

Effectiviteit van verapamil bij patiënten met carbamazepine-resistente epilepsie

Gepubliceerd: 24-05-2011 Laatste bijgewerkt: 30-04-2024

Het bepalen van werkzaamheid en bijwerkingen van de behandeling met verapamil bij epilepsiepatiënten die onvoldoende reageren op carbamazepine.

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving nog niet gestart
Type aandoening	Convulsies (incl. subtypes)
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON36793

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

Verapamil bij epilepsiepatiënten

Aandoening

- Convulsies (incl. subtypes)

Synoniemen aandoening

epilepsie; vallende ziekte

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Stichting Epilepsie Instellingen Nederland

Overige ondersteuning: Own funds

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: carbamazepine, epilepsie, verapamil

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Percentage patiënten met meer dan 50% aanvalsreductie in aanvalsfrequentie tijdens de onderhoudsperiode (vergeleken met baseline-frequentie)

Secundaire uitkomstmaten

- Aantal patiënten dat stopt met de studie vanwege bijwerkingen
- MDR1 expressie

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Een significant deel van de patiënten met epilepsie bereikt geen langdurige aanvalsvrijheid ondanks medicatie (Shorvon en Luciano, 2007). Alhoewel er geen consensus is over de definitie van farmacoresistente epilepsie, worden twee criteria veel gebruikt om te farmacoresistente patiënten te identificeren: persisterende aanvallen ondanks behandeling met twee of meer adequaat geselecteerde en gedoseerde antiepileptica en de afwezigheid van een significante aanvalsvrije periode (Berg & Kelly 2006). In twee recente onderzoeken viel 35% van de epilepsiepatiënten in de aldus gedefinieerde farmacoresistente categorie (Kwan & Brodie 2000; Dlugos et al 2001). De onderliggende mechanismen voor farmacoresistentie zijn meestal onbekend; we weten doorgaans niet waarom patiënten met identieke aanvalstypes en/of etiologie verschillend kunnen reageren op antiepileptica. Een populaire hypothese (bekend als de *transporter hypothese*) is dat antiepileptica onvoldoende kunnen penetreren over de bloed-hersenbarrière ten gevolge van multidrug transporters (Kahane 2007). P-glycoproteïne (Pgp) is de drug transporter die hierbij van het meeste belang wordt geacht. Pgp is het product van het humane multidrug-resistance-1 (MDR1) gen. Het is een ATP- en Ca^{2+} -detoxificerende pomp dat potentieel toxische stoffen uit cellen in darm, bloed, nier en endotheel van de bloed-hersenbarrière transporteert (Lazarowski et al, 2007). Veel geneesmiddelen, waaronder oncolytica en antiepileptica, zijn substraten van Pgp. Overexpressie van Pgp en andere transporters is gevonden in de endotheelcellen en hersenweefsel van patiënten met farmacoresistente epilepsie, verwijderd tijdens epilepsiechirurgie (Lazarowski et al, 2007; Kwan & Brodie 2005). In twee publicaties werden enkele patiënten beschreven waarbij gebruik van de Pgp blokkeerder verapamil tot een significante verbetering in

aanvalsonderdrukking leidde (Summers et al., 2004; Ianetti et al., 2005). Op basis van bovenstaande bevindingen werd recent een pilot-onderzoek in China verricht om het effect van verapamil te bestuderen bij 42 patiënten die niet aanvalsvrij werden op carbamazepine (in monotherapie of in combinatie met een ander antiepilepticum). Twee patiënten stopten met het onderzoek vanwege bijwerkingen (dubbelzien), twee patiënten waren *lost to follow-up* en 38 patiënten voltooiden de behandelingsperiode van 6 maanden. Van de patiënten die de studie voltooiden waren er vier die tijdens de studie aanvalsvrij waren; 7 patiënten ervoer een aanvalsreductie van 75-99% en bij 8 patiënten was er sprake van een reductie in aanvalsfrequentie met 50-74%; bij de overige voltooïende patiënten was geen sprake van aanvalsreductie. Deze resultaten zijn veelbelovend, maar moeten worden gerepliceerd in een andere studie. Hierom wordt nu een identieke studie in Nederland worden uitgevoerd.

Doel van het onderzoek

Het bepalen van werkzaamheid en bijwerkingen van de behandeling met verapamil bij epilepsiepatiënten die onvoldoende reageren op carbamazepine.

Onderzoeksopzet

De studie zal worden uitgevoerd op de poliklinieken van SEIN. Geschikte patiënten zullen worden geïnformeerd over de studie en om deelname gevraagd. Bij deelnemende patiënten zal verapamil stapsgewijs worden toegevoegd aan de medicatie: 1e week 120 mg/dag; 2e week 240 mg/dag; 4e week 360 mg/dag; 6e week: 400 mg/dag. De dagelijkse dosering wordt in drie doseringen over de dag verdeeld. Aanvalsfrequentie wordt gemeten middels een aanvalskalender en bijwerkingen middels een vragenlijst (Composite Index of Impairments) gedurende een baseline periode van 3 maanden (indien mogelijk retrospectief; anders prospectief), gedurende de titratieperiode en gedurende een onderhoudsperiode van 6 maanden (Kwan & Brodie, 2005). Voor de start van de verapamil, en het eind van de titratieperiode en aan het eind van de studie zullen bloedspiegels, bloedaanmaak, lever- en nierfunctie worden gecontroleerd en ECGs worden geregistreerd. Bloeddruk wordt gemeten tijdens polikliniekbezoeken. In geval van bijwerkingen, kan de verapamildosering worden verlaagd tijdens de studie. Verder zal per patiënt worden vastgelegd: leeftijd, geslacht, duur en type epilepsie, aanvalstype, etiologie, welke antiepileptica reeds zijn gebruikt voor aanvang van de studie.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Verapamil zal worden toegevoegd aan de antiepileptica van patient. Zie verder "Study design".

Inschatting van belasting en risico

Het gebruik van glycoproteïne P-remmers is geëvalueerd in de oncologie en in die studies werden hoge percentage patiënten dat stopte vanwege bijwerkingen gevonden)7*. In de beschreven Chinese pilot-studie bij epilepsiepatiënten, stopte slechts 5% met de studie vanwege bijwerkingen. De huidige studie zal worden uitgevoerd bij patiënten met farmacoresistente epilepsie; deze patiënten ervaren een hoge ziektelast en zijn vaak gemotiveerd nieuwe geneesmiddelen te proberen. De interventie in deze studie bestaat uit toevoegen van verapamil aan de bestaande epilepsiemedicatie. Verapamil is een geregistreerd geneesmiddel in Nederland, wat inhoudt dat de risico's van deelname aan de studie laag en niet disproportioneel zijn.

Contactpersonen

Publiek

Stichting Epilepsie Instellingen Nederland (SEIN)

Postbus 563
8000 AN Zwolle
NL

Wetenschappelijk

Stichting Epilepsie Instellingen Nederland (SEIN)

Postbus 563
8000 AN Zwolle
NL

Locaties

Landen waar het onderzoek wordt uitgevoerd

Netherlands

Deelname eisen

Leeftijd

Volwassenen (18-64 jaar)
65 jaar en ouder

Belangrijkste voorwaarden om deel te mogen nemen (Inclusiecriteria)

- patiënten van 18 jaar of ouder met een lokalisatiegebonden epilepsie die minstens 2 jaar bestaat;
- niet aanvalsvrij ondanks gebruik van 1 of 2 antiepileptica;
- huidig gebruik van carbamazepine als antiepilepticum, eventueel aangevuld met maximaal 1 ander antiepilepticum
- aanvalsfrequentie groter of gelijk aan 2 aanvallen per maand;
- bloedspiegels antiepileptica in therapeutische range

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- Geen of onzekere diagnose van epilepsie, gebaseerd op aanvalsbeschrijving, overige anamnese en/of EEG registraties.
- progressieve neurologische aandoening
- cardiale aandoening (hartfalen; 2e of 3 graads AV-blok; sick sinus-syndroom; WPW-syndroom; myocardinfarct in voorgeschiedenis; sinusbradycadie)
- hypotensie (gedefinieerd als systolische druk lager dan 100 mm Hg en/of diastolische druk lager dan 70 mm Hg)
- zwangerschap

Onderzoeksopzet

Opzet

Type: Interventie onderzoek

Blindering: Open / niet geblindeerd

Controle: Geen controle groep

Doel: Behandeling / therapie

Deelname

Nederland

Status: Werving nog niet gestart

(Verwachte) startdatum: 01-12-2010

Aantal proefpersonen: 40

Type: Verwachte startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Isoptin
Generieke naam:	Verapamil
Registratie:	Geregistreerd voor een andere indicatie/dosering

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	24-05-2011
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC

Registraties

Opgevolgd door onderstaande (mogelijk meer actuele) registratie

Geen registraties gevonden.

Andere (mogelijk minder actuele) registraties in dit register

Geen registraties gevonden.

In overige registers

Register	ID
EudraCT	EUCTR2010-020102-15-NL
CCMO	NL32301.029.10