

Protokolresumé – HYPER studiet

1. Projektets originale titel

Dansk: Hyperexcitabilitet til forudsigelse af epilepsi hos patienter med glioblastom

Engelsk: Hyperexcitability as a Predictor of Epilepsy Risk in Glioblastoma (HYPER study)

2. Forsøgsansvarlige og forsøgssted

Forsøgsansvarlig

Maria Dencker, læge, Ph.d.-studerende

Maria.dencker@regionh.dk

Privat: 20874489

Arbejdstelefon: 35451885

Forsøgssted

The Danish Comprehensive Cancer Center, Brain Tumor Center (BTC)

Afdeling for Kræftbehandling

Rigshospitalet

Blegdamsvej 9,

2100 København Ø

Øvrige projektdeltagere

Thomas Urup, afdelingslæge, postdoc, PhD

BTC, Afdeling for Kræftbehandling, Rigshospitalet

Lars Hageman Pinborg, overlæge, DMSc, professor,

Epilepsiklinikken, Afdeling for Hjerne- og Nervesygdomme, Rigshospitalet

Dorte Schou Nørøxe, afdelingslæge, postdoc, PhD

BTC, Afdeling for Kræftbehandling, Rigshospitalet

Benedikte Hasselbalch, overlæge, PhD

BTC, Afdeling for Kræftbehandling, Rigshospitalet

Joachim Weischenfeldt, cand.scient, professor, PhD

Biotech Research & Innovation Centre (BRIC), Københavns Universitet

Rune Rasmussen, afdelingslæge, PhD

Afdeling for Hjerne- og Nervekirurgi, Rigshospitalet

3. Forsøgets formål

Glioblastom er den hyppigste og mest dødelige type af hjernekræft hos voksne. Patienter med glioblastom behandles med operation, stråleterapi og kemoterapi. Trods dette er overlevelsen fra diagnosetidspunktet kort med en gennemsnitlig restlevetid på 15 måneder. Hvert år får omkring 300 personer en diagnose med glioblastom i Danmark.

Mere end halvdelen af patienterne vil opleve epileptiske anfald som symptom fra hjernetumoren. De epileptiske anfald påvirker livskvaliteten i negativ retning. De seneste år har forskning vist, at patienter med glioblastom, der udvikler epilepsi, har en kortere overlevelse sammenlignet med dem der ikke udvikler epilepsi. Forsøg på mus har vist, at hjernetumorceller kan vokse og sprede sig hen mod et område i hjernen, hvor der simuleres epileptiske anfald. Lignende forsøg har vist at medicin mod epilepsi kan modvirke denne tumorvækst. I dag ved vi dog ikke hvilke patienter, der vil udvikle epilepsi i løbet af deres sygdom med glioblastom.

Når patienter har et epileptisk anfald, vil der være øget elektrisk aktivitet i hjernen. I fagsprog kaldes det hyperexcitabilitet. Dette kan måles med elektroder, der normalt placeres med en hætte uden på hovedet. Denne undersøgelse forgår på hospitalet, og der måles som regel på hjerneaktiviteten i 30 minutter. En dansk virksomhed har udviklet et måleapparat, som kan indopereres under huden bag det ene øre. Apparatet kan derefter måle hjerneaktivitet hele døgnet mens patienten er derhjemme. Apparatet er CE-godkendt og kan være under huden i 15 måneder. Det bruges i dag til patienter med epilepsi af anden årsag end hjernekræft. Der er ikke tidligere lavet forsøg hvor hjerneaktiviteten undersøges kontinuerligt hos patienter med glioblastom.

Formålet med dette forskningsprojekt (HYPER-studiet) er at undersøge om vi kan bruge hyperexcitabilitet til at forudsige hvilke patienter med glioblastom, der vil udvikle epileptiske anfald, og om hyperexcitabilitet potenserer efterfølgende tumorvækst. Vi vil derfor også undersøge hyperexcitabilitets sammenhæng med overlevelse i patientgruppen. Hvis vi allerede tidligt i kræftsygdommen - og før patienterne får epileptiske anfald - kan se hyperexcitabilitet, vil vi i fremtiden kunne lave forsøg til forbedret behandling med medicin, der til daglig bruges mod epilepsi. Dette med henblik på at øge både overlevelse og livskvalitet.

4. Forsøgets metode, design og undersøgelsesprocedurer

De inkluderede patienter vil få indopereret et måleapparat under huden bag øret tættest på tumoren. Måleapparatet kaldes på fagsprog et subkutant elektroencephalogram (på engelsk subcutaneous electroencephalogram, forkortet scEEG). En hjernekirurg indopererer scEEG'et i lokalbedøvelse på Afdelingen for Hjerne- og Nervekirurgi på Rigshospitalet, og det forventes at selve indgrebet tager 15 minutter. Hjernekirurgen, der deltager i projektet, indopererer i dag scEEG'er til andre patientgrupper og er derfor allerede bekendt med scEEG'et. Måleapparatet indsættes i tiden mellem patientens sidste strålebehandling og første MR-skanning til kontrol af tumoren (se Figure – Study flow).

Efter scEEG'et er lagt ind, vil der være en helingsperiode på en uge. Herefter vil registreringen af hjerneaktiviteten kunne startes. Det gøres ved at patienterne sætter en chip fast med specialdesignet tape lige over den indopererede del af scEEG'et.

Data om patienternes hjerneaktivitet vil løbende blive sendt til Rigshospitalet, hvor en specialuddannet hjernelæge (en neurofysiolog) vil lede efter den øgede hjerneaktivitet kaldet hyperexcitabilitet. Dette gøres ved hjælp af AI-software, der kan hjælpe neurofysiologen med at finde

perioder i optagelserne, der er suspekte for hyperexcitabilitet. Da scEEG'et generer store mængder data, er det nødvendigt med hjælp for at kunne analysere data indenfor en realistisk tidsramme. Sideløbende med indsamling af data fra scEEG'et, vil patienterne blive fulgt for at se hvem der udvikler epilepsi samt hvornår tumoren vokser. Overlæge og professor Lars Pinborg fra Epilepsiklinikken på Rigshospitalet vil behandle de patienter, der under studiet udvikler epilepsi. En video med beskrivelse af scEEG'et kan findes på linket her: <https://vimeo.com/1006556953?share=copy>

5. Forsøgspersoner

Det er estimeret, at 14 patienter skal inkluderes i projektet. Dette antal er vurderet ud fra statistisk analyse om denne patientgruppe og hyppigheden af epilepsi hos disse patienter.

Inklusionskriterier

- Patienter der har samtykket til Neurogenom-protokolen (projekt id: H-21023801)
- Voksne patienter (18 år eller ældre)
- Diagnose med glioblastom
- Behandles med standard behandling på Rigshospitalets Afdeling for Kræftbehandling
- Hjernetumorer placeret ved tindinge-, isse- eller nakkelappen
- Patienter i god fysisk form sv.t. performance status 0 eller 1
- I stand til selv eller med hjælp fra pårørende at bruge måleapparatet døgnet rundt i hele studiets forløb
- Kan give informeret skriftligt samtykke
- I stand til at deltage i alle de studierelaterede procedurer og besøg

Eksklusionskriterier

- Tidligere eller aktuel diagnose med epilepsi
- Behandling med medicin, der kan bruges mod epileptiske anfald
- Graviditet
- Høj risiko for kirurgiske komplikationer vurderet af neurokirurg Rune Rasmussen
- Behandling med medicinsk udstyr, som leverer elektrisk energi til området omkring måleapparatet fx cochleaimplantat
- Kontraindikationer til lokalbedøvelse brugt til at indoperere og udtage måleapparatet

6. Bivirkninger, risici og ulemper

Der vil være ekstra besøg på Rigshospitalet forbundet med informationssamtale forud for inklusion i forsøget, samt når patienterne skal have indopereret scEEG'et, og når det skal tages ud igen. Som ved andre operationer, vil der være risiko for infektion og blødning.

7. Økonomiske forhold

Det er forsøgsansvarlige læge, Maria Dencker, samt forsøgsdeltagende læger Thomas Urup og Lars Hageman Pinborg, der har taget initiativ til forsøget.

Projektet er økonomisk støttet af en privat fond (Krogh Invest ApS), der dækker alle projektets udgifter fraset udgifter til scEEG'erne. Der er søgt økonomisk støtte til scEEG'erne fra andre private fonde, fra hvilke der afventes svar. Komitéen og forsøgspersonerne vil blive orienteret om opnået støtte i takt med, at denne opnås.

Den projektansvarlige eller andre personer involveret i projektet har ikke nogen kommerciel interesse i projektet. Patienter, som indgår i projektet, vil ikke modtage nogen form for økonomisk kompensation for deres deltagelse i projektet.

Budget

Kategori	Beskrivelse	Beløb i DKK
Videnskabelig arbejdskraft	Løn, PhD-studerende, 36 måneder	2.100.000
Videnskabelig arbejdskraft	Løn, Postdoc, 12 måneder	700.000
Videnskabelig arbejdskraft	Løn, statistiker, 2 måneder	100.000
Udstyr	scEEG'er	1.200.000
Drift	Dataindsamling, publikationsudgifter mm	300.000
	Total	4.500.000

8. Rekruttering

a. Hvordan forsøgspersonerne findes og identificeres

Patienterne vil blive identificeret via besøg på Afdeling for Kræftbehandling på Rigshospitalet i forbindelse med deres behandling..

b. Hvordan foregår den først kontakt

Patienterne har ofte besøg på afdelingen under deres seks ugers behandling med stråle-/kemoterapi. Ved disse besøg vil sygeplejersker og læger på afdeling oplyse patienterne om studiet. Hvis patienten ønsker information om deltagelse, vil patient blive inviteret til samtale hos den forsøgsansvarlige læge eller en af de læger, der har modtaget træning i patientinklusion og derfor har fået delegeret ansvaret for at inkludere patienter i studiet. Dette informerende møde vil foregå på Afdelingen for Kræftbehandling.

c. Forløbet med indhentning af informeret samtykke

i. Hvor, hvornår og hvem den mundtlige og skriftlige information gives

Patienten vil modtage skriftlig og mundtlig information om studiet enten af den forsøgsansvarlige læge eller den delegerede læge. Dette besøg er frivilligt og vil finde sted på Afdeling for Kræftbehandling.

Alle relevante læger på afdelingen vil blive trænet i patientinklusion og vil derfor få delegeret ansvaret for at inkludere patienter i studiet. Delegationsloggen vedlægges denne ansøgning.

Den skriftlige og mundtlige information vil blive givet i perioden fra start af radio-/kemoterapi og frem til den første MR-evaluering efter radio-/kemoterapi. Se vedlagte figur "Study flow".

- ii. Hvordan sikres, at samtalen foregår uforstyrret

Samtaler med patienterne og pårørende foregår i et uforstyrret lokale på Afdelingen for Kræftbehandling.

- iii. Hvordan retten til bisidder sikres

Sygeplejerskerne og lægerne på afdelingen vil informere patienterne om retten til at have en bisidder inden informationsmødet med den forsøgsansvarlige læge eller den delegerede læge.

- iv. Hvilken betænkningstid der vil være mellem afgivelse af mundtligt og skriftligt samtykke og indhentelse af informeret samtykke

Patienterne vil have ret til mere end 24 timers betænkningstid..

- v. Hvornår samtykkes søges indhentet

Samtykket indhentes, når patienten har haft mulighed for betænkningstid og stadig ønsker at deltage. Samtykke kan gives enten til den forsøgsansvarlige læge eller til en delegeret læge. Samtykke kan gives enten ved det næste planlagte besøg på afdelingen eller ved et ekstra besøg.

9. Offentliggørelse af resultater

Både positive, negative og inkonklusive resultater vil blive offentliggjort i internationale videnskabelige tidsskrifter med peer-review.

10. Videnskabsetisk redegørelse

- a. Hvorfor risici hverken i sig selv eller i forhold til forsøgets fordele er uforsvarlige

Der er risici ved operationen med scEEG'et, men der er tale om en tidsmæssig kort procedure i lokalbedøvelse og hvor der kun åbnes op under huden.

- b. Hvorfor den terapeutiske gevinst for forsøgspersonerne eller fremtidige patienter berettiger forsøget

Den nye viden, som vil komme ud af disse undersøgelser, vil ikke kunne hjælpe de patienter, som deltager i studiet. Resultaterne vil komme fremtidige patienter til gode. Vores mål er, at HYPER-studiet vil kunne understøtte laboratoriedata, der viser at hyperexcitabilitet stimulerer vækst af kræftsygdommen. Hvis studiet bekræfter denne årsagssammenhæng, vil forbedret

epilepsibehandling have potentialet til at forlænge tiden med sygdomskontrol og overlevelse foruden at forbedre livskvalitet. Da denne sygdom er forbundet med høj dødelighed og negativ påvirkning på livskvaliteten er fremskridt indenfor behandlingen yderst betydningsfulde for både fremtidige patienter og pårørende.