



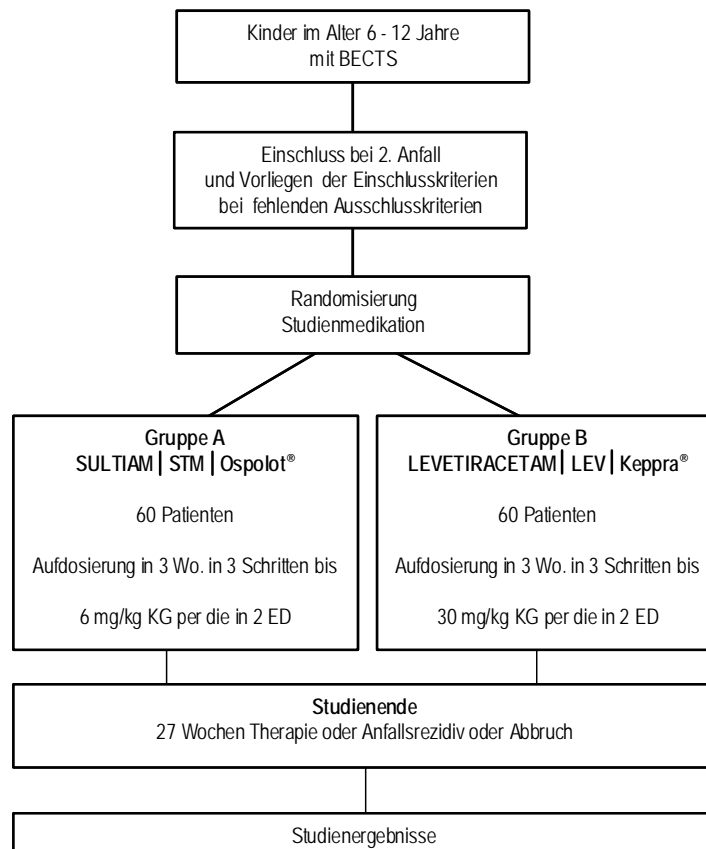
HEAD-Studie: Optimierung der Behandlung von Kindern mit BECTS

Die HEAD-Studie ist eine prospektive, kontrollierte, multizentrische klinische Prüfung, die nach AMG und GCP-Richtlinien durchgeführt wird.

Ziel der HEAD-Studie ist es, den therapeutischen Nutzen von Levetiracetam bei Kindern mit BECTS zu evaluieren. Dies erfolgt im randomisierten, doppelblinden Vergleich zur Standardtherapie mit Sultiam. Die beiden Therapien werden hinsichtlich Wirksamkeit, Verträglichkeit, Nebenwirkungsprofil und Auswirkung auf EEG-Veränderungen verglichen. Daneben steht die Evaluation des Einflusses der Medikamente auf kognitive Funktionen (v. a. im Bereich der Sprachentwicklung, Konzentration und Aufmerksamkeit) im Vordergrund.

Innerhalb eines Jahres ist die Rekrutierung von insgesamt 120 Patienten im Alter von 6-12 Jahren mit der Diagnose BECTS in 50 Zentren deutschlandweit geplant. Die Patienten erhalten entweder Levetiracetam (30 mg/kg KG) oder Sultiam (6 mg/kg KG) über einen Beobachtungszeitraum von 6 Monaten. Neben einer Baseline-Untersuchung mit neuropsychologischer Testung und Startvisite vor bzw. bei Behandlungsbeginn erfolgen im Verlauf des 27-wöchigen Behandlungszeitraums drei weitere Visiten sowie eine erneute neuropsychologische Testung am Behandlungsende.

Leiter der klinischen Prüfung ist Prof. Heinen, Dr. von Hauernsches Kinderspital, LMU München im Rahmen eines Leitungsteams gemeinsam mit Prof. Neubauer, Universitätskinderklinik Gießen und Dr. Tuxhorn, Epilepsiezentrum Bethel.



Kontakt: Dr. med. Michaela Bonfert
 E-Mail: michaela.bonfert@med.uni-muenchen.de
 Tel.: +49 (0)89 / 5160 78 52
 Fax: +49 (0)89 / 5160 78 12

Titel:**HEAD-Studie**

Head to head evaluation of the antiepileptic drugs Levetiracetam (LEV) versus Sulthiame (STM) in a German multicentre, doubleblind controlled trial in children with benign epilepsy with centro-temporal spikes.

Optimierung der Behandlung von Kindern mit BECTS

Leiter der klinischen Prüfung – Sponsor Investigator:

Prof. Dr. med. Florian Heinen
Abteilung für Pädiatrische Neurologie und Entwicklungsneurologie
Kinderklinik und Poliklinik im Dr. von Haunerschen Kinderspital
(nachfolgend Haunersches Kinderspital genannt)
Ludwig-Maximilians-Universität München
Lindwurmstr. 4
80337 München
Deutschland
Tel.: +49-89-5160 7851
Fax: +49-89-5160 7745
Email: florian.heinen@med.uni-muenchen.de

Klinischer Hintergrund:

Benigne Epilepsien sind die häufigsten Epilepsien im Kindesalter. Die benigne Epilepsie mit centro-temporalen Spikes (BECTS oder Rolando-Epilepsie) stellt mit 10-20% aller kindlicher Epilepsien die größte Gruppe dar. Obwohl die Diagnose BECTS per definitionem nach ICD-10 das Fehlen mentaler Defizite beinhaltet, werden leichte kognitive Störungen bei einer Reihe von Kindern mit BECTS beschrieben (z. B. Aufmerksamkeitsstörungen, Störungen der visuell-motorische Koordination, Sprachentwicklungsstörungen, sog. Teilleistungsstörungen, sog. Hyperaktivität). Im deutschsprachigen Raum ist die Therapie mit Sultiam etabliert. Diese zeichnet sich durch gute Wirksamkeit (Anfallsrezidiv bei 4 von 31 behandelten Patienten [1]) bei guter Verträglichkeit (bisher keine systematische Testung) aus. Es liegen keine systematischen Daten zur Auswirkung auf die Kognition im Kindesalter vor. Levetiracetam kommt, auf Grund seiner guten Wirksamkeit und Nebenwirkungsarmut bei Erwachsenen, zunehmend in der Behandlung von kindlichen Epilepsien zum Einsatz. Einzelne individuelle Heilversuche mit Levetiracetam als Monotherapeutikum bei BECTS wiesen erfolgsversprechende Ergebnisse auf. Auch das bisher in prospektiven offenen oder retrospektiven Studien erfasste kognitive Profil von Levetiracetam ist vielversprechend. Eine Pilotstudie, die in der Abteilung für Pädiatrische Neurologie des Haunerschen Kinderspitals durchgeführt wurde, stützt die bisher bekannten Daten zur guten Verträglichkeit und Wirksamkeit von Levetiracetam im Kindesalter bei BECTS (vorgestellt auf der Jahrestagung der Deutschen Sektion der ILAE, Mai 2006 und auf dem ECE, Juli 2006).

Studiendesign:

Prospektive, kontrollierte, randomisierte, doppelblinde, multizentrische Studie der klinischen Phase III mit Cochrane Level I. Durchführung nach AMG und GCP.

Studienziel:

Ziel der HEAD-Studie ist es, den therapeutischen Nutzen von Levetiracetam (LEV) als Monotherapie in der Behandlung von Kindern mit BECTS im Vergleich zur Standardtherapie mit Sultiam (STM) zu evaluieren. Die beiden Therapien werden hinsichtlich Wirksamkeit, Verträglichkeit, Nebenwirkungsprofil und Auswirkung auf EEG-Veränderungen verglichen. Daneben steht die Evaluation des Einflusses der Medikamente auf kognitive Funktionen (v. a. im Bereich der Sprachentwicklung, Konzentration und Aufmerksamkeit) im Vordergrund.

Primäres Zielkriterium

- Wirksamkeit: Anfallsfreiheit nach Erreichen eines Steady State unter der Zieldosis (ab Tag 21 nach Behandlungsbeginn).

Sekundäre Zielkriterien

- Verträglichkeit und Nebenwirkungsprofil: Erfassung mittels eines Erhebungsbogens im Rahmen der Studienvisiten, Kontrolle laborchemischer Parameter
- Einfluss auf die Kognition: Erfassung mittels einer standardisierten neuropsychologischen Testbatterie (VLMT; CFT1 bzw. CFT20; Zahlennachsprechen aus Kaufmann ABC; ReAct; Elternfragebogen CBCL/4-18); die Testung erfolgt durch einen Psychologen
- Rückgang der BECTS typischen EEG Veränderungen bzw. EEG-Normalisierung: Erfassung mittels Wach-Schlaf-EEG, zentrale Auswertung
- Einfluss der EEG-Veränderungen auf die Kognition: Korrelation der Ergebnisse der neuropsychologischen Testung und der EEG-Befunde im Verlauf

Geplante Patientenzahl

120 Patienten (intention-to-treat)

Zentrenzahl:

50 Zentren

Rekrutierungszeitraum

Mai 2006 bis Mai 2007 (first patient in – last patient in)

Ein- und Ausschlusskriterien:**Einschlusskriterien**

- Alter des Kindes zwischen 6 und 12 Jahren
- Gewicht des Kindes zwischen 15 kg und 60 kg
- Mindestens 2 Anfälle in den letzten 6 Monaten
- EEG mit Rolando-Fokus (centro-temporaler Spike/Sharp-wave-Fokus)
- Diagnose Rolando-Epilepsie G 40.08 (gutartige Epilepsie des Kindesalters mit centro-temporalen Spikes)
- Unterschriebene Einverständniserklärung der Erziehungsberechtigten und des Kindes

Ausschlusskriterien

- Vorliegen einer anderen Epilepsieform (z. B. CSWS, Landau-Kleffner-Syndrom)
- Vorbehandlung mit Anitpileptika
- Mentale Retardierung (IQ < 85)
- Fokales neurologisches Defizit
- Relevante internistische Erkrankung (z. B. Hepatopathie, Nephropathie, Endokrinopathie, metabolische Erkrankung, kardiovaskuläre Erkrankung)
- Teilnahme an einer anderen klinischen Studie in den letzten 30 Tagen

Abbruchkriterien

- Treatment failure event: Auftreten eines Anfalls nach Erreichen eines Steady State unter der Zieldosis (ab Tag 21 nach Behandlungsbeginn).
Auftreten eines Anfalls vor Tag 21 führt nicht zum Abbruch der Studie.
- Non-Compliance: Versäumnis der Medikamenteneinnahme an > 2 aufeinander folgenden Tagen oder Versäumnis der Einnahme von > 20 Einzeldosen
- Auftreten eines CSWS (Continuous spike waves during slow sleep)
- Entwicklung einer anderen Epilepsieform (z. B. Landau-Kleffner-Syndrom)
- Auftreten einer/mehrerer schwerwiegender Nebenwirkungen
- Entblindung
- Abbruch aus Ermessen des Arztes
- Entzug des Einverständnisses durch einen Erziehungsberechtigten/das Kind

Untersuchungsprogramm

Visite (Nr. und Art)	V 0 Baseline	V 0K Kog.	V 1 Start Visite	V 2 Verlauf Visite	V 3 Verlauf Visite	V 4 Ziel Visite	V 4K Kog.	V5 Med. zurück
Zeitpunkt (Woche)	- 4 bis -1	-4 bis -1	0	4	12	27	27 (+1)	27 + x
Ein-/Ausschlusskriterien	•							
Aufklärung	•							
Einverständniserklärung	•							
Abbruchkriterien				•	•			
Anamnese	•		•	•	•	•		
Nebenwirkungen				•	•	•		
Unerwünschte Ereignisse (UE)			•	•	•	•		
Allgemeinpäd. Untersuchung*	•			•	•	•		
Neuropäd. Untersuchung	•			•	•	•		
Blutentnahme**; Urinstix	•			•	•	•		
Wach-Schlaf-EEG***	•			•	•	•		
Neuropsycholog. Testung****		•					•	
Rücknahme Studienmedikation				•	•	•		•
Ausgabe Studienmedikation			•	•	•	•		
Personalbedarf	Arzt	Psych.	Arzt	Arzt	Arzt	Arzt	Psych.	Arzt
Zeitbedarf Visite (min)	45	90	10	30	30	35	90	5
Zeitbedarf Dokumentation (min)	15	30	5	15	15	15	30	5
Zeitbedarf gesamt (min)	60	120	15	45	45	50	120	10

* Inkl. Messung von Körpergröße und –gewicht

** Labor: Grosses Blutbild, Nierenwerte, Elektrolyte; Medikamentenspiegel (Bethel; nicht bei V0)

*** Ableitung im 10:20 System, Erreichen des Schlafstadiums II

**** Neuropsychologische Testung (ca. 90 min): VLMT;CFT1 bzw. CFT20; Zahlennachsprechen aus KABC; ReAct; Elternfragebogen CBCL/4-18

Prüftherapie

Levetiracetam (LEV); Zieldosis 30 mg/kg KG in 2 ED; Darreichungsform Kapsel

Kontrolltherapie

Sultiam (STM); Zieldosis 6 mg/kg KG in 2 ED; Darreichungsform Kapsel

Dosierungsschema			
Präparat	1. Woche	2. Woche	> Tag 14
Studienmed.	0-0-1 Kps.	1-0-1 Kps.	1-0-2 Kps.
LEV - Zieldosis	10 mg/kg KG	20 mg/kg KG	30 mg/kg KG
STM - Zieldosis	2 mg/kg KG	4 mg/kg KG	6 mg/kg KG

Beobachtungszeitraum / Therapiedauer
27 Wochen

Weitere Therapie nach Ende der Studientherapie
Nach Studienabschluss des Patienten erfährt der lokale Prüfarzt welchem der beiden Behandlungsarme der Patient zugeteilt war. Auf Basis dieser Kenntnis obliegt dem Prüfarzt die Entscheidung über die weitere Therapie.

Randomisierung
Die Randomisierung besteht in einer zufälligen Zuteilung der Patienten zu den Therapiearmen Levetiracetam (LEV; Prüftherapie) und Sultiam (STM; Kontrolltherapie).

Verblindung
Die Verblindung wird über die Gabe von Kapseln erreicht, die sich für Levetiracetam (LEV) und Sultiam (STM) äußerlich nicht unterscheiden.

Statistische Analyse
Die statistische Analyse des primären Zielkriteriums (Anfallsfreiheit) basiert auf der intention-to-treat (ITT) und der per protocol (PP) Population. Die statistische konfirmatorische Prüfung der Studienergebnisse wird durch Testung auf Nichtunterlegenheit erfolgen.

Die Auswertung der als sekundär eingestufteten Fragestellungen erfolgt mittels explorativer und deskriptiver statistischer Verfahren.