

Verslag 35th International Congress of Epilepsy, Dublin

**Door Laura M'Rabet,
MT-lid Kennis&Innovatie EpilepsieNL**

Inleiding

Van 2 tot en met 6 september 2023 was ik in Dublin voor het 35th International Congress of Epilepsy. Dit werd georganiseerd door de ILAE, de internationale organisatie voor epilepsieprofessionals, en de IBE, de internationale organisatie voor epilepsie patiëntenverenigingen. Voor mij betekende het 5 dagen ondergedompeld zijn in de wereld van epilepsie samen met patiënten, vertegenwoordigers van organisaties, artsen en wetenschappers.

Deze update is gebaseerd op mijn eigen inzichten en mijn persoonlijke mening waarbij ik soms aangeef wat ik mee wil geven aan mensen met epilepsie. Mocht je het ergens niet mee eens zijn, laat het me vooral weten.

Gekozen onderwerpen

Ik heb voornamelijk sessies gevolgd die als thema staan in onze Doorbraakagenda of waarvan ik vermoed dat ze in de toekomst belangrijk gaan worden. De sessies/thema's zijn:

1. Patiëntenparticipatie (patiëntenbetrokkenheid) bij onderzoek.
2. Epilepsie, bewegen en een gezonde leefstijl.
3. Epilepsie en slaap.
4. Wat zijn de gevolgen van klimaatverandering voor mensen met epilepsie?
5. Hoop voor de toekomst, nieuwe opties voor behandelingen.

Angilini Pharmaceuticals Nederland heeft mijn reis mogelijk gemaakt. Wil je weten hoe wij samenwerken met de industrie, **lees dan ons standpunt**.

1. Patiëntenparticipatie in onderzoek

De enige sessie over patiëntenbetrokkenheid bij onderzoek stond in het voorprogramma en niet in het hoofdprogramma. Dat is voor mij een teken dat er nog heel wat moet gebeuren aan de emancipatie van mensen met epilepsie en het betrekken van hen bij onderzoek. Er zijn slechts vijf landen waar volop aandacht is voor patiëntenbetrokkenheid bij onderzoek. Dat zijn het Verenigd Koninkrijk, Canada, Ierland, Finland en Nederland. Jawel, ook wij! Vóór het congres was ik gevraagd om slides aan te leveren voor de presentatie van Donna Walsh, voorzitter van de International Bureau of Epilepsy (IBE). Tijdens de sessie gaf zij mij onverwacht het woord om zelf te presenteren. Een leuke verrassing en wat mij betreft een blijk van waardering voor ons werk.

Dat wij in Nederland voorop lopen is niet heel gek. In Nederland zijn de neurologen en onderzoekers doordrongen van het belang van patiëntenbetrokkenheid bij onderzoek. Open science en Citizen science (onderzoek door mensen zelf) zijn 'hot topics' in Nederland. Niet alleen bij de onderzoekers, maar ook mensen willen zelf inbreng hebben in het beleid van gemeenten en in onderzoek. In Nederland is er dus een momentum en ik ben er dan ook trots op dat wij dit momentum hebben aangegrepen om in 2023 de eerste Nederlandse epilepsie doorbraakagenda samen te stellen.

Wat kwam zoal ter sprake in de sessie?

- De beweging van Citizen science komt voort uit de perceptie van burgers dat mensen te weinig invloed hebben om sociale rechten mogelijk te maken. In elk land is de positie van burgers anders en sociaal recht is ook cultureel bepaald. Een voorbeeld dat ter sprake kwam: In landen als India of Afrika is meedenken over onderzoek door patiënten niet vanzelfsprekend. Als de dokter daar zegt dat hij of zij het niet weet en graag de mening van de patiënt hoort, loopt de patiënt de kliniek uit en gaat naar een andere dokter. Een arts staat daar in hoog aanzien, weet het en heeft altijd gelijk. Daarbij komt dat de welvaart veel minder is dan in een westers land. Veel mensen zijn daar bezig met overleven. De ruimte om na te denken over onderzoek naar nieuwe therapieën is er bij hen veel minder belangrijk. Vermindering van stigma en het krijgen van anti-aanvalsmedicijnen (AAM) zijn veel belangrijker.
- In de sessie werden meer argumenten genoemd om patiënten te betrekken bij onderzoek. In toegepast onderzoek is co-creatie een must. Als je de behoefte van je eindgebruiker niet weet, kun je geen goede therapie of geen goed product ontwikkelen. Dit argument was voor mij niet nieuw. Voor mij was wel een nieuw inzicht, dat patiëntenbetrokkenheid kan helpen om 'research waste' te verkleinen. Research waste is wetenschappelijk onderzoek dat geen extra kennis geeft, is gepubliceerd wetenschappelijk onderzoek dat niet herhaald kan worden en is onderzoek dat op de plank blijft liggen. Er wordt dan ook heel veel gepubliceerd. Patiëntenbetrokkenheid kan meer focus geven aan het onderzoek waardoor toegepast onderzoek van nut is en de kans op daadwerkelijk gebruik bij positieve resultaten groter wordt.
- Inzichten van patiënten kunnen de primaire eindpunten van klinische studies veranderen. Bijvoorbeeld: Er zijn patiënten die de ernst van aanvallen anders ervaren. Bij sommige epilepsiesyndromen zijn de tonisch-clonische aanvallen niet de beperkende factor in het dagelijks leven. Soms zijn myoclonische aanvallen veel beperkender.

- Een totaal ander onderwerp in deze sessie was genoom sequencing. Wat mij betreft een heel belangrijk onderwerp, lees ook over Hoop voor de toekomst. Duidelijk is dat genoom sequencing onderdeel is geworden van standaarddiagnostiek. Weten wat de oorzaak is van hun epilepsie geeft veel mensen rust. Daarnaast maken nieuwe ontwikkelingen in gentherapie het in de toekomst mogelijk om epilepsie te genezen. Patiënten vragen daar ook om. Ik vind het onethisch om mensen, meestal kinderen te onthouden van deze vorm van behandeling. Maar er is grote onwetendheid over gentherapie bij het algemeen publiek. Daarom bestaat de vrees dat het algemeen publiek door deze onwetendheid hiertegen gaat ageren. Patiëntenorganisaties moeten dus wat mij betreft aan de bak om te laten zien dat gentherapie echt een mogelijkheid is en ze moeten het algemeen publiek goed informeren, zodat politici zonder koudwatervrees beleid kunnen maken.

Al met al zijn wij in Nederland goed bezig, maar EpilepsieNL heeft nog veel werk te doen.

Dit is een samenvatting van de presentaties door:

- Gianpiero Cavalleri uit Ierland 'Definitions, role and impact of Participation and Involvement (PPI) in current epilepsy research'
- Iracema Ieroi uit Ierland 'PPI in low and middle income countries'
- Reetta Kälviäinen uit Finland 'PPI solutions for rare and complex epilepsy'
- Donna Walsh uit Ierland 'IBE-involve project building the knowledge and skills for PPI in epilepsy'

2. Epilepsie, bewegen en een gezonde leefstijl

In de top 4 van onze epilepsie doorbraakagenda staat: Wat is de interactie tussen epilepsie, medicijnen en leefstijl? Mensen willen graag weten wat zij zelf kunnen doen om de kwaliteit van leven te verbeteren. Er was in Dublin een hele sessie over epilepsie en beweging.

Een paar besproken onderzoeksgegevens

- In Zweden is een studie naar bewegen en epilepsie gedaan met data van 1,1 miljoen Zweedse mannen die in dienst zijn geweest. Daaruit bleek het volgende:
 - » Mannen die meer bewegen, hebben minder kans om epilepsie te krijgen.
 - » Familieleden die een broer of zus hebben met epilepsie hebben minder kans op epilepsie als zij bewegen.
 - » Voor tweelingen geldt: Als een van de twee epilepsie heeft, heeft de ander minder kans om epilepsie te krijgen als hij of zij meer beweegt.
- Uit een ander onderzoek bleek dat het IQ van kinderen omhoog gaat als zij meer bewegen, ook bij eenzijdige tweelingen, dus bij mensen met dezelfde genen.
- Zowel muismodellen als klinische studies geven aan dat mensen die meer gaan bewegen minder epileptische aanvallen krijgen. Mensen met epilepsie die goed bewegen gaan ook minder naar de dokter en gebruiken minder medicijnen. Dit geldt voor volwassenen maar ook voor kinderen. Kanttekening hierbij is dat veel mensen met epilepsie wat zwaarder zijn dan mensen zonder epilepsie. Een verandering van leefstijl met meer bewegen en een gezonde voeding helpt natuurlijk iedereen om in goede conditie te blijven

Waarom bewegen mensen met epilepsie niet meer?

Wat houdt mensen met epilepsie en ouders van kinderen met epilepsie tegen om te bewegen? De belangrijkste redenen in onderzoek genoemd waren:

- angst voor aanvallen door het bewegen en mogelijke verwondingen;
- vervoer naar de sporthal;
- het sporten saai vinden;
- het te druk hebben;
- niet weten waarom bewegen gezond is.

Er is dus de angst om te bewegen. Er werd een studie getoond waarin 2 op 100 mensen (2%) een aanval kreeg tijdens het sporten. Deze aanval werd voornamelijk veroorzaakt door hyperventilatie. 98 mensen op de 100 (98%) kreeg dus geen aanval en zij kunnen echt profijt hebben van bewegen.

Wat is de boodschap over bewegen en sporten?

De boodschap over bewegen en sporten moet volgens mij dus zijn. "Bewegen is goed voor mensen met epilepsie en veroorzaakt bijna nooit een aanval. Maar luister goed naar je lichaam tijdens het bewegen. Voel je dat het niet goed gaat, stop dan."

En het soort beweging?

Altijd geldt: "Iets is beter dan niets", maar meer bewegen is beter. Yoga of wandelen is al genoeg. Wandelen vanuit huis kan altijd zeker als iemand meegaat voor de veiligheid. Er zijn tegenwoordig ook veel apps voor de mobiele telefoon die iemand kunnen volgen en die een berichtje sturen als er wat aan de hand is. Iedereen kan dus vanuit huis bewegen.

Dit is een samenvatting van de presentaties door:

- Ricardo Aida uit Brazilië 'Experimental findings for exercise effects in epilepsy'
- Elinor Ben-enachem uit Zweden 'Physical fitness and activity levels in children and adults with epilepsy'
- Halley Alexander uit USA 'Optimizing effects for people with epilepsy'
- Jane Allendorfer uit USA 'Improving exercise engagement and trial participation for people with epilepsy'
- Sidhindra Vooturi uit India 'Relationship between exercise and metabolic syndrome in epilepsy'

3. Epilepsie en slaap

Het fijne aan een congres vind ik dat je vaak mooie overzichten krijgt over specifieke onderwerpen. Zo was er een sessie over chronobiologie, de biologie die zich bezighoudt hoe de mens een 24-uursritme en maandelijks cyclus heeft.

Wat is er zoal bekend?

- In 1930 is al aangetoond bij jongens en mannen in een zorginstelling dat epilepsie een 24-uursritme kan hebben en een maandelijks ritme. De laatste jaren is dit opnieuw onderzocht en bevestigd door een groep uit Zwitserland. Zij volgden 20 jaar lang mensen met epilepsie met aanvalsdagboeken en EEG-opnames. Ook hieruit bleek dat mensen met epilepsie zowel een 24-uursritme hebben als een maandelijks cyclus. Ja, ook mannen hebben een maandelijks cyclus. **Leuk weetje:** Er werd al in de zeventiende eeuw geopperd dat 'aanvallen van gekte' synchroon lopen met de cyclus van de maan. Met een redelijke waarschijnlijkheid kon dan ook worden voorspeld wanneer mensen meer aanvallen kregen. Vandaar ook het Engelse woord 'lunatics', gekte door de maan.
- Nachtelijke aanvallen komen vaak voor in een diepe slaap of bij ontwaken. Aanvallen overdag zijn vaak op dezelfde momenten. Maar exact een aanval voorspellen is nog niet mogelijk. Helaas voor mensen met epilepsie.
- Verstoring van het ritme door bijvoorbeeld gebrek aan slaap of een jetlag, geeft meer epileptische aanvallen. Dit is aangetoond in diermodellen en mensen.

Inmiddels is ook bekend dat er een relatie is tussen onze biologische klok en hormonen. Dus er is ook een relatie tussen epilepsie en hormonen.

Wat heeft iemand met epilepsie hieraan?

Als iemand weet wanneer hij of zij meer of minder aanvallen heeft, kan hij of zij daar rekening mee houden. Bij sommigen is het heel duidelijk wanneer er meer aanvallen komen. Vrouwen die één maal per maand meer aanvallen krijgen of mensen die alleen in de nacht aanvallen hebben, kunnen daar rekening mee houden.

Boodschap aan mensen met epilepsie

"Is het beeld van je aanvallen niet zo duidelijk, registreer je aanvallen! Zo krijg je enigszins een beeld wanneer je een grotere kans hebt op (meer) aanvallen. Sta je op het punt om een behandeling te beginnen of te starten? Goede aanvalsdetectie en registratie is dan belangrijk om voor jou de juiste behandeling te krijgen en te bepalen of de behandeling wel of niet werkt. Je kunt hiervoor dagboekjes (aanvalskalender) gebruiken maar er zijn ook smartwatches die ook slaap registreren op basis van je hartslag. Vind je het leuk om zelf wat onderzoek te doen, kijk dan naar je slaappatroon en vergelijk dit met je aanvallen. Mochten er onrustige nachten tussen zitten, bespreek dan wat je eraan kunt doen. Ga bijvoorbeeld de volgende dag vroeger naar bed of doe een middagdutje.

Dit is een samenvatting van de presentaties door:

- Cristina Ruedell Reschke uit Ierland 'Genetic and molecular mechanism of seizure cycles'
- Maxim Baud uit Zwitserland 'Multidien rhythms in the central nervous system'
- Birgit Frauscher uit Canada 'Sleep associated epileptic rhythms'
- Rachel Stirling uit Australië 'Multidien rhythms in the autonomic nervous system'
- Lorraine Lally uit Ierland 'Risks and triggers to seizures-the patient perspective'

4. Hoop voor de toekomst, nieuwe opties voor behandelingen

Ik vind dat we leven in een fascinerende periode. Het is namelijk inmiddels mogelijk de code van al het erfelijk materiaal te lezen en te zien waar er afwijkingen zijn en welke afwijkingen epilepsie kunnen veroorzaken. Genetische epilepsie zien we vaak bij kinderen en deze vormen zijn vaak heftig. Gelukkig zijn onderzoekers en artsen druk bezig om nieuwe behandelingen te ontwikkelen waardoor deze afwijkingen verholpen kunnen worden. Bijvoorbeeld door enzymvervanging, RNA-gebaseerde therapieën (ASO's, miRNAs), gene editing met Crispr-Cas9, vervanging van genen en kleine moleculen.

Wat kwam zoal ter sprake tijdens de sessie?

- Wereldwijd wordt er op dit moment al nagedacht over 21 nieuwe therapieën, waaronder enkele voor epilepsie. Eén therapie is al goedgekeurd door de Food and Drugs Authority (FDA). Twee therapieën worden nu getest in de kliniek en de andere therapieën zijn nog in ontwikkeling.
- De ontwikkeling van deze therapieën kunnen onderzoekers niet op een 'ouderwetse' manier uitvoeren. De ouderwetse manier is de gerandomiseerde dubbel blinde trial waarbij ze een behandelde groep vergelijken met een groep die niet is behandeld en waarbij ze niet weten welke groep wel behandeld is en welke groep niet. Voor zo'n studie heb je veel mensen met epilepsie nodig. En daar zit het probleem. Deze nieuwe therapieën zijn geschikt voor kleine groepen patiënten, want genetische epilepsie is zeldzaam. Samen maken ze best een grote groep mensen, meestal kinderen. Maar voor elk genetische syndroom of afwijking moet een aparte therapie worden ontwikkeld.
- Hoe gaan we dat testen doen? Deze nieuwe therapieën moeten op een andere manier worden getest. Het is niet ethisch om mensen met een genetische veroorzaakte epilepsie te onthouden van een mogelijke therapie. Het zou bijvoorbeeld kunnen met een stepped wedge trial, een gerandomiseerde trial met verlenging van behandeling of zoals in Utrecht nu getest gaat worden een n=1 trial. Dat betekent dat per persoon bepaald wordt of de therapie werkt of niet.
- Wat dan cruciaal is, is om te kijken naar de relevante klinische parameters. Als je per persoon gaat kijken, zul je ook die persoon moeten zien en afspraken maken met hem of haar. Dat betekent dat de patiënt mee gaat bepalen wat belangrijk is en wat niet. Patiënten weten heel goed wat belangrijk voor hen is. En de arts-onderzoeker moet samen met de patiënt bepalen wanneer de therapie een succes is. Het belang daarvan is zichtbaar uit onderzoek bij de genetische epilepsie CDCKL5. Dat laat zien dat er duidelijke verschillen zijn tussen wat professionals belangrijk vinden en wat patiënten belangrijk vinden. De top 3 voor de professionals is: 1) vertraging in ontwikkeling, 2) epilepsie aanvallen, 3) maag darm- en voedingsproblemen. Maar de top 3 bij de ouders is: 1) epilepsie aanvallen, 2) communicatie, 3) slaap.

Wat heb ik gemist in deze sessie en tijdens het gehele congres?

Wat ik persoonlijk tijdens deze sessie echt gemist heb is discussie over de volgende vragen:

- Wanneer besloot je als arts-onderzoeker om de nieuwe therapie daadwerkelijk te gaan testen?
- Hoe denkt de medische ethische commissie daarover?
- Is het ethisch om voor elke therapie al die dierexperimenten te vereisen, voordat het bij de patiënt getest wordt?
- Zijn er goede alternatieven om werking en veiligheid te testen?
- Wat willen de regelgevers van de Food and Drug Administration (FDA) en de European Medicine Agency (EMA) zien?
- Moet er nieuw beleid bij de overheid komen?
- Mensen moeten weten waar het over gaat zodat deze mogelijkheid van therapie ook daadwerkelijk in de wet is vastgelegd. Hoe kunnen we dat aanpakken en wie gaat dat doen?

Het is voor iedereen nieuw. Ik ben bereid om samen met alle partijen op te trekken om zo snel mogelijk deze veelbelovende therapieën beschikbaar te maken voor de mensen en gezinnen waar het om gaat.

Concluderend

Er gloort echt hoop aan de horizon voor kinderen en gezinnen met epilepsie veroorzaakt door een afwijking in het erfelijk materiaal. Samenwerking met iedereen en meer onderzoek en dus ook geld, is essentieel om deze stappen te kunnen zetten. Help mee!

Dit is een samenvatting van de presentaties door:

- Amber Fees uit the USA 'What is meaning full outcome- the lived experience'
- James Mitchel uit de UK 'Setting the scene all outcomes are relevant in different clinical settings?'
- Scott Demarest uit USA 'Are alle epilepsies the same- different measures for different epilepsies'