

Klinische studies

Naast het gebruik in de dagelijkse praktijk kan Helpilepsy ook de ervaring van patiënten en klinische teams verbeteren in de context van een klinische studie. Zo kan een neuroloog en klinisch team in hetzelfde portaal studies met Helpilepsy opvolgen (bijvoorbeeld aantal geïncludeerde patiënten en studiedocumenten). Patiënten kunnen de Helpilepsy-applicatie gebruiken om aanvallen bij te houden en studievragenlijsten digitaal te beantwoorden. Deze antwoorden op vragenlijsten worden automatisch zichtbaar in het portaal van het klinisch team of in de onderzoekdatabase.

Bescherming persoonsgegevens

De patiënt blijft eigenaar van zijn data en zijn arts moet toestemming hebben van de patiënt om toegang te krijgen tot zijn data. Deze toestemming kan ieder moment ingetrokken worden en de data kan gedeeld worden met andere artsen. Alles omtrent persoonsgegevens is ontwikkeld volgende de Europese *General Data Protection Regulation* (GDPR) richtlijn (<https://ec.europa.eu/info/law/law-topic/>

[data-protection/data-protection-eu_nl](https://ec.europa.eu/info/law/law-topic/)), zo kan bijvoorbeeld de data zowel opgevraagd als definitief verwijderd worden. Het volgen van deze richtlijn werd bevestigd door een audit. Daarnaast wordt alle communicatie veilig en gecodeerd verstuurd en worden de gegevens bewaard op een beveiligde *cloud server*. Niemand heeft toegang tot persoonlijke informatie behalve de arts (bij toestemming van de patiënt) en een specifiek deel van het Helpilepsy team om eventuele vragen te kunnen beantwoorden en het product verder te verbeteren.

Verdere ontwikkelingen

Epione heeft als ambitie meer apparatuur te koppelen aan het Helpilepsy platform. Dit kan enerzijds apparatuur zijn specifiek voor epilepsie (bijvoorbeeld aanvalsdetectie) maar ook meer algemene apparatuur (bijvoorbeeld Fitbit of Apple Watch). Daarnaast wenst het team de mogelijkheden van artificiële intelligentie op de verzamelde data te verkennen, dit om geavanceerde inzichten te verschaffen aan zowel patiënt als neuroloog. Als laatste punt werkt het Epione team aan het opzetten van bepaalde zorgpaden in epilepsie.

Door: Herm Lamberink (herm.lamberink@gmail.com), neurologie, Haaglanden Medisch Centrum, Den Haag; Kees Braun, kinderneurologie, Universitair Medisch Centrum, Utrecht.

Knopen doorhakken door middel van online hulpmiddelen: noodzaak of wassen neus?

Het aantal apps en online hulpmiddelen ter beschikking van artsen voor het maken van diagnostische en behandelbeslissingen neemt razendsnel toe. Apps zoals NeuroMind hebben een groot aantal *tools* voor neurologen en neurochirurgen verzameld. Van de beschikbare rekentools in deze app is echter geen van de risicoscores of beslisregels gericht op mensen met epilepsie. Is er voor mensen met epilepsie ook een toekomst waarin – al dan niet online – beslisregels en hulpmiddelen het maken van beslissingen ondersteunen? In deze bijdrage meer hierover.

Online tools voor de behandelaren van mensen met epilepsie kunnen voor veel doeleinden gebruikt worden, zoals voor het stellen van de diagnose, het besluit om te starten met medicatie, het maken van een keuze voor een anti-epilepticum, het berekenen van de risico's van het staken van medicatie, het inschatten of het zinvol is te verwijzen voor epilepsiechirurgie, en wellicht het bepalen van de uiteindelijke prognose van mensen met epilepsie. In deze bijdrage bespreken we een selectie van enkele ons bekende tools.

Stellen van diagnose

Om te beginnen is het stellen van de diagnose epilepsie

niet altijd even gemakkelijk. Vaak heeft de behandelend arts de symptomen niet zelf gezien en moet men uitgaan van de beschrijving van de aanval door patiënt of omstanders. Zelfs al is er sprake van een zeker doorgemaakte epileptische aanval, dan is de diagnose epilepsie nog steeds niet automatisch gesteld. Van de kinderen die voor het eerst poliklinisch worden gezien in verband met één of meerdere doorgemaakte aanvalsgewijze klachten krijgt slechts 30 tot 50% uiteindelijk een diagnose epilepsie. Op basis van enkele eenvoudige gegevens die bij de eerste consultatie beschikbaar zijn, zoals de omschrijving van de aanval, de medische voorgeschiedenis en de uitslag van

het eerste EEG, hebben wij een model ontwikkeld om beter in te kunnen schatten hoe waarschijnlijk de diagnose epilepsie is (Van Diessen et al., 2018). Het model is extern gevalideerd en beschikbaar via www.epilepsyprediction-tools.info/first-consultation.

Instellen medicamenteuze behandeling

Na het stellen van de diagnose epilepsie wordt – behoudens enkele uitzonderingen – vrijwel altijd gestart met anti-epileptica. De reden om te starten met anti-epileptica is de herhalingskans van aanvallen: na twee spontane (niet-geprovoceerde) aanvallen is deze kans bijna 75% (Hauser et al., 1998). Voor het besluit om te starten met therapie blijkt daarom in de praktijk weinig behoefte te bestaan aan online beschikbare tools of beslismodellen.

De keuze voor een specifiek medicament is al een stuk ingewikkelder. Vanwege de vele typen aanvallen en epilepsie-syndromen en het beschikbaar zijn van meer dan twintig anti-epileptica is dit niet altijd een gemakkelijke beslissing. Effectiviteit speelt een grote rol, maar ook het brede scala aan bijwerkingen en potentiële teratogeniciteit zijn belangrijke factoren om te overwegen. Gelukkig voorziet de nationale richtlijn hierin, door een duidelijk overzicht te geven van eerste- en tweede-keus middelen, naast de medicijnen die juist gecontra-indiceerd zijn, afhankelijk van een focaal, gegeneraliseerd, of onbekend begin van de aanvallen (zie voor de nationale richtlijnen voor epilepsie de website <https://epilepsie.neurologie.nl/cmssite7/index.php?pageid=700>). Recent is er ook een online tool verschenen die nog verder kan helpen met de keuze van het anti-epilepticum voor de behandeling van epilepsie vanaf de leeftijd van 10 jaar (Asadi-Pooya et al., 2020). Via de methode van een Delphi-consensus tussen epileptologen is een algoritme ontworpen dat te raadplegen is op <https://epipick.org>. Deze handige tool begint met een paar vragen die een epileptische origine van wegrakingen meer of minder waarschijnlijk maken, om vervolgens meer in te gaan op de aard van de aanvallen en de eigenschappen van de patiënt en bevindingen van aanvullend onderzoek. Vervolgens wordt aan de hand van de aanvalsclassificatie een advies gegeven over medicamenteuze therapie-opties. Hoewel de app een nuttige aanvulling is op de nationale richtlijn is het aan te raden om kritisch te blijven. Het algoritme is op basis van een expert-opinie van slechts vijf epileptologen ontwikkeld. Door een iteratief proces is dit vervolgens stapsgewijs verbeterd. Vervolgens is de tool getest door zes externe epileptologen op basis van 150 cases, waarna weer enkele kleine wijzigingen nodig bleken. Een dergelijke Delphi-methode kan onmogelijk rekening houden met alle klinische scenario's en het verdient dan ook aanbeveling om het via deze tool verkregen advies te toetsen aan de nationale richtlijn.

Staken van de medicamenteuze behandeling

Rond het eventueel staken van anti-epileptica bij patiënten die aanvalsvrij zijn geworden, zijn belangrijke vragen hoe hoog het risico op het terugkeren van de aanvallen is en na welke duur van aanvalsvrijheid de medicatie veilig kan worden verminderd. In 2017 werd in internationaal verband een model ontwikkeld om het risico op een aanvals- recidief in te schatten bij aanvalsvrije mensen die de medicatie staken (Lamberink et al., 2017). Dit predictiemodel is ook online te gebruiken via de website www.epilepsypredictiontools.info. Het doel van dit model is niet om aan de hand van een afkapwaarde te bepalen of het veilig is om de behandeling te staken. Wel biedt het model de mogelijkheid om bij een individuele patiënt een recidief-risico te berekenen – aan de hand van acht gemakkelijk beschikbare klinische karakteristieken – zodat de patiënt op grond van het voor hem of haar specifieke risico zo goed mogelijk een afweging kan maken of de voordelen van afbouwen opwegen tegen de nadelen.

In de praktijk blijkt dat het voorspelde individuele risico op een recidief zelden lager is dan 10% of hoger dan 90%. Bij interne kalibratie van het predictiemodel was het gemiddeld voorspelde risico in de twee uiterste decielen ongeveer 20% en 80% (Lamberink et al., 2017). Dat het model meestal geen voorspelling aan de twee extreme kanten van het risicospectrum doet, blijkt ook uit de discriminatie van het model, met een gecorrigeerde c-statistiek van 0.65 (95% betrouwbaarheidsinterval 0.65-0.66) (Lamberink et al., 2017). Twee recente Chinese externe validatiestudies bevestigen dit discriminerend vermogen, met c-statistieken tussen 0.61 en 0.71, en suggereren dat het risico door het model enigszins wordt overschat (Chu et al., 2020; Lin et al., 2020).

Wat betekenen deze gegevens voor de praktijk? Dat de tool alleen, althans in de huidige vorm, meestal geen knopen door zal hakken. Het besluit tot medicatievermindering zal in de spreekkamer door patiënt en behandelaar samen genomen moeten worden waarbij vele argumenten een rol spelen; niet alleen het recidief-risico, maar ook bijvoorbeeld de bijwerkingen van de medicatie, de ernst van de aanvallen, de thuis- en werkomstandigheden van de patiënt (rijbewijs!) en de psychosociale consequenties van een eventueel recidief.

Het predictiemodel

Er zijn veel aspecten rondom dit medicatieafbouw predictiemodel waar nog verder onderzoek naar nodig is. Hoe en hoe vaak wordt de tool eigenlijk gebruikt in de spreekkamer? Wat voor effect heeft het gebruik van een berekend risico op de besluitvorming? Er is alleen een onderzoek uit 1993 dat eerder beschreef hoe een soortgelijke tool in de besluitvorming gebruikt kan worden (Jacoby, 1993).

Uit dit Engelse onderzoek blijkt dat voorafgaand aan een informatiegesprek mensen met epilepsie optimistischer zijn over hun kansen. Nadat ze geïnformeerd zijn over het voor hun berekende risico besluit een groter deel van de patiënten om de medicatie voort te zetten (Jacoby, 1993). Omdat de tijden zijn veranderd en risico-afwegingen daarmee wellicht ook, weten we niet of de huidige tool hetzelfde effect heeft op de besluitvorming van patiënten. Ook weten we niet goed welke andere factoren voor patiënten een belangrijke rol spelen bij hun afweging, noch hoe de toon van de informatieoverdracht – zogenaamde ‘framing’ – hierop van invloed is. Wellicht heeft de mededeling ‘U heeft 60% kans om aanvalsvrij te blijven’ een andere invloed op de beslissing dan ‘U heeft 40% kans om opnieuw aanvallen te krijgen’. Het model kan verder in de toekomst worden verbeterd, bijvoorbeeld door nieuwe predictoren toe te voegen, zoals de bevindingen bij beeldvormend onderzoek, genetisch onderzoek, en de huidige classificatie van aanvallen en syndromen (Terman et al., 2020).

Tool zinvolheid epilepsiechirurgie traject

In het geval van twijfel of een patiënt baat heeft bij verwijzing voor epilepsiechirurgie bestaat er de *Canadian Appropriateness of Epilepsy Surgery (CASES) tool*: <http://toolsforepilepsy.com/>. De strekking van deze tool is allereerst dat elke patiënt met medicatie-resistente epileptische aanvallen of een complex epilepsiesyndroom recht heeft op evaluatie in een expertisecentrum. Op de website wordt gevraagd naar enkele eigenschappen van de patiënt, zijn of haar aanvallen en de behandelingen in het verleden. Aan de hand van deze eigenschappen wordt een advies gegeven of een verwijzing voor eventuele epilepsiechirurgie zinvol is. Een Nederlandse vertaling van de website is beschikbaar op <http://e-epilepsy.epilepsytool.com/result.aspx>. Een retrospectieve analyse van 1044 geopereerde patiënten uit Zweden liet zien dat maar dertien patiënten door het model als ‘geen geschikte kandidaat’ werden gemarkeerd, bij allen omdat er nog geen twee anti-epileptica waren geprobeerd (Lukmanji et al., 2018). Nieuwe inzichten in de indicaties voor epilepsiechirurgie – zoals het overwegen van chirurgie als curatieve behandeling bij kinderen met een focale structurele laesie in een niet-eloquent hersengebied, ook als ze met een of twee middelen aanvalsvrij geworden zijn – zijn nog niet in het model verwerkt (Braun & Cross, 2018).

Tot slot

Er zijn een aantal nuttige online beschikbare hulpmiddelen om de besluitvorming rond de behandeling van mensen met epilepsie te vergemakkelijken. Zo kan de kans op een diagnose epilepsie bij kinderen met een eerste aanval al vroeg worden ingeschat, de keuze van een anti-epilepticum bij het starten van medicatie verder worden onder-

bouwd, het risico op recidiefaanvallen na medicatie-afbouw per individu worden berekend en de zinvolheid van verwijzing voor epilepsiechirurgie online worden beoordeeld. Deze online tools zullen nooit als enige middel dienen om een besluit te nemen, ze kunnen wel helpen om arts en patiënt beter geïnformeerd samen tot een behandelbeslissing te laten komen. Wellicht heeft u er ook wat aan; wees nieuwsgierig en probeer het eens uit.

Referenties

- Asadi-Pooya AA, Beniczky S, Rubboli G, Sperling MR, Rampp S, Perucca E (2020) A pragmatic algorithm to select appropriate antiseizure medications in patients with epilepsy. *Epilepsia* 2020 (61): 1659-67.
- Braun KPJ, Cross JH (2018) Pediatric epilepsy surgery: the earlier the better. *Expert Rev Neurother* 2018;18(4):261-263.
- Chu SS, Tan G, Wang XP, Liu L (2020) Validation of the predictive model for seizure recurrence after withdrawal of antiepileptic drugs. *Epilepsy Behav.* 2020 May 19:106987. doi: 10.1016/j.yebeh.2020.106987. Online ahead of print.
- Hauser WA, Rich SS, Lee JR, Annegers JF, Anderson VE (1998) Risk of recurrent seizures after two unprovoked seizures. *N Engl J Med.* 1998;338(7):429.
- Jacoby A, Baker G, Chadwick D, Johnson A (1993) The impact of counselling with a practical statistical model on patients' decision-making about treatment for epilepsy: findings from a pilot study. *Epilepsy Res.* 1993;16(3):207-14.
- Lukmanji S, Altura KC, Rydenhag B, Malmgren K, Wiebe S, Jetté N (2018) Accuracy of an online tool to assess appropriateness for an epilepsy surgery evaluation-A population-based Swedish study. *Epilepsy Res.* 2018; 145:140-144.
- Lamberink HJ, Otte WM, Geerts AT, Pavlovic M, Ramos-Lizana J, Marson AG, Overweg J, Sauma L, Specchio LM, Tennison M, Cardoso TMO, Shinnar S, Schmidt D, Geleijns K, Braun KPJ (2017) Individualised prediction model of seizure recurrence and long-term outcomes after withdrawal of antiepileptic drugs in seizure-free patients: a systematic review and individual participant data meta-analysis. *Lancet Neurol.* 2017;16(7):523-531.
- Lin J, Ding S, Li X, Hua Y, Wang X, He R, Du Y, Xia N, Chen Y, Zhu Z, Zheng R, Xu H (2020) External validation and comparison of two prediction models for seizure recurrence after the withdrawal of antiepileptic drugs in adult patients. *Epilepsia* 2020; 61(1):115-124.
- Terman SW, Lamberink HJ, Braun KPJ (2020) Deprescribing in Epilepsy: Do No Harm. *JAMA Neurol.* 2020; 77(6):673-674.
- Van Diessen E, Lamberink HJ, Otte WM, Doornebal N, Brouwer OF, Jansen FE, Braun KPJ (2018) A Prediction Model to Determine Childhood Epilepsy After 1 or More Paroxysmal Events. *Pediatrics* 2018; 142(6):e20180931.