

Progressieve myoclonus epilepsie: target voor *precision treatment*?

De medicamenteuze behandeling van progressieve myoclonus epilepsie is van belang omdat aanvallen een belangrijke invloed hebben op de kwaliteit van leven. Helaas is de epilepsie vaak medicatie-resistent en wordt de prognose van de aandoeningen niet beïnvloed door een anti-aanvalsbehandeling. Hier worden de mogelijkheden besproken voor behandeling die is gericht op de onderliggende genetische en metabole oorzaken.

In deel 1 van dit tweeluik (zie bladzijde 32 van dit nummer) over de diagnostiek van progressieve myoclonus epilepsie (PME) is te lezen dat bij veel aandoeningen de genetische achtergronden en metabole gevolgen hiervan voor een groot deel opgehelderd zijn. Dit schept verwachtingen over de mogelijkheid om de defecten te corrigeren en zodoende de prognose te beïnvloeden. Hierbij valt te denken aan suppletie van enzymtekorten, aan het remmen van processen die leiden tot een overmatige stapeling van metabolieten, of aan het toedienen van producten die de gestapelde metabolieten kunnen afbreken. In deze bijdrage worden achtervolgens de symptomatische behandeling met anti-epileptica, de medicatie gericht op de onderliggende aandoening en de behandelingen die rechtstreeks in het celmetabolisme ingrijpen besproken.

Voorkeurs-anti-epileptica

In het algemeen worden valproaat en levetiracetam beschouwd als middelen van eerste keuze bij PME (Holmes, 2020). Deze middelen hebben zowel effect tegen de tonisch-clonische aanvallen als tegen de (epileptische) myoclonieën. Daarnaast zijn anti-epileptische effecten te verwachten van topiramaat, zonisamide, brivaracetam en eventueel fenobarbital. Perampanel bleek werkzaam op de aanvallen bij de ziekte van Lafora (Goldsmith, 2016): Bij vier van de tien onderzochte patiënten was er 74% afname in aanvallen en bij zeven een objectieve afname in myoclonus. Een gunstig resultaat van perampanel werd ook gezien bij twaalf patiënten met de ziekte van Unverricht-Lundborg (Crespel, 2017), waarbij de tonisch-clonische aanvallen onder controle kwamen en de myoclonieën afnamen. Bijwerkingen in stemming en gedrag werden bij zes van de twaalf patiënten benoemd en leidde voor drie patiënten tot beëindiging van de behandeling met perampanel.

Clonazepam, clobazam en ethosuximide worden soms ingezet om de myoclonieën te behandelen. Het effect valt vaak tegen, zeker als hersenstam myoclonieën of actie-myoclonieën het beeld domineren.

Anti-epileptica met een contra-indicatie

Van enkele anti-epileptica is bekend dat ze een negatief (aggraverend) effect kunnen hebben en vooral de myoclonieën nadelig beïnvloeden. Daarom spelen ze geen rol bij de behandeling van PME. Het gaat om carbamazepine, fenytoïne, gabapentine, pregabaline en vigabatrine. Van lacosamide en lamotrigine bestaan zowel meldingen over een positief als over een negatief effect bij de behandeling van myoclonus epilepsie.

In de jaren na de introductie van fenytoïne, in 1939, was dit middel eerste keuze bij veel vormen van epilepsie. In een zeer vroeg farmacogenetisch onderzoek werd aanemelijk gemaakt dat fenytoïne een neurotoxisch effect heeft bij de ziekte van Unverricht-Lundborg (Eldridge, 1983). De levensverwachting bij de ziekte van Unverricht-Lundborg was in enkele decennia afgenomen van 50 naar 24 jaar sinds de introductie van fenytoïne. Er was sprake van een duidelijke dementering, zodat het onderscheid met de ziekte van Lafora op klinische gronden niet mogelijk was. In dezelfde studie werd aangegeven dat deze effecten verbeterden na de introductie van valproaat. Maar valproaat is toxisch voor het mitochondrion (Finsterer, 2017), door een negatieve invloed op diverse onderdelen van de mitochondriale stofwisseling (Complex I en Complex IV; bèta-oxidatie, co-enzym A en carnitine). Er is kans op irreversibele schade bij een behandeling met valproaat bij patiënten met een PME als deze het gevolg is van een mitochondriale aandoening.

Nieuwe medicamenteuze behandelingen

Naarmate meer bekend wordt over de genetische en metabole achtergronden van PME worden er gerichte behandelingen ontwikkeld. Door de kleine aantallen is het echter erg moeilijk om de effectiviteit van een behandeling aan te tonen. Bij het Dravet syndroom, met een ongeveer tienmaal hogere prevalentie dan PME, was het mogelijk om enkele baanbrekende *randomized clinical trials* (RCT) te doen. Op deze manier kon de effectiviteit van

stiripentol, cannabidiol en fenfluramine bij het Dravet syndroom worden aangetoond. Bij PME zijn slechts twee RCT's verricht.

Randomized clinical trials

Brivaracetam werd onderzocht bij de ziekte van Unverricht-Lundborg in twee vrijwel identieke studies in Amerika en Europa (Kälviäinen, 2016). De patiënten werden 1:1:1 gerandomiseerd voor een proefbehandeling van twaalf weken over placebo, en een lage (50 mg/dg) of hoge dosis (150 mg/dg) brivaracetam. Primair meetpunt was het effect op de actiemyoclonus, gemeten met de Unified Myoclonus Rating Scale (UMRS). In totaal werden in beide studies 106 patiënten geïncludeerd, waarvan 101 de studieperiode afmaakten. Er werd geen effect van brivaracetam gemeten. Dit zou het gevolg kunnen zijn van de ongevoeligheid van de UMRs, het te ver gevorderde stadium van de ziekte bij de deelnemers, of de co-medicatie. Brivaracetam werd goed verdragen.

Medicatie gericht op onderliggende aandoening

Methformine remt de glycogeen synthese, ook cerebraal en zou daardoor de progressie van ziekte van Lafora kunnen afremmen (Bisully, 2019). In een studie bij twaalf patiënten met een voortgeschreden ziekte van Lafora was er een effect voor drie patiënten, waarvan voor twee een effect *passagère*. De auteurs vermoeden dat de behandeling in een te laat stadium is ingezet.

Wellicht kan oxidatieve stress het grote verschil verklaren tussen de Mediterrane en Baltische variant van de ziekte van Unverricht-Lundborg. Het gunstige verloop bij de eerste vorm zou mogelijk berusten op het Mediterrane dieet, dat rijk is aan anti-oxidatieve bestanddelen. In een kleine *case-serie* met N-acetylcysteïne als antioxidant werden gematigd positieve resultaten bereikt (Hurd, 1996). Er was een afname van de myoclonus en normaliseren van de somatosensorische respons. De onderzoekslijn heeft echter geen vervolg gekregen.

Ingrijpen in het cel metabolisme

Als illustratie van de potentie van een op het celmetabolisme gerichte behandeling in de neurologie kunnen de resultaten genoemd worden van nusinersen (Spinraza®), dat sinds 2016 beschikbaar is voor de behandeling van spinale musculaire atrofie type 1 (SMA-1). Elke vier maanden wordt dit specifieke antisense oligonucleotide aan de aangedane kinderen toegediend via een intrathecaal reservoir. Nusinersen activeert een inactief RNA in de neuronen, waardoor een eiwit aangemaakt kan worden dat essentieel is voor de spierfunctie. Kinderen, die voorheen binnen enkele jaren overleden door een totale spierinsufficiëntie, lijken met deze behandeling vrijwel volledig te herstellen. Ze hebben een veel betere levensverwachting.

Voor de duidelijkheid: dit is geen gentherapie, de genen blijven onveranderd. De behandeling grijpt in op het niveau van de eiwitstofwisseling.

Voorbeelden

Er zijn een aantal ontwikkelingen bij de precision treatment van PME, maar deze hebben nog niet tot een commercieel product geleid. Het enzym tripeptidyl tranferase 1 (TTP1 of Cerliponase alfa) ontbreekt bij ceroid lipofuscinose type 2 (CLN2). In een *open label* studie werden 24 patiënten behandeld met intrathecale suppletie van recombinant cerliponase (Schulz et al., 2018). De psychomotorische achteruitgang kon worden vertraagd, maar niet stopgezet. Koorts, overgevoeligheid en infecties van het intrathecale *device* waren de belangrijkste bijwerkingen.

Een andere benadering is intracerebrale implantatie van TTP1 producerende stamcellen (Selden, 2013). In een *proof- of principle* studie kregen zes kinderen met LINCL of INCL via een stereotactische ingreep stamceltransplantaten intracerebraal ingebracht. Er was sprake van TTP1 productie in de cellen. Resultaten van de behandeling werden niet gerapporteerd, omdat de patiënten bij de studie al in een te ver gevorderd stadium van de ziekte waren.

Bij een patiënt met de ziekte van Unverricht Lundborg, berustend op een homozygote puntmutatie (c.66G>A) werd een *in vitro* onderzoek gedaan op fibroblasten, met een specifiek antisense oligonucleotide (Matos, 2018). De cystatine B productie die aanvankelijk afwezig was, kwam op gang in de fibroblasten. Ook dit is een belangwekkende stap op weg naar een *precision treatment*.

De ziekte van Lafora is een zeer ernstige en snel progressieve aandoening, gebaseerd op een mutatie in slechts één van de twee genen (Laforin of Malin). De verschijnselen openbaren zich op de tienerleeftijd; er is dus een veel langere preklinische periode dan bij SMA-1. Deze aandoening lijkt op het eerste gezicht een geschikte kandidaat voor *precision treatment*. De potentiële behandelstrategieën worden weergegeven in figuur 1 (Nitschke, 2018). Deze zijn zeer divers in benadering en in complexiteit, met vele wetenschappelijke, klinische en juridisch-ethische hordes die nog genomen moeten worden.

Het eerste is de toediening van het deficiënte gen middels een virus-vector, waarbij AAVg genoemd wordt, als vector die de bloed-hersenbarrière kan passeren en nauwelijks pathogene eigenschappen heeft. Er is een *trial* gaande met een intrathecaal toegediende AAV vector bij de ziekte van Batten.

Een tweede optie is de afbraak van Lafora lichaampjes door toedienen van specifieke enzymen (bijvoorbeeld α -amylase, dit heeft glycolytische eigenschappen en zou de Lafora lichaampjes kunnen degraderen).

Waarschijnlijk is een derde optie het meest kansrijk, namelijk een rem op de neuronale glycogeenproductie. Dit zou vermoedelijk leiden tot langzamere progressie of mogelijk zelfs herstel van functie bij patiënten met de ziekte van Lafora. In een muis model van ziekte van Lafora werd de vorming van Lafora lichaampjes voorkomen door een gedeeltelijke inactivering van glycogeen synthetase (GYS1). Echter een blokkade van meer dan 50% leidde tot ernstige complicaties (Nitschke 2018).

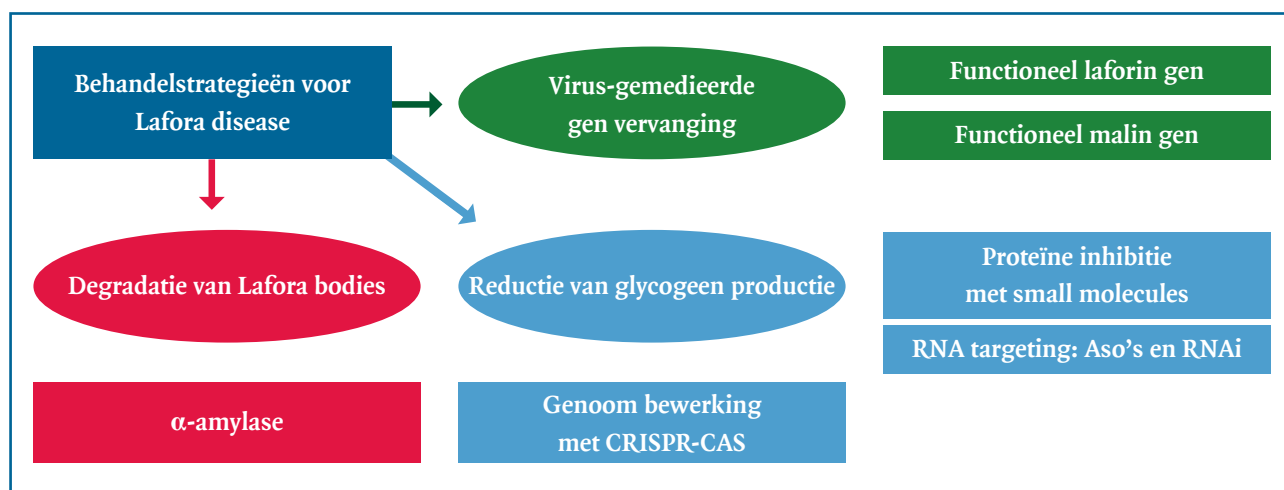
Discussie

De behandeling van PME met anti-epileptica is complex, omdat de epilepsie vaak onvoldoende reageert op medicatie. Nog sterker dan bij andere vormen van myoclonus epilepsie geldt dat er voor een groep middelen (met name met natrium-blokkerende eigenschappen) geen plaats is, omdat ze de myoclonieën kunnen versterken. Ten slotte geldt dat enkele anti-epileptica neurotoxisch kunnen zijn bij specifieke vormen van PME en daarom zeker vermeden moeten worden.

vergeleken worden volgens een strak protocol. Als dit onderzoek zeggingskracht wil hebben, dan zal het noodzakelijk zijn om de behandelingen van zoveel mogelijk patiënten te coördineren en de resultaten te aggregeren. Er zijn internationale initiatieven gestart met dit doel, onder andere het Europese EpiCARE (<https://epi-care.eu/>) vanuit Lyon en London.

De behandelingen die direct ingrijpen in het celmetabolisme zijn een belofte voor de toekomst. Op het moment zijn de behandelingen invasief, gaan gepaard met een serieuze kans op infecties of immunoreacties, en ze zijn extreem kostbaar. Vermoedelijk zal een enzymbehandeling bij CLN-2 binnen afzienbare tijd beschikbaar komen. Er is aanleiding om de remming van glycogeensynthese bij de ziekte van Lafora verder te onderzoeken.

Door middel van genetisch onderzoek kan in een vroeg stadium de diagnose worden bevestigd. Maar in de meeste gevallen zullen extra biomarkers nodig zijn om in een



Figuur 1 Behandelstrategieën: naast toedienen van het ontbrekende gen met behulp van virus-vector gen therapie, zou gericht suppleren van een Lafora-bodies afbrekend enzym (bijv. amylase) een optie zijn, of ingrijpen in de glycogeen synthese met kleine moleculen, RNA interferentie (RNAi) of Antisense Oligonucleotiden (ASO) (naar Nitschke, 2019).

De hoop voor de behandeling van PME is gevestigd op middelen die gericht zijn op de onderliggende aandoening. De bescheiden opsomming in het voorgaande is verre van volledig. Toch kunnen hieruit enkele lessen getrokken worden. Als resultaat van de immer toenemende kennis over de onderliggende genetische en metabole defecten worden steeds meer moleculen bekend met een potentieel therapeutisch effect bij een specifiek indicatie. Om te komen tot een zuivere beoordeling van deze kandidaat-behandelingen zullen grote inspanningen noodzakelijk zijn. Bij zeldzame aandoeningen als PME zal het alleen mogelijk zijn om de werking te beoordelen in N=1 studies. Daarbij is de patiënt zijn eigen controle, en moeten verschillende behandelingen elkaar opvolgen en onderling

vroeg stadium een voorspelling te kunnen doen over de ernst van het beeld, alvorens over te gaan tot meer invasieve behandelingen. PME is zeldzaam, het is belangrijk om de gespecialiseerde behandelingen zoveel mogelijk te concentreren om voldoende ervaring per centrum op te bouwen. Internationale samenwerking bij de evaluatie van de resultaten van de behandelingen is hierbij van groot belang.

Conclusie

Er is voldoende reden voor (gematigd) optimisme over de mogelijkheden van precision treatment van PME: Zowel bij de behandeling met kleine moleculen als bij therapieën die ingrijpen in het cel metabolisme zijn belangwekkende ontwikkelingen gaande.

Referenties

- Bisully F (2019) Treatment with methformin in twelve patients with Lafora disease. *Orphanet J Rare Diseases* 2019; 14: 149-54.
- Crespel A (2017) Perampanel in 12 patients with Unverricht-Lundborg disease. *Epilepsia* 2017, 58:543-7.
- Eldridge R (1983) 'Baltic' myoclonus epilepsy: hereditary disorder of childhood made worse by phenytoin. *The Lancet* 1983, 838-42.
- Finsterer J (2017) Management of epilepsy in MERRF syndrome. *Seizure* 2017; 50: 166-70.
- Goldsmith D (2016) Efficacy and tolerability of perampanel in ten patients with Lafora disease. *Epilepsy & Behavior* 2016; 62:132-5.
- Holmes G (2020) Drug treatment of Progressive myoclonic epilepsy. *Pediatric Drugs* 2020 22(2): 149-164.
- Hurd RW (1996) Treatment of four siblings with progressive myoclonus epilepsy of the Unverricht-Lundborg type with N-acetylcysteine. *Neurology* 1996;47(5): 1264-8.
- Kälviäinen R (2016) Brivaracetam in Unverricht-Lundborg disease (EPM1): Results from two randomized, double-blind, placebo-controlled trials. *Epilepsia* 2016, 57: 210-21.
- Matos L (2018) Correction of a splicing mutation affecting an Unverricht-Lundborg disease patient by antisense therapy. *Genes* 2018; 9: 455-63.
- Nitschke F (2018) Lafora disease- from pathogenesis to treatment strategies. *Nat Rev Neurol* 2018, 14: 606-17.
- Schulz A et al. (2018) Study of Intraventricular Cerliponans alfa for CLN2 disease. *NEJM* 2018; 378:1898-907
- Selden NR et al. (2013) Central Nervous system stem cell transplantation for children with neuronal ceroid lipofuscinosis. *J Neurosurg pediatrics* 2013; 643-52.



Epilepsiefonds

Subsidies voor epilepsieonderzoek startend in 2022

Het Epilepsiefonds wil wetenschappelijk onderzoek stimuleren en stelt daarom subsidies beschikbaar voor onderzoeksprojecten over epilepsie en de behandeling/bestrijding daarvan.

Uitgangspunt is dat de instelling waarbij de onderzoeker werkt een belangrijke inbreng heeft in het te subsidiëren onderzoek. De subsidie heeft in principe een aanvullend karakter. Belangrijke beoordelingscriteria zijn kwaliteit van het onderzoek en klinische en maatschappelijk relevantie. Projecten mogen in principe de duur van vier jaar niet overschrijden. Bij een combinatie van een specialistenopleiding en wetenschappelijk onderzoek behoort een langere duur van het project, binnen eenzelfde budget, tot de mogelijkheden.

Subsidieaanvragen voor onderzoeken die in 2022 beginnen kunnen bij het Epilepsiefonds worden ingediend tot en met **15 januari 2021**. In het voorjaar 2021 wordt uit de ontvangen subsidieaanvragen de eerste selectie gemaakt door de Wetenschappelijke Adviesraad van het Epilepsiefonds. In juni 2021 wordt een besloten hoorzitting gehouden. Subsidieaanvragers die door de eerste selectieronde heen zijn, kunnen voor deze hoorzitting worden uitgenodigd om hun onderzoeksvoorstel nader toe te lichten aan de Wetenschappelijke Adviesraad.

Een aanvraag indienen?

Subsidieaanvraagformulieren kunt u in najaar 2020 vinden op www.epilepsie.nl onder het kopje 'Onderzoek' en vervolgens 'Voor onderzoekers'. Daar kunt u ook alle informatie over het aanvragen van subsidie vinden.

Epilepsiefonds

Secretariaat Wetenschappelijke Adviesraad

Postbus 270

3990 GB HOUTEN

Telefoon: 030 63 440 63

E-mail: pennink@epilepsiefonds.nl