



AWMF-Register Nr.	022/022	Klasse:	S3
--------------------------	----------------	----------------	-----------

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

Kurzfassung

Version 2.0

1. Aktualisierung

Oktober 2014

HERAUSGEBER

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

BETEILIGTE GESELLSCHAFTEN UND VEREINIGUNGEN

- Deutsche Gesellschaft für Kinderendokrinologie und -diabetologie e.V. (DGKED)
www.dgked.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 *
Deutsche Gesellschaft für Kinderendokrinologie und -diabetologie e.V. (DGKED)

Prof. 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. Ulrich Bettendorf *
Arbeitsgemeinschaft niedergelassener Neuropädiater

Susanne Fey *
Epilepsie Bundes-Elternverband e.V.

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

Prof. Dr. med. Regina Trollmann *
Deutsche Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin e.V. (DGKJ)
Leitlinien-Beauftragte der Gesellschaft für Neuropädiatrie

* Stimmberechtigte Vertreter der Fachgesellschaften

Abkürzungen

BNS	Blitz-Nick-Salaam
DWI	diffusion weighted imaging
EEG	Elektroenzephalographie
EK	Evidenzklasse
i.v.	intravenös
mg/kg	mg pro kg Körpergewicht pro Tag
mg/m ²	mg pro m ² Körperoberfläche pro Tag
MRT	Magnetresonanztomographie
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 iktalen 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 iktale 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. Daneben finden sich Begriffe wie „identified aetiology“ und „no identified aetiology“. In der Leitlinie haben wir „identified aetiology“ mit symptomatisch gleichgesetzt und „no identified aetiology“ mit idiopathisch/kryptogen.

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. Der behandelnde Arzt 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. Für die Aktualisierung der Leitlinie erfolgte eine erneute Literatursuche (1.1.2007 – 22.12.2013) und vor Abschluss des Aktualisierungsprozesses nochmals am 29.6.2014 mit insgesamt 663 Literaturstellen in PubMed. 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“. 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“ [Go et al. 2012; Mackay et al. 2004] und das Cochrane Review „Treatment of infantile spasms“ [Hancock et al. 2002; Hancock et al. 2013]. 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 [Appleton et al. 1999; Hrachovy et al. 1991].

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/methodology/index.html> 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. In der Leitlinienversion 2007 gab es keine begründeten Einwände gegen die damals erfolgte Evidenzklassierung. Begründete Einwände gegen die aktualisierte Evidenzklassierung werden bei der nächsten 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 Kurz- und Langfassung über die AWMF (www.awmf.org) und auf der Website der Gesellschaft für Neuropädiatrie (www.neuropaediatrie.com)
- Veröffentlichung einer Elterinformation über die AWMF (www.awmf.org) und auf der Website der Gesellschaft für Neuropädiatrie (www.neuropaediatrie.com)
- Erstellung einer Powerpoint 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 wurde allen involvierten Fachgesellschaften (DGKJ und andere) mit der Bitte um Kommentierung zugesandt. Dies erfolgte während einer öffentlichen Konsultationsphase, während der die Leitlinie im Internet unter www.neuropaediatrie.com zur Kommentierung zur Verfügung stand.
- März 2009: Erstellung der Endfassung unter Berücksichtigung eingegangener Kommentare. Erstellung einer Elterinformation und einer Power-Point Präsentation zu Fortbildungszwecken.
- Herbst 2013: Beschluss zur Überarbeitung. Etablierung der Leitliniengruppe (Autoren und stimmberechtigte Vertreter der Fachgesellschaften). Keine Änderung der Autorenschaft. Nicht mehr in der Leitliniengruppe vertreten sind Frau Dr. Monika Lelgemann MSc und Prof. Dr. med. Heymut Omran. Neu in der Leitliniengruppe ist Frau Prof. Dr. med. Regina Trollmann als Leitlinien-Beauftragte der Gesellschaft für Neuropädiatrie und als

stimmberechtigte Vertreterin der Deutschen Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin e.V. (DGKJ).

- Dezember 2013 - Juli 2014: Aktuelle Literaturrecherche und Überarbeitung der Leitlinie.
- Mai – Juli 2014: formalisiertes Konsensusverfahren. Da die Überarbeitung der Leitlinie keine wesentlichen neuen Aspekte erbrachte, wurde auf eine formale Konsensuskonferenz verzichtet und in 3 Schritten per E-Mail unter Einbeziehung der Vertreter aller involvierten medizinischen Gesellschaften und betroffener Elternvertreter die Empfehlungen und Statements neu abgestimmt. Hierbei wurden alle Teilnehmer vor jedem Abstimmungsgang über die jeweiligen Kommentare zum vorausgehenden Abstimmungsgang informiert.
- Juli - August 2014: Endredaktion unter Einbezug aller abstimmungsberechtigten Teilnehmer.
- September 2014: Die überarbeitete Leitlinie wurde allen involvierten Fachgesellschaften (DGKJ und andere) mit der Bitte um Kommentierung zugesandt. Dies erfolgte während einer öffentlichen Konsultationsphase (bis 12.10.2014), während der die Leitlinie im Internet unter www.neuropaediatric.com zur Kommentierung zur Verfügung stand.
- Oktober 2014: Keine Kommentare in der öffentlichen Konsultationsphase. Abgabe der Leitlinie und Anpassung der Powerpoint Präsentation zu Fortbildungszwecken. Keine Änderung der Elterninformation.

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. Finanzierung der Leitlinie

Für die Aktualisierung der Leitlinie war keine Finanzierung erforderlich.

2.7. Interessenkonflikte

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

Studie (G. Kurlmann) wurde von Desitin und die retrospektive Topiramat Studie (R. Korinthenberg) von Janssen-Cilag gesponsert. R. Korinthenberg erhält im Rahmen klinischer Studien bei Muskelerkrankungen Mittel von den Sponsoren Prosensa, GSK, Genzyme, Biomarin, Trophos, Acceleron, Lilly, Santhera.

3. Therapien

3.1. ACTH

Für die Einschätzung wurden 14 randomisierte, 12 prospektive unkontrollierte und 23 retrospektive Studien herangezogen.

- 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 placebokontrollierten Studien vor.
- Die Zeit bis zum Erfolg beträgt 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 EK1+ und drei Studien mit EK3). Es gibt aber Hinweise, dass eine mehrmonatige Behandlung die Rückfallhäufigkeit reduziert (eine Studie mit EK3). Bei Rückfällen nach kurzfristiger Therapie können Patienten mit infantilen Spasmen erneut auf einen zweiten ACTH-Kurs ansprechen (EK2-).
- Eine additive/supraadditive Wirkung von Pyridoxin/Pyridoxalphosphat oder MgSO₄ bei ACTH ist nicht ausreichend belegt.
- Ob ACTH oralen Glucocorticoiden überlegen ist, bleibt offen. Die Resultate sind widersprüchlich. Eine Studie (EK1-) spricht für eine Überlegenheit von ACTH, zwei Studien (EK1+ und EK1-) sprechen gegen die Überlegenheit von ACTH. Die Ursache für diese Diskrepanz liegt möglicherweise in der zu niedrigen Dosierung der oralen Glucocorticoide in derjenigen Studie, die eine Überlegenheit von ACTH aufzeigte. Hancock et al. 2013 erwähnen in ihrem Cochrane-Review (ohne Literaturangabe), dass Prednison und Prednisolon bei Säuglingen nicht als äquivalente Behandlung betrachtet werden können, da der Prednison-Metabolismus bei Neugeborenen und Säuglingen in Folge einer reduzierten HSD11B1 Kapazität reduziert ist. Nicht-randomisierte, sehr

hochdosierte Studien mit Prednisolon oder Dexamethason zeigen eine Wirkung in der Größenordnung von ACTH (EK2-).

- Patienten mit kryptogener BNS-Epilepsie und kurzem Zeitintervall zwischen BNS-Manifestation und ACTH-Beginn sprechen besser auf ACTH an (zwei Studien mit EK2+ und sechs mit EK3) und zeigen bei Ansprechen eine bessere mentale Entwicklung (eine Studie mit EK2+ und sechs mit EK3). Für Patienten mit symptomatischer Epilepsie ist der Zusammenhang nicht belegt.
- Es gibt Hinweise, dass bei BNS-Epilepsie unbekannter Ätiologie der kognitive Entwicklungsstand im Alter von 14 Monaten und 4 Jahren nach ACTH oder oralen Glucocorticoiden besser ist als nach Vigabatrin.
- Nebenwirkungen wie arterielle Hypertonie, Unruhe, Sedierung, Hypokaliämie, Hyperglykämie, Infektionen, Katarakt, Cushing-Syndrom 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. Glucocorticoide

Für die Bewertung liegen 5 randomisierte, 1 prospektive und 9 retrospektive Studien vor.

- Glucocorticoide sind bei kryptogener und symptomatischer BNS-Epilepsie wahrscheinlich wirksam (EK1+).
- Es gibt keine Daten, die die Überlegenheit eines bestimmten Glucocorticoids, einer bestimmten Dosierung, einer bestimmten Applikationsform oder einer bestimmten Therapiedauer belegen. Ein Trend zur Überlegenheit höherer Dosen ist erkennbar (EK3).
- Glucocorticoide haben wie ACTH potenziell lebensbedrohliche Nebenwirkungen. Die Datenlage reicht nicht aus, um zu beurteilen ob Glucocorticoide ein besseres Sicherheitsprofil im Vergleich zu ACTH haben.
- Zur Beurteilung der Pulstherapie mit Glucocorticoiden ist die Datenlage bislang unzureichend.

- Es gibt keine Daten über endokrinologische Störungen nach Absetzen von Glucocorticoiden nach Therapie der BNS-Epilepsie und es gibt keine Daten darüber, ob und welches „Ausschleichen“ bzw. ob und welche vorübergehende Glucocorticoidsstitution diese Störungen vermeiden kann.

3.3. Vigabatrin

Für die Einschätzung wurden 6 randomisierte, 6 prospektive und 13 retrospektive Studien herangezogen.

- Vigabatrin ist wahrscheinlich wirksam bei kryptogener und symptomatischer BNS-Epilepsie (EK1+).
- Höhere Dosen (100-150mg/kg) sind wirksamer als niedrige (18-36mg/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 gibt allgemeine Hinweise, dass das Auftreten der Gesichtsfeldeinschränkungen von der Gesamtdauer und der kumulativen Dosis von Vigabatrin abhängig ist.

3.4. Sonstige Medikamente

Sultiam ist bei BNS-Epilepsie nur in einer prospektiven plazebokontrollierten, randomisierten multizentrischen Studie (EK1-) unter gleichzeitiger Gabe von 150-300mg/kg Pyridoxin untersucht worden. Sultiam 5-10mg/kg ist in Kombination mit 150-300mg/kg Pyridoxin wirksam (EK1-, die Studie beinhaltet ein hohes Biasrisiko, da der Wirkungsnachweis nach 9 Tagen sich lediglich auf 6/20 Patienten beschränkt). Keine unterschiedliche Wirkung bei symptomatischer und kryptogener Ätiologie.

Benzodiazepine (Clonazepam oder Nitrazepam) zeigten in 9 Studien bei 16% bis 46% der behandelten Patienten eine anhaltende Anfallsfreiheit (EK1- / EK3). Die Wirkung trat nach 1 bis 12 Wochen ein. Zu **Immunglobulinen** gibt es nur eine retrospektive Fallserie mit einer Wirkung bei 7/11 Kindern (6 davon kryptogen) (EK3). Für **Zonisamid** lag die Responderrate in 5 prospektiven Studien (Dosis 4-32mg/kg/Tag) zwischen 26% und 41% (EK2-). Die Wirkung trat meist innerhalb von 1 bis 3 Wochen auf. **Levetiracetam** als initiale

Monotherapie wurde nur in 1 offenen, unkontrollierten Studie (EK3) mit 5 Patienten geprüft. Zwei Kinder wurden nach 12-17 Tagen anfallsfrei. In 2 weiteren Studien (EK1- und EK3) an 7 bzw. 9 Kindern mit BNS-Epilepsie, refraktär Vigabatrin, ACTH oder Prednison, konnte jeweils bei einem Kind Anfallsfreiheit erzielt werden. Zu **Topiram** bei BNS-Epilepsie liegen 7 prospektive (EK1-/EK2-/EK3) und 6 retrospektive (EK2-/EK3) Studien vor. Als initiale Monotherapie erreichte Topiram (0,5-20mg/kg/Tag) in 4 prospektiven Studien eine Responderrate von 17-50% (EK2-) bzw. 6 Monaten 48% (EK1-). In den offenen, unkontrollierten, retrospektiven und überwiegend sehr kleinen Serien, erreichte Topiram meist in Komedikation eine Anfallsfreiheit von 4% bis 50%, bzw. einen Anfallsrückgang um >50% bei 47%. Die Nebenwirkungen korrelierten mit der Zahl der begleitenden Medikamente, aber nicht mit der Topiramtdosis. Auf das mögliche Auftreten einer Hyperthermie in Folge einer Anhidrose bei Verwendung ist zu achten. Zu **Pyridoxin** liegen Daten von 102 Kindern vor, die als erstes Wirkprinzip Pyridoxin 20-400mg/kg erhielten. Nur 9% wurden anfallsfrei und bei 6% verschwand die Hypsarrhythmie (EK2+/EK3). Bei **Pyridoxalphosphat** ist die Erfolgsrate mit 14% bis 17% etwas besser. Zu **Valproat** (45-100 mg/kg) lagen 6 Studien vor (EK1-/EK3). In 2 Studien mit neu diagnostizierter BNS-Epilepsie lag die Wirksamkeit bei 22% bzw. 64% (EK3). Die hohe Rate konnte allerdings erst nach 12 Wochen Therapie erreicht werden und konnte bisher von keiner anderen Gruppe verifiziert werden. Valproat (40 mg/kg) kombiniert mit Hydrocortison (15 mg/kg) war nach 14 Tagen bei 78% der Patienten erfolgreich (EK3).

Zusammenfassend zeigen die Studien und Fallserien zu Sultiam, Benzodiazepinen, Immunglobulinen, Zonisamid, Levetiracetam, Topiram, Valproat, Pyridoxin und Pyridoxalphosphat 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.

3.5. Ketogene Diät

Zur Therapie der BNS-Epilepsie mittels der klassischen ketogenen Diät liegen 3 prospektive und 8 retrospektive Analysen vor (EK2/EK3), sowie 1 Studie mit modifizierter Atkins Diät, wobei ein Gesamtkollektiv von 286 Patienten beschrieben wird. Nach 3 Monaten wird bei 18% bis 65% der Patienten eine Anfallsfreiheit beschrieben. Ketogene Diät oder modifizierte Atkins Diät stellen eine Therapieoption (EK3) für die Therapie der BNS-Epilepsie dar, wenn Glucocorticoide, ACTH und Vigabatrin erfolglos sind.

3.6. Epilepsiechirurgie

In 8 Studien (drei Studien stellen das gleiche Kollektiv dar) wurden 6 bis 39 Kinder mit BNS-Epilepsie einem epilepsiechirurgischen Eingriff unterzogen. Nach fokaler Resektion,

Hemisphärektomie oder der Fenestrierung raumfordernder porencephaler Zysten waren 65-100% der Kinder anfallsfrei. Ein epilepsiechirurgischer Eingriff kann bei BNS-Epilepsie eine Option sein (EK3).

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: 11/11

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 Glucocorticoid- 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: 11/11	↑↑
--------	--	----

Empfehlung 2

Mittel	Bei gesicherter Diagnose soll die Therapie umgehend begonnen werden. Abstimmung: 11/11	↑↑
--------	---	----

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 (EK2+, EK3). Dies gilt vor allem für

Patienten mit idiopathisch/kryptogener BNS-Epilepsie, möglicherweise aber auch für symptomatische BNS-Epilepsien.

Empfehlung 3

schwach	Der Therapieerfolg soll für die Medikamente der ersten Ordnung jeweils nach 14 Tagen klinisch und elektroenzephalographisch (Wach- und Schlaf-EEG) evaluiert werden. Abstimmung: 11/11	↑↑
---------	---	----

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.

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 wird empfohlen, eine in der Epileptologie geschulte Sozialpädagogin / Sozialarbeiterin hinzuzuziehen und die Möglichkeit zur Verordnung von Sozialmedizinischer Nachsorge zu prüfen. Abstimmung: 11/11
--

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 und die Verordnung von Sozialmedizinischer Nachsorge können 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, Glucocorticoiden oder Vigabatrin behandelt werden. Abstimmung: 12/12	↑
------	---	---

Statement 4

Eine generelle Priorität für eines der Medikamente ergibt sich aus der Studienlage nicht. Bei unbekannter Ätiologie ergibt sich möglicherweise eine Priorität für ACTH oder Glucocorticoide gegenüber Vigabatrin.
 Abstimmung: 12/12

Statement 5

Eine evidenz-basierte Empfehlung für ein bestimmtes Therapieschema kann nicht gegeben werden. Im Rahmen einer Expertenmeinung (EK4) halten wir folgende Therapieschemata für praktikabel (detaillierte Angaben: siehe Lux et al 2004)

- Prednisolon 40-60mg/Tag per os: Dauer jeweils 2 Wochen + 2 Wochen schrittweise Beendigung
- Depot ACTH (Tetracosactide): 40 IE i.m. für 2 Wochen, jeweils alle 2 Tage + 2 Wochen schrittweise Beendigung über Prednisolon per os
- Vigabatrin 100-150mg/kg/Tag: 3 Monate + 1 Monat schrittweise Beendigung

Abstimmung: 11/11

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

Kommentar zu Empfehlung 4 und Statement 4 und 5: 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, die eine individuell abweichende Therapieentscheidung erforderlich machen kann.

Grundsätzlich wird ein genaues Studium der jeweiligen Therapieregime vor ihrer Anwendung empfohlen. Für eine konkrete Empfehlung von Dosierung und Behandlungsdauer reicht die Studienlage nicht aus. In Statement 5 werden 3 Therapieschemata aufgeführt, die von den Autoren der Leitlinie als praktikabel bewertet werden. Die Überlegenheit dieser Schemata gegenüber anderen Therapieschemata ist nicht belegt. Deshalb werden im Folgenden auch andere Schemata kurz erwähnt.

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 und auch mit kurzen Therapieprotokollen (Lux et al. 2004) ein guter Therapieerfolg erzielt werden kann.

- Japanische Autoren verabreichen sehr niedrige Dosierungen von 0,2-1 IU/kg synthetischem ACTH täglich über 4 bis 6 Wochen.
- Vigevano und Cilio (1997) behandeln mit 10 IU Depot-ACTH täglich über 40 Tage.
- 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 Glucocorticoide: Für die Therapie stehen Prednisolon, Prednison und Hydrocortison zur Verfügung. Am besten untersucht sind Prednisolon und Prednison in Dosierungen von 2mg/kg/Tag bis 60 mg/Tag (entsprechend etwa 7,5mg/kg/Tag). Niedrigere Dosen von Prednison sind möglicherweise weniger wirksam (Baram et al. 1996, Hrachovy et al. 1979, 1983) als höhere Dosen von Prednisolon (Lux et al. 2004). Daher kann eine Dosierung von 5mg/kg/Tag Prednisolon über 2 Wochen, mit der Option, bei Nichtansprechen nach 1 Woche auf 7,5mg/kg/Tag zu steigern, empfohlen werden (entspricht in etwa 40-60mg/Tag bei Lux et al. 2004).

Die Behandlungsdauer betrug in den Studien 4 bis 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 bis 6 Wochen in Betracht gezogen werden (z.B. um 1mg/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-/Corticoid-Dosis unter endokrinologischen

Gesichtspunkten. Nach Veröffentlichung der Leitlinie auf der Homepage der Gesellschaft für Neuropädiatrie (Januar bis März 2009) gab es kritische Diskussionsbeiträge zur Beendigung von ACTH und Glucocorticoiden, die im Text berücksichtigt sind.

- Es gibt keine Studie, die bezüglich Wirkung und Nebenwirkung ein bestimmtes Vorgehen bei der Beendigung von ACTH oder Glucocorticoiden (Ausschleichen) nahe legt.
- Es gibt keine Daten über endokrinologische Störungen nach Absetzen von ACTH oder Glucocorticoiden. Insbesondere bei kurzen Therapieprotokollen wurden keine Komplikationen im Zusammenhang mit dem Absetzen von ACTH und Glucocorticoiden beobachtet bzw. beschrieben (z. B. Lux et al 2003, persönliche Mitteilung J. Osborne 2008).
- Es gibt keine Daten, ob und welches Ausschleichen bzw. ob und welche Corticoid-substitution Störungen vermeiden kann.
- Dennoch gibt es nicht nur theoretische Hinweise darauf, dass im Anschluss an eine Therapie mit ACTH oder Glucocorticoiden 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. Dieses Risiko ist umso höher, je länger die Therapie durchgeführt wurde.
- Die Datenlage reicht für eine generelle Empfehlung nicht aus, rechtfertigt aber die Darstellung von diagnostischen und therapeutischen Möglichkeiten, die ein solches Risiko mindern können. Klinische Studien zur entsprechenden Risikoabschätzung sind unbedingt anzustreben.

Um das Risiko einer akuten Krise infolge Cortisolmangels zu vermindern, wird insbesondere nach längerer Therapie mit Glucocorticoiden folgendes Reduktionsschema vorgeschlagen: Wenn im Rahmen der therapeutischen Reduktion von Prednisolon die physiologische Prednisolon-Dosis von 2,5-3mg/m²/Tag erreicht ist, sollte eine Umstellung auf die Äquivalenzdosis 10-12mg/m²/Tag Hydrocortison in 2-3 Einzeldosen erfolgen. Anschließend Reduktion um 2mg/m²/Woche bis auf 50% der physiologischen Hydrocortisondosis (5-6mg/m²/Tag) über mehrere Wochen. In dieser Reduktionsphase kann die Messung der Morgen-Cortisolkonzentration im Serum alle 4 Wochen bis zur Normalisierung insofern 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 Corticoidtherapie beobachtet werden und zu schweren Komplikationen (z.B. lebensbedrohlichen Hypoglykämien) führen.

Die Durchführung eines Synacthentestes in 4-wöchentlichen Abständen, bis die Stressreserve wieder hergestellt ist (Peak-Cortisol >550nmol/l) bringt eine weitere Information: bis zur Normalisierung des Synacthentestes (oder wenn kein Synacthentest vorliegt) sollte bei Auftreten von Stress 25-30mg/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 Corticoidtherapie. 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 >200nmol/l und ein ACTH-Anstieg um mindestens 50% als ausreichend angesehen. Alle Patienten mit ACTH oder Glucocorticoiden sollten einen Notfallpass und eine entsprechenden Elterninformation erhalten (siehe Beilage).

Vigabatrin wird in den meisten Studien in Dosen von 75-150mg/kg verabreicht (Lux et al 2005, Vigevano et al. 1997, Capovilla et al. 2003). Meist erfolgt die initiale Einstellung in 1 bis 2 Schritten auf 75-100mg/kg und nach einer Woche eine Anhebung auf 100-150mg/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) (in der derzeit laufenden ICISS-Studie wird Vigabatrin nach 3 Monaten wieder ausgeschlichen).

Empfehlung 5

Hoch	Bei Kindern mit Tuberöse Sklerose Komplex soll Vigabatrin als Mittel der ersten Wahl eingesetzt werden. Abstimmung: 10/10	↑↑
------	--	----

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 eine gute Wirkung von Vigabatrin bei BNS-Epilepsie im Zusammenhang mit Tuberöse Sklerose Komplex aufgezeigt werden.

Empfehlung 6

schwach	Sultiam, Topiramat, Valproat, Zonisamid oder Benzodiazepine können eingesetzt werden, wenn Medikamente der ersten Wahl wirkungslos waren. Auch eine ketogene Diät kann in Betracht gezogen werden. Abstimmung: 10/10	↔
---------	---	---

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: 11/11	↑
---------	---	---

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. 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:

- *Fokale Anfälle vor und während der BNS-Epilepsie.*
- *Fokale strukturelle Veränderungen in CT oder MRT.*
- *Interiktaler fokaler Hypometabolismus oder iktaler fokaler Hypermetabolismus im PET (nur im Verbund mit CT/MRT 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: 11/11

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 sorgfältiger Aufklärung der Sorgeberechtigten eingesetzt werden

Abstimmung: 12/12

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 Vigabatrin bei 1,50-3,00 €, für Prednisolon bei 2-4 €, Depot-ACTH bei 17,00-35,00 €. 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 Glucocorticoiden

Unter Glucocorticoid- 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 Lebendimpfstoffe (MMR, Varizellen) 4 Wochen vor bis 4 Wochen nach der Glucocorticoid- oder ACTH-Therapie
 - Inaktivierte Impfstoffe (Totimpfstoffe) können bis 1 Woche vor und ab 1 Woche nach der Therapie verabreicht werden. Auch unter der Therapie ist eine Impfung mit Totimpfstoffen möglich, es besteht aber ggf. eine eingeschränkte Immunantwort.
 - Internistischer Status alle 2 Wochen und bei Bedarf Herzultraschall bei Hypertension und bei klinischer Symptomatik, Blutdruck 1x pro Woche, ab der 4. Woche 2x pro Woche. Wöchentlich 1x Blutzucker.

4.4.3. Kontrollen unter Vigabatrin

Kontrollen des Gesichtsfeldes sind bei Säuglingen und Kleinkindern nicht möglich.

Elektroretinographische Untersuchungen (ERG) ergeben Hinweise für eine retinale Schädigung. Sie erfordern jedoch eine Untersuchung in Sedierung.

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

Ungeklärt sind die optimale Dosierung von ACTH und Glucocorticoiden, sowie deren Beendigung und die notwendigen Kontrollen danach. Ob Kinder mit Glucocorticoid- oder ACTH-Therapie kognitiv besser abschneiden als Vigabatrin-behandelte Kinder kann ebenfalls noch nicht abschließend beurteilt werden. Diese Frage wird sicher im Zentrum zukünftiger Studien stehen.

Mit 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. Eine Studie wirft die Diskussion auf, inwieweit die Kombinationsbehandlung mit weiteren Antiepileptika zu einer erhöhten Toxizität z.B. des retinalen Systems beiträgt. Auch in den Patientengruppen mit intermittierenden MRT-Läsionen finden sich viele Patienten unter Kombinationsbehandlung.

6. Literatur

siehe Langfassung

Erstellungsdatum: 03/2009

Überarbeitung von: 10/2014

Nächste Überprüfung geplant: 10/2019

Die "Leitlinien" der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften sind systematisch entwickelte Hilfen für Ärzte zur Entscheidungsfindung in spezifischen Situationen. Sie beruhen auf aktuellen wissenschaftlichen Erkenntnissen und in der Praxis bewährten Verfahren und sorgen für mehr Sicherheit in der Medizin, sollen aber auch ökonomische Aspekte berücksichtigen. Die "Leitlinien" sind für Ärzte rechtlich nicht bindend und haben daher weder haftungsbegründende noch haftungsbefreiende Wirkung.

Die AWMF erfasst und publiziert die Leitlinien der Fachgesellschaften mit größtmöglicher Sorgfalt - dennoch kann die AWMF für die Richtigkeit des Inhalts keine Verantwortung übernehmen. **Insbesondere bei Dosierungsangaben sind stets die Angaben der Hersteller zu beachten!**