

Behandeling van het syndroom van West

Eerste keuze: vigabatrine of hormonale behandeling?

K.M. Horvath, J.M. Fock en O.F. Brouwer

(Tijdschr Neurol Neurochir 2006;107:177-81)

Uitgangspunt

Het syndroom van West of 'infantile spasms' (of 'infantile myoclinic encephalopathy with hypsarrhythmia': IMEH) is een relatief zeldzaam, leeftijdsgebonden epilepsiesyndroom dat een directe en specifieke medicamenteuze behandeling vereist. Het syndroom van West bestaat uit de trias van: 1. salaamkrampen (vrijwel dagelijks voorkomende clusters van enkele tot tientallen krampen gedurende enkele seconden tot minuten), 2. stilstand van de ontwikkeling, of zelfs regressie, vaak al optredend vóór het ontstaan van salaamkrampen, en 3. hypsaritmie in het interictale EEG (wat door sommigen wordt beschouwd als een non-convulsieve status).

Het syndroom van West heeft een incidentie van 2-5 per 10.000 levend geboren in West-Europa en de VS zonder geslachtsverschil. In Nederland komt dit neer op 40-100 kinderen per jaar met in 90% van de gevallen een klinische presentatie van het syndroom tijdens het eerste levensjaar (piekincidentie tussen 3-7 maanden). Bij een deel van de kinderen stoppen de aanvallen vóór het tweede levensjaar dankzij de ingezette therapie en/of de zelflimiterende aard van het ziektebeeld. Soms gaat het syndroom van West echter over in andere epilepsiesyndromen zoals het Lennox-Gastautsyndroom.^{1,2}

De specifieke uitingsvorm van het syndroom van West wordt meer bepaald door de leeftijdgerelateerde maturatie van de hersenen dan door een eenduidig algemeen onderliggend pathofysiologisch proces. De etiologie is zeer divers en in 70-75% van de gevallen aantoonbaar (bijvoorbeeld tubereuze sclerose). Men spreekt dan van een symptomatische vorm van

het syndroom van West. Bij kinderen zonder aanwijsbare oorzaak (cryptogene vorm) is de ontwikkelingsstoornis in het algemeen milder.^{1,2} De grote variabiliteit in etiologie is mogelijk een verklaring voor de wisselende behandelingseffecten bij het syndroom. De gekozen therapievormen zijn ook anders dan bij andere epilepsiesyndromen, wat samenhangt met de resistentie tegen de meeste conventionele anti-epileptica.

Vanaf 1958 was hormonale behandeling met ACTH of cortisol de eerste keuze, maar na 1990 werd de voorkeursbehandeling in Europa vigabatrine, mede door het gunstige bijwerkingenprofiel en de makkelijke toedieningswijze. In andere landen, zoals de VS en Japan, wordt de werkzaamheid van vigabatrine echter als onvoldoende bewezen beschouwd en ACTH is daar nog steeds het meest gebruikte middel. De toepassing van vigabatrine werd ook in Europa recentelijk ter discussie gesteld door aanwijzingen voor irreversibele retinabeschadiging.^{3,4} Om deze reden is een literatuurstudie verricht met als uitgangspunt de vraag welk middel voor de behandeling van het syndroom van West de voorkeur heeft, vigabatrine of hormonale behandeling.

Behandelingen

ACTH en cortisol zijn natuurlijke hormoonproducten van de hypothalamus-hypofyse-bijnieras die een belangrijke rol spelen bij tal van fysiologische processen, zoals stress en metabole homeostase. Na hypothalamische stimulatie wordt ACTH door de hypofyse afgegeven, dat op zijn beurt de bijnieren stimuleert tot afgifte van cortisol. Tijdens de laatste decennia werden diverse neurobiologische effecten van zowel ACTH als cortisol ontdekt, maar het werkings-

Auteurs: mw. dr. K.M. Horvath, drs. J.M. Fock en prof. dr. O.F. Brouwer, afdeling Neurologie, Universitair Medisch Centrum Groningen, Groningen.

Correspondentie graag richten aan mw. dr. K.M. Horvath, arts-assistent Neurologie, afdeling Neurologie, Universitair Medisch Centrum Groningen, Hanzeplein 1, 9700 RB Groningen, tel: +31 (0)50 361 24 00, e-mailadres: k.m.horvath@neuro.umcg.nl

Belangenconflict: geen gemeld. Financiële vergoeding: geen gemeld.

mechanisme bij het syndroom van West blijft onduidelijk.^{5,6} De vraag of ACTH het ziektebeeld alleen op een indirecte wijze via het cortisol beïnvloedt of ook via directe non-endocriene effecten op de hersenen, is ook nog niet beantwoord.

De werking van het synthetische molecuul vigabatrine berust op een dosisafhankelijke toename van de inhiberende neurotransmitter gamma-aminoboterzuur (GABA) in het CZS door specifieke remming van het GABA-transaminase.⁷

Tegenwoordig wordt ACTH bij de behandeling van het syndroom van West gebruikt in een synthetische depotvorm: tetracosactide (Synacthen®) waarvan 1 mg overeenkomt met 100 IU van het dierlijke preparaat. Tetracosactide moet parenteraal (i.m.) worden toegediend vanwege inactivering in het maag-darmkanaal. Het wordt meestal gegeven in een dosis van 20-40 IU/dag gedurende 2-6 weken, met een uitsluitfase waarin soms prednisolon wordt gebruikt. De dosis varieert overigens van 10-30 IU/dag (gedurende 2-6 weken, uitsluit in 1 week) tot 150 IU/m² lichaamsoppervlak/dag (overeenkomend met 40-60 IU/dag bij kinderen tot 12 maanden), meestal verdeeld over 2 doses gedurende 2-3 weken, uitsluit in 2-9 weken), zonder eenduidige superioriteit van een van beide wat betreft effectiviteit.¹ In feite wordt de behandeling vaak gekenmerkt door een alles of niets respons. Bekende bijwerkingen zijn gedragsstoornissen zoals apathie of juist prikkelbaarheid, infectie, elektrolytstoornissen, hypertensie, hypertrofe cardiomyopathie, glucosurie/diabetes mellitus en ulcus. Deze lijken ernstiger te zijn bij een hogere dosering en langere behandelingsduur. ACTH is ook beschikbaar in non-depotvorm, maar dit is geen standaardbehandeling geworden.⁸

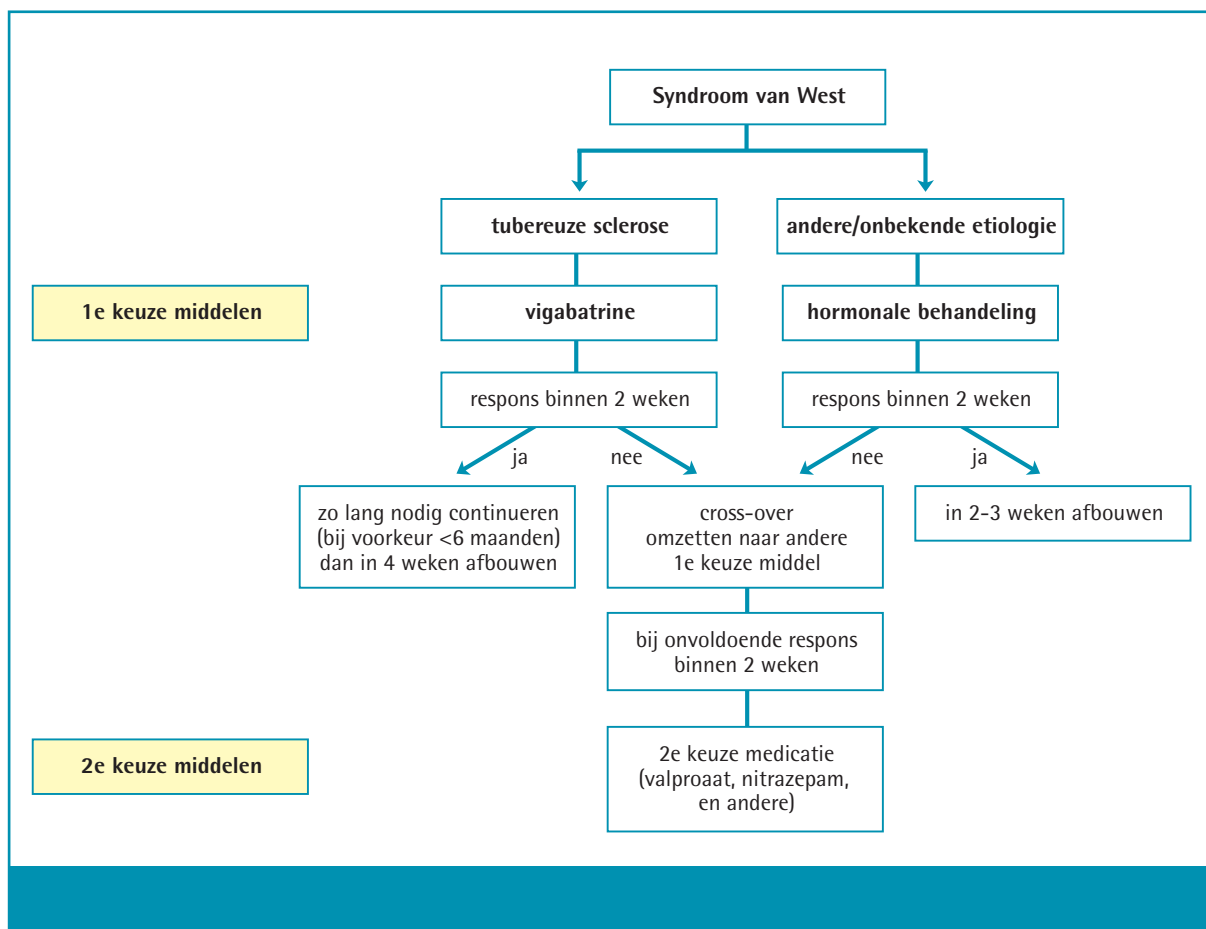
Voor cortisol is de meest gebruikte dosis 2 mg/kg/dag prednisolon, oraal gedurende 2-4 weken (daarna uitsluit), waarvan de bijwerkingen vergelijkbaar zijn met een hoge dosis ACTH.

Voor vigabatrine (Sabril®) is de gebruikelijke dosering 50 mg/kg/dag verdeeld over 2 doses bij aanvang van de behandeling, bij aanhoudende spasmen na enkele dagen op te hogen naar 100 mg/kg/dag tot maximaal 150 mg/kg/dag. Bij een positief effect wordt het gecontinueerd met een wisselende behandelingsduur. Bekende bijwerkingen zijn sedatie, hypotonie en prikkelbaarheid, die minder ernstig lijken dan de bijwerkingen van de hormonale behandeling. Daarnaast kan vigabatrine een mogelijk irreversibel toxisch effect hebben op de retina met als gevolg een concentrische gezichtsvelduitval (kokerzien). Dit is waarschijnlijk het gevolg van een direct vigabatrine-

effect op GABA-erge cellen die in de retina voorkomen. Deze bijwerking is deels het accumulerende resultaat van langdurig hoge dosering, maar het is niet uitgesloten dat ook individuele gevoeligheid een rol speelt. Het samenspel van deze twee bepaalt vermoedelijk het ontstaanstijdstip en de ernst ervan. De retinopathie doet zich voor bij 20-40% van de volwassen patiënten, maar blijft vaak asymptomatisch.³ Bij jonge kinderen is deze bijwerking moeilijk te herkennen en vast te stellen, waardoor er op dit moment geen gegevens bekend zijn over de prevalentie van dit visusprobleem bij kinderen onder de 5 jaar. Bij oudere kinderen (5-18 jaar) lijkt de prevalentie wat lager te zijn dan bij volwassenen, mogelijk door een lagere gevoeligheid of een groter regeneratief vermogen van de retina.⁴ Naast de retinale effecten, wijzen dierexperimentele onderzoeken op een mogelijk cerebraal apoptose-inducerend effect van vigabatrine, maar bij de mens is dit niet aangetoond.⁹

Publicaties

Er zijn opvallend weinig studies die hormonale ACTH/cortisol- en vigabatrinebehandeling direct hebben vergeleken. Hierbij dient te worden opgemerkt dat evaluatie van de medicamenteuze behandeling van het syndroom van West bemoeilijkt wordt door: 1. de diversiteit in onderliggende etiologie, 2. het variabele tijdsinterval tussen het begin van de ziekte en de start van de behandeling, 3. de incidentele aanwezigheid van andere vormen van epilepsie, en 4. de eerdere behandeling met andere anti-epileptica. In 2002 werden in een Cochranereview 11 gerandomiseerde gecontroleerde studies opgenomen over de medicamenteuze behandeling van het syndroom van West, die vanaf 1966-2005 in MEDLINE en EMBASE waren gevonden waren.¹⁰ Het totale bestand omvatte 514 patiënten met salaamkrampen (met of zonder EEG-registratie) die 8 verschillende medicamenteuze behandelingen kregen, zoals vigabatrine, hormonale behandelingen met ACTH of prednisolon, hydrocortison, valproaat, nitrazepam, methysergide en alpha-methylparatyrosine. De primaire uitkomstmaten waren aanvalsvrijheid (geen aanvallen gedurende 48 uur tijdens de studieperiode) en normaliseren van het EEG. De secundaire maten waren kans op recidief en bijwerkingen. De eindconclusie was dat vigabatrine bij tubereuze sclerose effectiever bleek dan hormonale behandeling, maar dat grotere additionele studies nodig zijn om een duidelijk verschil in de effectiviteit van de diverse behandelingen te kunnen aantonen. In deze bijdrage komen verder alleen studies aan de orde waarin behandeling met



Figuur 1. Beslisboom bij de behandeling van het syndroom van West.

ACTH, prednisolon en vigabatrine werd vergeleken. Hrachovy et al. vergeleken het effect van een lage dosis ACTH (20-30 IU/dag) met dat van prednisolon (2 mg/kg/dag).¹¹ Bij de 24 kinderen die 2-6 weken werden gevolgd, werd geen verschil in effectiviteit (42% en 33% respons in respectievelijk de ACTH- en prednisolongroep) tussen de 2 behandelingen gerapporteerd. In een andere vergelijkende studie werden 29 kinderen ('single blind', cross-over, 14 dagen follow-up) behandeld met een hoge dosis ACTH (150 IU/m² lichaamsoppervlak/dag, overeenkomend met 40-60 IU/dag) of met prednisolon in dezelfde dosering als in de studie van Hrachovy et al. De respons op ACTH bleek significant beter dan op prednisolon (86,6% ten opzichte van 28,6% met betrekking tot aanvalsvrijheid in combinatie met normaliseren van het EEG).¹² In een studie van Vigeveno en Cilio bij 42 kinderen (cross-over, 20 dagen follow-up) werd vigabatrine (standaarddosering, zie *pagina 178*) vergeleken met een lage dosis ACTH (10 IU/dag). Aanvalsvrijheid werd bereikt bij 48% van de patiënten in de vigabatrine-

groep en bij 74% van de patiënten in de ACTH-groep.¹³ Bij verdere subanalyse op basis van de etiologie leek er een trend te bestaan voor een beter effect van vigabatrine bij kinderen met cerebrale malformaties (86% bij vigabatrine ten opzichte van 40% bij ACTH), terwijl ACTH effectiever was bij kinderen met perinataal ontstane hypoxische/ischemische hersenschade (17% bij vigabatrine ten opzichte van 80% bij ACTH). Bovendien normaliseerden de EEG-afwijkingen significant sneller en beter in de ACTH-groep (bij 78% geen afwijkingen op dag 20 tegenover 36% in de vigabatrinegroep). In een andere studie (multicenter, open) werden 22 kinderen met het syndroom van West bij tubereuze sclerose behandeld met vigabatrine (standaarddosering, zie *pagina 178*) of hydrocortison (15 mg/kg/dag) en gedurende 1 maand gevolgd. Alle vigabatrine-behandelde kinderen (100%) werden aanvalsvrij, terwijl dit in de hydrocortisongroep slechts in 45% het geval was.¹⁴ De benodigde behandelingsduur om aanvalsvrij te worden was in de vigabatrinegroep gemiddeld 4 dagen en in de hydrocortisongroep 13

dagen. De 'relapse rate' was 1 van de 11 bij vigabatrine en onbekend bij hydrocortison. Het effect op de EEG-afwijkingen werd niet onderzocht.

In een studie van Appleton et al. (dubbelblind, placebogecontroleerd) bij 40 kinderen met verschillende etiologieën werd vigabatrine (standaarddosering, zie pagina 178) vergeleken met placebo. Tijdens de 5 dagen durende studieperiode werd 35% van de vigabatrinegroep aanvalsvrij ten opzichte van 10% van de placebogroep. Bovendien werd een significante aanvalsreductie bij 78% van de vigabatrinegroep ten opzichte van 26% van de placebogroep gezien.¹⁵ Een terugval deed zich voor bij 4 van de 7 patiënten die respons vertoonden uit de vigabatrinegroep en bij alle patiënten die respons vertoonden uit de placebogroep. Bij 5 van de 7 patiënten die respons vertoonden op vigabatrine en bij 1 van de 2 patiënten die respons vertoonden op placebo verdween de hypsaritmie.

In een niet-gerandomiseerde studie van Kusse et al. die derhalve niet werd opgenomen in het Cochrane-review, werd met ACTH-non-depotbehandeling (2 maal 0,4 mg/dag gedurende 4 weken, daarna in 2 weken uitsluipen) een therapeutisch effect (33% volledige respons) gevonden dat vergelijkbaar was met dat van ACTH-depotbehandeling in de studie van Riikonen, maar met minder bijwerkingen.^{8,16} Ondanks dit positieve resultaat is ACTH non-depot niet als standaardbehandeling voor het syndroom van West in gebruik genomen.

Ten slotte werden het afgelopen jaar de eerste resultaten van de 'United Kingdom Infantile Spasms Study' (UKISS 2005) gepubliceerd.^{17,18} De UKISS is een multicenter, gerandomiseerde, gecontroleerde studie die is uitgevoerd bij 107 kinderen (2-12 maanden oud), waarbij kinderen met tubereuze sclerose uitgesloten waren. Behandeling met vigabatrine (100 mg/kg/dag gedurende 2 weken, 52 kinderen) werd vergeleken met ACTH-behandeling (40-60 IU/om de dag gedurende 2 weken, uitsluipen met prednisolon in 2-3 weken, 25 kinderen) en hoog gedoseerd prednisolon (40-60 mg/dag verdeeld in 4 doses gedurende 2 weken, uitsluipen in 2-3 weken, 30 kinderen). Bij geen of onvoldoende respons binnen 14 dagen werd een andere medicatie gekozen; aan 2 kinderen van de oorspronkelijk prednisolongroep werd vigabatrine gegeven, van de vigabatrinegroep kregen 3 kinderen later prednisolon en 1 kind lorazepam. Twee weken na het starten van de behandeling was er een significant verschil in aanvalsvrijheid (inclusief normaliseren van het EEG) in het voordeel van hormonale behandeling (73% ten opzichte van 54% bij vigabatrine), zonder significant verschil tussen ACTH (76%) en

prednisolon (70%). De respons was onafhankelijk van de onderliggende aandoening en er was geen significant verschil in het optreden van bijwerkingen. Bij follow-up na 14 maanden kon geen verschil in aanvalsvrijheid tussen de groepen worden vastgesteld.¹⁸ Wel werd een tendens tot een betere mentale ontwikkeling gezien in de initieel hormonaalbehandelde groep (88,2% ten opzichte van 78,9% in de vigabatrinegroep) bij kinderen bij wie geen etiologie was vastgesteld. Of er hierbij onderscheid was tussen ACTH en prednisolon werd niet gemeld. De meeste patiënten werden ook oogheelkundig onderzocht, maar de resultaten hiervan werden niet beschreven.

Conclusie

Op grond van bovengenoemde gegevens lijkt hormonale behandeling het middel van eerste keuze bij de behandeling van het syndroom van West. Uitzondering vormen kinderen met tubereuze sclerose, bij wie vigabatrine de voorkeur heeft.

Bij het maken van een keuze tussen ACTH en prednisolon moeten de volgende feiten in acht worden genomen. Ten eerste is er geen overtuigend verschil in effectiviteit tussen beide behandelingen aangetoond. Hoewel in de studie van Baram et al. een hoge dosis ACTH een beter effect had dan een laag-gemiddelde dosis prednisolon, was het effect in de recente UKISS, waarbij zowel ACTH als prednisolon in hoge dosering werden gebruikt, vergelijkbaar. Ten tweede lijken beide middelen vergelijkbare bijwerkingen te hebben. Ten slotte is een groot voordeel van prednisolon dat het oraal gegeven kan worden, terwijl ACTH intramusculair moet worden toegediend.

Op basis van deze overwegingen wordt de volgende strategie bij de behandeling van kinderen met het syndroom van West geadviseerd (zie *Figuur 1*, pagina 179).

- 1) Bij kinderen met tubereuze sclerose starten met vigabatrine (streven naar een behandelingsduur korter dan 6 maanden).
- 2) Bij kinderen met een andere of onbekende oorzaak starten met hormonale behandeling (oraal prednisolon 40-60 mg/dag verdeeld in 4 doses of intramusculair ACTH-depot 40-60 IU/om de dag, beide gedurende 2-3 weken en daarna uitsluipen in 2-3 weken).
- 3) Bij uitblijven van effect binnen 2 weken medicatie omzetten naar andere eerste keuze middel; vigabatrine naar hormonale behandeling of andersom.
- 4) Bij uitblijven van respons op beide eerste keuze medicatie starten met tweede keuze medicatie.

Referenties

1. Arzimanoglou A, Guerrini R, Aicardi J. *Aicardi's epilepsy in children*. 3rd ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2004.
2. Riikonen R. *The latest on infantile spasms*. *Curr Opin Neurol* 2005;18:91-5.
3. Roff Hilton EJ, Hosking SL, Betts T. *The effect of antiepileptic drugs on visual performance*. *Seizure* 2004;13:113-28.
4. Vanhatalo S, Nousiainen I, Eriksson K, Rantala H, Vainionpaa L, Mustonen K, et al. *Visual field constriction in 91 Finnish children treated with vigabatrine*. *Epilepsia* 2002;43:748-56.
5. De Wied D, Jolles J. *Neuropeptides derived from pro-opiomelanocortin: behavioral, physiological, and neurochemical effects*. *Physiol Rev* 1982;62:976-1059.
6. Horvath KM. *Adult vulnerability to neurodegeneration. Impact of neonatal handling, neuropeptides and adult estrogen treatment [dissertation]*. Groningen: Rijksuniversiteit Groningen; 2003.
7. Connelly JF. *Vigabatrine*. *Ann Pharmacother* 1993;27:197-204.
8. Kusse MC, Van Nieuwenhuizen O, Van Huffelen AC, Van der Mey W, Thijssen JH, Van Ree JM. *The effect of non-depot ACTH(1-24) on infantile spasms*. *Dev Med Child Neurol* 1993;35:1067-73.
9. Bittigau P, Sifringer M, Ikonomidou C. *Antiepileptic drugs and apoptosis in the developing brain*. *Ann NY Acad Sci* 2003;993:103-14.
10. Hancock E, Osborne J. *Treatment of infantile spasms*. *The Cochrane Database of Systematic Reviews* 2002, Issue 2. Art. No.: CD001770. DOI: 10.1002/14651858.CD001770.
11. Hrachovy RA, Frost JD, Kellaway P, Zion TE. *Double-blind study of ACTH versus prednisone therapy in infantile spasms*. *J Pediatr* 1983;103:641-5.
12. Baram TZ, Mitchell WG, Tournay A, Carter-Snead O, Hanson RA, Horton EJ. *High-dose corticotropin (ACTH) versus prednisone for infantile spasms: a prospective, randomized, blinded study*. *Pediatrics* 1996;97:375-9.
13. Vigeveno F, Cilio MR. *Vigabatrine versus ACTH as first-line treatment for infantile spasms: a randomized, prospective study*. *Epilepsia* 1997;38:1270-4.
14. Chiron C, Dumas C, Jambaque I, Mumford J, Dulac O. *Randomized trial comparing vigabatrine and hydrocortisone in infantile spasm due to tuberous sclerosis*. *Epilepsy Res* 1997;26:389-95.
15. Appleton RE, Peters AC, Mumford JP, Shaw DE. *Randomised, placebo-controlled study of vigabatrine as first-line treatment of infantile spasms*. *Epilepsia* 1999;40:1627-33.
16. Riikonen R. *A long term follow up study of 214 children with the syndrome of infantile spasms*. *Neuropediatrics* 1982;13:14-23.
17. Lux AL, Edwards SW, Hancock E, Johnson AL, Kennedy CR, Newton RW, et al. *The United Kingdom Infantile Spasms Study comparing a vigabatrine with prednisolone or tetracosactide at 14 days: a multicentre, randomised controlled trial*. *Lancet* 2004;364:1773-8.
18. Lux AL, Edwards SW, Hancock E, Johnson AL, Kennedy CR, Newton RW, O'Callaghan FJ, et al. *The United Kingdom Infantile Spasms Study comparing hormone treatment with vigabatrine on developmental and epilepsy outcomes to age 14 months a multicentre randomised trial*. *Lancet Neurol* 2005;4:712-7.

Ontvangen 29 mei 2006, geaccepteerd 13 juni 2006.



Nationaal Epilepsie Fonds

Subsidies voor epilepsieonderzoek

Het Nationaal Epilepsie Fonds stelt de indiening open voor nieuwe onderzoeksvoorstellen over epilepsie en de bestrijding daarvan. Het Nationaal Epilepsie Fonds wil langs deze weg wetenschappelijk onderzoek stimuleren.

Bij het toekennen van subsidies voor **onderzoek dat in 2008 begint**, is naast de hoge kwaliteit ook de klinische en maatschappelijke relevantie een belangrijk beoordelingscriterium.

De subsidie heeft in principe een aanvullend karakter. Uitgangspunt hierbij is dat de instelling waarbij de onderzoeker werkt een belangrijke inbreng in het te subsidiëren onderzoek heeft.

Projecten mogen in principe de duur van vier jaar niet overschrijden. De subsidie bedraagt maximaal per project per jaar € 45.000,-.

15 januari 2007 is de uiterste inzenddatum voor de subsidieaanvragen.

In mei 2007 wordt een besloten hoorzitting gehouden. Subsidieaanvragers kunnen uitgenodigd worden om hun onderzoeksvoorstel aan de Wetenschappelijke Advies Raad van het Nationaal Epilepsie Fonds nader toe te lichten.

Subsidieaanvraagformulieren en meer informatie:

Nationaal Epilepsie Fonds
secretariaat Wetenschappelijke Advies Raad
Postbus 270
3990 GB Houten
Tel: 030 634 40 63
E-mailadres: vdboogaard@epilepsiefonds.nl