

Het afbouwen van anti-epileptica: enkele praktische overwegingen

Withdrawal of antiepileptic drugs: some practical concerns

dr. H.J. Lamberink¹, R. van Griethuysen-van Regteren², prof. dr. K.P.J. Braun³

SAMENVATTING

Dit artikel bespreekt verschillende aspecten die van belang zijn bij de overweging om na het bereiken van aanvalsvrijheid over te gaan tot het afbouwen van anti-epileptica. De kans op een aanvalsrecidief en de risicofactoren hiervan worden besproken, evenals de mogelijke voordelen van het staken van medicatie. Dit artikel bespreekt de timing en snelheid van afbouwen van anti-epileptica, en de huidige Nederlandse wet- en regelgeving omtrent een tijdelijk verlies van rijbevoegdheid. Het recent ontwikkelde - en online te gebruiken - predictiemodel om een individuele risico-inschatting te maken wordt besproken en de huidige richtlijn Epilepsie wordt aangehaald. Tot slot biedt dit artikel handvatten om het gesprek met de patiënt aan te kunnen gaan.

(TIJDSCHR NEUROL NEUROCHIR 2020;121(3):111-5)

SUMMARY

This article focusses on different aspects regarding the decision to stop or continue antiepileptic drugs in people with epilepsy who are currently without seizures. Among the topics are the risk of seizure recurrence after withdrawal, individual risk factors, and the potential advantages of antiepileptic drug withdrawal. In case the physician and patient decide to withdraw medication, the article discusses the literature regarding the ideal timing, the speed of withdrawal, and the current Dutch legislation concerning driving a motorised vehicle. The recently developed - and online available - prediction tool to assess the individual relapse risk is discussed, and the current guidelines of the Netherlands Society of Neurology are cited. The article provides guidance for the counselling of the patient.

INLEIDING

Veel mensen nemen dagelijks meerdere medicijnen. Dit geldt zeker voor ouderen: van alle Nederlanders van 65 jaar en ouder gebruikt 36% minstens 5 medicijnen.¹ Er is aandacht voor het verminderen van onnodige polyfarmacie, bijvoorbeeld in het initiatief 'Doen of laten?' (doenoflaten.nl). Mensen met epilepsie die aanvalsvrij zijn geworden stellen vaak de vraag: mag ik mijn medicatie stoppen?

Bij het stoppen van anti-epileptica is het dilemma duidelijk; aan de ene kant een risico op terugkeer van aanvallen met alle gevolgen van dien, aan de andere kant de voordelen van

staken: geen last meer van de vele bijwerkingen die anti-epileptica kunnen hebben, of zorgen om teratogene effecten bij toekomstige zwangerschap, en verbetering van het cognitieve functioneren.^{2,3} Het staken van medicatie verhoogt de zelfwaarde en kwaliteit van leven.^{4,5}

Er zijn aanwijzingen dat zelfs zonder medicamenteuze behandeling 30-50% van de mensen met epilepsie weer aanvalsvrij wordt.⁶ Dit is gebaseerd op onderzoek waarbij in regio's zonder toegang tot anti-epileptica de incidentie en prevalentie van actieve epilepsie met elkaar vergeleken zijn.⁶ Bij veel mensen is epilepsie dus een tijdelijke aandoening en is levenslange therapie met anti-epileptica niet geïndiceerd.

¹anios neurologie, afdeling Neurologie, Tergooi, Blaricum, ²physician assistant, Stichting Epilepsie Instellingen Nederland (SEIN), ³kinderneuroloog, afdeling Kinderneurologie, Wilhelmina Kinderziekenhuis, UMC Utrecht.

Correspondentie graag richten aan: prof. dr. K.P.J. Braun, UMC Utrecht – WKZ, afdeling Kinderneurologie, KC 03.063.0, Postbus 85090, 3508 AB Utrecht, tel.: 088 755 43 41, e-mailadres: k.braun@umcutrecht.nl

Belangenconflict: geen gemeld. Financiële ondersteuning: Epilepsiefonds (WAR 08-10).

Trefwoorden: aanvalsvrijheid, anti-epileptica, epilepsie, medicatieonttrekking, staken.

Keywords: antiepileptic drugs, epilepsy, medication withdrawal, seizure freedom, stopping.

ONTVANGEN 23 FEBRUARI 2020, GEACCEPTEERD 2 APRIL 2020.

In dit artikel komen enkele praktische thema's rondom het onttrekken van anti-epileptica aan bod aan de hand van 7 vragen:

1. Wat is het risico op terugkerende aanvallen?
2. Welke risicofactoren zijn van belang om mee te nemen in de overweging?
3. Hoe besluit je om wel of niet af te bouwen?
4. Wat is de ideale timing?
5. Hoe (snel) af te bouwen?
6. Hoe lang moet de patiënt worden gevolgd?
7. Gelden dezelfde principes na epilepsiechirurgie?

RISICO OP TERUGKERENDE AANVALLEN

Het gemiddelde risico op een aanvalsrecidief 1 jaar na het beginnen met afbouwen is 22%; na 3-4 jaar is dit risico 34%, gebaseerd op een meta-analyse van de literatuur.⁷ De gevonden risico's hangen echter sterk af van de onderzochte populatie en variëren tussen 12-66%.⁸

Als een aanvalsrecidief optreedt en medicatie wordt hervat, is het niet vanzelfsprekend dat de aanvallen meteen weer onder controle zullen zijn. Vier op de 5 mensen met een aanvalsrecidief zal weer aanvalsvrij worden met medicatie, maar bij de helft van hen duurt dit langer dan 6 maanden.⁹

Zonder afbouwen van de medicatie bestaat er uiteraard ook een risico op nieuwe aanvallen en dit moet meegenomen worden in de weging van voor- en nadelen van medicatieminderung. Er bestaan 2 gerandomiseerde studies die medicatie-afbouw hebben vergeleken met voortzetting van de therapie.^{10,11} Hieruit bleek dat het risico op een aanval na 1-2 jaar ongeveer 2 keer zo hoog is voor mensen die medicatie staken versus continueren (zie *Tabel 1*). De verschillen in beide studies waren echter niet significant. Het verschil in recidiefrisico tussen de groepen nam af met de tijd.¹⁰

WELKE RISICOFACTOREN MEENEMEN IN DE OVERWEGING?

Een recente systematische literatuurstudie toonde 25 factoren die minstens eenmaal in een multivariabele analyse significant gerelateerd bleken aan het risico op een recidief.⁷ Dit review werd bemoeilijkt door de lage 'power' van bijna alle geïncludeerde studies. Daarnaast werden in elke analyse andere combinaties van variabelen gebruikt. Zo werd niet duidelijk welke factoren onafhankelijk geassocieerd waren met een recidief. Bovendien is de voorspellende waarde van de individuele factoren niet te bepalen op basis van een dergelijke analyse.

In de literatuur zijn eerder 5 geïndividualiseerde predictiemodellen beschreven.⁷ De populaties verschilden echter sterk tussen deze modellen, en er was geen enkele voorspel-

TABEL 1. Stoppen versus continueren van anti-epileptica en het risico op een aanvalsrecidief.

Auteur (referentie)	Populatie	Meetmoment	Risico na voortzetten	Risico na staken
Lossius et al. ¹¹	Patiënten met laag risico, n=160	Na 1 jaar	7%	15%*
MRC AED withdrawal study group ¹⁰	'Population based', n=1.013	Na 2 jaar	22%	41%**

* groepsverschil niet significant: p=0,095, ** geen p-waarde gerapporteerd.

ler die in alle modellen voorkwam. Om bovenstaande redenen hebben wij een meta-analyse van 'individual participant data' (IPD) uitgevoerd. Hierin zijn de oorspronkelijke data van 10 onafhankelijke studies (n=1.769) samengevoegd om een selectie te maken van de belangrijkste voorspellende factoren en een predictiemodel te creëren.¹² De 8 belangrijkste en onafhankelijke voorspellers van een aanvalsrecidief zijn: een langere duur van de actieve epilepsie, een korter aanvalsvrij interval voorafgaand aan de afbouw, een hogere debutleeftijd, een voorgeschiedenis van koortsconvulsies, een hoger totaal aantal aanvallen voor remissie, de afwezigheid van bepaalde gunstige (voorheen benigne genoemde) epilepsiesyndromen (Panayiotopouloussyndroom, Rolandische epilepsie, absence-epilepsie), een ontwikkelingsachterstand, en epileptiforme afwijkingen op het EEG voorafgaand aan medicatie-onttrekking.

Deze factoren zijn samengevoegd in een predictiemodel, te raadplegen in de nomogrammen van de publicatie, en in de online rekentool (www.epilepsypredictiontools.info).¹² Het falen van een eerdere poging tot medicatie-afbouw bleek niet gerelateerd te zijn aan een hoger risico.

Het predictiemodel is recent extern gevalideerd in een Chinees retrospectief cohort van 212 patiënten, met een c-statistiek van 0,71 voor het 2-jaars model.¹³

BESLUIT OM WEL OF NIET AF TE BOUWEN

Het besluit om medicatie af te bouwen is gebaseerd op een afweging van de verwachte voor- en nadelen. Uiteindelijk is het de wens van de aanvalsvrije en goed geïnformeerde patiënt zelf die de doorslag geeft. Hierin kunnen de volgende 2 vragen nuttig zijn: 'Wat wint u er mee?' en 'Wat riskeert u?'. Overwogen moet worden wat de gevolgen zijn van enerzijds het vrij zijn van medicatie en anderzijds het eventueel krijgen van een aanvalsrecidief op de volgende thema's: rijbewijs en werk, het ervaren van een stigma en gevoel van

TABEL 2. Rijontzegging regulier rijbewijs in geval van staken van anti-epileptica.¹⁶

Situatie	Duur rijontzegging
Aanvalsvrij <2 jaar, beginnen met medicatieafbouw	Gedurende periode van afbouwen + 3 maanden na compleet staken medicatie
Aanvalsvrij ≥2 jaar, beginnen met medicatieafbouw	Geen rijontzegging, ook niet tijdens afbouw
Aanvalsrecidief gedurende afbouwperiode, mits medicatie meteen aangepast (anders gelden de hieronder staande reguliere adviezen omtrent vereiste aanvalsvrije perioden bij personen met meerdere doorgemaakte aanvallen)	3 maanden
Reguliere adviezen omtrent aanvalsvrije perioden, zie voor volledigheid de wettekst.¹⁶	
Algemeen	12 maanden aanvalsvrijheid vereist
Sporadische epileptische aanval*	6 maanden aanvalsvrijheid
Myoclonieën en focale aanvallen met intacte gewaarwording	“Als is gebleken dat gedurende 3 maanden na de eerste myoclonie of eenvoudig partiële aanval alleen myoclonieën of eenvoudige partiële aanvallen zijn opgetreden die geen invloed hebben op de geschiktheid voor het besturen van motorrijtuigen (stabiel aanvalspatroon), bestaat er geschiktheid.”
* “een sporadische epileptische aanval is een epileptische aanval, waarbij zich meerdere epileptische aanvallen hebben voorgedaan met een interval tussen de laatste en de voorlaatste aanval van meer dan twee jaar” ¹⁶	

eigenwaarde, de kwaliteit van leven, en de huidige ervaren bijwerkingen.^{2,4,5,14} Uiteraard is een inschatting van het individuele absolute risico op een aanvalsrecidief zoals hierboven besproken van belang.

De gevolgen van een aanvalsrecidief verschillen per individu. Allereerst kan dit een grote impact hebben op het zelfbeeld, het gevoel van veiligheid - in het bijzonder bij alleenwonende patiënten, de sociale omgeving, of zelfs op toegang tot de arbeidsmarkt. Ook heeft een aanval gevolgen voor de rijbevoegdheid; in Nederland mag voor een periode van 3 maanden of langer niet gereden worden (zie Tabel 2). In het kader van het rijbewijs zijn de oude MRC-trialgegevens in 2011 opnieuw geëvalueerd, en is gekeken naar het risico op een aanvalsrecidief nadat een persoon een half jaar aanvalsvrij is gebleven sinds medicatie-afbouw. Dit risico nam af van 30% meteen na de start van de afbouw naar 9% voor degenen die 6 maanden aanvalsvrij bleven (95%-BI 5%-13%).¹⁴

Goede voorlichting over de risico's en voordelen kan er juist toe leiden dat patiënten minder snel geneigd zijn om medicatie te stoppen, zoals bleek uit een studie in het Verenigd Koninkrijk.¹⁵ Van de 62 geïnterviewde aanvalsvrije mensen veronderstelde 29% vooraf dat ze zouden willen doorgaan met medicatie. Nadat ze een concrete inschatting van het risico op een aanvalsrecidief hadden gekregen aan de hand van een individueel predictiemodel wilde 81% de therapie voortzetten.¹⁵ Wellicht was de inschatting van hun eigen recidief-risico te optimistisch voorafgaand aan het gesprek met de neuroloog, of kreeg het inzicht over hun eigen recidief-risico een andere lading toen een concreet getal werd gegeven. Het is voorstelbaar - maar niet goed onderzocht in deze setting - dat ook de 'framing' van het gesprek van invloed is op

het besluit van de patiënt: 'de kans dat u een recidief krijgt is 30%' wordt mogelijk anders ervaren dan 'de kans dat u zonder medicatie verder kan is 70%'.

TIMING

De conclusies uit het Cochrane-review dat antwoord trachtte te vinden op de vraag wat het ideale moment is om te starten met medicatie-afbouw zijn weinig informatief en gebaseerd op enkele studies met alleen kinderen.¹⁷ Daarnaast wordt naar een arbitraire dichotomie gekeken: vroeg (na <2 jaar aanvalsvrijheid) versus laat (na ≥2 jaar) starten met afbouwen. De risicoratio op een recidief na vroeg afbouwen was 1,34 (95%-BI 1,13-1,59). Hoewel ook de meeste richtlijnen de kunstmatige grens van 2 jaar aanvalsvrijheid aanhouden, is het aan te bevelen om deze periode als een continue schaal te zien. Het eerder genoemde predictiemodel geeft dit mooi weer in de nomogrammen: elk extra jaar dat er geen aanvallen optreden verlaagt het risico op een aanvalsrecidief na medicatieafbouw verder.¹²

HOE (SNEL) AF TE BOUWEN?

Op basis van literatuur kan geen exacte aanbeveling worden gedaan over hoe snel de medicatie kan worden afgebouwd. Een Cochrane-review concludeerde dat er geen bewijs was met betrekking tot het beste tempo waarmee medicatie kan worden afgebouwd, omdat er maar 2 studies met in totaal 206 kinderen beschikbaar waren.¹⁸ De studies vergeleken een uitsluitperiode van 1 maand met 6 maanden, en 6 weken met 9 maanden, zonder significante verschillen. De Nederlandse richtlijn van de NVN geeft de volgende aanbeveling op basis van 'expert opinion':

‘Bouw in principe langzaam af, doorgaans in ten minste 2-3 maanden. Staak het middel direct bij een ernstige idiosyncratische reactie. Schrijf in een dergelijk geval eventueel tijdelijk clobazam voor ter overbrugging. Staak bij combinatie-therapie de verschillende anti-epileptica achtereenvolgend. Houd voor het uitsluipen van barbituraten een termijn van ten minste 6 maanden aan om onttrekkingsverschijnselen of aanvallen te voorkomen. Bepaal de uitsluittermijn voor benzodiazepines afhankelijk van middel en dosering.’¹⁹

VOLGEN VAN DE PATIËNT

De NVN-richtlijn geeft geen advies met betrekking tot de duur van het poliklinisch volgen van patiënten bij wie de medicatie succesvol is gestaakt. De vervolgtermijn hangt af van diverse factoren, waaronder het specifieke epilepsiesyndroom en de wens van de patiënt.

In het geval van een aanvalsrecidief zal er vanzelfsprekend weer contact zijn tussen arts en patiënt. Hoe langer de aanvalsvrije en medicatievrije periode duurt, des te lager het risico dat insulden alsnog terug zullen keren. In de eerder beschreven IPD meta-analyse was te zien dat 54% van de recidieven in het eerste jaar optrad, 71% in de eerste 2 jaar, en 90% in de eerste 5 jaar.¹²

Het is aan te raden om te bespreken wat de patiënt, of diens familie of verzorgers, moeten doen als de aanvallen terugkeren.¹⁹ Het voorschrijven van couperende medicatie wordt niet genoemd in de richtlijn; de noodzaak hiertoe kan per patiënt worden overwogen. Het afnemende recidiefrisico bij het verstrijken van de tijd zal meegenomen moeten worden in het gesprek over risico's van en beperkingen in activiteiten, zoals het alleen zwemmen of in bad gaan.

Patiënten vragen vaak wanneer de epilepsie ‘genezen’ is. Het simpele antwoord is: na 10 jaar zonder aanvallen. Voorwaarde is dat minstens 5 van deze jaren zonder medicatie zijn geweest.²⁰ Er wordt bewust niet over ‘remissie’ of ‘genezing’ gesproken, maar gekozen voor de term ‘resolved’ epilepsie, wat zich moeilijk naar het Nederlands laat vertalen. De NVN-richtlijn heeft het als volgt verwoord: ‘Epilepsie wordt geacht over te zijn bij individuen met een leeftijdsafhankelijk epilepsiesyndroom, maar die ondertussen ouder zijn dan de leeftijd die van toepassing is voor dit syndroom; of personen die 10 jaar aanvalsvrij zijn zonder gebruik van anti-epileptica gedurende de afgelopen 5 jaar.’¹⁹

PRINCIPES NA EPILEPSIECHIRURGIE

Het staken van anti-epileptica heeft na epilepsiechirurgie een andere dimensie. Het doel van de neurochirurgische ingreep is meestal om het epileptogene focus compleet te verwijderen, en daarmee iemand voor de langere termijn te genezen van de epilepsie. Als deze ingreep het beoogde effect

volledig heeft bereikt, zal medicatie niet meer nodig zijn. Het bewijs van succes van de ingreep is echter pas geleverd als er geen anti-epileptica meer worden ingenomen. Het risico op een aanvalsrecidief na postoperatief staken van anti-epileptica neemt af met de jaren en stabiliseert rond de 5 jaar, waarna bijna geen recidieven meer optreden.²¹ Gemiddeld zal tijdens of na het afbouwen van anti-epileptica na epilepsiechirurgie bij 29% van de voorheen aanvalsvrije patiënten een recidief optreden binnen 5 jaar.⁷ Onafhankelijke risicofactoren voor een aanvalsrecidief bij kinderen zijn: een oudere leeftijd ten tijde van de medicatieafbouw, kortere duur sinds de operatie, multifocale afwijkingen op de preoperatieve MRI-scan, interictale epileptiforme afwijkingen op het postoperatieve EEG, en incomplete resectie van de anatomische laesie.²² Tot enkele jaren geleden werd bij zowel kinderen als volwassenen geadviseerd om ten minste 2 jaar te wachten alvorens de medicatie af te bouwen. Onduidelijk was in hoeverre het moment van afbouwen van invloed was op het recidiefrisico en de uitkomst op langere termijn. Inmiddels heeft de Europese, multicenter TimeToStop-studie aannemelijk gemaakt dat bij kinderen het vroeg afbouwen van medicatie het risico op een aanvalsrecidief weliswaar in geringe mate verhoogt, maar geen invloed heeft op de uiteindelijke aanvals- en medicatievrijheid.²³ Vroeg stoppen met medicatie voorkomt overbehandeling bij veel kinderen, en tegelijkertijd wordt sneller duidelijk bij wie chirurgie geen volledig succes bereikt heeft en medicatie nog nodig is. Dat vroeger afbouwen met een iets hoger recidiefrisico gepaard gaat, is logisch. Dit komt niet door het afbouwen zelf; later beginnen met medicatieminderung betekent immers een langere periode waaruit het succes van de ingreep blijkt. In geval van een aanvalsrecidief na medicatieafbouw wordt 65% van de volwassenen en 75% van de kinderen weer aanvalsvrij na hervatten van de medicatie.⁸ De kans daarop wordt niet beïnvloed door de timing van afbouw.

Bij volwassenen is minder bekend over de veiligheid van vroege medicatieafbouw. Een studie onder volwassen patiënten die temporaalkwabchirurgie ondergingen, toonde echter resultaten die zeer vergelijkbaar waren met die bij kinderen.²⁴ Tegenwoordig wordt de medicatie bij kinderen al enkele maanden na de operatie afgebouwd, tenzij er sterke voorspellers voor een recidief zijn.²⁵ Het aantal medicatievrije kinderen verdubbelde tussen 1990 en 2011.²⁵ In de jaren na 2011 is dit aantal waarschijnlijk verder toegenomen. Bij volwassenen wordt vaak gekozen voor langer continueren van medicatie.²⁶ Deels is dit te verklaren door een relatief hoger recidiefrisico, met grotere psychosociale consequenties. Daarnaast hebben kinderen in hun cognitieve ontwikkeling meer te winnen bij het stoppen van anti-epileptica.²⁷

AANWIJZINGEN VOOR DE PRAKTIJK

- 1** Ongeveer 1 op de 3 patiënten die vrij zijn van epilepsieaanvallen en stoppen met anti-epileptica, zal een aanvalsrecidief krijgen; na epilepsiechirurgie iets minder vaak dan na medicamenteuze behandeling.
- 2** De vaak gehanteerde termijn van 2 jaar zonder aanvallen is arbitrair; elk jaar dat een persoon onder medicatie langer aanvalsvrij is, neemt het risico op een recidief na afbouwen verder af.
- 3** Voor een inschatting van het individuele risico op een recidief bij medicamenteus behandelde patiënten kan gebruik worden gemaakt van het recent gevalideerde predictiemodel op www.epilepsypredictiontools.info.
- 4** Het besluit tot medicatieminderings wordt gezamenlijk door de arts en de patiënt of diens familie genomen en vereist een zorgvuldige weging van individuele risico's en voordelen.

Voorafgaand aan epilepsiechirurgie kunnen de anti-epileptica tijdelijk worden afgebouwd of gestaakt om aanvallen te registreren met video-EEG. Een langdurige video-EEG-registratie ('long term monitoring'; LTM) is meestal een van de eerste stappen in het epilepsiechirurgietraject. De noodzaak tot het afbouwen van anti-epileptica in het kader van LTM is afhankelijk van de aanvalsfrequentie, het type aanvallen en het risico op complicaties. Bij 61-66% van de patiënten worden anti-epileptica voorafgaand aan of tijdens LTM (deels) afgebouwd.^{28,29} Dit gebeurt meestal pas tijdens de opname, hoewel bij sommige patiënten ook al thuis, vlak voor de opname, met afbouwen kan worden gestart om de duur van de opname te verkorten.²⁹ Het abrupt discontinueren van anti-epileptica zorgt in veel gevallen voor een tijdelijke toename van de aanvalsfrequentie. Nadat er voldoende aanvallen zijn geregistreerd, kan de volledige dosering anti-epileptica direct worden hervat.³⁰

Meerdere studies, waaronder een grote meta-analyse, rapporteren een risico van 7% op complicaties tijdens de afbouw van anti-epileptica voor LTM.³¹ Deze complicaties bestaan onder andere uit het optreden van niet-habituele tonisch-clonische aanvallen, clusters van aanvallen en status epilepticus. Deze complicaties worden in de meeste gevallen gecoupeerd met benzodiazepines (oraal clobazam of nasaal/oraal midazolam), waarna de anti-epileptica in de oude dosering worden herstart. Naast LTM worden anti-epileptica in het epilepsiechirurgietraject ook afgebouwd om aanvallen op te wekken voor een ictale SPECT-scan of intracraniele EEG-registratie.

CONCLUSIE

Het besluit om bij een aanvalsvrije patiënt over te gaan tot afbouwen van anti-epileptica wordt door de arts en de patiënt of diens familie gezamenlijk genomen. Het afwegen van de individuele risico's en voordelen is hierbij van groot belang. Dit artikel geeft enkele handvatten om het gesprek met de patiënt aan te gaan.

REFERENTIES

1. Zorginstituut Nederland / GIP. Te raadplegen op: https://www.gipdatabank.nl/databank?infotype=g&label=00-totaal&tabel_g_00-totaal=R_50_polyfarmtop10&geg=gebr&spec=&item= (bekeken op 26 mei 2020).
2. Perucca P, et al. *Lancet Neurol* 2012;11:792-802.
3. Hessen E, et al. *J Int Neuropsychol Soc* 2007;13:393-400.
4. Jacoby A, et al. *Epilepsia* 1992;33:1123-31.
5. Sillanpää M, et al. *Epilepsia* 2004;45:971-7.
6. Beghi E, et al. *Epileptic Disord* 2015;17:243-53.
7. Lamberink HJ, et al. *Epileptic Disord* 2015;17:211-28.
8. Braun KP, et al. *Curr Opin Neurol* 2014;27:219-26.
9. Schmidt D, et al. *Acta Neurol Scand* 2005;11:291-300.
10. MRC AED withdrawal study group. *Lancet* 1991;337:1175-80.
11. Lossius MI, et al. *Epilepsia* 2008;49:455-63.
12. Lamberink HJ, et al. *Lancet Neurol* 2017;16:523-31.
13. Lin J, et al. *Epilepsia* 2020;61:115-24.
14. Bonnett LJ, et al. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2011;82:1328-33.
15. Jacoby A, et al. *Epilepsy Res* 1993;16:207-14.
16. Regeling eisen geschiktheid 2000. Te raadplegen op: <https://wetten.overheid.nl/BWBR0011362/2019-11-23> (bekeken op 26 mei 2020).
17. Strozzi I, et al. *Cochrane Database Syst Rev* 2015;2:CD001902.
18. Ayuga Loro F, et al. *Cochrane Database Syst Rev* 2020;1:CD005003.
19. Nederlandse Vereniging voor Neurologie. Richtlijn Epilepsie. Te raadplegen op: <https://epilepsie.neurologie.nl/cmssite7/index.php>.
20. Fisher RS, et al. *Epilepsia* 2014;55:475-82.
21. Garcia Gracia C, et al. *Epilepsia* 2015;56:359-65.
22. Lamberink HJ, et al. *Epilepsia* 2018;59:e28-e33.
23. Boshuisen K, et al. *Lancet Neurol* 2012;11:784-91.
24. Yardi R, et al. *Ann Clin Transl Neurol* 2014;1:115-23.
25. Lamberink HJ, et al. *Epilepsia* 2015;56:717-25.
26. Edelvik A, et al. *Neurology* 2013;81:1244-51.
27. Boshuisen K, et al. *Ann Neurol* 2015;78:104-14.
28. Döbesberger J, et al. *Epilepsia* 2011;52:443-52.
29. Van Griethuysen R, et al. *Seizure* 2018;56:9-13.
30. Kirby J, et al. *Seizure* 2020;75:75-81.
31. Sauro KM, et al. *Epilepsia* 2016;57:1754-70.