

# Auto-immuun epilepsie gemoduleerd door IVIg - effect op corticale exciteerbaarheid, de AMICE studie

Gepubliceerd: 24-03-2020 Laatste bijgewerkt: 08-04-2024

- Beoordelen van de werkzaamheid van IVIg in auto-immuun epilepsie, zowel klinisch als serologisch.- Het identificeren van een objectieve marker voor therapie respons in epilepsie, middels het meten van corticale exciteerbaarheid d.m.v. TMS-EEG/EMG...

|                             |                       |
|-----------------------------|-----------------------|
| <b>Ethische beoordeling</b> | Goedgekeurd WMO       |
| <b>Status</b>               | Werving gestart       |
| <b>Type aandoening</b>      | Auto-immuunziekten    |
| <b>Onderzoekstype</b>       | Interventie onderzoek |

## Samenvatting

### ID

NL-OMON56107

### Bron

ToetsingOnline

### Verkorte titel

AMICE studie

## Aandoening

- Auto-immuunziekten
- Convulsies (incl. subtypes)

### Synoniemen aandoening

Auto-immuun epilepsie / epilepsie veroorzaakt door hersenontsteking door lichaamseigen antistoffen

### Betreft onderzoek met

Mensen

## Ondersteuning

**Primaire sponsor:** Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam

**Overige ondersteuning:** Nederlands Epilepsie Fonds;Interlaken Leadership Award

## Onderzoeksproduct en/of interventie

**Trefwoord:** auto-immuun encefalitis, corticale exciteerbaarheid, epilepsie, intraveneus immunoglobulinen

## Uitkomstmaten

### Primaire uitkomstmaten

Proportie van patiënten met reductie van de epilepsiefrequentie van >50% en

proportie van patiënten die epilepsievrij wordt

Dit wordt gemeten in week 6, 7 en 8 en wordt vergeleken met de baseline

frequentie

Voor alle patiënten met auto-immuun epilepsie en vergeleken tussen subgroepen.

### Secundaire uitkomstmaten

- Antistoflevels voor en na behandeling gecorreleerd aan de epilepsiefrequentie, voor alle patiënten met auto-immuun epilepsie en vergeleken tussen de subgroepen. Daarnaast het aantal patiënten die een antistof titer reductie van >50% hebben en het aantal patiënten die antistofvrij worden, voor alle patiënten met auto-immuun epilepsie en vergeleken tussen de subgroepen.

- Klinische verbetering:

- Veranderingen in de PNS neurologische schaal en FAB na 3, 6, 12 en 18 weken, voor alle patiënten met auto-immuun epilepsie en vergeleken tussen de subgroepen.

- Veranderingen in de MOCA na 6, 12 en 18 weken, voor alle patiënten met auto-immuun epilepsie en vergeleken tussen de subgroepen

- Veranderingen in de QOLIE-31-P na 3, 6, 12 en 18 weeks, voor alle

patiënten met auto-immuun epilepsie en vergeleken tussen de subgroepen

- Proportie van patiënten met een terugval binnen 18 weken, voor alle

patiënten met auto-immuun epilepsie en vergeleken tussen de subgroepen na 18 weken.

- Exploratieve analyse van TMS-EEG/EMG markers (inter-individueel), gerelateerd aan de epilepsiefrequentie in week 6, 7 and 8 en het recidiefrisico op 18 weken.

## Toelichting onderzoek

### Achtergrond van het onderzoek

Auto-immuun epilepsie is een ernstige ziekte. Tenminste 1% van de 70 miljoen patiënten met epilepsie wereldwijd zal een auto-immuun oorzaak hebben.

Auto-immuun epilepsie is in de meeste gevallen refractair voor anti-epileptica, maar reageert vaak op immunotherapie. Intraveneuze immunoglobulinen (IVIg) worden off-label gebruikt om patiënten met auto-immuun epilepsie te behandelen, maar er zijn geen gestructureerde prospectieve onderzoeken met immunotherapie verricht.

Een gestructureerd prospectief onderzoek met een complete set van gematchte serum en liquorsamples voor en na behandeling met IVIg is nodig om te bewijzen of IVIg een therapeutisch effect heeft in patiënten met auto-immuun epilepsie (zowel klinisch als serologisch). Daarnaast is er een biomarker nodig voor de prognose en behandelbeslissingen. Transcraniële Magnetische Stimulatie (TMS) kan corticale exciteerbaarheid veilig en niet-invasief onderzoeken. Ook in vitro experimenten zijn nodig om een direct verband tussen antistoffen en corticale exciteerbaarheid aan te tonen.

### Doel van het onderzoek

- Beoordelen van de werkzaamheid van IVIg in auto-immuun epilepsie, zowel klinisch als serologisch.
- Het identificeren van een objectieve marker voor therapie respons in epilepsie, middels het meten van corticale exciteerbaarheid d.m.v. TMS-EEG/EMG (in vivo).
- Het bewijzen dat de antistoffen van patiënten invloed hebben op corticale exciteerbaarheid (in vitro).

## Onderzoeksopzet

Prospectief single groep open label klinisch interventieonderzoek met IVIg.

## Onderzoeksproduct en/of interventie

Alle patienten ontvangen 2 IVIg-kuren van 0.4 gram/kg/dag gedurende 5 dagen, startend op dag 1 en dag 22.

## Inschatting van belasting en risico

Er is een laag risico bij deelname aan het onderzoek, doordat patiënten 2 kuren IVIg krijgen met een interval van 3 weken, terwijl bij standaard behandeling dit interval 4 weken is. Directe bijwerkingen van IVIg zijn gering en behandelbaar. Potentiële ernstige bijwerkingen zijn zeldzaam (0.01-0.1%) tot erg zeldzaam (<0.01%); dit gaat om onder andere hemolytische anemie, aseptische meningitis, trombo-embolieën, acute nierinsufficiëntie en transfusie-gerelateerde longschade. In het geval van <50% epilepsiereductie na de eerste kuur, achteruitgang of een terugval, dan zal er gekozen worden voor aanvullende immunotherapie of anti-epileptica zoals bij gebruikelijke zorg. In de praktijk zullen we intraveneus methylprednisolon toevoegen aan de tweede kuur IVIg. In het algemeen zullen we anti-epileptica de eerste 8 weken niet veranderen. Echter, indien de klinische situatie aanpassing van anti-epileptica nodig maakt, dan zal anti-epileptica natuurlijk aangepast worden.

Een deel van de belasting is reguliere zorg, zoals de opname en een groot deel van de onderzoeken. De belasting bestaat uit 2 opnames van 5 dagen voor dagelijkse IVIg infusen (in totaal 10 IVIg infusen, indien mogelijk kan de tweede IVIg-kuur in dagbehandeling worden gegeven); gevolgd door 3 poliklinische afspraken en 2 telefonische afspraken. In totaal worden 7 venapuncties, 2 lumbaalpuncties, 2 MRI's van de hersenen en 3 TMS-EEG/EMG's verricht, deze worden gecombineerd met de poliklinische bezoeken. Tijdens alle bezoeken worden algemene en neurologische onderzoeken verricht en worden 3 vragenlijsten afgenomen welke 6 keer herhaald worden. Een dagboek wordt tijdens het gehele onderzoek bijgehouden. TMS-EEG/EMG wordt over het algemeen goed getolereerd. Voorbijgaande geringste pijn in hoofd en nek zijn veelvoorkomend.

Het risico op epilepsie is erg laag (bijna nul). TMS-EEG/EMG heeft geen persoonlijk voordeel, maar heeft wel een groepsbelang, aangezien het belangrijke implicaties heeft voor patiënten met auto-immuun epilepsie in de toekomst. TMS-EEG/EMG kan mogelijk gebruikt worden als een biomarker voor de prognose en behandelbeslissingen in auto-immuun epilepsie.

Aangezien auto-immuun epilepsie een ernstige ziekte is die vaak samengaat met ernstige neurologische uitval, moet het agressief behandeld worden. IVIg wordt over het algemeen goed getolereerd en heeft een beter bijwerkingenprofiel dan corticosteroïden. IVIg is gemakkelijker te gebruiken en kosteneffectiever in vergelijking met plasmaferese. Met een cumulatieve dosering van IVIg,

verwachten we dat patiënten in dagen tot weken verbeteren. Daarnaast heeft IVIg op zichzelf geen anti-epileptogeen effect en heeft het geen invloed op het TMS-EEG/EMG.

Deze studie zal belangrijke hiaten in de kennis over de behandeling van epilepsie in auto-immuun encefalitis opvullen. De serologische en EEG gegevens zullen ons veel leren over het effect van IVIg op antistoffen en hersennetwerken en kunnen bijdragen aan het voorspellen van behandelrespons.

## Contactpersonen

### Publiek

Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam

Doctor Molewaterplein 40  
Rotterdam 3015 GD  
NL

### Wetenschappelijk

Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam

Doctor Molewaterplein 40  
Rotterdam 3015 GD  
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)

- Leeftijd van 18 of ouder
- Epilepsie, met minstens eens per week een epileptische aanval op baseline
- Aangetoonde antistoffen in serum en/of liquor (in het geval van anti-GAD antistoffen, serum antistof titer d.m.v. ELISA moet >10.000 IU zijn).
- Andere oorzaken van epilepsie zijn uitgesloten, o.a. virale/bacteriële meningitis, beroerte en tumor.

## Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- Gebruik van immunotherapie < 3 maanden geleden
- Gebruik van monoclonale antistoffen < 1 jaar geleden
- Premorbide mRS  $\geq 3$
- Hypersensitiviteit voor IVIg
- Contra-indicaties voor IVIg, bijv. IgA deficiëntie
- Patiënt en/of wettelijke vertegenwoordiger weigeren informed consent
- Patiënt weigert deelname aan onderzoek na initieel informed consent te hebben gegeven

## Onderzoeksopzet

### Opzet

|                 |                           |
|-----------------|---------------------------|
| Fase onderzoek: | 2                         |
| Type:           | Interventie onderzoek     |
| Blinding:       | Open / niet geblindeerd   |
| Controle:       | Geen controle groep       |
| Doel:           | Algemeen wetenschappelijk |

### Deelname

|                         |                 |
|-------------------------|-----------------|
| Nederland               |                 |
| Status:                 | Werving gestart |
| (Verwachte) startdatum: | 31-08-2020      |
| Aantal proefpersonen:   | 55              |

Type: Werkelijke startdatum

## In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

|                 |                                                  |
|-----------------|--------------------------------------------------|
| Generieke naam: | TMS-apparaat: MagPro X100                        |
| Registratie:    | Geen registratie                                 |
| Soort:          | Geneesmiddel                                     |
| Merknaam:       | Privigen                                         |
| Generieke naam: | Normaal immunoglobuline                          |
| Registratie:    | Geregistreerd voor een andere indicatie/dosering |

## Ethische beoordeling

|                     |                                                                     |
|---------------------|---------------------------------------------------------------------|
| Goedgekeurd WMO     |                                                                     |
| Datum:              | 24-03-2020                                                          |
| Soort:              | Eerste indiening                                                    |
| Toetsingscommissie: | METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam) |
| Goedgekeurd WMO     |                                                                     |
| Datum:              | 19-06-2020                                                          |
| Soort:              | Eerste indiening                                                    |
| Toetsingscommissie: | METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam) |
| Goedgekeurd WMO     |                                                                     |
| Datum:              | 28-01-2021                                                          |
| Soort:              | Amendement                                                          |
| Toetsingscommissie: | METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam) |

## 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        | EUCTR2019-002078-30-NL |
| CCMO           | NL70122.078.20         |
| Ander register | NTR: NL8880            |