

**Toevoeging per 22 februari 2018:**

Sinds het verschijnen van onderstaand rapport is er in 2012 een SKGZ-geschil geweest waaruit bleek dat er aanvullende informatie is voor een specifieke subgroep met een maligne vorm van rolandische epilepsie. Het geschil had de volgende vraagstelling: is de toepassing van sultiam bij een maligne vorm van rolandische epilepsie in combinatie met (sub) ESES rationale farmacotherapie zoals bedoeld in de Zorgverzekeringswet.

Elektrische Status Epilepticus in Slaap (ESES) beschrijft een EEG-patroon van door slaap uitgelokte epileptische activiteit dat vrijwel alleen voorkomt op kinderleeftijd. Vaak gaat dit EEG-patroon gepaard met epileptische aanvallen, milde motorische problemen, en vaak een dramatische taalstoornis, of een stilstand of regressie van cognitief functioneren en gedrag. Hoewel de EEG-afwijkingen spontaan verbeteren vóór de volwassen leeftijd, blijven ernstige cognitieve functiestoornissen aanhouden bij een groot aantal patiënten.

Op 21-06-2012 is een literatuursearch gedaan, specifiek naar het effect van sultiam op (sub)ESES in combinatie met rolandische epilepsie (BECTS, ABPE). Zoektermen hierbij waren [ESES AND sultiam], [CSWS AND sultiam], [ESES AND BECTS], [CSWS AND BECTS], [ESES AND ABPE], [CSWS AND ABPE], [ESES AND rolandic epilepsy], [CSWS AND rolandic epilepsy].

Hieruit kwamen publicaties naar voren, waaruit werd geconcludeerd dat het toevoegen van sultiam aan bestaande medicatie van voordeel kan zijn. Ook werd vastgesteld dat ESES bij maligne Rolandische epilepsie niet vaker voorkomt dan 1 op de 150.000 en dat er dus sprake is van een zeldzame aandoening.

**Eindconclusie**

Sultiam (Ospolot®) is rationale farmacotherapie als add-on medicatie bij patiënten met ESES met een maligne Rolandische epilepsie en die refractair zijn voor de gebruikelijke anti-epileptica.

Zie uitspraak SKGZ:

[https://secure2.c3group.nl/DMS/html/dms/kennisplein/item/item\\_id/5037/versie\\_id/7228/h/](https://secure2.c3group.nl/DMS/html/dms/kennisplein/item/item_id/5037/versie_id/7228/h/)

## **Beoordelingsrapport Sultiam (*Ospolot*®) bij de indicatie cryptogene epilepsie binnen het maligne rolandische spectrum**

### **1 Samenvatting**

De Commissie Farmaceutische Hulp heeft een beoordelingsrapport vastgesteld voor het geneesmiddel sultiam (*Ospolot*®) bij de indicatie cryptogene epilepsie binnen het maligne rolandische spectrum. Hierbij is zij tot de volgende conclusie gekomen:

Bij maligne rolandische epilepsie ontbreekt een wetenschappelijke onderbouwing op basis van literatuurgegevens. Er zijn uitsluitend (beperkte) gegevens over gebruik van sultiam bij benigne rolandische epilepsie. Omdat maligne rolandische epilepsie vaak refractair is voor anti-epileptica kan deze literatuur niet worden geëxtrapoleerd naar de maligne vorm. Behandeling van sultiam (*Ospolot*®) bij maligne rolandische epilepsie kan dus niet worden beschouwd als rationale farmacotherapie.

Het aantal patiënten met benigne rolandische epilepsie is meer dan 1:150.000. Over de prevalentie van maligne rolandische epilepsie kan geen uitspraak worden gedaan.

## 2 Vraagstelling

Een ziektekostenverzekeraar heeft een verzoek gekregen om sultiam te verstrekken voor de indicatie cryptogene epilepsie binnen het maligne rolandische centrum.

De betreffende ziektekostenverzekeraar heeft een vrijwillige adviesaanvraag ingediend bij het CVZ over de vergoeding van sultiam bij de indicatie cryptogene epilepsie binnen het maligne rolandische spectrum.

## 3 Regelgeving

Sultiam is in Nederland niet in de handel. Op de vergoeding van niet in Nederland geregistreerde geneesmiddelen is regelgeving van toepassing die is vermeld in het Farmacotherapeutisch Kompas 2011, blz. 1259:

*"Soms worden voor een therapie belangrijke geneesmiddelen niet in Nederland in de handel gebracht. In de praktijk bestaat er soms toch behoefte aan het gebruik van deze geneesmiddelen.*

*Een fabrikant, een groothandelaar of een apotheekhoudende is bevoegd om, op grond van het eerste lid van artikel 3.17 van de Regeling geneesmiddelenwet, een niet -geregistreerd geneesmiddel aan een arts af te leveren. Hiervoor dient de Inspectie voor Gezondheidszorg wel eerst toestemming te verlenen. Deze toestemming wordt in principe alleen gegeven als er geen adequaat alternatief voor dit geneesmiddel in Nederland verkrijgbaar is.*

*Deze niet-geregistreerde geneesmiddelen vallen alleen onder de verzekerde farmaceutische zorg indien de toepassing van het geneesmiddel rationele farmacotherapie (zie Farmacotherapeutisch Kompas editie 2011 blz. 13) betreft. Voor geïmporteerde, niet-geregistreerde geneesmiddelen geldt de aanvullende voorwaarde dat het geneesmiddel bestemd dient te zijn voor een patiënt die aan een ziekte lijdt die in Nederland niet vaker voorkomt dan bij 1 op de 150.000 inwoners."*

Het gaat hierbij dus om de volgende vragen betreffende de toepassing van sultiam bij de indicatie cryptogene epilepsie binnen het maligne rolandische spectrum:

1. Is de toepassing van sultiam bij de indicatie cryptogene epilepsie binnen het maligne rolandische spectrum een rationele farmacotherapie?

*"**Rationele farmacotherapie** is de behandeling, preventie of diagnostiek van een aandoening met een geneesmiddel in een voor de patiënt geschikte vorm, waarvan de werkzaamheid/effectiviteit blijkt uit wetenschappelijke literatuur en dat tevens het meest economisch is voor de zorgverzekering en de patiënt."* (Farmacotherapeutisch Kompas 2011, blz. 13)

2. Is de prevalentie cryptogene epilepsie binnen het maligne rolandische spectrum in Nederland lager dan 1:150.000?

*"Deze ongeregistreerde geneesmiddelen vallen niet onder de verzekerde farmaceutische zorg tenzij de verzekerde lijdt aan een ziekte die in Nederland niet vaker voorkomt dan bij 1 op de 150 000 inwoners en de toepassing van het geneesmiddel bij deze indicatie een rationele farmacotherapie betreft. (artikel 2.8 van het Besluit zorgverzekering).*

*De CFH adviseert de zorgverzekeraars op hun verzoek over de vraag of een ongeregistreerd geneesmiddel bij een bepaalde indicatie kan vallen onder de verzekerde farmaceutische zorg."*

## 4 Toelichting

### Toelichting indicatie

Epilepsie wordt onderverdeeld in idiopathische, symptomatische of cryptogene epilepsie. Bij idiopathische epilepsie spelen vooral genetische factoren een rol; symptomatische epilepsie is het (late) gevolg van een hersenbeschadiging. Bij cryptogene epilepsie wordt een neurologische oorzaak vermoed zonder dat deze kan worden aangetoond. In meer dan de helft

van de gevallen is de epilepsievorm niet goed vast te stellen, vooral op jonge leeftijd. Voor de classificatie van epilepsievormen gebruikt de neurologie de indeling van de International League Against Epilepsy (<http://www.ilae-epilepsy.org>).

Een epileptische aanval kan partieel of gegeneraliseerd van aard zijn. Een partiële aanval (ook wel gelokaliseerde of focale aanval genoemd) ontstaat vanuit een klein lokaal gebied in de hersenen en bij een gegeneraliseerde aanval zijn beide hersenhelften tegelijk betrokken. Aan de symptomen en/of een elektro-encefalogram (EEG) is te zien om welk type aanval het gaat. Bij 8% van de patiënten is de epilepsievorm niet te classificeren (Nationaal Kompas Volksgezondheid).

Naast de indeling van aanvallen bestaat er ook een indeling van vormen, ook wel epilepsiesyndromen genoemd. Een epilepsiesyndroom wordt gekarakteriseerd door aanvalstype(n), beginleeftijden en (al dan niet) specifieke afwijkingen in het EEG, maar ook de aanwezigheid van neurologische afwijkingen en de familieanamnese. (zie [www.kinderneurologie.eu](http://www.kinderneurologie.eu)) Het is helaas niet altijd mogelijk het type epilepsie te classificeren. In deze indeling worden cryptogene epilepsiesyndromen omschreven als vormen van epilepsie waarbij de oorzaak van de epilepsie waarschijnlijk een afwijking of beschadiging van de hersenen is. Maar deze afwijking of beschadiging kan (nog) niet worden aangetoond.

De indicatie cryptogene epilepsie binnen het maligne rolandische spectrum wordt niet vermeld in de Richtlijn Diagnostiek en Behandeling van Epilepsie van de Nederlandse vereniging voor neurologie. Volgens de 'International Classification of Epilepsies and Epileptic Syndromes (Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy 1989; Engel 2001)' is rolandische epilepsie echter geplaatst in de groep van idiopathische lokalisatie-gerelateerde (focale, lokaal, partiële) epilepsie. Omdat het onduidelijk is wat hiermee bedoeld is, is de term cryptogeen bij de verdere beoordeling buiten beschouwing gelaten.

Met het rolandisch centrum wordt het gebied in de hersenen aangeduid waar deze vorm van epilepsie begint.

Deze vorm van epilepsie wordt rolandische epilepsie of (volgens de Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy) benigne partiële epilepsie met centrotemporale pieken =BECT genoemd. Vaak wordt ook de Engelse benaming 'benign childhood epilepsy with centrotemporal spikes' = BCECTS gehanteerd.

**Rolandische epilepsie** is een vorm van partiële epilepsie bij kinderen tussen 3 en 12 jaar, met voornamelijk nachtelijke aanvallen. Hierbij treden tonische of clonische trekkingen op in één lichaamshelft, meestal de gelaat- en keelspiers, met als gevolg een onvermogen tot spreken en speekselvloed. Het bewustzijn blijft meestal intact.

De meeste kinderen hebben maar weinig aanvallen; bij 1 op de 5 kinderen komen de aanvallen vrij frequent, soms dagelijks of meerdere keren per dag voor. Op basis van de klachten en de typische afwijkingen op het EEG wordt de diagnose gesteld. Dit syndroom verdwijnt gewoonlijk naarmate de hersenen rijper worden, meestal voor de puberteit. Hoewel deze vorm van epilepsie tot de benigne epilepsieën behoort en in zijn zuivere vorm niet tot leerproblemen leidt, is er een atypische vorm van benigne rolandische epilepsie met meer epileptische activiteit, waarbij een negatief effect (concentratiestoornis, dyslexie) op het leerproces vaker optreedt.

Daarnaast is er ook een maligne vorm van rolandische epilepsie. Hierbij treden frequent aanvallen op die vaak refractair zijn voor anti-epileptica. Een van de verschillen met de benigne vorm is het bifocaal optreden van de verschijnselen, al is het niet altijd mogelijk om op basis van het EEG onderscheid te maken. Ook kan deze vorm gepaard gaan met gegeneraliseerde aanvallen en ernstige cognitieve stoornissen. Volgens sommigen (Fejerman 2009, Nicolai 2006) kan atypische rolandische epilepsie zich in verschillende andere vormen als atypische benigne partiële epilepsie, CSWS (continuous spike waves during slow waves sleep) of Landau-Keffner syndroom ontwikkelen. Anderen gaan uit van verschillende syndromen (Lundberg 2003, Otsubo 2001). Of maligne rolandische epilepsie moet worden beschouwd als een apart syndroom, een atypische vorm van rolandische epilepsie of het eind

van het spectrum van rolandische epilepsie blijft onderwerp van de nodige discussie. Vooralnog is er nog geen eensluitend antwoord op.

*Prevalentie:*

Benigne rolandische epilepsie is een veel voorkomende vorm van epilepsie: 1:5000 – 10.000 kinderen in Nederland ofwel 1 op de 7 kinderen met epilepsie heeft benigne rolandische epilepsie. Van alle kinderen met epilepsie heeft 6-16% rolanische epilepsie of benigne partiële epilepsie met centrotemporale spikes (BECTS). Atypische vormen als CSWS en Landau-Keffner komen in 1:10.000 kinderen voor. Over hoe vaak de maligne vorm van rolandische epilepsie voorkomt is geen informatie beschikbaar.

*Behandeling:*

Wel of niet medicamenteus behandelen van benigne rolandische epilepsie is mede afhankelijk van de frequentie van de aanvallen en of er ook aanvallen overdag zijn. Over het al dan niet medicamenteus behandelen bij weinig frequente aanvallen die alleen 's nachts optreden is de nodige discussie. Ook omdat de benigne vorm in de regel met de puberteit verdwijnt is er een tendens om –in overleg met de ouders- dan niet medicamenteus te behandelen. Medicatie is niet altijd nodig wanneer er geen aanvallen overdag optreden. Bij meer frequente aanvallen en/of aanvallen overdag kan behandeling met een anti-epilepticum zoals carbamazepine worden overwogen.

De maligne vorm van rolandische epilepsie reageert niet goed op anti-epileptica.

**Toelichting sultiam**

Sultiam is een oud anti-epilepticum, dat al sinds 1960 toegepast wordt. De laatste jaren staat het in toenemende belangstelling bij benigne rolandische epilepsie. Het is geregistreerd in Duitsland en Zwitserland.

Sultiam is een koolzuuranhydraseremmer. Het werkingsmechanisme bij rolandische epilepsie is niet volledig begrepen, aangenomen wordt dat er een verband is met de centrale koolzuuranhydraseremming en de vermindering van natrium-instroom in de zenuwcellen en dus hun prikkelbaarheid.

*Geregistreeerde indicaties*

- o Sultiam is in Nederland niet geregistreerd.
- o In Argentinië, Oostenrijk, Tsjechië, Duitsland, Hongarije, Israël, Slowakije en Zwitserland is sultiam wel geregistreerd als geneesmiddel en wel voor *toepassing bij benigne rolandische epilepsie indien andere middelen onvoldoende effect hadden*. In Australië is sultiam geregistreerd voor de volgende indicaties: *met epilepsie gepaarde gaande gedragsproblemen, hyperkinetische gedrag, temporale lob epilepsie, myoclonische aanvallen, grand mal aanvallen, Jacksoniaanse aanvallen*.
- o Sultiam is eerder door de CFH beoordeeld als rationele farmacotherapie bij de volgende indicaties: *familiaire paroxismale kinesogene ataxie en myokymie*.
- o In 2008 is een vrijwillige adviesaanvraag gedaan voor de vergoeding van sultiam (Ospolot®) bij atypische benigne partiële epilepsie en CSWS (continuous spike waves during slow waves sleep). Omdat er zowel bij atypische benigne partiële epilepsie en CSWS geen sprake was van een ziekte die in Nederland niet vaker voorkomt dan 1 op de 150.000 is geconcludeerd dat het gebruik van sultiam niet onder de te verzekeren prestatie farmaceutische zorg viel.

*CFH-advies*

n.v.t.

*Nadere voorwaarden*

n.v.t.

## 5 Uitgangspunten beoordeling

De toepassing van Sultam bij cryptogene epilepsie binnen het maligne rolandische centrum betreft de toepassing van een niet in Nederland geregistreerd geneesmiddel.

De volgende twee vragen zijn aan de orde:

1. Is de toepassing van sultiam bij de indicatie cryptogene epilepsie binnen het maligne rolandische centrum een rationele farmacotherapie?
2. Is de prevalentie cryptogene epilepsie binnen het maligne rolandische centrum in Nederland lager dan 1:150.000?

In het onderstaande komen deze vragen achtereenvolgens aan de orde.

### **Is de toepassing van sultiam bij de indicatie cryptogene epilepsie binnen het maligne rolandische centrum een rationele farmacotherapie?**

Een literatuuronderzoek is uitgevoerd met de meest recente bestanden van Medline, Embase en Cochrane op 21-06-2011. De volgende zoektermen zijn daarbij gebruikt: <rolandische epilepsie>, <rolandic epilepsy>, <ESES>, <BECTS>, <malignant pediatric epilepsy>.

De door de zorgverzekeraar gevraagde indicatie (cryptogene epilepsie binnen het maligne rolandische spectrum) voor toepassing van sultiam blijkt een term die niet als zodanig in de literatuur wordt beschreven.

#### **Klinisch onderzoek**

Over het gebruik van sultiam bij rolandische epilepsie is slechts 1 gerandomiseerde gecontroleerde studie (RCT) en verder 1 open en 3 retrospectieve onderzoeken. Al het onderzoek is gericht op gebruik van sultiam bij de benigne vorm van rolandische epilepsie. Literatuur over de toepassing van sultiam bij maligne rolandische epilepsie danwel bij atypische vormen van rolandische epilepsie ontbreekt, behalve 1 artikel in het Japans over de toepassing van sultiam bij "intractable epilepsy" dat vanwege de taal niet verder kon worden beoordeeld.

Over de werkzaamheid bij de maligne vorm van rolandische epilepsie kan daarom geen uitspraak worden gedaan.

#### **Conclusie:**

Er zijn geen gegevens over de werkzaamheid van sultiam bij maligne rolandische epilepsie. Er is dus geen sprake van rationele farmacotherapie.

Voor de volledigheid is literatuur over toepassing bij benigne rolandische epilepsie bijgevoegd.

#### *Literatuur bij benigne rolandische epilepsie*

Door Rating et al (2000) is de enige gerandomiseerde gecontroleerde studie uitgevoerd. Hierin is bij 66 kinderen met BECTS en  $\geq 2$  aanvallen gedurende de voorgaande 6 maanden het effect op de aanvallen van sultiam 5 mg/kg/dag vergeleken met placebo. Primaire effectparameter was de frequentie van therapiefalen. 81% van de met sultiam behandelde patiënten had geen aanvallen gedurende de studieperiode tegen 39% met placebo-behandelde patiënten.

Door Wolf et al is bij deze kinderen aangetoond dat ten opzichte van placebo sultiam een statistisch significante verbetering van het EEG gaf ( $p < 0.0001$  na 6 maanden).

In een retrospectieve studie (Kramer 2002) bij kinderen met BECTS werden geen significante verschillen in werkzaamheid tussen sultiam 5 mg/kg/dag en carbamazepine 400 mg/dag geconstateerd.

In een open niet-gecontroleerde studie is door Engler et al gekeken naar het effect van sultiam op het ECG en epileptische aanvallen bij 25 kinderen met focal sharp wave (FSW)s; hiervan hadden 16 kinderen typische benigne partiële epilepsie met rolandische spikes (BPERS), 5 kinderen hadden een atypische vorm en 4 kinderen hadden geen epileptische aanvallen maar een cognitieve stoornis die mogelijk gerelateerd is aan FSW. Bij 15 kinderen (60%) was sultiam de eerste en enige behandeling. De behandelduur varieerde van 9 maanden tot > 6 jaar. 62% van kinderen die een controle EEG ondergingen vertoonden een verbetering na 3-6 maanden en een (soms tijdelijke) vermindering van de aanvalsfrequentie.

In een multicenter retrospectieve studie van Ben-Zeev et al zijn de patiëntkaarten van 1989-1998 van 125 kinderen onderzocht die voor verschillende epilepsievormen met sultiam (als monotherapie of in combinatie) werden behandeld. Hiervan hadden 26 benigne rolandische epilepsie. De uitkomsten van deze patiëntengroep zijn niet apart beschreven maar alleen in combinatie met benigne occipitale epilepsie. Deze studie kan daarom niet worden meegenomen bij de beoordeling.

De behandeling van verschillende vormen van benigne partiële epilepsie waaronder benigne rolandische epilepsie is in een retrospectieve studie door Gross-Selbeck onderzocht. Van de 42 patiënten met benigne rolandische epilepsie werden er 35 behandeld, 16 met carbamazepine, 17 met sultiam, 1 met primidon en 1 met fenytoïne. Van de 16 patiënten met carbamazepine werden 9 aanvalsvrij, 4 hadden af en toe aanvallen en bij 3 was er geen verschil. Van de 17 patiënten die sultiam ontvingen werden 15 aanvalsvrij en 1 had af en toe aanvallen. Opmerkelijk was dat in tegenstelling tot sultiam carbamazepine geen invloed had op het EEG. Volgens de auteur heeft sultiam bij deze indicatie de voorkeur, hoewel deze bevindingen dan wel door prospectieve RCT's moeten worden bevestigd.

### **Is de prevalentie cryptogene epilepsie binnen het maligne rolandische centrum in Nederland lager dan 1:150.000?**

Benigne rolandische epilepsie is een veel voorkomende vorm van epilepsie: 1:5000 – 10.000 kinderen in Nederland ofwel 1 op de 7 kinderen met epilepsie heeft benigne rolandische epilepsie. Van alle kinderen met epilepsie heeft 6-16% benigne partiële epilepsie met centrotemporale spikes (BECTS). Over hoe vaak maligne vorm van rolandische epilepsie voor komt is geen informatie.

#### Conclusie:

Het aantal patiënten met benigne rolandische epilepsie is meer dan 1:150.000. Over de prevalentie van maligne rolandische epilepsie kan geen uitspraak worden gedaan.

## **6 Eindconclusie**

Allereerst wordt opgemerkt dat benigne rolandische epilepsie (zowel typische als atypische vormen vaker voorkomt dan 1: 150.000 en daarom niet voldoet aan het getsalriterium. Toepassing van sultiam bij benigne rolandische epilepsie kan dus niet worden beschouwd als rationele farmacotherapie.

In een vrijwillige adviesaanvraag uit 2008 is reeds geconcludeerd dat het gebruik van sultiam

bij atypische benigne partiële epilepsie en CSWS (continuous spike waves during slow waves sleep) niet onder de te verzekeren prestatie farmaceutische zorg viel, omdat er zowel bij atypische benigne partiële epilepsie en CSWS geen sprake was van een ziekte die in Nederland niet vaker voorkomt dan 1 op de 150.000.

Bij maligne rolandische epilepsie ontbreekt een wetenschappelijke onderbouwing op basis van literatuurgegevens. Er zijn uitsluitend (beperkte) gegevens over gebruik van sultiam bij benigne rolandische epilepsie. Omdat maligne rolandische epilepsie vaak refractair is voor anti-epileptica kan deze literatuur niet worden geëxtrapoleerd naar de maligne vorm. Behandeling van sultiam (Ospolot®) bij maligne rolandische epilepsie kan dus niet worden beschouwd als rationele farmacotherapie.

## 7 Literatuur

Carpay JA, Meijer S. Wat is epilepsie en wat zijn de gevolgen? In: Volksgezondheid Toekomst Verkenning, Nationaal Kompas Volksgezondheid. Bilthoven: RIVM. [www.nationaalkompas.nl](http://www.nationaalkompas.nl), 7 december 2010.

ILAE, International League Against Epilepsy. Commission on classification and terminology. Proposal for revised classification of epilepsies and epileptic syndromes. *Epilepsia* 1989; 30: 389-399.

Richtlijn Diagnostiek en Behandeling van Epilepsie (tweede herziening) 2006.

Bruria Ben-Zeev, Nathan Watemberg, Pinchas Lerman, Itshak Barash, Nathan Brand and Tally Lerman-Sagie. Sulthiame in childhood epilepsy. *Pediatr Int* 46(5):521-4.\*

Engler F, Maeder-Ingvar M, Roulet E, Deonna T. Treatment with Sulthiame (Ospolot) in benign partial epilepsy of childhood and related syndromes: an open clinical and EEG study. *Neuropediatrics* 2003; 34(2): 105-9.\*

Fejerman N. Atypical rolandic epilepsy. *Epilepsia* 2009; 50 (suppl 7): 9-12.

Gross-Selbeck G. Treatment of "benign" partial epilepsies of childhood, including atypical forms. *Neuropediatrics*. 1995 Feb;26(1):45-50.

Jacobs J. Rolandic spikes - The challenge to differentiate between benign and malignant pediatric epilepsies. *Clin Neurophysiol*. 2011; 122(5):851-3..

Kramer U, Shahar E, Zelnik N, Lerman-Sagie T, Watemberg N, Nevo Y, Ben-Zeev B. Carbamazepine versus sulthiame in treating benign childhood epilepsy with centrotemporal spikes. *J Child Neurol*. 2002 Dec;17(12):914-6.

Lerman P, Lerman-Sagie T. Sulthiame revisited. *J Child Neurol*. 1995 May;10(3):241-2.

Lundberg S, Eeg-Olofssona, O. Rolandic epilepsy: a challenge in terminology and classification *European Journal of Paediatric Neurology* 2003; 5, 239-241.

Nicolai J, Aldenkamp AP, Arends J, Weber JW, Vles JS. Cognitive and behavioral effects of nocturnal epileptiform discharges in children with benign childhood epilepsy with centrotemporal spikes. *Epilepsy Behav* 2006; 8(1): 56-70.

Rating D. Treatment in typical and atypical rolandic epilepsy. *Epileptic Disord*. 2000;2 Suppl 1:S69-72. Review.

Rating D, Wolf C, Bast T. Sulthiame as monotherapy in children with benign childhood epilepsy with centrotemporal spikes: a 6-month randomized, double-blind, placebo-controlled study. Sulthiame Study Group. *Epilepsia*. 2000 Oct;41(10):1284-8.

Wolf C, Bast T Sulthiame as monotherapy in children with benign childhood epilepsy with centrotemporal spikes: a 6-month randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Epilepsia* 2000; 41(10): 1284-8.

\*Literatuur in dossier zorgverzekeraar

*Deze tekst is door de Commissie Farmaceutische Hulp vastgesteld in haar vergadering van 19 december 2011.*