

Door: Karen Zegers¹ (karen.zegers@maastro.nl), Ans Swinnen¹, Cheryl Roumen², Charlotte van Asch³, Lloyd Brandts⁴, Inge Compter¹, Edith Dieleman⁵, Jeanette Dijkstra⁶, Marc Hendriks^{7,8}, Paul Hofman⁹, Ruud Houben¹, Marleen van Iersel-Vet¹, Bram Ramaekers^{4,10}, Hanneke Ronner¹¹, Rob Rouhl^{7,12,13}, Sandra van der Salm¹⁴, Remco Santegoeds^{1,9}, Joost Verhoeff^{5,15}, Louis Wagner^{1,7}, Jack Zwemmer¹⁶, Olaf Schijns^{7,12,17}, Albert Colon^{1,7,17,18}, Daniëlle Eekers¹.

- 1 Department of Radiation Oncology (Maastricht), Maastricht UMC+, GROW-School for Oncology and Reproduction, Maastricht
- 2 Department of Health Services Research, Care and Public Health Research Institute (CAPHRI), Faculty of Health Medicine and Life Sciences, Universiteit Maastricht, Maastricht
- 3 Stichting Epilepsie Instellingen Nederland, Zwolle
- 4 Department of Clinical Epidemiology and Medical Technology Assessment, Maastricht UMC+, Maastricht
- 5 Department of Radiotherapy, Amsterdam UMC, Amsterdam
- 6 Department of Medical Psychology Maastricht UMC+, MHeNs School for Mental Health and Neuroscience, Maastricht
- 7 Academic Center for Epileptology Kempenhaeghe/Maastricht UMC+, Maastricht
- 8 Donders Institute for Brain, Cognition and Behaviour, Radboud Universiteit, Nijmegen
- 9 Department of Radiology and Nuclear Medicine, Maastricht UMC+, Maastricht
- 10 Care and Public Health Research Institute (CAPHRI), Universiteit Maastricht, Maastricht
- 11 Department of Clinical Neurophysiology and Magnetoencephalography Center, Amsterdam UMC, locatie VUmc, Amsterdam
- 12 School for Mental Health and Neuroscience, Universiteit Maastricht, Maastricht
- 13 Department of Neurology, Maastricht UMC+, Maastricht
- 14 University Medical Center Utrecht, Utrecht
- 15 Department of Radiation Oncology, University Medical Center Utrecht, Utrecht
- 16 Department of Clinical Neurophysiology, Stichting Epilepsie Instellingen Nederland, Heemstede
- 17 Department of Neurosurgery, Maastricht UMC+, Maastricht
- 18 Department of Epileptology, CHU Martinique, Fort-de-France, France.

Precisie bestraling voor epilepsie, de PRECISION-trial

De PRECISION-trial biedt een niet-invasieve stereotactische radiotherapie behandeling voor patiënten met refractaire epilepsie die niet in aanmerking komen voor epilepsiechirurgie. De resultaten van deze behandeling vermeld in eerder internationaal onderzoek waren veelbelovend. Onze hypothese is dat stereotactische radiotherapie een superieure behandeloptie is in vergelijking met de standaardzorg, resulterend in aanvalsreductie of aanvalsvrijheid voor een deel van de patiënten.

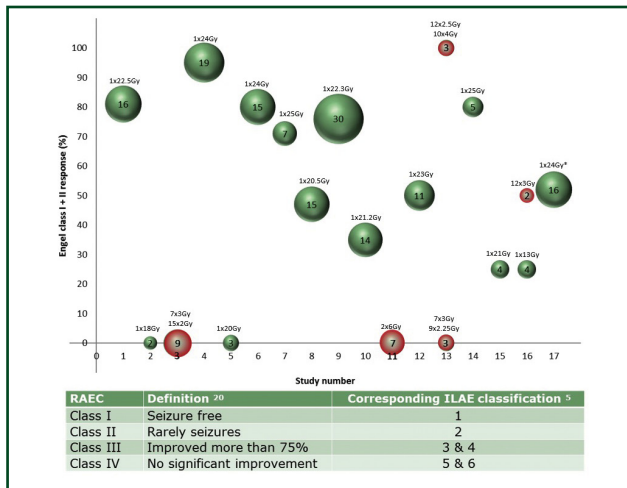
Achtergrond

Epilepsie heeft een prevalentie van ongeveer 200.000 in Nederland met naar schatting 140 tot 150 patiënten per jaar met epileptische aanvallen van focale oorsprong die geen resectieve chirurgie kunnen ondergaan en een indicatie krijgen voor palliatieve behandeling, voornamelijk neuro-modulatie middels diepe hersen- of nervus vagusstimulatie (DBS of NVS) gecombineerd met chronische medicatie.

In de PRECISION-trial¹ krijgen volwassen patiënten met

refractaire focale epilepsie, die niet in aanmerking komen voor resectieve chirurgie, een niet-invasieve stereotactische radiotherapie (SRT) in curatieve opzet, aangeboden. SRT wordt al enkele decennia gebruikt om verschillende soorten aandoeningen in de hersenen te behandelen. SRT verwijst naar het toedienen van de dosis in één of meerdere bestralings-sessies en heeft zich bewezen als een veilige en effectieve methode voor precisiebestraling van kleine doel-volumes, zoals hersenmetastasen en goedaardige tumoren zoals meningeomen, vooral op locaties die niet gemakke-

1 Graag willen we onze erkenning uitspreken aan het Zorginstituut Nederland en ZonMw voor de honorering van de veelbelovende zorgaanvraag (projectnummer 2021038373), hetgeen dit onderzoek financieel mogelijk maakt.



Figuur 1. Samenvatting van het percentage van patiënten met een Radiotherapie aangepaste Engel Classificatie (RAEC) I of II. Op de horizontale as zijn de studie nummers weergegeven, op de verticale as het percentage patiënten. De nummers in de bol, en de grootte van de bol geven het aantal patiënten in de verschillende onderzoeken weer. De groene bollen geven een enkele fractie weer, de rode een behandeling met meerdere fracties. De voorgeschreven dosis (aantal fracties x fractiedosis) is gegeven boven elke bol. [* = de ROSE trial (Barbaro et al. 2018) toegevoegd aan figuur van Eekers et al. (2018).]

lijkt toegankelijk zijn voor chirurgie (Compter et al., 2012).

Verschiedende internationale wetenschappelijke publicaties hebben het potentieel van SRT aangetoond bij patiënten met epilepsie, maar er is tot nu toe onvoldoende kwalitatief hoogstaand bewijs geleverd dat de ontwikkeling van klinische richtlijnen mogelijk maakte. De conclusie van de literatuurstudie van Eekers et al. (2018) was dat SRT resulteerde in een significante vermindering van aanvallen bij 58% van 170 patiënten, binnen twee jaar na de behandeling. Er is slechts een gerandomiseerde studie gepubliceerd zijnde de ROSE-trial, waarin geloot werd tussen resectieve chirurgie en SRT. Deze ROSE-trial, laat een afname zien van aanvallen van 52% in de SRT groep na twee jaar (figuur 1), waarbij het aantal aanvalsvrije patiënten verder toenam bij een langere follow-up tot 74% na drie jaar (Barbaro et al. 2018) efficacy, and morbidity of radiosurgery (RS). Op dit moment is er geen gerandomiseerde studie beschikbaar die SRT vergelijkt met de huidige standaardzorgbehandeling. De opzet van de PRECISION-trial is om de relatieve effectiviteit van SRT te laten zien in vergelijking met de standaardzorg voor patiënten die niet in aanmerking komen voor resectieve chirurgie.

Het primaire doel van dit onderzoek is om te bepalen of SRT een superieure vermindering in de aanvalsfrequentie laat zien ten opzichte van de standaardzorg, waarbij de hypothese is dat de aanvalsreductie twee jaar na de behandeling in een groter deel van de met SRT behandelde patiën-

ten optreedt in vergelijking met de patiënten die de standaardbehandeling krijgen, voornamelijk bestaande uit neuromodulatie middels DBS of NVS gecombineerd met chronische medicatie. Secundaire doelstellingen zijn het beoordelen van de kwaliteit van leven en cognitie na SRT, het vaststellen van de veiligheid, in kaart brengen van (ernstige) bijwerkingen, het gebruik en de verdraagbaarheid van anti-aanvalsmedicatie (ASM), en het onderzoeken van de kosteneffectiviteit van SRT in vergelijking met de standaardzorg.

Studie ontwerp

Voor deelname worden patiënten geworven met niet op medicatie reagerende plaatselijke focale epilepsie die niet in aanmerking komen voor resectieve chirurgie. Daarbij is het essentieel dat de epileptogene zone (EZ) duidelijk afgebakend moet kunnen worden om het doelgebied voor de SRT te kunnen bepalen. In figuur 2 zijn alle inclusie- en exclusiecriteria samengevat.

Patiënten worden gerandomiseerd in een verhouding van 1:1 tussen SRT en de huidige standaardzorg (wachtljst-controlegroep), waarbij de standaardzorg ASM en neuromodulatie omvat. De wachtljst-controlegroep krijgt na de follow-up periode van twee jaar de optie om SRT te ondergaan, indien de patiënten nog steeds voldoen aan de in- en uitsluitingscriteria (figuur 3). De veronderstelling is dat SRT het epileptogene hersenweefsel verandert om binnen twee jaar na behandeling een afname van aanvallen en mogelijk genezing te bewerkstelligen, leidend tot een aanzienlijke verbetering van de kwaliteit van leven van de patiënten (Baker et al. 1997; Compter et al. 2012).

Inclusie criteria
Patiënten met medicijnresistente focale epilepsie die niet in aanmerking komen voor chirurgie 1. Leeftijd \geq 18 jaar 2. Schriftelijke geïnformeerde toestemming is verleend 3. Patiënt is bereid anticonceptie te gebruiken tijdens SRT en ten minste 30 dagen na de SRT 4. De patiënt of verzorger is in staat om een epilepsiedagboek bij te houden 5. De epilepsie diagnose is gesteld door een neuroloog 6. De patiënt heeft gedurende een periode van 3 maanden minstens 3 aanvallen met een focale aanvang gehad, ondanks twee of meer pogingen met anti-epileptische medicatie 7. Video-EEG en onderzoek in de werkgroep epilepsiechirurgie om een goed afgebakend aanvalspunt vast te stellen, zijn beschikbaar 8. Er is bewijs (bijv. 3T-MRI of een duidelijke SEEG-afbakening) van het anatomische gebied dat met SRT moet worden behandeld, in overeenstemming met de epileptogene zone (EZ) hypothese 9. Bij geselecteerde patiënten is een functionele MRI uitgevoerd om taal te lateraliseren of visuele, motorische en/of sensorische eloquente schors te lokaliseren (indien wordt verwacht dat de laesie zich bevindt in de taalgebieden op basis van anatomie) 10. De patiënt heeft een standaard batterij neuropsychologische tests voltooid 11. De patiënt is beoordeeld als geschikte kandidaat voor SRT door een toegewijde radiotherapeut-oncoloog en neurochirurg/epileptoloog en is doorverzeven voor de studie door een van de Nederlandse regionale multidisciplinaire epilepsiechirurgiewerkgroepen 12. Patiënten die in een eerder stadium zijn afgewezen voor chirurgie kunnen deelnemen aan de studie als de laatste wijziging van de NVS/DBS-instellingen meer dan 1 jaar geleden is of NVS/DBS nog niet is uitgetoetst
Exclusie criteria
1. Zwangerschap 2. SRT is niet mogelijk is zonder de toleranties voor radiosensitieve organen te overschrijden 3. Eerdere craniële radiotherapie 4. Als de radiotherapie behandeling niet mogelijk is om diverse redenen 5. Als de patiënt een klinisch significante of ongecontroleerde medische conditie heeft zoals I) psychiatrische ziekte, sociale situatie die de compliance aan de studie beperkt, II) een medische aandoening, die in de mening van de onderzoekers de patiënt voor een onacceptabel hoog risico voor bijwerkingen plaatst, III) progressieve co-morbiditeit die de algehele overleving beperkt.

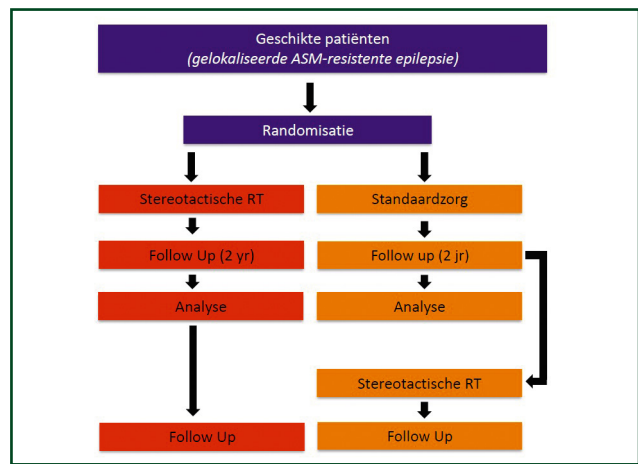
Figuur 2. In- en exclusiecriteria voor deelname aan de PRECISION-trial.

We verwachten dat minimaal 50% van de patiënten in de SRT-groep een Radiotherapie aangepaste Engel Classificatie (RAEC) I-III zal bereiken na een follow-up van twee jaar, vergeleken met hoogstens 15% in de standaardzorggroep. De berekening van de steekproefgrootte is gebaseerd op een tweezijdige Z-test voor verhoudingen met gepoolde variantie en continuïteitscorrectie. Het significantieniveau is ingesteld op 0,05 en de power op 0,90. Uitval is ingesteld op 10%. Er zijn in totaal 84 patiënten nodig voor de analyse, die gelijkmatig worden verdeeld over de SRT-groep en de standaardzorggroep. Na correctie voor uitval worden er in totaal 94 patiënten geïncludeerd, waarbij 47 patiënten willekeurig worden toegewezen aan elke behandelingsarm. Patiënten in de interventiegroep zullen met lineaire versneller (LINAC) gebaseerde SRT behandeld worden. Het doelvolume wordt gedefinieerd als de EZ met behulp van alle onderzoeken benodigd voor het prechirurgische traject in combinatie met de speciale magnetische resonantiebeeldvorming (MRI) en plannings-Computer Tomografie (CT)-beelden, die binnen de studie worden verkregen. Er wordt een enkele fractie SRT gegeven met een voorgeschreven dosis van 24 Gy op de EZ. Dit is de dosis zoals gegeven bij een kleine hersenuitzaaiing. Op dit moment kunnen er nog geen conclusies worden getrokken over het effect van fractionering in vergelijking met een eenmalige fractie op de behandelingseffectiviteit en toxiciteit vanwege het beperkte aantal beschikbare gefractioneerde studies. Er lijkt echter wel sprake van een dosiseffect-relatie waarbij een dosis van minimaal 18 Gy in een enkele fractie gegeven dient te worden. In Nederland is er inmiddels veel ervaring met het bestralen van kleine hersenmetastasen met een eenmalige dosis van 24 Gy, waarbij het risico op radionecrose laag is en deze zo nodig in eloquente gebieden kan worden verlaagd naar 18 Gy (Gondi et al., 2022). Verder is de dosis afhankelijk van de nabijheid en maximale tolereerbare dosis voor de radiosensitieve weefsels in het brein, het volume van de EZ en de locatie.

In de wachtlijst-controlegroep, waarbij ook afgezien is van resectieve epilepsiechirurgie, zullen de andere behandelopties zoals NVS of DBS uitgebreider besproken worden. Na een follow-up periode van twee jaar krijgt deze wachtlijst-controlegroep de mogelijkheid om de SRT-behandeling te ondergaan (optioneel) mits ze nog steeds voldoen aan de in- en exclusiecriteria. Details betreffende de studieprocedures kunnen opgevraagd worden bij Precision@Maastrou.nl.

Voor- en nadelen, inclusief mogelijke risico's

Het is niet bekend of SRT superieur is aan de standaardbehandeling voor patiënten die niet in aanmerking komen voor resectieve epilepsiechirurgie. De huidige internationale literatuurgegevens zijn echter veelbelovend. Op basis hiervan verwachten we dat minimaal 50% van de patiënten



Figuur 3. Schematisch overzicht van het studie design. [RT = radiotherapie, ASM = anti-aanvalsmedicatie, jr = jaar.]

in de SRT-groep na een follow-up van twee jaar RAEC I-III zal bereiken.

Voor de patiënten in de wachtlijst-controlegroep is er geen extra risico, aangezien zij gedurende de twee jaar wachttijd/follow-up de huidige standaardzorgbehandeling ontvangen. Voor de patiënten die met SRT worden behandeld, hangen de risico's samen met de locatie van de EZ. Mogelijke bijwerkingen bij patiënten met epilepsie werden beschreven in de review van Eekers et al. (2018). De meest voorkomende acute bijwerkingen van SRT zijn hoofdpijn, misselijkheid en/of braken als gevolg van reversibel intracranieel oedeem die kunnen worden behandeld met corticosteroiden (Arvold et al., 2016). Langetermijn bijwerkingen kunnen het volgende omvatten: oedeem, (voorbijgaande) neurologische klachten, tijdelijke toename van de epileptische aanvallen, veranderingen op MRI, verwachte en meestal asymptomatische superior quadrantanopsie (voor laesies behandeld in de temporale en pariëtale kwab), ischemie, cognitieve veranderingen (Douw et al., 2009) en stralingsnecrose die zelden leidt tot klachten, of cysten die chirurgisch ingrijpen vereisen (Eekers et al., 2018; Barbaro et al., 2018). Lokalisatie in de eloquente cortex kan worden geassocieerd met neurologische complicaties (Kancharla et al., 2019), daarom bestaat de mogelijkheid indien de EZ zich binnen de eloquente gebieden bevindt de voorgeschreven dosis aan te passen. De mogelijke bijwerkingen van SRT zullen zorgvuldig worden geregistreerd en worden afgewogen tegen de verwachte verbetering in de kwaliteit van leven.

Conclusie

De veelbelovende resultaten van SRT bij patiënten met epilepsie die in de literatuur worden vermeld, de relatief lage kans op complicaties en de haalbaarheid om deze behandeling op een veilige manier uit te voeren, biedt de basis voor de PRECISION-trial. In deze studie zal bewijs worden verzameld over de relatieve behandelingseffectiviteit en kosten-

effectiviteit van SRT voor patiënten met refractaire focale, epilepsie die niet voor resectie in aanmerking komen.

Dankwoord

Daarnaast danken we de werkgroep Epilepsiechirurgie (AWEC), Academisch Centrum voor Epileptologie Kempenhaeghe/MUMC+, Heeze/Maastricht en de collegae van Maastricht voor hun bijdrage en inzet in het opzetten van dit onderzoek, Aswin Hoffmann, Esther Troost, Marlies Granzier-Peters, Esther Decabooter, Claudia Offermann, Evelien van der Peet. Ook danken wij de collegae van de andere Nederlandse participerende epilepsiecentra voor hun steun aan dit onderzoek.

Eveneens danken we de vertegenwoordigers van de Nederlandse patiënten met epilepsie, Caspar Baas en Laura M'Rabet van EpilepsieNL, voor hun constructieve bijdrage.

Referenties

Arvold ND, Pinnell NE, Mahadevan A, et al. (2016) Steroid and anticonvulsant prophylaxis for stereotactic radiosurgery: Large variation in physician recommendations. *Pract. Radiat. Oncol.* 6(4): e89–96.

Baker GA, Jacoby A, Buck D, et al. (1997) Quality of life of people with epilepsy: A European study. *Epilepsia* 38(3):353–362.

Barbaro NM, Quigg M, Ward MM, et al. (2018) Radio-surgery versus open surgery for mesial temporal lobe epilepsy: The randomized, controlled ROSE trial. *Epilepsia.* 2018 Jun;59(6):1198–1207.

Compter I, Zaugg K, Houben RMA, et al. (2012) High symptom improvement and local tumor control using stereotactic radiotherapy when given early after diagnosis of meningioma. A Multicentre study. *Strahlentherapie, Onkol.* 188(10):887–893.

Douw L, Klein M, Saa Fagel S, et al. (2009) Cognitive and radiological effects of radiotherapy in patients with low-grade glioma: Long-term follow-up. *Lancet Neurol.* 8(9):810–818.

Eekers DBP, Pijnappel EN, Schijns OEMG, et al. (2018) Evidence on the efficacy of primary radiosurgery or stereotactic radiotherapy for drug-resistant non-neoplastic focal epilepsy in adults: A systematic review. *Seizure* 55:83–92.

Gondi V, Bauman G, Bradfield L, et al. (2022) Radiation therapy for brain metastases: an Astro clinical practice guideline. *Pract Radiat Oncol* 12(4):265–282. doi: 10.1016/j.prro.2022.02.003

Pragnan K, Ivanov A, Chan S, et al. (2019) The effect of brain metastasis location on clinical outcomes: A review of the literature. *Neurooncol. Adv.* 1(1):vdz017.

Door*: Simon Tousseyn^{1,2} (tousseyns@kempenhaeghe.nl); Rutger Slegers^{1,2,3}, Justyna Gula^{1,2}, Raf van Hoof¹, Olaf Schijns^{1,2,3}, Borbala Hunyadi⁴, Jacobus Jansen^{2,5,6}.

- 1 Academisch Centrum voor Epileptologie Kempenhaeghe/MUMC+, Heeze/ Maastricht
- 2 School for Mental Health and Neuroscience, Universiteit Maastricht, Maastricht
- 3 Neurochirurgie, Maastricht UMC+, Maastricht
- 4 Department of Microelectronics, Technische Universiteit Delft, Delft
- 5 Radiologie, Maastricht UMC+, Maastricht
- 6 Department of Electrical Engineering, Technische Universiteit Eindhoven, Eindhoven.

* Namens de Werkgroep Epilepsiechirurgie (AWEC¹), Academisch Centrum voor Epileptologie Kempenhaeghe/ MUMC+, Heeze/Maastricht.

Effecten van radiofrequente thermocoagulatie op hersennetwerk activiteit

In de zogenaamde CONTACT-studie² wordt de impact van radiofrequente thermocoagulatie via diepte-elektroden, een loco-regionale minimaal invasieve behandeling, op de epilepsiebron en de effecten ervan op hersenactiviteit elders in het brein onderzocht. Ons doel is om te achterhalen of veranderingen in hersenactiviteit binnen het epilepsienetwerk verband houden met de klinische resultaten (aanvals- en neuro(psycho)logische uitkomst) van deze behandeling voor patiënten met een medicatie-resistente epilepsie.