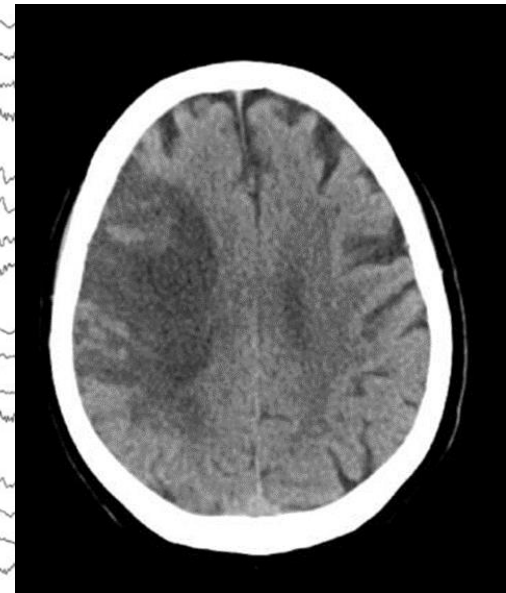
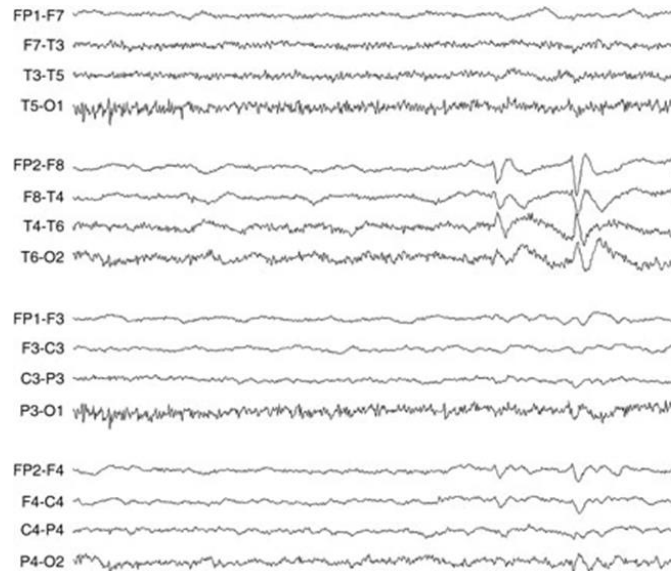


A decorative icon consisting of four small squares arranged in a 2x2 grid. The top-left square is red, the top-right is blue, the bottom-left is green, and the bottom-right is dark blue.

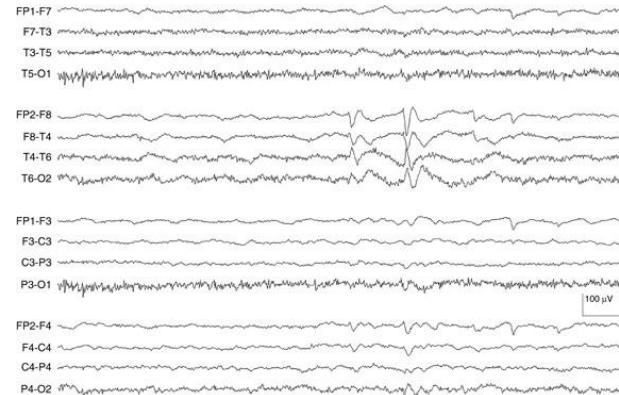
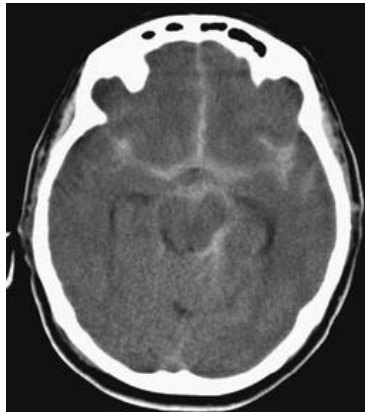
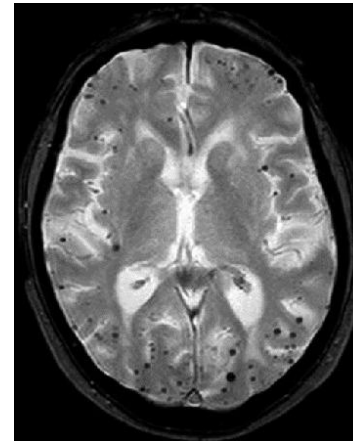
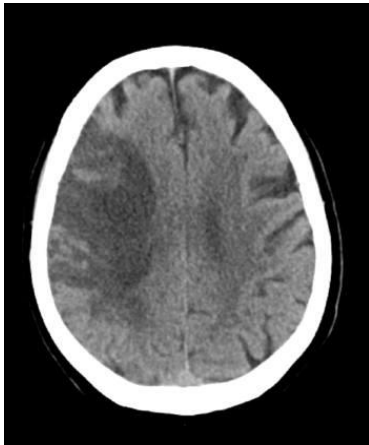
# Epilepsie na een beroerte

Julia van Tuijl  
20 januari 2023





# Vasculaire afwijkingen & epilepsie





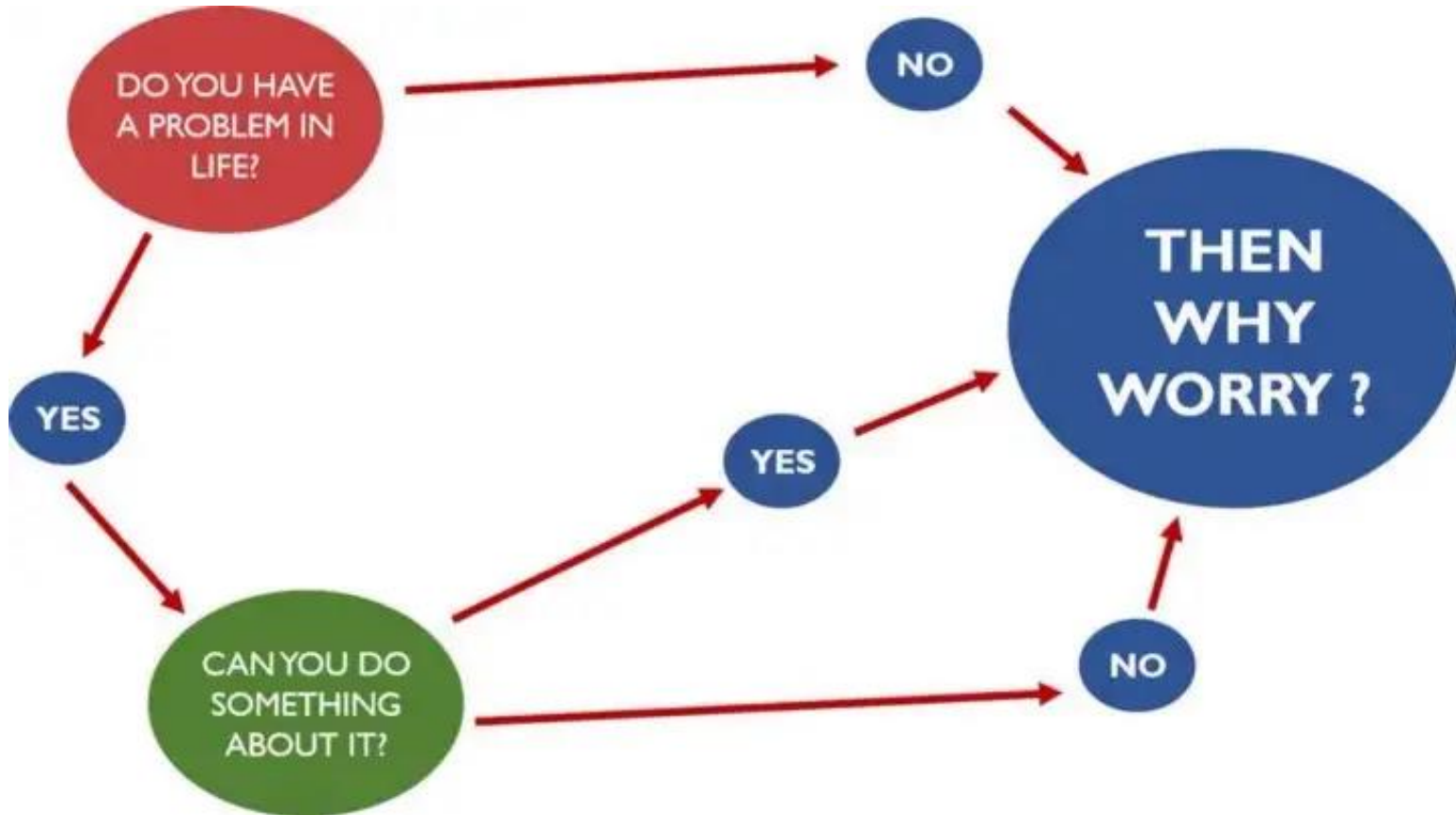
# Richtlijn epilepsie

Epilepsie: een ziekte van de hersenen gedefinieerd door één van onderstaande condities

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



# Is poststroke epilepsy a problem?





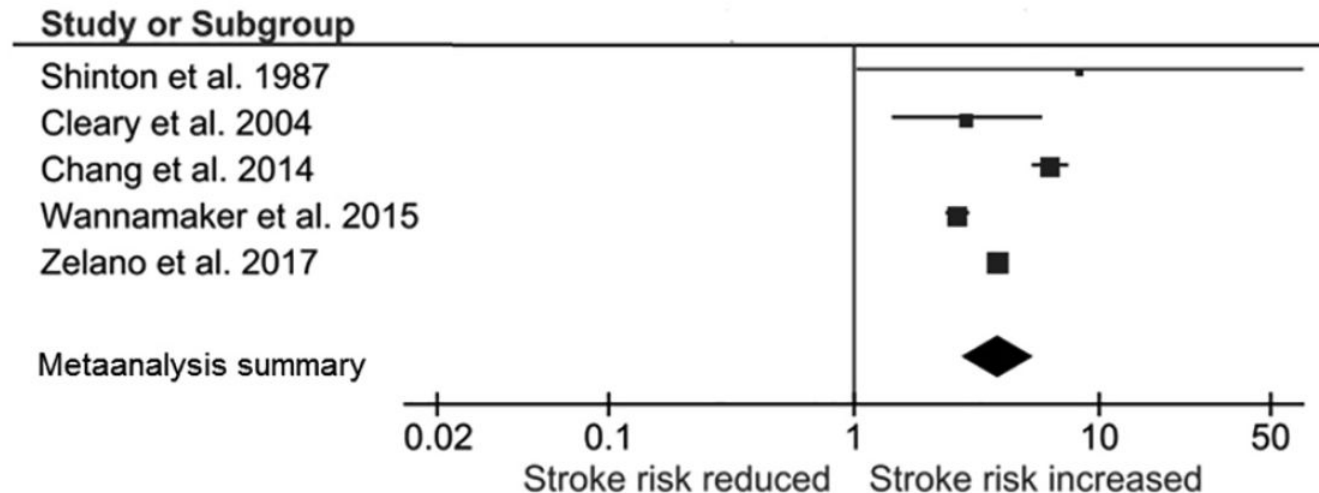
# Patiëntenperspectief

- *“Dit wil ik nooit meer meemaken”*
- *“Iedere keer als ik een aanval heb doorgemaakt moet ik daar weken van herstellen”*
- *“Mijn vrouw durft mij niet meer alleen te laten”*
- *“Niemand heeft mij gezegd dat ik epilepsie kon krijgen”*



# Komt het vaak voor?

- >60<sup>e</sup> heeft epilepsie m.n. vasculaire oorzaak
- Na eerste epileptische aanval hoger risico op TIA of herseninfarct





# Voorspellen van epilepsie

- Verschillende predictie maten
  - SeLECT score (bij herseninfarct)
  - CAVE score (bij ICH)



<b>SeLECT score</b>	
<b>Severity of stroke</b>	
NIHSS $\leq 3$	0
NIHSS 4-10	1
NIHSS $\geq 11$	2
<b>Large-artery atherosclerosis</b>	
No	0
Yes	1
<b>Early seizure (<math>\leq 7</math> days)</b>	
No	0
Yes	3
<b>Cortical involvement</b>	
No	0
Yes	2
<b>Territory of MCA</b>	
No	0
Yes	1



### No early seizures

No cortical involvement					Cortical involvement				
Territory of MCA	No		Yes		No		Yes		
Large-artery atherosclerosis	No	Yes	No	Yes	No	Yes	No	Yes	
NIHSS 0-3	0.7% (1%)	1% (2%)	1% (2%)	2% (4%)		2% (4%)	4% (6%)	4% (6%)	6% (11%)
NIHSS 4-10	1% (2%)	2% (4%)	2% (4%)	4% (6%)		4% (6%)	6% (11%)	6% (11%)	11% (18%)
NIHSS ≥11	2% (4%)	4% (6%)	4% (6%)	6% (11%)		6% (11%)	11% (18%)	11% (18%)	18% (29%)

Very low risk  
 Low risk  
 Moderate risk  
 High risk  
 Very high risk

### Early seizures

No cortical involvement					Cortical involvement				
Territory of MCA	No		Yes		No		Yes		
Large-artery atherosclerosis	No	Yes	No	Yes	No	Yes	No	Yes	
NIHSS 0-3	4% (6%)	6% (11%)	6% (11%)	11% (18%)		11% (18%)	18% (29%)	18% (29%)	28% (45%)
NIHSS 4-10	6% (11%)	11% (18%)	11% (18%)	18% (29%)		18% (29%)	28% (45%)	28% (45%)	44% (65%)
NIHSS ≥11	11% (18%)	18% (29%)	18% (29%)	28% (45%)		28% (45%)	44% (65%)	44% (65%)	63% (83%)

**Figure 4: Prediction chart of late seizures after stroke**

Numbers in the prediction chart correspond to the risk of late seizures 1 year after stroke (numbers in parentheses are risks 5 years after stroke). MCA=middle cerebral artery. NIHSS=National Institutes of Health Stroke Scale.

# Calculate



## SEverity of stroke

NIHSS at admission



≤

4-10

≥11

## Large-artery atherosclerosis



NO

YES

## Early seizure

≤ 7 days after stroke



NO

Short Seizure

Status Epilepticus

## Cortical involvement



NO

YES

## Territory of MCA involvement



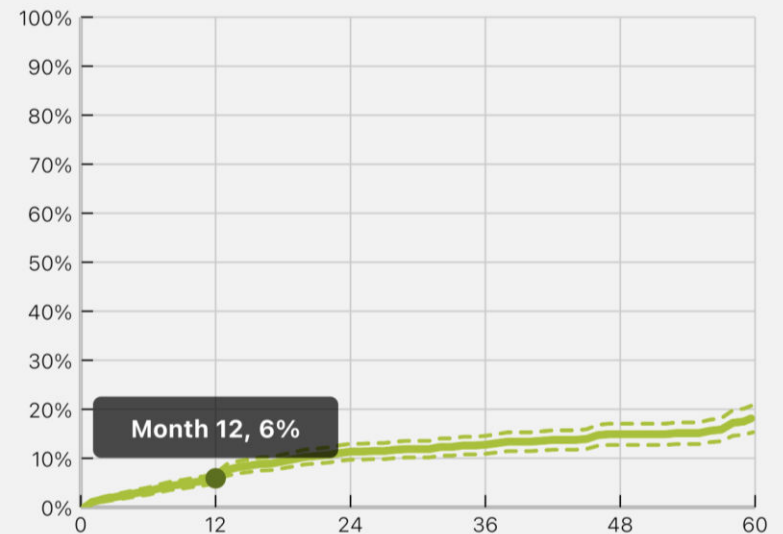
NO

YES

Calculate



# Score 5



## Risk of late seizures



12 months after stroke

(5% - 7%)

**6%**

0

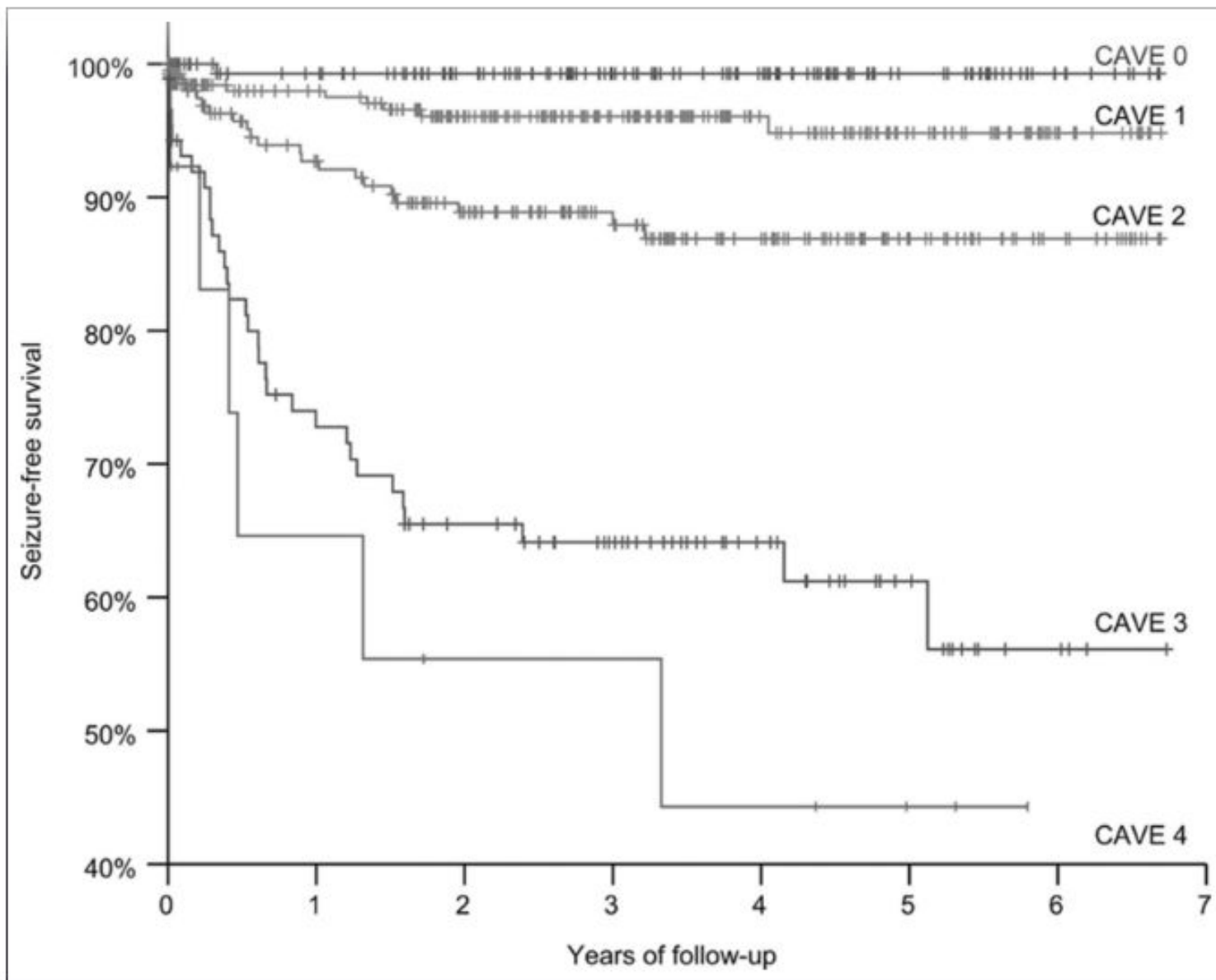


60



<b>CAVE score</b>	
Corticale betrokkenheid	1 punt
Leeftijd < 65 jaar	1 punt
Volume > 10 ml	1 punt
Vroege epileptische aanval	1 punt
Totaal	0-4 punten

<b>CAVE score</b>	<b>Risico op laat insult</b>
0	0,6%
1	3,6%
2	9,8%
3	34,8%
4	46,2%



**Figure 1.** Timing of first late seizure after intracerebral hemorrhage. Kaplan–Meier curve of Helsinki patients (n=764) per CAVE score 0 to 4.



# Effect op functioneren

- Fysiek functioneren
- Cognitief functioneren
- Kwaliteit van leven



# Fysiek functioneren

- Achteruitgang functioneren na epileptische aanval.
  - Secundaire schade door epileptische activiteit
  - Of andere oorzaak:
    - nieuw infarct
    - stemming/depressie
    - bijwerkingen anti-epilepticum



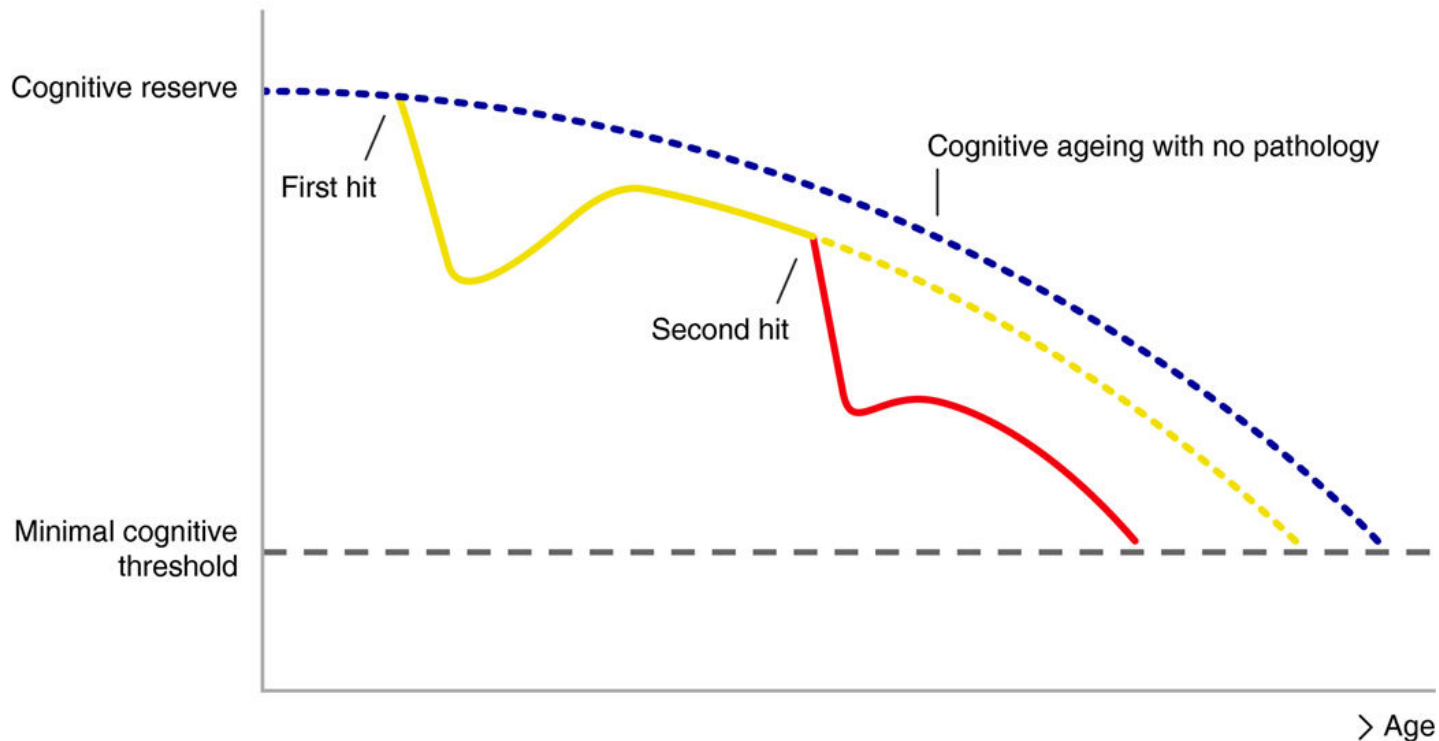
# Cognitief functioneren

- Cognitie ↓ na CVA en na epilepsie
- Cognitie na CVA + epilepsie: moeilijk te onderzoeken
- Mentale traagheid
- Lagere MMSE en verwerkingsnelheid
- Encefalopathie bij valproaat



# Cognitieve veroudering

Graphical representation of Accelerated Cognitive Ageing







# Kwaliteit van leven

- Observationele studie
  - Lagere kwaliteit van leven bij CVA patiënten met epilepsie. Maar ook slechtere NIHSS en Barthel index.
- Case control studie
  - Algemene KvL geen verschil.
  - Stroke specifieke KvL slechter bij CVA patiënten met epilepsie.



# Waarmee behandelen?





# Welk anti-epilepticum?



**Cochrane**  
**Library**

Cochrane Database of Systematic Reviews

**Antiepileptic drugs for the primary and secondary prevention of seizures after stroke (Review)**

Chang RS, Leung WCY, Vassallo M, Sykes L, Battersby Wood E, Kwan J



# Cochrane review

- Primaire preventie = profylaxe
  - 2 studies
- Secundaire preventie = na ten minste één aanval voorkomen van nieuwe epileptische aanvallen
  - 0 studies (vergelijking tussen middel A en B *niet* in Cochrane)



# Profylaxe

Gilad 2011

- 👤 👤 = 72
- Wie: ICH
- Wat: valproïnezuur 2 dd 400 mg oraal
- Hoelang: 1 maand
- Follow-up: 1 jaar



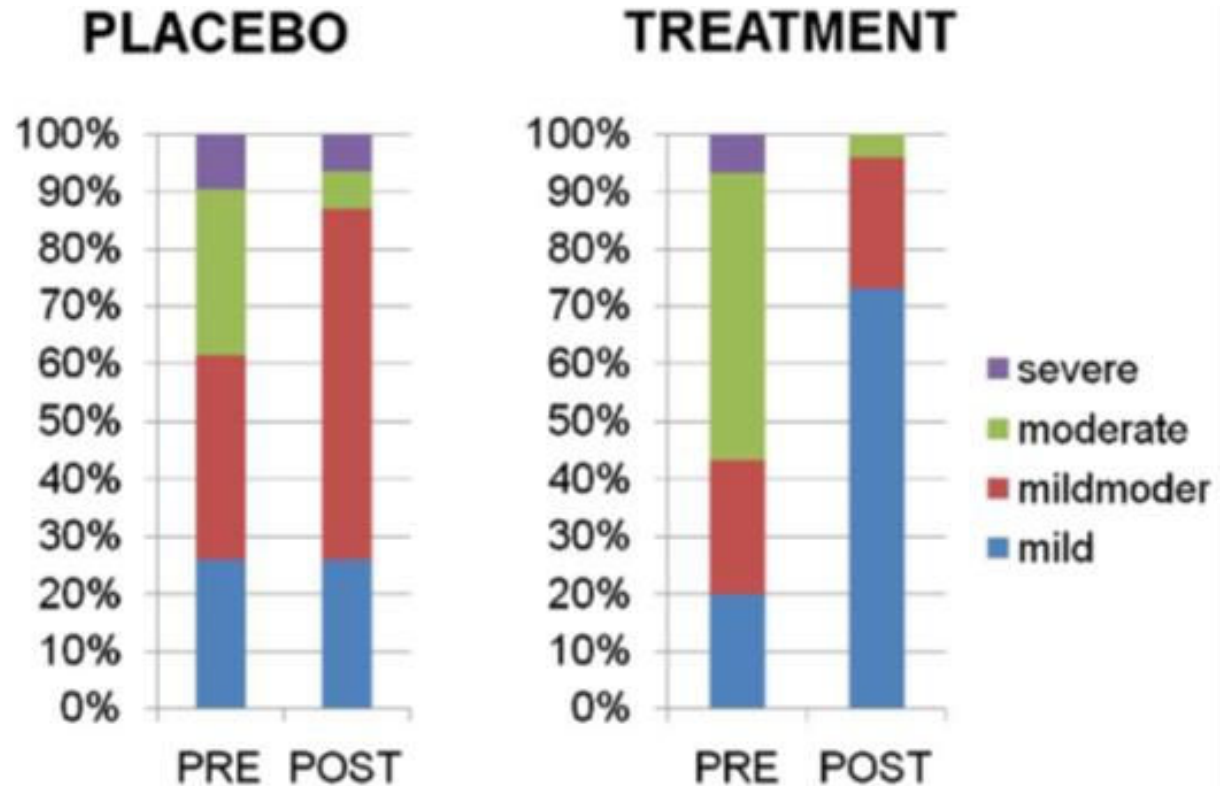
# Resultaat

VPA vs PLA

- Vroege insulden: 1 vs 4
- Late insulden: 6 vs 4
- Totaal insulden: 7 vs 8
  
- NIHSS baseline: 12,2 vs 12,0
- NIHSS follow-up: 4,4 vs 8,6




# Profylaxe





# Profylaxe

- Analyse EGASIS studie
  -  = 784
  - Wie: IS + ICH
  - Wat: diazepam 10 mg rectaal (<12 uur na stroke), daarna diazepam 2 dd 10 mg oraal
  - Hoelang: 3 dagen
  - Follow-up: 3 maanden





# Resultaat

DIA vs PLA

- Alle pat: 1,5% vs 3,3% ns
- ICH pat: 4,7% vs 6,3% ns
- IS pat: 1,2% vs 2,9% ns
- PACI/TACI: **0,9% vs 4,6% s (p=0,02)**



# Voorkomen van epilepsie

- In de toekomst waarschijnlijk wel.
- Nu nog te weinig bewijs.
- Effect op neurologische uitkomst ook nog onduidelijk.



# Waarmee behandelen?

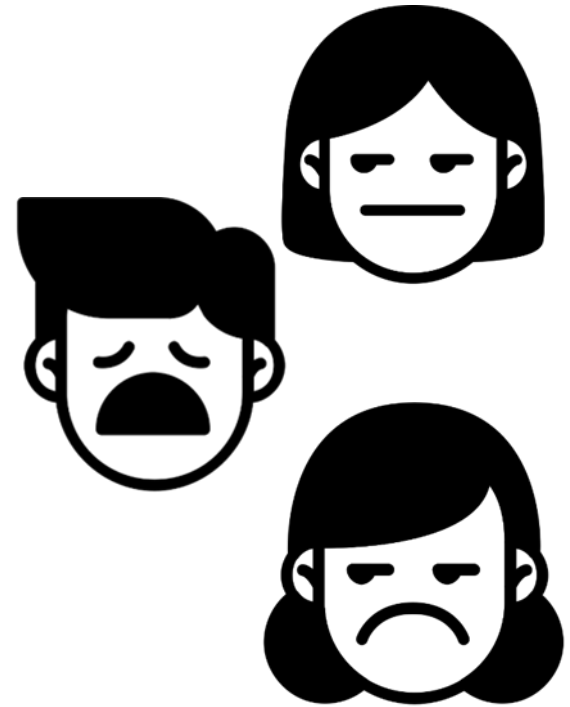




# Effectiviteit vs tolerabiliteit



versus





# Interacties met bloedverdunner

- **Valproaat** kan de werking van acetylsalicylzuur en anticoagulantia versterken.
- Gelijktijdig gebruik van apixaban met sterke CYP3A4- én Pgp-inductoren (**zoals carbamazepine, fenobarbital of fenytoïne**) kan plasmaconcentraties van apixaban verlagen.
- Er is melding gedaan dat **levetiracetam** de plasmaspiegel van rivaroxaban kan verlagen.
- Gelijktijdig gebruik van rivaroxaban met sterke CYP3A4-inductoren (bijv. **carbamazepine, fenytoïne of fenobarbital**) kan leiden tot lagere plasmaconcentraties van rivaroxaban.
- Mogelijk stijgen de serumspiegels van **fenytoïne** door gelijktijdig gebruik met acenocoumarol.
- De werking van vitamine K-antagonisten kan worden versterkt door **valproaat**.
- De werking van vitamine K-antagonisten kan worden verzwakt door o.a. inductoren van CYP2C9 of CYP2C19 (**carbamazepine, barbituraten**)



# Interacties

Relevante interacties met cholesterolverlagende middelen:

- Bij combinatie met sterke CYP3A4-inductoren, zoals **carbamazepine**, moet rekening worden gehouden met een verlaagde **atorvastatine**spiegel.

Relevante interacties met bloeddrukverlagende middelen:

- Bij patiënten die worden behandeld met **carbamazepine** of **oxcarbazepine** en met natriumwaarden-verlagende middelen (bijv. diuretica) is er een verhoogd risico op een **hyponatriëmie**.



# Interacties bij cardiaal lijden

- **Lacosamide:** voorzichtigheid is geboden bij patiënten met geleidingsproblemen, een ernstige hartaandoening (zoals een voorgeschiedenis van myocardinfarct, hartfalen, structurele hartaandoening of natriumkanalopathieën) en bij ouderen (vanwege het PQ-verlengend effect). Overweeg het maken van een ECG vóór verhoging van de dosering > 400 mg/dag en nadat naar een steady-state is getitreerd.
- **Lamotrigine:** voorzichtigheid is geboden bij hartziekten zoals het Brugada-syndroom, andere kanalopathieën, hartfalen, ischemische hartziekte, hartblok of ventriculaire aritmieën. Lamotrigine gedraagt zich als een zwak klasse 1B-antiarritmicum.



# Anti-epileptica vergelijken

Anti-epilepticum	Gilad (2007) N = 64	Consoli (2012) N = 106
Lamotrigine	23 van 32 (72%)	
Carbamazepine	14 van 32 (44%)	46 van 54 (85%)
Levetiracetam		49 van 52 (94%)





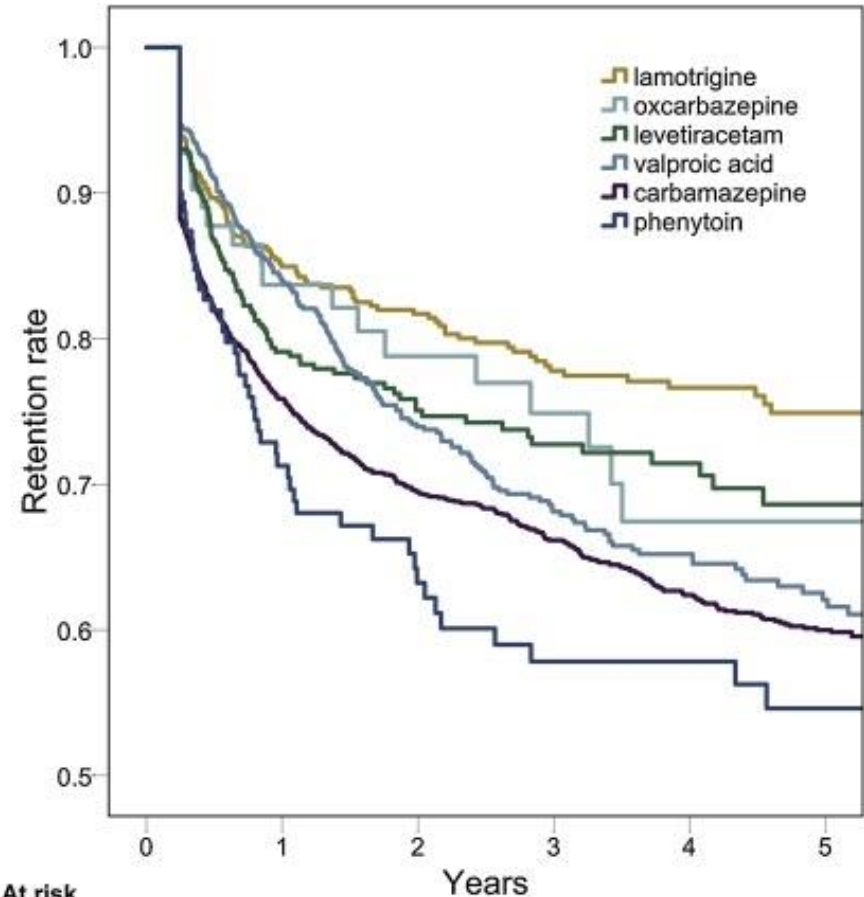
# Effect op aanvalsfrequentie

- 207 CVA patiënten met epilepsie
- Monotherapie gedurende 1 jaar
- Aanvalsfrequentie / 3 maanden
  - Eslicarbazepine:  $1.9 \pm 3.1$
  - Lacosamide:  $2.1 \pm 3.2$
  - Levetiracetam:  $3.4 \pm 4.4$
  - Lamotrigine:  $4.3 \pm 6.8$
  - Valproaat:  $5.1 \pm 7.3$



# Retention rate

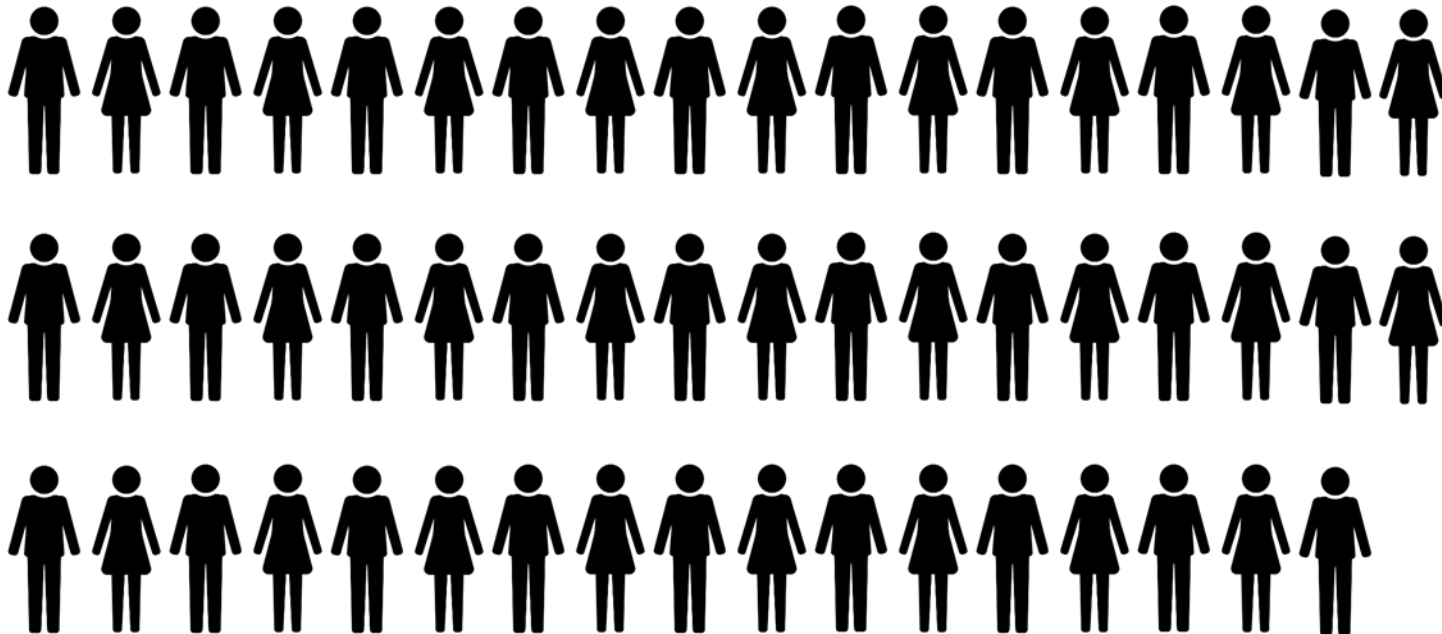
Balans tussen  
effectiviteit en  
bijwerkingen



At risk	0	1	2	3	4	5
lamotrigine	519	363	298	234	166	107
oxcarbazepine	89	57	45	34	23	18
levetiracetam	554	284	191	136	88	39
valproic acid	943	561	386	277	199	129
carbamazepine	2371	1409	1083	861	646	446
phenytoin	174	88	63	47	39	29



# Switchen van medicatie



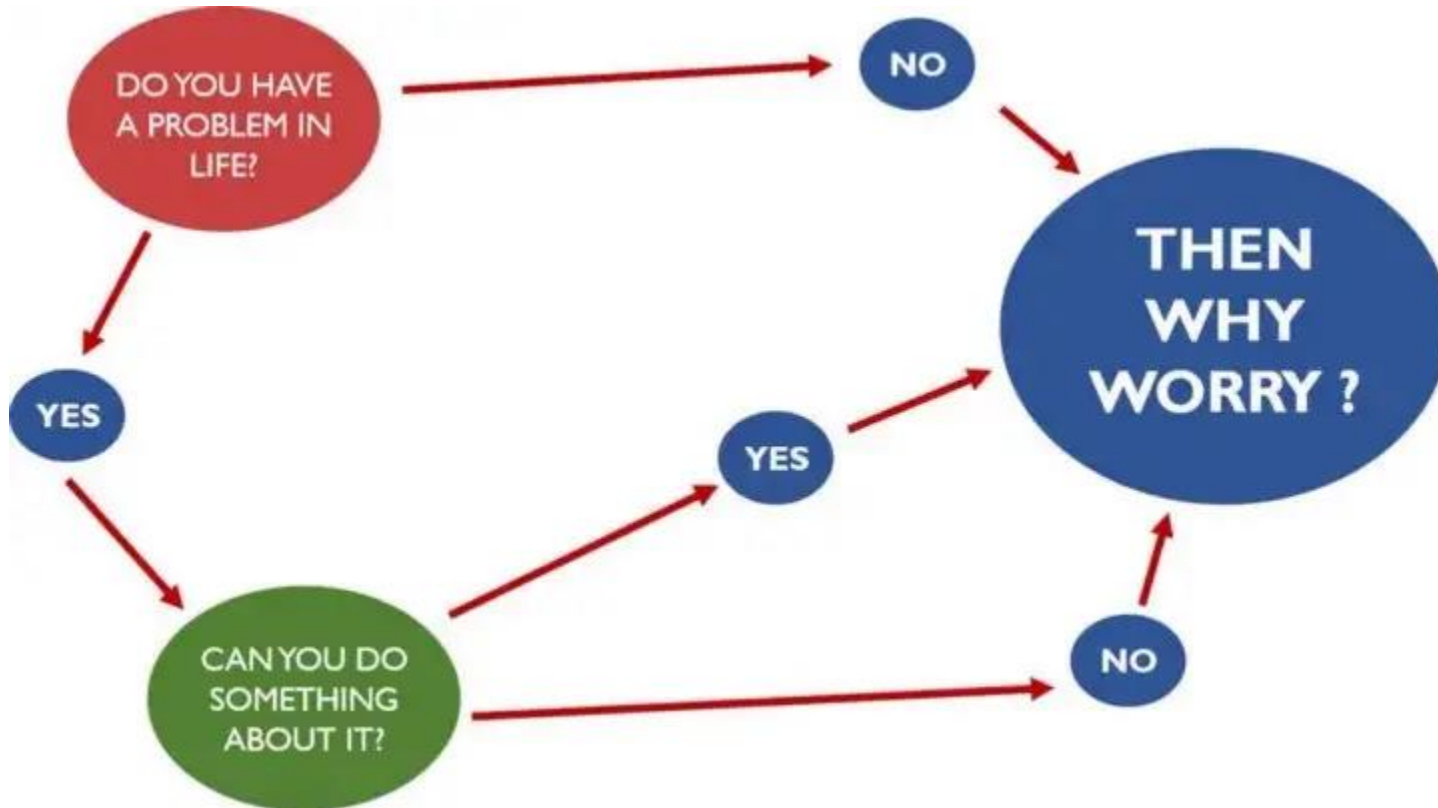


# Switchen van medicatie





# Is poststroke epilepsy a problem?





# Is there a problem?

- Ja!
  - Epilepsie na een beroerte komt veel voor.
  - Heeft een nadelige invloed op het functioneren van patiënten.



# Can you do something about it?

- Breng vasculair risicoprofiel in kaart.
- Voorkomen van epilepsie na CVA is (nog) niet mogelijk.
- Bespreek na eerste aanval het recidief risico met patiënt.
- Overweeg bij laag recidief risico om niet te behandelen.
- Indien behandeling: start met lamotrigine, lacosamide of levetiracetam

# Vragen?







# Literatuur

- Arntz RM, Maaijwee NA, Rutten-Jacobs LC, Schoonderwaldt HC, Dorresteyn LD, van Dijk EJ, et al. Epilepsy after TIA or stroke in young patients impairs long-term functional outcome: the FUTURE Study. *Neurology*. 2013;81(22):1907-13.
- Bekelaar K, van Tuijl JH, van Raak EPM, van Oostenbrugge RJ, Aldenkamp AP, Rouhl RPW. Medication use in poststroke epilepsy: A descriptive study on switching of antiepileptic drug treatment. *Epilepsy & behavior : E&B*. 2019:106434.
- Bogousslavsky J, Martin R, Regli F, Despland PA, Bolyn S. Persistent worsening of stroke sequelae after delayed seizures. *Archives of Neurology*. 1992;49(4):385-8.
- Breuer LEM, et al. Cognitive deterioration in adult epilepsy: clinical characteristics of "Accelerated Cognitive Ageing". *Acta Neurologica Scandinavica*. 2017;136(1):47-53.
- Brunbech L, Sabers A. Effect of antiepileptic drugs on cognitive function in individuals with epilepsy: a comparative review of newer versus older agents. *Drugs*. 2002;62(4):593-604.
- Bryndziar T, Sedova P, Kramer NM, Mandrekar J, Mikulik R, Brown RD, Jr., et al. Seizures Following Ischemic Stroke: Frequency of Occurrence and Impact on Outcome in a Long-Term Population-Based Study. *Journal of stroke and cerebrovascular diseases : the official journal of National Stroke Association*. 2016;25(1):150-6.



# Literatuur

- Chang RS, Leung WC, Vassallo M, Sykes L, Battersby Wood E, Kwan J. Antiepileptic drugs for the primary and secondary prevention of seizures after stroke. *Cochrane Database Syst Rev.* 2022;2(2):CD005398.
- Cleary, et al. Late-onset seizures as a predictor of subsequent stroke. *Lancet* 2004 Vol. 363 Issue 9416 Pages 1184-1186
- Consoli D, Bosco D, Postorino P, Galati F, Plastino M, Perticoni GF, et al. Levetiracetam versus carbamazepine in patients with late poststroke seizures: a multicenter prospective randomized open-label study (EpiC Project). *Cerebrovascular diseases (Basel, Switzerland).* 2012;34(4):282-9.
- Fisher et al. ILAE official report: a practical clinical definition of epilepsy. *Epilepsia* 2014 Vol. 55 Issue 4 Pages 475-482
- Galovic et al. Prediction of late seizures after ischaemic stroke with a novel prognostic model (the SeLECT score): a multivariable prediction model development and validation study. *Lancet Neurol* 2018; 17: 143–52
- Gilad R, Sadeh M, Rapoport A, Dabby R, Boaz M, Lampl Y. Monotherapy of lamotrigine versus carbamazepine in patients with poststroke seizure. *Clinical neuropharmacology.* 2007;30(4):189-95.
- Gilad et al. Are post intracerebral hemorrhage seizures prevented by anti-epileptic treatment? *Epilepsy Research* 2011; 95: 227—231



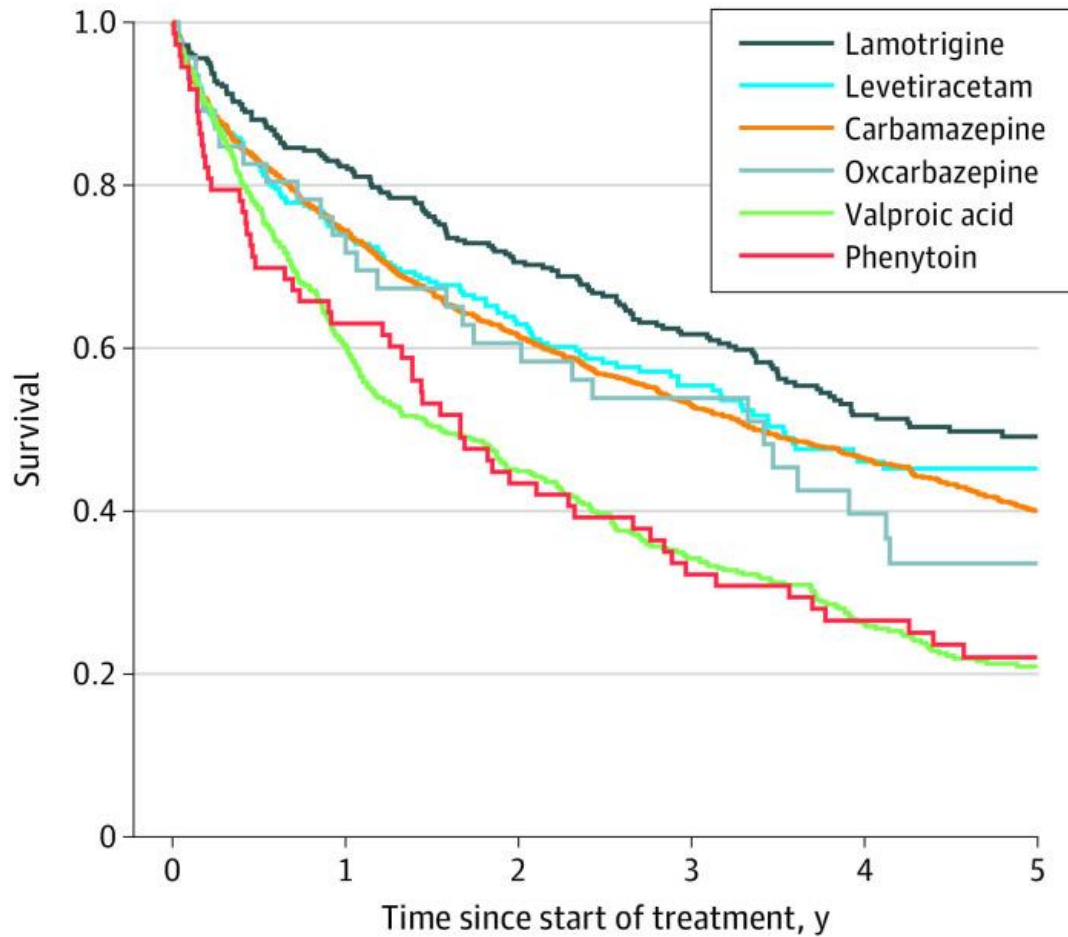
# Literatuur

- Haapaniemi et al. The CAVE score for predicting late seizures after intracerebral hemorrhage. *Stroke; a journal of cerebral circulation* 2014 Vol. 45 Issue 7 Pages 1971-1976.
- Larsson D, Asberg S, Kumlien E, Zelano J. Retention rate of first antiepileptic drug in poststroke epilepsy: A nationwide study. *Seizure*. 2019;64:29-33.
- Larsson et al. Association Between Antiseizure Drug Monotherapy and Mortality for Patients With Poststroke Epilepsy. *JAMA Neurol*. 2022; 79(2): 1–8.
- Peter-Derex et al. Safety and efficacy of prophylactic levetiracetam for prevention of epileptic seizures in the acute phase of intracerebral haemorrhage (PEACH): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Neurol* 2022; 21: 781–91
- Van Tuijl JH, van Raak EPM, van Oostenbrugge RJ, Aldenkamp AP, Rouhl RPW. Cognition and quality of life in patients with poststroke epilepsy: A case-control study. *Epilepsy Behav*. 2020;104(Pt B):106444.
- Van Tuijl, et al. Treatment with Diazepam in Acute Stroke Prevents Poststroke Seizures: A Substudy of the EGASIS Trial. *Cerebrovasc Dis* 2021;50:216–221
- Wall, J. et al. Late-onset epilepsy predicts stroke: Systematic review and meta-analysis. *Epilepsy Behav* 2021 Vol. 115 Pages 107634
- Winter Y, Daneshkhah N, Galland N, Kotulla I, Kruger A, Groppa S. Health-related quality of life in patients with poststroke epilepsy. *Epilepsy & behavior : E&B*. 2018;80:303-6.
- Winter Y, Uphaus T, Sandner K, Klimpe S, Stuckrad-Barre SV, Groppa S. Efficacy and safety of antiseizure medication in post-stroke epilepsy. *Seizure*. 2022;100:109-14.



# Eerder overlijden door epilepsie?

- Vroege epileptische aanval:
  - Ja, maar effect verdwijnt na correctie voor confounders
- Late epileptische aanval:
  - Tegenstrijdige resultaten



No. at risk	0	1	2	3	4	5
Lamotrigine	320	256	210	168	111	74
Levetiracetam	354	202	138	96	59	24
Carbamazepine	1199	871	697	556	428	287
Oxcarbazepine	46	34	27	21	13	9
Valproic acid	477	279	202	140	94	58
Phenytoin	73	45	31	23	18	13



# PEACH trial

- 👤 👤 = 50
- Wie: ICH
- Wat: levetiracetam 2 dd 500 mg iv
- Hoelang: 4 weken + 2 weken afbouw
- Follow-up: 1 jaar



# PEACH: resultaten

- |                                     | LEV | vs PLA |    |
|-------------------------------------|-----|--------|----|
| • seizure < 72 uur:                 | 16% | vs 43% | s  |
| <i>klinisch of encefalografisch</i> |     |        |    |
| • Seizure < 72 uur:                 | 0%  | vs 0%  | ns |
| • Seizure < 1 jaar:                 | 6%  | vs 6%  | ns |
- NIHSS geen significant verschil tijdens FU.