

Therapie der Blitz-Nick-Salaam Epilepsie (West-Syndrom)

Langfassung

Version 1.0

Januar 2009

HERAUSGEBER

- Gesellschaft für Neuropädiatrie
<http://www.neuropaediatric.com/>

BETEILIGTE GESELLSCHAFTEN UND VEREINIGUNGEN

- Arbeitsgemeinschaft Pädiatrische Endokrinologie
<http://www.paediatrische-endokrinologie.de>
- Deutsche Gesellschaft für Epileptologie
<http://www.dgfe.info/>
- Arbeitsgemeinschaft niedergelassener Neuropädiater
<http://www.ag-nnp.de/>
- Epilepsie Bundes-Elternverband e.V.
<http://www.epilepsie-elternverband.de/>

INVOLVIERTE GESELLSCHAFTEN IM RAHMEN DES PEER-REVIEWS

- Deutsche Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin
<http://www.dgkj.de/>

AUTOREN

Die genannten Autoren nehmen als offizielle Vertreter der genannten Fachgesellschaften am Entstehungsprozess teil.

Prof. Dr. med. Bernhard Schmitt (Koordination)
Gesellschaft für Neuropädiatrie

Prof. Dr. med. Angela Hübner *
Arbeitsgemeinschaft Pädiatrische Endokrinologie

PD Dr. med. Jörg Klepper *
Gesellschaft für Neuropädiatrie

Prof. Dr. med. Rudolf Korinthenberg *
Gesellschaft für Neuropädiatrie

Prof. Dr. med. Gerhard Kurlemann *
Gesellschaft für Neuropädiatrie

Prof. Dr. med. Dietz Rating *
Gesellschaft für Neuropädiatrie

Dr. med. Daniel Tibussek *
Gesellschaft für Neuropädiatrie

Dr. med. Gabriele Wohlrab *
Gesellschaft für Neuropädiatrie

Dr. med. Markus Wolff *
Gesellschaft für Neuropädiatrie

BETEILIGTE

Dr. med. Uli Bettendorf *
Arbeitsgemeinschaft niedergelassener Neuropädiater

Susanne Fey *
Epilepsie Bundes-Elternverband e.V.

Prof. Dr. med. Bernd A. Neubauer *
Deutsche Gesellschaft für Epileptologie

Monika Leigemann MSc
Ärztliches Zentrum für Qualität in der Medizin

Prof. Dr. Heymut Omran
Stellvertretender Leitlinien-Beauftragter der Gesellschaft für Neuropädiatrie

* Stimmberechtigte Vertreter der Fachgesellschaften

Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis	4
Abkürzungen	6
1. Einleitung	7
1.1. Präambel	7
1.2. Definition	7
1.3. Ziele	8
1.3.1 Zielgruppe	9
2. Methoden	9
2.1. Literatursuche	9
2.2. Evidenz und Empfehlungsgrad	9
2.3. Implementierung	11
2.4. Report über Entstehung der Leitlinie und über Konsensfindung	11
2.5. Verfahren zur Aktualisierung	11
2.6. Interessenkonflikte	12
3. Therapien	12
3.1. ACTH (R. Korinthenberg, B. Schmitt)	12
3.1.1. Wirksamkeit bei BNS-Epilepsie	12
3.1.2. Besondere Indikationen	13
3.1.3. ACTH-Formen	13
3.1.4. Dosierung	14
3.1.5. Therapiedauer	15
3.1.6. Zeitintervall BNS-Epilepsie - ACTH-Beginn	15
3.1.7. Kombination mit anderen Medikamenten	15
3.1.8. ACTH versus Corticosteroide	16
3.1.9. Auswirkung auf die mentale Entwicklung	16
3.1.10. Nebenwirkungen	17
3.1.11. Zusammenfassung und Wertung	18
3.2. Orale Corticosteroide (M. Wolff, D. Tibussek)	19
3.2.1. Wirksamkeit bei BNS-Epilepsie	19
3.2.2. Besondere Indikationen	20
3.2.3. Formen oraler Corticosteroide	20
3.2.4. Dosierung	20
3.2.5. Therapiedauer	21
3.2.6. Kombination mit anderen Medikamenten?	21
3.2.7. Auswirkung auf die mentale Entwicklung	21
3.2.8. Nebenwirkungen	21
3.2.9. Zusammenfassung und Wertung	23
3.3. Vigabatrin (G. Wohlrab, R. Korinthenberg)	23
3.3.1. Wirksamkeit bei BNS-Epilepsie	23
3.3.2. Besondere Indikationen	24
3.3.3. Dosierung	25
3.3.4. Therapiedauer	25
3.3.5. Nebenwirkungen	25
3.3.6. Zusammenfassung und Wertung	26
3.4. Sultiam (G. Kurlermann, D. Rating)	27
3.4.1. Zusammenfassung und Wertung	27
3.5. Sonstige Medikamente	27
3.5.1. Benzodiazepine (B. Schmitt)	27
3.5.2. Immunglobuline (B. Schmitt)	28
3.5.3. Zonisamide (B. Schmitt)	28

3.5.4. Levetiracetam (B. Schmitt).....	28
3.5.5. Topiramat (R. Korinthenberg).....	28
3.5.6. Pyridoxin (D. Rating).....	29
3.5.7. Valproat (D. Rating).....	30
3.5.8. Zusammenfassung und Wertung.....	31
3.6. Ketogene Diät (G. Wohlrab, J. Klepper).....	32
3.6.1. Wirksamkeit.....	32
3.6.2. Zusammenfassung und Wertung.....	32
3.7. Epilepsiechirurgie (B. Schmitt, D. Rating).....	32
3.7.1. Zusammenfassung und Wertung.....	33
3.8. Zusammenfassende Beurteilung.....	33
4. Empfohlenes Vorgehen.....	34
4.1 Therapieziele.....	34
4.2 Therapieeinleitung und Betreuung.....	34
4.3. Medikamente.....	36
4.3.1. Finanzielle Auswirkungen.....	41
4.4. Kontrollen.....	41
4.4.1. Verlaufskontrollen unter Therapie.....	41
4.4.2. Kontrollen und Maßnahmen unter ACTH und oralen Steroiden.....	41
4.4.3. Kontrollen unter Vigabatrin.....	42
4.4.4. Entwicklungskontrolle.....	42
5. Offene Fragen und zukünftige Entwicklungen.....	42
6. Literatur.....	43

Abkürzungen

BNS	Blitz-Nick-Salaam
EEG	Elektroenzephalographie
EK	Evidenzklasse
mg/kg	mg pro kg Körpergewicht pro Tag
mg/qm ²	mg pro qm ² Körperoberfläche pro Tag
RCT	randomised controlled trial, randomisierte kontrollierte Studie

1. Einleitung

1.1. Präambel

Die vorliegende Leitlinie bezieht sich ausschließlich auf die Therapie der akuten, neu aufgetretenen BNS-Epilepsie bzw. des West-Syndroms. Andere Anfallstypen, die vor, zeitgleich oder im Verlauf der BNS-Epilepsie auftreten, werden in der Leitlinie nicht berücksichtigt. Zur besseren Lesbarkeit wird in der Leitlinie vorwiegend die männliche Form verwendet, die entsprechenden Begriffe schließen die weibliche Form selbstverständlich ein.

1.2. Definition

In der vorliegenden Leitlinie werden die englischen Begriffe „epileptic spasms“ dem deutschen Begriff „epileptische Spasmen“ und „infantile spasms“ dem Begriff „BNS-Epilepsie“ oder „BNS-Anfälle“ gleichgesetzt. Der Begriff „epileptic spasms“ (epileptische Spasmen) bezieht sich nur auf den Anfallstyp, während „infantile spasms“ (BNS-Epilepsie) das Epilepsiesyndrom beschreibt.

Die Definitionen beziehen sich auf einen 2004 veröffentlichten Konsens (Lux and Osborne 2004). Danach versteht man unter BNS-Epilepsie (infantile spasms) serielle epileptische Spasmen mit symmetrischen oder asymmetrischen Beuge-, Streck- oder Beuge-Streckspasmen, die bei Kindern unter 2 Jahren auftreten. Gelegentlich können die Anfallssymptome sehr diskret sein (serielle tonische Anspannung einzelner Muskeln oder Muskelgruppen); sie sind dann oft nur im ictalen EEG als BNS-Anfälle zu identifizieren. Nicht serielle, einzelne Spasmen („infantile single spasm variant“) kommen vor, sollten aber nur dann als BNS-Anfälle bezeichnet werden, wenn das ictale oder interiktale EEG mit der Definition einer BNS-Epilepsie vereinbar ist.

Ein West-Syndrom liegt vor, wenn die BNS-Anfälle mit Hypsarrhythmie im EEG assoziiert sind. Die Entwicklungsverzögerung ist nicht mehr Definitionsbestandteil des West-Syndroms. Nicht zum West-Syndrom gehörende Varianten sind die „BNS-Epilepsie ohne Hypsarrhythmie“ oder „Hypsarrhythmie ohne BNS-Anfälle“. Da in der Literatur „infantile spasms“ und „West-Syndrom“ meist synonym verwendet werden, macht eine Unterscheidung in der Leitlinie keinen Sinn. Es wird der weiter gefasste Begriff der BNS-Epilepsie verwendet.

Die BNS-Epilepsie hat ein breites Spektrum möglicher Ursachen (Frost and Hrachovy 2003). Ätiologisch werden 3 Gruppen unterschieden (Lux and Osborne 2004):

- Idiopathisch: keine erkennbare Ursache, keine neurologischen Zeichen oder Symptome.
- Kryptogen (griechisch: verborgen): eine symptomatische Ätiologie wird vermutet, es finden sich aber keine strukturellen und biochemischen Ursachen. Anlass für eine solche

Vermutung können z.B. eine vorausgehende Entwicklungsverzögerung, neurologische Symptome oder frühere Anfälle sein.

- Symptomatisch: die Ursache der BNS-Epilepsie ist bekannt.

In der Literatur finden sich abweichende Definitionen für idiopathisch und kryptogen. Oft werden sie nicht differenziert und unter kryptogen zusammengefasst.

1.3. Ziele

Die BNS-Epilepsie ist eine Erkrankung mit erheblichen Auswirkungen auf die Entwicklung der betroffenen Kinder. Die Therapie erfolgt mit unterschiedlichen Medikamenten, deren Wirkungsnachweise hinsichtlich der methodischen Qualität auf unterschiedlichem Niveau liegen, z.T. widersprüchlich sind und über deren Nebenwirkungen große Unsicherheit besteht. Ziel der Leitlinie ist es, Therapieziele zu formulieren und die Wirkungsnachweise und Nebenwirkungen der verschiedenen Therapieoptionen darzulegen.

Ziel der Leitlinie ist es, Therapieziele zu formulieren und die Wirkungsnachweise und Nebenwirkungen der verschiedenen Therapieoptionen darzulegen. Der behandelnde Arzt / die behandelnde Ärztin soll damit in die Lage versetzt werden, die therapeutische Maßnahme auszuwählen, die am wahrscheinlichsten zu einem raschen und nachhaltigen Therapieerfolg führt und damit am ehesten die bestmögliche Entwicklung des Kindes erzielt.

Die Leitlinie bezieht sich auf die Therapie der BNS-Epilepsie („infantile spasms“) im oben definierten Sinne, unabhängig von ihrer jeweiligen Ätiologie. Für die Bewertung wurden folgende Aspekte beurteilt:

- Welche Rahmenbedingungen führen am wahrscheinlichsten zu einer erfolgreichen Therapie?
- Welche Therapie führt rasch zu einem nachhaltigen Sistieren der BNS-Anfälle und Verschwinden der Hypsarrhythmie?
- Welche Therapie hat die wenigsten Nebenwirkungen?
- Welche Therapie ist bei bestimmten ätiologischen Untergruppen der BNS-Epilepsie besonders gut wirksam?
- Unter welcher Therapie wird das beste neurologische und kognitive Ergebnis erzielt?
- Welche Qualitätsindikatoren ermöglichen die Beurteilung des Therapieerfolgs?

Das Erreichen der Zielvorgaben ist durch einen Mangel an prospektiven und randomisierten oder kontrollierten Studien beschränkt. Weitere Einschränkungen ergeben sich aus den oft ungenügend dargestellten Outcome-Variablen, den kleinen Patientenzahlen, der kurzen Nachbeobachtungszeit und der großen Variabilität von Dosierung und Behandlungsdauer innerhalb der geprüften Behandlungsregime (Mackay et al. 2004).

1.3.1 Zielgruppe

Zielgruppe der Leitlinie sind Neuropädiater, Kinderärzte und andere Ärzte sowie Angehörige und Personen- bzw. Interessengruppen, die Kinder mit BNS-Epilepsie betreuen.

2. Methoden

2.1. Literatursuche

Die Literatursuche (18.5.2007) in der Cochrane Datenbank und in PubMed (1966-Mai 2007) unter ("Spasms, Infantile"[Mesh]) OR "Blitz-Nick-Salaam") und den Limits "Humans", "English", "German" ergab 1.621 Literaturstellen. Darüber hinaus wurde Literatur berücksichtigt, die den Autoren bekannt war oder über Zitate zur Kenntnis kam. Eine Abfrage in der internationalen Datenbank für medizinische Leitlinien ergab keine Leitlinie zum Thema „BNS-Epilepsie“, „infantile spasms“ oder „West syndrome“. Nachträglich berücksichtigt wurde Levetiracetam mit einer Literatursuche in PubMed bis 19.09.2008. Diese Maßnahme erfolgte, nachdem Levetiracetam immer wieder im Zusammenhang mit BNS-Epilepsie diskutiert wurde und eine Stellungnahme der Arbeitsgruppe geboten erschien.

Für die Beurteilung der Therapie wurden Beiträge berücksichtigt, die folgende Kriterien erfüllten:

- Klare Diagnose infantile spasms, West-Syndrom oder BNS-Epilepsie
- Alter vorwiegend unter 2 Jahre
- Einschluss von mindestens 5 Kindern

Wesentliches Gewicht bei der Beurteilung bekamen die „Practice Parameter“ (Mackay et al. 2004) und das Cochrane Review „Treatment of infantile spasms“ (Hancock et al. 2002). Für die Therapie der weiteren Wahl wurden auch Substanzen berücksichtigt, die erst nach längerer Behandlungsdauer wirken (z.B. Valproat, ketogene Diät) oder vorwiegend nur zu einer Anfallsreduktion führen. Bei der Bewertung war zu berücksichtigen, dass die spontane Remissionsrate in der Literatur zwischen 2% (nach 1 Monat) und 25% (nach 12 Monaten) angegeben wird (Hrachovy et al. 1991; Appleton et al. 1999).

2.2. Evidenz und Empfehlungsgrad

Für die Bewertung der Literatur wurden nach den Vorschlägen des Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN) (<http://www.sign.ac.uk/pdf/sign50-2008.pdf>) 4 Evidenzklassen (EK) unterschieden:

1 ⁺⁺	Hochwertige Meta-Analysen, systematische Reviews von randomisierten, kontrollierten Studien (RCT) oder RCT mit einem sehr niedrigen Bias-Risiko.
1 ⁺	Gut durchgeführte Meta-Analysen, systematische Reviews von randomisierten, kontrollierten Studien (RCT) oder RCT mit einem niedrigen Bias-Risiko.

1 ⁻	Meta-Analysen, systematische Reviews von randomisierten, kontrollierten Studien (RCT) oder RCT mit einem hohen Bias-Risiko.
2 ⁺⁺	Hochwertige systematische Reviews von Fallkontroll- oder Kohortenstudien, hochwertige Fallkontroll- oder Kohortenstudien mit einem sehr niedrigen Risiko für Confounder-Effekt, Bias oder Zufall und mit der hohen Wahrscheinlichkeit für eine kausale Beziehung.
2 ⁺	Gut durchgeführte Fallkontroll- oder Kohortenstudien mit einem niedrigen Risiko für Confounder-Effekt, Bias oder Zufall und mit der mittleren Wahrscheinlichkeit für eine kausale Beziehung.
2 ⁻	Fallkontroll- oder Kohortenstudien mit einem hohen Risiko für Confounder-Effekt, Bias oder Zufall und mit einem signifikanten Risiko, dass die dargestellte Beziehung nicht kausal ist.
3	Nicht-analytische Studien, z. B. Einzelfallberichte, Fallserien.
4	Expertenmeinung.

Es ist der Expertengruppe bewusst, dass die Evidenzklasse (EK) einzelner Publikationen abweichend beurteilt werden kann. Begründete Einwände gegen die erfolgte Evidenzklassierung werden bei einer Überarbeitung der Leitlinie berücksichtigt.

Die Ableitung der Empfehlungen aus den Evidenzklassen folgte in aller Regel dem unten aufgeführten Schema. Ein weiterer Aspekt, der bei der Empfehlungsvergabe berücksichtigt wurde, war der bei Umsetzung der Empfehlung zu erwartende Nutzen der Maßnahme, bzw. das Ergebnis der Nutzen-/Risiko-Abwägung. Entsprechende Erläuterungen sind bei jeder Empfehlung aufgeführt.

Qualität der Evidenz	Empfehlungsformulierung	Symbolik
hoch in der Regel EK 1 ⁺⁺ und 1 ⁺ , in begründeten Fällen auch EK 2 ⁺⁺ oder 2 ⁺	Patienten sollen	↑↑
mittel in der Regel EK 2 ⁺⁺ und 2 ⁺ , in begründeten Ausnahmen auch EK 3 oder abgewertete EK 1 ⁺⁺ oder 1 ⁺	Patienten sollten	↑
schwach in der Regel EK 3, in begründeten Ausnahmefällen auch abgewertete EK 2 ⁺⁺ oder 2 ⁺	Patienten können	↔

2.3. Implementierung

Für die Implementierung der Leitlinie wurden folgende Maßnahmen ergriffen

- Veröffentlichung einer Kurzfassung über die AWMF (www.awmf.org)
- Veröffentlichung einer ausführlichen Fassung (einschließlich Tabellen) auf der Website der Gesellschaft für Neuropädiatrie (www.neuropaediatrie.com)
- Formulierung einer Elterninformation
- Erstellung einer Power-Point Präsentation zu Fortbildungszwecken

2.4. Report über Entstehung der Leitlinie und über Konsensfindung

- 2005: Zuteilung des Themas
- Mai 2006: Zusammenstellung der Arbeitsgruppe.
- Juni 2006 bis September 2006: Formalisiertes Verfahren zur Formulierung der Schlüsselfragen. Dies erfolgte in mehreren Schritten auf schriftlichem Wege.
- September 2006 bis Juni 2007: Festlegung der Verantwortlichen für die Bearbeitung der Schlüsselfragen. Schriftliche Ausarbeitung der Teilabschnitte. Erstellung einer ersten Leitlinie in Lang- und Kurzfassung.
- Juni 2007 bis Juni 2008 Diskussion der Leitlinienentwürfe auf schriftlichem Wege.
- Dezember 2007: Nach Workshop zum Thema Leitlinienerstellung erneute Überarbeitung der Leitlinie und Ausweitung der Expertengruppe.
- August 2008: formalisiertes Konsensusverfahren unter Leitung von Frau Dr. M. Lelgemann (AWMF) unter Einbeziehung aller involvierten medizinischen Gesellschaften und betroffener Elternvertreter.
- September 2008 bis Dezember 2008 Ausarbeitung und Abstimmung der verbleibenden offenen Fragen mit allen Teilnehmern der Konsensuskonferenz auf schriftlichem Wege.
- Januar 2009: Die Leitlinie wird allen involvierten Fachgesellschaften (DGKJ und andere) mit der Bitte um Kommentierung zugesandt werden. Dies wird während einer öffentlichen Konsultationsphase geschehen, während der die Leitlinie im Internet unter www.neuropaediatrie.com zur Kommentierung zur Verfügung steht.

2.5. Verfahren zur Aktualisierung

Die Gültigkeit der Leitlinie ist auf 5 Jahre festgelegt. Wegen des langwierigen Überarbeitungsprozesses wurden mit Veröffentlichung der Leitlinie die zukünftig für die Teilabschnitte verantwortlichen Experten bestimmt. Um die Aktualität der Leitlinie zu gewährleisten, wird in einer jährlichen Umfrage unter den Experten geklärt, ob dringende Gründe für eine vorzeitige Aktualisierung der Leitlinie vorliegen. Tritt ein solcher Fall ein, werden die überarbeiteten Abschnitte der Leitlinie in einem Addendum auf der Website der AWMF und der Gesellschaft für Neuropädiatrie publiziert.

2.6. Interessenkonflikte

R. Korinthenberg, G. Kurlemann, D. Rating und B. Schmitt sind Mitglieder des Königsteiner Arbeitskreises. Dieser Kreis wird von Desitin (Sultiam, Valproat) gesponsert. R. Korinthenberg und G. Kurlemann sind Mitglieder des Pädiatrischen Advisory Board von Janssen-Cilag. J. Klepper und B. Schmitt sind Mitglieder in einem Steering Committee der Fa. SHS (ketogene Diät). Die randomisierte Sultiam Studie (G. Kurlemann) wurde von Desitin und die retrospektive Topiramamat Studie (R. Korinthenberg) von Janssen-Cilag gesponsert. G. Kurlemann, D. Rating und B. Schmitt sind Mitglieder im Advisory Board Levetiracetam (UCB).

3. Therapien

3.1. ACTH (R. Korinthenberg, B. Schmitt)

Eine Wirkung des Hypophysenvorderlappenhormons ACTH bei BNS-Epilepsie wurde erstmals 1958 beschrieben (Sorel and Dusaucy-Bauloye 1958). Seither sind zahlreiche retrospektive, einige prospektive und wenige randomisierte Studien veröffentlicht worden. Zusätzlich wurde die Rolle von ACTH in einem „Practice Parameter“ (Mackay et al. 2004) und in einem Cochrane Review (Hancock et al. 2002) zur Behandlung der BNS-Epilepsie bewertet. Den folgenden Abschnitten liegen Daten aus 9 randomisierten (Hrachovy et al. 1983; Dreifuss et al. 1986; Hrachovy et al. 1994; Baram et al. 1996; Vigevano and Cilio 1997; Yamamoto et al. 1998; Yanagaki et al. 1999; Lux et al. 2004; Lux et al. 2005), 9 prospektiven unkontrollierten (Hrachovy et al. 1980; Lombroso 1983; Glaze et al. 1988; Snead et al. 1989; Bobele et al. 1993; Kusse et al. 1993; Heiskala et al. 1996; Takuma and Seki 1996; Oguni et al. 2006) und 17 retrospektiven Studien (Bower and Jeavons 1961; Riikonen and Donner 1980; Singer et al. 1980; Matsumoto et al. 1981; Lerman and Kivity 1982; Riikonen 1982; Snead et al. 1983; Fois et al. 1984; Ito et al. 1990; Riikonen and Simell 1990; Sher and Sheikh 1993; Cossette et al. 1999; Ito et al. 2002; Hamano et al. 2003; Kivity et al. 2004; Kondo et al. 2005; Hamano et al. 2006) zugrunde. Die randomisierten Studien verglichen offen ACTH mit oralen Corticosteroiden oder anderen Antiepileptika, eine Verblindung wurde nicht und ein Vergleich mit Placebo nur in einer Studie durchgeführt.

3.1.1. Wirksamkeit bei BNS-Epilepsie

In die randomisierten und prospektiven Studien (Hrachovy et al. 1980; Hrachovy et al. 1983; Snead et al. 1989; Hrachovy et al. 1994; Baram et al. 1996; Heiskala et al. 1996; Takuma and Seki 1996; Vigevano and Cilio 1997; Yamamoto et al. 1998; Yanagaki et al. 1999; Lux et al. 2004; Lux et al. 2005; Oguni et al. 2006) (EK1+/2+/2-) waren zwischen 5 und 50 Säuglinge mit BNS-Epilepsie eingeschlossen worden (Tabelle 1-2). Mit unterschiedlichen ACTH-Dosierungen wurden 42% bis 100% der Kinder anfallsfrei, in ebenfalls 42% bis 100% der Fälle verschwand die Hypsarrhythmie. Die Zeit bis zum Erfolg betrug, soweit angegeben,

im Mittel 1-2 Wochen. Die Beobachtungsdauer betrug 5 Monate bis 6 Jahre: 15% bis 50% der Patienten erfuhren nach Absetzen von ACTH einen Rückfall, wobei oft auch das Auftreten anderer Anfallsformen als Rückfall bewertet wurde. Die Studien von Lombroso (Lombroso 1983) und Dreifuss (Dreifuss et al. 1986) wurden für den Wirkungsaspekt ausgeschlossen, da erstere erst nach 10 Monaten beurteilt wurde und die zweite lediglich Zahlen für eine Reduktion der BNS-Anfälle um 75-100% angibt.

Die retrospektiven Studien (Bower and Jeavons 1961; Singer et al. 1980; Matsumoto et al. 1981; Lerman and Kivity 1982; Riikonen 1982; Snead et al. 1983; Ito et al. 1990; Riikonen and Simell 1990; Sher and Sheikh 1993; Cossette et al. 1999; Ito et al. 2002; Hamano et al. 2003; Kivity et al. 2004; Kondo et al. 2005; Hamano et al. 2006) (EK2-/3) (Tabelle 3) berichten über 14 bis 166 Patienten, die mit unterschiedlichen ACTH-Dosierungen behandelt worden waren. Die Dauer der Nachbeobachtung betrug 25-98 Monate. Anfallsfreiheit wurde bei 54% bis 100%, ein Verschwinden der Hypsarrhythmie bei 50% bis 100% der Kinder berichtet. Rückfälle traten bei 9% bis 62% der Patienten auf.

Zusammenfassend zeigt ACTH bei der BNS-Epilepsie eine gute Wirksamkeit, die aber durch eine hohe Rate von Rückfällen nach der notwendigen Beendigung der ACTH-Therapie relativiert wird.

3.1.2. Besondere Indikationen

Fast alle prospektiven und eine retrospektive Studie differenzierten nach kryptogener (idiopathische eingeschlossen) und symptomatischer BNS-Epilepsie, aber bei nur zweien war diese Stratifizierung schon bei Studieneinschluss vorgenommen worden (Tabelle 1-3). In den prospektiven Studien lag die Rate anfallsfreier Kinder in der kryptogenen Gruppe meist um 10-25% höher als in der symptomatischen (Kusse et al. 1993; Hrachovy et al. 1994; Vigevano and Cilio 1997; Yanagaki et al. 1999). In der retrospektiven Studie wurden 80% der kryptogenen und 59% der symptomatischen Fälle, sowie 73% von 22 Kindern mit Tuberöse Sklerose Komplex anfallsfrei (Riikonen and Simell 1990). Die Rezidivrate betrug 30%, 31% und 62%. Innerhalb der symptomatischen Gruppe fand sich kein unterschiedlicher Outcome zwischen verschiedenen Ätiologien (Hamano et al. 2003; Hamano et al. 2006).

3.1.3. ACTH-Formen

Zur Anwendung kommen natürliches (Acethropran^R) und synthetisches ACTH (Synacthen^R), entweder in einfacher oder in Depotform (Depot-Acethropran^R, Synacthen^R Depot).

Synthetisches ACTH hat eine längere Halbwertszeit als natürliches und damit bei gleicher Einzeldosis eine stärkere Wirkung. In Deutschland und der Schweiz stehen nur synthetisches ACTH und synthetisches Depot-ACTH zur Verfügung. Synthetisches Depot-ACTH hat eine Wirkung von 24-32 Stunden, synthetisches ACTH nur 1-2 Stunden (Arzneimittel Kompendium Schweiz 2006). Die meisten Studien verwenden eine Depotform

des natürlichen oder des synthetischen ACTH, in anderen Studien finden sich diesbezüglich keine Angaben. In japanischen Studien entspricht 1 mg synthetisches ACTH 40 IU (Hamano et al. 2006; Oguni et al. 2006), in anderen Studien entspricht die gleiche Menge ca. 80-100 IU natürlichem ACTH (Kivity et al. 2004; Lux et al. 2004). Prospektive und randomisierte Vergleichsstudien zwischen natürlichem und synthetischem ACTH sowie zwischen synthetischem ACTH und synthetischem Depot-ACTH liegen nicht vor. Depot-ACTH jeden 2. Tag (Lux et al. 2004) zeigte vergleichbare Resultate wie täglich verabreichtes ACTH.

3.1.4. Dosierung

Bei der Beurteilung dieser Frage müssen die unterschiedlichen Dosierungsangaben berücksichtigt werden. So entsprechen 20 IU ACTH bei einem 8 kg schweren und 70 cm großen Säugling ca. 50 IU/m² und 2.5 IU/kg. Zwei prospektive randomisierte Studien liegen vor. Die Wirksamkeit von 150 IU/m² natürlichem ACTH (3 Wochen 150 IU/m², dann 2 Wochen 80 IU/m², 3 Wochen 80 IU/m² alle 2 Tage, 1 Woche 50 IU/m² alle 2 Tage, dann über 3 Wochen schrittweise beendet) war gemessen am Verschwinden von Anfällen und Hypsarrhythmie und Rückfallrate nicht schlechter als die von 20-30 IU (2-6 Wochen, dann über 1 Woche schrittweise beendet) (EK1+) (Hrachovy et al. 1994). Auch mit synthetischem ACTH war der Effekt von 1,0 IU/kg nicht wesentlich größer als der von 0,2 IU/kg (EK1+) (Yanagaki et al. 1999).

Der Vergleich der Daten der übrigen prospektiven und retrospektiven Studien ist schwierig. US-amerikanische Autoren behandelten üblicherweise mit sehr hohen (80-150 IU/m²) Dosierungen von natürlichem ACTH, während in Japan sehr viel niedrigere (0.005-1 mg/kg) Dosen von synthetischem ACTH verabreicht wurden. Ein durchgehender Unterschied in der Erfolgsrate bzgl. Anfallsfreiheit, EEG Besserung und Rückfallrate zwischen den verschiedenen Dosierungen ist nicht zu erkennen (Hrachovy et al. 1980; Singer et al. 1980; Riikonen 1982; Hrachovy et al. 1983; Snead et al. 1983; Snead et al. 1989; Ito et al. 1990; Riikonen and Simell 1990; Kusse et al. 1993; Sher and Sheikh 1993; Hrachovy et al. 1994; Baram et al. 1996; Takuma and Seki 1996; Vigevano and Cilio 1997; Cossette et al. 1999; Yanagaki et al. 1999; Ito et al. 2002; Hamano et al. 2003; Kondo et al. 2005; Hamano et al. 2006; Oguni et al. 2006) (Tabelle 1-3). Das im deutschsprachigen Raum weit verbreitete Königsteiner Schema (30-60 IU/m² bzw. später 15-30 IU/m² über 18 Wochen) (Epileptologie 1991) wurde nie prospektiv evaluiert. Aber auch hier besteht der Eindruck, dass niedrige Dosen keine Nachteile auf die Wirkung haben (EK4). In einer offenen, prospektiven Dosisescalationsstudie fand sich mit 3, 6 und 12 IU/kg synthetischen ACTH (jeweils über 2 Wochen, dann nächste Stufe) eine Erfolgsrate von 21%, 9% und 36% (gesamt 45%) Anfallsfreiheit und 17%, 14% und 29% (gesamt 41%) Verschwinden der Hypsarrhythmie (Heiskala et al. 1996) (ES2+). Die Studie lässt aber die Frage offen, ob die Dosissteigerung oder die Therapiedauer für spätere Therapieerfolge verantwortlich ist.

3.1.5. Therapiedauer

In der einzigen hierzu vorliegenden kontrollierten und randomisierten Studie (Hrachovy et al. 1994) (EK1+) ergab sich kein Unterschied zwischen längerer (9 Wochen + 3 Wochen Abbau) und kürzerer (2-4 Wochen + 1 Woche Abbau) Behandlung mit natürlichem ACTH. In anderen prospektiven und retrospektiven Studien wurde die volle Dosierung über 1-6 Wochen, meist 3 Wochen verabreicht (siehe Anhang Tabelle 1-3). Anschließend wurde die Dosis in der Regel allmählich reduziert, sodass eine Gesamtbehandlungsdauer von 4-12 Wochen resultierte. Die 3 Studien mit kurzer Behandlungsdauer berichteten keine schlechteren Ergebnisse als die mit langer Dauer (Kusse et al. 1993; Baram et al. 1996; Yanagaki et al. 1999) (EK3). In einer Studie mit 10-12 Wochen ACTH + 6 Monate Prednison war die Rückfallquote bei kryptogenen Patienten mit 9% niedriger als in vergleichbaren Studien mit kürzerer Behandlungsdauer (Kivity et al. 2004) (EK3).

Die Beendigung bzw. Reduktion von ACTH wird unterschiedlich gehandhabt und schwankt zwischen 1 Woche und 44 Wochen, gelegentlich gefolgt von einer mehrmonatigen oralen Steroidbehandlung. Es gibt keine Studie, die bezüglich Wirkung und Nebenwirkung ein bestimmtes Vorgehen zum Ausschleichen überzeugend als überlegen nachweist.

3.1.6. Zeitintervall BNS-Epilepsie - ACTH-Beginn

In zwei prospektiven Studien (Lombroso 1983; Glaze et al. 1988) (EK2+) sprachen kryptogene Patienten besser auf ACTH an, wenn sie früh (<1 Monat) behandelt wurden (Responder: 80% vs. 0% bzw. 67% vs. 33%). Für symptomatische Patienten oder wenn symptomatische und kryptogene Patienten gemeinsam bewertet wurden, konnte kein Unterschied festgestellt werden (Responder 65% versus 59%, bzw. 63% versus 60%) (Glaze et al. 1988; Oguni et al. 2006) (EK2+). Retrospektive Studien zeigen kein einheitliches Bild. Fünf Studien (Singer et al. 1980; Matsumoto et al. 1981; Lerman and Kivity 1982; Ito et al. 2002; Kivity et al. 2004) (EK3) zeigen ein zum Teil deutlich besseres Ansprechen auf ACTH, insbesondere von kryptogenen Patienten, wenn die Therapie rasch (d.h. <4-8 Wochen) beginnt (Tabelle 4). Eine Studie (Hamano et al. 2006) (EK3) sah keinen Unterschied bei kryptogenen Patienten. Insgesamt sprechen die Daten dafür, dass kryptogene Patienten von einem raschen Therapiebeginn mit ACTH profitieren.

3.1.7. Kombination mit anderen Medikamenten

Es liegen keine nennenswerten Berichte über sinnvolle Kombinationen von Antiepileptika und ACTH vor. Eine prospektive Studie (Takuma and Seki 1996) (EK2-) berichtet über gute Ergebnisse mit der Kombination von Pyridoxalphosphat und niedrig dosiertem synthetischen ACTH. Die Ergebnisse liegen aber in Bereichen, die in anderen Studien auch ohne Pyridoxin bzw. Pyridoxalphosphat erzielt wurden (Tabelle 2, 3).

3.1.8. ACTH versus Corticosteroide

Zwei prospektive, randomisierte Studien (EK1+) mit 24 (Hrachovy et al. 1983) und 36 (Baram et al. 1996) Patienten verglichen ACTH mit oralem Prednison. In der ersten Studie konnte zwischen 20 IU natürlichem ACTH und 2 mg/kg Prednison kein signifikanter Unterschied bezüglich der Wirkung festgestellt werden (42% versus 33% anfallsfrei, 42% versus 33% Verschwinden der Hypsarrhythmie, 33% versus 29% Rückfall). In der zweiten Studie erwies sich 150 IU/m² natürliches ACTH gegenüber 2 mg/kg Prednison als signifikant überlegen (87% versus 29% anfallsfrei und Verschwinden der Hypsarrhythmie). Ein randomisierter Vergleich zwischen 1 IU/kg synthetischem ACTH und 0,25 mg/kg intravenösem Dexamethasonpalmitat (jeweils nur 5 Patienten!, EK1-) über 6 Wochen zeigte gleichermaßen günstige Ergebnisse (Yamamoto et al. 1998). In der jüngsten Studie wurde die hormonelle Behandlung (40 mg/Tag Prednisolon oder 0,5 mg = 40 IU ACTH alle 2 Tage) mit Vigabatrin verglichen. Zwischen ACTH und Prednisolon fand sich kein Wirkunterschied (nach 2 Wochen anfallsfrei 76% vs. 70%) (Lux et al. 2004) (EK1+). In der Follow-up Untersuchung wurde in der Gruppe mit hormoneller Behandlung nicht mehr nach ACTH und Prednisolon unterschieden (Lux et al. 2005).

In retrospektiven Studien war hochdosiertes ACTH einmal Prednison deutlich überlegen (100% vs. 59% anfallsfrei und 97% versus 50% normalisiertes EEG, EK2-) (Snead et al. 1983) und einmal gleich wirksam wie Prednisolon (EK3) (Bower and Jeavons 1961). In der zuletzt genannten Studie hatte ACTH aber eine bessere Wirkung auf das EEG und es gab weniger Rückfälle als bei Prednisolon.

3.1.9. Auswirkung auf die mentale Entwicklung

Bezüglich der Auswirkungen von ACTH auf die Entwicklung (Tabelle 5) zeigte eine prospektive Studie mit verschiedenen ACTH-Dosierungen (Yanagaki et al. 1999) keine Unterschiede (EK2+). Im Vergleich mit Vigabatrin fanden sich in einer prospektiven Studie (Vigevano and Cilio 1997) (EK1-) keine Unterschiede (ohne Angaben von Methode und Zahlen), in einer anderen (Lux et al. 2005) (EK1+) aber schnitten hormonbehandelte Kinder (ACTH, orale Steroide) mit idiopathischer/kryptogener BNS-Epilepsie besser ab. Die Ergebnisse der zuletzt genannten Studie sind zwar statistisch signifikant, beinhalten aber wegen der niedrigen Zahlen ein hohes Bias-Risiko.

Die Auswirkungen des Zeitintervalls zwischen BNS-Manifestation und effektiver ACTH-Therapie auf die Entwicklung wurde für die kryptogene BNS-Epilepsie in einer prospektiven offenen (Lombroso 1983) (EK2+) und in fünf retrospektiven Studien (Matsumoto et al. 1981; Lerman and Kivity 1982; Fois et al. 1984; Ito et al. 2002; Kivity et al. 2004) (EK3) untersucht. Die Rate normal entwickelter Kinder war höher, wenn dieses Intervall kurz war. Dabei geht die normale Entwicklung in drei dieser Studien parallel mit Anfallsfreiheit, sodass zusätzlich andere ursächliche Bedingungen als die Behandlungslatenz zu erwägen sind (Matsumoto et

al. 1981; Lombroso 1983; Kivity et al. 2004). Glaze et al. (Glaze et al. 1988) konnten zwar keinen statistischen Unterschied zwischen früh und spät behandelten Patienten feststellen, Abbildung 4 der Arbeit lässt aber klar erkennen, dass ein normaler Outcome nur bei früh behandelten Respondern beobachtet wurde.

3.1.10. Nebenwirkungen

Hypertonie (0-51%), Unruhe (13-100%), Sedierung (13-92%), Hypokaliämie (3-12%), Hyperglykämie (vereinzelt), Infektionen (3-33%), Cushing und Volumenverlust des Gehirns (7-63%) wurden in prospektiven Untersuchungen mit variabler Häufigkeit berichtet (Tabelle 6). Schwere Nebenwirkungen wurden mit 13% benannt, Todesfälle traten in Einzelfällen auf (Lombroso 1983; Dreifuss et al. 1986). In einer teilweise prospektiv durchgeführten Ultraschallstudie beobachteten Hanefeld et al. (Hanefeld et al. 1984) bei 6/10 Kindern nach 2-4 Wochen ACTH Veränderungen in der Niere, die sich nach weiteren 2-3 Wochen als Nephrokalzinose präsentierten. Auch im Pankreas waren zum Teil Veränderungen sichtbar. Keines der betroffenen Kinder zeigte funktionelle Störungen. In einer prospektiven echokardiographischen Studie wurde bei 13/18 (72%) Kindern nach 8 Wochen Corticotropin (150 IU/m²/Tag) eine hypertrophe Kardiomyopathie mit asymmetrischer septaler Hypertrophie oder konzentrischer links-ventrikulärer Hypertrophie festgestellt (Bobebe et al. 1993) (EK2+). Diese Veränderungen führten zu keiner signifikanten Obstruktion des links-ventrikulären Ausflusses und waren nach Therapieende innert 6 Monaten reversibel. In der gleichen Studie kam es mit einer Latenz von 8 Wochen zu einem Blutdruckanstieg, der, wenn behandlungsbedürftig, gut auf Propranololhydrochlorid (2-4 mg/kg) ansprach. In den randomisierten Dosisvergleichstudien waren Hochdruck und Hirnvolumenverlust dosisabhängig, nicht aber die Verhaltensstörungen (Hrachovy et al. 1994; Yanagaki et al. 1999) (EK1+). Eine retrospektive Studie von Riikonen and Donner (Riikonen and Donner 1980) (EK3) an 162 Kindern mit hohen Dosen ACTH (absolut 40-160 IU/Tag - nicht auf m² Körperoberfläche berechnet), lag die Mortalität bei 4.9% (meist Pneumonie). Zwei Kinder zeigten Osteoporose, 11 Hypertension und 10 markante Elektrolytverschiebungen. Die retrospektiven Untersuchungen zeigten mehr Nebenwirkungen und einen häufigeren Therapieabbruch unter höheren Dosen, auch waren die Nebenwirkungen unter synthetischem ACTH häufiger als unter natürlichem ACTH (Riikonen and Donner 1980; Heiskala et al. 1996; Hamano et al. 2006) (EK3).

Um endokrinologische Nebenwirkungen am Ende der ACTH-Therapie zu vermeiden, werden in verschiedenen Studien Schemata zum „Ausschleichen“ bzw. zur vorübergehenden Steroids substitution empfohlen. Die Studien enthalten keine ausreichenden Angaben zur Häufigkeit und Schwere endokrinologischer Störungen nach Absetzen von ACTH und es liegen auch keine Angaben darüber vor, ob diese Störungen durch das angewendete Prozedere milder oder weniger häufig auftraten.

3.1.11. Zusammenfassung und Wertung

- ACTH ist bei kryptogener und symptomatischer BNS-Epilepsie wahrscheinlich wirksam (mehrere Studien mit EK1+ und 2+), wobei die initiale Wirkung besser als die langfristige ist. Es liegen aber keine placebo-kontrollierten Studien vor.
- Die Zeit bis zum Erfolg betrug im Mittel 1-2 Wochen (mehrere Studien mit EK1+ und 2+).
- In fast allen Studien war die Rate anfallsfreier Kinder in der kryptogenen Gruppe höher als in der symptomatischen. Innerhalb der symptomatischen Gruppe fanden sich keine unterschiedlichen Therapieerfolge zwischen den verschiedenen Ätiologien (mehrere Studien mit EK2+).
- Es gibt keine Daten, die die Überlegenheit einer ACTH-Form (natürliches, synthetisches, synthetisches Depot) gegenüber einer anderen aufzeigen.
- Hohe Dosen sind niedrigen Dosen nicht überlegen (zwei Studien mit EK1+).
- Es gibt keine Daten, die die Überlegenheit einer langen gegenüber einer kurzen (2 Wochen) Therapiedauer belegen (eine Studie mit EK 1+ und drei Studien mit EK3). Es gibt aber Hinweise, dass eine mehrmonatige Behandlung die Rückfallhäufigkeit reduziert (eine Studie mit EK3).
- Eine additive/supraadditive Wirkung von Pyridoxin/Pyridoxalphosphat bei ACTH ist nicht belegt.
- Ob ACTH oralen Corticosteroiden überlegen ist, bleibt offen. Die Resultate sind widersprüchlich. Eine Studie (EK1-) spricht für eine Überlegenheit von ACTH, zwei Studien (EK 1+ und EK1-) sprechen gegen die Überlegenheit von ACTH. Die Ursache für diese Diskrepanz liegt möglicherweise in der zu niedrigen Dosierung der oralen Steroide in derjenigen Studie, die eine Überlegenheit von ACTH aufzeigte.
- Patienten mit kryptogener BNS-Epilepsie und kurzem Zeitintervall zwischen BNS-Manifestation und ACTH-Beginn sprechen besser auf ACTH an (zwei Studien mit EK2+ und fünf mit Studien EK3) und zeigen bei Ansprechen eine bessere mentale Entwicklung (eine Studie mit EK2+ und fünf Studien mit EK3). Für Patienten mit symptomatischer Epilepsie ist der Zusammenhang nicht belegt.
- Es gibt Hinweise, dass bei Kindern mit idiopathisch/kryptogener BNS-Epilepsie das langfristige kognitive Ergebnis nach ACTH oder oralen Steroiden besser ist als nach Vigabatrin.
- Nebenwirkungen wie arterielle Hypertonie, Unruhe, Sedierung, Hypokaliämie, Hyperglykämie, Infektionen, Cushing und Volumenverlust des Gehirns, reversible hypertrophe Kardiomyopathie (ohne signifikante Obstruktion des links-ventrikulären Ausflusses) und Nephrokalzinose werden mit variabler Häufigkeit berichtet. Schwere Nebenwirkungen werden mit 13% benannt und Todesfälle waren in den meisten Studien

Einzelfälle (Ausnahme: eine retrospektive Studie mit sehr hohen Dosen und 4.5% Todesfälle).

- Dosisabhängige ACTH Nebenwirkungen sind Bluthochdruck und Hirnvolumenverlust (zwei Studien mit EK1+). Für andere Nebenwirkungen ist ein Zusammenhang mit der Dosis nicht belegt.
- Es gibt keine Daten über endokrinologische Störungen nach Absetzen von ACTH-Therapie und es gibt keine Daten darüber, ob und welches Ausschleichen bzw. ob und welche vorübergehende Steroidsubstitution diese Störungen vermeiden können.

3.2. Orale Corticosteroide (M. Wolff, D. Tibussek)

Es fanden sich 11 Studien zu Effekt und Nebenwirkungen von oralen Corticosteroiden bei BNS-Epilepsie (Tabelle 7) (Bower and Jeavons 1961; Hrachovy et al. 1979; Hrachovy et al. 1983; Lombroso 1983; Snead et al. 1983; Schlumberger and Dulac 1994; Baram et al. 1996; Chiron et al. 1997; Lux et al. 2004; Azam et al. 2005; Ruf et al. 2006). Drei Studien erfüllen wegen fehlender EEG-Daten (Azam et al. 2005), unklarer Beurteilung der Wirkung (Bower and Jeavons 1961) oder Beurteilung erst nach 10 Monaten (Lombroso 1983) nicht die o.g. Kriterien. Zusätzlich wurde die Wirksamkeit oraler Corticosteroide bei BNS-Epilepsie in einem „Practice Parameter“ der American Academy of Neurology/Child Neurology Society (Mackay et al. 2004) und in einem Cochrane Review (Hancock et al. 2002) bewertet. Der folgenden Bewertung liegen Daten aus 5 randomisierten (nicht placebo-kontrollierten) Studien (Hrachovy et al. 1983; Baram et al. 1996; Chiron et al. 1997; Lux et al. 2004), einer prospektiven kontrollierten Studie (Hrachovy et al. 1983) und 3 retrospektiven Studien (Snead et al. 1983; Schlumberger and Dulac 1994; Ruf et al. 2006) zugrunde. Zur Bewertung des Outcome in Bezug auf die Therapie wurden zusätzlich Langzeitdaten (Glaze et al. 1988; Lux et al. 2005) aus prospektiven Wirksamkeitsstudien (Hrachovy et al. 1979; Hrachovy et al. 1983; Lux et al. 2004) berücksichtigt. Eine Bewertung erfolgte hier bei einer Mindestbeobachtungsdauer von einem Jahr oder bei einem mittleren Follow up >2 Jahre.

3.2.1. Wirksamkeit bei BNS-Epilepsie

Placebo-kontrollierte Studien liegen nicht vor. Randomisierte, kontrollierte Studien verglichen jeweils zwei Wirksubstanzen miteinander. Unklar bleibt der Einfluss von medikamentösen Therapien vor Einsatz der oralen Corticosteroide auf die Auswahl des Kollektivs. Die Angaben hierzu sind spärlich. Soweit überhaupt erwähnt, wurden vor Beginn der Corticosteroidtherapie in den Studien medikamentöse Behandlungen mit bis zu 8 verschiedenen Substanzen durchgeführt. Man kann spekulieren, dass in den Studien vor 1985 (Hrachovy et al. 1979; Hrachovy et al. 1983; Snead et al. 1983) Valproat, Pyridoxin und Benzodiazepine, in den Studien ab 1990 sukzessive zusätzlich Vigabatrin, Topiramat, Sultiam und andere Medikamente als potenziell wirksame Substanzen eingesetzt worden

sind. Die Zusammensetzung des Behandlungskollektivs muss also bezüglich einer vorbestehenden Pharmakoresistenz als sehr heterogen eingestuft werden.

In die prospektiven kontrollierten Studien (Hrachovy et al. 1979; Hrachovy et al. 1983; Baram et al. 1996; Chiron et al. 1997; Lux et al. 2004) (EK1+) zur Monotherapie mit oralen Corticosteroiden wurden 5 bis 30 Kinder mit BNS-Epilepsie eingeschlossen (siehe Anhang Tabelle 7). In unterschiedlichen Dosierungen wurden innerhalb von 2 bis 4 Wochen 25% bis 70% aller Kinder anfallsfrei, die Hypsarrhythmie verschwand in 25% bis 71% der Fälle.

Rezidive (Spasmen mit oder ohne Hypsarrhythmie) traten während einer Nachbeobachtungszeit von 1-48 Monaten bei 0% bis 29% der Kinder auf. In der Studie von Lux et al. (Lux et al. 2004; Lux et al. 2005) betrug die Rezidivrate nach 4-wöchiger Hormontherapie (ACTH oder Prednisolon) 45%. Dabei traten die meisten Rezidive innerhalb von 3 Monaten nach Therapieende auf. In den retrospektiven Studien (Snead et al. 1983; Schlumberger and Dulac 1994) (EK2) wurden von 6-94 Kindern mit BNS-Epilepsie 50% bis 74% der Kinder anfallsfrei, die Hypsarrhythmie verschwand bei 16% bis 74%. Rezidive traten bei 14% bis 16% der Kinder auf.

Zusammenfassend zeigt sich in fünf EK1+ und zwei EK2 Studien – bei uneinheitlichen Daten – ein therapeutischer Effekt oraler Corticosteroide auf Anfälle und Hypsarrhythmie bei BNS-Epilepsie.

3.2.2. Besondere Indikationen

In den meisten Studien werden symptomatische und kryptogene BNS-Epilepsien unterschieden. Die Anzahl der Corticosteroid-Responder ist in den jeweiligen Untergruppen zu gering, um signifikante Unterschiede zu finden (Baram et al. 1996). Dasselbe gilt für die weitere Unterteilung in spezifische Ätiologien (Glaze et al. 1988; Schlumberger and Dulac 1994) (Tabelle 7).

3.2.3. Formen oraler Corticosteroide

In den Studien wurden unterschiedliche orale Corticosteroide verwendet: Prednison (Hrachovy et al. 1979; Hrachovy et al. 1983; Snead et al. 1983; Baram et al. 1996), Prednisolon (Lux et al. 2004)) sowie Hydrocortison (Schlumberger and Dulac 1994; Chiron et al. 1997). Vorteile eines bestimmten Präparates sind nicht zu erkennen, zumal keine direkten Vergleiche vorliegen (Tabelle 7).

3.2.4. Dosierung

In den 3 prospektiven Studien, die 2 mg/kg Prednison verwendet haben (Hrachovy et al. 1979; Hrachovy et al. 1983; Baram et al. 1996), sind nach 14-tägiger Behandlungsdauer 25% bis 33% der Kinder anfallsfrei (EK1+). Dem stehen bessere Ergebnisse prospektiver Studien mit höherer Dosis (Prednisolon 40 bis 60 mg (Lux et al. 2004) (EK1+), bzw. Hydrocortison 15 mg/kg (Chiron et al. 1997) (EK2-)) gegenüber, die in 60% bis 70% der Fälle

Anfallsfreiheit erzielen. Für 15 mg Hydrocortison beträgt die Äquivalenzdosis ca. 3,75 mg Prednison oder Prednisolon. Bei einer retrospektiven Studie mit 3 mg/kg Prednison (Snead et al. 1983) (EK2+) wurden 59% der Kinder anfallsfrei (Tabelle 7).

Zusammenfassend scheinen höhere Dosen oraler Corticosteroide (i.e. $\geq 3\text{mg/kg/d}$ Prednison-Äquivalent) wirksamer zu sein als niedrigere. Vergleichende Daten existieren nicht.

3.2.5. Therapiedauer

In einer prospektiven Studie (Hrachovy et al. 1983) waren nach 2-wöchiger Behandlung mit 2 mg/kg Prednison von 12 Kindern 4 anfallsfrei, nach 6 Wochen weitere 2 (EK1+). In einer anderen prospektiven Studie mit 2 mg/kg Prednison (Baram et al. 1996) (EK1+) betrug die Zeit zwischen Therapiebeginn und Anfallsfreiheit 2 bis 7 Tage, bis zum Tag 14 (Beurteilungszeitpunkt) wurde kein weiteres Kind anfallsfrei. In einer retrospektiven Studie (Snead et al. 1983) (3mg/kg Prednison über 4 Wochen) betrug die mittlere Zeit bis zur Anfallsfreiheit 14 Tage (EK2-, Tabelle 7). Insgesamt ist die Datenlage für eine eindeutige Antwort nicht ausreichend.

3.2.6. Kombination mit anderen Medikamenten?

In einer retrospektiven Studie (Schlumberger and Dulac 1994) wurde 15 mg/kg Hydrocortison mit 40 mg/kg Valproat kombiniert, nach 2 Wochen waren 74% der Kinder anfallsfrei, die Rezidivrate nach etwa 2 Jahren betrug 14% (EK2-). Diese Responderzahlen liegen zwar höher als in den meisten anderen Studien, allerdings waren Kinder mit schweren Fehlbildungen wegen bekannter Therapieresistenz ausgeschlossen (Tabelle 7).

3.2.7. Auswirkung auf die mentale Entwicklung

Nur 2 Arbeiten liefern ausreichende Langzeitdaten zur mentalen Entwicklung nach Therapie mit oralen Steroiden (Glaze et al. 1988; Lux et al. 2005). Dabei wird in der ersten Studie aber nicht zwischen ACTH und oralen Steroiden differenziert (siehe ACTH-Kapitel), weshalb sie nicht in die Bewertung einfließt.

Glaze et al. (Glaze et al. 1988) fanden in einer prospektiven Follow-up-Studie bis zum Alter von durchschnittlich 50 Monaten keine signifikanten Unterschiede zwischen der ACTH- und der Prednison-Respondergruppe (EK1-).

3.2.8. Nebenwirkungen

Grundsätzlich unterscheidet sich das Spektrum der publizierten Nebenwirkungen unter oralen Steroiden (Snead et al. 1983; Schlumberger and Dulac 1994; Chiron et al. 1997; Lux et al. 2004; Lux et al. 2005) nicht von dem der ACTH-Therapie (Kardiomyopathien sind in den Studien zu oralen Steroiden nicht beschrieben).

Die Wertigkeit dieser Aussage unterliegt aber einigen wichtigen Einschränkungen. Die vergleichende Beurteilung von Nebenwirkungen der unterschiedlichen Steroid-Schemata

inklusive ACTH ist aus verschiedenen methodischen Gründen auf der Basis der heutigen Datenlage nicht verlässlich möglich. Mit Ausnahme zweier Studien (Chiron et al. 1997; Lux et al. 2005) ist in keiner der zur Auswertung eingeschlossenen Studien die Bewertung von Nebenwirkungen primäre oder sekundäre Zielgröße. Zudem ist die statistische Power der Studien aufgrund geringer Patientenzahlen nicht ausreichend, um insbesondere seltene Nebenwirkungen und deren kausale Beziehung zu einer Therapie zu untersuchen. Zur Bewertung des Risiko-Nutzen-Profiles gilt dies bei Steroiden vor allem in Bezug auf tödliche Zwischenfälle (insbesondere Sepsis) vor dem Hintergrund häufiger Komorbiditäten und hoher Mortalitätsraten (>10%), besonders bei Patienten mit symptomatischer BNS-Epilepsie (Trevathan et al. 1999; Hrachovy and Frost 2003). Eine nachvollziehbare und solide Aussage zu Nebenwirkungen wäre eine Bezifferung der "number needed to harm" (Bjerre and LeLorier 2000). Eine solche Ziffer findet sich im Zusammenhang mit oralen Steroiden im Säuglingsalter in keiner Studie oder Übersichtsarbeit.

Folgende Nebenwirkungen werden in den vorliegenden Studien genannt: Unter Therapie mit 15 mg/kg Hydrocortison über 6 Wochen wurden berichtet (Chiron et al. 1997):

Hyperexzitabilität/Hyperkinesie 5/12, Schlafstörungen 3/12, Gewichtszunahme 3/12, aufgetriebenes Abdomen 2/12, muskuläre Hypertonie 1/12, arterielle Hypertonie 2/12 und Cushing Syndrom 1/12. Todesfälle traten nicht auf. Unter 40-60 mg Prednisolon über 2

Wochen wurden mittels Tagebuch bei 19/30 Patienten dokumentiert (Lux et al. 2004):

Irritabilität (n=12), gastrointestinale Beschwerden (nicht spezifiziert; n=7), erhöhter Appetit (n=4), Schläfrigkeit (n=5) und Infektionen (nicht spezifiziert; n=3). Ein Patient erhielt

Varizellen-Ig nach Varizellen-Kontakt. In der Folgepublikation derselben Arbeitsgruppe (Lux et al. 2005) konnte ein Todesfall während der Studie (Staphylokokken-Sepsis) der

Prednisolon-Gruppe zugeordnet werden (Tag 15). Bei 94 Patienten unter Therapie mit

Valproat plus 15mg/kg/d Hydrocortison über 4 Wochen (und teilweise Wechsel auf ACTH)

wurden 2 Todesfälle berichtet (Miliartuberkulose n=1, progressive Encephalopathie unklarer

Genese n=1). Weitere Nebenwirkungen waren arterielle Hypertension (n=2), muskuläre

Hypertonie (n=3) und cushingoides Äußeres (n=5). Vier weitere Studien, die über

Nebenwirkungen berichteten, nahmen keine Differenzierung zwischen oralen Steroiden und

ACTH (Hrachovy et al. 1983; Lombroso 1983; Lux et al. 2005) bzw. der Anwendung von

Steroiden bei verschiedenen Epilepsieformen vor (Snead et al. 1983). Bezüglich

endokrinologischer Nebenwirkungen am Ende der Cortisontherapie gelten die gleichen

Aussagen wie für ACTH. Es werden verschiedene Schemata zum „Ausschleichen“ bzw. zur

vorübergehenden Steroidsubstitution empfohlen. Die Studien enthalten aber keine

ausreichenden Angaben zur Häufigkeit und Schwere endokrinologischer Störungen am Ende

der Steroidtherapie und es liegen auch keine Angaben darüber vor, ob diese Störungen

durch das angewendete Prozedere weniger häufig auftraten.

3.2.9. Zusammenfassung und Wertung

- Orale Steroide (Prednisolon, Prednison, Hydrocortison) sind bei kryptogener und symptomatischer BNS-Epilepsie wahrscheinlich wirksam (EK1+).
- Es gibt keine Daten, die die Überlegenheit eines bestimmten Steroids, einer bestimmten Dosierung oder einer bestimmten Therapiedauer belegen. Ein Trend zur Überlegenheit höherer Dosen ist erkennbar (EK3).
- Orale Steroide haben wie ACTH potenziell lebensbedrohliche Nebenwirkungen. Die Datenlage reicht nicht aus, um zu beurteilen, ob orale Steroide ein besseres Sicherheitsprofil im Vergleich zu ACTH haben.
- Es gibt keine Daten über endokrinologische Störungen nach Absetzen von oralen Steroiden nach Therapie der BNS-Epilepsie und es gibt keine Daten darüber, ob und welches „Ausschleichen“ bzw. ob und welche vorübergehende Steroids substitution diese Störungen vermeiden kann.
- Zur Beurteilung der Steroid-Pulstherapie ist die Datenlage unzureichend.

3.3. Vigabatrin (G. Wohlrab, R. Korinthenberg)

Seit Beginn der Neunzigerjahre wird Vigabatrin zur Therapie der BNS Epilepsie eingesetzt. Es wurden einige retrospektive, jedoch nur wenige randomisierte und prospektive Studien publiziert, die sich mit der Effektivität, der Dosisoptimierung, der Therapiedauer und dem spezifischen Nebenwirkungsspektrum von Vigabatrin auseinandersetzen. Die Bedeutung von Vigabatrin wurde zudem in einem Cochrane Review (Hancock et al. 2002) und einem „Practice Parameter“ (Mackay et al. 2004) zusammengefasst. Dem folgenden Text liegen die Daten aus 5 randomisierten (Vigevano and Cilio 1997; Appleton et al. 1999; Elterman et al. 2001; Askalan et al. 2003; Lux et al. 2004), 6 prospektiven unkontrollierten (Vles et al. 1993; Covanis et al. 1998; Siemes et al. 1998; Wohlrab et al. 1998; Fejerman et al. 2000; Nabbout et al. 2001) und 9 retrospektiven Studien (Aicardi et al. 1996; Kwong 1997; Cossette et al. 1999; Granstrom et al. 1999; Koo 1999; Tay et al. 2001; Kankirawatana et al. 2002; Mitchell and Shah 2002; Capovilla et al. 2003) zugrunde.

3.3.1. Wirksamkeit bei BNS-Epilepsie

Von den randomisierten kontrollierten Studien ist lediglich eine placebo-kontrolliert (Appleton et al. 1999) (EK1-). Innerhalb der doppelblinden Testperiode von 5 Tagen (vor Eintritt in die offene Behandlungsphase) wurden 7 mit Vigabatrin therapierte Patienten und 2 unter Placebo-Gabe anfallsfrei. Die Wirkung von Vigabatrin in dieser Testphase erreicht gegenüber dem Placebo kein übliches Signifikanzniveau ($p=0.063$). Bei den weiteren 4 Studien (EK1+) handelte es sich um Therapievergleichsstudien zu Corticosteroiden (ACTH (Askalan et al. 2003); Prednisolon bzw. Tetracosactide, UKISS-Studie (Lux et al. 2004);

ACTH (Vigevano and Cilio 1997)). Eine Studie (Elterman et al. 2001) verglich die Wirkung von hoch (100-146 mg/kg) mit niedrig dosiertem (18-36 mg/kg) Vigabatrin. Diese 5 Studien umfassten insgesamt 340 Kinder mit BNS-Epilepsie. Davon wurden primär 243 Kinder mit Vigabatrin, 20 mit Placebo und 77 mit Corticosteroiden therapiert. Unter der am häufigsten verwendeten Dosierung von 150 mg/kg wurden zwischen 36% und 65% der Kinder anfallsfrei. Die klinische Wirkung zeigte sich, soweit angegeben, innerhalb der ersten beiden Behandlungswochen bei einer Beobachtungsdauer zwischen 6 Monaten und 3 Jahren. Es kam in dieser Zeit lediglich bei 1 von 13 (7.7%) (Vigevano and Cilio 1997) bzw. 14/87 (16%) (Elterman et al. 2001) Respondern zu einem Rückfall.

Sechs prospektive Studien schlossen insgesamt 207 Kinder ein, davon 23 Kinder mit vorbehandelter BNS-Epilepsie (Siemes et al. 1998) sowie 5 Kinder mit Trisomie 21 als heterogene ätiologische Gruppe (Nabbout et al. 2001). Innerhalb von 2 Wochen wurden 39% (Fejerman et al. 2000) bzw. 80% (Trisomie 21) (Nabbout et al. 2001) anfallsfrei. Vor allem Patienten mit einer kryptogenen Form der BNS-Epilepsie profitierten von Vigabatrin mit einer Responderrate zwischen 50% (Vles et al. 1993) und 100% (Siemes et al. 1998). Kinder mit symptomatischer BNS-Epilepsie sprachen im Minimum zu 17% (Vles et al. 1993), im Maximum zu 83% bei Kindern, die ausschließlich infantile Spasmen ohne zusätzliche Anfallsformen aufwiesen, (Covanis et al. 1998) auf Vigabatrin an (EK2+).

Neun retrospektive Studien berichten über insgesamt 381 Patienten. Die verwendeten Dosierungen lagen zwischen 20 und 400 mg/kg (Aicardi et al. 1996), in 5/9 bei 40-150 mg/kg. Die Therapiedauer lag minimal bei 6 Monaten (Capovilla et al. 2003) maximal bei 3,6 Jahren. Anfallsfreiheit innerhalb von maximal 17 Tagen konnte bei 33% (Granstrom et al. 1999) bis 71% (Cossette et al. 1999) erreicht werden. Die Rückfallquote wird als sehr unterschiedlich angegeben: zwischen 0% (3 Studien) und 56% in einem Zeitraum von 1-4 Monaten (Tay et al. 2001). Die Wirkung von Vigabatrin auf pathologische EEG-Muster und Hypsarrhythmie wird in den vorliegenden Studien nur zum Teil angegeben. Es wurden auch Kinder in die Therapiestudien eingeschlossen, die als Anfallsform BNS-Anfälle ohne zugrunde liegende Hypsarrhythmie zeigten (Lux et al. 2004). Ein Vergleich des Vigabatrineffektes auf EEG-Veränderungen ist deshalb nur begrenzt möglich.

3.3.2. Besondere Indikationen

Patienten mit Tuberöser Sklerose Komplex sprechen signifikant besser auf Vigabatrin an. In 3 prospektiv randomisierten (Chiron et al. 1997; Vigevano and Cilio 1997; Elterman et al. 2001) (EK1+), 3 prospektiven (Vles et al. 1993; Covanis et al. 1998; Fejerman et al. 2000) (EK2+) und 3 retrospektiven (Aicardi et al. 1996; Granstrom et al. 1999; Kankirawatana et al. 2002) (EK3) Studien zeigten Patienten mit Tuberöse Sklerose Komplex eine hohe Responserate von 57% (Fejerman et al. 2000) bis 100% (6 Studien: (Vles et al. 1993; Chiron et al. 1997; Vigevano and Cilio 1997; Covanis et al. 1998; Elterman et al. 2001;

Kankirawatana et al. 2002)). Eine dieser Studien (Chiron et al. 1997) verglich dabei die Wirksamkeit von Vigabatrin in einem cross-over Design mit Hydrocortison. Alle mit Vigabatrin initial behandelten (11/11) und 6/11 im cross-over Design (unter Hydrocortison nicht anfallsfreien Patienten) konnten als Responder eingestuft werden. Insgesamt sind jedoch die oft kleinen Fallzahlen in den zitierten Studien (3 bis max. 28 (Aicardi et al. 1996)) zu berücksichtigen. In einem Literaturreview stellte Hancock (Hancock and Osborne 1999) in den bis dahin vorliegenden Daten eine Response von 95% fest (73/77).

Anhand einer kleinen Gruppe von 5 Kindern mit Trisomie 21 konnte Nabbout (Nabbout et al. 2001) einen prompten klinischen Erfolg bei 4/5 Kindern zeigen (EK 2-).

3.3.3. Dosierung

In der Vergleichsstudie von hoch (100-146 mg/kg) gegenüber niedrig dosiertem (18-36 mg/kg) Vigabatrin (Elterman et al. 2001) zeigen sich deutliche Unterschiede in der klinischen Wirksamkeit. Unter niedriger Vigabatrin-Dosierung wurden lediglich 11% der Kinder anfallsfrei (8/75), unter dem höher dosierten Behandlungsregime hingegen 24/67 Kindern (36%) (EK1+). Eine Dosierung über 75 mg/kg scheint gemäß Tay et al. (Tay et al. 2001) erforderlich – sie beobachteten eine hohe Rückfallrate nach Absinken der gewichtsbezogenen Vigabatrindosis unter 60 mg/kg.

3.3.4. Therapiedauer

Eine maximale Behandlungsdauer von 6 Monaten schlagen Capovilla et al. (Capovilla et al. 2003) vor. Sie beendeten bei 22 Kindern mit BNS-Epilepsie (19 Kindern mit Vigabatrin, 3 Kinder mit Nitrazepam, 15 kryptogen, 7 symptomatisch) die erfolgreiche Therapie nach 3-6 Monaten (Mittel 5,1 Monate). In einem Beobachtungszeitraum von 13-50 Monaten kam es zu keinem Rückfall.

3.3.5. Nebenwirkungen

Die Nebenwirkungsrate wird zwischen selten (Granstrom et al. 1999) und 90% (Elterman et al. 2001) angegeben. Jedoch auch Elterman et al. (Elterman et al. 2001) bezeichnen das Medikament als sicher und gut verträglich.

Nebenwirkungen sind vor allem Müdigkeit (14-50%), Irritabilität und Hyperaktivität (5-43%), gastrointestinale Probleme inklusive Obstipation (15-39%), Schlafstörungen (15-43%), muskuläre Hypo- oder Hypertonie (12-66%) und Gewichtszunahme (3.5-14%). Sie führten in Einzelfällen zum Therapieabbruch: 2/250 (Aicardi et al. 1996), 9/167 (Elterman et al. 2001) und 1/23 (Tay et al. 2001). Es wurden 2 Todesfälle beschrieben, die aber im Zusammenhang mit der Grunderkrankung standen (Elterman et al. 2001).

Gesichtsfelddefekte. Als spezifische Nebenwirkung für Vigabatrin müssen konzentrische Gesichtsfelddefekte gewertet werden. Die größte pädiatrische Patientengruppe wurde in Finnland (Vanhatalo et al. 2002) nachuntersucht. In dieser Studie mit 91 Patienten wiesen

19% (17/91) Gesichtsfelddefekte auf. In verschiedenen Fallbeschreibungen mit 12 bis 67 Patienten im Alter von 5 und 21 Jahren (Wohlrab et al. 1999; Gross-Tsur et al. 2000; Iannetti et al. 2000; Russell-Eggitt et al. 2000; You et al. 2006) lag die Häufigkeit an mittels Goldmann Perimeter oder Humphrey Field Analyzer nachgewiesenen konzentrischen Gesichtsfeldausfällen zwischen 19% (Iannetti et al. 2000) und 71% (Russell-Eggitt et al. 2000). Von einzelnen Autoren wurde ausdrücklich die zum Teil beschränkte Kooperation der Kinder bei den Gesichtsfeldmessungen erwähnt. Dieser Faktor spielt möglicherweise auch bei den Fällen eine Rolle, die bei erneuter Kontrolle eine gebesserte oder vollständig reversible Gesichtsfeldeinschränkung aufwiesen (Versino and Veggiotti 1999; Giordano et al. 2000; Iannetti et al. 2000; Vanhatalo et al. 2001).

Eine Einzelstudie (Werth and Schädler 2006) untersuchte mittels „Bogen-Perimeter“ (kommerziell nicht erhältlich) kognitiv beeinträchtigte Kinder (Alter 1 bis 15 Jahre) und konnte Gesichtsfelddefekte bei 27% nachweisen.

Die minimale Therapiedauer und minimale Gesamtdosis, die zu konzentrischen Gesichtsfeldausfällen führt, ist noch nicht bekannt (Curatolo et al. 2001). Die in den Studien angegebenen Dosierungen (mg/kg, Tagesdosis, Gesamtdosis/Therapiezeitraum) lassen keine eindeutigen Rückschlüsse zu. Eine von You et al. (You et al. 2006) publizierte Untersuchung an 67 Patienten ergab, dass bei einem Therapiezeitraum von weniger als 2 Jahren und einer kumulativen Gesamtdosis von <10 Gramm keine Gesichtsfelddefekte auftraten.

3.3.6. Zusammenfassung und Wertung

- Vigabatrin ist wirksam bei kryptogener und symptomatischer BNS-Epilepsie (EK1+).
- Höhere Dosen (100-146 mg/kg) sind wirksamer als niedrige (18-36 mg/kg) (EK1+).
- Vigabatrin zeigt eine rasche Wirkung, meist innerhalb von 1-2 Wochen.
- Es gibt Hinweise, dass eine Behandlungsdauer von nur 6 Monaten auch bei symptomatischen Formen zu keiner erhöhten Rückfallquote führt (EK3).
- Kinder mit Tuberöse Sklerose Komplex zeigen ein besseres Ansprechen (EK1+).
- Möglicherweise sprechen auch Kinder mit Trisomie 21 gut auf Vigabatrin an (EK2-).
- Vigabatrin ist gut verträglich. Nebenwirkungen sind Müdigkeit, Irritabilität und Hyperaktivität, gastrointestinale Probleme, Schlafstörungen, muskuläre Hypo- oder Hypertonie und Gewichtszunahme.
- Auch bei Kindern mit BNS-Epilepsie muss mit konzentrischen Gesichtsfeldeinschränkungen durch Vigabatrin gerechnet werden. Es liegen aber keine Daten vor.
- Es gibt allgemeine Hinweise, dass das Auftreten der Gesichtsfeldeinschränkungen von der Gesamtdauer und der kumulativen Dosis von Vigabatrin abhängig ist.

3.4. Sultiam (G. Kurlemann, D. Rating)

Der Carboanhydrasehemmer Sultiam ist bei Kindern mit BNS-Epilepsie bislang nur in 1 prospektiven placebo-kontrollierten, randomisierten multizentrischen Studie (EK1-) unter gleichzeitiger Gabe von 150-300 mg Pyridoxin untersucht worden (Debus and Kurlemann 2004).

37 Kinder im Alter von 3,5 bis 15 Monaten wurden in die Studie eingeschlossen; 17 wurden der Placebo- und 20 der Sultiamgruppe zugeordnet. Placebo (3 Tage Pyridoxin gefolgt von 6 Tagen Pyridoxin + Placebo) war wirkungslos. 30% (6/20) der Kinder unter Sultiam wurden nach 9-tägiger Therapie (3 Tage Pyridoxin gefolgt von 6 Tage Pyridoxin + Sultiam) anfallsfrei mit Sistieren der Hypsarrhythmie. Es bestand kein Unterschied zwischen symptomatischer und nichtsymptomatischer Ätiologie. Die Sultiamdosis betrug 10mg/kg; passagere Somnolenz trat bei 20% der Kinder unter Sultiam auf. Im Nachbeobachtungszeitraum über 6 bis 32 Monate war in der Sultiamgruppe kein Wirkverlust zu verzeichnen, das heißt kein Kind erfuhr ein Rezidiv der BNS-Epilepsie oder ein Wiederauftreten der Hypsarrhythmie. Im Beobachtungszeitraum manifestierten sich auch keine anderen Anfälle.

Man hat den Eindruck, dass Kinder mit Trisomie 21 besonders gut auf Sultiam, Kinder mit Tuberöse Sklerose Komplex besonders schlecht auf Sultiam anzusprechen scheinen (EK4).

3.4.1. Zusammenfassung und Wertung

- Sultiam 5-10 mg/kg ist in Kombination mit 150-300 mg Pyridoxin wirksam (EK1-). Keine unterschiedliche Wirkung bei symptomatischer und kryptogener Ätiologie.
- Nebenwirkungen: passagere Somnolenz.
- Es besteht der Eindruck, dass Kinder mit Trisomie 21 gut, und Kinder mit Tuberöse Sklerose Komplex schlecht auf Sultiam ansprechen (EK4).

3.5. Sonstige Medikamente

3.5.1. Benzodiazepine (B. Schmitt)

In 8 Studien (Tabelle 14) werden mehr als 5 Patienten mit BNS-Epilepsie erwähnt, die mit Benzodiazepinen behandelt wurden (außer (Dreifuss et al. 1986) alle EK3). Clonazepam 0,1-0,3 mg/kg (Vassella et al. 1973) bzw. 1,5-9 mg/m² (Dumermuth and Kovacs 1973) erzielte bei 5/24 (21%) bzw. 11/42 (26%) eine anhaltende (d.h. nach Abzug Rückfall) Anfallsfreiheit bzw. Anfallsverbesserung. Unter Nitrazepam 0,5 bis 3,5 mg/kg/Tag bzw. 3.5 bis 17.5 mg lag die Responderrate in 3 retrospektiven Studien zwischen 30% und 83% (Volzke et al. 1967; Muller and Kohlheb 1968; Chamberlain 1996). Die Wirkung trat nach 1-12 Wochen ein, bei einem Teil der Patienten kam es aber im Verlauf zum Rückfall. Eine prospektive, randomisierte Studie von Dreifuss et al. (Dreifuss et al. 1986) (EK1-) zeigte keinen Unterschied zwischen Nitrazepam und ACTH. Es wurde nur die Reduktion, nicht aber das Sistieren der BNS-Anfälle bewertet. Kotlarek et al. (Kotlarek et al. 1985) behandelten 19

Kinder mit BNS-Epilepsie primär mit Nitrazepam oder Clonazepam (Dosisangaben fehlen); lediglich 1 Kind wurde anfallsfrei. Tatzler et al. (Tatzler et al. 1987) behandelten 24 Kinder mit therapierefraktärer BNS-Epilepsie mit einer Kombination von Carbamazepin und Benzodiazepinen (Clonazepam oder Nitrazepam) und sahen eine Responderrate von 37% (9/24), allerdings mit Rückfall bei einem Kind.

3.5.2. Immunglobuline (*B. Schmitt*)

Nur eine retrospektiv analysierte Fallserie (Ariizumi et al. 1987) (EK3) mit 11 Kindern konnte verwendet werden. 6 Kinder mit kryptogener und 1/5 Kindern mit symptomatischer BNS-Epilepsie wurden unter 100-200 mg/kg Immunglobulin, verabreicht in 2-3-wöchigem Abstand anfallsfrei.

3.5.3. Zonisamide (*B. Schmitt*)

In 4 prospektiven Studien (Suzuki et al. 1997; Yanai et al. 1999; Lotze and Wilfong 2004; Yanagaki et al. 2005) (EK2-) wurden 11 bis 27 Kinder mit BNS-Epilepsie mit Zonisamid in einer Dosis von 4-32 mg/kg behandelt (Tabelle 15). Die Responderrate lag zwischen 26% und 36%. Die Wirkung trat meist innerhalb von 1-2 Wochen auf, lediglich in einer Studie (Lotze and Wilfong 2004) erst nach 14-35 Tagen. In einer Übersicht von Suzuki (Suzuki 2001) (EK1-), die auch japanische Literatur berücksichtigt, wird eine Responderrate von 20% bis 38% angegeben. Kryptogene Patienten schienen besser anzusprechen.

3.5.4. Levetiracetam (*B. Schmitt*)

Levetiracetam wurde nur in einer offenen unkontrollierten Studie (EK3) mit 5 Patienten als initiale Monotherapie geprüft (Gumus et al. 2007). 2 Kinder wurden nach 12-17 Tagen anfallsfrei. In einer weiteren Studie (EK3) an 7 Kindern mit BNS-Epilepsie, refraktär für Vigabatrin und ACTH, konnte bei einem Kind Anfallsfreiheit erzielt werden (Mikati et al. 2008).

3.5.5. Topiramate (*R. Korinthenberg*)

Über die Behandlung der BNS-Epilepsie mit Topiramate (Tabelle 16) liegen bisher ausschließlich offene, unkontrollierte Daten vor (EK3). Glauser et al. erreichten in einer offenen add-on Studie mit Topiramate bei 9/11 Patienten mit BNS-Epilepsie bei einer mittleren Beobachtungsdauer von 18 Monaten einen Anfallsrückgang um mindestens 50% (Glauser et al. 1998; Glauser et al. 2000). 5 Kinder wurden vollständig anfallsfrei, die mittlere Dosis betrug 24 mg/kg. Yeung et al beobachteten einen Rückgang um mindestens 50% bei 4/5 (Yeung et al. 2000). In der Serie von Thijs et al. wurden ebenfalls 4/7 Patienten mit BNS-Epilepsie anfallsfrei (Thijs et al. 2001). Valencia et al. (Valencia et al. 2005) berichteten über eine mehr als 75%-ige Anfallsabnahme bei 3/4 Kindern. Die größte bislang mit Topiramate behandelte Patientengruppe mit BNS-Epilepsie wurde in einer multizentrischen,

fragebogenbasierten retrospektiven Studie erfasst (Korinthenberg and Schreiner 2007). Einschlusskriterien waren ein West Syndrom mit Hypsarrhythmie und ein Behandlungsbeginn mit Topiramate vor dem 3. Geburtstag. Es fanden sich 100 Patienten, die nahezu alle schwer betroffen waren und bereits ohne ausreichenden Effekt mit zahlreichen Medikamenten behandelt worden waren. Die Behandlung wurde mit 1,6 mg/kg begonnen und bis zu einer medianen Dosis von 12,0 mg/kg gesteigert. 61 Patienten erhielten zusätzlich 1-3 weitere Medikamente. Nach einer mittleren Beobachtungszeit von 6 Monaten (0,5-34 Monaten) waren 17,5% der Kinder anfallsfrei geworden, und bei 47% hatte die Anfallsfrequenz um mindestens 50% abgenommen. Die Hypsarrhythmie oder status-ähnliche EEG Muster verschwanden bei 18/83 Fällen. 25% der Kinder erlitten Nebenwirkungen – überwiegend in Form von Sedierung, Appetitverlust, Gewichtsabnahme oder metabolischer Azidose. Diese Nebenwirkungen korrelierten mit der Zahl der begleitenden Medikamente, aber nicht mit der Topiramatedosis. Bei 17% wurde die Behandlung wegen dieser Nebenwirkungen beendet, bei weiteren 4% wegen einer Verschlechterung der Anfälle. Zou et al. (Zou et al. 2006) setzten als erste Topiramate als first-line Monotherapie bei 54 Kindern mit BNS-Epilepsie ein. Die Dosierung betrug initial 6,25 mg/Tag und wurde alle 5 Tage auf maximal 37,5 mg/Tag gesteigert. Bei Erfolglosigkeit wurden nach 21 Tagen Nitrazepam und nach 60 Tagen Valproat hinzugefügt. Die Beobachtungsdauer dieser offenen, prospektiven Studie betrug 24-36 Monate. 9 Kinder wurden mit Topiramate alleine, 6 mit Topiramate plus Nitrazepam und 16 mit Topiramate plus Valproat für mindestens 24 Monate anfallsfrei (zusammen 57,4 %). Der Therapiererfolg im EEG wurde nicht mitgeteilt. 5 Patienten zeigten eine Anfallsreduktion um 70-99%, 8 um 30-69% (alle unter Kombinationstherapie). 14 Patienten zeigten Nebenwirkungen wie Appetitverlust und Gewichtsabnahme, Schlafstörungen und vermindertes Schwitzen. Auf das mögliche Auftreten einer Hyperthermie in Folge einer Anhidrose bei Verwendung von Topiramate hatten zuvor auch schon andere Autoren hingewiesen (Ziad el et al. 2005).

3.5.6. Pyridoxin (D. Rating)

Bei einer Umfrage zur Therapie der BNS-Epilepsie in Japan (Ito et al. 2000) gaben 2/3 der Institutionen (68,6%) an, die Behandlung mit einer Pyridoxin-Therapie (10-50 mg/kg) zu beginnen, 9,3% mit einer Kombinationstherapie von Pyridoxin plus Valproat, 6,6% mit Valproat und 5,0% mit ACTH.

Es gibt keine Studie mit EK 1 und nur wenige Studien gehen gezielt der Frage einer eigenen Wirkung von Pyridoxin (Izuora and Iloeje 1989; Pietz et al. 1993) (EK2+) bzw. des B6-Phosphats (Ohtsuka et al. 2000) auf die BNS-Epilepsie nach (Tabelle 17). Aus der Literatur kann nur aus Krankenhaus-zentrierten, z.T. aber auch multizentrischen Kohortenstudien berichtet werden, in denen bei neu-diagnostizierten BNS-Epilepsien Pyridoxin als Vortherapie vor Beginn einer add-on-Medikation mit Sultiam (Debus and Kurlemann 2004),

Valproat (Ito et al. 1991) oder ACTH (Blennow and Starck 1986; Ito et al. 1991; Heiskala et al. 1996; Gaily et al. 1999) eingesetzt wurde.

Die Studie von Debus (Debus and Kurlemann 2004) kann in diesem Zusammenhang nicht als hochwertige Studie für Pyridoxin angesehen werden. In der prospektiven, randomisierten und verblindeten Studie wurde der Einfluss von Sultiam versus Placebo auf BNS-Epilepsien untersucht. Dabei erhielten 37 Kinder initial offen über 3 Tage 150-300 mg/kg Pyridoxin, bevor sie bei Fortführung (nun verblindet) der Pyridoxin-Therapie (n=17) den Studienzweigen Sultiam bzw. Placebo (n=20) zugeteilt wurden. Nach insgesamt 9-tägiger Behandlung wurde kein Kind im Pyridoxin-Placebo-Zweig anfallsfrei.

Insgesamt liegen Daten von 102 Kindern vor, die als erstes Wirkprinzip Pyridoxin erhielten. Die Evaluation der Therapie erfolgte nach 5-28 Tagen, die Pyridoxin-Dosis lag zwischen 20 bis 400 mg/kg (Tabelle 7). Nur 9 der 102 mit Pyridoxin behandelten Patienten i. e. 8,8% wurden anfallsfrei; bei 6/102 (5,9%) verschwand die Hypsarrhythmie. Eine Studie, die den Effekt unterschiedlicher Pyridoxin-Dosierungen untersucht, gibt es nicht. Die Zahlen aus den Studien sind zu klein, um eine sichere Aussage zu gestatten, ob hochdosiertes Pyridoxin (200–400 mg/kg) niedrig dosiertem Pyridoxin (20–50 mg/kg) überlegen sei: 6/56 hoch dosiert behandelte Kinder (10,7%) versus 3/46 niedrig dosierten Kindern (6,5%).

Ohtsuka et al. (Ohtsuka et al. 2000) berichteten über Pyridoxalphosphat als Monotherapie bei neu-diagnostizierten Kindern oder als additive Therapie zu verschiedenen Antiepileptika bei vorbehandelten Kindern (Tabelle 7). Die Dosis betrug 30–200 mg/Tag in den Jahren 1969-76 und 200-400 mg/Tag in den Jahren 1977-98. 30/216 Kinder (13,9 %) waren nach einem Monat anfallsfrei bei normalisiertem EEG. Unter niedriger Pyridoxalphosphat Dosis wurden 8/84 (9,5 %) und unter höherer Dosis 22/132 (16,7 %) Kinder anfallsfrei.

Tendenziell wurden kryptogene Fälle häufiger unter Pyridoxin oder Pyridoxalphosphat anfallsfrei als symptomatische Fälle.

3.5.7. Valproat (D. Rating)

Nur zwei Studien untersuchten den Effekt von Valproat bei neu diagnostizierten BNS-Epilepsien (Tabelle 18). Pavone et al. (Pavone et al. 1981) behandelten 18 Kinder mit Valproat (45–70 mg/kg). 4/18 (22%) wurden anfallsfrei und die Hypsarrhythmie im EEG verschwand (Tabelle 8). Bei weiteren Kindern sahen die Autoren gute bis befriedigende Wirkungen auf die Anfallsfrequenz, aber auch auf das EEG. In der anderen prospektiven Studie an 22 Kindern (18 symptomatische, 8 idiopathische) wurde Valproat mit einer Dosis von 15 mg/kg begonnen, die je nach Effekt weiter angehoben wurde (Siemes et al. 1998). Die Valproat-Enddosis lag im Mittel bei 74 (40–100) mg/kg. Nach 4-wöchiger Therapie waren 11, nach 12-wöchiger 14/22 (63%) anfallsfrei geworden. Die guten Ergebnisse der Berliner Studie (Siemes et al. 1998) konnten bisher von keiner anderen Gruppe verifiziert werden.

Dyken et al. (Dyken et al. 1985) publizierten eine EK1-Studie mit einem doppelt-blinden, randomisierten, cross-over Design von Valproat versus Placebo. Der Abstand zwischen 1. Anfall und Beginn der Studienmedikation lag zum Teil. Monate auseinander, so dass eine Vorbehandlung unterstellt werden muss. Wie viele Patienten in der 2 Monate dauernden Therapiephasen unter Valproat anfallsfrei wurden, ist nicht mitgeteilt; die „spasms frequencies“ und „Spasm“-Indizes waren unter Valproat signifikant niedriger als vor Therapie bzw. während der Placebo-Phase.

Bachman (Bachman 1982) berichtete über 24 Patienten mit BNS-Anfällen, die mit Valproat behandelt wurden. Das Intervall zwischen Beginn des 1. BNS-Anfalls und Beginn der Studienmedikation lag bei 5 (0-15) Monaten, so dass auch hier nicht immer eine Erstbehandlung der BNS-Epilepsie vorgelegen haben dürfte. Die Patienten wurden gezielt einer Therapie mit Valproat oder ACTH zugeteilt, wobei kryptogen/idiopathische BNS-Epilepsien eher mit ACTH behandelt wurden. Berichtet wurde über 19 Patienten, die zunächst (n=14) oder zusätzlich zu einer vorangegangenen ACTH Therapie (n=5) mit Valproat (15–60 mg/kg) behandelt wurden. 6/14 (42,9%) Kinder mit Valproat wurden anfallsfrei. Von 5 Non-Respondern auf ACTH, die nachfolgend zusätzlich mit Valproat behandelt wurden, wurden 2 anfallsfrei.

Bemerkenswert ist das gute Ergebnis einer Kombinationstherapie von Valproat (40 mg/kg) und Hydrocortison (15mg/kg) bei überwiegend neu diagnostizierten BNS-Epilepsien (Schlumberger and Dulac 1994). Die Autoren schlossen jedoch Patienten mit bekanntermaßen schlechtem Ansprechen auf jegliche Therapie aus, z.B. mit Fehlbildungen des Zentralnervensystems (Lissenzephalie, Aicardi Syndrom), aber auch Patienten mit Tuberoöse Sklerose Komplex, die mit Vigabatrin behandelt werden sollten. Nach 14-tägiger Kombinationstherapie waren 70/90 (77,8%) anfallsfrei und das EEG zeigte keine Hypsarrhythmie mehr.

Die Nebenwirkungen von Valproat sind gut bekannt (siehe (Friis 1998)). Die Möglichkeit einer metabolischen Ursache, speziell einer mitochondrialen Erkrankung, und das damit zusammenhängende Risiko einer Valproat-Hepatopathie sollte bedacht werden.

3.5.8. Zusammenfassung und Wertung

Zusammenfassend zeigen die Studien und Fallserien zu Benzodiazepinen, Immunglobulinen, Levetiracetam, Topiramate, Valproat, Pyridoxin, Pyridoxalphosphat und Zonisamid keine ausreichende Evidenz oder eine zu geringe Wirksamkeit, um eine Therapieempfehlung der engeren Wahl auszusprechen. Eine Wirksamkeit ist im Einzelfall nicht ausgeschlossen, ein Therapieversuch kann bei Therapieresistenz in Betracht gezogen werden.

3.6. Ketogene Diät (G. Wohlrab, J. Klepper)

3.6.1. Wirksamkeit

Die ketogene Diät ist eine fettreiche, kohlenhydrat- und proteinarme Diät zur Behandlung pharmakoresistenter Epilepsien. Zur Therapie der BNS-Epilepsie liegen allerdings bisher nur 5 retrospektive Analysen mit 5 oder mehr Patienten vor (EK3, Tabelle 19).

Eine koreanische Studie (Kang et al. 2007) beschreibt die Anwendung der ketogenen Diät bei 14 Kindern mit Atmungskettendefekten, davon 5/14 mit BNS-Epilepsie (Tabelle 9). Diese Kinder zeigten eine hohe Responderrate: Anfallsfreiheit 3/5, EEG Normalisierung 2/5 und Rückgang der Anfallsfrequenz 1/5 Patienten. Die Daten dieser Patientengruppe sind möglicherweise auch in der 2006 publizierte Studie mit 43 Patienten (Eun et al. 2006) enthalten.

In 4 weiteren Studien mit sehr heterogenem Patientenkollektiv wurde nach 6 Monaten ketogener Diät bei 99 Säuglingen mit BNS-Epilepsie in 35% Anfallsfreiheit, in 33% eine Anfallskontrolle von >50% erreicht. Kinder mit kryptogener BNS-Epilepsie zeigten in 2 Studien eine höhere Responderrate (Eun et al 2006, Kossoff et al 2002). Die Ergebnisse einer französischen Studie zeigten deutlich schlechtere Ergebnisse mit einer Anfallsreduktion >50% bei lediglich 3/12 Patienten (Francois et al. 2003).

Der Effekt der ketogenen Diät auf den EEG-Verlauf ist lediglich in 2 Studien beschrieben, wobei nicht bei allen Kindern Verlaufsuntersuchungen dokumentiert wurden. Eine weitgehende EEG-Normalisierung wird bei 5/23, eine Persistenz von Sharp Wave Aktivität ohne Hypsarrhythmie bei 15/23 anfallsfreien Kindern beschrieben (Eun et al. 2006).

3.6.2. Zusammenfassung und Wertung

Nach den vorliegenden Daten für Kinder mit kryptogener BNS-Epilepsie (Eun et al. 2006), mit Atmungskettendefekt (Kang et al. 2007), sowie Kinder im Alter von <1 Jahr bei Beginn der ketogenen Diät (Kossoff et al. 2002) scheint die ketogene Diät eine Therapieoption für die Behandlung von BNS-Anfällen zu sein (EK3). Die aktuelle Datenlage insgesamt und die Unmöglichkeit randomisierter geblindeter Studien mit ketogener Diät (aufgrund von Geschmack und Konsistenz der ketogenen Diät nicht durchführbar) weisen ihr jedoch für BNS-Epilepsie einen Platz nach Einsatz antikonvulsiver Medikation zu

3.7. Epilepsiechirurgie (B. Schmitt, D. Rating)

In 7 Studien (Carrazana et al. 1993; Chugani et al. 1993; Asarnow et al. 1997; Kramer et al. 1997; Pinard et al. 1999; Jonas et al. 2005; Kang et al. 2006) (drei Studien (Chugani et al. 1993; Asarnow et al. 1997; Jonas et al. 2005) stellen das gleiche Kollektiv dar) wurden zwischen 6 und 39 Kinder mit BNS-Epilepsie einem epilepsiechirurgischen Eingriff unterzogen. Nach fokaler Resektion oder Hemisphärektomie (Carrazana et al. 1993; Chugani et al. 1993; Kramer et al. 1997; Kang et al. 2006) waren 65-100% der Kinder

anfallsfrei. Voraussetzung für den Eingriff war das Vorliegen mehrerer, übereinstimmender Hinweise auf eine fokale Ursache der BNS-Epilepsie. Solche Hinweise waren: fokale Anfälle gerade vor Beginn der BNS-Anfälle, fokale neurologische Symptome und fokale Befunde im EEG, MRI/CT oder PET.

Operierte Kinder zeigten 2 Jahre nach Operation eine deutlich bessere Entwicklung als nicht operierte Kinder in anderen publizierten Studien (Asarnow et al. 1997; Jonas et al. 2005). Die Entwicklung war umso besser, je höher der präoperative Entwicklungsstand und je kürzer das Intervall zwischen Epilepsiebeginn und Operation war.

Fokale cortikale Dysplasien manifestieren sich nicht selten als BNS-Epilepsie, werden aber häufig in diesem Alter im MRI noch nicht entdeckt (Lortie et al. 2002). Meist spricht die BNS-Epilepsie gut auf Vigabatrin an, die fokalen Anfälle aber persistieren oder treten im weiteren Verlauf auf und sind oft therapierefraktär. Letzteres ist auch der Grund, warum frühzeitig an eine epilepsiechirurgische Option gedacht werden sollte.

Ein anderer chirurgischer Ansatz ist die Fenestrierung raumfordernder, porencephaler Zysten, die bei 9 Kindern mit BNS-Epilepsie durchgeführt wurde und bei allen zum Verschwinden der BNS-Epilepsie und bei 8 Kindern zum völligen Sistieren der Anfälle führte (Palm et al. 1988).

Zur Callosotomie liegt nur eine Fallserie vor (Pinard et al. 1999). Die BNS-Anfälle sistierten bei 70% (7/10) der Kinder mit vollständiger Callosotomie, während eine posteriore oder anteriore Teilcallosotomie lediglich bei 18% (3/17) erfolgreich war.

3.7.1. Zusammenfassung und Wertung

Ein epilepsiechirurgischer Eingriff kann bei BNS-Epilepsie eine therapeutische Option sein (EK3). Es finden sich klare Hinweise, dass die Entwicklung der betroffenen Kinder von einem frühen epilepsiechirurgischen Eingriff profitiert.

3.8. Zusammenfassende Beurteilung

Für die Therapie der BNS-Epilepsie ist die Wirksamkeit von ACTH, oralen Corticosteroiden und Vigabatrin in mehreren Studien (EK1+) sehr wahrscheinlich nachgewiesen. Eine Priorität für eines der Medikamente ergibt sich aus den Studien nicht. Nur für Kinder mit Tuberöse Sklerose Komplex ist Vigabatrin Mittel der 1. Wahl. Für die Kombination von Sultiam und Pyridoxin liegt eine EK 1- klassifizierte Studie mit Wirkungsnachweis vor. Wegen der kleinen Patientenzahlen besteht hier ein hohes Bias-Risiko. Für die anderen Substanzen (Benzodiazepine, Immunglobuline, Levetiracetam, Pyridoxin, Pyridoxalphosphat, Topiramid, Valproat, Zonisamid und ketogene Diät) ist eine Wirksamkeit in offenen Studien oder Studien mit kleinen Fallzahlen mitgeteilt worden. Epilepsiechirurgie ist eine Therapieoption, wenn Therapieresistenz vorliegt und verschiedene Untersuchungsverfahren auf einen resezierbaren Ursprungsherd hinweisen.

Die Einschätzung von ACTH und Vigabatrin wird von den Autoren des Cochrane Reviews und der Amerikanischen „Practice Parameter“ ähnlich wie in unserer Leitlinie formuliert. Orale Corticosteroide wurden dort skeptischer beurteilt. Zwischenzeitlich publizierte neuere Studien rechtfertigen aber, dass ACTH, orale Corticosteroide und Vigabatrin bezüglich ihrer Wirksamkeit gleichrangig bewertet werden und die Kombination von Sultiam und Pyridoxin als weitere wirksame Therapieoption angefügt werden kann.

Bezüglich der anderen Medikamente sahen die Autoren des Cochrane Reviews und der Amerikanischen „Practice Parameter“ keine ausreichende Evidenz für eine Empfehlung, wobei die Studie zu Sultiam zu diesem Zeitpunkt noch nicht publiziert war. Ketogene Diät und Epilepsiechirurgie wurden nicht bewertet.

4. Empfohlenes Vorgehen

4.1 Therapieziele

Statement 1

Ziel der Therapie ist die rasche Anfallsfreiheit für BNS-Anfälle und das Sistieren der Hypsarrhythmie im Wach- und Schlaf-EEG als Voraussetzung für die bestmögliche Entwicklung des Kindes.

Abstimmung: 8/9

4.2 Therapieeinleitung und Betreuung

Abklärung und Einleitung der Therapie, sowie die Weiterbetreuung der betroffenen Kinder erfolgen in der Regel durch einen Facharzt für Kinder- und Jugendmedizin mit Schwerpunkt Neuropädiatrie. Die Therapieeinleitung erfolgt meist unter stationärer Beobachtung zeitgleich mit der Diagnostik. Prinzipiell kann die Therapie auch ambulant durch einen erfahrenen Kinderepileptologen begonnen werden. Bei ambulantem Beginn einer oralen Steroid- oder ACTH-Behandlung sollte die Kooperation mit einem Kinderendokrinologen und Kinderkardiologen gewährleistet sein.

Empfehlung 1

mittel	Bei Verdacht auf BNS-Epilepsie soll die EEG-Diagnostik innerhalb weniger Tage erfolgen. Abstimmung: 9/9	↑↑
--------	--	----

Empfehlung 2

mittel	Bei gesicherter Diagnose soll die Therapie umgehend begonnen werden. Abstimmung: 9/9	↑↑
--------	---	----

Kommentar zu Empfehlung 1 und 2: Beide Empfehlungen wurden bei mittlerer Evidenz mit hohem Empfehlungsgrad versehen. Gründe: Um ein gutes Therapieergebnis (Ansprechen der Therapie, kognitiver Outcome) zu erhalten, sind eine rasche Diagnosestellung und eine rasche Einleitung einer wirksamen Therapie erforderlich (Singer et al. 1980; Matsumoto et al. 1981; Lerman and Kivity 1982; Lombroso 1983; Fois et al. 1984; Glaze et al. 1988; Ito et al. 2002; Kivity et al. 2004) (EK2+, EK3). Dies gilt vor allem für Patienten mit idiopathisch/kryptogener BNS-Epilepsie, möglicherweise aber auch für symptomatische BNS-Epilepsien wie z.B. bei Trisomie 21 (Eisermann et al. 2003).

Empfehlung 3

schwach	<p>Der Therapieerfolg soll für die Medikamente der ersten Ordnung jeweils nach 14 Tagen klinisch und elektroenzephalographisch (Wach- und Schlaf-EEG) evaluiert werden.</p> <p>Abstimmung: 9/9</p>	↑↑
---------	--	----

Kommentar zu Empfehlung 3: Die starke Empfehlung bei schwacher Evidenz (Expertenmeinung) begründet sich wie Empfehlung 1 und 2 in der Notwendigkeit eines raschen und anhaltenden Therapieerfolgs. Von einem klinischen Therapieerfolg kann dann gesprochen werden, wenn 48 Stunden keine BNS-Anfälle mehr aufgetreten sind. Der elektroenzephalographische Therapieerfolg erfordert ein hypsarrhythmiefreies Wach- und Schlaf-EEG. Der klinische Therapieerfolg kann dem elektroenzephalographischen vorausgehen. Umstritten ist die Rolle des EEGs für die Therapieentscheidung zu diesem Zeitpunkt. Persistiert die Hypsarrhythmie trotz klinischem Therapieerfolg, soll sehr sorgfältig nach diskreten Anfallsmustern ggf. unter Zuhilfenahme einer Video-EEG-Langzeitaufzeichnung gesucht werden. Ob alleine eine persistierende Hypsarrhythmie einen Wechsel der Therapie zu diesem Zeitpunkt erfordern muss, ist eine offene Frage, die durch die Literatur nicht ausreichend belegt ist. Der Therapiewechsel sollte jedoch eingehend diskutiert werden. Zumindest sollte eine engmaschige Kontrolle solcher Patienten gewährleistet sein. Die Literatur zur Wertigkeit von EEG-Kontrollen im Rahmen der Behandlung wird in einer separaten, noch zu erstellenden Leitlinie zur Diagnostik bei BNS-Epilepsie aufgearbeitet.

Statement 2

Die Eltern sollen ausführlich über die Erkrankung, über Wirkungen und Nebenwirkungen der Medikamente und über Förder- und Unterstützungsmöglichkeiten für Kind und Familie

informiert werden. Hierfür sind wiederholte Gespräche in verständlicher Sprache erforderlich und es soll ausreichend Gelegenheit bestehen, Fragen und Ängste der Eltern zu besprechen.

Es ist sehr sinnvoll und hilfreich, eine in der Epileptologie geschulte Sozialpädagogin / Sozialarbeiterin hinzuzuziehen

Abstimmung: 10/10

Kommentar zu Statement 2: Eltern sind in einer emotionalen und psychischen Ausnahmesituation selten in der Lage, die gebotenen Informationen im ersten Gespräch zu verstehen. Wiederholte Gespräche mit dem behandelnden Arzt über Therapie, Wirkungsweise und Nebenwirkungen der Medikamente, sowie über die zur Verfügung stehenden Förder- und Unterstützungsmöglichkeiten für Kind und Familie tragen zur Stabilisierung der Familie bei, erhöhen die Compliance und beugen einer Überforderung der Eltern vor. Die Einschaltung einer Sozialpädagogin/Sozialarbeiterin, besonders wenn sie epileptologisch geschult ist, kann wesentlich dazu beitragen, die psychosoziale Belastung der Eltern zu vermindern. Auch die Aushändigung von Befundkopien kann für die Information und Aufklärung der Eltern hilfreich sein.

Therapierefraktäre Formen der BNS-Epilepsie sind möglichst einem neuropädiatrischen Zentrum mit breiten diagnostischen Möglichkeiten zuzuweisen. In einem solchen Fall wird ein Video-EEG Monitoring zur Erfassung der BNS-Anfälle und möglicher zusätzlicher fokaler Anfälle empfohlen.

4.3. Medikamente

Empfehlung 4

hoch	Kinder mit einer BNS-Epilepsie sollten primär mit ACTH, oralen Corticosteroiden oder Vigabatrin behandelt werden. Abstimmung: 9/9	↑
------	--	---

Statement 4

Eine Priorität für eines der Medikamente ergibt sich aus der Studienlage nicht.

Abstimmung: 9/9

Zur Datenlage (body of evidence) siehe Kapitel 3.1, 3.2. und 3.3

Kommentar zu Empfehlung 4 und Statement 4: Obwohl die Wirksamkeit dieser Medikamente mit einem hohen Evidenzgrad belegt ist, wird nur eine mittlere Empfehlung ausgesprochen.

Die Gründe liegen in den nicht unerheblichen potentiellen Nebenwirkungen. Grundsätzlich wird ein genaues Studium der jeweiligen Therapieregime vor ihrer Anwendung empfohlen. **ACTH** steht im deutschsprachigen Raum nur als synthetisches Produkt zur Verfügung (Synacthen®, Depot-Synacthen®). Durch die vorliegende Literatur ist recht gut abgesichert, dass niedrige ACTH-Dosen ebenso wirksam sind wie hohe. Für eine konkrete Empfehlung von Dosierung (0,2 – 40 IU) und Behandlungsdauer (4 –18 Wochen) reicht die Studienlage nicht aus.

- Japanische Autoren verabreichen sehr niedrige Dosierungen von 0,2 bis 1 IU/kg synthetischem ACTH täglich über 4-6 Wochen.
- Vigevano und Cilio (1997) behandeln mit 10 IU Depot-ACTH täglich über 40 Tage.
- Lux et al. (2004) verabreichen 40 IU Depot-ACTH alle 2 Tage für 2 Wochen (nach 1 Woche Steigerung auf 60 IU alle 2 Tage bei Fortbestehen von BNS-Anfällen). Anschließend Reduktion über Prednisolon in 5-tägigen Schritten: bei 40 IU auf 30 mg, 20 mg und 10 mg täglich, bei 60 IU auf 40 mg, 20 mg, 10 mg täglich. Therapieende nach 15tägiger Ausschleichphase.
- Prinzipiell kann auch das Schema des Königsteiner Arbeitskreises verwendet werden: 15 IU/m² synthetisches Depot-ACTH täglich für 2 Wochen, bei Erfolglosigkeit Steigerung auf 30 IU/m² für weitere 2 Wochen. Bei Erfolg schrittweise Reduktion durch wöchentliche Vergrößerung der Injektionsintervalle um je einen Tag über 18 Wochen. Es ist allerdings fraglich, ob die sehr lange Behandlungszeit Vorteile gegenüber den zuletzt publizierten kurzen Therapieschemata aufweist.

Orale Steroide. Für die Therapie stehen Prednisolon, Prednison und Hydrocortison zur Verfügung. Am Besten untersucht sind Prednisolon und Prednison in Dosierungen von 2 mg/kg/Tag bis 60 mg pro Tag (entsprechend etwa 7,5 mg/kg pro Tag). Niedrigere Dosen sind möglicherweise weniger wirksam (Baram et al. 1996, Hrachovy et al. 1979, 1983) als höhere (Lux et al. 2004). Daher kann eine Dosierung von 5 mg/kg Prednisolon pro Tag über 2 Wochen, mit der Option, bei Nichtansprechen nach 1 Woche auf 7,5 mg/kg/Tag zu steigern, empfohlen werden (entspricht in etwa 40-60 mg pro Tag bei Lux et al. 2004). Die Behandlungsdauer betrug in den Studien 4-16 Wochen. Bei kurzer Behandlungsdauer (4 Wochen) ist die Rezidivrate möglicherweise höher (Lux et al.2005) als bei längerer Dauer (Snead et al. 1983). Daher kann ein „therapeutisches Ausschleichen“ über weitere 4-6 Wochen empfohlen werden (z.B. um 1 mg/kg/Tag pro Woche).

Bei Non-Respondern (nach 2 Wochen) empfiehlt sich ein Wechsel auf ein anderes Therapieschema. Dabei entfällt das therapeutische, nicht aber das endokrinologische Ausschleichen (siehe unten).

Ausschleichen der ACTH-/Cortikoid-Dosis unter endokrinologischen Gesichtspunkten. Es gibt keine Studie, die bezüglich Wirkung und Nebenwirkung ein bestimmtes Vorgehen bei

der Beendigung von ACTH oder oralen Steroiden (Ausschleichen) nahe legt. Es gibt keine Daten über endokrinologische Störungen nach Absetzen von ACTH oder oralen Steroiden und es gibt keine Daten, ob und welches Ausschleichen bzw. ob und welche Steroidsubstitution diese Störungen vermeiden kann. Dennoch gibt es nicht nur theoretische Hinweise darauf, dass nach Verabreichung von ACTH oder oralen Steroiden Komplikationen im Zusammenhang mit einer supprimierten Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenachse und damit einer unzureichenden Cortisol-Antwort bei körperlichem Stress (z.B. Fieber, Trauma, Operation) auftreten können. Auch wenn diese Komplikationen in großen Studien zur Therapie der BNS-Epilepsie nicht beobachtet bzw. nicht beschrieben wurden (z. B. Lux et al 2003, persönliche Mitteilung J. Osborne 2008), lässt sich ihr Auftreten nicht ausschließen. Zu dieser Frage sind in der Folgezeit klinische Studien zur Risikoabschätzung unbedingt anzustreben.

Um das Risiko einer akuten Krise infolge Cortisolmangels zu vermindern, wird folgendes Reduktionsschema vorgeschlagen: Wenn im Rahmen der therapeutischen Reduktion von Prednisolon die physiologische Prednisolon-Dosis von 2,5–3 mg/m²/Tag erreicht ist, sollte eine Umstellung auf die Äquivalenzdosis 10-12 mg/m²/Tag Hydrocortison in 2-3 Einzeldosen erfolgen. Anschließend Reduktion um 2 mg/m²/Woche bis auf 50 % der physiologischen Hydrocortisondosis (5-6 mg/m²/Tag) über mehrere Wochen. In dieser Reduktionsphase kann die Messung der Morgen-Cortisolkonzentration im Serum alle 4 Wochen bis zur Normalisierung in sofern von Bedeutung sein, als dass bei Erreichen der Normalwerte individuell Hydrocortison abgesetzt werden kann. Es ist aber zu beachten, dass eine ausreichende hormonelle Antwort der Nebennierenrinde auf körperlichen Stress damit möglicherweise noch nicht gewährleistet ist. Diese ausbleibende Stressreaktion kann bis zu einem Jahr nach Ende der ACTH- oder Cortikoidtherapie beobachtet werden und zu schweren Komplikationen (z.B. lebensbedrohlichen Hypoglykämien) führen.

Die Durchführung eines Synacthentestes in 4wöchentlichen Abständen, bis die Stressreserve wieder hergestellt ist (Peak-Cortisol >550 nmol/l) bringt eine weitere Information: bis zur Normalisierung des Synacthentestes (oder wenn kein Synacthentest vorliegt) sollte bei Auftreten von Stress 25-30 mg/Tag Hydrocortison in 3-4 Einzeldosen oral oder als Dauerinfusion verabreicht werden.

ACTH kann durch die negative Rückkopplung ebenfalls die Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenachse supprimieren, allerdings ist diese Suppression weniger gut vorhersehbar und dokumentiert als bei der Cortikoidtherapie. Vor Absetzen einer ACTH-Therapie sollte demnach ebenso eine Bestimmung der Morgen-Cortisolkonzentration im Serum und bei einer nicht ausreichenden Morgen-Cortisolkonzentration ein Ausschleichen über Hydrocortison nach dem oben genannten Schema erfolgen. In diesem Fall kann die intakte Stressreserve nur

mittels eines CRH-Testes nachgewiesen werden. Die Beurteilungskriterien für diesen Test variieren in der Literatur aber erheblich und sind nicht explizit auf das Säuglingsalter bezogen. Bei Erwachsenen wird ein Cortisolanstieg um > 200 nmol/l und ein ACTH-Anstieg um mindestens 50 % als ausreichend angesehen. Alle Patienten mit Steroiden sollten einen Notfallpass oder eine entsprechenden Elterninformation erhalten (siehe Beilage).

Vigabatrin wird in den meisten Studien in Dosen von 75-150 mg/kg verabreicht (Lux et al 2005, Vigevano et al. 1997, Capovilla et al. 2003). Meist erfolgt die initiale Einstellung in 2 bis 3 Schritten auf 75 mg/kg und nach einer Woche eine Anhebung auf 100-150 mg/kg, wenn der Therapieerfolg ausbleibt (Lux et al. 2005). Bei Nicht- oder unzureichendem Ansprechen sollte Vigabatrin wegen der potentiellen Gefahr von späteren Gesichtsfeldeinschränkungen rasch wieder abgesetzt werden. Bei Therapierespondern kann wahrscheinlich nach ca. 6 Monaten die Therapie beendet werden (Capovilla et al. 2003).

Statement 5

Die Studienlage für Sultiam ist geringer. Aufgrund der geringen unerwünschten Wirkungen kann es dennoch initial eingesetzt werden.

Abstimmung: 9/9

Empfehlung 5

Hoch	Bei Kindern mit Tuberöse Sklerose Komplex soll Vigabatrin als Mittel der ersten Wahl eingesetzt werden. Abstimmung: 9/9	↑↑
------	--	----

Zur Datenlage (body of evidence) siehe Kapitel 3.4

Kommentar zu Empfehlung 5: Tuberöse Sklerose Komplex ist eine häufige Ursache der BNS-Epilepsie (1-33%, im Durchschnitt 11%) (Frost et al. 2003). In allen Studien konnte ein gute Wirkung von Vigabatrin bei BNS-Epilepsie im Zusammenhang mit Tuberöse Sklerose Komplex aufgezeigt werden.

Empfehlung 6

schwach	Topiramat, Valproat, Zonisamid oder Benzodiazepine können eingesetzt werden, wenn Medikamente der ersten Wahl wirkungslos waren. Abstimmung: 9/9	↔
---------	---	---

Empfehlung 7

schwach	Bei Kindern, die nicht auf eine medikamentöse Therapie ansprechen, sollte früh die Möglichkeit eines epilepsiechirurgischen Vorgehens, insbesondere bei sichtbaren fokalen ZNS-Läsionen, geprüft werden. Abstimmung: 9/9	↑
---------	---	---

Zur Datenlage (body of evidence) siehe Kapitel 3.5

Kommentar zu Empfehlung 7: In Anbetracht der ungünstigen Prognose einer therapierefraktären BNS-Epilepsie wurde bei schwacher Evidenz eine mittlere Empfehlung ausgesprochen. Die vorliegenden Daten sprechen für eine bessere Entwicklung der operierten Kinder im Vergleich zu nicht operierten Kindern in anderen publizierten Studien (Asarnow et al. 1997; Jonas et al. 2005). Hierbei fiel die Entwicklung umso besser aus, je höher der präoperative Entwicklungsstand und je kürzer das Intervall zwischen Epilepsiebeginn und Operation war. Bei Non-Respondern sollte deshalb die Möglichkeit eines epilepsiechirurgischen Vorgehens früh evaluiert werden, insbesondere bei sichtbaren fokalen ZNS-Läsionen. Voraussetzungen für einen epilepsiechirurgischen Eingriff bei BNS-Epilepsie sind:

- *therapierefraktäre BNS-Epilepsie,*
- *keine Hinweise auf degenerative oder metabolische Erkrankung,*
- *keine Kontraindikationen für eine Operation und keine inakzeptablen neuen neurologischen Defizite. Die Vorteile einer besseren Epilepsieeinstellung müssen gegen mögliche, operationsbedingte neurologische Defizite abgewogen werden.*

Befunde, die ein epilepsiechirurgisches Vorgehen in Betracht ziehen lassen (Shields et al. 1992):

- *Fokale Anfälle vor und während der BNS-Epilepsie.*
- *Fokale strukturelle Veränderungen in CT oder MRI.*
- *Interiktaler fokaler Hypometabolismus oder iktaler fokaler Hypermetabolismus im PET (nur im Verbund mit CT/MRI oder EEG-Befund).*
- *Fokale EEG-Veränderungen vor der BNS-Epilepsie, Interiktale fokale EEG-Veränderungen: subklinische fokale Entladungen, dominanter fokaler SW-Fokus, fokale Verlangsamung, fokale verminderte beta-Wellen).*
- *Fokale neurologische Zeichen.*

Die prächirurgische Abklärung sollte nur an einem pädiatrisch erfahrenen Epilepsie-Zentrum durchgeführt werden. Bei nachgewiesener Therapieresistenz sollte der Operationszeitpunkt so früh als möglich gewählt werden.

Statement 6

Therapieansätze, deren Wirksamkeit nicht in einer prospektiv randomisierten Studie nachgewiesen wurde, werden als methodisch nicht ausreichend geprüft angesehen und können nicht allgemein empfohlen werden.

Abstimmung: 10/10

Statement 7

Die Anwendung solcher Therapieansätze sollte in größerem Umfang nur im Rahmen kontrollierter, randomisierter Studien (RCT) erfolgen.

Individuell können sie bei therapierefraktärer BNS-Epilepsie im Rahmen eines individuellen Heilversuchs nach entsprechender Aufklärung der Sorgeberechtigten eingesetzt werden

Abstimmung: 10/10

Kommentar zu Statement 6 und 7: In Anbetracht vorhandener rasch wirksamer Medikamente, ist ein „Probieren“ mit nicht geprüften Therapien als initiale Maßnahme nicht zu rechtfertigen. Ungeprüfte Therapieansätze sind nur im Rahmen qualitativ akzeptabler Studien oder bei Therapieresistenz anzuwenden.

4.3.1. Finanzielle Auswirkungen

Die Tagesbehandlung liegt für Vigabatin zwischen 12 und 30€, für Prednisolon 0,5 bis 1€, Depot-ACTH 13,83€ und Sultiam zwischen 0,5 und 1€. Mit höheren finanziellen Auswirkungen einhergehend sind die stationäre Einleitung einer ketogenen Diät (ketogene Säuglingsnahrung) und die prächirurgische Abklärung im Falle einer chirurgischen Therapieoption.

4.4. Kontrollen

4.4.1. Verlaufskontrollen unter Therapie

Für Non-Responder sind die Kontrollen nach der 2. Therapiewoche individuell festzulegen.

Für Responder werden regelmäßige Kontrollen unter Einschluss eines EEGs (möglichst Schlaf-EEG) empfohlen. Die Dauer der Kontrollen hängt individuell von der Therapie, dem Verlauf der Epilepsie und der neurologischen Entwicklung des Kindes ab.

4.4.2. Kontrollen und Maßnahmen unter ACTH und oralen Steroiden

Unter Cortison- oder ACTH-Therapie wird eine großzügige stationäre Aufnahme bei Eintreten von Komplikationen und Nebenwirkungen empfohlen. Hierbei kann auch die Überlastung der Betreuungspersonen eine Indikation zur stationären Aufnahme des Kindes darstellen.

- Vor Therapiebeginn: MRT des Schädels (soweit noch nicht erfolgt), internistischer Status, Blutdruck, Blutbild, Blutzucker, Serum-Elektrolyte, Leberwerte, Nierenwerte (Harnstoff, Kreatinin), Herzultraschall.
- Unter Therapie:
 - Frühzeitige und adäquate Antibiotikagabe (Neutropenieschema) bei Fieber.
 - Vermeidung von Varizellenkontakt. Bei Varizellenkontakt Blutentnahme zur Bestimmung des Varizellen IgG-Titer und passive Immunisierung (innerhalb von 72 Stunden nach Varizellenkontakt) ohne das Resultat der Antikörperbestimmung abzuwarten.
 - Keine Lebendimpfungen.
 - Internistischer Status alle 2 Wochen und bei Bedarf Herzultraschall bei Hypertension und bei klinischer Symptomatik, Blutdruck 1x/Woche, ab der 4. Woche 2x/Woche. Wöchentlich 1x Blutzucker.

4.4.3. Kontrollen unter Vigabatrin

Kontrollen des Gesichtsfeldes sind bei Säuglingen und Kleinkindern nicht möglich.

Bei kooperativen Patienten wird eine Kontrolle des Gesichtsfeldes ab dem kognitiven Alter von 8 Jahren empfohlen. Bei behinderten Kindern und bei Kindern unter 8 Jahren sind die Kontrollen meist nicht durchführbar oder die Ergebnisse nicht zuverlässig. Pathologische Befunde sollten in jedem Fall überprüft werden.

4.4.4. Entwicklungskontrolle

Eine wesentliche Qualitätskontrolle der therapeutischen Maßnahmen stellt die motorische und kognitive Entwicklung dar. Zu ihrer Überprüfung werden neuropädiatrische Untersuchungen und standardisierte entwicklungsneurologische Testuntersuchungen (Bayley, Griffith etc) empfohlen. Eine detaillierte Dokumentation des Entwicklungsstandes bzw. der Entwicklungsdefizite ist erforderlich. Als Zeitpunkte für diese Untersuchung werden 18 Monate und auf jeden Fall vor Schuleintritt empfohlen. Zusätzlich eingeschobene Untersuchungstermine sind je nach Entwicklungsverlauf in Betracht zu ziehen. Entsprechende Therapien sind, wenn notwendig, einzuleiten. Die Nachkontrollen zur kognitiven und körperlichen Entwicklung der Kinder sind durch Personen durchzuführen, die eine entsprechende Ausbildung und Erfahrung aufweisen. Bei gegebenen Voraussetzungen können die Untersuchungen durch Neuropädiater, Kinderärzte, Allgemeinärzte oder Pädagogen erfolgen.

5. Offene Fragen und zukünftige Entwicklungen

Nach wie vor ungeklärt ist die optimale Dosierung von ACTH und oralen Steroiden. Ob Kinder mit Steroidtherapie kognitiv besser abschneiden als Vigabatrin-behandelte Kinder

kann ebenfalls noch nicht abschließend beurteilt werden. Diese Frage wird sicher im Zentrum zukünftiger Studien stehen. Mit großer Unsicherheit behaftet bleibt die Anwendung von Vigabatrin. Die wahrscheinlich gravierenden Folgen einer persistierenden BNS-Epilepsie und die prompte Wirksamkeit von Vigabatrin relativieren mögliche Nebenwirkungen in Form konzentrischer Gesichtsfeldeinschränkungen.

6. Literatur

- Aicardi, J., J. P. Mumford, et al. (1996). "Vigabatrin as initial therapy for infantile spasms: a European retrospective survey. Sabril IS Investigator and Peer Review Groups." *Epilepsia* **37**(7): 638-42.
- Appleton, R. E., A. C. Peters, et al. (1999). "Randomised, placebo-controlled study of vigabatrin as first-line treatment of infantile spasms." *Epilepsia* **40**(11): 1627-33.
- Ariizumi, M., K. Baba, et al. (1987). "Immunoglobulin therapy in the West syndrome." *Brain Dev* **9**(4): 422-5.
- Asarnow, R. F., C. LoPresti, et al. (1997). "Developmental outcomes in children receiving resection surgery for medically intractable infantile spasms." *Dev Med Child Neurol* **39**(7): 430-40.
- Askalan, R., M. Mackay, et al. (2003). "Prospective preliminary analysis of the development of autism and epilepsy in children with infantile spasms." *J Child Neurol* **18**(3): 165-70.
- Azam, M., N. Bhatti, et al. (2005). "Use of ACTH and prednisolone in infantile spasms: experience from a developing country." *Seizure* **14**(8): 552-6.
- Bachman, D. S. (1982). "Use of valproic acid in treatment of infantile spasms." *Arch Neurol* **39**(1): 49-52.
- Baram, T. Z., W. G. Mitchell, et al. (1996). "High-dose corticotropin (ACTH) versus prednisone for infantile spasms: a prospective, randomized, blinded study." *Pediatrics* **97**(3): 375-9.
- Bjerre, L. M. and J. LeLorier (2000). "Expressing the magnitude of adverse effects in case-control studies: "the number of patients needed to be treated for one additional patient to be harmed"." *Bmj* **320**(7233): 503-6.
- Blennow, G. and L. Starck (1986). "High dose B6 treatment in infantile spasms." *Neuropediatrics* **17**(1): 7-10.
- Bobele, G. B., K. E. Ward, et al. (1993). "Hypertrophic cardiomyopathy during corticotropin therapy for infantile spasms. A clinical and echocardiographic study." *Am J Dis Child* **147**(2): 223-5.
- Bower, B. D. and P. M. Jeavons (1961). "The effect of corticotrophin and prednisolone on infantile spasms with mental retardation." *Arch Dis Child* **36**(Feb): 23-33.
- Capovilla, G., F. Beccaria, et al. (2003). "Short-term nonhormonal and nonsteroid treatment in West syndrome." *Epilepsia* **44**(8): 1085-8.
- Carrazana, E. J., C. T. Lombroso, et al. (1993). "Facilitation of infantile spasms by partial seizures." *Epilepsia* **34**(1): 97-109.
- Chamberlain, M. C. (1996). "Nitrazepam for refractory infantile spasms and the Lennox-Gastaut syndrome." *J Child Neurol* **11**(1): 31-4.
- Chiron, C., C. Dumas, et al. (1997). "Randomized trial comparing vigabatrin and hydrocortisone in infantile spasms due to tuberous sclerosis." *Epilepsy Res* **26**(2): 389-95.

- Chugani, H. T., D. A. Shewmon, et al. (1993). "Surgery for intractable infantile spasms: neuroimaging perspectives." Epilepsia **34**(4): 764-71.
- Cossette, P., J. J. Riviello, et al. (1999). "ACTH versus vigabatrin therapy in infantile spasms: a retrospective study." Neurology **52**(8): 1691-4.
- Covanis, A., V. Theodorou, et al. (1998). "The first-line use of vigabatrin to achieve complete control of infantile spasms." J Epilepsy **11**: 265-9.
- Curatolo, P., M. Verdecchia, et al. (2001). "Vigabatrin for tuberous sclerosis complex." Brain Dev **23**(7): 649-53.
- Debus, O. M. and G. Kurlmann (2004). "Sulthiame in the primary therapy of West syndrome: a randomized double-blind placebo-controlled add-on trial on baseline pyridoxine medication." Epilepsia **45**(2): 103-8.
- Dreifuss, F., J. Farwell, et al. (1986). "Infantile spasms. Comparative trial of nitrazepam and corticotropin." Arch Neurol **43**(11): 1107-10.
- Dumermuth, G. and E. Kovacs (1973). "The effect of clonazepam (Ro 5-4023) in the syndrome of infantile spasms with hypsarrhythmia and in petit mal variant of Lennox syndrome. Preliminary report." Acta Neurol Scand Suppl **53**: 26-8.
- Dyken, P. R., R. H. DuRant, et al. (1985). "Short term effects of valproate on infantile spasms." Pediatr Neurol **1**(1): 34-7.
- Eisermann, M. M., A. DeLaRaillere, et al. (2003). "Infantile spasms in Down syndrome--effects of delayed anticonvulsive treatment." Epilepsy Res **55**(1-2): 21-7.
- Elterman, R. D., W. D. Shields, et al. (2001). "Randomized trial of vigabatrin in patients with infantile spasms." Neurology **57**(8): 1416-21.
- Epileptologie, K. A. f. (1991). "Standardtherapien der Epilepsien im Kindes- und Jugendalter. II. West-Syndrom (BNS-Krämpfe, infantile spasms)." Epilepsie-Blätter **4**: 20-21.
- Eun, S. H., H. C. Kang, et al. (2006). "Ketogenic diet for treatment of infantile spasms." Brain Dev **28**(9): 566-71.
- Fejerman, N., R. Cersosimo, et al. (2000). "Vigabatrin as a first-choice drug in the treatment of West syndrome." J Child Neurol **15**(3): 161-5.
- Fois, A., F. Malandrini, et al. (1984). "Infantile spasms--long term results of ACTH treatment." Eur J Pediatr **142**(1): 51-5.
- Francois, L. L., V. Manel, et al. (2003). "[Ketogenic regime as anti-epileptic treatment: its use in 29 epileptic children]." Arch Pediatr **10**(4): 300-6.
- Friis, M. L. (1998). "Valproate in the treatment of epilepsy in people with intellectual disability." J Intellect Disabil Res **42 Suppl 1**: 32-5.
- Frost, J. D., Jr. and R. A. Hrachovy, Eds. (2003). Infantile spasms. Diagnosis, management and prognosis. Boston, Kluwer Academic Publishers.
- Gaily, E., K. Appelqvist, et al. (1999). "Cognitive deficits after cryptogenic infantile spasms with benign seizure evolution." Dev Med Child Neurol **41**(10): 660-4.
- Giordano, L., D. Valseriati, et al. (2000). "Another case of reversibility of visual-field defect induced by vigabatrin monotherapy: is young age a favorable factor?" Neurol Sci **21**(3): 185-6.

- Glauser, T. A., P. O. Clark, et al. (2000). "Long-term response to topiramate in patients with West syndrome." *Epilepsia* **41 Suppl 1**: S91-4.
- Glauser, T. A., P. O. Clark, et al. (1998). "A pilot study of topiramate in the treatment of infantile spasms." *Epilepsia* **39**(12): 1324-8.
- Glaze, D. G., R. A. Hrachovy, et al. (1988). "Prospective study of outcome of infants with infantile spasms treated during controlled studies of ACTH and prednisone." *J Pediatr* **112**(3): 389-96.
- Granstrom, M. L., E. Gaily, et al. (1999). "Treatment of infantile spasms: results of a population-based study with vigabatrin as the first drug for spasms." *Epilepsia* **40**(7): 950-7.
- Gross-Tsur, V., E. Banin, et al. (2000). "Visual impairment in children with epilepsy treated with vigabatrin." *Ann Neurol* **48**(1): 60-4.
- Gumus, H., S. Kumandas, et al. (2007). "Levetiracetam monotherapy in newly diagnosed cryptogenic West syndrome." *Pediatr Neurol* **37**(5): 350-3.
- Hamano, S., M. Tanaka, et al. (2003). "Long-term follow-up study of West syndrome: Differences of outcome among symptomatic etiologies." *J Pediatr* **143**(2): 231-5.
- Hamano, S., S. Yamashita, et al. (2006). "Therapeutic efficacy and adverse effects of adrenocorticotrophic hormone therapy in west syndrome: differences in dosage of adrenocorticotrophic hormone, onset of age, and cause." *J Pediatr* **148**(4): 485-8.
- Hancock, E. and J. P. Osborne (1999). "Vigabatrin in the treatment of infantile spasms in tuberous sclerosis: literature review." *J Child Neurol* **14**(2): 71-4.
- Hancock, E., J. P. Osborne, et al. (2002). "Treatment of infantile spasms." *Cochrane Database Syst Rev*(2): CD001770.
- Hanefeld, F., J. Sperner, et al. (1984). "Renal and pancreatic calcification during treatment of infantile spasms with ACTH." *Lancet* **1**(8382): 901.
- Heiskala, H., R. Riikonen, et al. (1996). "West syndrome: individualized ACTH therapy." *Brain Dev* **18**(6): 456-60.
- Hrachovy, R. A. and J. D. Frost, Jr. (2003). "Infantile epileptic encephalopathy with hypsarrhythmia (infantile spasms/West syndrome)." *J Clin Neurophysiol* **20**(6): 408-25.
- Hrachovy, R. A., J. D. Frost, Jr., et al. (1994). "High-dose, long-duration versus low-dose, short-duration corticotropin therapy for infantile spasms." *J Pediatr* **124**(5 Pt 1): 803-6.
- Hrachovy, R. A., J. D. Frost, Jr., et al. (1979). "A controlled study of prednisone therapy in infantile spasms." *Epilepsia* **20**(4): 403-7.
- Hrachovy, R. A., J. D. Frost, Jr., et al. (1980). "A controlled study of ACTH therapy in infantile spasms." *Epilepsia* **21**(6): 631-6.
- Hrachovy, R. A., J. D. Frost, Jr., et al. (1983). "Double-blind study of ACTH vs prednisone therapy in infantile spasms." *J Pediatr* **103**(4): 641-5.
- Hrachovy, R. A., D. G. Glaze, et al. (1991). "A retrospective study of spontaneous remission and long-term outcome in patients with infantile spasms." *Epilepsia* **32**(2): 212-4.
- Iannetti, P., A. Spalice, et al. (2000). "Visual field constriction in children with epilepsy on vigabatrin treatment." *Pediatrics* **106**(4): 838-42.
- Ito, M., H. Aiba, et al. (2002). "Low-dose ACTH therapy for West syndrome: initial effects and long-term outcome." *Neurology* **58**(1): 110-4.

- Ito, M., T. Okuno, et al. (1990). "ACTH therapy in infantile spasms: relationship between dose of ACTH and initial effect or long-term prognosis." Pediatr Neurol **6**(4): 240-4.
- Ito, M., T. Okuno, et al. (1991). "Vitamin B6 and valproic acid in treatment of infantile spasms." Pediatr Neurol **7**(2): 91-6.
- Ito, M., T. Seki, et al. (2000). "Current therapy for West syndrome in Japan." J Child Neurol **15**(6): 424-8.
- Izuora, G. I. and S. O. Iloje (1989). "Pyridoxine therapy on Nigerian children with infantile spasms." East Afr Med J **66**(8): 525-30.
- Jonas, R., R. F. Asarnow, et al. (2005). "Surgery for symptomatic infant-onset epileptic encephalopathy with and without infantile spasms." Neurology **64**(4): 746-50.
- Kang, H. C., Y. S. Hwang, et al. (2006). "Clinical and electroencephalographic features of infantile spasms associated with malformations of cortical development." Pediatr Neurosurg **42**(1): 20-7.
- Kang, H. C., Y. M. Lee, et al. (2007). "Safe and effective use of the ketogenic diet in children with epilepsy and mitochondrial respiratory chain complex defects." Epilepsia **48**(1): 82-8.
- Kankirawatana, P., N. Raksadawan, et al. (2002). "Vigabatrin therapy in infantile spasms." J Med Assoc Thai **85 Suppl 2**: S778-83.
- Kivity, S., P. Lerman, et al. (2004). "Long-term cognitive outcomes of a cohort of children with cryptogenic infantile spasms treated with high-dose adrenocorticotrophic hormone." Epilepsia **45**(3): 255-62.
- Kondo, Y., A. Okumura, et al. (2005). "Comparison of two low dose ACTH therapies for West syndrome: their efficacy and side effect." Brain Dev **27**(5): 326-30.
- Koo, B. (1999). "Vigabatrin in the treatment of infantile spasms." Pediatr Neurol **20**(2): 106-10.
- Korinthenberg, R. and A. Schreiner (2007). "Topiramate in children with west syndrome: a retrospective multicenter evaluation of 100 patients." J Child Neurol **22**(3): 302-6.
- Kossoff, E. H., P. L. Pyzik, et al. (2002). "Efficacy of the ketogenic diet for infantile spasms." Pediatrics **109**(5): 780-3.
- Kotlarek, F., M. Deselaers, et al. (1985). "[How effective is the treatment schedule in children with infantile spasms?]." Klin Padiatr **197**(1): 21-4.
- Kramer, U., W. C. Sue, et al. (1997). "Focal features in West syndrome indicating candidacy for surgery." Pediatr Neurol **16**(3): 213-7.
- Kusse, M. C., O. van Nieuwenhuizen, et al. (1993). "The effect of non-depot ACTH(1-24) on infantile spasms." Dev Med Child Neurol **35**(12): 1067-73.
- Kwong, L. (1997). "Vigabatrin as first line therapy in infantile spasms: review of seven patients." J Paediatr Child Health **33**(2): 121-4.
- Lerman, P. and S. Kivity (1982). "The efficacy of corticotropin in primary infantile spasms." J Pediatr **101**(2): 294-6.
- Lombroso, C. T. (1983). "A prospective study of infantile spasms: clinical and therapeutic correlations." Epilepsia **24**(2): 135-58.
- Lortie, A., P. Plouin, et al. (2002). "Characteristics of epilepsy in focal cortical dysplasia in infancy." Epilepsy Res **51**(1-2): 133-45.

- Lotze, T. E. and A. A. Wilfong (2004). "Zonisamide treatment for symptomatic infantile spasms." Neurology **62**(2): 296-8.
- Lux, A. L., S. W. Edwards, et al. (2004). "The United Kingdom Infantile Spasms Study comparing vigabatrin with prednisolone or tetracosactide at 14 days: a multicentre, randomised controlled trial." Lancet **364**(9447): 1773-8.
- Lux, A. L., S. W. Edwards, et al. (2005). "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 **4**(11): 712-7.
- Lux, A. L. and J. P. Osborne (2004). "A proposal for case definitions and outcome measures in studies of infantile spasms and West syndrome: consensus statement of the West Delphi group." Epilepsia **45**(11): 1416-28.
- Mackay, M. T., S. K. Weiss, et al. (2004). "Practice parameter: medical treatment of infantile spasms: report of the American Academy of Neurology and the Child Neurology Society." Neurology **62**(10): 1668-81.
- Matsumoto, A., K. Watanabe, et al. (1981). "Long-term prognosis after infantile spasms: a statistical study of prognostic factors in 200 cases." Dev Med Child Neurol **23**(1): 51-65.
- Mikati, M. A., D. El Banna, et al. (2008). "Response of infantile spasms to levetiracetam." Neurology **70**(7): 574-5.
- Mitchell, W. G. and N. S. Shah (2002). "Vigabatrin for infantile spasms." Pediatr Neurol **27**(3): 161-4.
- Muller, K. and O. Kohlheb (1968). "[Early results (initial effects) of the treatment with mogadan in propulsive petit mal epilepsy]." Z Kinderheilkd **103**(4): 336-48.
- Nabbout, R., I. Melki, et al. (2001). "Infantile spasms in Down syndrome: good response to a short course of vigabatrin." Epilepsia **42**(12): 1580-3.
- Oguni, H., S. Yanagaki, et al. (2006). "Extremely low-dose ACTH step-up protocol for West syndrome: maximum therapeutic effect with minimal side effects." Brain Dev **28**(1): 8-13.
- Ohtsuka, Y., T. Ogino, et al. (2000). "Long-term follow-up of vitamin B(6)-responsive West syndrome." Pediatr Neurol **23**(3): 202-6.
- Palm, D. G., M. Brandt, et al. (1988). West- and Lennox-Gastaut syndromes and other epilepsies with porencephalic cysts. The Lennox-Gastaut syndrome. E. Niedermeyer and R. Degen. New York, Alan R. Liss, Inc.: 419-426.
- Pavone, L., G. Incorpora, et al. (1981). "Treatment of infantile spasms with sodium dipropylacetic acid." Dev Med Child Neurol **23**(4): 454-61.
- Pietz, J., C. Benninger, et al. (1993). "Treatment of infantile spasms with high-dosage vitamin B6." Epilepsia **34**(4): 757-63.
- Pinard, J. M., O. Delalande, et al. (1999). "Callosotomy for epilepsy after West syndrome." Epilepsia **40**(12): 1727-34.
- Riikonen, R. (1982). "A long-term follow-up study of 214 children with the syndrome of infantile spasms." Neuropediatrics **13**(1): 14-23.
- Riikonen, R. and M. Donner (1980). "ACTH therapy in infantile spasms: side effects." Arch Dis Child **55**(9): 664-72.

- Riikonen, R. and O. Simell (1990). "Tuberous sclerosis and infantile spasms." Dev Med Child Neurol **32**(3): 203-9.
- Ruf, S., I. Krägeloh-Mann, et al. (2006). Steroid-Puls-Therapie per os: Eine Therapieoption bei Kindern mit pharmakoresistenten Epilepsien. . Aktuelle Neuropädiatrie 2005. D. Wenzel and R. Trollmann. Nürnberg, Novartis Pharma Verlag: 236-240.
- Russell-Eggitt, I. M., D. A. Mackey, et al. (2000). "Vigabatrin-associated visual field defects in children." Eye **14 (Pt 3A)**: 334-9.
- Schlumberger, E. and O. Dulac (1994). "A simple, effective and well-tolerated treatment regime for West syndrome." Dev Med Child Neurol **36**(10): 863-72.
- Sher, P. K. and M. R. Sheikh (1993). "Therapeutic efficacy of ACTH in symptomatic infantile spasms with hypsarrhythmia." Pediatr Neurol **9**(6): 451-6.
- Shields, W. D., D. A. Shewmon, et al. (1992). "Treatment of infantile spasms: medical or surgical?" Epilepsia **33 Suppl 4**: S26-31.
- Siemes, H., U. Brandl, et al. (1998). "Long-term follow-up study of vigabatrin in pretreated children with West syndrome." Seizure **7**(4): 293-7.
- Singer, W. D., E. F. Rabe, et al. (1980). "The effect of ACTH therapy upon infantile spasms." J Pediatr **96**(3 Pt 1): 485-9.
- Snead, O. C., 3rd, J. W. Benton, Jr., et al. (1989). "Treatment of infantile spasms with high-dose ACTH: efficacy and plasma levels of ACTH and cortisol." Neurology **39**(8): 1027-31.
- Snead, O. C., 3rd, J. W. Benton, et al. (1983). "ACTH and prednisone in childhood seizure disorders." Neurology **33**(8): 966-70.
- Sorel, L. and A. Dusaucy-Bauloye (1958). "[Findings in 21 cases of Gibbs' hypsarrhythmia; spectacular effectiveness of ACTH.]" Acta Neurol Psychiatr Belg **58**(2): 130-41.
- Suzuki, Y. (2001). "Zonisamide in West syndrome." Brain Dev **23**(7): 658-61.
- Suzuki, Y., T. Nagai, et al. (1997). "Zonisamide monotherapy in newly diagnosed infantile spasms." Epilepsia **38**(9): 1035-8.
- Takuma, Y. and T. Seki (1996). "Combination therapy of infantile spasms with high-dose pyridoxal phosphate and low-dose corticotropin." J Child Neurol **11**(1): 35-40.
- Tatzer, E., C. Groh, et al. (1987). "Carbamazepine and benzodiazepines in combination--a possibility to improve the efficacy of treatment of patients with 'intractable' infantile spasms?" Brain Dev **9**(4): 415-7.
- Tay, S. K., H. T. Ong, et al. (2001). "The use of vigabatrin in infantile spasms in Asian children." Ann Acad Med Singapore **30**(1): 26-31.
- Thijs, J., H. Verhelst, et al. (2001). "Retrospective study of topiramate in a paediatric population with intractable epilepsy showing promising effects in the West syndrome patients." Acta Neurol Belg **101**(3): 171-6.
- Trevathan, E., C. C. Murphy, et al. (1999). "The descriptive epidemiology of infantile spasms among Atlanta children." Epilepsia **40**(6): 748-51.
- Valencia, I., C. Fons, et al. (2005). "Efficacy and tolerability of topiramate in children younger than 2 years old." J Child Neurol **20**(8): 667-9.

- Vanhatalo, S., R. Alen, et al. (2001). "Reversed visual field constrictions in children after vigabatrin withdrawal--true retinal recovery or improved test performance only?" Seizure **10**(7): 508-11.
- Vanhatalo, S., I. Nousiainen, et al. (2002). "Visual field constriction in 91 Finnish children treated with vigabatrin." Epilepsia **43**(7): 748-56.
- Vassella, F., E. Pavlincova, et al. (1973). "Treatment of infantile spasms and Lennox-Gastaut syndrome with clonazepam (Rivotril)." Epilepsia **14**(2): 165-75.
- Versino, M. and P. Veggiotti (1999). "Reversibility of vigabatrin-induced visual-field defect." Lancet **354**(9177): 486.
- Vigevano, F. and M. R. Cilio (1997). "Vigabatrin versus ACTH as first-line treatment for infantile spasms: a randomized, prospective study." Epilepsia **38**(12): 1270-4.
- Vles, J. S., A. M. van der Heyden, et al. (1993). "Vigabatrin in the treatment of infantile spasms." Neuropediatrics **24**(4): 230-1.
- Volzke, E., H. Doose, et al. (1967). "The treatment of infantile spasms and hypsarrhythmia with mogadon." Epilepsia **8**(1): 64-70.
- Werth, R. and G. Schadler (2006). "Visual field loss in young children and mentally handicapped adolescents receiving vigabatrin." Invest Ophthalmol Vis Sci **47**(7): 3028-35.
- Wohlrab, G., E. Boltshauser, et al. (1998). "Vigabatrin as a first-line drug in West syndrome: clinical and electroencephalographic outcome." Neuropediatrics **29**(3): 133-6.
- Wohlrab, G., E. Boltshauser, et al. (1999). "Visual field constriction is not limited to children treated with vigabatrin." Neuropediatrics **30**(3): 130-2.
- Yamamoto, H., M. Asoh, et al. (1998). "Liposteroid (dexamethasone palmitate) therapy for West syndrome: a comparative study with ACTH therapy." Pediatr Neurol **18**(5): 415-9.
- Yanagaki, S., H. Oguni, et al. (1999). "A comparative study of high-dose and low-dose ACTH therapy for West syndrome." Brain Dev **21**(7): 461-7.
- Yanagaki, S., H. Oguni, et al. (2005). "Zonisamide for West syndrome: a comparison of clinical responses among different titration rate." Brain Dev **27**(4): 286-90.
- Yanai, S., T. Hanai, et al. (1999). "Treatment of infantile spasms with zonisamide." Brain Dev **21**(3): 157-61.
- Yeung, S., C. D. Ferrie, et al. (2000). "Topiramate for drug-resistant epilepsies." Eur J Paediatr Neurol **4**(1): 31-3.
- You, S. J., H. Ahn, et al. (2006). "Vigabatrin and visual field defects in pediatric epilepsy patients." J Korean Med Sci **21**(4): 728-32.
- Ziad el, K., A. C. Rahi, et al. (2005). "Age, dose, and environmental temperature are risk factors for topiramate-related hyperthermia." Neurology **65**(7): 1139-40.
- Zou, L. P., C. H. Ding, et al. (2006). "Prospective study of first-choice topiramate therapy in newly diagnosed infantile spasms." Clin Neuropharmacol **29**(6): 343-9.