

Przełom w leczeniu padaczki



Przełom w leczeniu padaczki i jej powikłań u dzieci: zastosowanie terapii prewencyjnej opartej na biomarkerach molekularnych i EEG

Na padaczkę choruje ok. 1% populacji, a jej początek najczęściej przypada na dzieciństwo. U niemowląt choroba wiąże się z wysokim ryzykiem uszkodzenia niedojrzałego mózgu, prowadząc do niepełnosprawności intelektualnej i autyzmu. Tradycyjna diagnostyka, oparta na rozpoznaniu dopiero po wystąpieniu napadów, była zbyt późna, by zapobiec zaburzeniom neuropsychiatrycznym, mimo że proces chorobowy zaczyna się wcześniej.

Pracownicy Kliniki Neurologii i Epileptologii Instytutu „Pomnik - Centrum Zdrowia Dziecka” (IPCZD) jako pierwsi na świecie opracowali koncepcję i przeprowadzili badania nad leczeniem prewencyjnym padaczki uwarunkowanej genetycznie. Badania realizowano w **stwardnieniu guzowatym** chorobie występującej u 1 na 6000 osób i obarczonej 90% ryzykiem padaczki.

Zespół IPCZD wykorzystał EEG jako biomarker wczesnej epileptogenezy i stworzył skalę oceny nieprawidłowości pozwalającą przewidywać napady przed ich wystąpieniem. Pilotażowe badanie kliniczne z 2011 r. wykazało, że leczenie prewencyjne zmniejsza częstość i ciężkość napadów oraz ryzyko niepełnosprawności intelektualnej.

Kluczowym etapem działań naukowych było wieloośrodkowe badanie **EPISTOP** – pierwsze na świecie randomizowane badanie prewencji padaczki. Potwierdziło ono, że leczenie prewencyjne jest bezpieczne i skutecznie zmniejsza ciężkość i ryzyko padaczki u dzieci ze stwardnieniem guzowatym. Po raz pierwszy w warunkach klinicznych przeanalizowano laboratoryjne, elektrofizjologiczne i radiologiczne biomarkery epileptogenezy, dowodząc ich wartości prognostycznej. Konsorcjum EPISTOP, koordynowane przez IPCZD, obejmowało 9 ośrodków w Europie, USA i Australii.

Badania rozszerzono o identyfikację biomarkerów lekooporności i zaburzeń neuropsychiatrycznych. Wykazano, że wczesne nieprawidłowości w EEG przewidują opóźnienie rozwoju poznawczego, ruchowego oraz rozwoju mowy, a zwolnienie czynności podstawowej w pierwszym EEG wiąże się z ryzykiem wczesnej, lekoopornej padaczki.

Równolegle opracowano zestaw biomarkerów molekularnych na podstawie badań transkryptomicznych i proteomicznych, zweryfikowanych w modelach komórkowych z użyciem zaawansowanych algorytmów AI, co umożliwiło precyzyjną analizę danych i monitorowanie leczenia.

Udowodniono, że padaczka rozpoczyna się jeszcze przed pierwszym napadem i możliwe jest wczesne wykrycie dzieci wysokiego ryzyka. Zastosowanie prewencyjnego leczenia przeciwpadaczkowego redukuje częstość napadów, ryzyko lekooporności oraz stopień niepełnosprawności intelektualnej. W badaniu EPISTOP - 80% dzieci leczonych prewencyjnie rozwijało się prawidłowo, w porównaniu do zaledwie 20% w grupie leczonej po wystąpieniu napadów.

Wyniki badań IPCZD stały się podstawą europejskich wytycznych diagnostyki i terapii padaczki w stwardnieniu guzowatym pod auspicjami Europejskiego Towarzystwa Neurologów Dziecięcych. Obejmują one prewencyjny monitoring wszystkich noworodków i niemowląt ze stwardnieniem guzowatym za pomocą seryjnych wideo-EEG oraz stosowanie leczenia przeciwpadaczkowego wigabatryną w przypadku wystąpienia napadowych zmian padaczkowych w badaniu elektroencefalograficznym.

IPCZD, jako referencyjny ośrodek stwardnienia guzowatego i członek Europejskiej Sieci Referencyjnej ERN-EpiCARE, przyczynił się do globalnej zmiany paradygmatu, a prewencyjna terapia wigabatryną została włączona do protokołów leczenia padaczki w stwardnieniu guzowatym.

Metody predykcyjne opracowane w IPCZD stały się międzynarodowym kanonem wiedzy medycznej, stosowanym przez lekarzy w Europie, Ameryce Północnej, Azji i Australii.

Kontynuacją tych działań jest projekt VIRAP, realizowany obecnie w IPCZD.

Dzieci zmagające się z padaczką lekooporną i głęboką niepełnosprawnością, wymagają ogromnego zaangażowania rodziny w proces leczenia oraz stałej opieki. Badania (Puka, 2018) potwierdzają, że obniżona jakość życia rodziców dzieci z padaczką jest ściśle powiązana z lękiem, depresją oraz stanem zdrowia dziecka.

Zespół, pod kierownictwem prof. Katarzyny Kotulskiej-Józwiak i prof. Sergiusza Józwiaka angażuje się w działania podnoszące świadomość społeczną na temat padaczki, a także bierze udział w spotkaniach z rodzinami dzieci dotkniętych stwardnieniem guzowatym, stanowiąc dla nich wsparcie na poziomie merytorycznym i emocjonalnym.

Publikacje:

Kotulska, K., Kwiatkowski, D. J., Curatolo, P., Weschke, B., Riney, K., Jansen, F., Feucht, M., Krsek, P., Nabbout, R., Jansen, A. C., Wojdan, K., Sijko, K., Głowacka-Walas, J., Borkowska, J., Sadowski, K., Domańska-Pakieła, D., Moavero, R., Hertzberg, C., Hulshof, H., Scholl, T., Benova, B., Aronica, E., de Ridder, J., Lagae, L., & Jóźwiak, S. (2021). ***Prevention of epilepsy in infants with tuberous sclerosis complex in the EPISTOP trial.***

Annals of Neurology, 89(2), 304–314.

<https://doi.org/10.1002/ana.25956>

Specchio, N., Nabbout, R., Aronica, E., Auvin, S., Benvenuto, A., de Palma, L., Feucht, M., Jansen, F., Kotulska, K., Sarnat, H., Lagae, L., Jóźwiak, S., & Curatolo, P. (2023).

Updated clinical recommendations for the management of tuberous sclerosis complex associated epilepsy.

European Journal of Paediatric Neurology, 47, 25–34.

<https://doi.org/10.1016/j.ejpn.2023.08.005>



Zespół IPCZD biorący udział w badaniach nad padaczką:

- prof. dr hab. n. med. Katarzyna Kotulska-Jóźwiak;
- prof. dr hab. n. med. Sergiusz Jóźwiak;
- prof. dr hab. n. med. Elżbieta Jurkiewicz;
- prof. dr hab. n. med. Małgorzata Syczewska;
- prof. dr hab. n. med. Wanda Kawalec;
- dr hab. n. med. Dorota Dunin-Wąsowicz;
- dr n. med. Dorota Domańska Pakieła;
- dr n. med. Julita Borkowska;
- dr n. med. Tomasz Kmiec;
- dr n. med. Krzysztof Sadowski;