

Zusammenfassung

ICISS ist eine multizentrische, randomisierte Studie zur Therapie der BNS-Epilepsie (einschliesslich West-Syndrom). An dieser Studie nehmen Zentren in Europa (Grossbritannien, Schweiz, Deutschland), Australien, Neuseeland und möglicherweise auch noch weiterer Staaten teil. ICISS vergleicht eine Monotherapie mit Steroiden (ACTH Depot oder Prednisolon) mit einer Kombinationsbehandlung von Steroiden und Vigabatrin. In der Schweiz nehmen bislang die Universitätskinderkliniken Basel, Bern und Zürich an der Studie teil.

Epileptologie 2011; 28: 72 – 74

Schlüsselwörter: BNS-Epilepsie, West Syndrom, Vigabatrin, ACTH Depot, Prednisolon

International Collaborative Infantile Spasms Study (ICISS)

ICISS is a multicentre randomised parallel group trial investigating the medical treatment of Infantile Spasms (including West syndrome). It involves centres in Europe (United Kingdom, Switzerland, Germany), Australia and New Zealand and possibly elsewhere. ICISS compares hormonal treatment (either tetracosactide depot or prednisolone) and vigabatrin given together (combined treatment) to hormonal treatment alone. In Switzerland children's hospitals in Basel, Berne and Zurich are involved.

Keywords: infantile spasms, West syndrome, vigabatrin, tetracosactide depot, prednisolone

Etude collaborative internationale sur le traitement des spasmes infantiles

ICISS est une étude multicentre randomisée portant sur le traitement des spasmes infantiles (y compris le syndrome de West). Y participent des centres en Europe (Grande-Bretagne, Suisse, Allemagne), en Australie, en Nouvelle-Zélande et peut-être dans d'autres pays encore. ICISS compare une monothérapie aux stéroïdes (ACTH dépôt ou prednisolon) avec un traitement combinant stéroïdes et vigabatrin. En Suisse, ce sont les cli-

Bernhard Schmitt,
Abteilung für Klinische Neurophysiologie und Epilepsie, Universitäts-Kinderklinik Zürich

niques universitaires de Bâle, Berne et Zurich qui participent actuellement à cette étude.

Mots clés : spasmes infantiles, syndrome de West, vigabatrin, ACTH dépôt, prednisolon

Einleitung

ICISS ist eine von Grossbritannien ausgehende, weltweite Therapiestudie zur Behandlung der Blitz-Nick-Salaam (BNS)-Epilepsie <http://www.bath.ac.uk/health/research/iciss/>. Neben England nehmen bislang die Schweiz, Australien, Neuseeland und seit wenigen Wochen auch Deutschland teil. Die Studienorganisation liegt in England (Sponsor: The Royal United Hospital Bath NHS Trust, UK, Chief Investigator: Prof. Dr. John P. Osborne). Für die Schweiz liegt die Studienverantwortlichkeit bei Prof. Dr. B. Schmitt in Zürich. Teilnehmende Zentren sind die Kinderkliniken in Basel (Dr. A. Datta), Bern (Dr. S. Strozzi) und Zürich, vorgesehen sind weiterhin Genf (Dr. Ch. Korff) und Aarau (Dr. A. Capone).

Um welche Patienten geht es?

Die BNS-Epilepsie tritt vorwiegend im 1. Lebensjahr auf. Die betroffenen Kinder zeigen im weiteren Verlauf häufig eine gestörte kognitive Entwicklung und andere schwer behandelbare Epilepsieformen. Die Ursache für die gestörte Entwicklung liegt in den meisten Fällen in der Grundkrankheit. Aber auch die Epilepsie selbst scheint hierzu beizutragen. Es gibt Hinweise, dass eine rasche Anfallsbeherrschung den Entwicklungs-Outcome der betroffenen Kinder verbessern kann.

Was wissen wir über die Therapie?

Zur Behandlung der BNS-Epilepsie gibt es unzählige, meist an kleinen Kollektiven untersuchte, therapeutische Ansätze. Gemäss der deutschen S3-Leitlinie zur Behandlung der BNS-Epilepsie <http://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/022-022.html> kann aber lediglich oralen Steroiden, ACTH und Vigabatrin eine nachgewiesene Wirkung zugeschrieben werden. Zur Therapie mit Steroiden und mit Vigabatrin gibt es unterschiedliche

Therapiekonzepte, die sich bezüglich Dosierungen und Therapiedauer zum Teil sehr stark unterscheiden. Eine vorausgehende, nur in England durchgeführte Studie an 107 Kindern mit BNS-Epilepsie (UKISS) konnte zeigen, dass Hormone (ACTH oder Prednisolon) wirksamer sind als Vigabatrin [1]. Auch zeigten hormonbehandelte Kinder, bei denen keine Ursache der BNS-Epilepsie nachgewiesen werden konnte (früher kryptogen oder idiopathisch), einen besseren kognitiven Outcome im Alter von 14 Monaten und 4 Jahren als vergleichbare Kinder, die nur mit Vigabatrin behandelt wurden [2, 3]. In der Studie kam ein sehr kurzes Therapieregime (4 Wochen Hormone oder 3 Monate Vigabatrin) zur Anwendung. Die Erkenntnisse aus der Studie haben in vielen Ländern (so auch bei uns in Zürich) zu einer Änderung der Therapie geführt.

Die Folgestudie ICISS soll nun auf internationaler Ebene zu einer weiteren Verbesserung der Therapie führen. ICISS ist dabei aber nur der Anfang. Schon jetzt sind Folgestudien für eine sinnvolle Stratifizierung der Therapie in Planung.

Studiendesign

Die Studie ist multizentrisch, randomisiert und kontrolliert. Sie wird über 5 Jahre 410 Kinder aus Europa, Australien und Neuseeland einschliessen. Das Studienzentrum ist in Bath (Grossbritannien). Es verfügt über eine Infrastruktur und über grosse Erfahrungen zur Durchführung multizentrischer Studien bei BNS-Epilepsie [1].

Die Kinder werden entweder nur mit Hormonen oder mit Hormonen in Kombination mit Vigabatrin (Sabril®) behandelt. Die Hormontherapie erfolgt entweder oral mit Prednisolon (Spiricort®) oder intramuskulär mit Tetracosactid (Synacthen-Depot®). Soweit die Eltern zustimmen, wird auch die Hormontherapie (Tetracosactid oder Prednisolon) über ein randomisiertes Verfahren ausgewählt.

Die Studie prüft 2 Wirkungen ("Primary-Outcome"): Die Beendigung der BNS-Anfälle und die Entwicklung im Alter von 18 Monaten. Soweit möglich, werden die Kinder im Alter von 3 ½ Jahren nochmals für die Beurteilung der Entwicklung kontaktiert.

Die Studienmedikamente werden über 2 Wochen verabreicht. Wenn die Medikamente bis zum 14. Tag nicht ansprechen, kommen andere Medikamente zur Anwendung. Diese gehören dann aber nicht mehr zur Studie. Bei allen Kindern, die auf die Therapie ansprechen, wird die Hormontherapie schrittweise mit Prednisolon über 15 Tage beendet. Kinder mit kombinierter Vigabatrintherapie erhalten Vigabatrin für insgesamt 3 Monate, bevor auch dieses schrittweise über einen weiteren Monat beendet wird.

Folgende Fragen sollen mit der Studie beantwortet werden

1. Ist bei BNS-Epilepsie die Wirkung der Kombination von Hormon- und Vigabatrintherapie der alleinigen Hormontherapie überlegen?
2. Ist der Entwicklungs-Outcome im Alter von 18 Monaten nach kombinierter Hormon- und Vigabatrintherapie besser als nach alleiniger Hormontherapie?
3. Gibt es Unterschiede zwischen Prednisolon und Tetracosactid bezüglich Wirkung und Outcome?

Kontrollen und Untersuchungen

Die im Kinderspital Zürich üblicherweise praktizierten Kontrollen und Untersuchungen bei BNS-Epilepsie sind sehr viel umfangreicher, als es die Studie erfordert. In der Studie sind Untersuchungen durch den Studienarzt nach 15, 43 und 90 Tagen erforderlich. Danach ist bis zum 18. Lebensmonat alle 3 Monate ein telefonischer Kontakt mit den Eltern vorgesehen. EEG-Ableitungen sind vor Eintritt in die Studie und nach 14 und nach 42 Tagen erforderlich. Weiterhin fordert die Studie ein MRI oder CT des Schädels. Mit 18 Monaten und ggf. noch einmal mit 3 ½ Jahren erfolgt eine telefonische Beurteilung der Entwicklung mittels einer ins Deutsche übersetzten Version der „Vineland Adaptive Behaviour Scales“ (VABS). Die Studie führt zu keiner zusätzlichen Belastung für Eltern und Kind.

Was ist bisher geschehen?

Auch wenn die Hauptarbeit in der Studienzentrale in Bath geleistet wurde und wird, war und ist der Aufwand für die Initialisierung der Studie in der Schweiz erheblich. Zunächst mussten alle patientenrelevanten Dokumente einschliesslich VABS ins Deutsche und ins Französische übersetzt werden. Hierbei waren schweizerische Besonderheiten zu berücksichtigen. Die zweite wichtige Aufgabe war es, Studienzentren für die Teilnahme zu gewinnen. Die BNS-Epilepsie ist selten und die meisten Zentren haben nicht mehr als 1-3 neue BNS-Patienten pro Jahr. Es war deshalb sehr verständlich, dass viele neuropädiatrische Kollegen den hohen administrativen Aufwand für eine so kleine Patientenzahl gescheut haben. Basel, Bern und Genf haben aber sehr früh ihre Bereitschaft zur Teilnahme signalisiert, und andere Kliniken haben zugesagt, ihre Kinder zur Therapie in die entsprechenden Zentren zu schicken. Eine weitere schwierige Hürde stellten die Ethik-Kommissionen dar. Hauptdiskussionspunkt war – und ist es immer noch – die Elterninformation. Bei der Übersetzung haben wir uns in Inhalt und Umfang eng an die englische Vorgabe gehalten. Die Vorgabe war aber der einen Ethik-Kommission zu lang und der anderen in dem einen oder anderen Punkt zu wenig ausführlich.

Bis auf Genf konnten wir jedoch alle Vorstellungen erfüllen. Die Notifikation bei Swissmedic verlief überraschend glatt. Die nicht unerheblichen Kosten (Ethik-Kommission, Notifikation, Versicherung) haben wir aus eigenen Forschungsmitteln bestritten, da uns für diese Studie keine finanziellen Ressourcen zur Verfügung stehen. Im Dezember 2008 konnte die Studie in Zürich und im Frühjahr 2010 in Bern und Basel starten. Bis Sommer 2010 haben wir in Zürich 5 Kinder in die Studie aufgenommen. Es zeigte sich, dass ca. 50 % der Eltern bereit waren, an der Studie teilzunehmen. Dies entspricht weitgehend den Zahlen der früheren UKISS-Studie.

Im Juni 2010 erfolgte eine Inspektion durch Swissmedic. Obwohl sich gegenüber der Notifikation im Sommer 2008 auf unserer Seite nichts geändert hat, waren die Anforderungen an „Good Clinical Practice“ (GCP) von Swissmedic deutlich erhöht worden, was einige Auswirkungen auf die Fortführung der Studie hatte. So ist mittlerweile in der Schweiz vor Studienteilnahme ein ausführliches GCP-Training erforderlich, was wir in Zürich 2010 umsetzen konnten und in Basel und Bern in den nächsten Monaten erfolgen wird. Wir hoffen, dass die Studie ab Sommer 2011 wieder in allen Zentren laufen kann und wir in der Folge auch die beiden Kliniken Aarau und Genf in die Studie einschliessen können.

Persönliche Anmerkung

Die Durchführung der Studie hat uns gezeigt, dass „Investigator Initiated Trails“, also Studien, die nicht von der Pharmaindustrie gesponsert werden, heute praktisch kaum mehr durchführbar sind oder nur, wenn grosse personelle und finanzielle Mittel zur Verfügung stehen. Dies gilt auch für internationale multi-zentrische „Investigator Initiated Trails“, die in anderen europäischen Ländern schon etabliert sind. Es ist kaum vorstellbar, dass wir zukünftig an internationalen Therapiestudien zu seltenen Epilepsien und Krankheiten wie zum Beispiel Dravet-Syndrom, „malignant migrating seizures“ oder BNS-Epilepsie unter diesen Bedingungen teilnehmen können. Die Pharmaindustrie hat an diesen seltenen Erkrankungen kein Interesse, und alleine der administrative Aufwand ist für einen praktizierenden Kliniker kaum noch zu schaffen.“ Good Clinical Practice“ ist eine sehr wichtige und zwingend notwendige Rahmenbedingung für Therapiestudien. Wenn aber der administrative Aufwand und eine strenge Interpretation von „Good Clinical Practice“ verhindern, dass wir unsere „daily bad clinical practice“ (verursacht durch Unwissen) zementieren, kann das nicht im Sinne der Patienten sein. Es wird eine politische Aufgabe sein, Lösungen zu finden, die eine realisierbare, an GCP orientierte Therapieforschung auch für kleine Patientengruppen ermöglichen.

Referenzen

1. Lux AL, Edwards SW, Hancock E et al. The United Kingdom Infantile Spasms Study comparing vigabatrin with prednisolone or tetracosactide at 14 days: a multicentre, randomised controlled trial. *Lancet*. 2004; 364: 1773-1778
2. Lux AL, Edwards SW, Hancock E et al. The United Kingdom Infantile Spasms Study (UKISS) comparing hormone treatment with vigabatrin on developmental and epilepsy outcomes to age 14 months: a multicentre randomised trial. *Lancet Neurol* 2005; 4: 712-717
3. Darke K, Edwards SW, Hancock E et al. Developmental and epilepsy outcomes at age 4 years in the UKISS trial comparing hormonal treatments to vigabatrin for infantile spasms: a multi-centre randomised trial. *Arch Dis Child* 2010; 95: 382-386

Korrespondenzadresse:

Prof. Dr. Bernhard Schmitt

Abteilung für Klinische Neurophysiologie und Epilepsie

Universitäts-Kinderklinik Zürich

Steinwiesstrasse 75

CH 8032 Zürich

Tel. 041 44 266 7592

Fax. 041 44 266 7165

bernhard.schmitt@kispi.uzh.ch