

Epilepsiechirurgie evaluatie bij patienten met refractaire epilepsie: prospectieve toepassing van genetische diagnostiek

Gepubliceerd: 17-04-2018 Laatste bijgewerkt: 12-04-2024

Doel van het onderzoek: Het doel van het onderzoek is om de selectie van patiënten voor epilepsiechirurgie en het voorspellen van geschiktheid voor een operatie te verbeteren, met behulp van de bevindingen bij genetisch onderzoek als biomarker. De...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestart
Type aandoening	Overige aandoening
Onderzoekstype	Observationeel onderzoek, met invasieve metingen

Samenvatting

ID

NL-OMON46823

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

Genetica en epilepsie chirurgie 1 / GENES 1

Aandoening

- Overige aandoening

Synoniemen aandoening

Focale epilepsie; Epilepsie

Aandoening

Hersenaandoeningen; Epilepsie

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Neurologie

Overige ondersteuning: ZonMw, MING fonds

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Epilepsie chirurgie, Focale epilepsie, Genetica, MRI-negatief

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Cohort I

De genetische resultaten van elke individuele patiënt zullen worden teruggekoppeld aan de multidisciplinaire teams van de deelnemende centra. De beslissing over óf en hoe de individuele genetische resultaten de besluitvorming over epilepsiechirurgie zullen beïnvloeden ligt geheel bij het betreffende multidisciplinaire team. Middels een descriptieve analyse zullen we patiënten met en zonder genetische diagnose vergelijken op

- o Proces indicatoren
- o Duur van het prechirurgische traject
- o Aantal standaardonderzoeken
- o Indicatie/opbrengst/complicaties van invasieve procedures
- o Postoperatieve uitkomst (epilepsie)
- o Volgens Engel criteria (aanvalsvrijheid is klasse 1A, 1 jaar na operatie)
- o Mate van genezing van invaliderende aanvallen in het geval van een palliatieve operatie

Cohort II

Integratie van genotype, fenotype en uitkomsten in een database met pathologiebevindingen van 200 gereseceerde weefsel samples en genotype van speeksel samples van patiënten die een operatie hebben ondergaan. Vervolgens zullen genetische risicofactoren voor aanvalsvrijheid, recidief aanvallen of tumorgroei (in het geval van een glioneuronale tumor) worden onderzocht.

Secundaire uitkomstmaten

n.v.t.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Epilepsiechirurgie is de enige behandelmodaliteit die patiënten met epilepsie volledig kan genezen van de aanvallen zonder dat er een noodzaak blijft voor een farmacologische onderhoudsbehandeling. Tijdens de operatie wordt de epileptogene zone verwijderd of losgemaakt, waarbij het omliggende normaal functionerende hersenweefsel wordt gespaard. De kans op een postoperatieve uitkomst met complete aanvalsvrijheid is het grootst wanneer de epileptogene laesie volledig wordt verwijderd/losgemaakt. Hoewel in het verleden alleen patiënten met een zichtbare, structurele MRI-afwijking (als aangewezen oorzaak voor de epilepsie) werden gezien als potentiële operatiekandidaten, worden tegenwoordig steeds meer patiënten geëvalueerd met refractaire epilepsie en normale beeldvorming. Momenteel worden 60-70% van deze MRI-negatieve (maar verondersteld (lesionele/structurele) patiënten geweigerd voor een operatie, meestal na een intensief invasief diagnostisch traject. Geopereerde MRI-negatieve patiënten hebben een kleinere kans om aanvalsvrijheid te bereiken. Verder is de afwezigheid van een histopathologische afwijking (~8% van alle geopereerde patiënten) een significante voorspeller voor een slechte uitkomst.

Bij MRI-negatieve patiënten met refractaire focale aanvallen die worden geëvalueerd, wordt de epilepsie ofwel veroorzaakt door een *onzichtbare* microstructurele afwijking/corticale malformatie *vermoedelijk geassocieerd met een hoge kans op postoperatieve aanvalsvrijheid*, door een genetisch syndroom zonder een identificeerbare laesie *vermoedelijk geassocieerd met een lage kans op aanvalsvrijheid na de operatie*, of door een combinatie van deze twee opties (bijvoorbeeld tubereuze sclerose). Het kunnen maken van het noodzakelijke onderscheid tussen mensen met operabele en niet-operabele epilepsie (oftewel een veronderstelde lesionele en niet lesionele oorzaak van de aanvallen) vraagt

om nieuwe en betrouwbare biomarkers. Pathogene varianten in nieuwe en bekende epilepsie genen vormen dergelijke biomarkers en worden momenteel nog niet routine-matig geïmplementeerd in de prechirurgische fase. Deze studie zal pre-operatieve genetische diagnostiek verrichten in de prechirurgische fase en onderzoeken wat de voorspellende waarde is van (nieuwe) genetische biomarkers voor wat betreft het onderscheiden tussen geschikte en ongeschikte kandidaten voor epilepsiechirurgie, het voorspellen van de uitkomst, en in het algemeen het verruimen van kennis op het gebied van genetica en focale epilepsie. De keuze om de uitkomsten van genetische diagnostiek mee te laten wegen in de besluitvorming ligt altijd bij de hoofdbehandelaar en het multidisciplinaire team.

De meeste paradigmaverschuivende ontdekkingen op het gebied van epilepsie en genetica worden thans gedaan binnen de focale epilepsie (FE) en corticale malformaties, waarin kiemcel- en somatische genmutaties bewijzen dat FE vaak een genetische basis kent. In het bijzonder worden mutaties in genen die de mTOR pathway reguleren, die momenteel tot in 9% van de patiënten worden aangetoond, nu gezien als de meest voorkomende oorzaak van FE. Recentelijk hebben wij een review verricht van de literatuur aangaande de uitkomst van epilepsiechirurgie bij patiënten met focale epilepsie en een bevestigde genetische diagnose, aan de hand van verschillende genetische oorzaken. De belangrijkste bevinding was het verschil tussen de lage kans op aanvalsvrijheid (14%) in patiënten met mutaties in genen geassocieerd met kanaalfunctie en synaptische transmissie, versus de hogere succeskans (71%) in patiënten met mutaties in genen die betrokken zijn bij de mTOR pathway. Dit ondersteunt de aanname dat het bestuderen van genetische variaties in patiënten met FE de besluitvorming en uiteindelijk patiëntselectie binnen het prechirurgisch evaluatietraject kan verbeteren.

Doel van het onderzoek

Doel van het onderzoek:

Het doel van het onderzoek is om de selectie van patiënten voor epilepsiechirurgie en het voorspellen van geschiktheid voor een operatie te verbeteren, met behulp van de bevindingen bij genetisch onderzoek als biomarker. De specifieke doelstellingen zijn:

Cohort I

1. Toepassen van genetische diagnostiek naar epilepsie genmutaties bij MRI-negatieve patiënten binnen het prechirurgisch evaluatietraject van 3 grote Europese centra die gespecialiseerd zijn in epilepsiechirurgie. Hierbij stellen wij tot doel om de selectie van operatiekandidaten te verbeteren door te testen op genmutaties in bekende epilepsiegenen, die ofwel wijzen op een structurele focale en derhalve chirurgisch behandelbare oorzaak van epilepsie, of wel primaire genetische niet lesionele oorzaken van epilepsie. Identificatie van genmutaties in individuele patiënten kunnen dus ofwel richting een goede ofwel richting een slechte geschiktheid voor een operatie wijzen.

2. Het evalueren van de bruikbaarheid van genetische biomarkers in epilepsiechirurgie programma's. Het doel is om te meten wat de impact is van genetische diagnostiek op de prechirurgische evaluatie, besluitvorming en de uitkomst/medicatiebeleid na de operatie in MRI-negatieve patiënten. De resultaten van de genetische analyse van alle patiënten zullen individueel worden teruggekoppeld aan de multidisciplinaire teams voor epilepsiechirurgie in het deelnemende centrum

Cohort 2

3. Uitvoeren van screening op somatische mutaties in gereseceerd weefsel van patiënt die epilepsie chirurgie hebben ondergaan, om de histopathologische kenmerken en postoperatieve prognose en behandeling te verbeteren. We zullen ook ultra-deep targeted sequencing verrichten in een buccale sample van alle patiënten die een operatie hebben ondergaan, om somatisch mozaïsche epilepsie genmutaties op te sporen met als doel om de diagnostische opbrengst van genetische diagnostiek in de prechirurgische fase te vergroten.

Hypothese:

Onze hypothese is dat het routinematig testen op kiemcel mutaties in MRI-negatieve patiënten met refractaire focale epilepsie het eenvoudiger maakt om te differentiëren tussen goede operatiekandidaten (ofwel het onderscheiden van de patiënten met een focale structurele oorzaak voor de aanvallen) en degene die minder geschikt zijn voor epilepsiechirurgie (met name degene met niet-lesionele genetische epilepsiesyndromen), met als uiteindelijk resultaat het verhogen van het percentage patiënten dat aanvalsvrijheid bereikt na de operatie en het voorkomen van onnodige invasieve lokaliserende diagnostische technieken. Daarnaast veronderstellen we dat de detectie van somatische mutaties in gereseceerd weefsel de histopathologische diagnose kan verbeteren, alsmede het voorspellen van de uitkomst en AED-behandelstrategieën. Verder gaan nemen we aan dat de detectie van somatische mozaïcisme mutaties in speeksel van geopereerde patiënten, met behulp van ultra-deep sequencing technieken, de diagnostische opbrengst van genetische diagnostiek tijdens de prechirurgische fase kan verhogen. Dit tezamen kan uiteindelijk leiden tot een efficiënter prechirurgisch evaluatietraject waarin goede *verondersteld lesionele focale epilepsiepatiënten* en slechte chirurgiekandidaten beter van elkaar kunnen worden onderscheiden.

Algemene opzet:

De studie start met de applicatie fase, waarin we routinematige genetische diagnostiek toepassen in MRI-negatieve patiënten (bloed) en gereseceerd weefsel van geopereerde patiënten, als proof-of-concept, en ter evaluatie van het effect van de identificatie van genetische biomarkers op de prechirurgische besluitvorming, histopathologische karakteristieken en het voorspellen van de uitkomst van chirurgie. In een parallelle studie, zullen we de reikwijdte van genetische biomarkers verder exploreren in een meer experimentele fase met als doel het vinden van nieuwe biomarkers voor focale epilepsie die tevens

functioneel zullen worden gevalideerd en vervolgens ingezet zullen worden in de klinische toepassingsfase. Voor deze studie zal gelijktijdig een separate indiening voor ethische toetsing worden voorgelegd.

Algemene relevantie:

Aanvalscontrole wordt niet bereikt in ~30% van alle patiënten gemeten 12 maanden na epilepsiechirurgie. Degene met een normale MRI-scan (MRI-negatief) hebben zelfs een hogere kans op slechte uitkomst (tot ~50%) na operatie omdat het preoperatief differentiëren tussen patiënten met ofwel focale lesionele (structurele) epilepsie, of met focale genetische niet lesionele epilepsie, niet eenvoudig is gebleken. Het is van cruciaal belang om de selectie van geschikte chirurgiekandidaten te verbeteren, mede om het risico van onnodige invasieve diagnostiek en niet succesvolle resectieve chirurgie in te perken. Wij veronderstellen dat routinematig testen van recent ontdekte genetische oorzaken van epilepsie in MRI-negatieve patiënten, kan leiden tot een verbetering van het herkennen van slechte chirurgische kandidaten en het voorkomen van verdere prechirurgische en invasieve diagnostische modaliteiten. Vice versa; het aantonen van een genetische abnormaliteit die sterk geassocieerd is met een structurele oorzaak (zoals FCD of mMCD), kan mogelijk bijdragen aan het herkennen van patiënten die geschikte kandidaten zijn voor chirurgie, ondanks een normale MRI-hersenen. Maar bovenal, bij patiënten met refractaire focale niet-lesionele epilepsie bij wie semiologie en ictale EEG-bevindingen niet concordant zijn met andere functionele beeldvormende technieken die beogen de epileptogene zone te localiseren (zoals MEG, PET, en SPECT), zou het aantonen van een genetische onderliggende oorzaak van het epilepsie syndroom moeten voorkomen dat invasief en kostbaar (verder) prechirurgisch onderzoek, zoals grid of SEEG, plaatsvindt. Momenteel hebben genetische studies de aanzet gegeven tot *personalized medicine* door de potentiële relevantie van genetische mutaties voor focale epilepsie aan te tonen. Echter, deze fundamentele ontdekkingen worden nog niet ingezet in de klinische praktijk ten behoeve van betere zorg. Ons voorstel zal de implementatie van genetische mutaties in het epilepsie chirurgie evaluatie traject versnellen, door te starten met genetisch onderzoek bij MRI-negatieve patiënten die geïnccludeerd worden in het prechirurgische traject. Door het toepassen van genetische analyse in de klinische praktijk, en zowel prospectief als retrospectief analyseren van de impact hiervan op de prechirurgische evaluatie, beogen wij het bewijs te leveren dat nodig is voor het blijven toepassen van genetische diagnostiek bij refractaire epilepsie. De combinatie van fundamenteel en toegepast onderzoek van tenminste 2 verschillende instituten, in samenwerking met minimaal 2 gerenommeerde buitenlandse centra, zal het klinische bewijs leveren dat nodig is om moleculaire diagnostiek te implementeren in aanloop naar epilepsiechirurgie.

Onderzoeksopzet

De studie betreft een non-interventie studie die de etiologie en prognose zal exploreren en uitgevoerd zal worden in twee fases. De studie gaat uit van de

afdeling Kinderneurologie en de afdeling Genetica in het UMC Utrecht. DNA zal worden verzameld van geschikte patiënten op het moment dat zij starten met het prechirurgische evaluatieprogramma in één van de deelnemende Europese Centra (UCL Great Ormond Street Institute of Child Health & Great Ormond Street Hospital for Children, London, UK; Hospices Civils de Lyon, Lyon, France), en het UMC Utrecht (Utrecht, NL). De duur van de studie zal ongeveer 4 jaar bedragen. In het verleden is gebleken dat deze centra tezamen ~100 MRI-negatieve patiënten per jaar evalueren voor epilepsiechirurgie, waarvan ~25 een operatie ondergaan. We gaan er daarom vanuit dat er binnen 4 jaar 400 patiënten geschikt zijn voor deelname aan de studie. We schatten in dat meer dan 75% van de patiënten mee zullen doen op basis van voorgaande ervaring, en daarom gaan we ervan uit dat 75 patiënten per jaar zullen worden geïncludeerd (300 in 4 jaar)

Cohort I

Tijdens de eerste fase van de studie, zal DNA (uit een bloedafname middels venapunctie) verzameld worden uit geschikte kandidaten vanaf het moment dat zij starten met het prechirurgische evaluatieprogramma in een van de participerende centra. WES-gebaseerde gen panel sequencing en array technieken zullen gebruikt worden in 1 van de gecontracteerde laboratoria (UMC Utrecht en/of BGI genomics). Indien een gelijke genetische analyse reeds is verricht als onderdeel van routine klinische zorg, zal genetische diagnostiek als onderdeel van de studie niet dubbel worden verricht. De resultaten van het onderzoek zullen geanalyseerd worden binnen de standaard diagnostische procedures en teruggekoppeld worden aan het multidisciplinaire team bestaande uit genetici, klinici en onderzoekers binnen het UMC te Utrecht en vervolgens aan de hoofdbehandelaar in de participerende centra.

De keuze óf en hoe de resultaten van het genetische onderzoek invloed hebben op de prechirurgische besluitvorming zullen volledig overgelaten worden aan het betreffende multidisciplinaire team van het deelnemende centrum. Met een descriptieve analyse, zullen we onderzoeken hoe de genetische bevindingen van invloed zijn op het prechirurgische evaluatietraject en de besluitvorming. We zullen de patiënten met en zonder genetische afwijkingen vergelijken op 1) procesindicatoren (duur van de prechirurgische evaluatiefase tot aan de beslissing, aantal standaard onderzoeken die verricht zijn, aantal invasieve onderzoeken (inclusief opbrengst en complicaties) en het aantal geopereerde patiënten, en 2) postoperatieve uitkomst voor wat betreft de aanvallen (volgens de Engel schaal, 1 jaar na de operatie)

Cohort II

In deze fase zal prospectief DNA-diagnostiek worden verricht *middels een NGS gen panel analyse- in gereseceerd weefsel van alle patiënten die een operatie ondergingen voor medicamenteuze refractaire focale epilepsie (FE) met een bevestigde MCD, GNT of negatieve pathologie in het UMCU. Het doel is om de histopathologische karakterisatie en predictie van uitkomst na operatie te kunnen verbeteren.

Onze huidige ervaring is dat we mogen verwachten om 50 weefsel samples te

includeren per jaar, wat neer komt op 200 samples in 4 jaar.

Daarnaast zullen we ultra-deep sequencing toepassen in speeksel van geopereerde patiënten om op zoek te gaan naar somatische mozaïsche mutaties met het doel op de opbrengst van genetische diagnostiek die prechirurgische kan worden toegepast te verbeteren.

Bij patiënten bij wie geen genetische diagnose werd gevonden in DNA uit hersenweefsel zullen we whole exome sequencing verrichten om nieuwe genmutaties in de toekomst te kunnen opsporen, bijvoorbeeld de mutaties die gedurende dit onderzoek of via internationale consortia bekend worden. Onze resultaten zullen we met onze internationale partners binnen deze consortia die tot doel hebben om nieuwe epilepsiegene te identificeren. Het delen van deze resultaten draagt bij aan de kans op het vinden van gelijkende patiënten met dezelfde soort nieuwe mutaties. Dit gegeven is nodig om bewijs te kunnen vinden voor de causaliteit/pathogeniciteit van de betreffende mutatie.

Inschatting van belasting en risico

Ons onderzoeksvoorstel heeft tot doel om de implicaties van genetisch onderzoek te beschrijven in patiënten met medicamenteus onbehandelbare epilepsie die een evaluatietraject ondergaan voor epilepsiechirurgie. Daarnaast willen wij de huidige veronderstelling dat sommige subtypen van genetische mutaties geassocieerd zijn met de geschiktheid van een patiënt voor epilepsiechirurgie, verder onderzoeken. De last voor patiënten in de beide cohortstudies is minimaal: standaard klinische zorg zal meestal reeds een venapunctie voor bloedafname rechtvaardigen. Bij de patiënten bij wie dit niet het geval is, vormt de lichamelijke last voor een patiënt bij deelname aan het onderzoek uitsluiten een venapunctie voor bloedafname (cohort I) of een speekseluitstrijk (cohort II), in sommige gevallen kan het beide betreffen indien de patient zowel in cohort 1 als cohort 2 wordt geïncludeerd (bijvoorbeeld een patiënt die in het UMC Utrecht de prechirurgische evaluatie ondergaat en geopereerd wordt). Klinische gegevens zullen worden verkregen via het elektronisch patiëntensysteem, dit vormt derhalve geen belasting voor de patiënt. Concluderend is de last voor deelname aan de studie laag, het risico verwaarloosbaar. Er is weliswaar geen direct voordeel voor de proefpersoon geassocieerd met de studie, desondanks zal de kennis die middels deze studie zal worden verkregen, bijdragen aan het verbeteren van besluitvorming, patiëntselectie en het voorspellen van de uitkomst na chirurgie door de multidisciplinaire teams in het evaluatietraject voor epilepsiechirurgie. De inclusie van minderjarigen in deze studie is gerechtvaardigd: betekenisvolle resultaten kunnen alleen verkregen worden middels de groep-gerelateerde opzet.

Contactpersonen

Publiek

Selecteer

Heidelberglaan 100 n.v.t.
Utrecht 3584 CX
NL

Wetenschappelijk

Selecteer

Heidelberglaan 100 n.v.t.
Utrecht 3584 CX
NL

Locaties

Landen waar het onderzoek wordt uitgevoerd

Netherlands

Deelname eisen

Leeftijd

Adolescenten (12-15 jaar)
Adolescenten (16-17 jaar)
Volwassenen (18-64 jaar)
Kinderen (2-11 jaar)
65 jaar en ouder

Belangrijkste voorwaarden om deel te mogen nemen (Inclusiecriteria)

Cohort I

Om deel te kunnen nemen aan het onderzoek, dient de proefpersoon aan de volgende criteria te voldoen

- o De patient neemt deel aan het evaluatietraject voor epilepsiechirurgie in een van de deelnemende centra
- o Geen leeftijdscriterium
- o Patient en/of ouders/wettelijk vertegenwoordigers geven informed consent voor deelname aan de studie

- o MRI-hersenen toont geen afwijkingen die de oorzaak zijn voor de epilepsie ('MRI-negatief, vastgelegd door de lokale neuroradioloog en het multidisciplinaire team'); Cohort II
- o De patient heeft deelgenomen aan het prechirurgische traject in het UMC Utrecht
- o Geen leeftijdscriterium
- o Patient en/of ouders/wettelijk vertegenwoordigers geven informed consent voor deelname aan de studie
- o De patient onderling epilepsiechirurgie in het UMC Utrecht voor refractaire epilepsie op basis van een MCD, GNT of negatieve pathologie.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

Een potentiële proefpersoon zal niet kunnen deelnemen aan de studie op basis van:

- o Niet op basis van een leeftijdscriterium
- o Bekende genetische aandoening die direct gerelateerd is aan de epilepsie; genetische aandoeningen die niet gerelateerd zijn aan epilepsie zijn geen reden tot exclusie maar zullen wel genoteerd worden.

Onderzoeksopzet

Opzet

Type: Observationeel onderzoek, met invasieve metingen

Blinding: Open / niet geblindeerd

Controle: Geen controle groep

Doel: Diagnostiek

Deelname

Nederland

Status: Werving gestart

(Verwachte) startdatum: 29-08-2018

Aantal proefpersonen: 275

Type: Werkelijke startdatum

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO

Datum: 17-04-2018
Soort: Eerste indiening
Toetsingscommissie: METC NedMec

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
CCMO	NL63461.041.17