

# One size doesn't fit all!

**Precision medicine, personalized medicine en targeted treatment: termen met een deels overlappende betekenis, allen verwijzend naar een groeiend besef in de geneeskunde: *one size doesn't fit all*. Wat betekent dit voor onze epilepsiezorg?**

Van oudsher wordt bij de behandeling van een patiënt met epilepsie gestart met een breedwerkend anti-epilepticum – liever: *antiseizure drug* – ongeacht de onderliggende etiologie. In een proces van *trial and error* wordt de meest effectieve en best verdragen medicatie gezocht, met bij ongeveer twee derde van de patiënten aanvalsvrijheid tot gevolg. De effectiviteit van alle middelen ontloopt elkaar nauwelijks. De keuze van het middel wordt slechts deels gestuurd door het elektroclinische epilepsiesyndroom, maar veel meer door het bijwerkingenprofiel of de mogelijke interacties met andere medicatie. De Nederlandse richtlijn epilepsie (<https://epilepsie.neurologie.nl>) helpt ons hier goed bij. Tot nu toe werden veel behandelkeuzes – en voorspellingen van behandelresultaten – vooral gebaseerd op gemiddelden van groepen personen met epilepsie. Precisiegeneeskunde gaat echter uit van de specifieke kenmerken van één patiënt.

## Wat betekent precisiegeneeskunde?

'Behandeling-op-maat' wordt vaak als synoniem gebruikt, maar is wel erg modieus, allesomvattend en daarmee weinigzeggend. Proberen we immers niet aan elke patiënt een behandeling te bieden die aansluit op zijn of haar noden, wensen en verwachtingen? Precisiegeneeskunde wordt door de *National Institutes of Health* (NIH) gedefinieerd als een 'opkomende behandel- en preventiebenadering die rekening houdt met de individuele variabiliteit in genen, omgeving en levensstijl' (<https://ghr.nlm.nih.gov/primer/precisionmedicine/initiative>). Na de lancering van het *Precision Medicine Initiative* door president Obama in 2015 wint dit medisch model snel aan populariteit. In eerste instantie werd met de term vrijwel alleen verwezen naar nieuwe behandelingen die gericht aangrijpen op een specifieke en meestal genetische etiologie. Precisiegeneeskunde wordt tegenwoordig echter gezien in een veel breder perspectief, binnen het gehele continuüm van zorg; van preventie tot diagnostiek en behandeling (Josephson & Wiebe, 2021). Hierbij richten we ons op de behoeften van een individuele patiënt op basis van diens genetische, fenotypische of psychosociale kenmerken en biomarkers, met als doel het verloop van de aandoening te modifieren, de uitkomst te verbeteren, en de bijwerkingen te minimaliseren (Jameson & Longo, 2015).

Precisiegeneeskunde is het kernaspect van de zogenaamde '4P-benadering' (Nabbout & Kuchenbuch, 2020). De 4 P's staan voor *Personalized, Predictive, Preventive* en *Participatory*. Deze benadering wordt ook binnen de epilepsiebehandeling steeds meer gevolgd en omvat:

- het vroeg stellen van de diagnose epilepsie;
- het aantonen van een specifiek pathofysiologisch mechanisme;
- het voorspellen van het ontstaan van epilepsie bij een bekende predisponerende aandoening;
- het stoppen van epileptogenese en dus voorkomen van epilepsie;
- het aanbieden van een behandeling die precies aansluit bij de etiologie en bij de eventuele comorbiditeit;
- het betrekken van de patiënt bij elke diagnostische en behandelstap, liefst rekening houdend met uitkomstmaten die voor dat individu het meest relevant zijn.

## Voorbeelden van precisiegeneeskunde bij epilepsie

**Genetische epilepsie;** sommige zeldzame – en meestal ernstige – monogenetische epilepsiesyndromen kunnen baat hebben bij een gerichte medicatiekeuze (Guerrini et al., 2021). Het kan dan gaan om al geregistreerde anti-epileptica (denk aan natriumkanaalblockers bij *gain-of-function* SCN2A en SCN8A mutaties en het juist vermijden van deze middelen bij het syndroom van Dravet), of om het *off-label* gebruik van medicijnen die voor een andere indicatie dan epilepsie geregistreerd zijn, zoals memantine bij GRIN2A/B mutaties, kinidine bij KCNT1 mutaties, en everolimus bij mTOR-gerelateerde aandoeningen. Daarnaast worden nieuwe (epi)genetische behandelstrategieën ontwikkeld om genmutaties te corrigeren of genexpressie te beïnvloeden (Guerrini et al., 2021). Ook de farmacogenetica kan een rol spelen bij een gerichte medicatiekeuze. Bekende voorbeelden zijn de associatie tussen POLG-mutaties en valproaat-geïnduceerde hepatotoxiciteit en de verhoogde kans op carbamazepine-gerelateerde ernstige huidreacties en HLA-B\*1502 en HLA-A\*3101.

**Metabole epilepsie;** denk aan het ketogeen dieet bij Glut1-deficiëntie syndroom, pyridoxine bij vitamine B6-afhankelijke epilepsievormen, en aan diverse andere supplementen of

dieetrestricties bij specifieke metabole ziekten (Dulac et al., 2014).

Epilepsiechirurgie is bij uitstek een vorm van precisiegeneeskunde. Nieuwe beeldvormende en bronlokaliserende technieken en het gebruik van geavanceerde neurofysiologische biomarkers – zoals intraoperatieve HFO (*high-frequency oscillations*) detectie – maken een geïndividualiseerde omlijning van de te verwijderen epileptogene zone steeds beter mogelijk (van 't Klooster et al., 2017). In plaats van 'standaard resecties' wordt een meer gepersonaliseerde vorm van prechirurgische diagnostiek en resectiestrategie de norm (Zijlmans et al., 2019).

Diagnostische en predictiemodellen; de kans op de diagnose epilepsie, op aanvalsvrijheid na een behandeling, of op een aanvalsrecidief na staken van medicatie, werd voorheen altijd gebaseerd op groepsgegevens. Er bestaat echter geen 'gemiddelde' patiënt met epilepsie en de spreiding tussen personen in ziektevariabelen en uitkomsten is enorm. Voorlichting van, en *shared decision making* met een patiënt vraagt om geïndividualiseerde predictiemodellen, die mogelijk gemaakt worden door grote multicenter studies en meta-analyses op basis van individuele data van patiënten. Voorbeelden zijn de modellen die werden ontwikkeld bij de Cleveland Clinic – naar de kans op aanvalsvrijheid na epilepsiechirurgie en naar de cognitieve uitkomst van temporaalkwabresecties (<https://riskcalc.org/>). In het Universitair Medisch Centrum Utrecht werden modellen ontwikkeld die de kans bepalen op de diagnose epilepsie bij kinderen na een eerste aanval, het risico op een aanvalsrecidief na medicatie-afbouw bij aanvalsvrije patiënten, en de cognitieve uitkomst na epilepsiechirurgie bij kinderen ([www.epilepsypredictiontools.info](http://www.epilepsypredictiontools.info)).

### De tijd van zowel *big data* als *n-of-1*?

Is de gelijktijdige opkomst in de wetenschap van *big data* en precisiegeneeskunde een paradox? Ook binnen de epileptologie worden steeds meer studies verricht die gebaseerd zijn op genetische, beeldvormende en neurofysiologische data van honderden tot tienduizenden personen (Lhatoo et al., 2020). Tegelijkertijd vraagt precisiegeneeskunde juist om het individualiseren van diagnostiek en behandeling voor een enkele patiënt. *Machine-learning* algoritmes en andere vormen van AI (*artificial intelligence*) met *big data* worden onder andere gebruikt om biomarkers te vinden die significant verschillen tussen ziek en gezond (of tussen gewenste en ongewenste uitkomst), en daarmee een onderscheidende diagnostische of prognostische betekenis voor een individu kunnen hebben. Idealiter

worden meerdere biomarkers en klinische predictoren binnen één model gecombineerd. Een mooi voorbeeld is de gewogen optelsom van variaties in meerdere risicogenen voor het krijgen van epilepsie, de zogenaamde polygene risicoscores (PRS). Op basis van genoom-brede associatiestudies (GWAS) van duizenden personen kan de voorspellende waarde van PRS voor focale of gegeneraliseerde epilepsie worden berekend (Leu et al., 2019). In hoeverre deze scores – alleen, of toegevoegd aan andere ziektevariabelen binnen een model – bij een enkel individu kunnen bijdragen aan het voorspellen van de diagnose epilepsie, of de reactie op medicatie, dient verder te worden onderzocht.

### *N-of-1 trials*

De schijnbare tegenstelling dringt zich ook op bij de vergelijking tussen grote gerandomiseerde medicatietrials en zogenaamde *n-of-1 trials*. Beide zijn bedoeld om de effectiviteit van een geneesmiddel aan te tonen, beide met het hoogst mogelijke niveau van wetenschappelijk bewijs. De *n-of-1 trial* – waarin de patiënt zijn of haar eigen controle is en tijdens herhaalde afgebakende periodes al dan niet geblindeerd een placebo of actieve medicatie gebruikt – is bij uitstek een methode om bij een individu te besluiten of de behandeling effectief is en doorgezet moet worden (Kane et al., 2021). Bij de eerdergenoemde zeldzame monogenetische epilepsiesyndromen die zich lenen voor precisiebehandelingen, en waarbij grote gerandomiseerde studies ontbreken, kan een *n-of-1 trial* een uitkomst bieden. Er wordt gewerkt binnen een landelijke<sup>1</sup> en Europese samenwerking aan het ontwikkelen van methodologische, statistische en ethische kaders voor dergelijke *n-of-1 trials*. Een belangrijk onderdeel van dit type gepersonaliseerde behandelingen zijn PROM's (*patient-reported-outcome-measures*); de gewenste uitkomst van een behandeling kan immers per persoon verschillen. De ernst van de aandoening kan binnen PROM's wellicht het beste worden gescoord op meerdere assen: aanvalsfrequentie en -ernst, cognitieve en gedragsmatige comorbiditeit, en activiteiten in het dagelijkse leven.

### Tot slot

Kortom, voor vooruitgang op het gebied van precisiegeneeskunde is behoefte aan fundamentele (epi)genetische en pathofysiologische studies, goede geno- en fenotypering van patiënten, het gestructureerd verzamelen, opslaan en delen van grote aantallen patiëntgegevens, het samenwerken tussen centra, het ontwikkelen van nieuwe *trial*-methodologie, en het betrekken van de patiënt in zowel wetenschappelijk onderzoek als klinische besluitvorming. Het

<sup>1</sup> Het onderzoek naar *precision medicine* bij epilepsie wordt mogelijk gemaakt door financiële steun van het MING Fonds, Stichting Vrienden UMC Utrecht & Wilhelmina Kinderziekenhuis.

Europese Referentie Netwerk voor complexe en zeldzame epilepsie EpiCARE biedt een waardevol klinisch en wetenschappelijk platform voor deze precisiegeneeskundige ontwikkelingen (Baumgartner et al., 2021).

### Referenties

- Baumgartner T, Carreno M, Rocamora R, et al. (2021) A survey of the European Reference Network EpiCARE on clinical practice for selected rare epilepsies. *Epilepsia Open*. 6:160-179
- Dulac O, Plecko B, Gataullina S, et al. (2014) Occasional seizures, epilepsy, and inborn errors of metabolism. *Lancet Neurol*. 13(7):727-739
- Guerrini R, Balestrini S, Wirrell EC, et al. (2021) Monogenic epilepsies: disease mechanisms, clinical phenotypes, and targeted therapies. *Neurology*. doi: 10.1212/WNL.00000000000012744
- Josephson CB, Wiebe S. (2021) Precision medicine: academic dreaming or clinical reality? *Epilepsia*. 62 Suppl 2: S78-S89
- Jameson JL, Longo DL. (2015) Precision medicine – personalized, problematic, and promising. *New Engl J Med*. 372(23):2229-2234

- Lhatoo SD, Bernasconi N, Blümcke I, et al. (2020) Big data in epilepsy: clinical and research considerations. Report from the Epilepsy Big Data Task Force of the International League Against Epilepsy. *Epilepsia*. 61(9):1869-1883
- Leu C, Stevelink R, Smith AW, et al. (2019) Polygenic burden in focal and generalized epilepsies. *Brain*. 142(11):3473-3481
- Kane PB, Bittlinger M, Kimmelman J. (2021) Individualized therapy trials: navigating patient care, research goals and ethics. *Nat Med*. 27(10):1679-1686
- Nabbout R, Kuchenbuch M. (2020) Impact of predictive, preventive and precision medicine strategies in epilepsy. *Nat Rev Neurol*. 16(12):674-688
- Van 't Klooster MA, van Klink NEC, Zweiphenning WJEM, et al. (2017) Tailoring epilepsy surgery with fast ripples in the intraoperative electrocorticogram. *Ann Neurol*. 81(5):664-676
- Zijlmans M, Zweiphenning W, van Klink N. (2019) Changing concepts in presurgical assessment for epilepsy surgery. *Nat Rev Neurol* 15(10):594-606



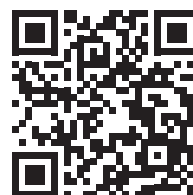
# Gratis webinars

## EpilepsieNL Podcast

Persoonlijk en kwetsbaar vertellen Lian, Judith, Rob en Louis over hun ervaringen en emoties. De vijfde en zesde aflevering is neuroloog Frans Leijten aan het woord.



<https://epilepsie.nl/podcast>



<https://epilepsie.nl/webinars>