

Een lange-termijn, prospectieve studie om klinische en moleculaire biomarkers van epileptogenese in kaart te brengen in een genetisch model voor epilepsie: Tubereuze Sclerosis Complex.

Gepubliceerd: 14-07-2014 Laatste bijgewerkt: 20-04-2024

Het primaire doel van EPISTOP is het identificeren van klinische en moleculaire biomarkers van epileptogenese, in een prospectieve klinische studie bij patiënten met TSC. Het secundaire doel van EPISTOP is om het effect van vroege behandeling (na het...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON41140

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

EPISTOP

Aandoening

- Convulsies (incl. subtypes)

Synoniemen aandoening

Epilepsie, Tubereuze Sclerose Complex

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Instytut Pomnik-Centrum Zdrowia Dziecka (IPCZD)/ The Children's Memorial Health Institute

Overige ondersteuning: Europese Unie.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Biomarkers, Epilepsie, Epileptogenese, Tubereuze sclerose complex

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

De primaire uitkomstparameter is de beoordeling van (een set van) moleculaire en klinische biomarkers in patiënten met TSC.

Secundaire uitkomstmaten

De belangrijkste secundaire uitkomstparameter is het vaststellen van werkzaamheid en veiligheid van preventieve behandeling met anti-epileptica, in een randomized controlled trial waarbij patiënten verdeeld zullen worden in een vroege (groep A) of late behandelgroep (groep B). De parameters van werkzaamheid zijn: verdeling van aanvalsvrije patiënten, aantal patiënten met refractaire aanvallen, het percentage patiënten met een genormaliseerd EEG en de neuropsychologische ontwikkeling na 24 maanden.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Ondanks grote vooruitgang in de behandeling van epilepsie, is nog steeds 30% van alle patiënten refractair voor de beschikbare medicatie. De incidentie van epilepsie is het hoogst op de kinderleeftijd en 50% van de kinderen ontwikkelt epilepsie-gerelateerde co-morbiditeit, zoals een ontwikkelingsachterstand en autisme. Dit laatste zien we in het bijzonder bij patiënten met tubereuze sclerose complex (TSC).

De ontwikkeling van epilepsie (*epileptogenese*) is uitgebreid onderzocht bij dieren, maar nog nauwelijks bij mensen, omdat patiënten zich vaak presenteren NA het ontstaan van de epileptische aanvallen.

Doel van het onderzoek

Het primaire doel van EPISTOP is het identificeren van klinische en moleculaire biomarkers van epileptogenese, in een prospectieve klinische studie bij patiënten met TSC.

Het secundaire doel van EPISTOP is om het effect van vroege behandeling (na het ontstaan van epileptiforme EEG afwijkingen) te vergelijken met het effect van standaard behandeling (na het ontstaan van klinische aanvallen), in een randomized controlled trial met TSC patiënten.

Onderzoeksopzet

Dit is een prospectieve studie naar de epileptogenese bij zuigelingen met TSC. Analyse van biomarkers zal worden uitgevoerd middels een multidisciplinaire, systematische aanpak:

- a) Een prospectieve studie naar de ontwikkeling van epilepsie bij kinderen met TSC, met analyse van klinische, moleculaire, neuro-imaging en bloed-biomarkers op vooraf bepaalde tijdstippen: vóór het begin van convulsies, bij het begin van epileptiforme ontladingen op het EEG of op de leeftijd van 6 maanden, bij het ontstaan van klinische aanvallen en op de leeftijd van 24 maanden;
- b) Een prospectieve studie van bloed-biomarkers bij kinderen met TSC die behandeld worden na het ontstaan van epileptiforme EEG-afwijkingen, t.o.v. kinderen die behandeld worden na het ontstaan van klinische aanvallen.
- c) Analyse van biomarkers van epileptogenese en refractaire epilepsie in de hersenweefselmonsters, verkregen van patiënten met TSC die epilepsiechirurgie hebben ondergaan of na autopsie.

Tevens kunnen patiënten deelnemen aan een gerandomiseerde gecontroleerde trial (RCT) om het meest optimale moment van het starten van behandelen vast te stellen: na het ontstaan van epileptiforme afwijkingen op het video-EEG, of na het ontstaan van klinische aanvallen.

Patiënten kunnen deelnemen aan alleen het eerste deel van de (prospectieve follow-up) studie, of aan zowel de follow-up studie en de RCT.

Bij aanvang zullen alle patiënten een MRI ondergaan, verscheidene neuropsychologische onderzoeken, bloedafname voor biomarkers en er zal een uitgebreide anamnese worden afgenomen. Bloedafname voor biomarkerstudies zal worden verricht bij alle patiënten die deelnemen aan het project (met inbegrip van kinderen die alleen deelnemen aan de follow-up studie) op de volgende momenten: aan het begin van de studie, bij het begin van epileptiforme ontladingen op het video-EEG of op de leeftijd van 6 maanden (naargelang hetgeen van toepassing is), bij het begin van klinische aanvallen en aan het einde van de follow-up (op de leeftijd van 2 jaar).

Op de leeftijd van 2 jaar zullen alle deelnemers ook weer een MRI ondergaan en verscheidene neuropsychologische onderzoeken.

Epileptogenese zal worden bijgehouden d.m.v. seriële video-EEG opnames.

Zuigelingen die epileptiforme ontladingen op het video-EEG laten zien en nog geen klinische aanvallen hebben, kunnen na toestemming van hun ouders/verzorgers, gerandomiseerd worden in twee groepen: groep A wordt gediagnosticeerd met epilepsie na het ontstaan van de epileptiforme EEG-afwijkingen; groep B zal pas worden gediagnosticeerd met epilepsie na het ontstaan van klinische aanvallen.

Bij kinderen waarbij de diagnose epilepsie wordt gesteld, zal standaardbehandeling met een eerste-keus anti-epilepticum worden gegeven.

Onderzoeksproduct en/of interventie

-

Inschatting van belasting en risico

Alle onderzoeken die de deelnemers zullen ondergaan zijn onderdeel van de dagelijkse routinezorg voor TSC-patienten. Ons inziens zijn er voor de proefpersonen dus geen risico's aan het onderzoek verbonden. De extra belasting betreft een paar extra bloedafnames, die zoveel mogelijk gecombineerd zullen worden met routine labcontroles.

Proefpersonen die ook deelnemen aan de randomized controlled trial, zullen de eerste-keus anti-epileptica voorgeschreven krijgen. Eventuele bijwerkingen zullen nauwkeurig gemonitord worden.

Identificatie van biomarkers maakt beoordeling van de prognose mogelijk. Dit kan leiden tot betere follow-up van kinderen met een hoog-risico op het ontwikkelen van epilepsie en een slechtere neuropsychologische ontwikkeling. Daarnaast kan het identificeren van biomarkers uiteindelijk leiden tot de ontwikkeling van nieuwe therapeutische strategieën, om de aanvalscontrole en de neuropsychologische ontwikkeling in deze hoog-risico-groep patiënten te verbeteren.

Een observationeel onderzoek van Jozwiak et al (EJPN 2011), liet zien dat preventieve behandeling van epileptische aanvallen gerelateerd is aan een betere neuropsychologische ontwikkeling en een lagere incidentie van refractaire epilepsie.

EPISTOP heeft als doel het ultieme bewijs voor preventieve behandeling te vinden.

Contactpersonen

Publiek

Instytut Pomnik-Centrum Zdrowia Dziecka (IPCZD)/ The Children's Memorial Health Institute

Al. Dzieci Polskich 20
Warsaw 04-730
PL

Wetenschappelijk

Instytut Pomnik-Centrum Zdrowia Dziecka (IPCZD)/ The Children's Memorial Health Institute

Al. Dzieci Polskich 20
Warsaw 04-730
PL

Locaties

Landen waar het onderzoek wordt uitgevoerd

Netherlands

Deelname eisen

Leeftijd

Kinderen (2-11 jaar)

Belangrijkste voorwaarden om deel te mogen nemen (Inclusiecriteria)

- Mannelijke of vrouwelijke kinderen met een bevestigde diagnose van TSC (Roach criteria; Roach 1998, of DNA bevestigd);
- Niet ouder dan 4 maanden op het moment van inclusie;
- Geen klinische aanvallen gezien door ouders/verzorgers of op het baseline videoEEG;
- Schriftelijke toestemming van de ouders. Het is mogelijk om alleen toestemming te geven voor het observationele deel van de studie. In dat geval zal het kind niet deelnemen aan de RCT.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen

(Exclusiecriteria)

- Elke type epileptische aanvallen, geobserveerd tot aan inclusie;
- Behandeling met anti-epileptica voor of ten tijde van inclusie;
- Contra-indicaties voor MRI-onderzoek;
- Elke ernstige medische aandoening die volgens de onderzoeker mogelijk de procedures en/of analyses van EPISTOP kan beïnvloeden, bijvoorbeeld niet aan TSC-gerelateerde malformaties van de breinontwikkeling of verworpen hersenschade.

Onderzoeksopzet

Opzet

Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Parallel
Toewijzing:	Gerandomiseerd
Blinding:	Dubbelblind
Controle:	Actieve controle groep
Doel:	Algemeen wetenschappelijk

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestopt
(Verwachte) startdatum:	16-12-2014
Aantal proefpersonen:	10
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Keppra
Generieke naam:	Levetiracetam
Registratie:	Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Sabril
Generieke naam:	Vigabatrine

Registratie:	Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Tegretol
Generieke naam:	Carbamazepine
Registratie:	Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	14-07-2014
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Utrecht (Utrecht)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	05-12-2014
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Utrecht (Utrecht)

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	EUCTR2013-005528-40-NL
ClinicalTrials.gov	NCT02098759
CCMO	NL48101.041.14