

Door: Kees Braun (k.braun@umcutrecht.nl), kinderneurologie, Wilhelmina Kinderziekenhuis, Universitair Medisch Centrum Utrecht.

Aanvalsvrij; stoppen of doorgaan met anti-epileptica?

Wanneer is de epilepsie over? Moet ik doorgaan met anti-epileptica? Hoe lang moet ik na epilepsiechirurgie wachten met medicatieafbouw? Wanneer aanvalsvrijheid is bereikt, worden deze vragen vaak door patiënten of ouders aan de behandelaar gesteld. Een goed gefundeerd antwoord ontbreekt echter. In de literatuur genoemde gemiddelde recidiefkansen zijn alleen te interpreteren op groepsniveau, betreffen specifieke patiëntcohorten, en het vaak gehanteerde interval van twee jaar aanvalsvrijheid voordat wordt afgebouwd is arbitrair gekozen (Braun & Schmidt, 2014). Ook is lang geadviseerd om na geslaagde kinderepilepsiechirurgie twee jaar te wachten alvorens medicatie af te bouwen. Recidiefrisco's zullen echter per individu verschillen, afhankelijk van de aan- of afwezigheid van voorspellers voor een slechte uitkomst. De afweging om te stoppen of door te gaan met medicatie zal per individu anders liggen; *counseling* op basis van groepsgegevens is dan lastig. Bij kinderen slaat de balans vaker door richting afbouw dan bij volwassenen, omdat hun recidiefrisco lager is en omdat cognitieve bijwerkingen van anti-epileptica grote consequenties kunnen hebben voor hun ontwikkeling. Bij volwassenen zullen daarentegen de sociale en professionele consequenties van een aanvalsrecidief groter zijn; zij neigen meer naar doorgaan met medicatie (Braun & Schmidt, 2014).

Om een statistisch onderbouwd antwoord op de gestelde vragen te geven zijn gegevens van grote aantallen patiënten nodig. De door het Epilepsiefonds gefinancierde studies van Kim Boshuisen¹ en Herm Lamberink zijn hier goede voorbeelden van. In de hier navolgende bijdragen wordt ingegaan op deze studies.

- De *TimeToStop* studie, uitgevoerd door Kim Boshuisen, was een unieke samenwerking tussen vijftien Europese centra, waarmee gegevens van 766 geopereerde kinderen konden worden verzameld om de relatie tussen timing van medicatieafbouw en aanvalsuitkomst na

kinderepilepsiechirurgie te onderzoeken (Boshuisen et al., 2012, 2015a).

- Dankzij de bereidheid van auteurs om data uit eerder gepubliceerde studies met ons te delen was het mogelijk om een *Individual Participant Data* (IPD) meta-analyse uit te voeren. Herm Lamberink beschrijft hoe op basis van de analyse van 1769 patiënten een betrouwbaar predictiemodel kon worden ontwikkeld om de individuele recidiefkans na medicatieafbouw te berekenen bij personen die aanvalsvrij werden met anti-epileptica (Lamberink et al., 2017).

De volgende vragen konden nu worden beantwoord:

1 Is het veilig om anti-epileptica na kinderepilepsiechirurgie al vroeg af te bouwen?

Ja; de timing van medicatie-afbouw heeft geen invloed op uiteindelijke aanvalsvrijheid (Boshuisen et al., 2012).

2 Heeft anti-epileptica-afbouw na kinderepilepsiechirurgie cognitieve voordelen?

Ja; na afbouw hebben kinderen postoperatief gemiddeld een hoger IQ en meer IQ-toename, gecorrigeerd voor alle mogelijke *confounders* (Boshuisen et al., 2015a).

3 Wat is de gemiddelde kans op een aanvalsrecidief na medicatie-afbouw bij aanvalsvrije, niet-geopereerde patiënten?

Uit gepoolde gegevens van 7082 mensen met epilepsie - zowel kinderen als volwassenen - blijkt dat de recidiefkans na één jaar 22% is, na twee jaar 28%, en na drie tot vier jaar 34% (Lamberink et al., 2015b).

4 Wat zijn onafhankelijke voorspellers voor een recidief na medicatieminderung?

De IPD meta-analyse toonde de volgende voorspellers aan: langere epilepsieduur voor remissie, kortere aanvalsvrijheid voor onttrekking, hogere debuutleeftijd, eerdere koortsstuipen, aantal aanvallen voor remissie, geen bekend *self-limiting* epilepsiesyndroom, ontwikkelingsachterstand en epileptiforme EEG-afwijkingen

¹Kim Boshuisen promoveerde op 1 september 2015 op het proefschrift 'Outcome and antiepileptic drug policies after childhood epilepsy surgery'; promotor: Prof. dr. K.P.J. Braun en co-promotor Dr. C.S.P.M. Uiterwaal. Kim ontving in 2017 de Harry Meinardi proefschriftprijs van het Epilepsiefonds.

voorafgaand aan afbouw (Lamberink et al., 2017).

5 Is het mogelijk om bij een individuele patiënt de recidiefkans na afbouw te berekenen?

Ja; we hebben een predictiemodel ontwikkeld voor de recidiefkans na twee en vijf jaar, en voor aanvalsvrijheid na tien jaar (Lamberink et al., 2017). Een praktische rekentool hiervoor is beschikbaar op www.epilepsy-predictiontools.info.

Tot slot

Of bij een aanvalsvrije patiënt wel of niet wordt overgegaan tot het afbouwen van medicatie blijft een individuele en zorgvuldige afweging van voordelen en risico's, die door patiënt, ouders en behandelaar gezamenlijk moet worden gemaakt. De resultaten van het hierna te bespreken onderzoek kunnen helpen om tot een beter gefundeerd besluit te komen.

Door: Kim Boshuisen (k.boshuisen-2@umcutrecht.nl), kinderneurologie, Wilhelmina Kinderziekenhuis, UMC Utrecht; Cuno Uiterwaal, klinische epidemiologie, Julius Center for Health Sciences and Primary Care, UMC Utrecht; Kees Braun, kinderneurologie, Wilhelmina Kinderziekenhuis, UMC Utrecht.

Vroege medicatie-afbouw na kinderepilepsiechirurgie: veilig en voordelig

In de loop van de tijd is de visie ten aanzien van afbouw van anti-epileptica na kinderepilepsiechirurgie veranderd. Hier wordt het onderzoek beschreven dat is gedaan naar het effect van afbouw van anti-epileptica bij deze kinderen. Ook wordt aangegeven hoe het resultaat van dit onderzoek heeft bijgedragen aan de verandering van het postoperatieve medicatiebeleid.

Tot voor kort werden kinderen minimaal twee jaar doorbehandeld na epilepsiechirurgie. Dit naar analogie van het afbouwbeleid bij medicamenteus behandelde patiënten. Goede studies om dit beleid te onderbouwen ontbraken en resultaten uit de literatuur spraken elkaar tegen. Uit een kleine Nederlandse cohortstudie bleek dat vroege afbouw van anti-epileptica (AE) niet geassocieerd is met het recidiveren van aanvallen, maar dat het optreden van een recidief afhankelijk is van andere determinanten, zoals incomplete resectie (Boshuisen et al., 2009). In deze studie kon niet worden onderzocht welke factoren invloed hebben op lange termijn-aanvalsvrijheid en deze vraag blijft ook in de literatuur onbeantwoord, evenals de vraag of afbouw van AE daar wel een rol in speelt. Het is inmiddels bekend dat het percentage patiënten dat aanvalsvrij blijft na operatie, daalt bij langere follow-up (Garcia et al., 2015), wat waarschijnlijk afhankelijk is van de onderliggende epileptogene pathologie en van het AE-afbouwbeleid (Lamberink et al., 2015b, Garcia et al., 2015). Een causale relatie tussen AE-afbouw en het recidiveren van aanvallen is echter nooit aangetoond. Mogelijk wordt juist door afbouw van medicatie duidelijk welke patiënten echt AE nodig hebben en welke patiënten zonder kunnen. In dat geval zou vroege AE-afbouw eerder incompleet chirurgisch

succes kunnen aantonen maar ook onnodig medicatiegebruik bij veel kinderen kunnen voorkomen. Dit laatste is wenselijk om de nadelige cognitieve bijwerkingen van AE te voorkomen.

In de TimeToStop (TTS) studie werd onderzoek gedaan naar AE-afbouw in relatie tot het recidiveren van aanvallen en lange termijn-aanvalsvrijheid. Daarnaast werden twee studies uitgevoerd waarin we de relatie tussen AE-afbouw en cognitieve uitkomst hebben bestudeerd.

TimeToStop studie

De TimeToStop studie is een Europese multicenterstudie waaraan 766 kinderen uit vijftien centra deelnamen, die na epilepsiechirurgie aanvalsvrij werden en bij wie de medicatie werd afgebouwd (Boshuisen et al., 2012). In deze studie werd de relatie tussen de timing van het afbouwen van AE en het optreden van 1) een recidiefaanval, 2) aanvalsvrijheid ten tijde van laatste follow up, gedefinieerd als aanvalsvrijheid gedurende minimaal één jaar onafhankelijk van AE-gebruik (Engel 1 of ILAE 1) en 3) cure ten tijde van laatste follow up, gedefinieerd als aanvals- en medicatievrijheid, gedurende minimaal één jaar.

Het mediane interval tot de start van de medicatie-afbouw was 12.5 maanden en 28.8 maanden tot het geheel staken