelateerde ernstige complicatie heeft één patiënt (0,4%) een permanente hemiplegie ontwikkeld als gevolg van een ischemische laesie na een insulaire resectie. Acht patiënten (3,5%) hebben een invasieve interventie moeten ondergaan ten gevolge van een complicatie, zoals een intracranieel hematoom, toegenomen intracranieële druk, liquorlek, of hydrocefalus. Er zijn geen patiënten overleden als gevolg van de ingreep zelf. Tijdens follow-up zijn 2 patiënten overleden: één als gevolg van respiratoire insufficiëntie gedurende intensive-carebehandeling vanwege refractaire epilepsie 3 maanden na de operatie, de ander overleed 6 maanden na de operatie door onbekende oorzaak.

Milde complicaties waren voornamelijk infecties of vermoede infecties (9,9%). In de groep van mogelijk aan de ingreep gerelateerde infecties was een positieve liquorkweek aanwezig bij slechts 0,4%. De overige vermoede infecties (4,3%) zijn behandeld met antibiotica ondanks negatieve kweken. De infecties die niet gerelateerd waren aan chirurgie (4,7%), betroffen luchtweginfecties, urineweginfecties en gastro-enteritis. Bij 2% van de patiënten was sprake van onvoorziene neurologische uitval die binnen 3 maanden wegtrok, en 3,5% kreeg een behandeling voor elektrolytstoornissen na chirurgie.

Operatieresultaten

Twee jaar na operatie was 81% van de patiënten aanvalsvrij (Engel 1, gelijk in beide tijdvakken), waarvan 74% compleet aanvalsvrij was vanaf chirurgie (Engel 1A) (zie Tabel 3). Acht procent had zelden aanvallen (Engel 2). In totaal had ongeveer 89% van de patiënten duidelijk baat bij chirurgie (Engel 1 en 2), had 6% een waardevolle verbetering (Engel 3), en toonde 6% geen verbetering (Engel 4). Het aantal patiënten dat 2 jaar na de operatie medicatievrij was, is toegenomen over de

Tabel 4. Lange-termijnfollow-up.

| Variabele | Alle jaren (n=136) | 1990-2000 (n=55) | 2001-2011 (n=81) | p-waarde |
|--|--------------------|------------------|------------------|----------|
| Follow-up duur in jaren, mediaan (spreiding) | 8 (5-17) | 11 (5-17) | 7 (5-12) | <0,001 |
| Engel 1, % | 75,0 | 76,4 | 74,1 | 0,76 |
| Engel 1A, % | 65,4 | 65,5 | 65,4 | 1,00 |
| Aanvals- en AED vrij, % | 55,2 | 63,0 | 50,0 | 0,14 |

Aanvals- en medicatie uitkomst op lange termijn, bij patiënten wiens follow-up minstens 5 jaar bedroeg. Dikgedrukte p-waarde markeert een significant verschil tussen de 2 tijdsvakken. Analyses zijn uitgevoerd door middel van Chi² test of Mann-Whitney-U test.
AED=anti-epileptica

tijd; van 14% tot 33% ($p=0,006$).

Van de patiënten met een follow-up van ten minste 5 jaar ($n=136$, mediane follow-up 8 jaar), was het aantal patiënten met Engel 1 of Engel 1A bij de laatste controle respectievelijk 75% en 65% (zie Tabel 4). Na meer dan 5 jaar was 55% van de patiënten zowel aanvalsvrij als medicatievrij. Er waren geen significante veranderingen in de tijd. De mediane follow-up van patiënten uit 1990 tot 2000 was significant langer dan van de patiënten die geopereerd waren na 2000 ($p<0,001$). We hebben mogelijke relaties tussen de duur van follow-up en de 3 lange-termijnuitskomsten door middel van logistische regressie getest: er was geen relatie tussen de duur van follow-up in jaren en Engel 1-score ('odds ratio' (OR) 0,98; $p=0,76$), Engel 1A-score (OR 1,00; $p=0,97$), of aanvals- en medicatievrijheid (OR 1,05; $p=0,39$) bij de laatste controle.

Voorspellers van uitkomst

In multivariabele analyse waren multilobaire chirurgie (OR 0,18; $p=0,02$), preoperatieve invasieve monitoring (OR 0,28; $p=0,02$), en langere duur van epilepsie tot aan chirurgie (OR 0,90 per jaar; $p=0,03$) onafhankelijke voorspellers van een slechte uitkomst (niet behalen van Engel 1A) (zie Tabel 5, pagina 116). De etiologie was ook gerelateerd aan de aanvalsvrijheid, met overige etiologie (OR 0,18; $p=0,02$) als onafhankelijke voorspeller van een aanvalsrecidief.

Beschouwing

Dit Nederlandse cohort van kinderepilepsiechirurgie laat de veranderingen in het veld zien vanaf de eerste operaties die zijn uitgevoerd in 1990. Dit landelijke, en dus niet aan selectiebias onderhevige, cohort biedt een unieke kans om de ontwikkelingen binnen de kinderepilepsiechirurgie te onderzoeken. In de beschreven 22 jaar zijn het aantal kinderen dat wordt besproken en het aantal uitgevoerde epilepsie-operaties sterk toegenomen, zijn er in toenemende mate kinderen met een aanlegstoornis geopereerd, en meer preoperatieve MEG-

onderzoeken en invasieve registraties uitgevoerd. Het percentage complicaties was laag en stabiel over de tijd. Het aantal aanvalsvrije patiënten was eveneens stabiel, met 74% compleet aanvalsvrije patiënten 2 jaar na operatie. Met de tijd zijn anti-epileptica sneller gestaakt, resulterend in een groter percentage medicatievrije patiënten 2 jaar na operatie. Multilobaire chirurgie, preoperatieve invasieve monitoring, etiologie en langere duur van epilepsie waren onafhankelijke voorspellers van het niet behalen van aanvalsvrijheid.

Patiëntkarakteristieken

In de huidige studie bleek dat bij de patiënten die in latere jaren geopereerd werden, complexere pathologie ten grondslag lag aan hun epilepsie. We vonden een toegenomen aantal patiënten met een aanlegstoornis, meer aanwezigheid van elektroklinische syndromen en meer patiënten met invasieve monitoring. In een andere populatie, van zowel volwassenen als kinderen, wordt een vergelijkbare trend richting complexere casuïstiek geobserveerd, met minder tumorresecties en meer patiënten met focale corticale dysplasie.⁷ Het is beschreven dat kinderen met een corticale aanlegstoornis, met name focale corticale dysplasie type 1, een kleinere kans hebben op aanvalsvrijheid.^{11,12} In ons cohort was ook het aantal frontale operaties toegenomen, hoewel niet significant. In de tijd dat veel programma's voor kinderepilepsiechirurgie zijn opgericht, werden voornamelijk kinderen met duidelijk afgrensbare, MRI-positieve en voornamelijk temporale structurele laesies geopereerd. Wereldwijd is de indicatie voor epilepsiechirurgie over de jaren uitgebreid, met een toename van frontaal- en occipitaalkwabresecties, operaties bij kinderen met generaliseerde epileptische encefalopathie met focale of hemisferale structurele afwijkingen, en MRI-negatieve patiënten.^{3,7,13-16} Het toegenomen gebruik van MEG en invasieve monitoring in ons cohort is tevens een teken van complexere casuïstiek waarbij standaard diagnostiek geen eenduidig antwoord heeft geboden. In het

Tabel 5. Determinanten van aanvalsuitkomst.

| | Vrij, n=174 | Aanval, n=60 | Univariabele regressie | | Multivariabele regressie* | |
|--|----------------|-----------------|------------------------|------------------------|---------------------------|------------------------|
| | | | p-waarde | Odds ratio (95% BI) | p-waarde | Odds ratio (95% BI) |
| Leeftijd van ontstaan epilepsie, jaren, mediaan (spreiding) | 2,0 (0-17) | 2,0 (0-14) | 0,21 | 1,05 (0,97-1,15) | | |
| Leeftijd < 2 jaar bij ontstaan epilepsie, % | 76,7 | 23,3 | 0,76 | 1,15 (0,47-2,84) | | |
| Leeftijd bij chirurgie, jaren, mediaan (spreiding) | 9,3 (0-18) | 11,4 (1-18) | 0,61 | 0,98 (0,91-1,06) | | |
| Duur van epilepsie tot aan chirurgie, jaren, mediaan (spreiding) | 3,8 (0-17) | 6,0 (0-16) | 0,06 | 0,92 (0,85-1,00) | 0,03 | 0,90 (0,82-0,99) |
| Linkszijdige chirurgie, % | 75,4 | 24,6 | 0,71 | 1,12 (0,62-2,01) | | |
| Geslacht vrouw, % | 76,1 | 23,9 | 0,36 | 1,40 (0,68-2,89) | | |
| PET/SPECT/MEG, % | 62,3 | 37,7 | 0,05 | 0,49 (0,23-1,01) | 0,66 | 0,83 (0,37-1,89) |
| Intracranieële monitoring, % | 40,9 | 59,1 | 0,002 | 0,22 (0,08-0,58) | 0,02 | 0,28 (0,09-0,83) |
| Elektroklinisch syndroom, % | 65,0 | 35,0 | 0,32 | 0,61 (0,23-1,61) | | |
| Etiologie | | | 0,10 | | 0,12 | |
| Tumor, % (referentie categorie) | 80,2 | 19,8 | | | | |
| Aanlegstoomis, % | 62,9 | 37,1 | 0,02 | 0,42 (0,20-0,89) | 0,11 | 0,48 (0,20-1,17) |
| Hippocampale sclerose, % | 81,8 | 18,2 | 0,85 | 1,11 (0,39-3,13) | 0,53 | 1,46 (0,45-4,77) |
| Vasculair, % | 75,9 | 24,1 | 0,62 | 0,77 (0,28-2,13) | 0,33 | 0,55 (0,16-1,83) |
| Neurocutaan, % | 83,3 | 16,7 | 0,76 | 1,23 (0,32-4,77) | 0,95 | 1,05 (0,23-4,74) |
| Overig, % | 54,5 | 45,5 | 0,07 | 0,30 (0,08-1,09) | 0,02 | 0,18 (0,04-0,78) |
| Type chirurgie | | | 0,01 | | 0,05 | |
| Lobair, % (referentie categorie) | 74,7 | 25,3 | | | | |
| Multilobair, % | 38,5 | 61,5 | 0,01 | 0,21 (0,07-0,69) | 0,02 | 0,21 (0,06-0,79) |
| Hemisferectomie, % | 81,0 | 19,0 | 0,32 | 1,44 (0,70-2,97) | 0,67 | 1,24 (0,46-3,38) |
| Locatie van lobaire chirurgie | | | 0,14 | | | |
| Temporaal, % (referentie categorie) | 79,5 | 20,5 | | | | |
| Frontaal, % | 58,8 | 41,2 | 0,02 | 0,37 (0,16-0,84) | | |
| Parietaal, % | 75,0 | 25,0 | 0,76 | 0,78 (0,15-4,10) | | |
| Occipitaal, % | 75,0 | 25,0 | 0,83 | 0,78 (0,08-7,80) | | |

Vorspellers van aanvalsuitkomst, vastgesteld door middel van uni- en multivariabele logistische regressie. Alle variabelen met $p < 0,10$ in de univariabele analyse zijn geïncorporeerd in het multivariabele model, met complete aanvalsvrijheid (Engel 1A) als afhankelijke variabele. "Vrij" = aanvalsvrij 2 jaar na operatie (Engel 1A), "Aanval" = aanvalsrecidief (niet Engel 1A)

UMCU zijn er technische ontwikkelingen geweest: sinds 2000 is acute corticografie beschikbaar, sinds 2003 wordt neuronavigatie tijdens de ingreep gebruikt, en sinds 2004 wordt een 3 Tesla MRI-scanner gebruikt. Ondanks de trend richting complexere patiënten, die een kleinere kans hebben op succesvolle epilepsiechirurgie, zijn de aanvalsuitkomsten gelijk gebleven. Dit

is waarschijnlijk een reflectie van de opgebouwde ervaring en technologische ontwikkelingen.

Beleid rond staken van anti-epileptica

In dit onderzoek is het percentage patiënten dat geen anti-epileptica meer gebruikte 2 jaar na de operatie gestegen van 14% naar 33%, een trend die ook buiten

Nederland zichtbaar is. In een enquête onder Amerikaanse epileptologen uit 2007 zou 71% van de respondenten minstens 2 jaar wachten voordat ze overwogen om anti-epileptica te staken; een deel zou zelfs nooit overwegen om medicatie te stoppen.¹⁷ Vergelijkbare vragenlijsten in Canada en de VS uit 2012 en 2013 laten zien dat maar 3-7% van de experts langer dan 2 jaar zou wachten bij mensen met meerdere anti-epileptica. Slechts 24-35% zou bij monotherapie minstens 2 jaar wachten tot start van medicatie-uitsluiting.^{18,19}

Bij kinderen wordt vaker overwogen om anti-epileptica te staken dan bij volwassenen: in een Zweedse studie gebruikte 86% van de kinderen 10 jaar na de operatie geen anti-epileptica meer, tegenover 43% van de volwassenen.²⁰ De timing van medicatie-afbouw lijkt echter meer overeen te komen: in een meta-analyse van studies over postoperatieve medicatieonttrekking van alle leeftijden was de gemiddelde tijd tot start met medicatiemindering 14 maanden en tot aan compleet staken 30 maanden.²¹ In de retrospectieve TimeToStop-studie met 766 kinderen was de mediane tijd tot uitsluiten 12,5 maanden en tot compleet staken 28,8 maanden.²² Bovenstaande laat zien dat er na epilepsiechirurgie eerder overwogen wordt om anti-epileptica te staken.

Voorspellen van uitkomst

Voorspellers van een kleinere kans op succes waren in deze studie: langere duur van epilepsie, multilobaire chirurgie, overige etiologie en preoperatieve invasieve monitoring. Naast deze factoren zijn in de literatuur ook extratemporale resecties, multifocale MRI-laesies, incomplete resectie van de laesie en de aanwezigheid van gegeneraliseerde tonisch-clonische aanvallen voor de operatie genoemd als voorspellers van aanvalsrecidief na de operatie.²

Hoe langer men wacht met chirurgisch ingrijpen bij refractaire epilepsie, hoe kleiner de kans op succes. Deze stelling wordt niet alleen door onze analyse onderbouwd, maar ook door anderen.^{12,20,23,24} Daarnaast heeft het langer bestaan van epilepsie een negatieve impact op cognitie vóór chirurgie en op cognitief herstel na de ingreep.^{2,24} We hopen dat deze resultaten zullen leiden tot een spoedige verwijzing van patiënten met refractaire epilepsie naar de LWEC, zodat tijdig kan worden overwogen of het kind een kandidaat is voor chirurgie.

Complicaties

Vier procent van de kinderen had een ernstige complicatie, die echter slechts bij 0,4% resulteerde in permanente neurologische uitval. De overige complicaties zijn uitgebreid beschreven in *Tabel 2*, maar van enkele is discussie mogelijk of daadwerkelijk sprake is van een

complicatie. Zo is bij sommige kinderen antibiotische behandeling gestart zonder positieve kweken. Dit zou overbehandeling kunnen zijn, omdat bij hersenchirurgie bekend is dat koorts, een verhoogd leukocytenaantal en eiwit in de liquor frequent worden gezien, terwijl dit zelden tekenen zijn van een intracraniale infectie.²⁵ Een andere categorie milde complicaties zonder grote gevolgen zijn de genoemde elektrolytstoornissen. Veranderingen in het natriumgehalte in het serum hebben bij sommige kinderen geleid tot therapie (ofwel vochtbeperking of natriumsuppletie) zonder direct bewijs voor een SIADH of 'cerebral salt wasting'. Als deze categorie en die van de onbewezen infecties niet worden meegerekend, dan heeft slechts 2,1% van de patiënten een milde operatiegerelateerde complicatie gehad (bewezen infectie en neurologische uitval van voorbijgaande aard). Een vergelijking van complicatierisico's met andere cohorten is niet goed mogelijk, omdat universele criteria voor complicaties ontbreken.

De 22 kinderen die invasieve registraties hebben ondergaan hadden daar geen complicaties van. Studies in grotere cohorten concluderen dat invasieve registraties minimale risico's met zich mee brengen en grote voordelen hebben.^{26,27} Het risico op grote of permanente complicaties is 0,6%.²⁸

Beperkingen

Deze studie geeft inzicht in de uitkomsten van epilepsiechirurgie bij kinderen in Nederland, maar niet bij de kinderen die afgewezen zijn voor chirurgie. Wat uiteindelijk heeft geleid tot wel of niet opereren komt niet naar voren uit deze gegevens. Er was wel een toename van het aantal besproken patiënten binnen de LWEC, wat duidt op een toegenomen bekendheid met de mogelijkheid van epilepsiechirurgie bij verwijzers.

De follow-up van deze studie is relatief kort, en daardoor is het succespercentage van 74% na 2 jaar niet eerlijk te vergelijken met de gemiddelde postoperatieve aanvalsvrijheid uit de literatuur (59-70%). Het is namelijk bekend dat ook na 2 jaar nog recidieven kunnen plaatsvinden.²⁹ De aanvalsvrijheid is na 5 jaar relatief stabiel.²⁰ Voor 136 van onze patiënten waren deze data beschikbaar: 65% is compleet aanvalsvrij gebleven zonder verschillen tussen de periodes 1990-2000 en 2001-2011. Deze vergelijking wordt echter bemoeilijkt door het verschil in vervolgduur tussen de 2 groepen.

Een laatste beperking van de studie is het retrospectieve karakter. Vervolgonderzoek naar diverse aspecten van patiëntselectie en postoperatieve uitkomst in een landelijk en ongebiast prospectief cohort wordt mogelijk gemaakt door de unieke centralisatie van epilepsiechirurgie bij kinderen in Nederland.

Aanwijzingen voor de praktijk

1. Twee jaar na operatie is 74% van de kinderen compleet aanvalsvrij (Engel 1A).
2. Het complicatierisico van epilepsiechirurgie bij kinderen is laag.
3. Hoe eerder geopereerd, hoe beter de uitkomst.
4. Een kind met refractaire epilepsie en het vermoeden op een focale structurele oorzaak dient tijdig verwezen te worden voor prechirurgische evaluatie.

Conclusie

De resultaten van epilepsiechirurgie bij kinderen in Nederland zijn zeer goed en stabiel over de tijd met hoge succes- en lage complicatiepercentages. Hoewel steeds moeilijkere casuïstiek wordt geopereerd, zoals patiënten met aanlegstoornissen en frontale laesies, is het percentage aanvalsvrije patiënten gelijk gebleven en zijn er meer kinderen vrij van anti-epileptica 2 jaar na de operatie. Voorspellers van niet behalen of behouden van aanvalsvrijheid waren multilobaire chirurgie, invasieve monitoring en langer durende epilepsie voorafgaand aan de operatie. Het feit dat langere epilepsieduur geassocieerd is met slechtere uitkomsten onderstreept het belang van tijdige verwijzing en evaluatie in de LWEC. De goede resultaten in de kinderen van dit cohort benadrukken het belang van gecentraliseerde en multidisciplinaire evaluatie en uitvoering van epilepsiechirurgie.

*Dit artikel is een aangepaste versie van een eerdere publicatie in *Epilepsia*, 2015;56(5):717-25.*

Referenties

1. Schmidt D, Baumgartner C, Löscher W. The chance of cure following surgery for drug-resistant temporal lobe epilepsy. What do we know and do we need to revise our expectations? *Epilepsy Res* 2004;60:187-201.
2. Spencer S, Huh L. Outcomes of epilepsy surgery in adults and children. *Lancet Neurol* 2008;7:525-37.
3. So EL, Lee RW. Epilepsy surgery in MRI-negative epilepsies. *Curr Opin Neurol* 2014;27:206-212.
4. Schiltz NK, Koroukian SM, Lhatoo SD, Kaiboriboon K. Temporal trends in presurgical evaluations and epilepsy surgery in the U.S. from 1998 to 2009. *Epilepsy Res* 2013;103:270-8.
5. Hemb M, Velasco TR, Parnes MS, et al. Improved outcomes in pediatric epilepsy surgery: The UCLA experience, 1986-2008. *Neurology* 2010;74:1768-75.
6. Englot DJ, Ouyang D, Garcia PA, et al. Epilepsy surgery trends in the united states, 1990-2008. *Neurology* 2012;78:1200-6.
7. Bien CG, Raabe AL, Schramm J, et al. Trends in presurgical evaluation and surgical treatment of epilepsy at one centre from 1988-2009. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2013;84:54-61.
8. Helmstaedter C, May TW, von Lehe M, et al. Temporal lobe surgery in Germany from 1988 to 2008: Diverse trends in etiological subgroups. *Eur J Neurol* 2014;21:827-34.

Landelijke werkgroep epilepsiechirurgie (LWEC) - Huidige en voormalige* leden:

Universitair Medisch Centrum Utrecht

K.P.J. Braun, F.E. Jansen, K. Geleijns, O. van Nieuwenhuizen* (kinderneurologen); F.S.S. Leijten, C.H. Ferrier, A.C. van Huffelen* (klinisch neurofysiologen); P.C. van Rijen, P. Gosselaar, P. van Eijsden, C.W.M. van Veenen* (neurochirurgen); G.A. de Kort (neuroradioloog); M.M. van Schooneveld, O. Braams, M.J. van Zandvoort (neuropsychologen); W.T. Spliet (neuropatholoog); T.A. Gebbink (physician assistant), J.M. Ophorst-van Eck (specialistisch verpleegkundige), T. de Groot (secretaresse)

Stichting Epilepsie Instellingen Nederland

R.M. Debets* (neuroloog, epileptoloog); D. Velis, S. Claus, M. Bourez-Swart, A.W. de Weerd, W. van Emde Boas* (klinisch neurofysiologen, epileptologen); W.C. Alpherts*, J. Vermeulen* (neuropsychologen); A. Hospes (specialistisch verpleegkundige)

Epilepsie Centrum Kempenhaeghe

A.J. Colon, L.Wagner, H.W. ter Spill*, E.P. Veltman* (klinisch neurofysiologen, epileptologen)

Vrije Universiteit Medisch Centrum Amsterdam

J.C. Baayen (neurochirurg); C.J. Stam, H.E. Ronner (klinisch neurofysiologen); E. Comans (nucleair radio- loog), E. Sanchez (neuroradioloog)

Maastricht Universitair Medisch Centrum

J. Dings, O. Schijns (neurochirurgen); V. van Kranen-Mastenbroek (klinisch neurofysioloog); P. Hofman (neuroradioloog)

9. Van Oijen M, De Waal H, Van Rijen PC, et al. Resective epilepsy surgery in childhood: the Dutch experience 1992-2002. *Eur J Paediatr Neurol* 2006;10:114-23.
10. Engel JJ, Van Ness PC, Rasmussen TB, Ojemann LM. Outcome with respect to epileptic seizures. *Surgical treatment of the epilepsies*. New York: In: Engel J Jr; Raven Press; 1993.
11. Chern JJ, Patel AJ, Jea A, et al. Surgical outcome for focal cortical dysplasia: An analysis of recent surgical series. *J Neurosurg Pediatr* 2010;6:452-8.
12. Englot DJ, Berger MS, Barbaro NM, Chang EF. Predictors of seizure freedom after resection of supratentorial low-grade gliomas. A review. *J Neurosurg* 2011;115:240-4.
13. Wyllie E, Lachhwani DK, Gupta A, et al. Successful surgery for epilepsy due to early brain lesions despite generalized EEG findings. *Neurology* 2007;69:389-97.
14. Lachhwani DK. Pediatric epilepsy surgery: Lessons and challenges. *Semin Pediatr Neurol* 2005;12:114-8.
15. Boshuisen K, Schooneveld MM, Leijten FS, et al. Contralateral MRI abnormalities affect seizure and cognitive outcome after hemispherectomy. *Neurology* 2010;75:1623-30.
16. Phal PM, Usmanov A, Nesbit GM, et al. Qualitative comparison of 3-T and 1.5-T MRI in the evaluation of epilepsy. *AJR Am J Roentgenol* 2008;191:890-5.
17. Berg AT, Langfitt JT, Spencer SS, Vickrey BG. Stopping antiepileptic drugs after epilepsy surgery: A survey of US epilepsy center neurologists. *Epilepsy Behav* 2007;10:219-22.
18. Téllez-Zenteno JF, Ronquillo LH, Jette N, et al. Discontinuation of antiepileptic drugs after successful epilepsy surgery - A Canadian survey. *Epilepsy Res* 2012;102:23-33.
19. Swisher CB, Sinha, S. R. Survey of current practices among US epileptologists of antiepileptic drug withdrawal after epilepsy surgery. *Epilepsy Behav* 2013;26:203-6.
20. Edelvik A, Rydenhag B, Olsson I, et al. Long-term outcomes of epilepsy surgery in Sweden – A national prospective and longitudinal study. *Neurology* 2013;81:1244-51.
21. Ladino LD, Hernandez-Ronquillo L, Tellez-Zenteno JF. Management of antiepileptic drugs following epilepsy surgery: a meta-analysis. *Epilepsy Res* 2014;108:765-74.
22. Boshuisen K, Arzimanoglou A, Cross JH, et al. Timing of antiepileptic drug withdrawal and long-term seizure outcome after paediatric epilepsy surgery (TimeToStop): A retrospective observational study. *Lancet Neurol* 2012;11:784-91.
23. Simasathien T, Vadera S, Najm I, et al. Improved outcomes with earlier surgery for intractable frontal lobe epilepsy. *Ann Neurol* 2013;73:646-54.
24. Van Schooneveld MM, Braun KP. Cognitive outcome after epilepsy surgery in children. *Brain Dev* 2013;35:721-9.
25. Phung J, Mathern GW, Krogstad P. Timing and predictors of fever and infection after craniotomy for epilepsy in children. *Pediatr Infect Dis J* 2013;32:450-9.
26. Hedegard E, Bjellvi J, Edelvik A, et al. Complications to invasive epilepsy surgery workup with subdural and depth electrodes: A prospective population-based observational study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2014;85:716-20.
27. Wellmer J, von der Groeben F, Karmann U, et al. Risks and benefits of invasive epilepsy surgery workup with implanted subdural and depth electrodes. *Epilepsia* 2012;53:1322-32.
28. Hader WJ, Téllez-Zenteno JF, Metcalfe A, et al. Complications of epilepsy surgery: A systematic review of focal surgical resections and invasive EEG monitoring. *Epilepsia* 2013;54:840-7.
29. de Tisi J, Bell GS, Peacock JL, et al. The long-term outcome of adult epilepsy surgery, patterns of seizure remission, and relapse: a cohort study. *Lancet* 2011;378:1388-95.