

Epilepsie

Periodiek voor professionals

Themanummer: Epilepsie online

Digitalisering in de epilepsiezorg Van de Redactie	3
Aanvallen bijhouden in een app: de epilepsiemodule in MedApp Desirée Jenniskens	4
Helpilepsy: gecertificeerd hulpmiddel voor epilepsie monitoring Jonathan Schreiber, Ludovic Ampe	5
Knopen doorhakken door middel van online hulpmiddelen: noodzaak of wassen neus? Herm Lamberink, Kees Braun	6
Online psychologische behandeling en tele-neuropsychologisch onderzoek Astrid Hamoen, Loretta van Iterson	9
De NightWatch® en aanvalsdetectie thuis Frans Leijten	13
Ambulant EEG voor het monitoren van aan epilepsie-gerelateerde cognitieve problemen Pauly Ossenblok, Kars Veldkamp, Miranda Meijberg, Mireille Bourez-Swart	15
Multimodale beeldvorming levert bijdrage aan invasieve behandeling van epilepsie Pauly Ossenblok, Stephan Meesters, Albert Colon	19
Technologie is mensenwerk: aandachtspunten voor goede keuzes Michiel Rutjes, Sanne van der Hagen	24
Monitoring van anti-epileptica: een klinische verificatie van <i>Volumetric Absorptive Micro Sampling</i> Thierry Canisius, Hans Soons, Rob Rouhl, Marian Majoie	26
Progressieve myoclonus epilepsie: diagnostiek Gerrit-Jan de Haan	32
Progressieve myoclonus epilepsie: <i>target voor precision treatment?</i> Gerrit-Jan de Haan	36
Beter gebruik van midazolam neusspray door online voorlichting Nore Slegers, Annemirre Kremers, Jentl Bark, Wiepkje Tijmsma, Bertha Smallenbroek, Marleen Arends, Nynke Doornebal, Vincent Roelfsema, Oebo Brouwer	40
Nieuwsbrief Nederlandse Liga tegen Epilepsie Rob Rouhl en Marian Majoie	42
Agenda	44

Inspiratie

De inbreng van de overheid en de medische en maatschappelijke veranderingen in de epilepsiezorg vragen aandacht. U wilt op de hoogte blijven en uw vak goed uitoefenen. Verpleegkundigen, maatschappelijk werkers, medewerkers uit het onderwijs, (kinder)neurologen, kinderartsen, psychologen, neurochirurgen en andere professionals binnen de epilepsiezorg hebben de weg naar de Liga inmiddels gevonden.

Eén van de speerpunten van de Liga is het stimuleren van en informeren over wetenschappelijk onderzoek naar epilepsie. De Liga slaat daarbij een brug tussen wetenschap en praktijk. Speciaal voor dit doel is de Sectie Wetenschappelijk Onderzoek (SWO) opgericht. Als Ligalid kunt u

Netwerk

zich aansluiten bij de SWO. De SWO levert een vaste bijdrage aan dit blad. Het Netwerk Epilepsie Zorg (NEZ) is een netwerk bestaande uit consultants, verpleegkundigen en verpleegkundig specialisten die in diverse ziekenhuizen en gespecialiseerde centra werkzaam zijn.

Maar het Liga-lidmaatschap biedt meer:

- het vakblad 'Epilepsie'
- korting op toegang Nationaal Epilepsie Symposium
- korting op diverse internationale vakbladen

Alle informatie over de Liga, het lidmaatschap en aanmelden als lid vindt u op www.epilepsieliga.nl.

Kennis

Colofon

'Epilepsie' is een uitgave van de Nederlandse Liga tegen Epilepsie, de Nederlandse afdeling van de International League Against Epilepsy.

Redactie:

Pauly Ossenblok, hoofdredacteur
Gerrit-Jan de Haan
Loretta van Iterson
Govert Hoogland
Marian Majoie
Patricia Pennink, bladmanager

Redactieraad:

Lydia van den Berg, Eva Brilstra, Dederieke Festen, Nico Jansen, Richard Lazeron, Bea Martens, Vincent Roelfsema, Sandra van der Salm, Jurgen Schelhaas, Chantal Scherders

Aan dit nummer werkten verder mee:

Ludovic Ampe, Marleen Arends, Jentl Bark, Mireille Bourez-Swart, Kees Braun, Oebo Brouwer, Thierry Canisius, Albert Colon, Nynke Doornebal, Sanne van der Hagen, Astrid Hamoen, Desirée Jenniskens, Annemirre Kremers, Herm Lamberink, Frans Leijten, Stephan Meesters, Miranda Meijberg, Rob Rouhl, Michiel Rutjes, Jonathan Schreiber, Nore Slegers, Bertha Smallenbroek, Hans Soons, Wiepkje Tijsma, Kars Veldkamp

Bladmanagement:

Epilepsiefonds, Houten

Lay-out:

studio dop, Utrecht

Lithografie en drukwerk:

Muller Print & Sign, Amsterdam

'Epilepsie' verschijnt vier maal per jaar en wordt toegezonden aan iedereen die lid is van de Nederlandse Liga tegen Epilepsie. Jaarlijks komt er een speciaal nummer uit, dat tevens wordt toegezonden aan neurologen (i.o.) in Nederland. Het lidmaatschap van de Liga kost dit jaar € 25,-. Voor een student of AIOS is dit € 12,50.

Wilt u reageren op de inhoud van dit blad? Laat dit dan binnen één maand na verschijning weten aan het redactiesecretariaat. Ingezonden kopij wordt door derden beoordeeld en door de kernredactie, die zich het recht voorbehoudt om kopij te weigeren of in te korten.

Indien u meer informatie wenst kunt u rechtstreeks contact opnemen met de auteur of met het redactiesecretariaat.

Redactiesecretariaat:

Nederlandse Liga tegen Epilepsie
Postbus 270, 3990 GB Houten
Telefoon 030 634 40 63
E-mail info@epilepsieliga.nl
www.epilepsieliga.nl

De redactie is niet verantwoordelijk voor de inhoud van bijdragen die onder auteursnaam zijn opgenomen.

Niets uit deze uitgave mag zonder voorafgaande, schriftelijke toestemming van de uitgever worden overgenomen of vermenigvuldigd.



ISSN 1571-0408

Digitalisering in de epilepsiezorg

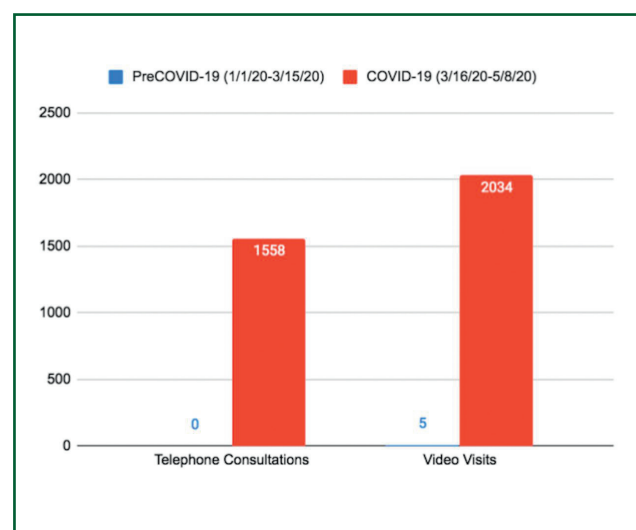
Digitalisering speelt een steeds grotere rol in de gezondheidszorg. Dit is een verandering die al lang geleden in gang is gezet, maar vanwege de Covid-19 pandemie versterkt wordt, zo ook bij epilepsie.

De bijdragen in dit nummer van Epilepsie gaan vooral over zorg op afstand, waarbij het bieden van online zorg een centrale plaats inneemt. Belangrijk in de epilepsiezorg is de controle van aanvallen, bijvoorbeeld hoe vaak en op welke momenten treden aanvallen op en hoe de aanvallen te stoppen. Het is al langer bekend dat de meest gangbare methode voor aanvalsregistratie, het dagboek en/of de aanvalskalender, om allerlei redenen niet betrouwbaar is. Digitalisering van de handmatige registratie is een kleine verbetering, zoals bijvoorbeeld met behulp van *My Seizure Diary* (<http://www.epilepsy.com/get-help/my-epilepsy-diary>). Daarnaast zijn er twee op de Nederlandse markt gerichte apps, *Helpilepsy* en *MedApp*, die het niet alleen mogelijk maken om aanvallen te registreren, maar ook om dit te combineren met het dagelijks bijhouden van het gebruik van anti-epileptica. De koppeling van een methode voor aanvalsregistratie, bijvoorbeeld via de app *Seizure Tracker* (<http://www.seizuretracker.com>) met het elektronische patiëntendossier zou een verbetering van de kwaliteit van aanvalsgegevens opleveren. Ook voor professionals zijn online hulpmiddelen beschikbaar om aanvallen onder controle te houden, zoals de online *prediction tool* die ondersteuning biedt bij het besluit om te starten of te stoppen met een bepaald anti-epilepticum (www.epilepsypredictiontools.info). Bij het gebruik van de hier genoemde online tools, die mogelijk privacygevoelige gegevens van patiënten verzamelen, dient er echter ook steeds aandacht te blijven voor de ethische en juridische aspecten hiervan.

In dit nummer ook enkele bijdragen over de ontwikkeling van technologie die bedoeld is als ondersteuning bij diagnostiek en behandeling van epilepsie. Bijvoorbeeld door koppeling van aanvalsregistratie aan adequate aanvalsdetectie wordt de registratie van aanvallen objectiever, wat mogelijkheden biedt voor een betere en mogelijk efficiëntere behandeling van mensen met epilepsie. Er is voor patiënten met vooral nachtelijke aanvallen apparatuur beschikbaar voor aanvalsdetectie, zoals de *NightWatch* (<https://nl.nightwatchepilepsy.com>) en voor kinderen met absences is er *EpiHunter* (<https://www.epihunter.com>). In verschillende bijdragen wordt het voorspellen van aanvallen of van het effect van een medicamenteuze of invasieve

behandeling aangestipt, maar de toepassing ervan is nog ver weg. De verwachting is dat voorspellende computermodellen die zijn gebaseerd op artificiële intelligentie hier hoe dan ook een belangrijke rol bij gaan spelen. Implementatie van dergelijke modellen is echter afhankelijk van de beschikbaarheid en toegankelijkheid van de juiste patiëntgebonden en dus privacygevoelige gegevens. Dit is iets om ook nu al rekening mee te houden bij het opzetten van nieuwe onderzoeken.

In een publicatie van Ramadan et al. (<https://neurologyopen.bmj.com/content/2/1/e000070>) is het enorme effect van de Covid-19 pandemie op de dagelijkse praktijk van de epilepsiezorg van het *Henry Ford Hospital* (Detroit) beschreven. Op het moment dat de pandemie toesloeg nam het aantal neurofysiologische verrichtingen af tot minder dan 10% van het totale aantal. Ook werd er vanaf dat moment vrijwel volledig overgeschakeld op videoconsulten of indien gewenst een telefonisch consult (figuur 1). Het beeld in Nederland tijdens de *lockdown* in het begin van dit jaar zal niet zoveel anders zijn geweest. De vraag is hoe de dagelijkse praktijk zich heeft hersteld na afloop van de *lockdown* en wat de lessen zijn die men heeft geleerd voor de toekomst. Komt er méér aandacht voor bijvoorbeeld EEG-onderzoek in de thuissituatie en wat wordt het beleid rond video-consulten? Een onderwerp dat, zodra de pandemie voorbij is, zeker nader belicht zal worden in 'Epilepsie'.



Figuur 1 Het aantal video- en telefonische consulten van de afdeling neurologie van het Henry Ford Hospital in Detroit pre-Covid-19 en gedurende de eerste maand van de Covid-19 pandemie.

Aanvallen bijhouden in een app: de epilepsiemodule in MedApp

Inzicht in hoe vaak, wanneer en onder welke omstandigheden een aanval plaatsvindt, kan voor mensen met epilepsie en hun hulpverleners belangrijk zijn. Er zijn mensen die het liefst hun aanvallen in een papieren aanvalsdagboek of -kalender noteren, maar er is ook vraag naar een digitale mogelijkheid. Een app kan bovendien nog meer mogelijkheden hebben die mensen met epilepsie behulpzaam kunnen zijn. Wat heeft de epilepsie-app de gebruiker te bieden?

Geschiedenis

Dat er vraag was naar een digitale mogelijkheid bleek al jaren geleden toen in een samenwerkingsverband van het Epilepsiefonds, Glaxo Smith Kline en Kempenhaeghe de epilepsie-app Eppy ontwikkeld en rond 2006 gelanceerd werd. De technische ontwikkelingen gingen echter snel en daardoor was het updaten van Eppy niet meer mogelijk. Dat was in 2016 de reden voor het Epilepsiefonds om samen met het bedrijf MedApp een nieuwe app te ontwikkelen voor mensen met epilepsie.

MedApp

MedApp is een bestaande app voor medicatie. Iemand kan al zijn medicijnen invoeren, dus niet alleen de anti-epileptica. Per medicijn kunnen vooraf de momenten van inname worden ingesteld. De persoon in kwestie krijgt dan op die momenten een melding. Na inname kan men het medicijn 'afvinken' zodat achteraf te controleren is of de medicatie volgens het voorgeschreven schema is ingenomen. Verder zijn alle bijsluiters van medicijnen in de app opgenomen. Ook kan de gebruiker zicht houden op de eigen medicijnvoorraad en een melding krijgen als deze bijna op is.

Epilepsiemodule: wat heeft deze te bieden?

Om MedApp specifiek in te kunnen zetten voor mensen met epilepsie is een speciale epilepsiemodule ontworpen. Na het invoeren van de anti-epileptica wordt automatisch de vraag gesteld of de persoon de epilepsiemodule wil aanzetten. Als iemand de module op een later moment wil aanzetten, kan dat ook. Door de module aan te zetten, krijgt iemand de volgende extra mogelijkheden:

- De gebruiker kan behalve de anti-epileptica en andere medicijnen ook de coupeer(nood)medicatie (type) invoeren.
- In het persoonlijk dossier kan iemand aanvallen noteren. Hierbij kan aangegeven worden wanneer de aanval plaatsvond, om wat voor type aanval het ging, hoe

lang de aanval duurde, hoe lang het herstel duurde, of de gebruiker de aanval voelde aankomen en of noodmedicatie noodzakelijk was. Zo ontstaat een overzicht van de aanvallen in de tijd. Dit overzicht kan worden uitgeprint, maar ook via verschillende digitale kanalen (onder andere Gmail, Outlook, Whatsapp) worden gedeeld met bijvoorbeeld de behandelend arts.

- In het persoonlijk dossier kan men uitlokkende factoren (specifieke gebeurtenis, omstandigheden, etc.) noteren die aan de aanval vooraf gingen, evenals bijwerkingen van anti-epileptica. Deze aanvullende informatie kan worden toegevoegd aan het aanvalsoverzicht.
- De 'volg mij-functie' geeft de mogelijkheid iemand te volgen als hij/zij zelfstandig op pad gaat. Hiervoor moet de persoon wel toestemming geven aan de persoon die hem of haar gaat volgen. Deze functie geeft net als 'locatie delen' in Whatsapp, ongeveer de plaats aan waar iemand zich bevindt. Voor deze functie is een mobiel netwerk of wifi nodig om 'live' de locatie door te geven.
- Mensen die de aanvallen aan voelen komen en tijdens een aanval geholpen willen worden door omstanders, kunnen het aanvalsalarm aanzetten. Er komt dan automatisch een persoonlijke boodschap in het scherm van hun telefoon in beeld, met bijvoorbeeld de gegevens van contactpersonen. De omstander krijgt daarmee informatie over de aanval en instructie voor het bellen van de contactpersonen.

Waar is de app te vinden?

De app staat in de App Store (iOS) en Google Play (Android) en is gratis te downloaden. Op de website van het Epilepsiefonds staat meer informatie, zie www.epilepsie.nl/epilepsie-app.



Helpilepsy: gecertificeerd hulpmiddel voor epilepsie monitoring

Helpilepsy is een mobiele applicatie voor de patiënt en een online portaal voor neurologen en verpleegkundig specialisten om samen de aanvallen, medicatie en bijwerkingen van epilepsie beter te begrijpen en te monitoren. Het is één van de producten van het Epione™-platform¹ dat als doel heeft om de stroomlijning van zorgtrajecten binnen de neurologie te ondersteunen aan de hand van technologie en informatie-uitwisseling.

De aanleiding om Helpilepsy te creëren was dat de broer van één van de medeoprichters aan epilepsie lijdt. Na twee jaar intensieve productontwikkeling, in samenwerking met neurologen en patiënten, werd Helpilepsy in 2018 gelanceerd. Momenteel is het beschikbaar in Nederland, Duitsland, Frankrijk, België, Hongarije en Luxemburg en is de ISO 13485:2016 certificatie ontvangen. Tot op de dag van vandaag werken de ontwikkelaars nauw samen met hun gebruikers om de producten te verbeteren.

Zelfmanagement en betere opvolging

Helpilepsy is enerzijds een mobiele app voor de patiënt of mantelzorger om de aanvallen, medicatie en bijwerkingen beter bij te houden en te begrijpen. Dit kan zorgen voor beter zelfmanagement van de epilepsie. De patiënt is meer op de hoogte en wordt eveneens beter voorbereid op een

consult. Dit aan de hand van een afspraakrapport waarin de evolutie van de voorbije maanden verstaanbaar wordt weergegeven en de recall bias sterk verminderd wordt. Anderzijds is het een platform met een dynamisch online portaal voor neurologen en verpleegkundig specialisten (figuur 1). In duidelijke grafieken worden data van de patiënt getoond, zoals het aantal en soort aanvallen, welke en hoeveel medicatie de patiënt inneemt etc. Hierdoor kan in één oogopslag de efficiëntie van bepaalde behandelingen bekeken worden en het behandelplan, indien nodig, aangepast worden op basis van data. Sinds kort kan de patiënt niet alleen zijn data, maar ook video's van epileptische aanvallen delen met zijn neuroloog in een volledig beveiligde omgeving.

Koppelen met apparatuur en elektronische patiëntendossiers

Door medische hulpmiddelen te koppelen aan Helpilepsy kunnen data op een meer objectieve wijze verzameld worden. Het is reeds mogelijk een NightWatch te koppelen met het Helpilepsy-platform. De NightWatch (LivAssured BV, Nederland) werd ontwikkeld in Nederland en is een klinisch bewezen systeem om epileptische aanvallen te detecteren tijdens het slapen. Concreet houdt de koppeling in dat de door de NightWatch gedetecteerde aanvallen ook geregistreerd worden in de Helpilepsy-applicatie en het portaal. De neuroloog kan eveneens de ruwe data van de NightWatch consulteren vanuit het portaal. Niet alleen koppeling met medische apparatuur is mogelijk, ook kan een integratie met elektronische patiëntendossiers gebeuren. Hierdoor kunnen rapporten en eventueel ruwe data van Helpilepsy automatisch in het patiëntendossier weergegeven worden.



Figuur 1 Het verloop van de aanvallen en gebruik van medicatie worden grafisch als functie van de tijd voorgesteld in het portaal van de arts. Daarnaast kunnen ook video's van aanvallen bekeken worden.

¹ Epione™-platform, een project van Gnomon Informatics SA in samenwerking met Aristotle University of Thessaloniki, biedt state-of-the-art patiënteneducatie, patiëntensamenwerking, zelfmanagement van patiënten en monitoringtools, en is gebaseerd op het Gnomon SA eHealthPass™-platform waardoor deze geavanceerde functies snel kunnen worden ingezet op basis van internationale standaarden voor medische gegevensuitwisseling.

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 aanval-secidief 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.

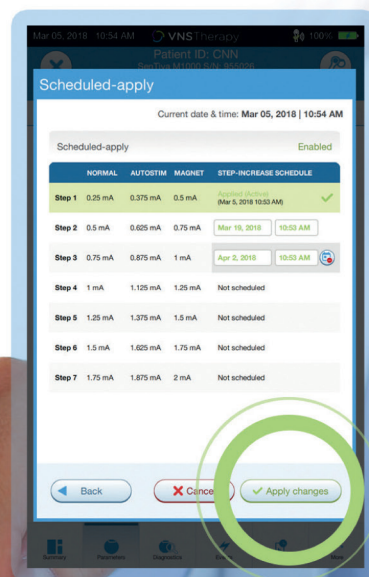
SENTIVA®

? Are your patients:

- > Concerned about visiting the hospital for appointments?
- > Missing dosing appointments?
- > Having difficulties with travel to appointments?

Consider **Scheduled Programming** with SenTiva to minimise appointments by safely programming a titration schedule in advance to deliver up to 7 titration steps.

Speak with your VNS Therapy representative to discover more.
www.vnstherapy.nl



LIVANOVA USA INC.,
 100 Cyberonics Boulevard
 Houston
 Texas 77058 USA

LIVANOVA BELGIUM NV
 Ikaroslaan 83
 1930 Zaventem
 Belgium

INTENDED USE / INDICATIONS:

Epilepsy (Non-US)—The VNS Therapy System is indicated for use as an adjunctive therapy in reducing the frequency of seizures in patients whose epileptic disorder is dominated by partial seizures (with or without secondary generalization) or generalized seizures that are refractory to seizure medications. AspireSR® and SenTiva™ feature an Automatic Stimulation Mode which is intended for patients who experience seizures that are associated with cardiac rhythm increases known as ictal tachycardia.

Incidence of adverse events following stimulation (>5%) included dysphonia, convulsion, headache, oropharyngeal pain, depression, dysphagia, dyspnea, dyspnea exertional, stress, and vomiting.

Visit www.vnstherapy.com to learn more and view important safety information.

Not approved in all geographies, consult your labelling.

Please refer to the VNS Therapy System Epilepsy Physician's Manual August 2020 OUS version for complete information on programming and diagnostics. VNS Therapy Physician's Manuals. LivaNova USA, Inc.; Houston, Texas.

©2020 LivaNova USA, Inc., a wholly-owned subsidiary of LivaNova PLC. All rights reserved. LivaNova®, SenTiva®, AspireSR® and VNS Therapy® are registered trademarks of LivaNova USA, Inc. IM-7600269-EPI

Online psychologische behandeling en tele-neuropsychologisch onderzoek

Door de Covid-19 *lockdown* was *face-to-face* behandelen (grotendeels) niet mogelijk. Online zorg is al veel langer in opkomst, echter door de *lockdown* werden veel behandelaren gedwongen om snel over te stappen op deze vorm van zorg. De voor- en de nadelen zijn tijdens deze periode dan ook goed aan het licht gekomen. In deze bijdrage schetst Astrid Hamoen de ervaringen met online behandelen in de dagelijkse epilepsiezorg voor volwassenen. Loretta van Iterson beschrijft de mogelijkheden van tele-neuropsychologisch onderzoek en een *pilot* met kinderen.

Online psychologische behandeling

In de huidige digitale wereld neemt het gebruik van online hulpverlening steeds meer toe, ook wel m-Health of e-Health genoemd. Een online behandeling kan in verschillende vormen worden aangeboden. De mate waarin de therapeut daarbij ondersteuning biedt varieert. Zo bestaat er de onbegeleide zelfhulp, waarbij patiënten geheel zelfstandig aan de slag gaan met online modules. Ook kan een online behandeling volledig begeleid aangeboden worden, waarbij de ondersteuning van de therapeut hetzelfde is als bij een reguliere behandeling, alleen vinden de contacten uitsluitend via internet plaats. Een andere veelgebruikte vorm is de zogenaamde *blended* behandeling, waarbij *face-to-face* contacten worden afgewisseld met online contacten.

Het onderzoek naar de effectiviteit van online zorg is de afgelopen jaren toegenomen. Diverse onderzoeken laten zien dat online behandelingen effectief zijn voor verschillende psychische klachten, zoals depressies en angststoornissen (Blankers et al., 2013). Ook voor psychische klachten bij lichamelijke aandoeningen lijkt online behandelen goed te werken. Zo kwam uit de meta-analyse van Van Beugen et al. (2015) naar voren dat online (begeleide) cognitieve gedragstherapie werkzaam kan zijn voor psychische klachten bij diverse chronische somatische aandoeningen. Enkele studies binnen deze meta-analyse toonden bovendien aan dat online behandelen even effectief kan zijn als *face-to-face* therapie. Ook bij epilepsiepatiënten met depressieve klachten bleek online behandeling tot klachtenvermindering te leiden (Schröder et al., 2014).

Ervaringen met epilepsiepatiënten

Voor epilepsiepatiënten is de mogelijkheid van een online of *blended* behandeling vanuit praktisch oogpunt aantrek-

kelijk en een belangrijk alternatief. Epilepsie gaat vaak gepaard met psychische klachten zoals depressie of angst (Scott et al., 2017), waarvoor behandeling in een tertiair centrum wenselijk kan zijn. Wanneer patiënten vanwege de epilepsiediagnose niet mogen autorijden en/of wanneer regelmatige bezoeken aan een epilepsiecentrum te kostbaar zijn, biedt een online of *blended* behandeling de mogelijkheid meer mensen te behandelen.

Ook bij Stichting Epilepsie Instellingen Nederland (SEIN) werd tijdens de Covid-19 *lockdown* overgegaan op online behandelen. Vanwege de maatregelen vonden de behandelgesprekken plaats via beeldbellen. De ervaringen hiermee waren wisselend. De meerderheid van de patiënten was tevreden over de online behandelcontacten en ontdekten de voordelen van deze methode. Met name het vervallen van vervoer en de reisafstand speelden hierbij een rol. Een kleine groep patiënten ervoer de online contacten echter als onprettig of onpersoonlijk en wilde de behandeling tijdens de *lockdown* liever niet online opstarten of voortzetten. Voor een aantal patiënten was het bovendien lastig om online gesprekken technisch gezien voor elkaar te krijgen, waarbij cognitieve problemen of een hogere leeftijd niet zelden een rol speelden. Ook behandelaren zelf ondervonden enkele nadelen. Slechte verbindingen of patiënten die zich bevonden op ongeschikte locaties zoals een volle woonkamer of auto, zorgden voor de nodige belemmeringen in de behandelingen. Ook wanneer alle factoren voor een goed gesprek wel aanwezig waren, was het soms lastig om emoties via een beeldscherm goed af te lezen of de dynamiek tussen behandelaar en patiënt goed aan te voelen. Daarnaast zijn therapievormen als speltherapie en psychomotorische therapie online aanzienlijk lastiger uit te voeren dan in de spreek- of behandel-

kamer. Ondanks deze beperkingen lijkt een groot deel van de patiëntenpopulatie wel te profiteren van een online behandeling. Met name voor relatief milde, enkelvoudige psychische problemen is in de afgelopen periode gebleken dat een online behandeling goed ingezet kan worden. Sommige patiënten praten via beeld juist gemakkelijker dan in de spreekkamer en bovendien kan een blik op iemands thuissituatie zeer informatief zijn in het behandelproces. Daarnaast is er online meer mogelijk dan voorafgaand aan de lockdown wellicht werd gedacht en heeft deze periode ons als behandelaren een nieuwe blik gegeven op de mogelijkheden met online zorg.

Bij SEIN wordt een online module ontwikkeld die is gericht op de veelvoorkomende psychische problematiek bij epilepsiepatiënten. Het Nederlands Instituut van Psychologen (NIP) geeft aan dat de psycholoog samen met de cliënt in moet schatten wat de beste vorm is voor een behandeling (zie coronadossier NIP website: <https://www.psynip.nl/actueel/themas/thema/coronavirus/coronadossier-beroepsuitoefening-beroepsethiek>). Dit is afhankelijk van de hulpvraag, aard en complexiteit van de klachten. Bij de afweging of een cliënt fysiek moet worden gezien, kunnen diverse factoren meespelen zoals het risico op schade voor de cliënt, de beschikbare alternatieven en de veiligheid van de psycholoog zelf. Het NIP benadrukt dat er goed gelet moet worden op privacy en beveiliging indien men overgaat op online behandelen en dat (beeld)bellens minder geschikt is als een cliënt zich niet kan afzonderen voor een gesprek.

Tele-neuropsychologisch onderzoek bij kinderen

Vlak nadat de Covid-19 lockdown was ingegaan presenteerde de *International Neuropsychological Society* (INS) een interessant webinar (<https://event.webinarjam.com/replay/13/gwq9xtvhts5s135>) over de mogelijkheden en moeilijkheden van tele-neuropsychologisch onderzoek (tele-NPO). Korterna verschenen ook de eerste richtlijnen (Bilder et al., 2020). Tele-NPO was voor allerlei klinisch werkzame neuropsychologen geen nieuw fenomeen: vooral in landen waar de afstanden groot zijn of waar op afgelegen plekken onvoldoende neuropsychologische voorzieningen zijn, werd er al met tele-NPO gewerkt.

Anders dan bij het reguliere neuropsychologisch onderzoek (NPO), waarbij psycholoog en onderzochte rond een tafel zitten, zijn de psycholoog en de onderzochte bij tele-NPO op verschillende locaties. Die andere locatie kan een ander ziekenhuis zijn, waar de psycholoog op de hulp kan rekenen van een test-assistent, of de thuissituatie, waar mogelijk huisgenoten zijn (ouders of partner). Een computer met camera en koptelefoon wordt in een rustige ruimte opgesteld, de psycholoog stelt vragen of toont test-

materiaal en noteert de antwoorden van de onderzochte. Wanneer een test-assistent aanwezig is, kan deze materiaal (bijvoorbeeld blokjes, formulieren, boekjes) neerleggen waar de onderzochte mee aan de slag moet en is er een tweede camera waarmee de psycholoog mee kan kijken met de motorische uitvoering. Voor de thuissituatie hebben psychologen oplossingen gevonden als het toesturen van verzegelde pakketjes met testmateriaal die onder toezicht van de psycholoog worden geopend, gebruikt en achteraf weer worden opgeborgen en teruggestuurd. Hierbij hebben huisgenoten geen rol – immers, testen zijn auteursrechtelijk beschermd.

Internationaal onderzoek

Belangrijke vraagstellingen zijn of de betrouwbaarheid en de validiteit van de test dezelfde zijn als bij een NPO. Meet de test op afstand hetzelfde als de test via de standaard procedure – is er sprake van voldoende criterium validiteit? Het meeste onderzoek richt zich op ouderen; over tele-NPO bij kinderen is er nog weinig bekend. Over het geheel geven de onderzoeken aan dat de intra-class correlaties (ICC) tussen testen die op de standaardmanier zijn afgenomen en testen die op afstand zijn afgenomen, bevredigend zijn. Zo rapporteren onderzoekers (Cullum et al., 2014) op opdrachten als *verbal fluency* en benoemen ICCs boven .72, voor taken als cijfers nazeggen .56 en .59, en voor het maken van een specifieke tekening .71. Ook een meta-analyse gaf aan dat de resultaten vooral bij verbale opdrachten (*fluency*, benoemen, het leren van reeksen woorden) vergelijkbaar zijn tussen de reguliere en de tele-NPO condities (Brearly et al., 2017).

Hobbels en beperkingen

De 'hobbels' waar psychologen rekening mee moeten houden, hebben te maken met de richtlijnen, de praktische aspecten en de beveiliging. Op de eerste plaats zijn de kaders voor tele-NPO nog niet helemaal duidelijk. Het NIP <https://www.psynip.nl/actueel/themas/thema/coronavirus/coronadossier-beroepsuitoefening-beroepsethiek/psychodiagnostisch-testonderzoek-op-afstand/> geeft aan dat de psycholoog zelf een afweging zal moeten maken en daarbij de kenmerken van de cliënt, het testmateriaal en de normen in de gaten moet houden. De Commissie Testaangelegenheden Nederland (COTAN) benadrukt dat de testen waarvoor de normen op een bepaalde manier (bijvoorbeeld individueel in een standaard conditie) werden afgenomen voor de normering in de klinische situatie op een vergelijkbare manier moeten worden afgenomen. De Vlaamse richtlijnen zijn explicieter en geven aan dat psychodiagnostiek op afstand onvoldoende recht doet aan de cyclische aard van het diagnostisch proces. In dit cyclische proces worden er op basis van de vraagstelling gesprekken gevoerd en hypothesen opgesteld over wat er

aan de hand is. De hypothesen kunnen met een verscheidenheid aan middelen worden getoetst, waarna er eventueel nieuwe hypothesen naar voren komen (De Ganck, 2020). Het tele-NPO is slechts een schakel in dit proces. De keuze om een tele-NPO te doen dient dan ook zorgvuldig te worden afgewogen.

Indien er voor tele-NPO wordt gekozen, dient de psycholoog rekening te houden met praktische aspecten, zoals een rustige goed verlichte ruimte waar de onderzochte ongestoord kan worden getest, de aanwezigheid van een goed werkende computer, internetverbinding, een camera, koptelefoon. Ook de psycholoog zelf moet aan al deze voorwaarden voldoen. Het gebruikte platform dient geschikt en veilig te zijn. De relatie die de psycholoog met de onderzochte aangaat verdient extra tijd en aandacht om de onderzochte op zijn gemak te stellen en te motiveren.

Veilig gebruik van test en testmateriaal zijn een belangrijk aandachtspunt. De testprocedure dient alleen tussen de onderzochte en de testleider plaats te vinden, niet in aanwezigheid van huisgenoten (ouder of partner). Indien er sprake is van het opsturen van materiaal, zoals in internationaal onderzoek soms gedaan wordt, mag een test-assistent het materiaal (bijvoorbeeld de blokjes) wel uit de envelop halen, maar huisgenoten mogen dat niet. Wanneer een iPad wordt opgestuurd voor gebruik van een digitaal platform, bijvoorbeeld voor de afname van een intelligentietest, moeten er duidelijke afspraken komen over de hulp die nodig is voor de installatie, en de bescherming van de test zelf. Vergelijkbaar dienen er afspraken te worden gemaakt dat er op geen enkel moment beeld- of geluidopnames mogen worden gemaakt van de testsessie, noch door de onderzochte, noch door anderen, noch door de psycholoog. Hiermee wordt voorkomen dat testen 'op straat komen te liggen', waardoor ze hun toekomstige bruikbaarheid zouden verliezen.

Pilotstudie

Ook in tijden van *lockdown* kan het voorkomen dat er een kind met een zorgelijke epilepsie is voor wie er ten behoeve van de diagnostiek neuropsychologisch onderzoek nodig is. Wachten hiermee tot na de *lockdown* zal niet altijd wenselijk en mogelijk zijn. Daarom werd vroeg in de *lockdown* een begin gemaakt om een deel van het NPO-protocol van het Kinder Epilepsie Centrum van SEIN Heemstede om te vormen tot een tele-NPO. Een aantal van de eerder genoemde hobbels konden worden overwonnen doordat het protocol onderdelen bevat waar problemen rond *copyright* geen grote rol spelen, zoals bij zelf ontwikkelde en genormeerde testen. Het protocol bevat vooral verbale en auditieve onderdelen, zoals een verhalenleertest (van Iterson, 2019), semantische *fluency*-taken, en taken met een visuele component, zoals benoemingstaken en vertel-

platen. De taken met een visuele component werden ingeleid (in Powerpoint) met een aantal vertrouwde plaatjes. Hiermee was het op een ontspannen manier mogelijk was om aan het begin vast te stellen of kind en onderzoeker naar hetzelfde keken. Tussen de opdrachten werd een blanco blad ingevoegd, waar een klein figuurtje geleidelijk aan steeds verder van beneden naar boven oplom, zodat het kind kon zien hoe ver de testsessie gevorderd was. De testsessie duurde minder dan een uur, en werd afgesloten met een vijf-punts schaal met kleurtjes, waarin het kind kon aangeven hoe het de test had ervaren. Daarna verscheen een blad met de tekst: 'goed gedaan, mama roepen!' waarna het kind 'mama' schreeuwde en moeder gauw ter plekke was om de testsessie af te sluiten.

Via het Teams-platform namen een tiental normkinderen uit het reguliere basisonderwijs deel aan de tele-NPO proef. De ouders kregen een brief waarin de procedure, de mogelijkheden en de beperkingen werden beschreven en gaven *informed consent*. De kinderen waren in de leeftijd tussen vijf en elf jaar. Ouders zetten de computer klaar voor het kind en verlieten na de kennismaking de kamer. Alle kinderen, ook de kleintjes, namen enthousiast deel aan de testafname en beoordeelden de sessie daarna positief. Testafnames verliepen ook in termen van geluidskwaliteit goed. De scores die de kinderen behaalden waren over het geheel genomen hoog en passend bij hun succesvolle schoolloopbaan. Ouders rapporteerden achteraf dat de korte rapportjes die ze over hun kind kregen een goed beeld gaven van hun kind.

Deze eerste resultaten stemmen hoopvol. Uiteraard is een pilot met normkinderen niet hetzelfde als een test met een kind met epilepsie dat in nood is, en dienen er maatregelen te worden genomen in geval er sprake zou zijn van een epilepsieaanval. Kinderen met gedragsproblemen zullen niet op deze wijze kunnen worden getest. Tegelijk werkte deze ervaring zeer inspirerend en leidde tot nieuwe ideeën over testen die een aanvulling kunnen vormen op de bestaande.

Conclusie

Online zorg kan een waardevolle toevoeging zijn in de behandeling van epilepsiepatiënten. Online behandeling is echter niet voor iedereen wenselijk of geschikt, maar er is meer mogelijk dan vóór de Covid-19 *lockdown* gedacht werd. Er zal per casus in kaart gebracht moeten worden wat past en wat mogelijk en wenselijk is. De verwachting is dan ook dat online en met name *blended* behandelen van patiënten met epilepsie zal toenemen. Wanneer de richtlijnen in acht worden genomen, zijn er ook voor tele-NPO mogelijkheden, die internationaal ondersteuning vinden. Zowel voor online behandelen als om tele-NPO te doen, kunnen de hierna in een kader geplaatste richtlijnen behulpzaam zijn.

- Bespreek de mogelijkheden en beperkingen van behandelen of testen op afstand en zorg voor *informed consent*.
- Vraag om een verklaring waarin men zich verplicht geen beeld-/geluidsopnames te maken van de (test)sessie.
- Zorg voor een goede computer, een goede internetverbinding met goede geluidskwaliteit en koptelefoon.
- Gebruik een veilig AVG-proof (algemene verondering gegevensbescherming) platform.
- Vraag patiënten om een rustige, veilige plek op te zoeken voor behandelgesprekken.
- Vraag ouders/huisgenoot om in de buurt te blijven (belendende kamer) zodat ze er snel bij kunnen zijn bij een eventuele aanval of wanneer de test klaar is.
- Wissel telefoonnummers uit om te kunnen bellen.
- Rapporteer in je verslag dat er sprake is van tele-NPO en geef de beperkingen aan indien er geen tele-NPO-normen zijn gebruikt.
- Volg de richtlijnen van test-uitgevers.
- Maak goede afspraken met cliënten (ouders en kind) indien er materialen zouden worden opgestuurd.

Referenties

Van Beugen S, van Middendorp H, van der Vaart R et al. (2015) eHealth cognitieve gedragstherapie voor patiënten met chronische somatische aandoeningen. *Tijdschrift voor gezondheidswetenschappen*. 93: 68-76.

Bilder RM, Postal KS, Barisa M, Aase DM, Cullum CM et al. (2020) Inter Organizational Practice Committee Recommendations/Guidance for Teleneuropsychology in Response to the Covid-19 Pandemic. *Archives of Clinical Neuropsychology*, 35(6), 647-659.

Blankers M, Donker T, Riper H et al. (2013) Effectiviteit van online hulpverlening. In Schalken F *Handboek online hulpverlening*. Bohn Stafleu van Loghum, pp. 29-33.

Brearily TW, Shura RD, Martindale SL, Lazowski RA, Luxton DD, Shenal BV, Rowland JA (2017) Neuropsychological test administration by videoconference: A systematic review and meta-analysis. *Neuropsychol Rev*, 27(2), 174-186.

Cullum CM, Hynan L, Grosch M, Parikh M, Weiner M (2014) Teleneuropsychology: Evidence for video teleconference-based neuropsychological assessment. *Journal of the International Neuropsychological Society: JINS*, 20(10), 1028.

De Ganck J (2020) Tele-diagnostiek in vlaanderen tijdens de Covid-19 crisis. Retrieved from Gent: Kwaliteitscentrum voor Diagnostiek vzw

Schröder J, Brückner K, Fischer A et al. (2014) Efficacy of a psychological online intervention for depression in people with epilepsy: A randomized controlled trial. *Epilepsia*. 55(12): 2069-2076.

van Iterson L (2019) Story learning test: Decelerated learning and accelerated forgetting in children with epilepsy. *Journal of Pediatric Neuropsychology*, 5(4), 133-151.

Epilepsie en risico's

Zeventig procent van de mensen met epilepsie wordt aanvalsvrij. Er zijn dus ook mensen die ondanks medicatie of een andere behandeling nog aanvallen hebben. Die aanvallen kunnen in sommige gevallen risico's met zich meebrengen. Zoals bij de meeste aandoeningen vragen mensen zich af of epilepsie ook levensbedreigend kan zijn. Het antwoord op deze vraag vindt u in de folder 'Epilepsie en risico's'.

Vraagt u de folder aan via e-mail info@epilepsiefonds.nl of telefoon 030 634 40 63. Het is niet de bedoeling deze folder uit te delen aan patiënten zonder begeleidend gesprek.



De NightWatch[®] en aanvalsdetectie thuis

Mensen met epilepsie verliezen bij een aanval plotseling de controle over gedachten en gedrag. Niet alleen de aanval zelf is een probleem, maar ook de onvoorspelbaarheid ervan en dat houdt iemand bezig, ook als er geen aanval is. De mogelijkheid om aanvallen te voorspellen zou dit probleem oplossen, maar helaas is dit nog toekomstmuziek. Aanvalsdetectie wordt wel al in de praktijk toegepast, zoals met de *NightWatch*, een aanvalsdetectiesysteem dat is ontwikkeld voor het detecteren van nachtelijke aanvallen.

Er zijn inmiddels al vele systemen voor aanvalsdetectie die toepasbaar zijn in de eigen omgeving (thuis, op school, het werk etc.). Op de website www.aanvalsdetectie.nl is een overzicht van dergelijke systemen te vinden. Bijna alle systemen bestaan uit specifieke hardware die aangeschaft moet worden en die gericht is op het detecteren van nachtelijke tonisch-clonische aanvallen. Systemen die gebruik maken van wijdverbreide commerciële hardware zoals smartwatches en dus alleen bestaan uit een app, zijn ook in opkomst, maar nog te weinig accuraat. De meeste systemen zijn wetenschappelijk onvoldoende getest of hebben een beperkte sensitiviteit of specificiteit. Een van de uitzonderingen is de NightWatch[®] (www.nl.nightwatchepilepsy.com), ontwikkeld en getest door het Nederlands TeleEpilepsie Consortium¹.

NightWatch

De NightWatch[®] is een gecombineerde hartslag- en bewegingssensor in een band die meestal om de bovenarm wordt gedragen (figuur 1). Het is een *stand alone* systeem dat overdag wordt opgeladen. Het kleine apparaatje registreert door middel van licht de hartslag door de huid heen en is voorzien van bewegingsdetectoren. De signalen worden draadloos verzonden naar een klein kastje dat in het stopcontact zit en dat de analyse doet en zo nodig een alarm afgeeft dat verzonden wordt naar een apparaat dat mensen zelf gebruiken (een mobieltje, iPad, alarmsysteem etc.). In enkele grote trials is de effectiviteit, de betrouwbaarheid en de toepasbaarheid aangetoond bij volwassenen thuis en in instellingen (Arends et al., 2018). Het gaat niet alleen om tonisch-clonische aanvallen, maar ook om andere aanvallen met motorische verschijnselen (tonische en hyperkinetische aanvallen). Inmiddels zijn de algoritmes verder verbeterd naar aanleiding van een

trial bij kinderen thuis, waarover binnenkort gepubliceerd wordt. Een tweede grote trial (de PROMISE studie) waarin nieuw ontwikkelde algoritmen worden toegepast, loopt inmiddels (Westrheden et al., 2018). In de praktijk zien we dat voor 75% van de mensen met nachtelijke aanvallen de NightWatch[®] een uitkomst biedt met een sensitiviteit voor nachtelijke motorische aanvallen van 90% en fout-positieve meldingen van minder dan eenmaal per week. Niet alleen instellingen, maar ook individuele patiënten kunnen de Nightwatch[®] aanschaffen. Helaas is de vergoeding hiervoor door de zorgverzekeraars nog niet geregeld.

Wat brengt de nabije toekomst?

Ontwikkelingen staan niet stil en op diverse fronten is men bezig. Dat ongeveer 25% van de mensen niet geholpen is met NightWatch[®] heeft verschillende oorzaken die voor een deel opgelost kunnen worden. Bijvoorbeeld voor mensen die geen armband 's nachts verdragen, wordt gekeken naar een detectiesysteem dat gebruik maakt van automatische video-analyse. Hiermee kunnen bijvoorbeeld tonisch-clonische insulten gedetecteerd worden doordat een computeralgoritme de repetitieve bewegingen herkent. Dit systeem, een videocamera met laptop, maakt onderdeel uit van de PROMISE studie. Voor mensen met minder gebruikelijke hartslagveranderingen of met onrustige slaap die tot valse alarmen leidt, kan het vaste algoritme van NightWatch[®] wellicht aangepast worden. Personalisatie kan misschien ook vanzelf als NightWatch[®] voorzien wordt van een 'zelflerende chip' die de eigen algoritmes kan aanpassen.

Tot slot

We mogen erg trots zijn op de ontwikkeling van NightWatch[®], omdat het voor veel mensen met epilepsie

¹ Namens het TeleEpilepsie Consortium: de epilepsiecentra Kempenhaeghe en SEIN, in samenwerking met universitaire centra in Utrecht en Eindhoven, de Epilepsievereniging Nederland, Stichting ZIE, de Dravet Stichting, het Epilepsiefonds en een speciaal opgericht bedrijf: LivAssured.



Figuur 1 De NightWatch is een armband die tijdens slaap gedragen kan worden en zo de nachtelijke aanvallen detecteert.

en hun naasten een uitkomst biedt en voor een betere nachtrust zorgt. Het is een prachtig voorbeeld van technologie die ontwikkeld is op verzoek van patiënten en de kwaliteit van het leven verbetert. Behalve technische verbeteringen moet vergoeding in het basispakket van de zorgverzekeringen het apparaat toegankelijker maken.

Aanvalsdetectie is een project geworden waaraan het hele epilepsieveld in Nederland deelneemt, professionals, technici en patiënten, en waarmee er een infrastructuur is opgebouwd die zich ook leent voor andere klinische trials bij mensen met epilepsie.

Referenties

- Arends J, Thijs RD, Gutter T, Ungureanu C, Cluitmans P, Van Dijk J, van Andel J, Tan F, de Weerd A, Vledder B, Hofstra W, Lazeron R, van Thiel G, Roes KCB, Leijten F (2018) Multimodal nocturnal seizure detection in a residential care setting: A long-term prospective trial. *Neurology*, 20;91(21):e2010-e2019. doi: 10.1212/WNL.0000000000006545.
- van Westrhenen A, Thijs R (2018) Aanvalsdetectie bij kinderen thuis: het PROMISE onderzoek. *Epilepsie, tijdschrift voor professionals*, 16(3):8-9.

Lees het actuele overzicht van congressen over epilepsie.

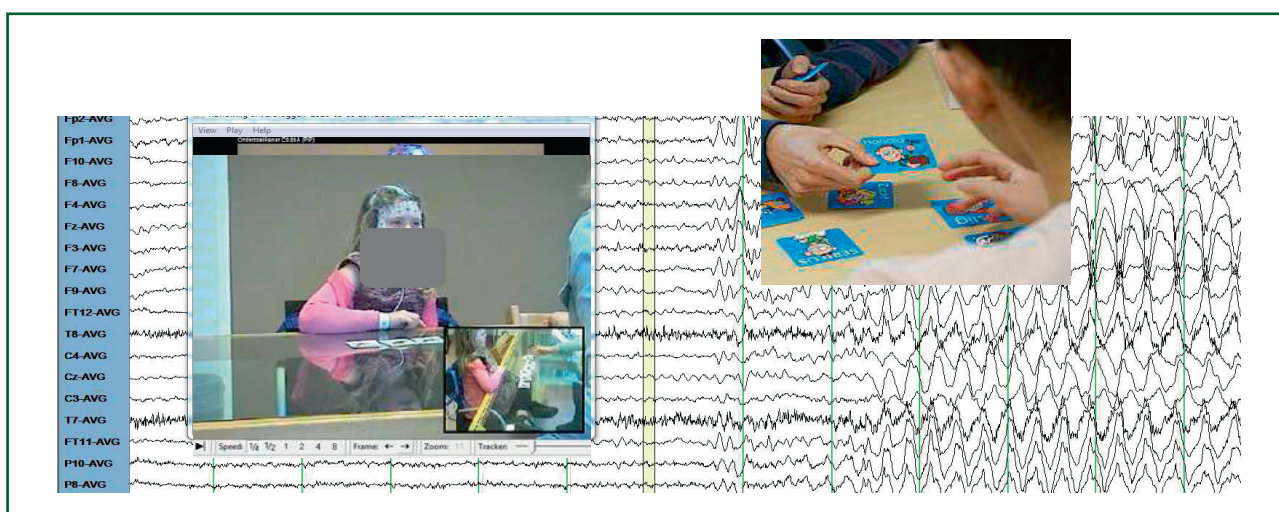
Kijk voor meer informatie op www.epilepsieliga.nl.

Ambulant EEG voor het monitoren van aan epilepsie gerelateerde cognitieve problemen

Met een simultaan neuropsychologisch en video-EEG-onderzoek wordt de relatie tussen epileptische ontladingen in het EEG en het cognitief functioneren van kinderen onderzocht. Dit onderzoek is tijdrovend en belastend. Het zoeken is naar een vereenvoudigde en patientvriendelijke diagnostische methode voor het monitoren van het effect van medicamenteuze behandeling op de epilepsie van kinderen in relatie met hun cognitieve ontwikkeling.

Het zijn met name kinderen met een lastig behandelbare vorm van epilepsie (therapie resistent of last van bijwerkingen van de medicatie) die in aanmerking komen voor een simultaan video-EEG en neuropsychologisch onderzoek. Van deze kinderen heeft een groot percentage een genetische gegeneraliseerde vorm van epilepsie. De karakteristieke EEG afwijkingen bij kinderen met absence epilepsie lenen zich goed voor monitoring van de ernst van het verloop van deze vorm van epilepsie en het effect van de behandeling. In figuur 1 is een voorbeeld te zien van het onderzoek, waarbij patiënte tijdens het uitvoeren van de neuropsychologische test een absence heeft met de daarbij behorende piekgolfontladingen. De kinderen worden voor dit onderzoek 24 uur opgenomen in

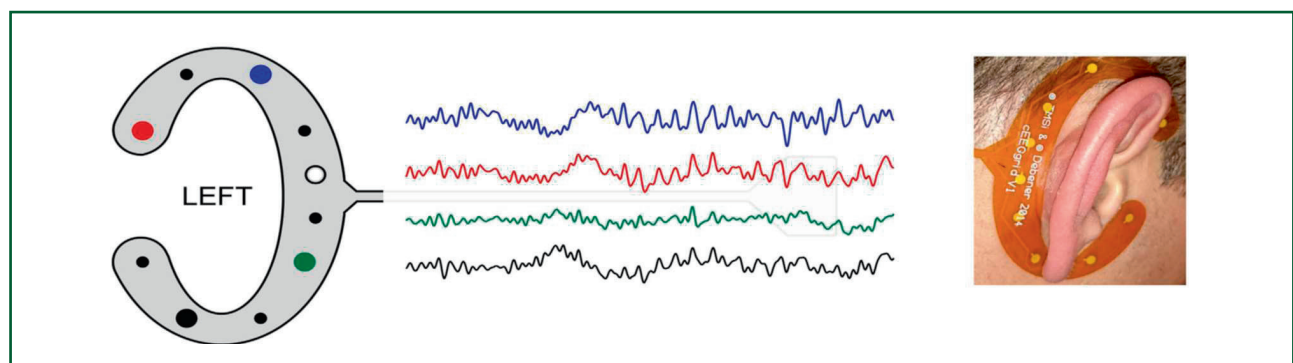
Stichting Epilepsie Instellingen Nederland (SEIN Zwolle). Na deze initiële uitgebreide diagnostiek is het de bedoeling om als vervolg hierop met behulp van een ambulante systeem het EEG te meten in de eigen leefomgeving (thuis, op school etc.) en op basis van de analyse van dat EEG ook het effect van de medicamenteuze behandeling te monitoren. In het onderzoek waarvan hieronder de resultaten worden besproken wordt uitgezocht welke parameters afgeleid kunnen worden van het met een beperkte elektroden-beplakking (met de zogenaamde oorelektroden) gemeten EEG, die relevant zijn voor het monitoren van de aan epilepsie gerelateerde cognitieve problemen, die vaak optreden bij deze kinderen (Loughman et al., 2014).



Figuur 1 Een simultaan EEG en neuropsychologisch onderzoek dat standaard wordt uitgevoerd bij kinderen met aan epilepsie gerelateerde cognitieve problemen.

C-vormige EEG-grids

Recent zijn C-vormige EEG-grids (cEEGrids) met tien elektroden ontwikkeld, die achter de oren worden bevestigd (<http://ceegrid.com/home/>) en die voor ons onderzoek ter beschikking werden gesteld door Twente Medical Systems International (TMSi[®], Oldenzaal, Nederland) in combinatie met een draadloze versterker waarmee we het onderzoek konden doen (Saga[®]). Uit eerder onderzoek is gebleken dat de cEEGrids veelbelovend zijn voor langdurige ambulante monitoring van het EEG (Debener et al., 2015). De cEEGrids zijn gemakkelijk aan te brengen en vallen niet op, wat belangrijk is als kinderen deze bijvoorbeeld op school dragen. Uit een eerste trial die bij SEIN Zwolle werd uitgevoerd bleek dat de kwaliteit van het EEG van gezonde proefpersonen dat werd gemeten met de cEEGrids van voldoende kwaliteit is om alfa-, bèta-, theta- en delta-activiteit te herkennen, waarbij alfa-activiteit en reactiviteit het meest prominent was (figuur 2).



Figuur 2 Schematische weergave van een cEEGrid (links) het EEG gemeten met dit grid (midden) en de plaatsing van het cEEGrid achter het rechteroor van een proefpersoon (rechts).

Metten van epileptische ontladingen

Kinderen met een absence epilepsie kunnen vele malen per dag een aanval hebben. Karakteristiek voor deze aanvallen zijn de 3Hz piekgolfontladingen die met het EEG worden gemeten. De vraag was of deze piekgolfontladingen ook goed in beeld gebracht kunnen worden met de beperkte beplakking van de cEEGrids ten opzichte van de klassieke 10-20 elektrode beplakking van het reguliere EEG. In figuur 3 (links) is het resultaat te zien: de piekgolfontladingen gemeten met de cEEGrids bij een kind van drie jaar met absence epilepsie. De ontladingen zijn bilateraal verdeeld met een meer prominent begin gemeten met het rechter cEEGrid (elektroden R1, R2, R3 en R4).

Het EEG van patiënten met absence epilepsie, die moeilijk zijn te behandelen met anti-epileptica, kan na verloop van tijd veranderen. De karakteristieke 3 Hz piekgolfontladingen worden gefragmenteerd en verschijnen in het EEG als interictale gegeneraliseerde epileptische ontladingen. Ook deze korter durende gegeneraliseerde ontladingen kunnen een verband hebben met cognitieve

stoornissen (Aldenkamp & Arends, 2004). De gegeneraliseerde interictale ontladingen kunnen goed in beeld gebracht worden met de cEEGrids (figuur 3, rechts). Ook focale interictale epileptische ontladingen worden gemeten met de cEEGrids, met name als de afwijkingen gelokaliseerd zijn in de temporale gebieden. Echter, we hebben de mogelijkheid om focale interictale ontladingen te meten met de cEEGrids niet systematisch onderzocht.

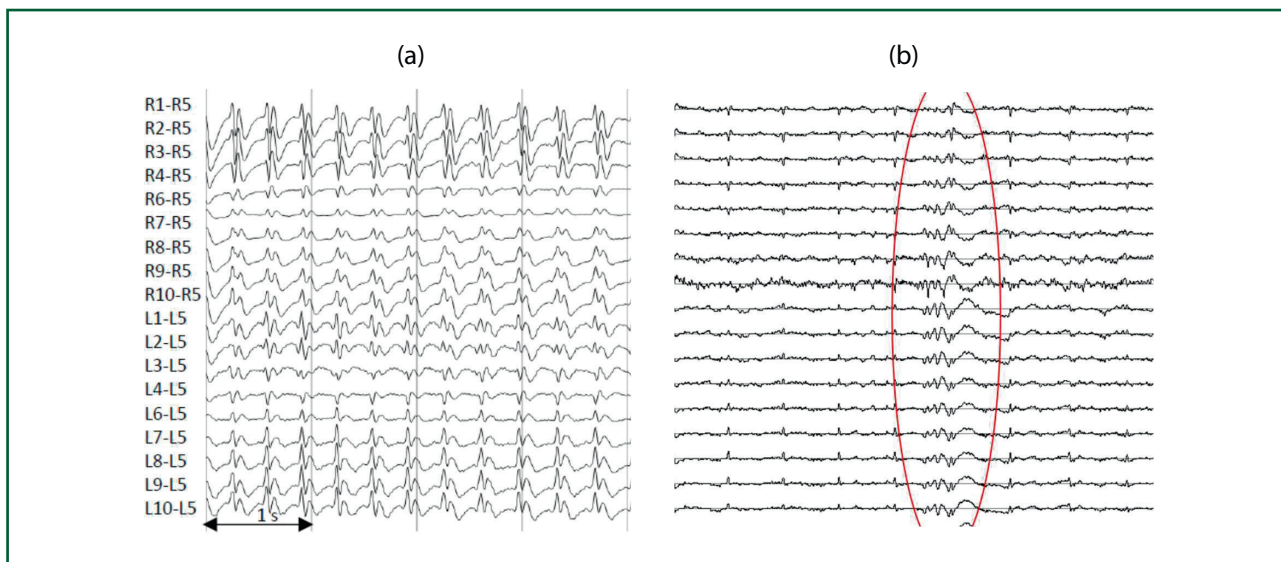
Biomarkers

Uit het voorgaande blijkt dat cEEGrids de volgende parameters opleveren, de activiteit in de verschillende frequentiebanden, de alfa-, bèta-, theta- en delta-activiteit, en het aantal en de duur van de ictale en interictale epileptische ontladingen in het EEG. In het onderzoek van SEIN Zwolle werd hier een nieuwe biomarker aan toegevoegd: de bi-hemisfere synchronie. Gupta et al. (2011) toonden

in navolging van dierexperimenteel onderzoek (Meeren et al., 2002) aan dat piekgolfontladingen bij kinderen met absence epilepsie niet plotseling ontstaan, maar geleidelijk worden opgebouwd in een dynamisch netwerk. De piekgolfontladingen beginnen focaal, maar evolueren binnen één seconde naar een repeterend bilateraal synchronoon patroon (Ossenblok et al., 2019). De vraag in het onderzoek in SEIN Zwolle was of bi-hemisfere synchronie als parameter mogelijk is gerelateerd aan het optreden van een verminderde gewaarwording (biomarker), die zich altijd enige tijd (≈ 1 s) na het zichtbaar worden van de piekgolfontladingen in het EEG manifesteert (zie ook figuur 1).

Bi-hemisfere synchronie

Als maat voor synchronie tussen beide hemisferen werd gekozen voor de berekening van de *mean phase coherence* (Mormann et al., 2000). Bij deze berekening wordt het faseverschil berekend tussen de EEG-signalen gemeten met het linker en rechter cEEGrid. De resultaten zijn in figuur 4 weergegeven vanaf 6 seconden voorafgaand aan



Figuur 3 EEG gemeten met cEEGrids gemeten in twee verschillende condities bij twee verschillende patiënten. a) Piekgolfontladingen gemeten met een cEEGrid bevestigd achter het rechter (R1, ...R10) en achter het linker (L1,...L10) oor bij een kind van drie jaar. b) Een interictale gegeneraliseerde epileptische ontlading in het met de cEEGrids gemeten EEG. [N.B. De ipsilaterale mastoïd elektrode werd gekozen als referentie. Het EEG is gefilterd met een banddoorlaatfilter van 0,5 tot 70 Hz.]

het begin van de piekgolfontlading en 6 seconden na aanvang. De Mean Phase Coherence of MPC, die is weergegeven in figuur 4e en 4f, werd berekend voor de delta-band (0,5Hz – 4Hz). Dit is de frequentieband waar volgens Gupta et al. (2011) de transitie plaatsvindt van interictale naar ictale activiteit, met maximale activiteit rond 3 Hz (figuur 4c,d).

De MPC varieert sterk voorafgaand aan het begin van de piekgolfontladingen, maar neemt significant toe vanaf ongeveer 500 ms vóór het begin van de piekgolfontlading tot er ongeveer 500 ms na het begin een verzadiging optreedt van de curve. Dit patroon is heel duidelijk zichtbaar in figuur 4f, die het gemiddelde van de MPC van de met de cEEGrids gemeten signalen toont. De significante stijging in een interval van ongeveer 1 seconde rond het begin van piekgolfontlading tot een maximale waarde werd gevonden voor meerdere piekgolfontladingen en komt overeen met de transitieperiode van interictaal naar ictaal, zoals aangetoond door Gupta et al. (2011) en Ossenblok et al. (2019).

Conclusies en aanbevelingen

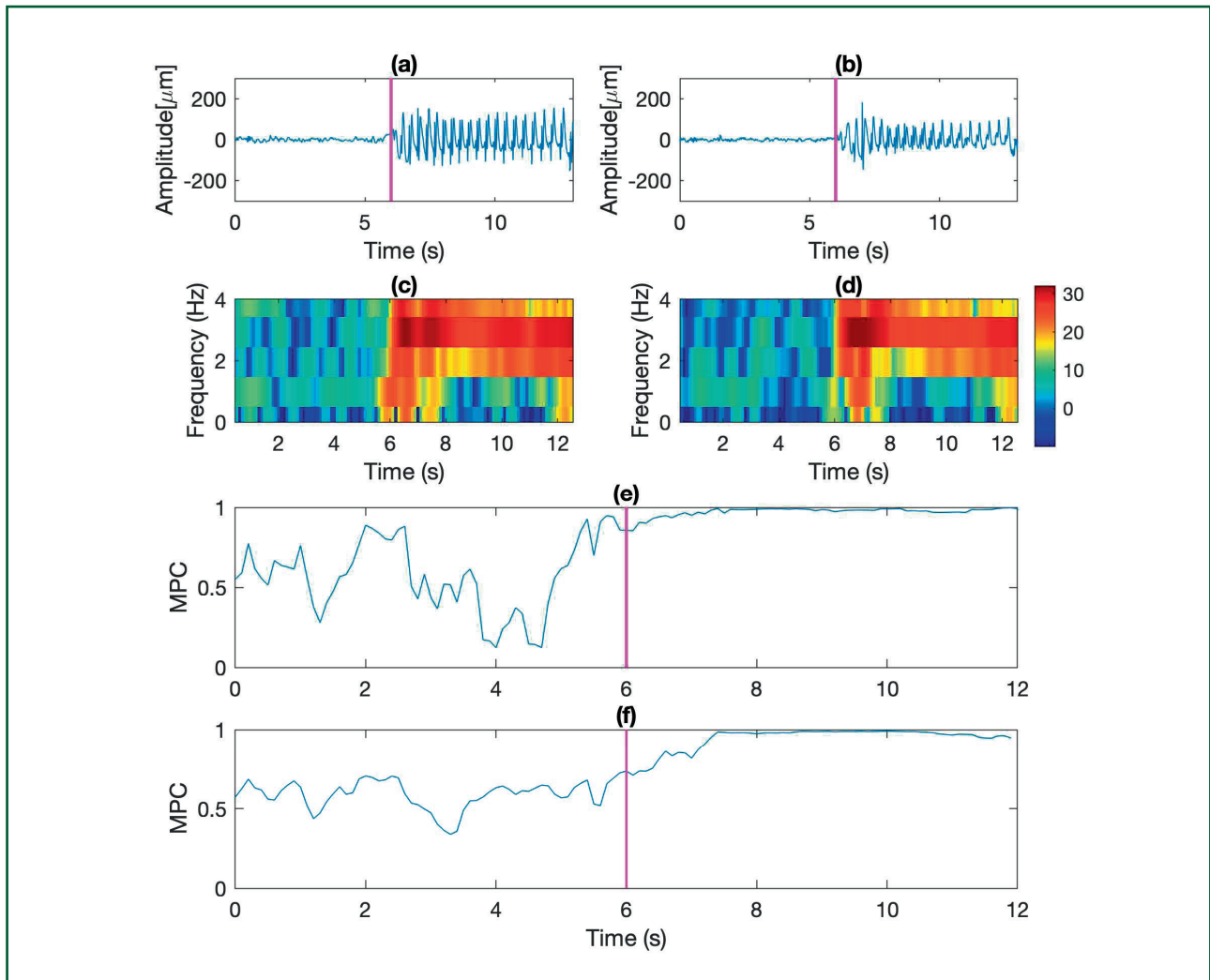
In SEIN Zwolle werd een verkennend onderzoek¹ gedaan naar de mogelijkheid om het EEG van kinderen te registreren met behulp van cEEGrids, met het doel om het resultaat hiervan te gebruiken voor het monitoren van aan

epilepsie gerelateerde cognitieve problemen. De EEG-metingen werden nu nog op de afdeling klinische neurofysiologie gedaan, maar het is de bedoeling dat er een volledig ambulante systeem wordt ingevoerd, zodat het EEG van de kinderen in de eigen leefomgeving gemeten kan worden.

Op basis van het EEG dat is gemeten met de cEEGrids kan het grondpatroon van het EEG in grote lijnen beoordeeld worden en kunnen interictale en ictale gegeneraliseerde epileptische ontladingen worden geïdentificeerd. De identificatie van de gegeneraliseerde ontladingen gemeten met een beperkte elektroden-beplakking stelt echter specifieke eisen aan het beoordelen van de resultaten. Daarvoor wordt een algoritme ontwikkeld voor de automatische detectie en bepaling van de duur van de epileptische ontladingen. Uit vervolgonderzoek zal moeten blijken of er een relatie is tussen bi-hemisfere synchronie en het manifest worden van een verminderde gewaarwording. Met als uiteindelijk doel om op een voor de patiënt zo eenvoudig mogelijke, weinig belastende manier de vraag te beantwoorden of de cognitieve problemen gerelateerd zijn aan de epilepsie en wat het effect is van de (medicamenteuze) behandeling.

We hebben ons in eerste instantie beperkt tot de karakteristieke afwijkingen in het EEG van kinderen met een genetische vorm van absence epilepsie. Echter, ook bij andere vormen van epilepsie komen absences veelvuldig

¹ Het verkennende onderzoek kon uitgevoerd worden dankzij de studenten technische geneeskunde van de Universiteit Twente: Maritta van Stigt, die de eerste metingen deed en aantoonde dat langer durende piekgolfontladingen goed in beeld gebracht kunnen worden met de cEEGrids, Nienke Langerak, die aantoonde dat ook interictale gegeneraliseerde epileptische ontladingen goed in beeld gebracht kunnen worden en dankzij Ruben Smink en Kars Veldkamp, die werkten aan de ontwikkeling van de maat voor bi-hemisfere synchronie.



Figuur 4: a) Tijdreeks van het cEEGrid-signaal R1-AvgR, b) Tijdreeks van het cEEGrid-signaal L1-AvgL, c) Spectrogram van R1-AvgR, d) Spectrogram van L1-AvgL, e) Mean phase coherence van de signalen R1 en L1 berekend voor de delta-band (0.5-4Hz). f) de gemiddelde mean phase coherence voor alle mogelijke combinaties van de EEG-signalen gemeten met het linker versus het rechter cEEGrid.

voor, zoals bij juveniele myoclonus epilepsie en bij patiënten met het Lennox Gastaut syndroom. Uit vervolgonderzoek zal moeten blijken of de ontwikkelde methoden van onderzoek niet alleen toepasbaar zijn voor de ‘klassieke vorm’ van absence epilepsie, maar ook voor afwijkingen in het EEG van patiënten met een aan absences gerelateerde vorm van generaliseerde epilepsie.

Referenties

Aldenkamp AP, Arends J (2004) The relative influence of epileptic EEG discharges, short nonconvulsive seizures and type of epilepsy on cognitive function. *Epilepsia* 45:54–63.

Debener S, Emkes R, De Vos M et al. (2015) Unobtrusive ambulatory EEG using a smartphone and flexible printed electrodes around the ear. *Scientific Reports* 5. DOI: 10.1038/srep16743

Gupta D, Ossenblok P, van Luijckelaar G (2011) Space-time network connectivity and cortical activations preceding spike wave discharges in human absence epilepsy:

a MEG study. *Med Biol Eng Comput* 49(5): 555–65.

Loughman A, Bowden SC, d’Souza W (2014) Cognitive functioning in idiopathic generalized epilepsies: a systematic review and meta-analysis. *Neuroscience and biobehavioral reviews*, 43, p. 20–34. DOI: 10.1016/j.neubiorev.2014.02.012

Meeren HK, Pijn JP, Van Luijckelaar EL, Coenen AM, Lopes da Silva FH (2002) Cortical focus drives widespread corticothalamic networks during spontaneous absence seizures in rats. *J Neurosci*. 15;22(4):1480–95. doi: 10.1523/JNEUROSCI.22-04-01480.2002.

Mormann F, Lehnertz K, David P, Elger CE (2000) Mean phase coherence as a measure for phase synchronization and its application to the EEG of epilepsy patients. *Physica D: Nonlinear Phenomena*, 144(3):358–369.

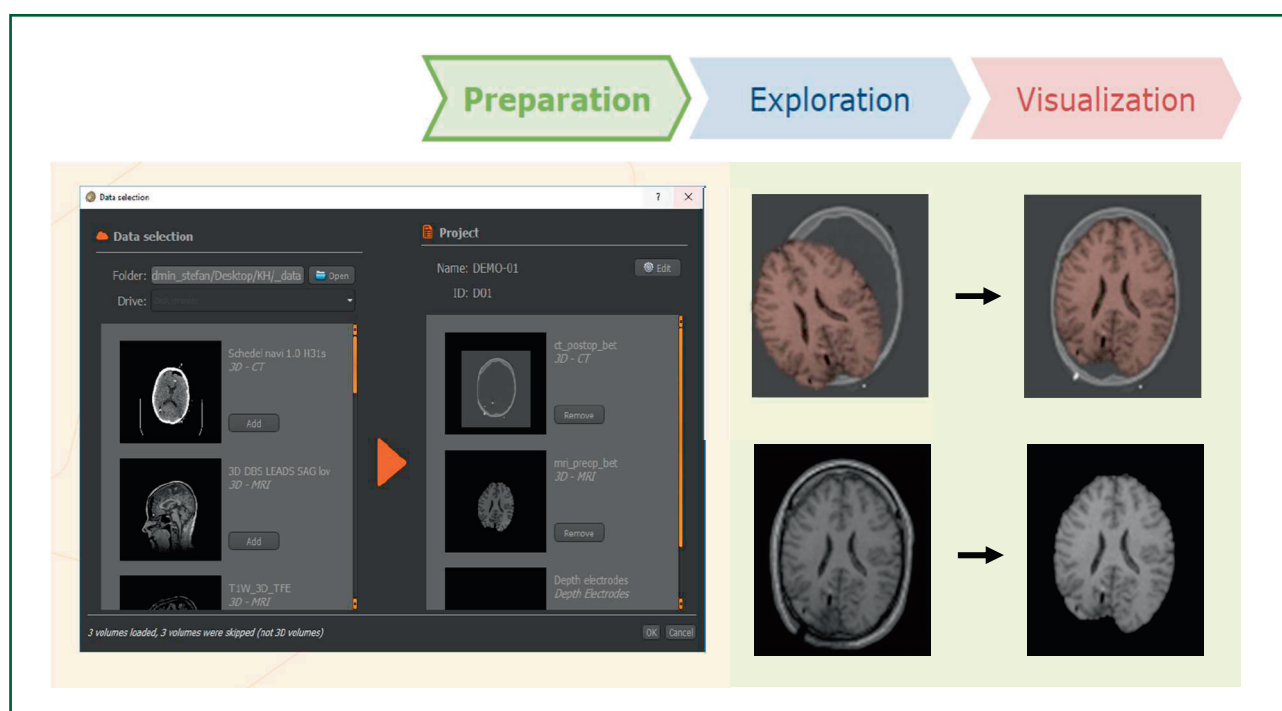
Ossenblok P, van Houdt P, Colon A, Stroink H, van Luijckelaar G (2019) A network approach to investigate the bi-hemispheric synchrony in absence epilepsy. *Clin Neurophysiol*. 2019;130(9):1611–1619

Multimodale beeldvorming levert bijdrage aan invasieve behandeling van epilepsie

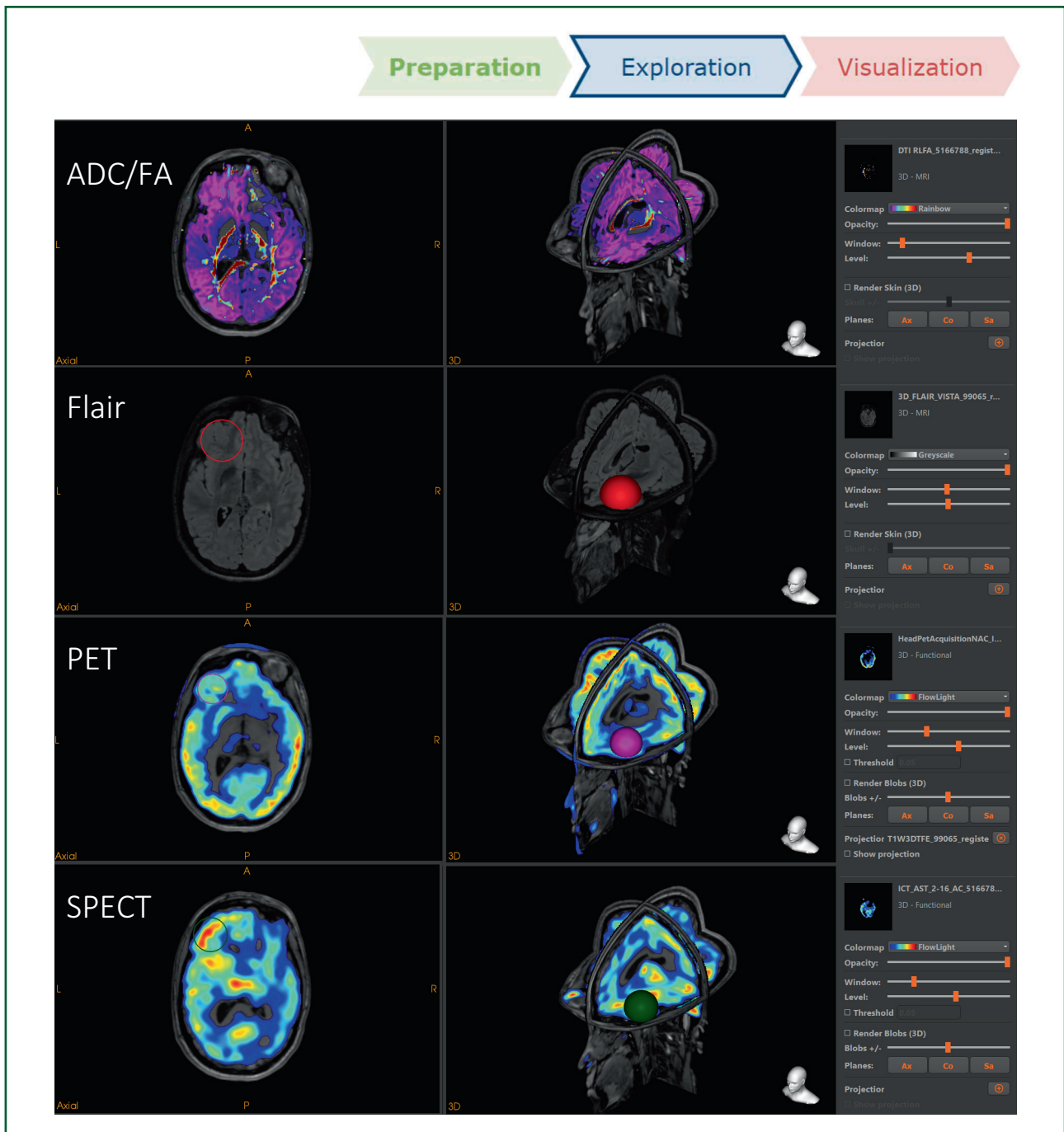
Beeldvorming van de hersenen is belangrijk bij de besluitvorming of een operatie zinvol is en om te komen tot een (minimaal invasieve) behandeling van epilepsie. Er zijn hiervoor diverse technieken beschikbaar die de (dis)functie van de hersenen ten opzichte van de anatomie in beeld brengen. Recent is er software ontwikkeld die de verschillende beelden samenvoegt en daarmee de clinicus ondersteunt bij het extraheren van een consistent en zoveel mogelijk convergent beeld uit het beschikbare scala aan afbeeldingen.

Patiënten die in aanmerking komen voor epilepsiechirurgie gaan een vaak langdurig onderzoekstraject in, beginnend met een video-EEG en MRI-onderzoek. Voor een toenemend aantal van deze patiënten wordt dit gevolgd door een selectie van aanvullend onderzoek, zoals een *Computer Tomography* (CT) scan, een *Positron Emission Tomography* (PET) scan, een *single-photon emission CT* (SPECT) scan, een magnetoencephalografisch (MEG) onderzoek en een simultaan EEG en functioneel MRI-onderzoek (EEG-fMRI). Voor een aantal van deze patiënten wordt er op indicatie

een invasief onderzoek gedaan, dat kan zijn: een stereo-EEG (SEEG) onderzoek en/of langdurig peroperatief elektro-corticografisch (ECoG) onderzoek. Multimodale beeldvorming is het bijeen brengen van al deze verschillende beeldvormende modaliteiten voor visualisatie ten opzichte van de patiënt specifieke cerebrale anatomie. Uit een recente studie blijkt dat multimodale beeldvorming, in vergelijking met de visuele beoordeling van de afzonderlijke modaliteiten, bijdraagt aan betere postoperatieve resultaten en tot een afname van invasieve onderzoeken



Figuur 1 Weergave van de patiëntendatabase en de pre-processing stappen van beeldvormende datasets in het 'Preparation' domein.



Figuur 2 Van boven naar beneden: een axiale en driedimensionale afbeelding van respectievelijk een ADC/FA map, de Flair, PET en SPECT met de door de beoordelaar geplaatste markering (rood voor Flair, paars voor PET en groen voor SPECT): cirkelvormig in het axiale beeld en bolvormig in het driedimensionale beeld.

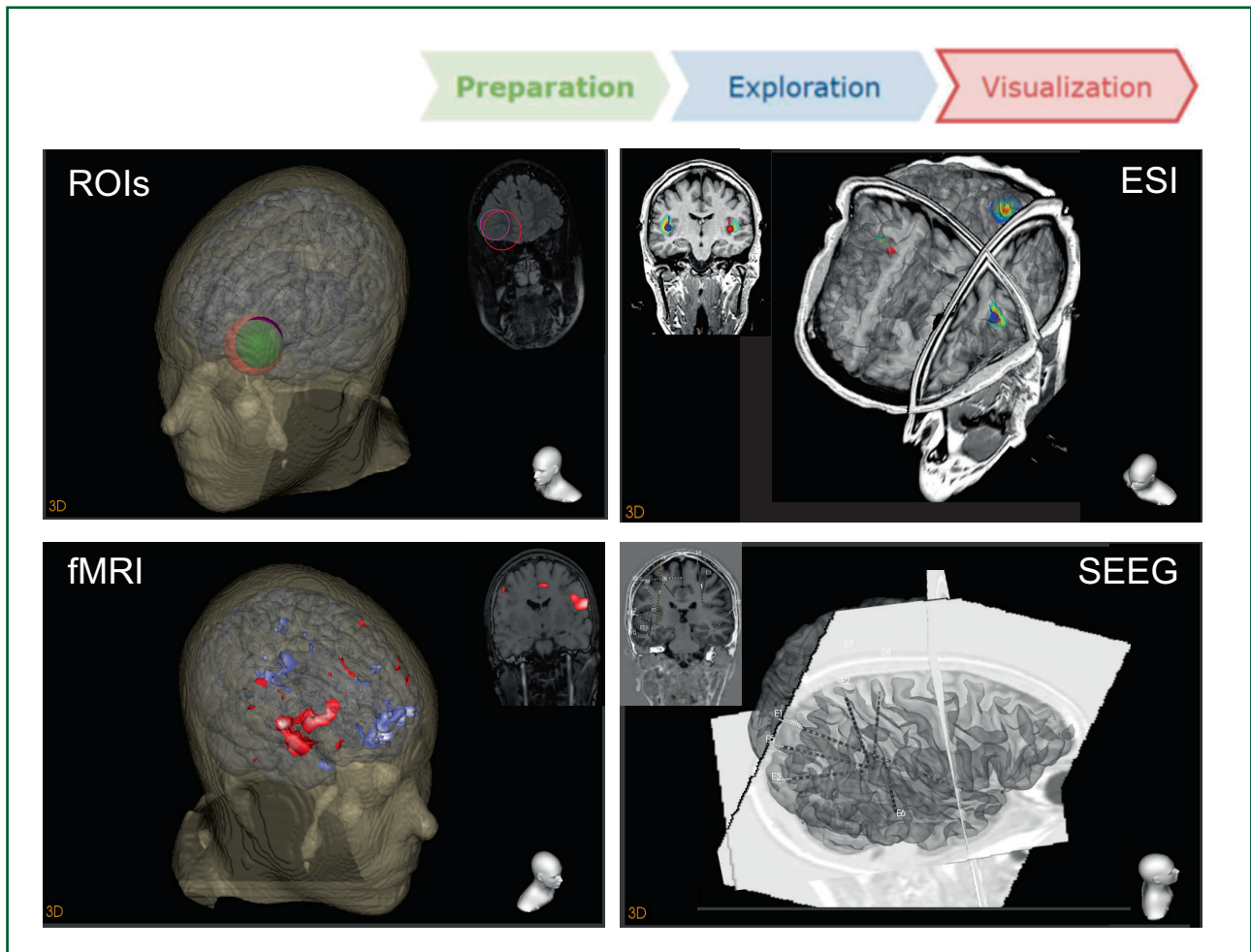
(Perry et al., 2017). In deze bijdrage een beschrijving van de procedures om met behulp van multimodale beeldvorming de clinicus te ondersteunen bij de besluitvorming over invasieve behandeling van epilepsie.

Multimodale beeldvorming

Er zijn diverse multimodal imaging softwarepakketten die ofwel als freeware software of op de markt worden aange-

boden. In deze bijdrage wordt alleen het softwarepakket genaamd *Multi-modal Imaging for Neurological Diagnostics (MIND)*¹ besproken. Dit softwarepakket is uitsluitend bedoeld om de verschillende beeldvormende modaliteiten bijeen te brengen in hetzelfde coördinatensysteem, en deze vervolgens te beoordelen en visualiseren ten opzichte van de cerebrale anatomie van de patiënt.

¹ Een prototype van MIND werd ontwikkeld in het Academisch Centrum voor Epileptologie Kempenhaeghe in het kader van een Europees project (ASTONISH) dat werd gesubsidieerd door ECSEL Joint Undertaking (grant no. 692470). De 1.0 versie van de software wordt op de markt gebracht door de Foundation: Clinical Neuro-Science projects (www.cnsprojects.nl).



Figuur 3 Met de klok mee: de markeringen (Regions of Interest of ROIs) te zien in de gedeeltelijk transparante corticale rendering en in de coronale Flair (insert), visualisatie van bronlokalisatie van een auditatieve en visuele respons (ESI) in een gedeeltelijk transparante corticale rendering en in de coronale scan (insert), diepte-elektroden gevisualiseerd in een gedeeltelijk transparante corticale rendering en in een coronale scan (insert) en een projectie van de taal-fMRI (woordgeneratie) op de corticale rendering.

De software bestaat uit drie verschillende domeinen, die op zichzelf staan maar waartussen gemakkelijk geschakeld kan worden gedurende de verwerking van de data. De beeldvormende datasets zijn meestal niet op dezelfde tijd en/of locatie opgenomen en zijn veelal afkomstig van verschillende scanners. MIND ordent de datasets die beschikbaar zijn in het file-format DICOM of NifTI en geeft de gebruiker de mogelijkheid om deze te selecteren en importeren (figuur 1, links). Er wordt een project file aangemaakt dat is gekoppeld aan de gegevens van de patiënt. Vervolgens wordt een co-registratie van de beelden uitgevoerd met behulp van het Aladin algoritme (Ourselin et al., 2001), dat twee beelden middels een lineaire transformatie co-registreert door de genormaliseerde kruiscorrelatie van pixeldata te optimaliseren. Het resultaat is dat de beelden in hetzelfde patiënt-specifieke anatomische coördinatensysteem worden gevisualiseerd (figuur 1, rechtsboven). Hierdoor kunnen de verschillende modaliteiten in relatie met elkaar beoordeeld worden. In dit zogenaamde Preparation domein wordt ook een extractie van het brein gedaan (figuur 1, rechtsonder) waardoor

beelden, zoals fMRI-activatiepatronen, als een projectie op de cortex weergegeven kunnen worden (zie figuur 3). In het zogenaamde Exploration domein beoordeelt de klinicus de beelden en markeert die gebieden die mogelijk zijn gerelateerd aan de epilepsie van de patiënt. In figuur 2 is een voorbeeld weergegeven van het resultaat van een dergelijke beoordeling: de afwijking van de MRI (Flair) is gemarkeerd met een rood volume, het hypometabolisme van de PET met een paars volume en het hypermetabolisme van de SPECT met een groen bolvormig volume. Ook het resultaat van de diffusie-gewogen imaging (DWI)-scan, de ADC/FA map, lijkt afwijkend in het links frontale gebied.

De gebruiker kan de beelden die van belang zijn om te delen met collega's, bijvoorbeeld tijdens de epilepsiechirurgie werkgroepbesprekingen, een label geven (het Visualization domein) waardoor deze datasets voor visualisatie beschikbaar komen in de MIND viewer software. Dit is een veel 'kleiner' softwarepakket, dat op een laptop (Windows en Macbook) gebruikt kan worden en waarmee de in MIND

aangemaakte project file gelezen kan worden. In figuur 3 zijn, naast de visualisatie van de markeringen, de zogenaamde *Regions of Interest* of de ROIs, een aantal voorbeelden te zien van de visualisatie van beelden die het resultaat zijn van de verwerking en analyse door externe softwarepakketten, zoals de *Research's Source Analysis module* voor bronlokalisatie van het EEG (ESI) (BESA GmbH, München), SPM (<http://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm>) voor de fMRI analyse en de *Depth Electrode Navigator Software* (DENS) voor de automatische detectie en visualisatie van diepte elektroden (<https://cnsprojects.nl/dens-3d-4d/>).

In MIND viewer kan een keuze gemaakt worden om de verschillende modaliteiten plus de markeringen te exporteren in DICOM-format, zodat deze ook in externe (planning)software geïmporteerd kunnen worden. In combinatie met de klinische gegevens van de patiënt kan met behulp van deze afbeeldingen een planning voor invasief onderzoek of voor een minimaal invasieve behandeling worden gemaakt. MIND is echter voornamelijk een hulpmiddel bij pre-chirurgisch evaluatieonderzoek.

Wat ligt in het verschiet?

Het besluitvormingsproces in een pre-chirurgisch evaluatietraject is gericht op de individuele patiënt en afhankelijk van persoonlijke expertise. MIND maakt het mogelijk dat beeldvorming van de hersenen van een individuele patiënt met behulp van de verschillende modaliteiten beoordeeld kan worden in één en hetzelfde coördinatenstelsel. Een volgende stap is om op basis van de combinatie van de verschillende modaliteiten een voorspelling te doen over de behandeling die de meeste kans maakt op aanvalsvrijheid. Dit kan door de gegevens van een groot aantal patiënten bij elkaar te brengen, deze te normaliseren en op basis daarvan, bijvoorbeeld met behulp van *deep-learning-algoritmen*, te voorspellen wat de beste behandeling is voor de individuele patiënt. Een voorbeeld hiervan is de zogenaamde *CranialCloud* (D'Haese et al., 2015), een *cloud-based* systeem dat in de Verenigde Staten (Vanderbilt University) werd ontwikkeld ter ondersteuning van diepe hersenstimulatie, maar ook wordt aangeboden in het kader van epilepsiechirurgie. De basis van een dergelijk systeem is *cloud-based data sharing* en dat is dan ook meteen het probleem: het gaat om privacygevoelige patiënt-gerelateerde gegevens. Een mogelijke oplossing zou kunnen zijn om in elke kliniek *deep-learning-algoritmen* repeterend te trainen, zodat er geen patiënt-gerelateerde gegevens op een centrale locatie opgeslagen worden. Er zijn enkele veelbelovende en al gedeeltelijk operationele initiatieven gesteund door de Europese Unie, die in het kader van de E-pilepsy (<https://e-pilepsy.info/about-the-project/>) en EPI-CARE (<https://epi-care.eu/therapeutics/8-surgery-e-pilepsy/>) projecten in de praktijk worden gebracht.

Conclusie

Multimodale beeldvorming is potentieel een belangrijk hulpmiddel bij een nauwkeurige lokalisatie van de epileptische bron en draagt daarmee bij aan een verbetering van de diagnostiek die is gericht op een minimaal invasieve behandeling van epilepsie. In een recent artikel van Zijlmans et al. (2019) werd het belang van multimodale beeldvorming en de invloed hiervan op het conceptueel denken over epilepsie en de veranderingen hierin beschreven. In deze bijdrage een meer praktische beschrijving van de voor de clinicus relatief eenvoudige procedure voor het betrouwbaar samenbrengen van de verschillende aanvullende onderzoeken en voor de visualisatie hiervan ten opzichte van de cerebrale anatomie. Of het gebruik van dergelijke software ook tot een sneller en beter resultaat zal leiden hangt onder andere af van hoe goed het gebruik hiervan past in de standaardprocedures van het prechirurgisch evaluatieonderzoek. Vooral de *dataflow* en de beschikbaarheid van de verschillende modaliteiten zijn essentiële factoren die per instituut kunnen verschillen. De in MIND beschikbare flexibele *database* maakt het wel mogelijk om de procedure voor het bijeenbrengen van de modaliteiten in te passen in een bestaande *workflow* voor pre-chirurgisch evaluatieonderzoek. Het beschikbaar stellen van 'de data' voor de toepassing van *deep-learning-algoritmen* voor een proces van medische besluitvorming dat is gebaseerd op de (genormaliseerde) gegevens en expertise van een populatie is op dit ogenblik nog een 'een brug te ver'. Echter, dergelijke toepassingen kunnen in de toekomst van belang zijn voor een efficiënte beoordeling en behandeling van complexe ziektebeelden zoals epilepsie.

Referenties

- D'Haese PF, Konrad PE, Pallavaram S, Li R, Prasad P, Rodriguez W, Dawant BM (2015) CranialCloud: A cloud-based architecture to support trans-institutional collaborative efforts in neuro-degenerative disorders. *Int J Comput Assist Radiol Surg.* 2015; 10(6): 815–823. doi:10.1007/s11548-015-1189-y.
- Ourselin S, Roche A, Subsol G, Pennec X, Ayache N (2001) Reconstructing a 3D structure from serial histological sections. *Image and Vision Computing;* 9 (1–2): 25–31.
- Perry MS et al. (2017) Coregistration of multimodal imaging is associated with favourable two-year seizure outcome after paediatric epilepsy surgery. *Epileptic Disord.* 19, 40–48
- Zijlmans M, Zweiphenning W, van Klink N (2019) Changing concepts in presurgical assessment for epilepsy surgery. *Nat Rev Neurol* 15, 594–606. <https://doi.org/10.1038/s41582-019-0224-y>

Technologie is mensenwerk: aandachtspunten voor goede keuzes

Om technologie effectief in te zetten voor mensen met epilepsie en een verstandelijke beperking is het van belang aandacht te hebben voor die persoon en het systeem van verwanten, vrienden en professionals eromheen. Al deze mensen zijn nodig bij zaken als keuze, aanschaf, uitleg en onderhoud. Deze bijdrage schetst de menselijke context van de inzet van technologie en biedt aanknopingspunten waarmee een zorgprofessional de kans op succesvolle inzet kan vergroten.

Technologie maakt het leven van de meeste mensen eenvoudiger, comfortabeler en leuker. In deze bijdrage bespreken we de doelgroep van mensen met epilepsie en een verstandelijke beperking, waarvoor steeds meer betrouwbare en geschikte technologie beschikbaar is. Toch is het inzetten van technologie in het leven van deze mensen een gecompliceerd onderwerp. Technologie kan veel voordelen hebben voor mensen met een beperking, maar de toegang tot deze voordelen is niet vanzelfsprekend. Rogers (2003) beschrijft dit als de *innovation-need paradox*: de individuen in een systeem die het meest gebaat zijn bij een innovatief idee, zijn in de regel de laatsten die er daadwerkelijk gebruik van zullen maken. Hoe komt dit? En belangrijker, wat kunnen we doen om hierin iets te veranderen? Voor antwoorden hierop moeten we uitzoomen naar de complexe wereld waarin innovatieve technologie terechtkomt en vervolgens kijken hoe technologie daarin een goede plek krijgt.

Complexiteit

Er zijn allerlei oorzaken te bedenken waarom mensen met een beperking minder gebruik (kunnen) maken van technologie:

- technologie is onvoldoende toegankelijk;
- er zijn hoge kosten aan verbonden en een vergoeding krijgen is vaak lastig;
- technische ondersteuning is onvoldoende geregeld;
- onbekendheid bij zorgmedewerkers
- etc.

We zien vaak dat er voor deze afzonderlijke oorzaken naar oplossingen wordt gezocht: via regelgeving wordt toegankelijkheid in apps en websites vereist (<https://www.digitoegankelijk.nl/>), er komen subsidies voor software

ontwikkeling (<https://starthubs.co/nl/RVO/AIBlockchain-challenges-Inclusieve-samenleving--leven-lang-leren/>) en zorgmedewerkers worden getraind in hun digivaardigheid (<https://www.digivaardigindezorg.nl/>). Dit brengt enige verbetering, maar er wordt voorbijgegaan aan de samenhang van individuele oorzaken. Het is juist deze samenhang die zaken complex maakt en waar meer rekening mee gehouden moet worden.

Samenhang

Voor de afstand tussen mensen met een beperking en technologie kunnen we op verschillende niveaus verklaringen bedenken die ook weer onderling samenhangen.

- **Op individueel niveau** is er bijvoorbeeld een drempel omdat veel technologie fysiek moeilijk is om te bedienen of te gecompliceerd om goed te begrijpen. Het aanschaffen van technologie is vaak ook niet eenvoudig als je te maken hebt met persoonsgebonden budget, vergoedingen van verzekeraars, infrastructuur van zorgorganisatie, beheer van financiën etc.
- **Op het niveau van sociale netwerken** zien we dat mensen met een beperking afhankelijk zijn van (soms minder digivaardige) verwanten en zorgverleners als het gaat om aanschaf, uitleg en onderhoud van technologie. Elke keer als je ergens niet uitkomt heb je iemand anders nodig om verder te komen.
- Als laatste zien we op **maatschappelijk niveau** dat het medische model (<https://nietsoveronzonderons.nl/sociaalmodel/>) dominant is: er wordt geredeneerd vanuit termen als zorg, behandeling en ondersteuning. Hierdoor worden mensen met een beperking, ook door ontwikkelaars van technologie, gezien als een uitzondering op de norm en niet als onderdeel van een bredere doelgroep.

Hoe we maatschappelijk kijken naar mensen met een beperking als groep, bepaalt hoe de omgeving hen benadert. En hoe een individu zich in de samenleving manifesteert, bepaalt uiteindelijk ook weer hoe de samenleving naar een groep kijkt. Een verandering die zich richt op één aspect en geen rekening houdt met het geheel zal daarom niet zo effectief zijn als verwacht. Ook kunnen interventies op één niveau onverwachte effecten hebben op een ander niveau. Het is daarom belangrijk om altijd rekening te houden met de complexiteit van de gehele context.

Uitgangspunten

De vraag is nu hoe een zorgprofessional kan bijdragen aan samenhang binnen deze complexiteit. Wat kan iemand doen om te zorgen dat mensen met een beperking toegang krijgen tot de vele voordelen die technologie te bieden heeft? De diversiteit aan zorgprofessionals rond mensen met een beperking is zo groot als die van de doelgroep zelf, dus een eenduidig antwoord bestaat niet. Wat wel kan is uitgangspunten benoemen die helpen de samenhang niet uit het oog te verliezen. De uitgangspunten hieronder vormen een goede start. Ondanks dat de lijst geenszins volledig is worden hiermee zeker de kansen op succes in een project vergroot.

1 Toegankelijkheid is in het belang van iedereen.

Een gebouw dat toegankelijk is voor rolstoelers, is ook toegankelijk voor mensen met een kinderwagen. En eenvoudig taalgebruik is door iedereen goed te begrijpen. Dit is het principe achter *Universal Design* (<http://www.inclusivedesigntoolkit.com/>): als we ontwerpen voor mensen met een beperking, ontwerpen we iets dat toegankelijk is voor iedereen. Dit helpt overigens ook om keuzes te kunnen onderbouwen in een *business case*: je geeft geld niet alleen uit aan een specifiek geval, maar aan een potentieel grote doelgroep.

2 Breng tijd door met het probleem.

Technologie doet iets met onze verbeeldingskracht, het toont direct mogelijkheden om ermee aan de slag te gaan. Dit helpt om innovatie kracht bij te zetten, maar het kan ook verblinden. Wat we in ons werk daarom vaak zien is een oplossing die op zoek is naar een probleem. Wanneer je aan de slag gaat met het inzetten van technologie bij mensen met een beperking: wees altijd constructief kritisch. En houdt bij die constructief kritische houding altijd de complexiteit van een casus in het achterhoofd: hoe beïnvloedt een bepaalde innovatie niet alleen een specifiek probleem, maar ook andere factoren daaromheen? Kortom: richt je niet te snel op de oplossing, maar besteed juist meer tijd aan het probleem.

3 Aanvaardbaar risico.

Als er een mooie oplossing is gevonden voor een goed onderzocht probleem, staan mogelijke risico's het gebruik vaak nog in de weg. Zaken als privacy en veiligheid van persoonsgegevens, de kwetsbaarheid van online zijn en dure apparatuur die stuk kan gaan, komen dan ter sprake. Zorgmedewerkers en verwanten zijn dan vaak voorzichtig en soms slaat dit om in onnodige beperkingen.

Wanneer risico's ter sprake komen, benoem deze dan duidelijk, bespreek mogelijke maatregelen en durf ook te leren door dingen te proberen. Het nemen van een aanvaardbaar risico betekent kiezen voor een kans op succes en tegelijk bewust zijn dat dingen anders kunnen lopen.

4 Geef voldoende aandacht aan implementatie.

Technologie is pas waardevol als mensen deze daadwerkelijk goed kunnen gebruiken en het kost tijd om zo ver te komen. Het einde van een ontwikkeltraject of de aanschaf van een product zijn pas het begin van het grootste stuk werk: de implementatie. Zorg daarom voor voldoende kennis en vaardigheden rond implementatie van technologie, om de kans op succes te vergroten (<https://www.zorgvoorinnoveren.nl/implementatie/handreiking-e-health-implementatie>).

5 Keer telkens terug naar het brede perspectief.

Op alle niveaus, van individueel tot maatschappelijk, moet altijd duidelijk zijn waarom en voor wie gewerkt wordt. Redeneer vanuit het eerder genoemde sociale model (<https://nietoveronzonderons.nl/van-medisch-model-naar-sociaal-model/>) en zorg dat eindgebruikers niet alleen betrokken zijn, maar een centraal onderdeel vormen van de verandering (<https://disabilitystudies.nl/het-vakgebied-disability-studies>). Geredeneerd vanuit dit perspectief kun je niet anders dan keuzes maken die positief bijdragen.

Conclusie

Technologie heeft de potentie het leven van mensen met een beperking aanzienlijk te verbeteren op individueel, sociaal en maatschappelijk niveau. Technologie is altijd een hulpmiddel en nooit een doel op zich. Daarom moeten de details over techniek in gesprekken altijd op de achtergrond staan. Het is daarom van groot belang dat zorgprofessionals bij discussies de aandacht richten op de toegevoegde waarde voor een individu, welke problemen daadwerkelijk spelen en of we bepaalde risico's durven aanvaarden.

Referenties

Rogers, EM (2010) *Diffusion of innovations*. Simon and Schuster, New York.

Monitoring van anti-epileptica: een klinische verificatie van *Volumetric Absorptive Micro Sampling*

Therapeutic drug monitoring van anti-epileptica kan dienen als een waardevol hulpmiddel in het optimaliseren en individualiseren van de behandeling van epilepsie. Ongelukkigerwijs wordt *Therapeutic drug monitoring* vaak sub-optimaal uitgevoerd door beperkingen in het bepalen van de dalspiegel. Deze bijdrage geeft een beschrijving van *Volumetric Absorptive Micro Sampling*, een nieuwe thuis-bloedafnamemethode, die dit probleem zou kunnen oplossen.

Therapeutic drug monitoring (TDM) kan een positief effect hebben op de behandeling van epilepsiepatiënten, vooral voor kwetsbare groepen zoals kinderen, zwangeren en ouderen, doordat er grote inter-individuele variaties bestaan in dosis-responsrelaties (Jacob & Nair, 2016). Ongeveer 30% van de epilepsiepatiënten is voor adequate aanvalscontrole afhankelijk van polytherapie. Polytherapie vergroot de kans op mogelijke medicatie-interacties. Ook leeftijd-gerelateerde afname van de afbraak van medicatie en individuele verschillen in gevoeligheid door genetische factoren of door comorbiditeit maken de behandeling met anti-epileptica (AED) erg persoonlijk (Iapadre et al, 2018). Dosis-responsrelaties kunnen daardoor over de tijd veranderen (Sourbon et al, 2018). TDM kan hierbij dienen als een waardevol hulpmiddel. Voor een optimaal effect van TDM is het belangrijk om de bloedafname voor de inname van de medicatie uit te voeren (dalspiegel) maar helaas is dit bij patiënten die niet zijn opgenomen in het ziekenhuis meestal niet mogelijk. Daarom hebben wij een nieuwe thuis-bloedafnamemethode, genaamd *Volumetric Absorptive Micro Sampling* (VAMS), onderzocht op bruikbaarheid voor het meten van bloedspiegels van een groot aantal anti-epileptica (Canisius et al, 2020).

Volumetric Absorptive Micro Sampling

VAMS is een methode waarbij een patiënt zelf middels een vingerprik bloed afneemt. De kleine hoeveelheid bloed (10µL) wordt opgevangen in de Mitra-microsampler, een speciaal ontwikkeld mini-sponsje. De bemonsterde Mitra-microsampler kan vervolgens per gewone post naar het laboratorium worden verstuurd. In tegenstelling tot

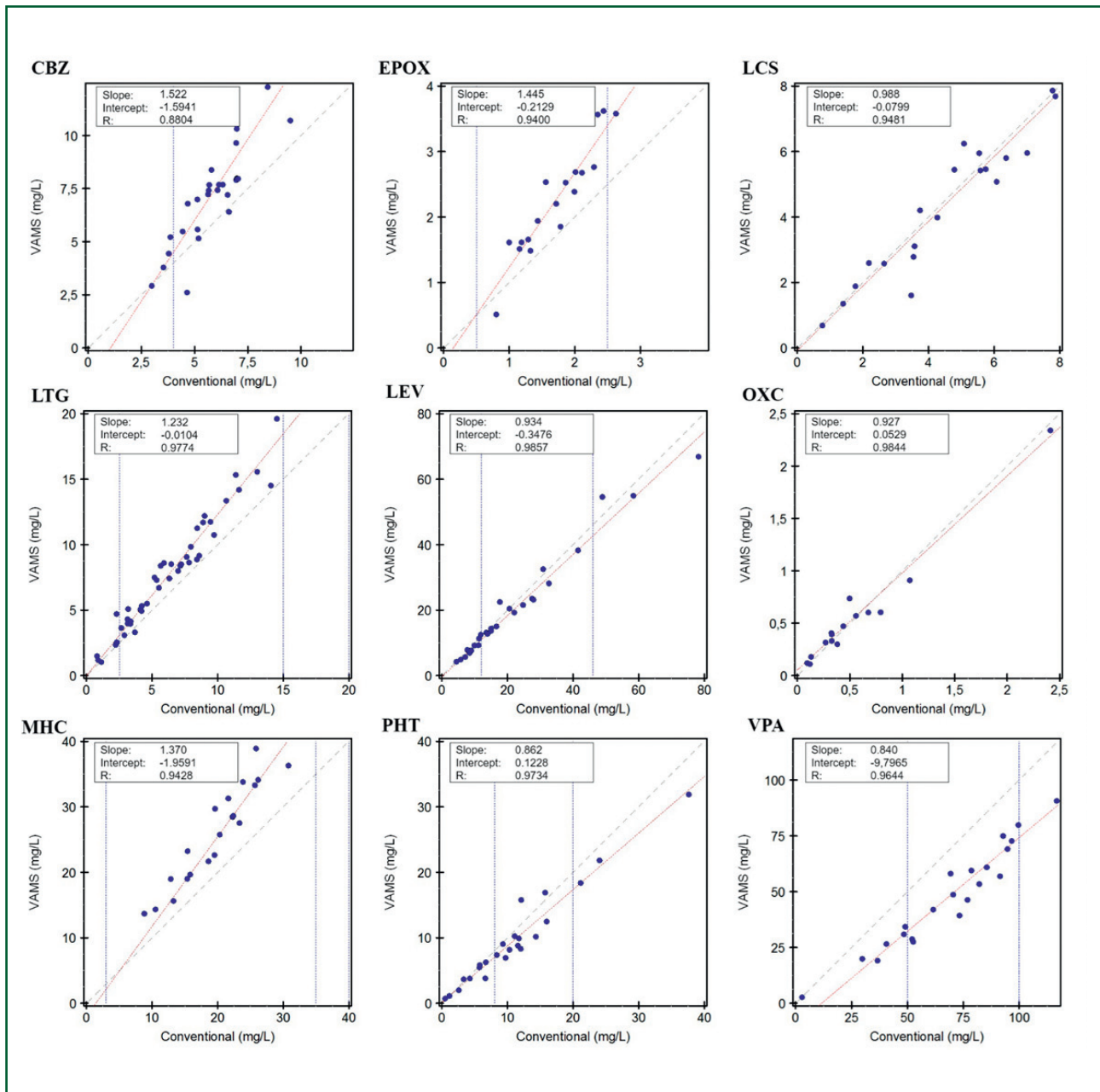
reguliere bloedsamples vereisen VAMS-samples door een combinatie van factoren (zoals het opgedroogd zijn van het bloed, temperatuurwisselingen en vertragingen in analysetijd) een specifieke analysemethode. Hiertoe hebben wij een *high-performance liquid chromatography-tandem mass spectrometry* (HPLC-MS) methode opgezet, waarmee bloed uit de Mitra-microsampler kan worden geëxtraheerd en geanalyseerd, om vervolgens succesvol de concentratie van zestien verschillende AEDs te bepalen. Binnen de evaluatie is er gefocust op (I) of het hematocriet invloed heeft op de uitslag, (II) of de VAMS-analysemethode dezelfde resultaten genereert als de conventionele analysemethode in plasma (bloed/plasma ratio's), (III) hoe lang de AED-concentratie stabiel blijft in de Mitra-microsampler en (IV) of temperatuur invloed heeft op de stabiliteit. Tenslotte is door middel van een korte pilotstudie onderzocht hoe haalbaar en patiëntvriendelijk VAMS is.

De studie

Voor de ontwikkeling van de Mitra-microsampler analysemethode zijn bloedmonsters van 138 patiënten verzameld via venapuncties in het Academisch Centrum voor Epileptologie Kempenhaeghe. De evaluatie van VAMS bestaat uit vergelijkingen van drie HPLC-MS-technieken: conventioneel (serum), VAMS (bloed) en bloed (standaard volume bloed). De eerste stap in de evaluatie was controleren of de VAMS analysemethode voldoende gedroogd bloed uit de Mitra-microsampler extraheert en analyseert (*recovery*). Hiervoor is er een vergelijking opgesteld tussen VAMS en bloed, waarbij beide gebruik maken van de VAMS analysemethode met dezelfde volumes, alleen maakt de bloed-

analysemethode geen gebruik van de Mitra-microsampler. Vervolgens is geverifieerd of de AED-uitslag gelijk bleef bij verschillende hematocrietwaarden als gebruikt wordt gemaakt van VAMS. Aansluitend is bepaald of de VAMS analysemethode daadwerkelijk dezelfde resultaten genereert als de conventionele methode. Aangezien VAMS de AED-concentratie bepaalt in bloed, in tegenstelling tot conventioneel, die de concentratie bepaalt in plasma, werd hier een verschil verwacht, de zogenaamde bloed/plasma ratio's. Vanwege het feit dat de samples enige tijd onderweg zijn met de reguliere post is onderzocht of bewaartijd (in

dagen) en temperatuur invloed hebben op de stabiliteit van de AEDs. Om in de invloed van temperatuur te analyseren zijn twee gangbare temperaturen gebruikt binnen de laboratorium diagnostiek, namelijk 37°C en -20°C. Voor het bepalen van de stabiliteit zijn Mitra-microsamplers bemonsterd, hiervoor is bloed gebruikt *gespiked* met 16 verschillende AEDs. De analyse van de stabiliteit bestaat uit het telkens meten van vier bemonsterde Mitra-microsamplers per conditie (met tijd en temperatuur als variabelen). Als resultaat zijn er 20 bemonsterde Mitra-microsamplers bewaard bij kamertemperatuur en gemeten op dag 0,1,2,3



Figuur 1 Methodevergelijking tussen VAMS en conventionele (conventional) methode. Correlaties tussen de VAMS-methode en de conventionele methode worden getoond voor CBZ (carbamazepine) (n = 29), EPOX (carbamazepine-10,11-epoxide) (n = 18), LCS (lacosamide) (n = 20), LTG (lamotrigine) (n = 44), LEV (levetiracetam) (n = 31), OXC (oxcarbazepine) (n = 15), MHC (10-monohydroxy carbamazepine) (n = 20), PHT (fenytoïne) (n = 24), VPA (valproïnezuur) (n = 22). De zwarte stippellijn vertegenwoordigt de identiteitslijn (1:1 lijn tussen methoden) tussen de twee methoden en de rode stippellijn toont de Passing-Bablok-regressie. De blauwe stippellijnen vertegenwoordigen de boven- en ondergrenzen van het therapeutische bereik zoals gebruikt bij de conventionele methode.

en 7. Daarnaast zijn er acht Mitra-microsamplers bewaard bij -20°C en gemeten op dag 1 en 7. Eveneens zijn er acht Mitra-microsamplers bewaard bij 37°C en gemeten na twee uur en 48 uur. Ten slotte includeerden we 55 patiënten in een pilotstudie waarbij gebruik is gemaakt van de VAMS-methode in hun thuissituatie. Deze patiënten vulden een vragenlijst in over het gemak, de patiëntvriendelijkheid en de eventuele noodzaak van de VAMS-methode.

Resultaten

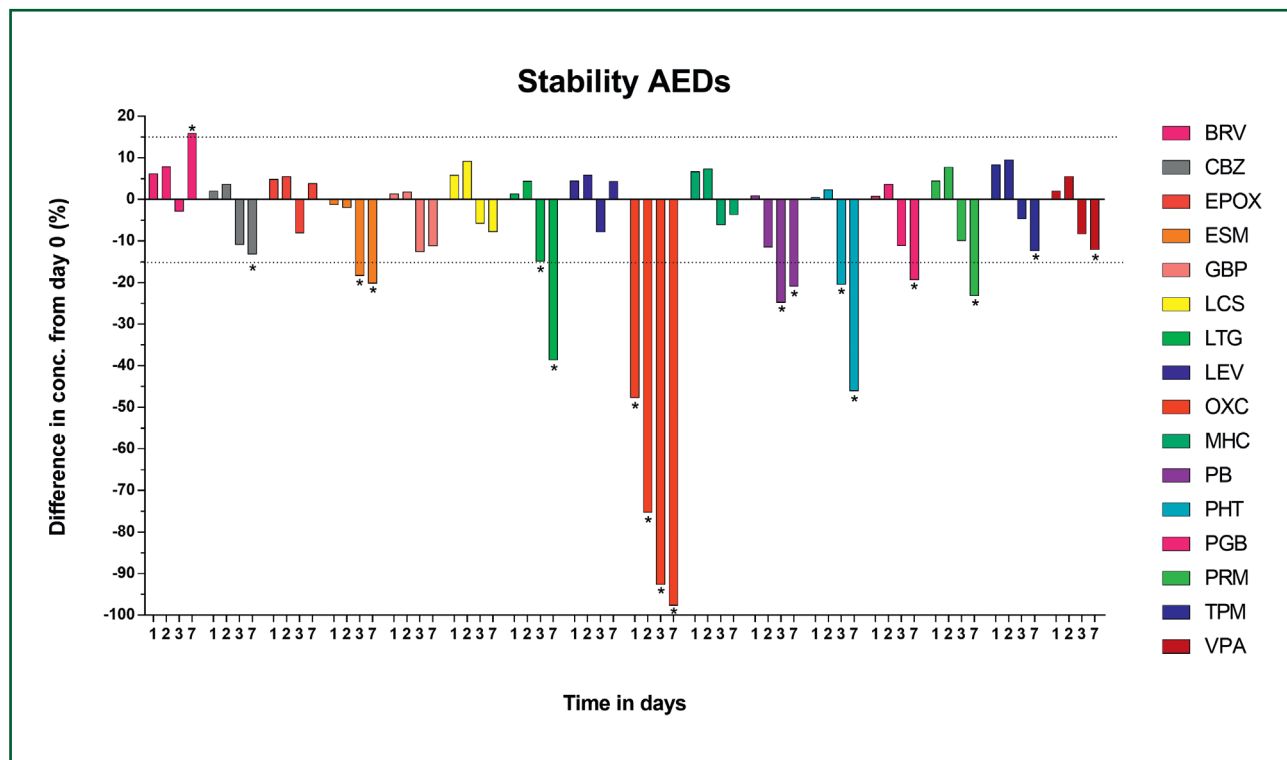
Bij alle geteste AEDs werden hoge *recovery*-correlaties terug gevonden tussen VAMS en bloed ($R > 0.90$). Dit betekent dat voldoende bloed uit de Mitra-microsampler wordt geëxtraheerd en geanalyseerd. Door polytherapie geven de 138 gemeten patiënten monsters in totaal 242 individuele AED-bepalingen. De *recovery*'s van deze 242 bepalingen zijn uitgezet tegenover het hematocriet van de betreffende patiënt. De regressieanalyse gaf aan dat een hematocrietwaarde tussen de 0.3 – 0.55 L/L geen significant effect heeft op de *recovery*. Figuur 1 presenteert de Passing-Bablok analyse tussen conventioneel en VAMS. De precisie van de methode is hoog ($R > 0.90$) voor alle AEDs behalve CBZ ($R = 0.88$); het verschil in lineariteit (helling lijn) wordt veroorzaakt door het verschil in de analysematrix (bloed/plasma ratio).

Stabiliteit

De stabiliteit van de AEDs in de Mitra-microsamplers is weergegeven in figuur 2. De concentraties zijn gestandaardiseerd naar procenten, waarin het gemiddelde van dag 0 (controle-dag) gezet is op 100%. Figuur 2 presenteert het verschil in percentage van dag 1, 2, 3 en 7 met de controle-dag. AED-concentraties werden als significant veranderd beschouwd als de gemiddelde concentratie van de vier metingen van een dag buiten het tweemaal-standaarddeviatiegebied van de controle-dag viel. Figuur 3 presenteert de stabiliteit bij -20°C en 37°C.

Patiëntvriendelijkheid

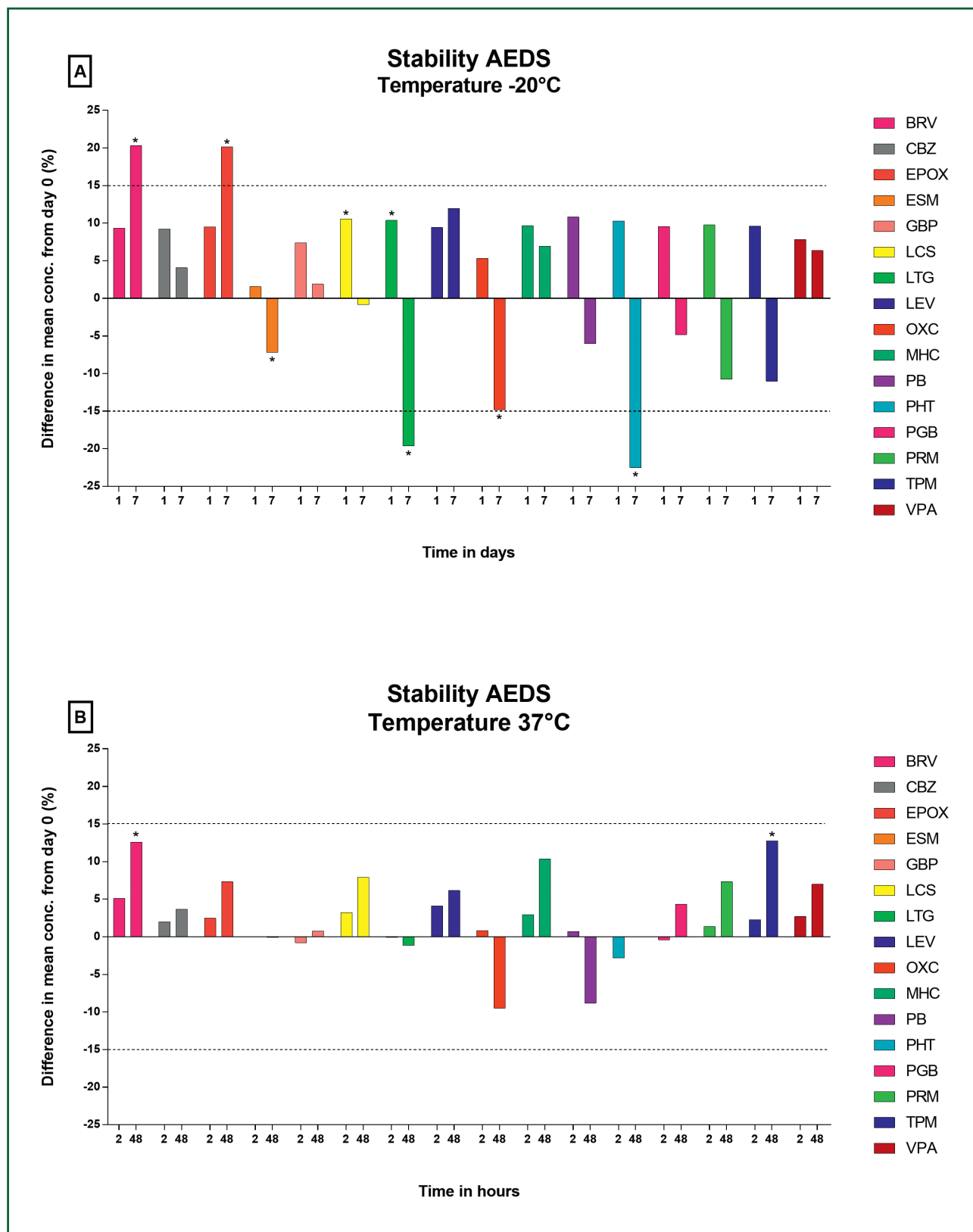
Aan 67 patiënten werd gevraagd deel te nemen aan deze studie, van wie twaalf patiënten weigerden. De belangrijkste reden om te weigeren was de angst om zichzelf te prikken. In totaal namen 55 patiënten van boven de achttien jaar deel aan de studie. De toepasbaarheid van VAMS voor patiënten en laboratorium is onderzocht door via VAMS verkregen bloedmonsters te controleren op afnametijd/-dag, post-dag en de totale analysetijd. Gedurende de studie waren tien patiënten zwanger, bij zwangere patiënten worden bloedspiegelbepalingen routinematig uitgevoerd. Hierdoor zijn er in totaal 75 VAMS-bepalingen uitgevoerd waarvan 30 afkomstig van



Figuur 2 Stabiliteit van de AEDs in de microsamplers: gemiddeld verschil in concentratie ($n=4$) vanaf dag 1, 2, 3 en 7 vergeleken met dag 0 (controle-dag) uitgedrukt in percentage. De stippellijn geeft de afwijkingsmarge van 15% weer. (*) staat voor monsters waarvan de concentraties buiten de $2 * SD$ -marge van de controle-dag vallen en daarom als significant veranderd worden beschouwd. BRV (brivaracetam), CBZ (carbamazepine), DHC (dihydroxy carbamazepine), EPOX (carbamazepine-10,11-epoxide), ESM (ethosuximide), GBP (gabapentine), LCS (lacosamide), LEV (levetiracetam), LTG (lamotrigine), MHC (10-monohydroxy carbamazepine), OXC (oxcarbazepine), PB (Fenobarbital), PGB (pregabaline), PHT (fenytoïne), TPM (topiramaat), VPA (valproïnezuur)

zwangere patiënten en 45 van niet-zwangere patiënten. 56/75 bepalingen zijn binnen één dag na afname geanalyseerd, 19/75 analyses zijn uitgevoerd binnen twee dagen na afname. Geen enkele analyse is later dan 48 uur na

afname uitgevoerd. De kwaliteit van bloedafname was hoog, slechts één patiënt heeft de bloedafname onvolledig uitgevoerd. In totaal vulden 47 patiënten de patiënttevredenheid-vragenlijsten in. 35/47 van de patiënten ervaarden



Figuur 3 Stabiliteits-AED's bij verschillende temperaturen: (A) gemiddeld verschil in concentratie (n = 4) van dag 1 en 7 van AED's opgeslagen bij -20°C vergeleken met dag 0 (controle-dag). (B) gemiddeld verschil in concentratie (n = 4) van 2 uur en 48 uur opgeslagen bij 37°C vergeleken met controledag. De stippellijn geeft de afwijkingmarge van 15% weer. (*) staat voor monsters waarvan de concentraties buiten de 2*SD-marge van de controle-dag vallen en daarom als significant veranderd worden beschouwd.

de VAMS-methode als patiëntvriendelijker dan de conventionele bloedafname, slechts 2/47 procent ervaarde de methode als onvriendelijk. De overige tien patiënten hadden geen voorkeur (6/47) of de vraag niet beantwoord (4/47). Daarbij gaven 40/47 patiënten aan ze VAMS aanbevelen aan medepatiënten en slechts 2/47 patiënten gaf de voorkeur aan de conventionele manier van bloed prikken.

Discussie en conclusie

De VAMS-methode is gevalideerd voor de meest routinematig gebruikte AEDs. Gedurende de evaluatie werden de Mitra-microsamplers bemonsterd op het laboratorium. Dit zorgt er echter voor dat het effect van de bloedafname via een vingerprik afwezig was. Desalniettemin illustreren de resultaten dat de VAMS-methode uitstekend gebruikt kan worden om de concentratie te bepalen van AEDs. De hoge correlaties tussen bloed/VAMS geeft weer dat er voldoende bloed uit de Mitra-microsamplers wordt geëxtraheerd en geanalyseerd en patiëntmonsters illustreren dat een hematocriet tussen 0.30-0.55 geen invloed heeft op de uitslag, een bevinding in lijn met eerder gepubliceerde data (Velghe & Stove, 2018). Daarnaast geeft de vergelijking tussen VAMS/conventioneel hoge correlaties en zijn de hellingen van Passing-Bablok regressielijn van de twee methodes dicht bij elkaar. Dit geeft aan dat de VAMS-methode vergelijkbare resultaten produceert als de conventionele. Het verschil dat wordt aangetroffen in de lineariteit is te wijten aan het verschil in de samenstelling van het monster; volbloed versus serum, deze resultaten zijn ook in lijn met eerder gepubliceerde data (Velghe & Stove, 2018, Linder et al, 2017).

Aangezien de Mitra-microsamplers per post worden verzonden is het cruciaal om te weten of concentratie van de AEDs verandert wanneer de bemonsterde Mitra-microsamplers enige tijd bewaard worden, ook is het belangrijk om te analyseren of verschillende (buiten-)temperaturen invloed hebben op de concentratie van de AEDs. Resultaten illustreren dat deze bewaartijd een prominent effect heeft op de concentratiebepaling van een aantal AEDs, daarom is het voor de betrouwbaarheid van sommige AED-bepalingen cruciaal dat de tijd tussen afname van het bloed en de analyse zo klein mogelijk is. Alle bepaalde AED-concentraties waren tot en met dag 2 niet significant veranderd, behalve oxcarbazepine (OXC). OXC staat echter bekend om zijn onstabiele eigenschappen en daarom evalueren

de meeste klinici OXC in combinatie met het metaboliet MHC of alleen MHC. Resultaten toonden ook aan dat een temperatuur van 37°C geen significant effect toont binnen 48 uur vergeleken met de controledag. Deze bevindingen illustreren dat VAMS op klinisch gebied goed toepasbaar is, mits het afgenomen bloed binnen twee dagen geanalyseerd wordt.

De pilotstudie laat zien dat het Nederlandse postsysteem er gemakkelijk toe in staat is om samples binnen twee dagen bij een laboratorium te bezorgen. Voor landen waar dit niet het geval is wordt de toepasbaarheid van VAMS aanzienlijk verkleind. VAMS is een uitstekend hulpmiddel voor TDM van patiënten met epilepsie. De patiënttevredenheid is hoog en patiënten zijn goed in staat om VAMS thuis uit te voeren. Daarbij heeft VAMS vele voordelen zoals een klein bloedvolume, minimaal invasief, kan op een specifiek tijdstip thuis worden uitgevoerd - vooral gunstig voor patiënten die moeilijk hun arts kunnen bereiken. Deze pilotstudie vormt daarmee de basis voor uitgebreide TDM-studies met VAMS als hulpmiddel in de klinische praktijk in Nederland.

Referenties

- Canisius TPIJM, Soons JWP et al. (2020) Therapeutic drug monitoring of anti-epileptic drugs - a clinical verification of volumetric absorptive micro sampling. *Clin Chem Lab Med* 28;58(5):828-835
- Iapadre G, Balagura, G et al. (2018) Pharmacokinetics and Drug Interaction of Antiepileptic Drugs in Children and Adolescents. *Paediatr Drugs*. 20(5):429-453.
- Jacob S, Nair AB (2016) An Updated Overview on Therapeutic Drug Monitoring of Recent Antiepileptic Drugs. *Drugs R D*. 16:303-16.4
- Linder C, Wide K et al. (2017) Comparison between dried blood spot and plasma sampling for therapeutic drug monitoring of antiepileptic drugs in children with epilepsy: A step towards home sampling. *Clin Biochem*. 50:418-24.
- Sourbron J, Chan H et al. (2018) Review on the relevance of therapeutic drug monitoring of levetiracetam. *Seizure*. 62:131-5.
- Velghe S, Stove CP (2018) Volumetric absorptive micro-sampling as an alternative tool for therapeutic drug monitoring of first-generation anti-epileptic drugs. *Anal Bioanal Chem*. 2018;410:2331-41.

Hebt u de website van het Epilepsiefonds al bekeken?
www.epilepsie.nl

Let children with Epilepsy be themselves

Eisai zet zich in voor ontwikkeling en beschikbaar maken van (nieuwe) behandelingen om het leven van mensen met epilepsie, en van hun families te verbeteren. Hiermee geeft Eisai invulling aan haar Human Health Care missie, de betrokkenheid van het bedrijf om innovatieve oplossingen te bieden op het gebied van ziektepreventie, genezing, zorg voor de gezondheid en het welzijn van mensen wereldwijd.



Progressieve myoclonus epilepsie: diagnostiek

Progressieve myoclonus epilepsie is meestal het gevolg van een stofwisselingsziekte van de hersenen en leidt tot ernstige cerebrale functiestoornissen, en in enkele gevallen uiteindelijk tot de dood. Vaak is er een enkelvoudige genetische oorzaak. Er worden pogingen in het werk gesteld om de onderliggende oorzaak te behandelen, tot nu toe met bescheiden resultaat. Deze bijdrage geeft een overzicht van de aandoening en gaat in op de diagnostiek.

Progressieve myoclonus epilepsie (PME) is een groep van zeer zeldzame cerebrale aandoeningen, met per syndroom tot 100 patiënten in Nederland. Er zijn vier overlappende kenmerken, per syndroom wisselend in ernst en progressie. Het gaat om epileptische aanvallen (meestal medicatieresistent); myoclonieën (vaak invaliderende actiemyoclonieën), ataxie en dementie. Daarnaast komen specifiek aan de etiologie gekoppelde verschijnselen voor. Meestal ontwikkelen de symptomen zich op de kinderleeftijd of op jong volwassen leeftijd. Een uitzondering is *Late-Onset Myoclonus Epilepsy in Down Syndrome* (LOMEDS), wat een PME is die zich op gevorderde leeftijd bij het Down syndroom kan manifesteren.

Historisch perspectief

De eerste beschrijving van PME is van de hand van Unverricht uit 1893, die eerst een casus en later een aantal families beschreef met een kenmerkend beeld van PME. In 1911 beschreef Lafora een familie met PME, waarbij hij pathologische afwijkingen (polyglucosan inclusie lichaampjes) vond in meerdere weefsels.

In Nederland beschreef Lobstein in 1927 een patiënte met een snel progressieve myoclonus epilepsie, gepaard gaand met dementie en met visuele hallucinaties, die in zeven jaar tijd tot de dood leidde. Later zijn nog twee zusters beschreven met een vergelijkbaar beeld. Gezien het verloop (pathologie ontbreekt) ging het vermoedelijk om een familie met een *Lafora disease*. In 1963 beschreef Heijcop ten Ham het ziektebeeld en de neuropathologie van een Nederlandse familie met *Lafora disease*.

In 1921 werd het beeld van *Dyssynergia Cerebellaris Myoclonica* door Ramsay Hunt beschreven (van Egmond et al., 2014). Hij beschreef voornamelijk het grotendeels overlappende beeld van progressieve myoclonus ataxie (PMA) met de PME's. Het duurde tot 1986 voordat de beelden weer uiteengegafeld werden in een mooie review (Berkovic et al., 1986). Het is echter de vraag of deze uiteenrafeling stand houdt bij verdergaande genotypering. Recent zijn beelden

beschreven, zoals *North Sea PME*, die zowel onder de PMA als PME te vatten zijn (van Egmond et al., 2014).

Een stap voorwaarts was een review (Berkovic et al., 1986) waar de progressieve myoclonus epilepsie en de PMA (inmiddels Ramsay Hunt syndroom gedoopt) tot gescheiden nosologische eenheden werden benoemd. In de Marseille-conferentie in 1989 werden de voorstellen hieromtrent overgenomen.

Veel PME's erven autosomaal recessief over volgens de klassieke Mendeliaanse wetten. Dat betekent dat de prevalentie het hoogst is in geïsoleerde regio's waar men generaties lang binnen een beperkte omgeving trouwt (bijvoorbeeld het Finse platteland) en/of in culturen waar geen taboe heerst op neef-nicht huwelijken. In de jaren negentig zijn causale genen beschreven voor de meeste PME's (Kälviäinen, 2015).

De causale genen en de defecten in het celmetabolisme van de PME's zijn zeer divers (tabel 1): het gaat om afwijkingen in de glycogeenstapeling, het mitochondrion, de lysosomale stofwisseling en het golgi apparaat (Kälviäinen, 2015). Het PME quadruplet lijkt een algemene uiting van corticale (neuronale) dysfunctie en is als epilepsiefenotype niet specifiek.

De ziekte van Unverricht-Lundborg

De ziekte van Unverricht-Lundborg (ULD) is wereldwijd de meest voorkomende PME. Het beeld wordt gekenmerkt door stimulus-gevoelige myoclonus (actiemyoclonus) en tonisch-clonische aanvallen. Als het beeld voortschrijdt ontstaan ataxie, dysarthrie, intentie tremor en coördinatiestoornissen. Dementie is doorgaans mild en treedt laat op. Het beeld openbaart zich tussen zes en zestien jaar, meestal met myoclonus rond het ontwaken, en later tonisch-clonische aanvallen. Het onderscheid met juveniele myoclonus epilepsie kan aanvankelijk lastig zijn. Gaandeweg ontstaan de stimulus-gevoelige myoclonieën, die door licht, geluid, lichamelijke inspanning, of door aandacht van anderen kunnen worden opgewekt.

PME	Gen	Erfelijkheid	GOF/LOF	Kliniek	Hulp onderzoek
Unverricht-Lundborg Disease (ULD/EPM1)	CSTB (dodecaamer repeat)	AR	LOF	8-13jr: GTCI myoclonus (actie- en stimulus sensitief). Later ataxie, cognitie aanvankelijk gespaard, daling 10 IQ punt/decade	
Lafora Body Disease (LBD/EPM2)	EPM2A; EPM2B (NHLRC1)	AR	LOF/LOF	6-20jr: occipitale aanvallen, myoclonieën minder prominent; cognitieve achteruitgang, snelle progressie (<10jr dood)	Huidbiopsie lafora bodies
Mitochondrial Encephalopathy w Ragged Red Fibres (MERRF)	MT-TK (8344 A->G)	Mit	LOF	Variabel debuut, myoclonus, GTCI, ataxie	Plasma: lactaat en pyruvaat, Spierbiopsie: RRF
Dentato Rubro Pallido Luysian Atrophy (DRPLA)	ATN-1 (CAG expansies exon 5)	AD	GOF	<20jr: myoclonus, epilepsie, dementie, choreoathetosis	Debuut gerelateerd aan lengte repeat.
Juvenile Neuronal Ceroid Lipofuscinose (JNCL NCL juv/Batten-Spielmeyer Vogt)	CLN3	AR	LOF	Juveniel 4-10jr: begint met verlies visus, na 1-2 jr TC aanvallen, myoclonus, stotterende spraak, dementering, dood na 5 jr	Huid biopsie: EM: specifiek gevormde insluitlichaampjes en granulaire osmophile neerslag; dolichol in urine
Late infantile NCL (LINCL, Jansky-Bielschowski)	CLN2 / TPP1	AR	LOF	Laat infantiel 2,5-4 jr, TC en atone aanvallen, na enkele maanden stimulus sensitieve myoclonus, laat visus verlies, dood na 8-10 jr	
Adult NCL (Kufs, ANCL)	CLN4B / DNAJC5	AR	LOF	Adult (25-40jr); epilepsie myoclonus, dementie en soms retinadegeneratie, geleidelijke progressie	
	CLN1 / PPT1 - CLN14	AR	LOF	Overige ceroid lipofuscinoses	
Action Myoclonus-Renal Failure syndroom (AMRF/EPM4)	SCARB (LIMP2)	AR	LOF	15-25jr: Tremor, ataxie, proteinurie, progressief nierfalen. Geen verlies cognitie, overlijden na 7-15 jr (nierfalen)	
Myoclonus Epilepsy Ataxia K-kanaal (MEAK)	KCNC1	AD/DeNovo	LOF	6-15jr: ernstige myoclonus, afname bij koorts	
PME-ataxie syndroom (EPM5)	PRICKLE1	AR	LOF	4-5jr ULD-achtig, geen verlies cognitie	
North Sea PME (EPM6)	GOSR2 (p.G144W)	AR	LOF	Ataxie vroeg (2jr), corticale myoclonus 6jr, GTCI 10+jr; areflexie, CK stijging, verlies loopfunctie (<20), scoliose, toename bij koorts	
Sialidosis	NEU1	AR	LOF	Cherry red spot in macula, verlies visus	Sialo-olisaccharides in urine / neuraminidase in leukocyten
Gaucher type 3	GBA	AR	LOF	Lever, milt, beenmerg dysfunctie	β glucocerebrosidase in leukocyten
Late Onset Myoclonus Epilepsy in Down svndrome (LOMEDS)	Trisomie 21		GOF?	Down syndroom, >40jr, dementie, diffuse EEG afw, later myoclonus, cerebellaire strn, visueel gevoelig	

Tabel 1: Progressieve Myoclonus Epilepsieën: erfelijkheid en kliniek. [AD=autosomaal dominant; AR= Autosomaal recessief; LOF= loss of function, GOF= Gain of function; EM= elektronen microscopie]

Anders dan bij JME vertoont het EEG vroeg een diffuse vertraging, met gegeneraliseerde piekgolf- en polypiekgolf paroxysmen. Verder is er steeds een opvallende foto-paroxysmale respons aanwezig, die echter voor het dertigste jaar in remissie gaat.

Er zijn grote verschillen in ernst van expressie, die deels lijken samen te hangen met de regionale verspreiding. De Baltische myoclonus komt voor in Noord- (en Noordwest-) Europa, heeft ernstiger verschijnselen en is meer progressief dan de Mediterrane variant. Tot de ontdekking van het causale gen werden ze als twee gescheiden entiteiten beschouwd. Over de oorzaak van dit verschil in expressie is geen duidelijkheid: in een Nederlandse case-serie waren de patiënten met de milde verschijnselen zonder uitzondering afkomstig uit families uit Noord-Afrika en Zuid-Europa, ook als zij zelf in Nederland waren geboren (de Haan et al., 2004). Daarmee is minder waarschijnlijk dat klimatologische of dieetvariabelen verantwoordelijk zijn voor het verschil.

ULD erft autosomaal recessief over en blijkt geassocieerd met een stoornis in de aanmaak van cystatine B (CSTB). Slechts in ongeveer 10% van de gevallen spelen mutaties in het coderende DNA een rol, bij de overige 90% is er sprake van een verlengde repeat van twaalf nucleotiden (Dodecameer) in de promotor regio van het CSTB-gen. De lengte van de expansie is niet gecorreleerd met de ernst van het beeld.

ULD is dus heterogeen; bij sommigen beperkt het beeld zich tot myoclonieën, met sporadisch een insult, en kan het beeld langdurig verward worden met JME. Anderen zijn na enkele jaren rolstoelgebonden door de heftige myoclonieën. Ook binnen dezelfde families kunnen grote variaties voorkomen. Het beeld is de eerste vijf jaar progressief en stabiliseert daarna.

De ziekte van Lafora

De ziekte van Lafora (EPM2 of LBD) is een autosomaal recessieve aandoening, die zich openbaart in de adolescentie (acht tot negentien jaar met een maximum tussen veertien en zestien jaar). Het beeld debuteert met hoofdpijnaanvallen en langzaam progressieve leerstoornissen. Vervolgens ontstaan stimulus-gevoelige myoclonieën, tonisch-clonische aanvallen en visuele hallucinaties. Het EEG toont vroeg een vertraagd grondpatroon en irregulaire piekgolfactiviteit. Kenmerkend voor LBD zijn occipitale piekgolfcomplexen. In het finale stadium toont het EEG lange bursts van diffuse piekgolven en snelle poly-piekgolven, gepaard gaand met massieve positieve en negatieve myoclonieën. De activiteit wordt door visuele stimulatie geprovoceerd en door trage flitsfrequenties. Mutaties in een van de twee genen, gelokaliseerd op chromosoom 6q, zijn verantwoordelijk: Laforin (EPM2A) en Malin (NHLRC1, EPM2B). Deze genen spelen een nog

niet opgehelderde rol in de glycoeensynthese. Door het ontbreken van Laforin of Malin wordt een aberrant glycogeen aangemaakt, bestaande uit nauwelijks vertakte glycoseketens. Het celmetabolisme kan dit niet afbreken, waardoor er in alle lichaamscellen sprake is van polyglucosanketens plaatsvindt in de zogenaamde Lafora bodies. De diagnose is eenvoudig te stellen, bijvoorbeeld met een huidbiopt. De klinische verschijnselen bij mutaties in beide genen zijn identiek.

De ziekte is progressief met een onverbidelijke dementering als meest indrukwekkend verschijnsel. De patiënten overlijden binnen tien jaar na het debuut.

North Sea Progressieve Myoclonus Epilepsie

North Sea PME (EPM6) is kort geleden voor het eerst beschreven in patiënten bij wie geen mutatie in de bekende PME genen kon worden gevonden. Alle beschreven patiënten zijn woonachtig rond de Noordzee: in Denemarken, Duitsland, Engeland (met twee nakomelingen in Australië) (Lomax et al., 2013) en Nederland (van Egmond et al., 2014). Een kenmerk is ataxie die in het tweede of derde levensjaar ontstaat, gevolgd door actiemyoclonus en tonisch-clonische aanvallen. Scoliose ontstaat voor het tiende jaar. Er bestaat een areflexie. In de tweede decade verliezen de patiënten het onafhankelijk loopvermogen en raken rolstoelgebonden. Bij sommige patiënten treedt achteruitgang vooral op onder invloed van koorts. De cognitie is gespaard, al ontwikkelen velen geheugenstoornissen in de derde decade. Vaak is er sprake van een lichte Creatine Kinase-stijging.

Het EEG vertoont een vertraagd achtergrondpatroon, met piekgolfcomplexen met een occipitale predominantie. Er is sprake van een forse fotogevoeligheid. Bij veel patiënten worden, naast de gegeneraliseerde afwijkingen ook focale EEG stoornissen gevonden. Bij alle patiënten is er sprake van een homozygote mutatie: c.430G>T (p.Gly144Trp) in GOSR2.

Overige progressieve myoclonus epilepsieën

Ceroid lipofuscinoses zijn de meest voorkomende lysosomale stapelingsziekten. Ze worden geclassificeerd naar hun debuutleeftijd en progressie van symptomen. De aandoeningen gaan vrijwel allemaal gepaard met retinaafwijkingen en visusverlies. Er zijn veertien genen bekend (CLN1- CLN14). Ook sialidose is een lysosomale stapelingsziekte, veroorzaakt door een genetisch defect in a-N-acetylneuraminidase-1. Het meest opvallende kenmerk is een cherry red spot in de macula. De diagnose wordt ondersteund door sialzuur-excretie in de urine. De ziekte van Gaucher is ook een lysosomale stapelingsziekte, waarbij lever, milt, beenmerg en soms de long zijn aangedaan. Bij type 3 is er tevens sprake van een progressieve

neurodegeneratie. Myoclonus Epilepsie met *Ragged Red fibers* is een mitochondriale aandoening met afwijkingen in de spieren en een PME-beeld. In de meeste gevallen gaat het om een mutatie 8344A > G. Echter niet alle patiënten met deze mutatie hebben het volledige beeld met myoclonus.

Late Onset Myoclonus Epilepsy in Down Patients (d'Orsi et al., 2014) manifesteert zich bij Down syndroompatiënten vanaf gemiddeld 50 jaar in het kader van een Alzheimer type dementering. In het tweede stadium van de dementering ontstaat een progressieve myoclonus epilepsie, die na enkele jaren overgaat in een beeld van niet-epileptische myoclonus, ataxie en visuele gevoeligheid. Het is van belang dit beeld als een PME te beschouwen, ook in het licht van de behandelopties.

Conclusie

Progressieve myoclonus epilepsie is een zeer interessante groep aandoeningen, omdat de oorzaak in de meeste gevallen gelegen is in een enkelvoudige genetische afwijking, met grote en irreversibele gevolgen voor de neuronale functie. Er is reden voor optimisme over de mogelijkheid om de onderliggende oorzaken gericht te behandelen en zo mogelijk het infauste verloop te beïnvloeden.

Referenties

- Berkovic S et al. (1986) Progressive myoclonus epilepsies: specific causes and diagnosis. *New England Journal of Medicine* 1986; 315 (5): 296-305.
- Edgar GWF (1963) Progressive Myoclonus Epilepsy as an inborn error of metabolism comparable tot storage disease. *Epilepsia* 1963: 120-137.
- Van Egmond M et al. (2014) Ramsay Hunt syndrome: clinical characterization of progressive myoclonus ataxia caused by GOSR2 mutation. *Mov Dis* 2014 29(1): 139-43.
- De Haan G et al. (2004) Unverricht-Lundborg disease: underdiagnosed in the Netherlands *Epilepsia* 2004, 45(9): 1061-3.
- Heycop ten Ham, M (1963) Progressive myoclonus epilepsy with Lafora bodies. Clinical-pathological features. *Epilepsia* 1963; 95-115.
- Kälviäinen R (2015) Progressive myoclonus epilepsies. *Semin Neurol.* 2015; 35(3): 293-9.
- Lobstein J (1928) Over chronische progressieve myoclonus epilepsie type Unverricht-Lundborg. *NTvG* 1928 1492-1500.
- Lomax L et al. (2013) 'North sea' progressive myoclonus epilepsy: phenotype of subjects with GOSR2 mutation. *Brain* 2013; 136; 1146-54.
- D'Orsi G et al. (2014) Progressive myoclonus epilepsy in Down syndrome patients with dementia. *J.Neurol* 2014, 261: 1584-97.

Epilepsie Magazine

Hebt u al kennisgemaakt met het voorlichtingsmagazine van het Epilepsiefonds: **Epilepsie Magazine**?

Epilepsie Magazine bevat artikelen over wetenschappelijk onderzoek, ervaringsverhalen over mensen met epilepsie en hun omgeving, medische achtergrondinformatie en epilepsienieuws.

Neem nu een abonnement!

Abonnees ontvangen het kwartaalblad voor € 20,- per jaar.

Als u vragen of opmerkingen hebt, kunt u uiteraard bellen of mailen met Annelies Bakker, hoofdredacteur van Epilepsie Magazine: 030 634 40 63 of bakker@epilepsiefonds.nl.



Progressieve myoclonus epilepsie: target voor *precision treatment*?

De medicamenteuze behandeling van progressieve myoclonus epilepsie is van belang omdat aanvallen een belangrijke invloed hebben op de kwaliteit van leven. Helaas is de epilepsie vaak medicatie-resistent en wordt de prognose van de aandoeningen niet beïnvloed door een anti-aanvalsbehandeling. Hier worden de mogelijkheden besproken voor behandeling die is gericht op de onderliggende genetische en metabole oorzaken.

In deel 1 van dit tweeluik (zie bladzijde 32 van dit nummer) over de diagnostiek van progressieve myoclonus epilepsie (PME) is te lezen dat bij veel aandoeningen de genetische achtergronden en metabole gevolgen hiervan voor een groot deel opgehelderd zijn. Dit schept verwachtingen over de mogelijkheid om de defecten te corrigeren en zodoende de prognose te beïnvloeden. Hierbij valt te denken aan suppletie van enzymtekorten, aan het remmen van processen die leiden tot een overmatige stapeling van metabolieten, of aan het toedienen van producten die de gestapelde metabolieten kunnen afbreken. In deze bijdrage worden achtervolgens de symptomatische behandeling met anti-epileptica, de medicatie gericht op de onderliggende aandoening en de behandelingen die rechtstreeks in het celmetabolisme ingrijpen besproken.

Voorkeurs-anti-epileptica

In het algemeen worden valproaat en levetiracetam beschouwd als middelen van eerste keuze bij PME (Holmes, 2020). Deze middelen hebben zowel effect tegen de tonisch-clonische aanvallen als tegen de (epileptische) myoclonieën. Daarnaast zijn anti-epileptische effecten te verwachten van topiramaat, zonisamide, brivaracetam en eventueel fenobarbital. Perampanel bleek werkzaam op de aanvallen bij de ziekte van Lafora (Goldsmith, 2016): Bij vier van de tien onderzochte patiënten was er 74% afname in aanvallen en bij zeven een objectieve afname in myoclonus. Een gunstig resultaat van perampanel werd ook gezien bij twaalf patiënten met de ziekte van Unverricht-Lundborg (Crespel, 2017), waarbij de tonisch-clonische aanvallen onder controle kwamen en de myoclonieën afnamen. Bijwerkingen in stemming en gedrag werden bij zes van de twaalf patiënten benoemd en leidde voor drie patiënten tot beëindiging van de behandeling met perampanel.

Clonazepam, clobazam en ethosuximide worden soms ingezet om de myoclonieën te behandelen. Het effect valt vaak tegen, zeker als hersenstam myoclonieën of actie-myoclonieën het beeld domineren.

Anti-epileptica met een contra-indicatie

Van enkele anti-epileptica is bekend dat ze een negatief (aggraverend) effect kunnen hebben en vooral de myoclonieën nadelig beïnvloeden. Daarom spelen ze geen rol bij de behandeling van PME. Het gaat om carbamazepine, fenytoïne, gabapentine, pregabaline en vigabatrine. Van lacosamide en lamotrigine bestaan zowel meldingen over een positief als over een negatief effect bij de behandeling van myoclonus epilepsie.

In de jaren na de introductie van fenytoïne, in 1939, was dit middel eerste keuze bij veel vormen van epilepsie. In een zeer vroeg farmacogenetisch onderzoek werd aanemelijk gemaakt dat fenytoïne een neurotoxisch effect heeft bij de ziekte van Unverricht-Lundborg (Eldridge, 1983). De levensverwachting bij de ziekte van Unverricht-Lundborg was in enkele decennia afgenomen van 50 naar 24 jaar sinds de introductie van fenytoïne. Er was sprake van een duidelijke dementering, zodat het onderscheid met de ziekte van Lafora op klinische gronden niet mogelijk was. In dezelfde studie werd aangegeven dat deze effecten verbeterden na de introductie van valproaat. Maar valproaat is toxisch voor het mitochondrion (Finsterer, 2017), door een negatieve invloed op diverse onderdelen van de mitochondriale stofwisseling (Complex I en Complex IV; bèta-oxidatie, co-enzym A en carnitine). Er is kans op irreversibele schade bij een behandeling met valproaat bij patiënten met een PME als deze het gevolg is van een mitochondriale aandoening.

Nieuwe medicamenteuze behandelingen

Naarmate meer bekend wordt over de genetische en metabole achtergronden van PME worden er gerichte behandelingen ontwikkeld. Door de kleine aantallen is het echter erg moeilijk om de effectiviteit van een behandeling aan te tonen. Bij het Dravet syndroom, met een ongeveer tienmaal hogere prevalentie dan PME, was het mogelijk om enkele baanbrekende *randomized clinical trials* (RCT) te doen. Op deze manier kon de effectiviteit van

stiripentol, cannabidiol en fenfluramine bij het Dravet syndroom worden aangetoond. Bij PME zijn slechts twee RCT's verricht.

Randomized clinical trials

Brivaracetam werd onderzocht bij de ziekte van Unverricht-Lundborg in twee vrijwel identieke studies in Amerika en Europa (Kälviäinen, 2016). De patiënten werden 1:1:1 gerandomiseerd voor een proefbehandeling van twaalf weken over placebo, en een lage (50 mg/dg) of hoge dosis (150 mg/dg) brivaracetam. Primair meetpunt was het effect op de actiemyoclonus, gemeten met de Unified Myoclonus Rating Scale (UMRS). In totaal werden in beide studies 106 patiënten geïncludeerd, waarvan 101 de studieperiode afmaakten. Er werd geen effect van brivaracetam gemeten. Dit zou het gevolg kunnen zijn van de ongevoeligheid van de UMRs, het te ver gevorderde stadium van de ziekte bij de deelnemers, of de co-medicatie. Brivaracetam werd goed verdragen.

Medicatie gericht op onderliggende aandoening

Methformine remt de glycogeen synthese, ook cerebraal en zou daardoor de progressie van ziekte van Lafora kunnen afremmen (Bisully, 2019). In een studie bij twaalf patiënten met een voortgeschreden ziekte van Lafora was er een effect voor drie patiënten, waarvan voor twee een effect *passagère*. De auteurs vermoeden dat de behandeling in een te laat stadium is ingezet.

Wellicht kan oxidatieve stress het grote verschil verklaren tussen de Mediterrane en Baltische variant van de ziekte van Unverricht-Lundborg. Het gunstige verloop bij de eerste vorm zou mogelijk berusten op het Mediterrane dieet, dat rijk is aan anti-oxidatieve bestanddelen. In een kleine *case-serie* met N-acetylcysteïne als antioxidant werden gematigd positieve resultaten bereikt (Hurd, 1996). Er was een afname van de myoclonus en normaliseren van de somatosensorische respons. De onderzoekslijn heeft echter geen vervolg gekregen.

Ingrijpen in het cel metabolisme

Als illustratie van de potentie van een op het celmetabolisme gerichte behandeling in de neurologie kunnen de resultaten genoemd worden van nusinersen (Spinraza®), dat sinds 2016 beschikbaar is voor de behandeling van spinale musculaire atrofie type 1 (SMA-1). Elke vier maanden wordt dit specifieke antisense oligonucleotide aan de aangedane kinderen toegediend via een intrathecaal reservoir. Nusinersen activeert een inactief RNA in de neuronen, waardoor een eiwit aangemaakt kan worden dat essentieel is voor de spierfunctie. Kinderen, die voorheen binnen enkele jaren overleden door een totale spierinsufficiëntie, lijken met deze behandeling vrijwel volledig te herstellen. Ze hebben een veel betere levensverwachting.

Voor de duidelijkheid: dit is geen gentherapie, de genen blijven onveranderd. De behandeling grijpt in op het niveau van de eiwitstofwisseling.

Voorbeelden

Er zijn een aantal ontwikkelingen bij de precision treatment van PME, maar deze hebben nog niet tot een commercieel product geleid. Het enzym tripeptidyl tranferase 1 (TTP1 of Cerliponase alfa) ontbreekt bij ceroid lipofuscinose type 2 (CLN2). In een open label studie werden 24 patiënten behandeld met intrathecale suppletie van recombinant cerliponase (Schulz et al., 2018). De psychomotorische achteruitgang kon worden vertraagd, maar niet stopgezet. Koorts, overgevoeligheid en infecties van het intrathecale *device* waren de belangrijkste bijwerkingen.

Een andere benadering is intracerebrale implantatie van TTP1 producerende stamcellen (Selden, 2013). In een *proof- of principle* studie kregen zes kinderen met LINCL of INCL via een stereotactische ingreep stamceltransplantaten intracerebraal ingebracht. Er was sprake van TTP1 productie in de cellen. Resultaten van de behandeling werden niet gerapporteerd, omdat de patiënten bij de studie al in een te ver gevorderd stadium van de ziekte waren.

Bij een patiënt met de ziekte van Unverricht Lundborg, berustend op een homozygote puntmutatie (c.66G>A) werd een *in vitro* onderzoek gedaan op fibroblasten, met een specifiek antisense oligonucleotide (Matos, 2018). De cystatine B productie die aanvankelijk afwezig was, kwam op gang in de fibroblasten. Ook dit is een belangwekkende stap op weg naar een *precision treatment*.

De ziekte van Lafora is een zeer ernstige en snel progressieve aandoening, gebaseerd op een mutatie in slechts één van de twee genen (Laforin of Malin). De verschijnselen openbaren zich op de tienerleeftijd; er is dus een veel langere preklinische periode dan bij SMA-1. Deze aandoening lijkt op het eerste gezicht een geschikte kandidaat voor *precision treatment*. De potentiële behandelstrategieën worden weergegeven in figuur 1 (Nitschke, 2018). Deze zijn zeer divers in benadering en in complexiteit, met vele wetenschappelijke, klinische en juridisch-ethische hordes die nog genomen moeten worden.

Het eerste is de toediening van het deficiënte gen middels een virus-vector, waarbij AAVg genoemd wordt, als vector die de bloed-hersenbarrière kan passeren en nauwelijks pathogene eigenschappen heeft. Er is een *trial* gaande met een intrathecaal toegediende AAV vector bij de ziekte van Batten.

Een tweede optie is de afbraak van Lafora lichaampjes door toedienen van specifieke enzymen (bijvoorbeeld α -amylase, dit heeft glycolytische eigenschappen en zou de Lafora lichaampjes kunnen degraderen).

Waarschijnlijk is een derde optie het meest kansrijk, namelijk een rem op de neuronale glycogeenproductie. Dit zou vermoedelijk leiden tot langzamere progressie of mogelijk zelfs herstel van functie bij patiënten met de ziekte van Lafora. In een muis model van ziekte van Lafora werd de vorming van Lafora lichaampjes voorkomen door een gedeeltelijke inactivering van glycogeen synthetase (GYS1). Echter een blokkade van meer dan 50% leidde tot ernstige complicaties (Nitschke 2018).

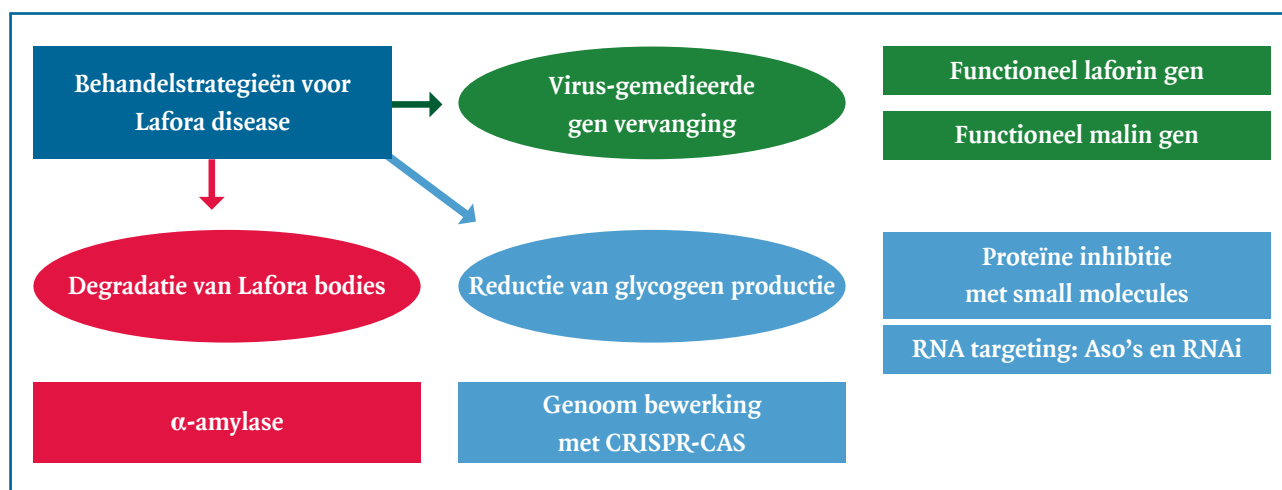
Discussie

De behandeling van PME met anti-epileptica is complex, omdat de epilepsie vaak onvoldoende reageert op medicatie. Nog sterker dan bij andere vormen van myoclonus epilepsie geldt dat er voor een groep middelen (met name met natrium-blokkerende eigenschappen) geen plaats is, omdat ze de myoclonieën kunnen versterken. Ten slotte geldt dat enkele anti-epileptica neurotoxisch kunnen zijn bij specifieke vormen van PME en daarom zeker vermeden moeten worden.

vergeleken worden volgens een strak protocol. Als dit onderzoek zeggingskracht wil hebben, dan zal het noodzakelijk zijn om de behandelingen van zoveel mogelijk patiënten te coördineren en de resultaten te aggregeren. Er zijn internationale initiatieven gestart met dit doel, onder andere het Europese EpiCARE (<https://epi-care.eu/>) vanuit Lyon en London.

De behandelingen die direct ingrijpen in het celmetabolisme zijn een belofte voor de toekomst. Op het moment zijn de behandelingen invasief, gaan gepaard met een serieuze kans op infecties of immunoreacties, en ze zijn extreem kostbaar. Vermoedelijk zal een enzymbehandeling bij CLN-2 binnen afzienbare tijd beschikbaar komen. Er is aanleiding om de remming van glycogeensynthese bij de ziekte van Lafora verder te onderzoeken.

Door middel van genetisch onderzoek kan in een vroeg stadium de diagnose worden bevestigd. Maar in de meeste gevallen zullen extra biomarkers nodig zijn om in een



Figuur 1 Behandelstrategieën: naast toedienen van het ontbrekende gen met behulp van virus-vector gen therapie, zou gericht suppleren van een Lafora-bodies afbrekend enzym (bijv. amylase) een optie zijn, of ingrijpen in de glycogeen synthese met kleine moleculen, RNA interferentie (RNAi) of Antisense Oligonucleotiden (ASO) (naar Nitschke, 2019).

De hoop voor de behandeling van PME is gevestigd op middelen die gericht zijn op de onderliggende aandoening. De bescheiden opsomming in het voorgaande is verre van volledig. Toch kunnen hieruit enkele lessen getrokken worden. Als resultaat van de immer toenemende kennis over de onderliggende genetische en metabole defecten worden steeds meer moleculen bekend met een potentieel therapeutisch effect bij een specifiek indicatie. Om te komen tot een zuivere beoordeling van deze kandidaat-behandelingen zullen grote inspanningen noodzakelijk zijn. Bij zeldzame aandoeningen als PME zal het alleen mogelijk zijn om de werking te beoordelen in N=1 studies. Daarbij is de patiënt zijn eigen controle, en moeten verschillende behandelingen elkaar opvolgen en onderling

vroeg stadium een voorspelling te kunnen doen over de ernst van het beeld, alvorens over te gaan tot meer invasieve behandelingen. PME is zeldzaam, het is belangrijk om de gespecialiseerde behandelingen zoveel mogelijk te concentreren om voldoende ervaring per centrum op te bouwen. Internationale samenwerking bij de evaluatie van de resultaten van de behandelingen is hierbij van groot belang.

Conclusie

Er is voldoende reden voor (gematigd) optimisme over de mogelijkheden van precision treatment van PME: Zowel bij de behandeling met kleine moleculen als bij therapieën die ingrijpen in het cel metabolisme zijn belangwekkende ontwikkelingen gaande.

Referenties

- Bisully F (2019) Treatment with methformin in twelve patients with Lafora disease. *Orphanet J Rare Diseases* 2019; 14: 149-54.
- Crespel A (2017) Perampanel in 12 patients with Unverricht-Lundborg disease. *Epilepsia* 2017, 58:543-7.
- Eldridge R (1983) 'Baltic' myoclonus epilepsy: hereditary disorder of childhood made worse by phenytoin. *The Lancet* 1983, 838-42.
- Finsterer J (2017) Management of epilepsy in MERRF syndrome. *Seizure* 2017; 50: 166-70.
- Goldsmith D (2016) Efficacy and tolerability of perampanel in ten patients with Lafora disease. *Epilepsy & Behavior* 2016; 62:132-5.
- Holmes G (2020) Drug treatment of Progressive myoclonic epilepsy. *Pediatric Drugs* 2020 22(2): 149-164.
- Hurd RW (1996) Treatment of four siblings with progressive myoclonus epilepsy of the Unverricht-Lundborg type with N-acetylcysteine. *Neurology* 1996;47(5): 1264-8.
- Kälviäinen R (2016) Brivaracetam in Unverricht-Lundborg disease (EPM1): Results from two randomized, double-blind, placebo-controlled trials. *Epilepsia* 2016, 57: 210-21.
- Matos L (2018) Correction of a splicing mutation affecting an Unverricht-Lundborg disease patient by antisense therapy. *Genes* 2018; 9: 455-63.
- Nitschke F (2018) Lafora disease- from pathogenesis to treatment strategies. *Nat Rev Neurol* 2018, 14: 606-17.
- Schulz A et al. (2018) Study of Intraventricular Cerliponans alfa for CLN2 disease. *NEJM* 2018; 378:1898-907
- Selden NR et al. (2013) Central Nervous system stem cell transplantation for children with neuronal ceroid lipofuscinosis. *J Neurosurg pediatrics* 2013; 643-52.



Epilepsiefonds

Subsidies voor epilepsieonderzoek startend in 2022

Het Epilepsiefonds wil wetenschappelijk onderzoek stimuleren en stelt daarom subsidies beschikbaar voor onderzoeksprojecten over epilepsie en de behandeling/bestrijding daarvan.

Uitgangspunt is dat de instelling waarbij de onderzoeker werkt een belangrijke inbreng heeft in het te subsidiëren onderzoek. De subsidie heeft in principe een aanvullend karakter. Belangrijke beoordelingscriteria zijn kwaliteit van het onderzoek en klinische en maatschappelijk relevantie. Projecten mogen in principe de duur van vier jaar niet overschrijden. Bij een combinatie van een specialistenopleiding en wetenschappelijk onderzoek behoort een langere duur van het project, binnen eenzelfde budget, tot de mogelijkheden.

Subsidieaanvragen voor onderzoeken die in 2022 beginnen kunnen bij het Epilepsiefonds worden ingediend tot en met **15 januari 2021**. In het voorjaar 2021 wordt uit de ontvangen subsidieaanvragen de eerste selectie gemaakt door de Wetenschappelijke Adviesraad van het Epilepsiefonds. In juni 2021 wordt een besloten hoorzitting gehouden. Subsidieaanvragers die door de eerste selectieronde heen zijn, kunnen voor deze hoorzitting worden uitgenodigd om hun onderzoeksvoorstel nader toe te lichten aan de Wetenschappelijke Adviesraad.

Een aanvraag indienen?

Subsidieaanvraagformulieren kunt u in najaar 2020 vinden op www.epilepsie.nl onder het kopje 'Onderzoek' en vervolgens 'Voor onderzoekers'. Daar kunt u ook alle informatie over het aanvragen van subsidie vinden.

Epilepsiefonds

Secretariaat Wetenschappelijke Adviesraad

Postbus 270

3990 GB HOUTEN

Telefoon: 030 63 440 63

E-mail: pennink@epilepsiefonds.nl

Beter gebruik van midazolam neusspray door online voorlichting

Midazolam neusspray is de standaard medicatie om langdurige epileptische aanvallen bij kinderen te couperen, maar het is niet bekend of de praktische toepassing daarvan door ouders/verzorgers op juiste wijze plaatsvindt. Hier een verslag van het onderzoek naar het naleven van de gebruiksvoorschriften van midazolam neusspray door ouders/verzorgers.

Voor deelname kwamen in aanmerking ouders/verzorgers van een kind dat minstens één epileptische aanval had doorgemaakt en voor wie midazolam neusspray ter coupering van een eventuele volgende aanval was voorgeschreven. De vragenlijst bevatte vragen over de door deskundigen gegeven voorlichting met betrekking tot het gebruik van midazolam neusspray en over het naleven van deze gebruiksvoorschriften.

Van de respondenten (39 van de 76 benaderde ouders) gaf 62% aan voorlichting te hebben gehad van de behandelend arts, 44% van een epilepsieconsulent en 39% van een apotheker. Aan 82% van de respondenten was mondelinge voorlichting gegeven. Een demonstratie van het toedienen van de neusspray was aan 21% gegeven. Uit de resultaten bleek dat de meerderheid van de ouders/verzorgers de gebruiksvoorschriften van midazolam neusspray onvoldoende kende. Daarnaast leefde 40% van de ouders/verzorgers de gebruiksvoorschriften niet altijd correct na. Naast onvolledige voorlichting leek het ontbreken van goed visueel voorlichtingsmateriaal daarbij een rol te spelen. Bij ouders/verzorgers bleek vooral behoefte te bestaan aan beter voorlichtingsmateriaal.

In samenwerking met het Epilepsiefonds hebben wij daarom een animatievideo ontwikkeld¹ waarin de juiste toedieningswijze van midazolam neusspray tijdens een epileptische aanval van een kind wordt gedemonstreerd. De video kan ook als leidraad worden gebruikt bij het geven van voorlichting aan bijvoorbeeld leraren en fami-

lieleden. Hiermee kan voor hen de drempel om de neusspray toe te dienen worden verlaagd. Bovendien kunnen kinderneurologen en epilepsieconsulenten/verpleegkundigen de video gebruiken ter ondersteuning van hun voorlichting over het gebruik van midazolam neusspray.

De animatievideo kan volgens ons een belangrijke bijdrage leveren aan de voorlichting over en het juiste gebruik van midazolam neusspray en kans op complicaties als gevolg van onjuiste dosering of toediening verminderen. Daarom is het van belang deze animatievideo breed toegankelijk te maken voor allen die in de epilepsiezorg werkzaam zijn.

De animatievideo is te vinden via www.epilepsie.nl/midazolam of door middel van het scannen van deze QR-code.



¹ Wij bedanken het Epilepsiefonds voor de financiële bijdrage en in het bijzonder Desirée Jenniskens voor de inhoudelijke ondersteuning. Ook bedanken wij Storytelling Studios voor de ontwikkeling van de animatievideo.



Een service die informatie over UCB activiteiten in epilepsie en de ziekte van Parkinson voor neurologen samenbrengt op een online platform.



Connect

Kom in contact met UCB en uw collega's voor medische vragen en onderwerpen van de laatste wetenschappelijke bijeenkomsten.



Learn

Leer meer over epilepsie en Parkinson alsook hoe producten van UCB een aantal van uw patiënten zouden kunnen helpen.



Inspire

Inspireer en wordt geïnspireerd door patiëntencasus en de laatste ontwikkelingen op het gebied van diagnostiek en behandeling.

Meer informatie? Ga naar:

www.ucbcaresforneurology.nl



Nieuwsbrief

Het bestuur van de Nederlandse Liga tegen Epilepsie¹ brengt u met deze nieuwsbrief op de hoogte van zijn activiteiten op nationaal en internationaal niveau. Het bestuur van de Nederlandse Liga tegen Epilepsie fungeert ook als werkgroep Epilepsie van de Nederlandse Vereniging voor Neurologie (NVN), de wetenschappelijke vereniging van neurologen in Nederland. Zodoende heeft het bestuur een adviserende rol naar de NVN. De nieuwsbrief zal vanaf nu periodiek verschijnen.

De nationale activiteiten betreffen voornamelijk adviezen aan diverse nationale partijen, het informeren van professionals en bovenal het bevorderen van kwaliteit van de zorg voor patiënten met epilepsie in Nederland. In de afgelopen maanden is het bestuur zoal bezig geweest met de volgende zaken.

Nederlandse richtlijn Epilepsie

De Nederlandse richtlijn Epilepsie versie 2019 is in juni 2020 vastgesteld en online beschikbaar gesteld (epilepsie.neurologie.nl). Voorts zal de Nederlandse Federatie Medisch Specialisten alle richtlijnen van alle medische specialisten naar het voorbeeld van de richtlijn Epilepsie modulair op gaan zetten. Daarbij is de richtlijn Epilepsie als *koploperproject* benoemd. Om het jaarlijkse onderhoud van de richtlijnen te vergemakkelijken zullen er clusters van verwante richtlijnen gevormd worden. Zo komen in het cluster epilepsie ook de richtlijn voor het syndroom van Dravet en de richtlijn status epilepticus bij kinderen. Het koploperproject is dit najaar van start gegaan.

Vergoedingsprocedure Epidyolex

Bij het Zorginstituut Nederland is door de fabrikant een vergoedingsaanvraag gedaan voor het middel Epidyolex[®] (cannabidiol). Op verzoek heeft het Liga-bestuur hierbij advies gegeven aan de Wetenschappelijke Adviesraad Commissie Geneesmiddelen.

Epilepsie en Covid-19

Het bestuur heeft zich in de afgelopen maanden hard gemaakt om juiste informatie over Covid-19 en epilepsie aan te leveren. Voor meer informatie zie www.epilepsieliga.nl onder Actueel.

Kennisagenda Neurologie

Voor epilepsie staat op dit moment aanvalsdetectie op de kennisagenda van de NVN (<https://www.neurologie.nl/publiek/beroepsinformatie/zorgevaluatie-neurologie/kennisagenda-neurologie/>). Komend jaar zal een nieuwe ronde gestart worden mbt het actualiseren van deze agenda. Vanwege het belang van de vermelding van epilepsie gerelateerde kennislacunes op deze kennisagenda zal het bestuur de LIGA leden op de hoogte houden van de verdere voortgang en aangeven wanneer actieve inzet nodig is.

Nederlands Epilepsie Netwerk

Het Nederlands Epilepsie Netwerk beoogt kennisuitwisseling tussen medisch specialisten van perifere ziekenhuizen en epileptologen van de gespecialiseerde epilepsiecentra te vergemakkelijken. Persoonlijk en laagdrempelig overleg draagt daarin bij aan de juiste zorg op de juiste plaats. Neurologen en/of verpleegkundig specialisten uit Epilepsiecentra zijn aanwezig in perifere ziekenhuizen en adviseren in de epilepsiediagnostiek en -behandeling. Hierbij is er ook gelegenheid tot nascholing op locatie. De pilotfase is enige tijd geleden succesvol afgerond. Momenteel wordt gewerkt aan plannen voor uitbreiding zodat de dekkingsgraad hoger wordt. Ook wordt gewerkt aan een financiële vergoeding.

Bestuur van de ILAE (International League Against Epilepsy)

Helen Cross, kinderneuroloog en hoogleraar in het Verenigd Koninkrijk, is door de leden van de International League Against Epilepsy (ILAE) gekozen tot voorzitter (President) van de ILAE voor de komende periode (2021-2025). In een tweede verkiezing zijn vervolgens Ed Bertram, Alla Guekht en Roberto Carballo aangewezen als Executive Committee.

Leveringsproblemen anti-epileptica

In toenemende mate zijn er leveringsproblemen van diverse fabrikanten van anti-epileptica. In het algemeen kan de eigen apotheek van een patiënt een oplossing bieden, al moeten sommige patiënten hier wel actief naar vragen. Als de apotheek geen oplossing kan bieden zal de patiënt zich tot zijn behandelend specialist wenden. Vaak zijn er nog alternatieve preparaten van hetzelfde medicament beschikbaar. Mocht u als behandelaar desondanks tegen problemen aanlopen of mocht u vragen hebben verzoeken wij u om dit bij het Ligabestuur te melden (info@epilepsieliga.nl). Het bestuur zal dan in overleg met een expert-team van apothekers en behandelers trachten een passend advies te geven.

Goed om te weten:

Lidmaatschap van de Nederlandse Liga tegen Epilepsie betekent ook dat het lid bij de International League Against Epilepsy lid is, en daarmee recht heeft op kortingen bij bijvoorbeeld congressen van de ILAE.

Nieuwsbrief ILAE

Via <https://my.ilae.org/page/Consent> kunnen geïnteresseerden zich abonneren op de maandelijkse nieuwsbrief van de ILAE.

Aandacht voor epilepsie in 'de Neuroloog'

Op verzoek van de redactie van 'de Neuroloog' heeft het bestuur/de werkgroep epilepsie van de NVN een - deels coördinerende - bijdrage geleverd aan een katern over nieuwe ontwikkelingen binnen de epilepsiezorg. Onderwerpen die in de landelijke samenwerking naar voren zijn gekomen zijn aanvalsdetectie, genetica, en epilepsiechirurgie (zie 'Katern Epilepsie' in 'De Neuroloog', 2020; 4:12-17 www.deneuroloog.nl). Zorgprofessionals die geen BIG-nummer hebben kunnen via abo@deneuroloog.nl een account aanvragen zodat ook zij de betreffende artikelen kunnen lezen.

Algemene ledenvergadering

Door beperkingen ten gevolge van Covid-19 is de Algemene Ledenvergadering (ALV) verplaatst naar 19-11-2020.

Internationaal gezien is de Nederlandse Liga het Nederlandse deel (Chapter) van de International League Against Epilepsy (ILAE). Nieuws vanaf dat front komt via het bestuur van de Liga binnen en waar nodig wordt de informatie direct verder verspreid onder de leden van de Liga. Het Ligabestuur heeft als lokale Chapter een stem in de ILAE, adviserend, maar ook stemrecht om de bestuurders aan te wijzen.

Nieuwsbrieven

Op verzoek van de Commissie Wetenschappelijk Onderzoek in de Neurologie (CWON) is een inventarisatie gemaakt van lopend klinisch epilepsie onderzoek. Een selectie hiervan werd gepresenteerd in de CWON-nieuwsbrief. De volledige lijst is gepubliceerd op de site van de Liga (www.epilepsieliga.nl te vinden onder Actueel)

¹ Het bestuur van de Nederlandse Liga tegen Epilepsie bestaat uit: voorzitter Marian Majoie, neuroloog Academisch Centrum voor Epileptologie Kempenhaeghe/MUMC+, Heeze, secretaris Rob Rouhl, neuroloog Academisch Centrum voor Epileptologie Kempenhaeghe/MUMC+, Maastricht, penningmeester Charles Deckers, arts SEIN Zwolle en verder de bestuursleden Claudia Kamsma-Moerman, verpleegkundig specialist SEIN Zwolle, Loretta van Iterson, kinderneuropsycholoog SEIN Heemstede, Pauly Ossenblok, medisch fysisch, hoofdredacteur 'Epilepsie, periodiek voor professionals', Joost Nicolai, kinderneuroloog Academisch Centrum voor Epileptologie Kempenhaeghe/MUMC+ Heeze/Maastricht, Vivianne van Kranen-Masten-broek, klinisch neurofysioloog Academisch Centrum voor Epileptologie Kempenhaeghe/MUMC+ Heeze/Maastricht en Cécile Verdegaal, arts voor verstandelijk gehandicapten SEIN Heemstede.

Opmerking: veel congressen en cursussen worden momenteel afgezegd, verplaatst, of online georganiseerd. Voor zover geactualiseerde data voorhanden zijn, zijn deze hieronder weergegeven. U doet er goed aan om - zoals altijd - de informatie te verifiëren.

27 februari – 1 maart 2021

11th Latin American Epilepsy Congress (LAEC/LACE)

Locatie: online

Informatie: <https://www.ilae.org/congresses/11th-latin-american-epilepsy-congress-laec>

8 – 10 april 2021

1^{er} Curso Latinoamericano Teórico práctico de Electroencefalografía Clínica

Locatie: Santiago de Chile, Chili

Informatie: <https://www.ilae.org/congresses/1er-curso-latinoamericano-te-rico-pr-ctico-de-electroencefalograf-a-cl-nica>

21 – 24 april 2021

Treatment Strategies in Pediatric Epilepsies EPIPED Course

Locatie: Girona, Spanje

Informatie: <https://www.ilae.org/congresses/treatment-strategies-in-pediatric-epilepsies-epiped-course/>

7 – 8 mei 2021

Epilepsy 2020: A vision of the future in epilepsy research

Locatie: Montreal, Canada

Informatie: <https://www.ilae.org/congresses/epilepsy-2020-a-vision-of-the-future-in-epilepsy-research>

13 – 16 mei 2021

International Training Course on Neuroimaging of Epilepsy

Locatie: Montreal, Canada

Informatie: <https://www.ilae.org/congresses/international-training-course-on-neuroimaging-of-epilepsy>

10 – 13 juni 2021

13th Asian and Oceanian Epilepsy Congress (AOEC)

Locatie: Fukuoka, Japan

Informatie: <https://www.ilae.org/congresses/13th-asian-and-oceanian-epilepsy-congress-aoec>

18 – 24 juli 2021

5th Dianalund Summer School on EEG and Epilepsy:

Locatie: Dianalund Denemarken

Informatie: <https://www.ilae.org/congresses/5th-dianalund-summer-school-on-eeg-and-epilepsy>

20 – 31 juli 2021 (oorspronkelijk juli 2020)

2020 Advanced San Servolo Epilepsy Course

Locatie: San Servolo, Venetië Italië

Informatie: <https://www.ilae.org/congresses/2020-advanced-san-servolo-epilepsy-course-postponed-to-2021>

28 augustus – 1 september 2021

34th International Congress on Epilepsy

Locatie: Parijs, Frankrijk

Informatie: <https://www.epilepsycongress.org/iecf/>

9 – 12 september 2021

11th International Summer School for Neuropathology and Epilepsy Surgery (INES 2021)

Locatie: Erlangen, Duitsland

Informatie: <https://www.ilae.org/congresses/11th-international-summer-school-for-neuropathology-and-epilepsy-surgery-ines-2021>

13 - 15 september 2021

Annual Meeting on Imaging in Epilepsy, Epilepsy Surgery, Epilepsy Research and Cognitive Neurosciences (AMIE 2021)

Locatie: Bochum, Duitsland

Informatie: <https://www.ilae.org/congresses/annual-meeting-on-imaging-in-epilepsy-epilepsy-surgery-epilepsy-research-and-cognitive-neurosciences-amie-2021>

15 -17 september 2021

Summer School on Imaging in Epilepsy, Epilepsy Surgery, Epilepsy Research, and Cognitive Neurosciences (SuSIE 2021)

Locatie: Bochum, Duitsland

Informatie: <https://www.ilae.org/congresses/summer-school-on-imaging-in-epilepsy-epilepsy-surgery-epilepsy-research-and-cognitive-neurosciences-susie-2021>

De productie van dit blad is mogelijk gemaakt door financiële ondersteuning van:

Epilepsiefonds

UCB Pharma B.V.

Liva Nova Nederland N.V.

Eisai B.V.

