

Nervus vagus stimulatie bij kinderen met farmacotherapie resistente epilepsie van het type Lennox-Gastaut

Klinische resultaten, neuropsychologische effecten, en kosten-effectiviteit

T R E F W O O R D E N

NERVUS VAGUS STIMULATIE (NVS); NEUROPSYCHOLOGISCHE EFFECTEN; BIJWERKINGEN KINDEREN; LENNOX-GASTAUT.

door H.J.M. Majoie, M.W. Berfelo, A.P. Aldenkamp, S.M.A.A. Evers, M.H.G. Rouss, A.G.H. Kessels, A.J.H.A. Ament en W.O. Renier

Samenvatting

Bij 16 kinderen met het syndroom van Lennox-Gastaut werd het effect bestudeerd van nervus vagus stimulatie (NVS) op aanvalsfrequentie, aanvalsernst, kwaliteit van leven en specifieke neuropsychologische functies. Een periode van 6 maanden vóór de implantatie van de stimulator werd vergeleken met een periode van 6 maanden na de ingreep. Resultaten lieten een significante vermindering van de gemiddelde aanvalsfrequentie en aanvalsernst zien ten opzichte van de baseline: 25% van de patiënten tonen een aanvalsreductie van $\geq 50\%$. De gemiddelde reductie in aanvalsfrequentie is 27%. Er treedt een geringe, echter niet-significante, verbetering op in mentaal functioneren, stemming en gedrag. Deze verbeteringen doen zich voor onafhankelijk van de effecten op de aanvalsfrequentie. De bijwerkingen zijn gering en van voorbijgaande aard. (*Ned Tijdschr Neurol 2001;4:315-324*)

Inleiding

Na het cerebrovasculaire accident is epilepsie één van de meest voorkomende neurologische aandoeningen, met een prevalentie van 0,7-0,8% en een incidentie van ongeveer 0,4⁰/₀₀ in de totale populatie van Westerse landen. Ongeveer 20% van deze patiënten kan niet adequaat behandeld worden met anti-epileptische medicatie en komen ook niet in aanmerking voor epilepsie chirurgie. Dit betekent dat er in

Nederland ongeveer 24.000 patiënten zijn met therapieresistente epilepsie; dit aantal neemt jaarlijks toe met 1200.⁹

Uit dierexperimenteel onderzoek is gebleken, dat extracranieële stimulatie van de nervus vagus een desynchroniserend effect heeft op het EEG.^{48,49} Epileptische activiteit daarentegen manifesteert zich op het EEG als hypersynchrone activiteit. Tegen deze achtergrond werd in het begin van de jaren negentig een begin gemaakt met onderzoek naar het effect van extracranieële nervus vagus stimulatie (NVS) bij patiënten met therapieresistente epilepsie. Omdat voor de behandeling een operatieve ingreep nodig is en sommige effecten van stimulatie direct merkbaar zijn (modulatieverandering van de stem, hoesten, prikkelend gevoel in de keel) zijn placebo gecontroleerde studies moeilijk uitvoerbaar.

In zogenaamde placebo gecontroleerde studies werd gebruik gemaakt van een standaardprotocol met twee stimulatie frequenties. Op grond van voorgaand onderzoek werd aangenomen dat het protocol met 'high stimulation' parameters het meest werkzame zou zijn: 30 seconden stimulatie, 5 minuten interval, bij maximale stroomsterkte die nog juist door de patiënt werd getolereerd. De controle groep werd behandeld met zogenaamde 'low stimulation' met veronderstelde geringe of afwezige werking: stimulatieperioden van 30 seconden met 60-180 minuten interval, lagere puls-frequentie en pulsduur, en stroomsterkte juist boven de waarnemingsdrempel. Bij volwassenen met therapieresistente partiële epilepsie blijkt NVS met hoge frequentie een significante aanvalsreductie te veroorzaken.^{6,21,23} De effectiviteit is positief gecorreleerd aan de duur van de behandeling.²¹

De bijwerkingen zijn gering en vormen zelden of nooit aanleiding om de behandeling te stoppen.^{27,21,37,45,48} Onderzoek bij kinderen toont aan dat NVS ook bij hen een gunstig effect heeft op de aanvalsfrequentie.^{28,32}

Parker³⁵ beschrijft de resultaten van NVS bij 16 kinderen met encephalopathische epilepsie. Tien kinderen waren bekend met een Lennox-Gastaut syndroom, vier met ernstige myoclonie epilepsie,

en twee met myoclonie astatische epilepsie. De studie is een voor/na vergelijking met een baseline van 2 maanden en een behandelperiode van 1 jaar. Er was 1 drop-out. Vier van de 15 kinderen (27%) hadden een aanvalsreductie van meer dan 50%, twee hadden meer dan 50% toename van de aanvallen. De mediane reductie van aanvalsfrequentie was 17%. De mediane reductie van aanvalsfrequentie is laag, maar verklaarbaar gelet op de aard van de epilepsie. Alhoewel het placebo effect ook hier niet volledig kan worden uitgesloten, zal ze in deze groep van kinderen een geringe rol spelen. Door Lundgren³⁰ werd een vergelijkbare studie uitgevoerd. Zestien kinderen tussen 4 en 19 jaar werden geëvalueerd gedurende een baseline van 6 maanden en vergeleken met een behandelperiode van 12-24 maanden. Acht kinderen hadden een partiële en acht een generaliseerde epilepsie, waarvan vier het Lennox-Gastaut syndroom. Zes van de zestien kinderen (37%) toonden een aanvalsreductie van 50% of meer, waaronder één van de vier kinderen met een Lennox-Gastaut syndroom. Ben-Menachem⁵ beschrijft de resultaten van een groep patiënten in een prospectieve open lange termijn studie, waarbij een accent ligt op de aanvalsclassificatie. De laatste 3 maanden van NVS worden vergeleken met een baseline van 3 maanden. De follow-up varieerde van 3 tot 64 maanden. Alhoewel wordt aangegeven dat er bij 5 van de 8 patiënten een verbetering optrad, is bij slechts 2 van de 8 sprake van een reductie van 50% of meer. Hornig²⁵ heeft het effect van NVS bestudeerd bij 19 kinderen, waarvan 6 met het Lennox-Gastaut syndroom. De baseline bedroeg 1 maand en de follow-up periode 21-29 maanden. Vijf van de 6 kinderen toonden een aanvalsreductie van meer dan 90%. Op basis van de resultaten van gerandomiseerde placebo gecontroleerde multicenter studies, de EO3 en EO5 studies, erkende de American Food and Drug Administration (FDA) in 1997 NVS als behandelingsmethode voor patiënten met refractaire epilepsie.^{21,23,39} De Cyberonics Vagus Stimulator werd in 1994 in alle lidstaten van de Europese Gemeenschap geregistreerd (CE Marking-NV KEMA).⁴¹ Wereldwijd zijn tot dusver ±5000 patiënten behandeld.⁷ In Nederland is NVS echter nog weinig toegepast. Het Epilepsie centrum Kempenhaeghe in Heeze en de afdeling Neurochirurgie van het Academisch Ziekenhuis Maastricht zijn gestart met een onderzoek naar het therapeutische effect en de bijwerkingen van NVS bij kinderen met het syndroom van Lennox-Gastaut. Een kosteneffectiviteitsanalyse maakt onderdeel uit van deze studie.

Patiëntenpopulatie en onderzoeksbeschrijving

Negentien kinderen met therapieresistente epilepsie, gediagnosticeerd als 'Lennox-like syndrome'^{21,38} zijn geïncludeerd. Deze circumscrippte groep vertoont extreem veel aanvallen met een forse impact op het alledaags leven.

Inclusiecriteria

- Multipole aanvalsvormen passend in het beeld van Lennox-Gastaut
- Epileptische aanvallen die door hun aard en/of frequentie voor de patiënt onacceptabel zijn
- De epileptische aanvallen zijn niet op andere wijze te behandelen, dat wil zeggen:
 - geen of onvoldoende effect van anti-epileptica van eerste en/of tweede keus
 - onacceptabele bijwerkingen bij overigens effectieve werking van anti-epileptica van eerste en/of tweede keus
 - geen mogelijkheden van selectieve chirurgie of callosotomie
- EEG karakteristieken: verstoring van de occipitale activiteit en langzame piekgolven
- Mild tot matig verstandelijke handicap
- Leeftijd 7-18 jaar
- Door ouders ondertekend informed consent

Uitsluitingscriteria

- Snel progressieve neurodegeneratieve aandoeningen
- Slechte algemene conditie waardoor operatie is gecontra-indiceerd
- Ernstig obstructief longlijden, ernstige cardiale ritmestoornissen of ernstig maaglijden worden beschouwd als contra-indicatie voor NVS

Stimulatie parameters

De stimulator (Neurocybernetic prothesis (NCP), Cyberonics Inc., Webster, Texas, USA) wordt onderhuids geïmplant. Alle operaties zijn uitgevoerd door dezelfde neurochirurg. De stimulator wordt daags na de ingreep ingesteld met de volgende parameters: 30 seconden stimuleren afgewisseld door een stimulatie-vrije periode van 3 minuten, pulsbreedte 500 mseconden, output current 0,25 mAmp. In een periode van 10-20 dagen wordt de output current verhoogd in stappen van 0,25 mAmp. Zodra de patiënt door kuchen, hoesten of anderszins aangeeft dat hij de stimulatie voelt, wordt het op-hogen van de output current met één tot twee dagen uitgesteld. Uiteindelijk worden alle kinderen gestimuleerd met een output-current van 1,5-2 mAmp. Wanneer de ouders na de eerste drie maanden niet

tevreden zijn over de effecten van NVS kan gekozen worden voor aanpassing van de stimulatie parameters. Dit heeft bij 11 patiëntjes geresulteerd in stimulatie met rapid cycling in de daarop volgende 3 maanden (7 seconden stimulatie afgewisseld met een stimulatie-vrij interval van 18 seconden). In verband met risico's voor aspiratie³¹ wordt de ouders van kinderen met slikproblemen geadviseerd de stimulator tijdens het eten uit te schakelen met behulp van de bijgeleverde magneet.

Medische uitkomstmaten

Gedurende een periode van zes maanden voorafgaand aan de operatie worden van elke patiënt gegevens verzameld die dienen als baseline. Iedere patiënt is hierdoor zijn eigen controle. Follow-up vindt plaats 6, 12, 18, en 24 maanden na de operatie. De aanvallen worden geclassificeerd volgens de International League Against Epilepsy (ILAE) classificatie (Epilepsia 1981).¹⁵

De verschillende aanvalstypen worden afzonderlijk gescoord. Clustering van meer dan vijf aanvallen wordt genoteerd als serie. Aanvallen die langer duurden dan 15 minuten of aanvallen die recidiveerden in een tijdsbeloop van 30 minuten of meer zonder tussentijds herstel van bewustzijn worden genoteerd als status epilepticus. De absences worden gedurende 1 uur op dezelfde dag van de week en op hetzelfde tijdstip geteld. In de week voorafgaand aan het polikliniek bezoek worden de aanvallen dagelijks gedurende 1 vast uur gescoord. De aanvalsernst wordt gescoord met behulp van de aangepaste Chalfont aanvalsernst schalen zoals beschreven door O'Donoghue.³³ Deze lijsten zijn gevalideerd en eenvoudig te gebruiken. Er wordt naar gestreefd de voorgeschreven anti-epileptica niet te wijzigen.

Neuropsychologische uitkomstmaten

Over de invloed van NVS op neuropsychologische functies is weinig bekend. Recente studies¹³ suggereren een modulerend effect van NVS op het geheugen, onafhankelijk van het effect op de aanvalsfrequentie. Bij gebruik van de meeste anti-epileptica kunnen cognitieve bijwerkingen optreden, met name op het gebied van tempofactoren ('mental slowing') en aandachtsstoornissen.⁴⁶ Ook na epilepsie-chirurgie kunnen cognitieve stoornissen optreden, met name geheugendefecten¹⁶ en kan de kwaliteit van leven zijn verminderd. Doorgaans echter leidt succesvolle behandeling (medicamenteus of chirurgisch) tot een aanzienlijke verbetering van de cognitieve functies en van de kwaliteit van leven.^{17,3}

De mate van verbetering hangt af van een groot aantal factoren, waarvan reductie in aanvalsfrequentie de belangrijkste is.³ Het ligt voor de hand te veronderstellen dat succesvolle behandeling met NVS tot dezelfde effecten kan leiden. Als voornaamste cognitieve indicatoren voor verbetering worden genoemd de aandachtsfuncties, reactiesnelheden, het kortetermijn geheugen en intelligentie. Verbeteringen in het dagelijks leven zijn meer globaal van karakter.² In deze studie worden voor gedrag twee afzonderlijke domeinen gedefinieerd, met name cognitieve functies en kwaliteit van leven. Voor de cognitieve functies worden 5 variabelen geëvalueerd: mentale leeftijd, taalontwikkeling, psychomotorische functies, aandacht en cognitieve stijl. Voor het domein 'kwaliteit van leven' worden functies geëvalueerd, die herkenbaar zijn in het leven van alle dag, zoals: stemming, zelfredzaamheid, gedrag, aan- of afwezigheid van pervasieve ontwikkelingsstoornissen (PDD). Dit laatste wordt geanalyseerd, omdat pervasieve ontwikkelingsstoornissen als co-morbiditeit bij patiënten met het syndroom van Lennox-Gastaut is beschreven.⁴⁴ De resultaten worden tweezijdig getoetst, aangezien enerzijds bijwerkingen, anderzijds therapiegerelateerde verbeteringen kunnen optreden.

Kosten-effectiviteit

Kosten kunnen worden onderscheiden in directe en indirecte kosten. Directe kosten zijn rechtstreeks gerelateerd aan de ziekte of stoornis: in geval van epilepsie zijn bijvoorbeeld de kosten van ziekenhuisopnames, geneesmiddelen, maar ook de kosten van ambulancevervoer relevant.³⁶ De directe kosten zijn verder onder te verdelen in directe kosten *binnen* de gezondheidszorg (onder andere geneesmiddelen, verpleegdagen en bezoek aan verschillende zorgaanbieders) en directe kosten *buiten* de gezondheidszorg (uitgaven van patiënten en familie voor informele zorg, reiskosten en hulpmiddelen).^{8,26,29} Indirecte kosten worden gedefinieerd als verlies van arbeidsproductiviteit door de ziekte, stoornis of beperking (verloren werkdagen binnen- of buitenshuis, vermindering van productiviteit door de ziekte of verlies van productiviteit door vroegtijdige dood). Om kosten te meten is binnen het onderzoek gebruik gemaakt van een kostendagboek.²² Dit resulteert in een overzicht van volumina; bijvoorbeeld aantal consulten huisarts, aantal opnames ziekenhuis, aantal uren gezinshulp etc. Om deze volumina te vertalen in kosten is gebruik gemaakt van de Nederlandse kostenhandleiding voor economische evaluaties in de gezondheidszorg,³⁴ tarieven van het

Tabel 1. Demografische en klinische karakteristieken van de studiegroep.

ID	m/v	Leeftijd bij inclusie (jr.)	Leeftijd debuit epilepsie (jr.)	Mentale leeftijd bij inclusie (jr.)	Syndroom	Etiologie	Aanvalstypen**	MRI aanvalsfrequentie na 6 mnd stimulatie (%)	Reductie bij
1	m	7,9	1,5	1	Lennox Gastaut	Perinatale anoxie	1b/2a/2b/2e/2d	Hemiatrofia dextra en verhoogde signaal intensiteit re hippocampus	<30
2	m	9,4	6	2	Doose	Atypische koortskonvulsies (anamnestisch tevens 1a/2b/2c)	1b/1c	Geen afwijkingen	>50
3	m	7,4	1,3	2,5	Doose	Perinatale anoxie (geforceerde partus- geen harttonen- meconiumhoudend vruchtwater)/ vader-epilepsie	2a/2f	Geen afwijkingen	Toename
4	v	7,3	1,2	1	Lennox Gastaut	Onbekend	2a/2b/2d	Geen afwijkingen	>30
5	m	11,3	1,6	0,17	Lennox Gastaut	Virale meningo encephalitis	2a/2d/2e	li>re verhoogde signaal intensiteit corticaal/subcorticaal; dilatatie ventrikels	Onveranderd
6	v	13,1	3	2,6	Lennox Gastaut	Dubbele cortex syndroom	1b/2f/2d	Dubbele cortex syndroom	>30
7	m	5,9	0,02	0,1	Lennox Gastaut	Perinatale anoxie telbaar)	2d (2a en 2b-niet en gliose (max in vertex regio en occip.))	Periventriculair en corticaal weefsel verlies	<30
8	m	11,9	0	0,2	Lennox Gastaut	Onbekend	2a/2b/2e/2d sulci	Weefselverlies (ook cerebellair) en wijde	Onveranderd
9	m	15,1	1,3	2,2	Lennox Gastaut	Onbekend	2b/2e/2d	Geen afwijkingen	>30
10	m	14,9	8	0,2	Lennox Gastaut	Onbekend	2a/2e/2d	Geen afwijkingen	>30
11	m	12,8	3	14,4	Myoclonie absence epilepsie	Onbekend tevens 2f)	2a (anamnestisch	Geen afwijkingen	>50
12	m	18,8	4,3	0,1	Lennox Gastaut	Onbekend	2a/2e temporaalhoorn, verder gb	Enig weefselverlies linker	Onveranderd
13	m	7,7	0	0,1	Lennox Gastaut	Microcephalie	2a/2b/2d stof occ. li+re en grijze stof li+re parietaal, versmald corpus callosum dorsaal. Microcephalie	Verminderde hoeveelheid grijze en witte	>30
14	m	13,8	2,7	2	Lennox Gastaut	Perinatale anoxie en koortsstuip	1b/2b/2e/2d	Parieto occipitaal witte stof verlies	>50
15	v	11	3	7,6	Doose	Onbekend/ familie anamnese belast	1b/2a/2b/2e	Geen afwijkingen	>90
16*	m	8,5	4	7,6	Lennox Gastaut	Onbekend	2a/2e/2f	Geen afwijkingen	<30

* Patiënt nummer 16 werd aanvankelijk gediagnosticeerd als het syndroom van Doose, echter laatste jaren evolutie naar Lennox Gastaut syndroom

** Codering op basis van ILAE classificatie

Centraal Orgaan Tarieven Gezondheidszorg,^{10,11} het Centraal Bureau voor de Statistiek (2000),¹² opgaven van instellingen en eigen berekeningen.

Effecten worden gemeten door gebruik te maken van een aanvalsdagboek en een kwaliteit van leven vragenlijst. Kwaliteit van leven is een breed begrip dat aangeeft hoe patiënten hun eigen gezondheidstoestand ervaren.²⁰ Voor de meting van de kwaliteit van leven wordt gebruik gemaakt van een schriftelijke vragenlijst, de TNO-AZL Children's Quality of Life questionnaire (TAPQOL).⁴² De TAPQOL bestaat uit 12 onderdelen: slaap, eetlust, longen, maag, huid, motorisch functioneren, sociaal functioneren, probleemgedrag, communicatie, angst, goede bui en levendigheid. De TAPQOL-vragenlijst is ongeveer 4 maanden na de implantatie van de nervus vagus stimulator opgestuurd naar de ouders van dertien kinderen (ontwikkelingsniveau 14,5 maanden). De drie overige kinderen kwamen door hun hogere ontwikkelingsniveau niet in aanmerking voor de TAPQOL-vragenlijst. De vragenlijst werd ingevuld voor de follow-up periode en retrospectief voor de pre-operatieve baseline periode. Om de aanvallen te registreren hielden de ouders van de kinderen gedurende het hele onderzoek een aanvalsdagboek bij. De verschillen tussen de pre- en postoperatieve periode zijn niet-parametrisch getoetst omdat de betreffende gegevens niet normaal verdeeld zijn.

Resultaten

De studie kan gekarakteriseerd worden als een prospectieve longitudinale observationele cohort analyse. Van de negentien patiëntjes die zijn geïncludeerd hebben inmiddels zestien een follow-up van zes tot twaalf maanden (*Tabel 1*). De kinderen gebruiken minimaal 1 en maximaal 3 anti-epileptica. De anti-epileptica zijn in de eerste periode van 6 maanden postoperatief niet essentieel gewijzigd. Twee kinderen vormen hierop een uitzondering. Bij hen is respectievelijk valproaat gestaakt (dagdosis 450 mg) in verband met eetproblemen en lamotrigine (dagdosis 50 mg) in verband met gedragsproblemen.

Medische uitkomstmaten

Eén patiënt is aanvalsvrij, drie patiënten tonen een aanvalsreductie van 50% of meer, vijf patiënten een aanvalsreductie van 30% of meer, drie patiënten een aanvalsreductie van minder dan 30%, bij drie patiënten is geen verandering waargenomen en bij één patiënt is het aantal aanvallen toegenomen tijdens NVS.

Voor de berekening van de aanvalsfrequentie is aangenomen dat alle aanvalsclassificaties aan elkaar gelijk zijn en worden deze bij elkaar opgeteld. In totaal heeft de onderzoeksgroep een aanvalsfrequentie van 3.906 per maand tijdens de baseline periode, 3.049 per maand in de eerste periode van 3 maanden en 3.294 per maand in de tweede periode van 3 maanden. Hoewel de indruk wordt gewekt dat de eerste 3 maanden gunstiger verlopen dan de tweede periode van 3 maanden, is het verschil tussen deze twee periodes niet significant. Wel is er een significant verschil tussen de aanvalsfrequentie van de gehele groep tijdens de baselineperiode vergeleken met de totale postoperatieve periode (maandgemiddelde pre-operatief 3.904, postoperatief 3.172) (*Wilcoxon*, $p=0,005$). De afname van aanvalsfrequentie per patiënt is gemiddeld 27%. De gemiddelde aanvalsernst tijdens de baselineperiode is 9,9, in de post-operatieve periode 8,3 (*Wilcoxon*, $p=0,02$). De aanvalsfrequentie per aanvalsclassificatie is weergegeven in *Figuur 1* en *Tabel 2*, op pagina 320. Hoewel sommige aanvalstypen beter lijken te reageren dan anderen is het aantal patiënten per groep te klein om hieraan conclusies te kunnen verbinden. In de tweede periode van 3 maanden is bij elf kinderen 'rapid cycling' toegepast omdat de ouders niet tevreden waren met het bereikte resultaat. Dit is dus een selectie van minder goed reagerende patiëntjes. Rapid cycling heeft bij deze groep geen verdere verbetering gebracht. Bij de overige vijf kinderen zijn de stimulatie parameters niet gewijzigd.

Bijwerkingen

Vijf kinderen hadden last van een vreemd gevoel in de keel. Dit werd omschreven als een tintelend gevoel bij de ene en een krop gevoel bij de andere. Zes patiëntjes hadden hoestbuien. Deze klachten deden zich alleen voor op momenten dat de stimulator geactiveerd was en verdwenen na de eerste week. Bij vijf patiëntjes was er sprake van heesheid tijdens stimulatie, dit verdween na twee maanden.

Complicaties

Er hebben zich noch door de chirurgische ingreep, noch door de stimulatie zelf complicaties voorgedaan.

Neuropsychologische uitkomstmaten

Bij evaluatie van neuropsychologische functies blijkt sprake van een niet-significante verbetering in mentale leeftijd van 2,9 maanden. Ook de scores voor andere cognitieve variabelen laten een geringe, statistisch niet significante, verbetering zien ten op-

Tabel 2. Overzicht aanvalsreductie per aanvalstype (een patiënt kan meerdere aanvalstypen tonen).

Aanvalstype	Omschrijving	Patiënten met betreffende aanvalstype (n)	Baseline: aanvallen per aanvalstype (n)	Post-operatief: aanvallen per aanvalstype (n)	Aantal patiënten met aanvalsreductie van:				
					0%	>25%	>50%	>75%	100%
1B	Complex partiële aanvallen	5	65	33	2		2		1
1C	Secundair gegeneraliseerd	1	58	19			1		
2A	(Atypische)absences	10	1306	989	3	3	2	1	1
2B	Myoclonie aanvallen	7	579	336	1	2		3	1
2E	Tonicoclonische aanvallen	9	138	134	5	2			2
2F	Atone valaanvallen	3	457	374	2		1		
2D	Tonische valaanvallen	10	1304	1286	6	2	1		1

zichte van de baseline. Met betrekking tot de kwaliteit van leven tonen drie van de vier variabelen een verbetering, deze zijn eveneens gering en niet statistisch significant.

De patiënten zijn vervolgens in 3 groepen verdeeld (zie Tabel 3, op pagina 322):

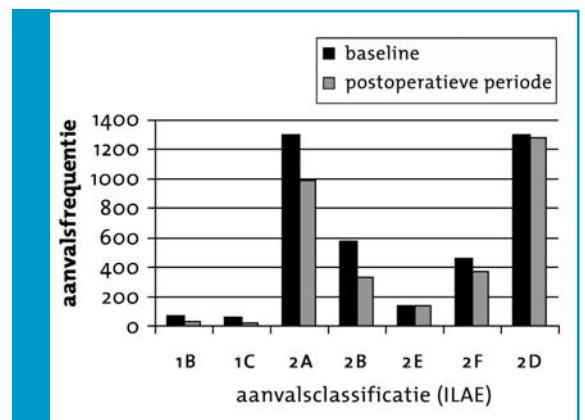
- groep 1 met aanvalsreductie >50%
- groep 2 met aanvalsreductie <50%
- groep 3 onveranderd

Per groep is gekeken naar de afzonderlijke prestaties met betrekking tot cognitieve functies en kwaliteit van leven scores. Groep 1 met de grootste afname in aanvalsfrequentie scoort het hoogst ten aanzien van mentaal functioneren zoals bepaald in de baseline periode. De subgroep analyse laat verder een significant verschil zien voor de mentale leeftijd ($p=0,05$). Er wordt een matige verbetering gezien in groep 1 met de hoogste aanvalsreductie en geen verbetering in groep 2 met matige aanvalsreductie. Echter, groep 3 die geen verandering in aanvalsfrequentie laat zien toont de grootste toename in mentale leeftijd. De resultaten van de subgroep analyse van 'kwaliteit van leven' zijn moeilijker te interpreteren. Groep 3 laat de grootste verbetering in zelfredzaamheid zien, groep 1 laat de grootste toename van scores voor stemming zien. Voor de gedragsstoornissen ligt het accent van verbetering in groep 1 en voor verbetering van pervasieve ontwikkelingsstoornissen in groep 3.

Kosten-effectiviteit

In totaal zijn 187 (97,4%) kostendagboeken ontvangen en verwerkt in een database. De behandeling met NVS zorgt voor een extra kostenpost van gemiddeld Fl 28.702,- per patiënt. Dit bedrag is onder andere opgebouwd uit kosten van onderzoeken zoals MRI-scan onder narcose, laboratorium onderzoek, functie-onderzoek (EEG, ECG), neuropsychologisch onderzoek, opname in het ziekenhuis, de operatie en de stimulator zelf.

Tabel 4, op pagina 323, laat zien dat de directe gezondheidszorg kosten en de indirecte kosten in



Figuur 1. Reductie aanvalsfrequentie per aanvalstype (absolute aantallen).

Tabel 3. Verschil tussen baseline en post-operatieve periode voor subgroepen gebaseerd op behandelingseffect.

	Groep 1 > 50% reductie van aanvals- frequentie		Groep 2 < 50% reductie van aanvals- frequentie		Groep 3 Geen reductie in aanvalsfrequentie of toename aanvalsfrequentie		p-waarde
	Baseline	Eindpunt	Baseline	Eindpunt	Baseline	Eindpunt	
Cognitieve scores:							
Mentale leeftijd (maanden)	76	80,3	13,3	12,0	29	38,5	0,05
Kwaliteit van leven scores:							
Zelfredzaamheid (SRZ-score)	5,4	4,4	13,3	12,0	3,3	3,6	0,58
Gedrag (SGZ-score)	6,8	7,8	6,8	7,2	6,3	6,0	0,48
PDD-karakteristieken (AVZ-R-score)	4,5	3,5	6,3	5,7	5,3	6,6	0,74
Stemming (TVZ-score)	6,5	8,0	5,8	6,3	3,7	4,4	0,32

de 6 maanden voor operatie niet significant verschillen van overeenkomende kosten in de 6 maanden na operatie. Significante verschillen worden wel gevonden met betrekking tot de directe kosten buiten de gezondheidszorg, deze zijn in de post-operatieve periode significant lager dan preoperatief ($p=0,003$). Onder deze kostenpost vallen de uitgaven, die door patiënten en familie zelf worden betaald, zoals reiskosten, kosten van therapeutische vrijetijdsbesteding, gezinszorg, wijkverpleging en kosten voor hulpmiddelen. Ook de kosten voor ergotherapie zijn postoperatief significant lager dan preoperatief ($p=0,04$). De indirecte kosten worden postoperatief ook minder, het aantal dagen dat de kinderen verminderd functioneren neemt duidelijk af ($p=0,04$). In de 6 maanden postoperatief wordt Fl 6.338,- bespaard vergeleken met de 6 maanden preoperatief. De gemiddelde kosten van NVS bedragen Fl 28.702,- gulden. Extrapolerend betekent dit dat de kosten na ongeveer 2,3 jaar zijn gecompenseerd door gerealiseerde besparingen. De batterijen van de puls-generator hebben een levensduur van ± 5 jaar; na die periode moet de generator worden vervangen hetgeen ongeveer dezelfde kosten met zich meebrengt.

Kwaliteit van leven

De kwaliteit van leven vragenlijsten (TAPQOL) van 13 kinderen zijn ingevuld voor de postoperatieve

periode en van 12 voor de preoperatieve periode. Alleen het domein angst is postoperatief significant verminderd in vergelijking met preoperatief ($p=0,018$).

Discussie

De positieve effecten van NVS zijn aangetoond in de dubbelblind gecontroleerde studies EO3 (114 patiënten) en EO5 (199 patiënten).^{6,23} Het aantal patiënten in onze studie met een aanvalsreductie van 50% of meer (25%) is vergelijkbaar met het resultaat van de EO3 en EO5 studie (23 resp. 31%). De gemiddelde aanvalsreductie in deze studie is 27%. De EO3 en EO5 studies geven een gemiddelde aanvalsreductie van 24 resp. 28% per patiënt aan. De EO3 en EO5 studies hebben echter betrekking op groepen patiënten met refractaire epilepsie, in leeftijd variërend van 13-60 jaar, met zes of meer partiële aanvallen per maand en niet meer dan drie anti-epileptica. Slechts 10% is jonger dan 20 jaar.^{28,32} De prognose van de kinderen in deze studie is duidelijk slechter.^{1,38} De resultaten zijn echter van dezelfde orde van grootte.

In deze studie bedraagt de gemiddelde aanvalsreductie in de Lennox-Gastaut-subgroep per patiënt 24%. Dit resultaat verschilt niet met de resultaten van andere studies naar de effecten van NVS bij kinderen met het syndroom van Lennox-Gastaut.^{25,30,35,5} De

Tabel 4. Kosten 6 maanden vóór en 6 maanden ná operatie.

Kosten (in guldens)	Voor	Na	p	NVS
Directe gezondheidszorgkosten	38.239	35.380	0,398	
Directe kosten buiten de gezondheidszorg	6.704	3.959	0,003	
Totale directe kosten	44.524	39.092	0,321	
Indirecte kosten	2.877	1.971	0,101	
Totale kosten direct+indirect	47.401	41.063	0,378	
Kosten NVS				28.702

p = significantie-niveau (Wilcoxon rangtekentoets)

gemiddelde aanvalsreductie per patiënt ligt bij deze studies tussen de 20 en 30% en één op de vier patiëntjes laat een aanvalsreductie van 50% of meer zien. De studie van Hornig²⁵ levert een afwijkend beeld op: vijf van de zes kinderen met het Lennox-Gastaut syndroom toonden een aanvalsreductie van meer dan 90%. Met de gegevens uit de publicatie valt dit ongebruikelijk goede resultaat niet te verklaren. Hooguit kan worden opgemerkt dat de baseline van één maand mogelijk te kort is om een representatieve indruk te krijgen van de situatie vóór NVS. De vergelijking van de gemiddelde baseline scores en post-operatieve scores laat zien dat op vrijwel elk gebied van functioneren en welbevinden sprake is van verbetering, echter niet op statistisch significant niveau. Een verklaring hiervoor zou kunnen zijn dat de patiënten op zeer laag niveau functioneren waardoor testafname en testinterpretatie worden bemoeilijkt. Ook is het mogelijk dat de post-operatieve evaluatieperiode van 6 maanden te kort is geweest, uit de literatuur blijkt immers dat de effecten van NVS positief gecorreleerd zijn aan de duur van de behandeling.²¹ De analyse, waarbij de totale groep van zestien patiëntjes in drie groepen is verdeeld op basis van het percentage aanvalsreductie, laat opvallende trends zien. De groep met de hoogste aanvalsreductie (>50%) functioneert over het algemeen op het hoogste niveau. De groep waarin geen aanvalsreductie is vastgesteld, laat een cognitieve verbetering zien die kwantitatief groter is dan de verbetering in de groep die een aanvalsreductie heeft van >50%. Dit komt overeen met literatuurgegevens, die tonen dat NVS aanvalsreductie én verbetering in functioneren en welbevinden teweeg kan brengen^{30,19}, terwijl deze verbeteringen zijn overigens onafhankelijk van veranderingen in aanvalsfrequentie.^{35,24}

Conclusies

De huidige studie sluit aan bij de bestaande literatuur en toont dat NVS bij een beperkt aantal kinderen met ernstige epilepsie een gunstig effect heeft op de aanvalsfrequentie en het dagelijks functioneren. Dit effect is vergelijkbaar met het effect van anti-epileptische medicatie die nieuw op de markt wordt gebracht. Uit de kosten-effectiviteitsanalyse blijkt dat in de 6 maanden postoperatief Fl 6.338,- wordt bespaard, vergeleken met de 6 maanden preoperatief; extrapolierend is de pay-back periode van de uitgaven voor NVS dan 2,3 jaar. De batterijen van de puls-generator hebben een levensduur van ± 5 jaar. Na die periode moet de generator worden vervangen, hetgeen ongeveer dezelfde kosten met zich mee brengt. In economisch opzicht is NVS dus een aantrekkelijke optie voor behandeling van therapie-resistente epilepsie.

De onderzoeksgroepen zijn echter klein en de studies zijn niet placebo gecontroleerd. Verdere evaluatie van deze behandelmethodede door gecontroleerde studies met grotere patiënten populaties is wenselijk, waarbij met name aandacht besteed dient te worden aan het profiel van de responders.

Referenties

1. Aicardi J. Lennox-Gastaut syndrome. In: Aicardi J. editor. *Epilepsy in children 2nd edition*. New York: Raven press, 1994:44-66.
2. Aldenkamp AP, Vermeulen J, Alpherts WC, Overweg J, Van Parijs JA, Verhoeff NP. Validity of computerized testing: patient dysfunction and complaints versus measured changes. In: Dodson WE & Kinsbourne M, *Assessment of cognitive function*, New York: Demos, 1991:51-68.
3. Baker GA, Smith DF, Dewey M, Morrow J, Crauford PM,

De klinische effectiviteit van nervus vagus stimulatie (NVS) bij patiënten met farmacotherapie resistente epilepsie is beperkt. Het profiel van responders is niet bekend. Om deze redenen is het niet zinvol om NVS aan te bieden aan iedere willekeurige patiënt met farmacotherapie resistente epilepsie. Nader onderzoek is aangewezen waarbij met name aandacht moet worden besteed aan het profiel van de responders.

- Chadwick DW. *The development of a seizure severity scale as an outcome measure in epilepsy.* *Epilepsy Research*, 1991;8:245-51.
4. Begley CE, Annegers JF, Lairson DR, Reynolds TF, Hauser WA. *Cost of epilepsy in the United States: a model based on incidence and prognosis.* *Epilepsia* 1994;35:1230-43.
 5. Ben-Menachem E, Hellström K, Waldton C, Augustinsson LE. *Evaluation of refractory epilepsy treated with vagus nerve stimulation for up to 5 years.* *Neurology* 1999;52:1265-7.
 6. Ben-Menachem E, Manon-Espaillet R, Ristanovic RK, Wilder BJ, Stefan H, Mirza W, Tarver WB, Wernicke JF. *Vagus nerve stimulation for treatment of partial seizures: 1. A controlled study of effect on seizures.* *Epilepsia* 1994;35:616-26.
 7. Binnie CD. *Vagus nerve stimulation for epilepsy: a review.* *Seizure* 2000;9:161-9.
 8. Bleichrodt H, Koopmanschap M. *Economische evaluatie.* In Lapré R. & Rutten F. (Red.), *Algemene economie van de gezondheidszorg.* Maarssen: Elsevier/Tijdstroom, 1999:252-69.
 9. Brekelmans G.J. *Clinical neurophysiology in the presurgical evaluation of patients with intractable epilepsy [Thesis].* Universiteit Utrecht, 1999.
 10. *Centraal Orgaan Tarieven Gezondheidszorg. Tarieven voor instellingen.* Utrecht, 1999.
 11. *Centraal Orgaan Tarieven Gezondheidszorg. Tariefboek medisch specialisten.* Utrecht 2000.
 12. *Centraal Bureau voor de Statistiek. Sociaaleconomische maandstatistiek.* 's-Gravenhage: Staatsuitgeverij/CBS-Publikaties, 2000.
 13. Clark KB, Naritoku DK, Smith DC, Browning RA. *Enhanced recognition memory following vagus nerve stimulation in human subjects.* *Nature neuroscience* 1999;2:94-8.
 14. Cockerell OC, Hari YM, Sander JW, Shouvon SD. *The cost of epilepsy in the United Kingdom: an estimation based on the results of two population-based studies.* *Epilepsy Res* 1994;18:249-60.
 15. *Commission on classification and terminology of the International League Against Epilepsy. Proposal for revised clinical and electroencephalographic classification of epileptic seizures.* *Epilepsia* 1981;22:489-501.
 16. Dodrill CB. *Commentary: Psychological evaluation.* In: J. Engel (ed.), *Surgical treatment of the epilepsies*, pp 197-202. Raven Press, New York, 1987.
 17. Dodrill CB, Batzel LW, Queisser HR, Temkin NR. *An objective method for the assessment of psychological and social problems among epileptics.* *Epilepsia*, 1980;21:123-35.
 18. Dodrill CB, Beier R, Kasparick M, Tacke I, Tacke U, Tan SY. *Psychosocial problems in adults with epilepsy: comparison of findings from four countries.* *Epilepsia* 1984;25:176-83.
 19. Dodrill CB, Morris G. *Vagus nerve stimulation: a simultaneous consideration of stimulation level and seizure relief reveals improvement in quality of life.* *Epilepsia* 1999;40:97-8.
 20. Essink-Bot M L, Haas de JCJM. *Kwaliteit van leven in medisch onderzoek: een inleiding.* Amsterdam: Amsterdam University Press, 1996.
 21. George R, Salinsky M, Kuzniecky R, Rosenfeld W, Bergen D, Tarver WB, Wernicke JF. *Vagus nerve stimulation for treatment of partial seizures: 3. Long term follow-up on first 67 patients exiting a controlled study.* *Epilepsia* 1994;35:637-43.
 22. Goossens MEJB. *Economic evaluation of cognitive behavioral rehabilitation of chronic musculoskeletal pain [Thesis].* Universiteit Maastricht, 1999.
 23. Handforth A, DeGiorgio CM, Schachter SC, Uthman BM, Naritoku DK, Tecoma ES, Henry TR, Collins SD, Vaughn BV, Gilmartin RC, Labar DR, Morris GL 3rd, Salinsky MC, Osorio I, Ristanovic RK, Labiner DM, Jones JC, Murphy JV, Ney GC, Wheless JW. *Vagus nerve stimulation therapy for partial-onset seizures: a randomized active-control trial.* *Neurology* 1998;51:48-55.
 24. Hendriks M, Sonnen AEH. *Nervus vagus stimulatie (Deel 3). Resultaten van nervus vagus stimulatie op het cognitief functioneren.* *Epilepsie Bulletin* 1996;25:31-3.
 25. Hornig GW, Murphy JV, Schallert G, Tilton C. *Left vagus nerve stimulation in children with refractory epilepsy: an update.* *South Med J* 1997;90:484-8.
 26. van Hout B, Gagnon D, Souëtre E, Ried S, Remy C, Baker G, Genton P, Vespignani H, McNulty P. *Relationship between seizure frequency and costs and quality of life of outpatients with partial epilepsy in France, Germany, and the United Kingdom.* *Epilepsia* 1997;38:1221-6.
 27. Lötvall J, Lunde H, Augustinsson LE, Hedner T, Svedmir N, Ben-Menachem E. *Airway effects of direct left-sided cervical vagal stimulation in patients with complex partial seizures.* *Epilepsy Research* 1994;18:149-54.
 28. Labar D. *Vagus nerve stimulation for intractable epilepsy in children.* *Developmental Medicine and Child Neurology* 2000;42:496-9.

29. Luce, B. R., Elixhauser, A. Estimating costs in the economic evaluation of medical technologies. *Int J Technol Assess Health Care* 1990;1:57-77.
30. Lundgren J, Amark P, Blennow G, Stromblad LG, Wallstedt L. Vagus nerve stimulation in 16 children with refractory epilepsy. *Epilepsia* 1998;39:809-13.
31. Lundgren J, Ekberg O, Olsson R. Aspiration: a potential complication to vagus nerve stimulation. *Epilepsia* 1998;39:998-1000.
32. Murphy JV. Left vagal nerve stimulation in children with medically refractory epilepsy. *J Pediatr* 1999;134:563-6.
33. O'Donoghue MF, Duncan JS, Sander JWAS. The national hospital seizure severity scale: a further development of the Chalfont seizure severity scale. *Epilepsia* 1996;37:563-71.
34. Oostenbrink JB, Koopmanschap MA, Rutten FFH. Handleiding voor kostenonderzoek, methoden en richtlijn-prijzen voor economische evaluaties in de gezondheidszorg. Amstelveen: College voor zorgvoorzieningen, 2000.
35. Parker APJ, Polkey CE, Binnie CD, Madigan NP, Ferrie CD, Robinson LA. Vagal Nerve Stimulation in Epileptic Encephalopathies. *Pediatrics* 1999;103:778-821.
36. Polder JJ, Meerding WJ, Koopmanschap MA, Bonneux L, van der Maas PJ. Kosten van ziekten in Nederland. Instituut Maatschappelijke Gezondheidszorg Rotterdam, 1998.
37. Ramsay RE, Uthman BM, Augustinsson LE, Upton AR, Nariotoku D, Willis J, Freig T, Barolat G, Wernicke JF. Vagus nerve stimulation for treatment of partial seizures: 2. Safety, side effects, and tolerability. First International Vagus Nerve Stimulation Study Group. *Epilepsia* 1994;35:627-36.
38. Renier WO. The malignant epilepsies of childhood and adolescence. In: Aldenkamp AP, Renier WO, Dreifuss FE, Suurmeijer TPBM, editors. *Epilepsy in children and adolescents*. New York: CRC press, 1995;43-58.
39. Schachter SC, Saper CB. Vagus nerve stimulation. *Epilepsia* 1998;39:677-86.
40. Sonnen AEH, Scholtes FBJ. Nervus Vagus Stimulatie (Deel II): Resultaten van nervus vagus stimulatie als behandeling van epilepsie bij de mens. *Epilepsie bulletin* 1996;24:76-82.
41. Sonnen AEH. Nervus Vagus Stimulatie (Deel I): Fysiologische aspecten en mechanisme van het anti-epileptisch effect bij dier en mens. *Epilepsie bulletin* 1996;24:50-5.
42. Theunissen NCM. Health related quality of life in children [Thesis]. Universiteit Leiden, 1999.
43. Torrance GW, Siegel JE, Luce BR. Framing and designing the cost-effectiveness analysis. In Gold M.R., Siegel JE, Russell LB, Weinstein MC (Eds.). *Cost-effectiveness in health and medicine*. New York/Oxford: Oxford University Press, 1996;49-54.
44. Trevathan E, Murphy CC, Yeargin-Allsop M. Prevalence and descriptive epidemiology of Lennox-Gastaut syndrome among Atlanta children. *Epilepsia* 1997;38:1283-8.
45. Uthman BM, Wilder BJ, Hammond EJ, Reid SA. Efficacy and safety of vagus nerve stimulation in patients with complex partial seizures. *Epilepsia* 1990;31:S44-50.
46. Vermeulen J, Aldenkamp AP. Cognitive side-effects of chronic antiepileptic drug treatment: a review of 25 years of research. *Epilepsy Research*, 1995;22:66-95.
47. Vonck K, Boon P, D'Have M, Vandekerckhove T, Thiery E, Achten E, de Reuck J. Nervus vagus stimulatie is een doeltreffende therapie voor patiënten met refractaire epilepsie. *Ned Tijdschr Epileptologie* 2000;1:23-9.
48. Zabara J. Inhibition of experimental seizures in canines by repetitive vagal stimulation. *Epilepsia* 1992;33:1005-12.
49. Zanchetti A, Wang SC, Moruzzi G. The effect of vagal stimulation on the EEG pattern of the cat. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1952;4:357-461.

Correspondentie-adres auteurs:

Mw. Dr. H.J.M. Majoie, neuroloog

Epilepsie Centrum Kempenhaeghe, Heeze

Dr. M.W. Berfelo, neurochirurg

Academisch Ziekenhuis Maastricht

Prof. Dr. A.P. Aldenkamp, neuropsycholoog

Epilepsie Centrum Kempenhaeghe, Heeze

Mw. S.M.A.A. Evers

Beleid Economie en Organisatie van Zorg, Universiteit Maastricht

M.H.G. Rouss, gezondheidswetenschapper

Zilveren Kruis/Achmea; voormalig student

Beleid en Beheer, Faculteit Gezondheidswetenschappen, Universiteit Maastricht

Ir. A.G.H. Kessels, methodoloog

KEMTA, Onderzoeksgroep staf bureau,

Academisch Ziekenhuis Maastricht

Dr. A.J.H.A. Ament

Beleid Economie en Organisatie van Zorg, Universiteit Maastricht

Prof. Dr. W.O. Renier, neuroloog/ kinderneuroloog

Universitair Medisch Centrum

St. Radboud Nijmegen

Correspondentie gaarne richten aan:

Mw. Dr. H.J.M. Majoie, neuroloog

Epilepsie centrum Kempenhaeghe

Postbus 61

5590 AB Heeze

E-mail: majoiem@kempenhaeghe.nl