

Behandeling van epilepsie bij gliomen (STING): Vergelijken van een behandelingstrategie met levetiracetam versus een behandeling met valproïnezuur in patiënten met een glioom met een eerste epileptische aanval

Gepubliceerd: 11-09-2017 Laatste bijgewerkt: 15-05-2024

Het doel van deze strategiestudie is om de effectiviteit van behandeling met levetiracetam of valproïnezuur bij glioompatiënten met een eerste epileptische aanval te vergelijken. Daarnaast willen we de toxiciteit van deze twee anti-epileptica meten...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestart
Type aandoening	Zenuwstelselneoplasmata maligne en niet-gespecificeerd NEG
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON50617

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

Behandeling van epilepsie bij gliomen

Aandoening

- Zenuwstelselneoplasmata maligne en niet-gespecificeerd NEG

Synoniemen aandoening

glioom, Primaire hersentumor

Betreft onderzoek met
Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Leids Universitair Medisch Centrum

Overige ondersteuning: Crowdfunding

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Epilepsie, Gliomen, Levetiracetam, Valproïnezuur

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Het percentage patiënten met voortdurende aanvalsvrijheid op 6 maanden.

Secundaire uitkomstmaten

- Tijd tot 6 maanden aanvalsvrijheid
- Epilepsieuitkomst na 12 maanden, volgens de ILAE classificatie criteria.
- Toxiciteit en het aantal ziekenhuisopnamen als gevolg van falen op de behandeling
- Kwaliteit van leven, cognitieve klachten, angst / depressie en functioneren
- Ziektelast door de epilepsie
- Behandelrespons (bijvoorbeeld de maximale dosering van de anti-epileptica en het gebruik van een add-on anti-epilepticum)
- Progressie-vrije en totale overleving

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Gliomen zijn de meest voorkomende kwaadaardige primaire hersentumoren, met een jaarlijkse incidentie van 6 gevallen per 100.000 personen. Ondanks het feit dat

gliomen een relatief zeldzame maligniteit zijn, resulteren ze in een onevenredig deel van kankermorbiditeit en -mortaliteit. Tot op heden leidt multimodale behandeling met chirurgie, chemotherapie en radiotherapie niet tot genezing, hoewel verlenging van (progressievrije) overleving kan worden bereikt. De mediane overleving varieert van 15 maanden tot 15 jaar, afhankelijk van de tumorhistologie en moleculaire parameters.

Epileptische aanvallen zijn een veel voorkomend symptoom bij patiënten met gliomen. De kans op een epileptische aanval is afhankelijk van het type tumor, de tumorlocatie en de nabijheid van de corticale grijze stof. Over het algemeen is epileptogeniciteit van de tumor omgekeerd evenredig aan de groeisnelheid. Met andere woorden, laaggradige gliomen (LGG) zijn meer epileptogeen dan sneller groeiende tumoren zoals een glioblastoom (GBM). Ongeveer 70-90% van alle patiënten met een LGG hebben epilepsie vergeleken met 30-60% van de patiënten met een hooggradig glioom (HGG).

Eerdere studies hebben aangetoond dat een vermindering van het aantal aanvallen geassocieerd is met een lagere morbiditeit en een betere kwaliteit van leven. Daarom is het bereiken van langdurige controle van de epileptische aanvallen een van de belangrijkste doelen in de behandeling van epilepsie bij patiënten met een hersentumor. Zowel anti-epileptica als antitumor behandeling kunnen leiden tot een controle van de epileptische aanvallen. Niettemin, de behandeling met anti-epileptica kan ook bijwerkingen veroorzaken, die een negatieve invloed op het neurocognitief functioneren en de kwaliteit van leven van de patiënten kan hebben. Bovendien kunnen enzym-inducerende anti-epileptica interacties hebben met chemotherapeutische geneesmiddelen en corticosteroïden, wat leidt tot extra bijwerkingen. Verder zal in de loop der tijd meer dan een derde van de patiënten ongevoelig worden voor behandeling met anti-epileptica.

Huidige richtlijnen geven aan dat patiënten met hersentumor-gerelateerde epilepsie die tenminste één epileptische aanval hebben ervaren, een behandeling met anti-epileptica moeten krijgen totdat de hersentumor onder controle is. Als aanvalsvrijheid wordt bereikt, dan kunnen de anti-epileptica worden afgebouwd. Indien de patiënt weer aanvallen krijgen, dient de behandeling met anti-epileptica (herstart te worden en) voortgezet te worden gedurende het hele ziekte-traject. De keuze van het anti-epilepticum wordt bepaald door verschillende factoren, zoals verdraagbaarheid, bijwerkingen en interacties met andere middelen, en er wordt geen specifiek anti-epilepticum aanbevolen. Hoewel er geen studies zijn die het gebruik van een bepaald anti-epilepticum bij hersentumor patiënten ondersteunen, raadt de Nederlandse Vereniging voor Neurologie het gebruik van niet-enzyminducerende anti-epileptica aan, zoals levetiracetam, valproïnezuur of lamotrigine. Een tweede keuze zou gabapentine of pregabaline zijn. Vanwege het enzyminducerend effect, en dus interactie met chemotherapeutische geneesmiddelen, wordt behandeling met carbamazepine, fenobarbital, fenytoïne, oxcarbazepine en topirimate niet aangeraden.

Momenteel hangt de behandeling van patiënten met een glioom vooral af van de

voorkeur van de behandelend arts, omdat er geen goed bewijs uit gerandomiseerde studies bestaat die het gebruik van een bepaalde anti-epilepticum ondersteunen. Het effect van de meest gebruikte anti-epileptica, levetiracetam en valproïnezuur, op uitkomsten zoals aanvalsvrijheid, toxiciteit, kwaliteit van leven, en ook op de overleving is onderzocht, maar de resultaten spreken elkaar tegen. Dit kan verklaard worden door kleine onderzoekspopulaties en het retrospectieve studiedesign van de meeste studies. Daarom is betere informatie nodig, zodat artsen evidence-based behandelbeslissingen kunnen nemen.

Doel van het onderzoek

Het doel van deze strategiestudie is om de effectiviteit van behandeling met levetiracetam of valproïnezuur bij glioompatiënten met een eerste epileptische aanval te vergelijken. Daarnaast willen we de toxiciteit van deze twee anti-epileptica meten, alsmede de impact van de epileptische aanvallen op de kwaliteit van leven, het functioneren en de overleving.

Onderzoeksopzet

In deze strategiestudie zullen patiënten vergeleken worden die behandeld worden met levetiracetam of valproïnezuur. Glioompatiënten met een eerste epileptische aanval zullen worden gerandomiseerd voor een behandeling met levetiracetam (arm A) of valproïnezuur (arm B).

Bij onvoldoende respons op de initiële behandeling (2x500 mg/d) zullen patiënten overgaan op de volgende behandelstap zoals beschreven in het protocol.

In de stappen 2-4, wordt de dosering van het anti-epilepticum stapsgewijs verhoogd, terwijl in stap 5 een extra anti-epilepticum zal worden toegevoegd.

De keuze van dit 'add-on' medicijn is gebaseerd op de voorkeur van de behandelend arts. Indien een patiënt ook faalt op de behandeling zoals gespecificeerd in stap 5, zal verdere behandeling worden gestart op basis van de voorkeur van de arts. Een onvoldoende respons is gedefinieerd als toxiciteit of ineffectiviteit. Toxiciteit wordt gedefinieerd als een score van 2 of hoger volgens de 'Common Toxicity Criteria for Adverse Events (CTCAE versie 4.0)', en ineffectiviteit als een epileptische aanval, ondanks de behandeling met anti-epileptica.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Patiënten zullen behandeld worden met levetiracetam (merknaam 'Keppra') of valproïnezuur (merknaam 'Depakine').

Inschatting van belasting en risico

Er zijn geen directe voordelen voor de patiënten die deelnemen aan dit onderzoek. Niettemin zal hun betrokkenheid bijdragen tot een beter inzicht in de effectiviteit van de behandeling met levetiracetam of valproïnezuur bij

glioompatiënten met een eerste epileptische aanval. Resultaten van dit onderzoek zorgen ervoor dat de arts over meer informatie beschikt, die de keuze voor een bepaald anti-epilepticum kan vergemakkelijken. Vervolgens zal dit leiden tot een verbetering van de behandeling van epilepsie in deze specifieke patiëntenpopulatie.

In de huidige dagelijkse klinische praktijk worden patiënten al behandeld met levetiracetam of valproïnezuur, waardoor er geen extra risico's zijn voor de patiënten (behalve bekende bijwerkingen die samenhangen met de medicijnen) die deelnemen aan deze studie. Echter, het zal de deelnemers tijd kost om de vragenlijsten in te vullen. Omdat de follow-up is niet zo frequent en de bezoeken zullen worden gekoppeld aan de standaard controles op de neuro-oncologie polikliniek, zal de belasting van dit onderzoek niet groot zijn.

Contactpersonen

Publiek

Leids Universitair Medisch Centrum

Albinusdreef 2
Leiden 2333ZA
NL

Wetenschappelijk

Leids Universitair Medisch Centrum

Albinusdreef 2
Leiden 2333ZA
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)

- Histologisch bewezen of verdenking van een diffuus astrocytoma (Isocytate Dehydrogenase-1 (IDH-1) wildtype of IDH-1 gemuteerd), diffuus oligodendroglioma (IDH-1 gemuteerd en 1p/19q co-deletie), anaplastisch astrocytoma (IDH-1 wildtype of IDH-1 gemuteerd), anaplastisch oligodendroglioma (IDH-1 gemuteerd en 1p/19q co-deletie), glioblastoma (IDH-1 wild-type of IDH-1 gemuteerd), of een diffuus astrocytoma niet anders gespecificeerd (NAS), anaplastisch astrocytoma NAS, oligodendroglioma NAS, oligoastrocytoma NAS, anaplastisch oligoastrocytoma NAS, anaplastisch oligodendroglioma NAS of glioblastoma NAS.
- Volwassen patiënten: ≥ 18 jaar
- Eerste epileptische aanval, niet langer dan 4 weken geleden. Ook patiënten met glioma die tumor-gerelateerde epilepsie hebben gehad in het verleden, kunnen geïnccludeerd worden als ze ≥ 2 jaar aanvalsvrij zijn zonder anti-epileptica te gebruiken
- Monotherapie met anti-epileptica wordt als meest geschikt beschouwd ten tijde van de randomisatie
- Bereidheid om de toestemmingsverklaring te ondertekenen

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- Eerder behandeld met anti-epileptica gedurende de afgelopen 2 jaar, behalve spoedbehandeling in de afgelopen 4 weken
- Niet hersentumor-gerelateerde epilepsie in de voorgeschiedenis
- Zwangerschap
- Aanwezigheid van contra-indicaties voor het gebruik van levetiracetam of valproïne zuur

Onderzoekopzet

Opzet

Fase onderzoek:	4
Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Parallel
Toewijzing:	Gerandomiseerd
Blinding:	Open / niet geblindeerd
Controle:	Geneesmiddel
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestart
(Verwachte) startdatum:	01-02-2018
Aantal proefpersonen:	120
Type:	Werkelijke startdatum

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	11-09-2017
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden) metc-ldd@lumc.nl

Goedgekeurd WMO	
Datum:	16-01-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden) metc-ldd@lumc.nl

Goedgekeurd WMO	
Datum:	08-02-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)

Registraties

Opgevolgd door onderstaande (mogelijk meer actuele) registratie

Geen registraties gevonden.

Andere (mogelijk minder actuele) registraties in dit register

ID: 22812

Bron: NTR

Titel:

In overige registers

Register	ID
CCMO	NL62477.058.17
OMON	NL-OMON22812