

Precision Bestralingsbehandeling voor Epilepsie

Gepubliceerd: 06-09-2023 Laatste bijgewerkt: 08-02-2025

Primair: bepalen of SRT de frequentie van aanvallen vermindert, resulterend in een vermindering van ten minste 75% (RAEC I-III) bij patiënten met geneesmiddelresistente focale epilepsie in vergelijking met de standaardbehandeling. Secundair:...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON53258

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

PRECISION

Aandoening

- Convulsies (incl. subtypes)

Synoniemen aandoening

epilepsie, toeval

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: MAASTRO clinic

Overige ondersteuning: ZonMW / Zorginstituut

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: curatief, epilepsie, niet-invasief, radiotherapie

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Primair eindpunt: RAEC I - III na 2 jaar follow-up.

Secundaire uitkomstmaten

Secundaire eindpunten: frequentie van aanvallen, type epilepsie, dagen zonder aanvallen, kwaliteit van leven bij epilepsie (EQ-5D 5-niveau, AQOL-8D, QOLIE-31), ernstige bijwerkingen (SAE), gebruik van anti-epileptica, Kosteneffectiviteit Gebruik van hulpmiddelen iMTA Productivity Cost Questionnaire (iPCQ), iMTA Medical Consumption Questionnaire (iMCQ), Patiëntgerapporteerde uitkomstmaten (PROM's), iMTA Valuation of Informal Care Questionnaire (iVICQ)], Patiëntgerapporteerde ervaringsmaten "medische specialistische zorg" * (PREM MSZ), neurocognitie.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

De PRECISION-studie biedt een niet-invasieve, curatieve interventie voor patiënten met resistente focale epilepsie die niet in aanmerking komen voor open hersenchirurgie. De interventie zal bestaan uit een enkele op LINAC (Linear Accelerator) gebaseerde stereotactische radiotherapie (SRT) behandeling en wordt gegeven door de radiotherapeut-oncoloog na gedetailleerde lokalisatie van de epileptogene zone (EZ) samen met de neuroloog, radioloog en neurochirurg. Deze interventie is nog niet beschikbaar in Nederland en wordt niet vergoed en zal bij geselecteerde patiënt, die anders palliatief behandeld zou worden, een niet-invasieve curatieve behandelingsoptie bieden als niet-competitief alternatief voor epilepsiechirurgie. De verwachting is dat de gezondheidskosten voor deze curatieve behandeling niet hoger zullen zijn dan de standaardbehandeling, zoals levenslange medicatie en neuromodulatie. Om dit uit te zoeken wordt voor deze studie een kosteneffectiviteitsanalyse uitgevoerd. Bij deze analyse worden ook indirecte kosten van de mantelzorgers van de geïncludeerde epilepsiepatiënten in de PRECISION-trial meegenomen. We veronderstellen dat: SRT curatief is en een niet-inferieure behandelingsoptie

is in vergelijking met de palliatieve standaardbehandeling (dwz anti-epileptica (AED's) en neuromodulatie), voor patiënten met geneesmiddelresistente met focale epilepsie, die niet in aanmerking komen voor neurochirurgie, wat zal resulteren in in een grotere vermindering van aanvallen (waarbij 50% van de patiënten een vermindering van 75% bereikt na 2 jaar).

Doel van het onderzoek

Primair: bepalen of SRT de frequentie van aanvallen vermindert, resulterend in een vermindering van ten minste 75% (RAEC I-III) bij patiënten met geneesmiddelresistente focale epilepsie in vergelijking met de standaardbehandeling. Secundair: Kwaliteit van leven (KvL) na SRT beoordelen, veiligheid, (ernstige) bijwerkingen, AED-gebruik en verdraagbaarheid van SRT bepalen, kosteneffectiviteit (KEA) van SRT onderzoeken in vergelijking met standaardzorg.

Onderzoeksopzet

Onderzoeksopzet: standaardbehandeling zijn met een 1:1 randomisatie. Na 2 jaar follow-up (wachtlIJst) van de controlegroep krijgen patiënten de interventie aangeboden (optioneel).

Onderzoeksproduct en/of interventie

Op LINAC gebaseerde stereotactische radiotherapie (SRT): doeldefinitie: het doelvolumen wordt gedefinieerd als de epileptogene zone (EZ) bij alle (niet-)invasieve onderzoeken van het prechirurgische traject. Een enkele fractie SRT met een voorgeschreven isotoxische dosis van 24 Gy tot de 100% omringende isodos.

Inschatting van belasting en risico

Het is niet bekend of SRT superieur is aan de standaardbehandeling voor patiënten die niet voor in aanmerking komen voor curatieve neurochirurgie (dat is de wachtlIJst groep: AED en neuromodulatie). Voor de patiënten in de wachtlIJst groep is er geen extra risico, aangezien zij tijdens de wachttijd van 2 jaar behandeling de huidige standaardbehandeling krijgen. Ook het risico op plotseling onverwacht overlijden bij epilepsie (SUDEP) is gelijk. Gegeven door de chronische aard van de epilepsie is er geen extra risico.

Voor de met SRT behandelde patiënten zijn de risico's gebaseerd op de locatie van de EZ-zone. Informatie hierover is bekend van behandeling van patiënten met epilepsie, hersenmetastasen of goedaardige hersenletsels. Behandelingsgerelateerde bijwerkingen bij patiënten met epilepsie zijn gebaseerd op een update van de review van Eekers et al. 2018.

De meest voorkomende acute bijwerking van SRT is hoofdpijn, misselijkheid en/of

braken veroorzaakt door omkeerbaar intracranieel oedeem en kan worden behandeld met corticosteroïden. Bijwerkingen op de lange termijn zijn onder meer voorbijgaande neurologische stoornissen en exacerbatie van aanvallen, veranderingen in magnetische resonantiebeeldvorming (MRI), verwacht en meestal asymptomatisch superieure kwadrantanopie (voor laesies behandeld in de temporale kwab), ischemische gebeurtenissen, cognitieve veranderingen [L. Douwe et al. 2009] en stralingsnecrose die zelden leidt tot symptomatisch oedeem of cysten die chirurgische interventie vereisen [N.M. Barbaro et al. 2018], [D.B.P. Eekers et al. 2018].

Als de EZ-zone dicht bij de hypofyse ligt, kunnen potentiële risico's worden ingeschat op basis van de literatuur over de behandeling van patiënten met een hypofysetumor. Herseninfarct is beschreven als een langdurige complicatie van stereotactische radiotherapie van goedaardige schedelbasistumoren, voornamelijk hypofysetumoren (SIR 1.48 - 4.2). Bij behandeling van de amygdala kunnen patiënten een vergelijkbaar risico lopen vanwege de nauwe relatie met de interne halsslagader [M.G.A. Sattler et al. 2013], [P.D. Bruin et al. 2014].

Van patiënten met een hypofyseadenoom is bekend dat bij 50% van de de patiënten hypopituïtarisme kan optreden na conventionele en stereotactische behandelingen, 10 jaar na behandeling [G. Minniti et al. 2011], [G. Barrande et al. 2000], [N.R. Biermasz et al. 2000]. Echter 37-85% van de patiënten met een niet-functionele hypofyse-adenoom heeft bij aanvang van de diagnose al hypopituïtarisme [C.E. Higham et al. 2016]. Tekort aan hormoon productie na conventionele radiotherapie van de hypofyse met 45Gy is 45-100% voor GH, 18-30% voor LH/FSH, 15-22% voor ACTH en 25% voor TSH [K. H.Darzy et al. 2009], [P.J. Jenkins et al. 2006].

Een locatie bij de cortex wordt in verband gebracht met neurologische complicaties bij patiënten met hersenmetastasen. Als de locatie van de EZ zich in dit gebied in de hersenen bevindt, kunnen we de voorgeschreven dosis beperken tot 18Gy om dit risico te verminderen.

De mogelijke bijwerkingen van SRT worden zorgvuldig geregistreerd en afgewogen tegen de verwachte winst, namelijk kwaliteit van het leven. Bijwerkingen van AED's zijn misselijkheid en braken, ataxie, slaperigheid en zeldzame, idiosyncratische reacties. DBS omvat de chirurgische plaatsing van neurostimulatoren in de hersenen, waardoor de frequentie van aanvallen wordt verminderd in de epileptogene zone, en heeft hoofdpijn, infectie, epileptische aanvallen, hersenbloeding, beroerte, verwardheid en moeite met concentreren als mogelijke bijwerkingen.

NVS wordt uitgevoerd door implantatie van een elektrode rond de linker cervicale nervus vagus. Deze behandeling vermindert de aanvalsfrequentie tot 50% bij twee derde van de patiënten met heesheid, bradycardie, infectie, paresthesie en dysfonie als bekende bijwerkingen [A.D. Boer et al. 2016].

Contactpersonen

Publiek

MAASTRO clinic

Dr. Tanslaan 12
Maastricht 6229ET
NL

Wetenschappelijk

MAASTRO clinic

Dr. Tanslaan 12
Maastricht 6229ET
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)

Patienten:

1. Leeftijd $\geq$ 18 jaar
2. Voorafgaand aan patiëntregistratie/randomisatie moet schriftelijke geïnformeerde toestemming worden gegeven in overeenstemming met ICH/GCP en nationale/lokale regelgeving
3. Bereidheid om anticonceptie te gebruiken volgens een methode die door de onderzoeker effectief wordt geacht tijdens de SRT-behandeling en gedurende ten

minste 30 dagen na de SRT-therapie

4. De patiënt of verzorger kan een epilepsiedagboek bijhouden
5. De patiënt heeft een diagnose van epilepsie, vastgesteld door een ervaren neuroloog
6. De patiënt had gedurende een periode van 3 maanden ten minste 3 aanvallen met een focaal begin ondanks twee of meer aanpassingen van de anti-epileptica (volgens de ILAE Task Force over therapeutische strategieën)
7. Video-elektro-encefalografie en work-up in de werkgroep epilepsiechirurgie om een **goed afgebakende aanvalsfocus te bepalen is beschikbaar
8. Bewijs (bijv. 3T-MRI of een duidelijke SEEG-afbakening) van het anatomische gebied waarop SRT moet worden gericht, in overeenstemming met de EZ-hypothese;
9. Bij geselecteerde patiënten is een functionele MRI uitgevoerd om de taal te lateraliseren of de visuele, motorische en/of sensorische welsprekende cortex te lokaliseren (als verwacht wordt dat de laesie zich, op basis van de anatomie, in de taalgebieden bevindt).
10. De patiënt heeft een standaardreeks neuropsychologische tests voltooid
11. De patiënt werd door een ervaren radiotherapeut-oncoloog en neurochirurg/epileptoloog beschouwd als een geschikte kandidaat voor stereotactische radiochirurgie en doorverwezen voor het onderzoek door een van de Nederlandse regionale multidisciplinaire werkgroepen voor epilepsiechirurgie
12. Patiënten die in een eerder stadium zijn afgekeurd voor een operatie kunnen deelnemen aan de trial als de laatste wijziging van de NVS/DBS-instellingen meer dan 1 jaar geleden is of NVS/DBS is (nog) niet geprobeerd.

Mantelzorgers:

1. Ouder dan 18 jaar
2. Begrip van de Nederlandse taal

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

Patiënten:

1. Zwangerschap
2. Als een bestralingsplan zonder de randvoorwaarden voor de risico-organen te overschrijden niet haalbaar is.
3. Voorafgaande craniale radiotherapie
4. Als radiotherapie om uiteenlopende redenen niet mogelijk is.
5. Als de proefpersoon klinisch significante en ongecontroleerde ernstige andere medische aandoening(en) heeft, inclusief maar niet beperkt tot:
 - psychiatrische ziekte/sociale situatie die de naleving van de studievereisten zou beperken
 - elke medische aandoening, dat volgens de mening van de onderzoeker, zorgt voor een onaanvaardbaar hoog risico op toxiciteit voor de proefpersoon.
 - Progressieve co-morbiditeit die de algehele overleving beperkt.

Mantelzorgers:

1. Geen getekende toestemmingsverklaring

Onderzoeksopzet

Opzet

Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Anders
Toewijzing:	Gerandomiseerd
Blindering:	Open / niet geblindeerd
Controle:	Geneesmiddel
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestart
(Verwachte) startdatum:	27-01-2024
Aantal proefpersonen:	188
Type:	Werkelijke startdatum

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	06-09-2023
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC academisch ziekenhuis Maastricht/Universiteit Maastricht, METC azM/UM (Maastricht)

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
ClinicalTrials.gov	NCT05182437
CCMO	NL84071.068.23