



Universiteit
Leiden
The Netherlands

Optimizing antiseizure medication treatment in glioma patients with epilepsy

Meer, P.B. van der

Citation

Meer, P. B. van der. (2023, November 2). *Optimizing antiseizure medication treatment in glioma patients with epilepsy*. Retrieved from <https://hdl.handle.net/1887/3655923>

Version: Publisher's Version

License: [Licence agreement concerning inclusion of doctoral thesis in the Institutional Repository of the University of Leiden](#)

Downloaded from: <https://hdl.handle.net/1887/3655923>

Note: To cite this publication please use the final published version (if applicable).

APPENDIX

Summary in Dutch / Nederlandse samenvatting

List of publications

Curriculum Vitae

Dankwoord

Summary in Dutch / Nederlandse samenvatting

Het doel van dit proefschrift was om de werkzaamheid ('efficacy', deel 1) en tolerantie ('tolerability', deel 2) van anti-epileptica in patiënten met een glioom en epilepsie te onderzoeken. Daarnaast was het doel inzicht te verkrijgen in het voorschrijfgedrag omtrent anti-epileptica en behandelbeleid bij epilepsie die door een hersentumor wordt veroorzaakt (deel 3).

In **hoofdstuk 2** hebben we laten zien dat gebaseerd op het beschikbare wetenschappelijke bewijs, levetiracetam, fenytoïne en pregabaline de hoogste werkzaamheid hebben als monotherapie in patiënten met een glioom, waarvan behandeling met levetiracetam het minst vaak faalde (op 12 maanden: 24% voor levetiracetam, 34% voor fenytoïne en 41% voor pregabaline). Deze conclusie is gebaseerd op de resultaten van $k=66$ studies die zijn uitgevoerd tot aan juli 2020 en waarin de werkzaamheid van anti-epileptica in patiënten met een glioom en epilepsie werd geëvalueerd. Het aantal studies dat is uitgevoerd betreffende dit onderwerp is de afgelopen decennia enorm toegenomen. Er zijn geen studies uitgevoerd vóór de jaren '90 en slechts $k=3$ studies tijdens de jaren '90. In het daaropvolgende decennium gedurende 2001-2010 werden in totaal $k=21$ onderzoeken uitgevoerd, terwijl dit in 2011-2020 verdubbelde met $k=42$ onderzoeken. De exponentiële groei van publicaties die de werkzaamheid van anti-epileptica in hersentumor gerelateerde epilepsie evalueren, lijkt dezelfde trend te volgen als in de algemene academische wereld, met een exponentiële toename van publicaties per decennium. Ondanks al deze publicaties waren slechts $k=2$ van de $k=66$ geïncludeerde studies gerandomiseerde gecontroleerde trials, hoewel beide een te lage statistische power hadden. In de geïncludeerde observationele studies was onvoldoende rekening gehouden met methodologische uitdagingen (bijvoorbeeld rekening houden met potentiële confounders en overlijden als concurrerend risico), wat een betrouwbare interpretatie van de resultaten belemmerde. Opvallend was daarnaast dat slechts $k=2$ uitgevoerde studies de werkzaamheid van lamotrigine evalueerden, terwijl lamotrigine frequent wordt voorgeschreven als anti-epilepticum bij patiënten met een glioom. De hoofdboodschap van onze systematische review is dat het ontbreekt aan kwalitatief hoogwaardige vergelijkende studies waarin de werkzaamheid van anti-epileptica met elkaar wordt vergeleken bij patiënten met een glioom. Naast gerandomiseerde gecontroleerde trials kunnen ook observationele studies van grote waarde zijn voor de behandeling van epilepsie bij patiënten met een glioom in de klinische praktijk mits deze studies goed uitgevoerd worden en er statistisch gecorrigeerd wordt voor confounders.

In **hoofdstuk 3** hebben we laten zien dat eerstelijns levetiracetam een hogere werkzaamheid heeft in vergelijking met valproïnezuur. Vóór 2010 was valproïnezuur in Nederland lange tijd het eerste keus anti-epilepticum bij patiënten met een glioom. In het begin van het daaropvolgende decennium begon levetiracetam valproïnezuur te vervangen als anti-epilepticum van eerste keuze bij patiënten met een glioom, terwijl er geen

vergelijkende anti-epileptica studies (van hoge kwaliteit) waren gepubliceerd. De heersende gedachte onder neuro-oncologische professionals was dat de tolerantie van levetiracetam beter was dan de tolerantie van valproïnezuur, maar de werkzaamheid tussen de twee anti-epileptica waarschijnlijk vergelijkbaar. Een gebrek aan interacties met andere geneesmiddelen droeg bij aan de populariteit van levetiracetam als eerstelijnsmiddel. Hoewel levetiracetam superieur lijkt te zijn ten opzichte van valproïnezuur, blijkt de onderliggende reden hiervoor anders dan eerder werd gedacht. We hebben aangetoond in onze studie dat de tolerantie vergelijkbaar lijkt tussen de twee middelen, maar levetiracetam een gunstigere werkzaamheid lijkt te hebben. Dit laatste werd vastgesteld door zowel een significant langere tijd tot falen van de behandeling als gevolg van ongecontroleerde epileptische aanvallen, als een langere tijd tot een recidief epileptische aanval in geval van gebruik van levetiracetam. Retrospectieve observationele studies, waaronder onze studie, zijn echter vatbaar voor bias. Eerdere studies die de werkzaamheid van anti-epileptica in patiënten met een glioom evalueerden namen weinig maatregelen om bias zoveel mogelijk te reduceren. Wij hebben de twee patiëntgroepen met elkaar gematcht op gemeten potentiële confounders (bijvoorbeeld antitumor behandeling), wat resulteerde in het zo goed mogelijk nabootsen van een gerandomiseerde gecontroleerde trial. Belangrijk is ook dat onze studie de eerste vergelijkende anti-epileptica werkzaamheidsstudie is bij patiënten met een glioom, waarbij de uitkomsten geschat worden met een concurrerend risicomodel en er rekening gehouden wordt met overlijden als concurrerende gebeurtenis. Hierdoor kunnen de uitkomsten gerelateerd aan effectiviteit ('effectiveness') en werkzaamheid betrouwbaarder worden geschat. Vanwege de sombere prognose van verschillende subtypes van gliomen overlijdt een aanzienlijk deel van de patiënten voordat de gebeurtenis van belang (bijvoorbeeld tijd tot falen van behandeling) heeft plaatsgevonden. Het censureren van overleden patiënten in plaats van rekening houden met overlijden in een concurrerend risicomodel leidt tot overschatting van de gebeurtenis van belang. De tijd tot falen van behandeling is ongetwijfeld de meest geschikte primaire uitkomst bij epilepsie veroorzaakt door een hersentumor, met name in observationele onderzoeken. Het omvat zowel de werkzaamheid als de tolerantie van anti-epileptica en heeft daarom een hoge klinische bruikbaarheid. Een verandering in de behandeling met anti-epileptica en de reden voor deze verandering (bijvoorbeeld dosisreductie in verband met bijwerkingen) wordt doorgaans goed vastgelegd in het elektronisch patiëntendossier en deze informatie kan dus betrouwbaar worden verkregen. Het exacte aantal epileptische aanvallen, zoals nodig zou zijn bij de regelmatig gebruikte uitkomst $\geq 50\%$ aanvalsreductie, is veel lastiger betrouwbaar te schatten. Het aantal epileptische aanvallen is om verschillende redenen eveneens lastig betrouwbaar te schatten bij patiënten met een glioom, zowel in retrospectief als in prospectief onderzoek, waaronder neurocognitieve stoornissen, gedragsproblemen en herinneringsbias bij patiënten. Bij voorkeur wordt in prospectief onderzoek naast de uitkomst tijd tot falen van behandeling een uitkomst voor de ernst van de epileptische aanvallen meegenomen.

In **hoofdstuk 4** hebben we de superioriteit aangetoond van eerstelijns levetiracetam in vergelijking met enzym-inducerende anti-epileptica bij patiënten met een glioom. De werkzaamheid was vergelijkbaar tussen beide groepen anti-epileptica, maar de enzym-inducerende anti-epileptica hadden een significant hoger risico op falen van behandeling als gevolg van bijwerkingen. Hoewel gebruik van enzym-inducerende anti-epileptica bij patiënten met een glioom over het algemeen wordt ontmoedigd in de richtlijnen, bleken ze alsnog best vaak voorgeschreven te worden. Onze resultaten ondersteunen de stelling om het voorschrijven van enzym-inducerende anti-epileptica bij patiënten met een glioom als onderhoudsbehandeling te vermijden. Naast het hoge aantal hinderlijke bijwerkingen maken de geneesmiddeleninteracties met comedicaatie bij patiënten met een glioom (bijvoorbeeld dexamethason en lomustine) enzym-inducerende anti-epileptica minder geschikt. Enzym-inducerende anti-epileptica lijken tegenwoordig wel steeds minder te worden voorgeschreven in de glioompopulatie, deels door het grote aantal alternatieve beschikbare anti-epileptica met gunstigere farmacokinetische profielen. Hierdoor zal het in de toekomst steeds moeilijker worden om (eerstelijns) monotherapie levetiracetam te vergelijken met enzym-inducerende anti-epileptica, waardoor deze studie des te belangrijker en klinisch relevant is. Door het lage aantal patiënten per enzym-inducerend anti-epilepticum in onze studie was een betrouwbare vergelijking tussen levetiracetam en de afzonderlijke enzym-inducerende anti-epileptica niet mogelijk. Er was een behoorlijk verschil in falen van behandeling tussen de afzonderlijke enzym-inducerende anti-epileptica, variërend van 53% (oxcarbazepine) tot 84% (fenytoïne), maar in nagenoeg alle gevallen lagen de percentages hoger dan bij levetiracetam. Op basis van onze resultaten lijkt daarom geen plaats meer te zijn voor enzym-inducerende anti-epileptica in de dagelijkse behandeling van epileptische aanvallen bij patiënten met een glioom.

In **hoofdstuk 5** werd superieure werkzaamheid, maar vergelijkbare tolerantie aangetoond van de duale combinatietherapie levetiracetam met valproïnezuur in vergelijking met andere duale combinatietherapieën met óf levetiracetam óf valproïnezuur. Dit suggereert een gunstig synergistisch effect wanneer levetiracetam wordt gecombineerd met valproïnezuur bij patiënten met een glioom en ondersteunt de hypothese van rationele polytherapie, aangezien beide anti-epileptica verschillende werkingsmechanismen hebben. De werkzaamheid van duale combinatietherapieën is notoir moeilijk te evalueren gezien het grote aantal potentiële duale anti-epileptica combinatietherapieën. Het hoge aantal patiënten met een glioom met de combinatietherapie levetiracetam en valproïnezuur (n=236 patiënten uit een oorspronkelijk cohort van n=1435 patiënten met een glioom die waren behandeld met eerstelijns monotherapie levetiracetam of valproïnezuur) is uniek en voor zover wij weten is vergelijkbaar onderzoek nooit eerder uitgevoerd bij patiënten met epilepsie. Op basis van onze resultaten verdient het nader onderzoeken van de werkzaamheid/effectiviteit van deze duale combinatietherapie in patiënten met epilepsie meer aandacht. Tegelijkertijd is het hoge aantal verschillende duale combinatietherapieën

in de vergelijkingsgroep een belangrijke beperking van ons onderzoek. Verschillende geneesmiddeleninteracties tussen anti-epileptica (bijvoorbeeld valproïnezuur en carbamazepine) of met comedatie kunnen de uitkomst van epileptische aanvallen (negatief) hebben beïnvloed. Bij het combineren van twee anti-epileptica kan dit resulteren in: 1) de werkzaamheid van de combinatie is groter dan de verwachte werkzaamheid van de anti-epileptica afzonderlijk (synergie); 2) de werkzaamheid van de combinatie is gelijk aan de som van de individuele anti-epileptica; en 3) de werkzaamheid is kleiner dan de som van de individuele werkzaamheid van de anti-epileptica (antagonisme). Het is duidelijk dat synergie met betrekking tot werkzaamheid is wat de behandelend arts hoopt te bereiken bij het voorschrijven van duale anti-epileptica combinatietherapieën. Interessante alternatieve combinaties van anti-epileptica met levetiracetam die leiden tot synergie in met name patiënten met epilepsie die niet veroorzaakt wordt door een hersentumor zijn onder meer lamotrigine en lacosamide.

In **hoofdstuk 6** bleek dat de triple-therapie combinatie van levetiracetam gecombineerd met valproïnezuur en clobazam een vergelijkbare werkzaamheid en tolerantie heeft in vergelijking met andere anti-epileptica triple-therapie combinaties bij patiënten met een glioom en refractaire epilepsie. Een maand na de start van de triple-therapie kreeg de meerderheid van de patiënten in beide groepen van anti-epileptica een recidiverende epileptische aanval. Na 12 maanden was bij bijna de helft van de patiënten falen van behandeling opgetreden. Het vinden van de juiste duale combinatietherapie is al een uitdaging, maar het vinden van de juiste triple-therapie is nóg uitdagender. Met elk additioneel anti-epilepticum is er een verhoogde kans op farmacokinetische en farmacodynamische interacties tussen anti-epileptica, wat de beslissingen omtrent de behandeling bemoeilijkt. Bovendien krijgt een kleinere patiëntenpopulatie triple-therapie dan duale therapie en kan met drie anti-epileptica een groter aantal combinaties worden gemaakt dan met twee anti-epileptica. Een totaal van $n=90$ patiënten met een glioom (van het oorspronkelijke cohort van $n=1435$ patiënten met een glioom) werden in onze studie geïncludeerd, wat een redelijk groot aantal is voor deze selectieve patiëntenpopulatie, maar te laag om adequaat te corrigeren voor confounders (bijvoorbeeld systemische therapie). Om de triple-therapie voorkeurscombinatie bij patiënten met een glioom te bepalen met betrekking tot werkzaamheid en tolerantie zou een groot internationaal onderzoek met meerdere centra nodig zijn waarin het mogelijk is om een voldoende hoog aantal patiënten te kunnen includeren. Gezien de vergelijkbare werkzaamheid en verdraagbaarheid van de anti-epileptica triple-therapiecombinaties kunnen andere farmacologische eigenschappen (bijvoorbeeld een gemakkelijke toediening van het middel) een belangrijke rol spelen bij de keuze voor een specifiek anti-epilepticum. Vanwege de retrospectieve opzet van de studie werden geen aanvullende uitkomsten beoordeeld die zouden kunnen bijdragen aan het bepalen van een gunstige behandelingskeuze voor een individuele patiënt, zoals aan de gezondheid gerelateerde kwaliteit van leven of ernst van de epileptische aanvallen. In dit

stadium, met het huidige beschikbare wetenschappelijke bewijs, hebben vergelijkende onderzoeken naar de werkzaamheid van anti-epileptica als mono- en duale therapie echter een hogere prioriteit, gezien het ontbreken van goed uitgevoerde studies op dit terrein en het geringe aantal patiënten met een glioom dat ooit triple-therapie nodig zal hebben.

In **hoofdstuk 7** werd (add-on) lacosamide vergeleken met (add-on) lamotrigine. De twee anti-epileptica vertoonden een vergelijkbare effectiviteit bij patiënten met een diffuus glioom, aangezien zowel werkzaamheid als tolerantie vergelijkbaar waren. Ondanks het gebrek aan studies die de werkzaamheid van lamotrigine onderzochten, zoals aangetoond in **hoofdstuk 2**, is lamotrigine een vaak voorgeschreven anti-epilepticum in de glioompopulatie, waarschijnlijk als gevolg van het beschikbare wetenschappelijk bewijs voor een hoge werkzaamheid bij focale epileptische aanvallen die niet het gevolg zijn van een hersentumor. Hoewel duale combinatietherapie van levetiracetam met valproïnezuur de voorkeur lijkt te hebben, zoals weergegeven in **hoofdstuk 5**, kunnen er redelijke gronden zijn om valproïnezuur niet als tweedelijnsmiddel voor te schrijven, bijvoorbeeld bij vrouwen in de vruchtbare leeftijd, patiënten met een leveraandoening of in geval van een verhoogd risico op het ontwikkelen van trombocytopenie. Zowel lacosamide als lamotrigine zijn potentieel effectieve alternatieve anti-epileptica, die goed kunnen worden gecombineerd met levetiracetam. Bij beide anti-epileptica werd de combinatie met levetiracetam dan ook het vaakst voorgeschreven. Zoals hierboven besproken, worden wanneer zowel werkzaamheid als tolerantie vergelijkbaar zijn tussen anti-epileptica andere eigenschappen van het anti-epilepticum steeds belangrijker en kunnen ze een beslissende rol spelen bij de uiteindelijke beslissing voor een behandeling. Een nadeel van lamotrigine in vergelijking met lacosamide is de noodzaak van een meer zorgvuldige titratie voordat een effectieve dosering wordt bereikt, waardoor lacosamide de voorkeur heeft als een spiegel in het bloed opgebouwd dient te worden. Een voordeel van lamotrigine is daarentegen dat het stemmingsstabiliserende eigenschappen heeft, waardoor het een rationale keuze is bij patiënten met een glioom en epilepsie die een comorbide stemmingsstoornis hebben. De rol van de neuro(-onco)loog bij de behandeling van epileptische aanvallen is des te belangrijker als niet één anti-epilepticum de voorkeur heeft, omdat er bij de beslissing veel verschillende factoren moeten worden afgewogen.

In **hoofdstuk 8** onderzochten we het effect van anti-epileptica op zelfgerapporteerde depressie, angst en cognitieve klachten, wat vaak voorkomende neuropsychiatrische symptomen zijn bij patiënten met een glioom. Onze resultaten gaven aan dat het gebruik van anti-epileptica niet onafhankelijk geassocieerd lijkt te zijn met de gelijktijdige aanwezigheid van deze neuropsychiatrische symptomen. Er werd ook geen verschil gevonden tussen levetiracetam en valproïnezuur op de uitkomsten. Alternatieve factoren, zoals eerdere behandeling vanwege een stemmingsstoornis of bijwerkingen van andere voorgeschreven medicijnen dan anti-epileptica met een risico op depressieve symptomen, leken een belangrijkere rol te spelen bij het ontstaan van depressie, angst en cognitieve

klachten. De medische voorgeschiedenis van een patiënt kan niet worden gewijzigd, maar er zijn mogelijk alternatieve medicijnen beschikbaar voor patiënten met een gloom met een depressie die medicijnen gebruiken met een risico op depressieve symptomen als bijwerking. Belangrijk om op te merken is het gebrek aan voldoende statistische power in deze studie, wat mogelijk een rol heeft gespeeld bij het ontbreken van statistisch significante verschillen tussen de anti-epileptica. Levetiracetam staat bekend om zijn psychiatrische bijwerkingen. Het ontbreken van een verschil in angst en depressie tussen levetiracetam en valproïnezuur was daarom verassend en suggereert dat onze resultaten met voorzichtigheid moeten worden geïnterpreteerd. We denken dat de behandelend arts gegronde redenen moet hebben om levetiracetam niet als eerstelijns anti-epilepticum voor te schrijven bij patiënten met een gloom, gezien de betere werkzaamheid van levetiracetam als monotherapie in vergelijking met valproïnezuur en het ontbreken van een verschil in neuropsychiatrische symptomen. In **hoofdstuk 3** was falen van behandeling als gevolg van bijwerkingen vergelijkbaar tussen eerstelijns monotherapie levetiracetam en valproïnezuur. Echter, 46% van de ondraaglijke bijwerkingen waren van psychiatrische oorsprong bij levetiracetam en slechts 3% bij valproïnezuur, een opvallend groot verschil. In **hoofdstuk 5** werd levetiracetam gecombineerd met valproïnezuur en dit leidde tot 17% van de ondraaglijke bijwerkingen van psychiatrische oorsprong, wat wijst op mogelijk antagonisme van psychiatrische bijwerkingen bij het combineren van levetiracetam met valproïnezuur. Dit laatste kan de door levetiracetam veroorzaakte psychiatrische bijwerkingen bij patiënten met een gloom verbeteren. De totale anti-epileptica dosis moet door de behandelend arts in overweging worden genomen, aangezien een hogere totale dosis het risico op bijwerkingen in de algemene populatie van patiënten met epilepsie lijkt te verhogen. Desalniettemin hebben we hiervoor in dit proefschrift geen aanwijzingen gevonden, aangezien duale anti-epileptica combinatietherapie (op 12 maanden 11-13%) vergelijkbare percentages falen van behandeling als gevolg van bijwerkingen had als monotherapie (op 12 maanden 14-15%) bij patiënten met een gloom. Deze bevinding ondersteunt de algemene voorkeur voor het starten van duale anti-epileptica combinatietherapie in plaats van monotherapie met een ander anti-epilepticum na falen van behandeling op eerstelijns monotherapie in patiënten met een gloom.

In **hoofdstuk 9** werden voorschrijfvoorkeuren en behandelbeleid van anti-epileptica in patiënten met epilepsie ten gevolge van een hersentumor onder Europese neuro-oncologische zorgverleners, die patiënten met epilepsie behandelen, onderzocht. Onze resultaten toonden aan dat levetiracetam bij patiënten met epilepsie ten gevolge van een hersentumor wordt beschouwd als eerste keus met de hoogste werkzaamheid en de minste bijwerkingen in vergelijking met andere anti-epileptica. Vaak gekozen alternatieve anti-epileptica, indien patiënten falen van behandeling zouden laten zien op levetiracetam, waren onder meer lacosamide, lamotrigine en valproïnezuur. Er werden opmerkelijke verschillen in voorkeur tussen landen waargenomen, waarschijnlijk als gevolg van de verschillende

meningen van experts per land. De meerderheid van de neuro-oncologische zorgverleners uit Oostenrijk (100%), Frankrijk (52%), Italië (56%) en Spanje (55%) beschouwden lacosamide als gelijkwaardige eerste keus anti-epilepticum, terwijl alleen in Nederland (75%) een meerderheid van de zorgverleners valproïnezuur beschouwden als gelijkwaardige eerste keus. Mogelijke bijwerkingen en interacties met antitumorbehandelingen waren de belangrijkste factoren voor zorgverleners om een specifiek anti-epilepticum te kiezen. Deze bevinding komt overeen met de bevinding dat zelden enzym-inducerende anti-epileptica als eerste keuze of als gelijkwaardig alternatieve anti-epileptica werden beschouwd. Gezien onze resultaten in **hoofdstuk 4** denken we dat deze resultaten goed met elkaar in overeenstemming zijn. Waarom levetiracetam als eerste keus wordt beschouwd en lacosamide, lamotrigine en valproïnezuur als gelijkwaardige alternatieven kan op basis van dit onderzoek niet worden vastgesteld. Het zou gebaseerd kunnen zijn op gerandomiseerde gecontroleerde trials in de algemene populatie patiënten met epilepsie, voornamelijk observati-onele studies in hersentumor gerelateerde epilepsie, klinische ervaring of andere informatiebronnen. De resultaten van hoofdstuk 2 t/m 8 komen overeen met de resultaten die in dit onderzoek zijn gevonden met betrekking tot voorschrijfvoorkeuren van anti-epileptica. Vervolgens zijn de resultaten die in dit onderzoek zijn gevonden in overeenstemming met de richtlijnen van de 'European Association of Neuro-Oncology' (EANO), wat impliceert dat de richtlijnen lijken te worden gevolgd door de overgrote meerderheid van Europese neuro-oncologische zorgverleners, wat suggereert dat patiënten zo optimaal mogelijk worden behandeld betreffende de epilepsie.

Het wetenschappelijk bewijs van **hoofdstuk 2 t/m 9** samengenomen lijkt levetiracetam het eerstelijns anti-epilepticum van voorkeur te zijn bij patiënten met een glioom in het geval de patiënt geen contra-indicaties heeft. Als de epileptische aanvallen onvoldoende onder controle zijn met monotherapie levetiracetam heeft de duale combinatietherapie met valproïnezuur de voorkeur. Goede alternatieve anti-epileptica als aanvulling op valproïnezuur of als monotherapie wanneer levetiracetam heeft gefaald door ondraaglijke bijwerkingen zijn lacosamide en lamotrigine. Geen enkele triple-therapie combinatie heeft de voorkeur, maar clobazam lijkt een redelijke optie. Alternatieve kenmerken van een anti-epilepticum kunnen een belangrijke rol spelen bij de keuze van een anti-epilepticum bij het starten van triple-therapie, gezien er geen specifieke voorkeur is voor een triple-therapie combinatie wat betreft werkzaamheid of tolerantie.