

Gabriele Wohlrab,
Neurophysiologische Abteilung, Universitäts-
Kinderspital Zürich

Zusammenfassung

Vigabatrin (VGB) zählt neben Kortikosteroiden und ACTH zu den Mitteln der ersten Wahl zur Behandlung des West-Syndroms. Vor allem bei einer zugrunde liegenden Tuberosen Sklerose zeigt VGB eine hohe Response-Rate sowohl auf die klinische Symptomatik (Spasmen) wie auch auf die mit diesem Epilepsiesyndrom verbundenen EEG-Veränderungen, der Hypsarrhythmie. Die Problematik der irreversiblen konzentrischen Gesichtsfelddefekte unter Vigabatrin-Therapie ist bereits seit den 90er Jahren bekannt. Die meisten Daten stammen von Patienten, die wegen schwer behandelbarer fokaler Anfälle mit Vigabatrin therapiert wurden. Bei Erwachsenen liegt das Risiko für diese medikamentöse Nebenwirkung bei 30 - 40 %, für Kinder scheint dieses bei gleicher Therapieindikation geringer zu sein (ca. 19 %). Kinder, die im Säuglingsalter wegen eines West-Syndroms mit Vigabatrin behandelt wurden, scheinen noch seltener einen Gesichtsfelddefekt zu entwickeln. Da die Zahl von zwei betroffenen Patienten aus einer Gruppe von 31 Kindern in zwei bislang vorliegenden Studien noch keine definitiven Rückschlüsse zulässt, wurde eine internationale multizentrische Studie unter der Leitung von R. Riikonen (Finnland) initiiert. Studienziel ist, anhand eines grossen Patientenkollektivs das Risiko einer retinalen Schädigung abschätzen und therapeutische Empfehlungen daraus ableiten zu können.

Epileptologie 2011; 28: 75 – 77

Schlüsselwörter: Vigabatrin, Gesichtsfelddefekte, West-Syndrom (BNS-Epilepsie)

Visual field constriction after Vigabatrin therapy in infancy – an International survey

Vigabatrin (VGB) is one of the drugs of choice for the treatment of infantile spasms and may be superior to hormonal treatment (ACTH, oral corticosteroids) if the etiology is tuberous sclerosis. The severe side-effect of irreversible concentric visual field constrictions was found in 30 - 40% of adult patients and in approximately 19% of children and adolescents, treated with vigabatrin for drug-resistant focal seizures. In children suffering from infantile spasms and treated with vigabatrin during infancy, the incidence of concentric

visual field defects seems to be even lower. Actually there are only two affected patients reported out of a study-group of 31 patients in two studies, published in 2009. To get reliable data about the risk of visual field constriction in this special age group and to publish therapy recommendations in infantile spasms, an international multicenter study was initiated by R. Riikonen (Finland).

Key words: vigabatrin, visual field constriction, infantile spasms

Rétrécissements du champ visuel suite à un traitement au vigabatrin à cause d'un syndrome West – étude multicentre internationale de longue durée

Le vigabatrin (VGB) compte, comme les corticostéroïdes et l'ACTH, parmi les traitements de choix du syndrome de West. Surtout en cas de sclérose tubéreuse sous-jacente, le VGB produit un taux de réponse élevé tant au niveau de la symptomatologie clinique (spasmes) que des modifications de l'EEG (hypsarrhythmie) associées à ce syndrome épileptique. La problématique des lésions irréversibles du champ visuel concentrique sous traitement au vigabatrin est connue depuis les années 90. Les données proviennent majoritairement de patients auxquels on avait administré le vigabatrin à cause de crises focales réfractaires au traitement. Chez les adultes, le risque de cet effet secondaire médicamenteux se situe entre 30 et 40%, chez les enfants avec une indication thérapeutique identique, il semble être moins important (env. 19%). Le rétrécissement du champ visuel semble se produire encore plus rarement chez les enfants qui ont été traités au vigabatrin comme nourrissons à cause d'un syndrome de West. Comme le matériel chiffres disponible (deux patients concernés sur un total de 31 enfants observés dans le cadre de deux études) ne permet pas encore d'aboutir à des conclusions définitives, une étude multicentre internationale a été lancée sous la houlette de R. Riikonen (Finlande) dont le but est d'évaluer le risque d'un dommage rétinien sur la base d'un collectif de patients important et de pouvoir en dériver des recommandations thérapeutiques.

Mots clés : vigabatrin, lésions du champ visuel, syndrome de West (spasmes infantiles)

Einleitung

Vigabatrin (VGB, Sabril®) wurde initial zur Therapie pharmakoresistenter fokaler Anfälle eingesetzt. Die Ende der 90er Jahre erstmals publizierten irreversiblen konzentrischen Gesichtsfeldausfälle („visual field constriction“, VFC) unter VGB-Therapie haben den Einsatz dieses Medikamentes deutlich reduziert. Bei Erwachsenen wird das Risiko der häufig asymptomatischen VFC auf ca. 30 - 40 % [1] geschätzt, bei Kindern und Jugendlichen scheint es in der untersuchten Altersgruppe zwischen 5,6 und 17,9 Jahren niedriger zu sein (18,7 %; [2]). Aufgrund dieser häufigen und bedeutsamen Nebenwirkungen wird VGB bei fokalen Anfällen nur noch selten eingesetzt. Die Hauptindikation ist mittlerweile die Therapie des West-Syndroms (WS), ein auf die ersten beiden Lebensjahre beschränktes, schwer behandelbares Epilepsiesyndrom mit Spasmen und dem charakteristischen EEG-Bild einer Hypsarrhythmie. Im deutschen Sprachgebrauch wird dieses Epilepsiesyndrom auch als BNS-Epilepsie („Blitz-Nick-Salaam Anfälle“) bezeichnet, in der englischen Literatur werden die klinischen Symptome als „infantile spasms“ klassifiziert. Vigabatrin zählt neben der hormonellen Therapie mit Kortikosteroiden oder ACTH zu den Mitteln der ersten Wahl beim West-Syndrom [3]. Die Wirksamkeit bezogen auf die klinische Symptomatik der Spasmen wird dabei für VGB mit 48 - 68 % [4, 5] bei einer Rückfallquote bis 21 % [5] angegeben. Bei Kindern mit zugrunde liegendem Tuberoöse Sklerose-Komplex (TSC) werden Responder-Raten bis 100 % berichtet [6]. Vigabatrin hat also einen hohen Stellenwert in der Therapie des West-Syndroms. Die Häufigkeit einer VGB-induzierten VFC bei Therapie im Säuglingsalter wurde bisher erst in 2 Studien mit jeweils kleiner Fallzahl untersucht [7, 8].

Aktuelle Datenlage

Die beiden 2009 publizierten Studien mit finnischen und Schweizer Kindern mit einer Gesamt-Patientenzahl N=31 ([7], N=16; [8], N=15) haben aus dem Gesamtkollektiv von Patienten mit diagnostiziertem West-Syndrom die Patienten ausgewählt, bei denen im Schulalter eine ausreichende Kooperation zur klinischen ophthalmologischen Untersuchung einschliesslich der Gesichtsfeld-Testung mittels Goldmann-Perimetrie möglich war. Dies war eine Minderheit der mit VGB behandelten Kinder. Das polyätiologische West-Syndrom geht häufig mit erheblichen neurologischen und kognitiven Defiziten einher, somit ist die notwendige Kooperation bei der Mehrzahl der Kinder nicht gegeben. In der Schweizer Studie konnten nur 15 von 96 Kindern untersucht werden.

Der Behandlungsbeginn mit VGB (beide Studien zusammengefasst) lag zwischen 2,5 und 20,3 Monaten (mean 6 - 7,6 Monate), die Behandlungsdauer bei minimal 6 und maximal 2 Jahren 10 Monaten mit Aus-

nahme zweier Patienten mit TSC und Langzeittherapie bis maximal 12 ½ Jahre. Die Tagesdosen variierten zwischen 67,5 - 166 mg/kg Körpergewicht (mean 92 mg/kgKG), die kumulative Dosis über den gesamten Behandlungszeitraum lag zwischen 135 g bei einer Therapie über 6 Monate bis zu >5,9 kg in der mehrjährigen Langzeittherapie.

Die ophthalmologische Kontrolle einschliesslich der Goldmann-Perimetrie wurde im Schulalter (6 - 15 Jahre (mean 10,3 Jahre) durchgeführt und bei auffälligen Untersuchungsergebnissen jeweils nachkontrolliert. In beiden Studien wurde bei je einem Kind ein auch in mindestens einer Kontrolluntersuchung reproduzierbarer leichter bis mittelgradiger konzentrischer Gesichtsfelddefekt nachgewiesen (2/31 Patienten, 6,5 %). Die beiden betroffenen Patienten hatten eine VGB-Therapie über 19 bzw. 2 Jahre 10 Monate und eine kumulative Dosis von 572 g bzw. 765 g. Bei einem weiteren Kind wurde bei der ersten Gesichtsfeldprüfung im Alter von 8,3 Jahren ein Gesichtsfelddefekt vermutet. Dieser Befund liess sich jedoch bei einer Nachkontrolle im Alter von 10 Jahren nicht mehr reproduzieren und kam vermutlich durch eine verminderte Kooperation bei der Erstuntersuchung zustande. Als erheblicher Bias beider Studien ist anzumerken, dass nur eine Minorität der im Säuglingsalter behandelten Kinder einer zuverlässigen Gesichtsfeld-Untersuchung unterzogen werden können.

Prospektive internationale multizentrische Studie

Die aktuelle Datenlage lässt vermuten, dass im jüngeren Alter, möglicherweise bedingt durch eine retinale Plastizität, das Risiko für eine VFC geringer ist als im Schulkind- oder Erwachsenenalter. Die Patientenzahl ist aber für eine definitive Aussage und daraus resultierende Therapieempfehlungen zu gering. Es wurde deshalb eine internationale multizentrische Studie unter der Leitung von R. Riikonen (Finnland) initiiert.

In dieser Studie sollen folgende Fragen geklärt werden:

1. Gibt es konzentrische Gesichtsfelddefekte bei Therapie mit Vigabatrin im Säuglingsalter?
2. Wenn ja, gibt es eine Korrelation zur Behandlungsdauer, der kumulativen Dosis oder dem Alter, in dem die Therapie erfolgte?
3. Wie ist der Schweregrad der Gesichtsfelddefekte (leicht, mittelgradig, schwer)

In die Studie können Kinder ab dem Alter von 8 - 9 Jahren eingeschlossen werden, die innerhalb der ersten 2 Lebensjahre mit Vigabatrin behandelt wurden, und die bei einer umfassenden ophthalmologischen Untersuchung einschliesslich einer Gesichtsfelduntersuchung (Goldmann-Perimetrie oder Humphrey-Perimetrie)

kooperieren können. Erfasst werden sollten alle Kinder, auch diejenigen, die nach einem Kurzzeit-Protokoll mit einer Behandlungsdauer von 1 - 3 Monaten therapiert wurden.

Die Untersuchung ist als offene Studie konzipiert. Ein zeitlicher Schlusspunkt zum Einschluss von Patienten wurde noch nicht festgesetzt.

Studienprotokolle sind erhältlich bei:
raili.riikonen@kolumbus.fi
gabriele.wohrlab@kispi.uzh.ch

Korrespondenzadresse:
Dr. med. Gabriele Wohrlab
Neurophysiologische Abteilung
Universitäts-Kinderspital
Steinwiesstrasse 75
CH 8032 Zürich
Tel. 041 44 266 75 92
Fax 041 44 266 75 61
gabriele.wohrlab@kispi.uzh.ch

Kommentar

Die Kenntnis, ob die Therapie mit VGB im Säuglingsalter das Risiko irreversibler Gesichtsfelddefekte verursacht, ist bedeutsam für die Therapieentscheidung in der Behandlung des West-Syndroms. Vigabatrin ist gut steuerbar und abgesehen von möglichen VFC nebenwirkungsarm. Die Ergebnisse der Studie ermöglichen eine bessere Abschätzung der Risiko-Nutzen-Relation beim Einsatz von VGB. Sie können zu Therapiemodifikationen bezüglich der Dosierung in den Tages- und kumulativen Dosen und der Behandlungsdauer führen. Bereits die vorläufigen haben, obwohl bezüglich einer Dosisabhängigkeit der VFC widersprüchliche Ergebnisse vorliegen [2], bei Kindern, die nicht nach dem IKISS-Protokoll (siehe Beitrag Prof. Schmitt, Zürich) therapiert wurden, zu einer Verkürzung der Therapiedauer auf 3 - 6 Monate geführt.

Referenzen

1. Krauss GL. Evaluating risks for vigabatrin treatment. *Epilepsy Currents* 2009; 9: 125-129
2. Vanhatalo S, Nousiainen I, Eriksson K et al. Visual field constriction in 91 Finnish children treated with vigabatrin. *Epilepsia* 2002; 43: 748-756
3. Leitlinien zur Therapie der BNS-Epilepsie. Deutschsprachige Gesellschaft für Neuropädiatrie, 2009. www.neuropaediatry.com/fileadmin/use
4. Vigeveno F, Cilio MR. Vigabatrin versus ACTH as first-line treatment for infantile spasms: a randomized, prospective study. *Epilepsia* 1997; 38: 1270-1274
5. Aicardi J, Sabril IS Investigator and Peer review Groups, Mumford JP et al. Vigabatrin as initial therapy for infantile spasms: a European retrospective survey. *Epilepsia* 1996; 37: 638-642
6. Chiron C, Dumas C, Jambaquè I et al. Randomized trial comparing vigabatrin and hydrocortisone in infantile spasms due to tuberous sclerosis. *Epilepsy research* 1997; 26: 389-395
7. Gaily E, Jonsson H, Lappi M. Visual fields at school-age in children treated with vigabatrin in infancy. *Epilepsia* 2009; 50: 206-216
8. Wohrlab G, Leiba H, Kästle R et al. Vigabatrin therapy in infantile spasms: solving one problem and inducing another? *Epilepsia* 2009; 50: 2006-2008