

Door: Herm Lamberink (h.j.lamberink@umcutrecht.nl), Karin Geleijns, Willem Otte, Kees Braun, kinderneurologie, Wilhelmina Kinderziekenhuis, Universitair Medisch Centrum Utrecht

Een predictiemodel voor de kans op recidief-aanvallen

Van de mensen die baat hebben bij medicatie en aanvalsvrij worden kan een groot deel na enige tijd de therapie staken zonder dat aanvallen terugkeren. Dit roept meteen twee vragen op: (1) wie kan veilig de anti-epileptica staken en (2) hoe lang dient men te wachten voordat de medicatie afgebouwd kan worden? Om elk van deze vragen te beantwoorden werden twee predictiemodellen ontwikkeld. Deze modellen en het resultaat van toepassing hiervan worden hier besproken.

Waarom medicatie staken?

Anti-epileptica beschermen tegen het optreden van aanvallen. Het is goed voor te stellen dat mensen geen risico's willen nemen waarmee aanvallen kunnen terugkeren - zeker als er geen sprake is van een kans op 'genezing' door epilepsiechirurgie. Factoren als het (tijdelijk) verlies van de rijbevoegdheid, negatieve persoonlijke en beroepsmatige gevolgen, de onzekerheid die mensen kunnen ervaren na recidiefaanvallen en de angst voor stigmatisering kunnen alle een rol spelen bij de wens om met medicatie door te gaan. Er zijn echter ook genoeg redenen om de medicatie te willen afbouwen. Negen van de tien volwassenen ervaren vooral cognitieve bijwerkingen (Perucca & Gilliam, 2012). Een andere studie liet zien dat volwassenen met epilepsie sinds de kinderleeftijd zonder aanvallen een hogere kwaliteit van leven hebben als ze geen medicatie meer nemen (Sillanpää et al., 2004). Per persoon is de afweging tussen deze factoren anders. Zeker bij kinderen is er vaak een wens tot medicatieafbouw omdat met name de cognitieve en gedragsmatige bijwerkingen van medicatie een nadelige invloed kunnen hebben op hun ontwikkeling en het functioneren op school (Braun, 2017).

Veel voorspellers, veel verschillen

Er is veel geschreven over het staken of afbouwen van anti-epileptica na een aanvalsvrije periode. Uit een systematische review van de literatuur bleek dat het gemiddelde recidiefrisico na medicatie-afbouw 22% en 28% is, na respectievelijk één en twee jaar. Voor studies met drie of vier jaar *follow up* was dit 34% (Lamberink et al., 2015b). Deze risico's zijn lager voor personen die epilepsiechirurgie ondergaan hebben. De percentages betreffen gemiddelden over grote groepen patiënten. Daarnaast zijn veel studies uitgevoerd naar voorspellers van een aanvalsrecidief. De grote verscheidenheid aan populaties en methodes, gecombineerd met de veelal kleine groepen waarop deze analyses uitgevoerd zijn, maken het helaas niet mogelijk

om conclusies te trekken over welke voorspellende factoren bij een individuele patiënt echt van belang zijn.

Samenbrengen van bewijs

Een meta-analyse van de voorspellers op studieniveau was niet mogelijk: hoe middel je namelijk de *Odds Ratio's* en *Hazard Ratio's* die uit multivariabele modellen komen met verschillende voorspellers? Een methode waarmee dit wel kan is een *Individual Participant Data* (IPD) meta-analyse. In deze aanpak worden verschillende datasets, uit individuele studies, met gegevens van individuele patiënten samengevoegd en tezamen bestudeerd. Deze methode heeft meerdere voordelen. Zo is de statistische studiepower hoger, waardoor de resultaten meer precisie hebben ten opzichte van een meta-analyse op studieniveau. Door de combinatie van meerdere populaties leidt het ook tot betere generalisaties, waardoor het mogelijk is om voor een individuele patiënt een voorspelling te doen van het risico op recidief-aanvallen na afbouw van medicatie. De IPD meta-analyse kon worden uitgevoerd omdat tien onderzoeksgroepen uit Noord- en Zuid-Amerika en uit Europa akkoord gingen met het delen van hun data van in totaal 1769 patiënten. De in deze studie ontwikkelde predictiemodellen zijn gebaseerd op deze IPD meta-analyse.

Predictiemodellen

De systematische review van de literatuur leverde de voorspellende factoren (voorspellers) op die werden gebruikt als input voor het ontwikkelen van de modellen (Lamberink et al., 2017). Na een kritische selectie bleven acht factoren over waarmee een aanvalsrecidief voorspeld kon worden (tabel 1, linkerkolom).

Ook de lange-termijn aanvalsvrijheid kan op deze manier voorspeld worden; hiervoor werd een tweede model ontwikkeld. Dit voorspelt of een persoon met epilepsie tien jaar na de eerste vermindering van medicatie aanvalsvrij zal zijn - met of zonder medicatie. Om dit model te ont-

Voorspellers: aanvalsrecidief	Voorspellers: op lange termijn niet aanvalsvrij
Duur van epilepsie (tijd tussen eerste en laatste insult)	Duur van epilepsie (tijd tussen eerste en laatste insult)
Tijd sinds laatste aanval	Tijd sinds laatste aanval
Totaal aantal aanvallen ≥ 10	Totaal aantal aanvallen ≥ 10
Epileptiform EEG voorafgaand aan afbouw	Epileptiform EEG voorafgaand aan afbouw
Debuutleeftijd van de epilepsie	Aantal anti-epileptica voorafgaand aan afbouw
Voorgeschiedenis van koortsconvulsies	Vrouw
Afwezigheid van 'benigne' diagnose*	Familiegeschiedenis van epilepsie
Ontwikkelingsachterstand	Aanwezigheid van focale aanvallen
*(Rolandische- of kinderabsence-epilepsie, Panayiotopoulos syndroom)	

Tabel 1 Factoren in de definitieve predictiemodellen¹

wikkelen hebben we gekeken of de deelnemers in het laatste jaar van *follow up* aanvallen hadden gehad. Ook voor deze uitkomstmaat werden acht voorspellers gevonden, waarvan de eerste vier gelijk zijn aan die uit het eerste predictiemodel (tabel 1, rechterkolom). Het kan bijvoorbeeld zijn dat iemand 40% kans heeft dat de aanvallen terugkeren bij een poging om anti-epileptica te staken, maar 98% kans om na tien jaar (blijvend of wederom, met of zonder anti-epileptica) aanvalsvrij te zijn.

Validiteit van modellen

Van de tien individuele datasets die gecombineerd zijn in de IPD meta-analyse hadden enkele weinig restricties op de inclusiecriteria. Hierdoor zijn de modellen relevant voor een breed scala aan patiënten met epilepsie. Andere datasets hadden wel strikte inclusiecriteria met geselecteerde populaties tot gevolg, bijvoorbeeld alleen focale epilepsie. De kalibratie en discriminatie van de modellen waren in het algemeen goed, met een concordantie-statistiek van 0.65 en 0.71, waaruit blijkt dat het model de data goed beschrijft. Ook als delen van de dataset niet meegenomen zijn in het maken van het model bleek dat goed uit te pakken. De modellen hebben dus de potentie om goed inzetbaar te zijn voor nieuwe patiëntdata.

Shared decision

Of een persoon met epilepsie zijn of haar medicatie behoudt of zal staken, hangt af van verschillende factoren. Hoe sterk is de wens om te stoppen? Hoe groot is de angst voor terugkeer van epileptische insulten? Wat zijn de gevolgen van een recidief voor die persoon? Onze predictiemodellen voegen aan deze overweging een objectieve risicoschatting, in de vorm van percentages, toe. Vragen die nuttig kunnen zijn in de spreekkamer zijn: wat wint de patiënt ermee en/of wat heeft deze te verliezen? Omdat percentages voor mensen lastig te begrijpen zijn, is het goed om de risico's te presenteren in termen van

'vergelijkbare personen'. Bijvoorbeeld: 'Als tien personen zoals u nu de medicatie gaan afbouwen, zullen bij vier personen de aanvallen binnen vijf jaar terugkeren. De anderen blijven aanvalsvrij en hebben geen medicatie meer. Of u één van deze vier zult zijn, is niet te zeggen. Het is echter wel bijna zeker dat eventueel terugkerende aanvallen weer onder controle zullen komen bij het herstarten van de medicatie.'

Epilepsy Prediction Tools

De rekentool die is ontwikkeld, is vrij beschikbaar via de website www.epilepsypredictiontools.info. Deze website is opgericht met als doel verschillende klinische predictiemodellen samen te brengen. Zo bevat de website sinds kort ook een tweede model bij kinderen die aanvalsvrij zijn geworden na epilepsiechirurgie (Lamberink et al., 2018). Dit model voorspelt dezelfde uitkomstmaten als hier besproken, maar dan na kinderepilepsiechirurgie.

Conclusie

De gepresenteerde predictiemodellen kunnen nuttig zijn in het adviserend gesprek over het staken van anti-epileptica met een individuele patiënt, kind of volwassene. In de context van de andere factoren kan de persoon met epilepsie met kennis van zijn of haar individuele risico een beter afgewogen besluit nemen.

Referenties

- Boshuisen K, Arzimanoglou A, Cross JH, Uiterwaal CS, Polster T, van Nieuwenhuizen O, Braun KP; TimeToStop study group (2012) Timing of antiepileptic drug withdrawal and long-term seizure outcome after paediatric epilepsy surgery (TimeToStop): a retrospective observational study. *Lancet Neurol.* Sep;11(9):784-91.
- Boshuisen K, Braams O, Jennekens-Schinkel A, Braun KP, Jansen FE, van Rijen PC, van Nieuwenhuizen O (2009) Medication policy after epilepsy surgery. *Pediatr Neurol.*

¹Predictiemodellen zijn te gebruiken op: www.epilepsypredictiontools.info/aedwithdrawal

- Nov;41(5):332-8
- Boshuisen K, Lamberink HJ, van Schooneveld MM, Cross JH, Arzimanoglou A, van der Tweel I, Geleijns K et al. (2015b) Cognitive consequences of early versus late antiepileptic drug withdrawal after pediatric epilepsy surgery, the TimeToStop (TTS) trial: study protocol for a randomized controlled trial. *Trials* 16:482.
- Boshuisen K, van Schooneveld MM, Uiterwaal CS, Cross JH, Harrison S, Polster T, Daehn M et al., TimeToStop cognitive outcome study group (2015a) Intelligence quotient improves after antiepileptic drug withdrawal following pediatric epilepsy surgery. *Ann Neurol*. Jul;78(1):104-14
- Braun KPJ (2017) Preventing cognitive impairment in children with epilepsy. *Curr Opin Neurol*. 30(2):140-147.
- Braun KP, Schmidt D (2014) Stopping antiepileptic drugs in seizure-free patients. *Curr Opin Neurol* 27:219-226.
- Garcia Gracia C, Yardi R, Kattan MW, Nair D, Gupta A, Najm I et al. (2015) Seizure freedom score: a new simple method to predict success of epilepsy surgery. *Epilepsia* Mar;56(3):359-65.
- Lamberink HJ, Boshuisen K, Otte WM, Geleijns K, Braun KPJ, TimeToStop Study Group (2018) Individualized prediction of seizure relapse and outcomes following antiepileptic drug withdrawal after pediatric epilepsy surgery. *Epilepsia*; 59(3):e28-e33.
- Lamberink HJ, Boshuisen K, van Rijen PC, Gosselaar PH, Braun KP (2015a) Dutch Collaborative Epilepsy Surgery Program (DCESP). Changing profiles of pediatric epilepsy surgery candidates over time: A nationwide single-center experience from 1990 to 2011. *Epilepsia* May; 56(5):717-25.
- 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*. 16(7):523-531.
- Lamberink HJ, Otte WM, Geleijns K, Braun KP (2015b) Antiepileptic drug withdrawal in medically and surgically treated patients: a meta-analysis of seizure recurrence and systematic review of its predictors. *Epileptic Disord*. Sep;17(3):211-28.
- Perucca P, Gilliam FG (2012) Adverse effects of anti-epileptic drugs. *Lancet Neurol*. 11(9):792-802.
- Sillanpää M, Haataja L, Shinnar S (2004) Perceived impact of childhood-onset epilepsy on quality of life as an adult. *Epilepsia*; 45(8):971-977.
- Swisher CB, Sinha SR (2013) Survey of current practices among US epileptologists of antiepileptic drug withdrawal after epilepsy surgery. *Epilepsy Behav*. Feb;26(2):203-6.

Nederlandse Liga tegen Epilepsie

Midwinter meeting | Sectie Wetenschappelijk Onderzoek

Neuromodulation in epilepsy

18 januari 2019

Academisch Medisch Centrum | Meibergdreef 9, Amsterdam

De Sectie Wetenschappelijk Onderzoek (SWO) van de Nederlandse Liga tegen Epilepsie organiseert jaarlijks de Midwinter Meeting.

De SWO Midwinter Meeting 2019 vindt plaats op 18 januari 2019 in het Academisch Medisch Centrum in Amsterdam. Het thema van de meeting zal zijn: 'Neuromodulation in epilepsy'.

Alle SWO-leden en in het bijzonder jonge wetenschappers en promovendi worden uitgenodigd een abstract in te dienen voor de poster/datablitz-sessie. Er zullen twee prijzen beschikbaar zijn voor jonge wetenschappers (<35 jaar): een voor basis/preklinisch onderzoek en een voor klinisch onderzoek.

Registratie (gratis) en indienen van een abstract kan via email: e.a.vanvliet@uva.nl vóór 10 december 2018. Accreditatie is aangevraagd bij de Nederlandse Vereniging voor Neurologie. In de email kunt u, indien van toepassing, uw BIG-registratienummer vermelden.

Het programma en instructies voor het indienen van een abstract zijn te vinden op www.epilepsieliga.nl.