



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

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

Langfassung

Version 2.0

1. Aktualisierung

Oktober 2014

HERAUSGEBER

- Gesellschaft für Neuropädiatrie
<http://www.neuropaediatrie.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/>
- Deutsche Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin e.V. (DGKJ)
<http://www.dgkj.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

KD 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

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	12
2.6. Finanzierung der Leitlinie	12
2.7. Interessenkonflikte	13
3. Therapien	13
3.1. ACTH (R. Korinthenberg, B. Schmitt)	13
3.1.1. Wirksamkeit bei BNS-Epilepsie	13
3.1.2. Besondere Indikationen	14
3.1.3. ACTH-Formen	14
3.1.4. Dosierung	15
3.1.5. Therapiedauer	15
3.1.6. Zeitintervall BNS-Epilepsie - ACTH-Beginn	16
3.1.7. Kombination mit anderen Medikamenten	16
3.1.8. ACTH versus Corticosteroide	17
3.1.10. Nebenwirkungen	18
3.1.11. Zusammenfassung und Wertung	19
3.2. Glucocorticoide (M. Wolff, D. Tibussek)	21
3.2.1. Wirksamkeit bei BNS-Epilepsie	21
3.2.2. Besondere Indikationen	22
3.2.3. Formen und Applikation der Glucocorticoide	22
3.2.4. Dosierung	22
3.2.5. Therapiedauer	23
3.2.6. Kombination mit anderen Medikamenten?	23
3.2.7. Auswirkung auf die mentale Entwicklung	23
3.2.8. Nebenwirkungen	23
3.2.9. Zusammenfassung und Wertung	25
3.3. Vigabatrin (G. Wohlrab, R. Korinthenberg)	25
3.3.1. Wirksamkeit bei BNS-Epilepsie	25
3.3.2. Besondere Indikationen	26
3.3.3. Dosierung	27
3.3.4. Therapiedauer	27
3.3.5. Nebenwirkungen	27
3.3.6. Zusammenfassung und Wertung	29
3.4. Sonstige Medikamente	30
3.4.1. Sultiam (G. Kurlermann, D. Rating)	30
3.4.2. Benzodiazepine (B. Schmitt)	30
3.4.3. Immunglobuline (B. Schmitt)	31
3.4.4. Zonisamide (B. Schmitt)	31

3.4.5. Levetiracetam (B. Schmitt)	31
3.4.6. Topiramat (R. Korinthenberg, B. Schmitt).....	31
3.4.7. Pyridoxin (D. Rating)	32
3.4.8. Valproat (D. Rating).....	33
3.4.9. Zusammenfassung und Wertung.....	35
3.5. Ketogene Diäten (G. Wohlrab, J. Klepper)	35
3.5.1. Wirksamkeit	35
3.5.2. Zusammenfassung und Wertung.....	36
3.6. Epilepsiechirurgie (D. Rating, B. Schmitt,)	36
3.6.1. Zusammenfassung und Wertung.....	37
3.7. Zusammenfassende Beurteilung.....	37
4. Empfohlenes Vorgehen	38
4.1. Therapieziele.....	38
4.2. Therapieeinleitung und Betreuung	38
4.3. Medikamente.....	40
4.3.1. Finanzielle Auswirkungen.....	45
4.4. Kontrollen	46
4.4.1. Verlaufskontrollen unter Therapie.....	46
4.4.2. Kontrollen und Maßnahmen unter ACTH und oralen Steroiden	46
4.4.3. Kontrollen unter Vigabatrin	46
4.4.4. Entwicklungskontrolle	47
5. Offene Fragen und zukünftige Entwicklungen	47
6. Literatur	47
7. Anhang (Tabellen)	59

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 [1]. 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 [2]. Ätiologisch werden 3 Gruppen unterschieden [1]:

- 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. Dies wurde aus pragmatischen Gründen in der vorliegenden Leitlinie ebenso gehandhabt. Daneben finden sich Begriffe wie „identified aetiology“ und „no identified aetiology“. In der Leitlinie haben wir entsprechend „identified aetiology“ mit symptomatisch gleichgesetzt und „no identified aetiology“ mit 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 [3].

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“ [3,4] und das Cochrane Review „Treatment of infantile spasms“ [5,6]. 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 [7,8].

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 Powerpoint 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. Für alle Punkte konnte nach drei Runden ein 100%iger Konsens erzielt werden bei vereinzelt Enthaltungen von LL-Gruppenmitgliedern zu Fragestellungen, für die sie sich nicht kompetent fühlten.
- 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.neuropaedie.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. Kurlemann) wurde von Desitin und die retrospektive Topiramate 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. Die Leitliniengruppe erachtete das Verzerrungsrisiko aufgrund von Interessenkonflikten als nicht so gravierend ein, dass Enthaltungen als erforderlich angesehen wurden.

3. Therapien

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

Eine Wirkung des Hypophysenvorderlappenhormons ACTH bei BNS-Epilepsie wurde erstmals 1958 beschrieben [9]. Seither sind zahlreiche retrospektive, einige prospektive und wenige randomisierte Studien veröffentlicht worden. Wiederholt wurde die Rolle von ACTH in einem „Practice Parameter“ [3,4] und in Cochrane Reviews [5,6] zur Behandlung der BNS-Epilepsie bewertet (EK 1+ bis 2++). Den folgenden Abschnitten liegen Daten aus 14 randomisierten [10-23] (Tabelle 1), 12 prospektiven unkontrollierten [20,24-34] (Tabelle 2) und 23 retrospektiven Studien [35-57] (Tabelle 3) zugrunde. Die Arbeiten von Lux et al. 2004 und 2005, Darke et al. 2010 und O’Callaghan et al. 2011 analysierten dabei die gleichen randomisierten Patienten-Kohorten der UKISS Studie im langfristigen Verlauf. Die randomisierten Studien verglichen offen ACTH mit oralen Glucocorticoiden, verschiedene ACTH-Dosierungen oder ACTH mit anderen Antiepileptika. Eine Verblindung wurde nur für die Evaluatoren in der UKISS Studie, und ein Vergleich mit Placebo in keiner Studie durchgeführt.

3.1.1. Wirksamkeit bei BNS-Epilepsie

In die randomisierten und prospektiven Studien (EK1+ bis 3) waren zwischen 5 und 246 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 wenige Wochen bis 6 Jahre. Im längerfristigen Verlauf erlitten 15% bis 50% der Patienten nach Absetzen von ACTH einen Rückfall, wobei oft auch das Auftreten anderer Anfallsformen als Rückfall bewertet wurde.

Die Studien von Lombroso [25] und Dreifuss [11] 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 (EK2- bis EK3) (Tabelle 3) berichten über 18 bis 166 Patienten, die mit unterschiedlichen ACTH-Dosierungen behandelt worden waren. Die Dauer der Nachbeobachtung betrug auch hier wenige Wochen bis 98 Monate. Anfallsfreiheit wurde bei 33% 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 Beendigung der notwendigerweise zeitlich befristeten ACTH-Therapie relativiert wird. Die methodische Qualität der Studien ist mäßig gut, sodass die Wirkung in den systematischen Reviews als „wahrscheinlich“ eingestuft wird [4,6].

3.1.2. Besondere Indikationen

Fast alle prospektiven und eine retrospektive Studie differenzierten nach kryptogener (idiopathische eingeschlossen) und symptomatischer BNS-Epilepsie (Tabelle 1-3), aber bei nur zweien war diese Stratifizierung schon bei Studieneinschluss vorgenommen worden. In den prospektiven Studien lag die Rate anfallsfreier Kinder in der kryptogenen Gruppe gelegentlich um 10-25% höher als in der symptomatischen [12,14,16,29], während andere Autoren keinen Unterschied sahen [13,16,17,25]. In einer retrospektiven Studie wurden 80% der kryptogenen und 59% der symptomatischen Fälle, sowie 73% von 22 Kindern mit Tuberöse Sklerose Komplex nach ACTH anfallsfrei [44]. Die Rezidivrate betrug 30%, 31% und 62%. Innerhalb der symptomatischen Gruppe fand sich kein unterschiedlicher Outcome zwischen verschiedenen Ätiologien [48,52].

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 von 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 [33,52], in anderen Studien entspricht die gleiche Menge ca. 80-100 IU natürlichem ACTH [17,49].

Prospektive und randomisierte Vergleichsstudien zwischen natürlichem und synthetischem ACTH sowie zwischen synthetischem ACTH und synthetischem Depot-ACTH liegen nicht

vor. Depot-ACTH jeden zweiten Tag [17] 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. Drei 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, Hypsarrhythmie und Rückfallrate nicht schlechter als die von 20-30 IU (2-6 Wochen, dann über 1 Woche schrittweise beendet) (EK1+) [12]. Auch mit synthetischem ACTH war der Effekt von 1,0 IU/kg nicht wesentlich größer als der von 0,2 IU/kg (EK1+) [16]. Gleiche Befunde erhoben Shu et al. [19] mit 50 IU/Tag versus 0,4-1 IU/kg, wobei diese Arbeit in Chinesisch publiziert ist und nur als Abstrakt in Englisch verfügbar ist (EK 1-).

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 (Tabelle 1-3). Das im deutschsprachigen Raum weit verbreitete Königsteiner Schema (30-60 IU/m² bzw. später 15-30 IU/m² über 18 Wochen) [58] 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 [30] (EK2+). 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 [12] (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 (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 [13,16,29] (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 [49] (EK3).

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

Angesichts der häufigen Rezidive nach Absetzen der ACTH-Behandlung wurde auch über Behandlungen mit einem zweiten ACTH-Kurs berichtet. Lin et al. [59] sahen dabei 6/11 Responder; Ikegami et al. [57] berichteten über 76% Responder, wenn der Rückfall nur infantile Spasmen betraf, jedoch 0% bei multiplen Anfallstypen (Publikation auf Japanisch, nur Abstrakt in Englisch, EK3). In 3 Einzelfällen wurde über eine positive Wirkung einer 1jährigen 1mal-wöchentlichen ACTH-Gabe berichtet (EK4) [60].

3.1.6. Zeitintervall BNS-Epilepsie - ACTH-Beginn

In zwei prospektiven Studien [25,26] (EK2-) sprachen kryptogene Patienten besser auf ACTH an, wenn sie früh (<1 Monat) nach Manifestation der BNS-Epilepsie behandelt wurden (Responder: 80% vs. 0% bzw. 67% vs. 33%) (Tabelle 4). Für symptomatische Patienten oder wenn symptomatische und kryptogene Patienten gemeinsam bewertet wurden, konnte kein Unterschied festgestellt werden (Responder 65% vs. 59%, bzw. 63% vs. 60%) [26,33] (EK2+). Retrospektive Studien zeigen kein einheitliches Bild. Sechs Studien [37-39,47,49,56] (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 [52] (EK3) sah keinen Unterschied bei kryptogenen Patienten. Insgesamt sprechen die Daten dafür, dass kryptogene Patienten besser auf ACTH ansprechen, wenn sie rasch behandelt wurden.

3.1.7. Kombination mit anderen Medikamenten

Es liegen nur wenige Berichte über Kombinationen von Antiepileptika und ACTH vor. Eine prospektive Studie [31] (EK2-) berichtete 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. Zou et al. [61] sahen in ihrer randomisierten Studie eine geringe Überlegenheit einer Kombination mit MgSO₄ (EK 1-). Zafeiriou et al. [32] behandelten neun Kinder mit West Syndrom auf dem Boden einer infantilen Zerebralparese mit ACTH (4 IU/kg) und Vigabatrin (80-120 mg/kg) und erreichten bei allen Anfallsfreiheit bei nur einem Rückfall (EK3) (Tabellen 1 + 2).

3.1.8. ACTH versus Glucocorticoide

Zwei prospektive, randomisierte Studien (EK1+) mit 24 [10] und 29 [13] Patienten verglichen ACTH mit oralem Prednison. In der ersten Studie konnte zwischen 20 IU natürlichem ACTH und 2mg/kg Prednison kein signifikanter Unterschied bezüglich der Wirkung festgestellt werden (42% vs. 33% anfallsfrei, 42% vs. 33% Verschwinden der Hypsarrhythmie, 33% vs. 29% Rückfall). In der zweiten Studie erwies sich 150 IU/m² natürliches ACTH gegenüber 2mg/kg Prednison als signifikant überlegen (87% vs. 29% anfallsfrei und Verschwinden der Hypsarrhythmie). Ein randomisierter Vergleich zwischen 1 IU/kg synthetischem ACTH und 0,25mg/kg i.v. Dexamethason-Palmitat (jeweils nur 5 Patienten! EK1-) über 6 Wochen zeigte gleichermaßen günstige Ergebnisse [15]. In der UKISS-Studie wurde die hormonelle Behandlung (40-60mg/Tag Prednisolon oder 40-60 IU ACTH alle 2 Tage) mit Vigabatrin verglichen. Zwischen ACTH und Prednisolon fand sich kein Wirkunterschied (nach 2 Wochen anfallsfrei 76% vs. 70%) [17] (EK1+). In der Follow-up Untersuchung wurde in der Gruppe mit hormoneller Behandlung nicht mehr nach ACTH und Prednisolon unterschieden [18]. Eine andere vergleichende, prospektive und randomisierte Studie zwischen Prednisolon und ACTH (gleiche Dosierung wie UKISS) fand nach 2 Wochen einen signifikant besseren Hypsarrhythmie-Score unter Prednisolon im Vergleich zu ACTH [23] (EK1+). Angaben zur klinischen Wirksamkeit finden sich in der Arbeit nicht.

Eine prospektive Studie sah nach 2 Wochen hochdosiertem Prednison (8mg/kg) bei 63% von 27 Patienten einen klinischen und EEG Response. Von den Nicht-Respondern wurden unter ACTH (150 IU/m²) 40% anfallsfrei, wovon allerdings die Hälfte später ein Rezidiv erlitt (EK2+) [34].

In retrospektiven Studien war hochdosiertes ACTH einmal Prednison deutlich überlegen (100% vs. 59% anfallsfrei und 97% vs. 50% normalisiertes EEG, EK2-) [41] und zweimal gleich wirksam wie Prednisolon (EK2-/3) [35,51]. In der Studie von Bower und Jeavons (1961) hatte ACTH aber eine bessere Wirkung auf das EEG und es gab weniger Rückfälle als bei Prednisolon. Haberlandt et al. [53] sahen retrospektiv mit ACTH (20-120 IU s- ACTH/Tag) und Dexamethason-Pulsen (20mg/m² für 3 Tage, alle 4 Wochen für 5 Monate) ähnliche Behandlungserfolge (82% vs. 71% anfallsfrei, 36% vs. 57% Verschwinden der Hypsarrhythmie (EK 3).

3.1.9. Auswirkungen auf die mentale Entwicklung

Fast alle vorliegenden Studien zeigen ein besseres Entwicklungsergebnis für kryptogene gegenüber symptomatischen BNS Epilepsien (Tabelle 5). Bezüglich der Auswirkungen von ACTH auf die Entwicklung zeigte eine prospektive Studie mit verschiedenen ACTH-Dosierungen [16] keine Unterschiede (EK2+). Im Vergleich mit Vigabatrin fanden sich in einer prospektiven Studie [14] (EK1-) keine Unterschiede (ohne Angaben von Methode und Zahlen). In der randomisierten UKISS Studie schnitten Kinder mit BNS-Epilepsie

unbekannter Ätiologie im Alter von 14 Monaten besser ab, wenn sie mit ACTH oder Prednisolon (n=26) statt mit Vigabatrin (n=22) behandelt wurden. In der Gruppe mit bekannter Ätiologie gab es keine Unterschiede [18] (EK1-). Siebenundsiebzig Kinder konnten im Alter von 4 Jahren reevaluiert werden: in der Gruppe mit bekannter Ätiologie fanden sich erneut keine Unterschiede, in der Gruppe mit unbekannter Ätiologie war der Entwicklungsstand der hormonbehandelten Kinder (n=21) deutlich besser als in der Vigabatrin-Gruppe (n=16) [21]. Die Ergebnisse der UKISS-Studien sind zwar statistisch signifikant, beinhalten aber wegen der niedrigen Zahlen ein hohes Bias-Risiko (EK 1-). Die Auswirkungen des Zeitintervalls zwischen BNS-Manifestation und effektiver ACTH-Therapie auf die Entwicklung bei kryptogener BNS-Epilepsie wurde darüber hinaus in einer prospektiven offenen [25] (EK2+) und in sechs retrospektiven Studien [38,39,42,47,49,56] (EK3) untersucht. Die Rate normal entwickelter Kinder war höher, wenn dieses Intervall kurz war. Dabei geht die normale Entwicklung in 4 dieser Studien parallel mit Anfallsfreiheit, sodass zusätzlich andere ursächliche Bedingungen als die Behandlungslatenz zu erwägen sind [25,38,49,56]. Glaze et al. [26] 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 Syndrom, Katarakt (vereinzelt) 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 [11,25]. In einer teilweise prospektiv durchgeführten Ultraschallstudie beobachteten Hanefeld et al. [62] 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 [28] (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 Propranolol (2-4 mg/kg) ansprach. Eine prospektive immunologische Untersuchung zeigte bei 18 Patienten 1-3 Monate über das Ende der ACTH-Therapie hinaus eine Verminderung der Lymphozyten und CD4+ Zellen bei stärkerer

Reduktion der T-Helfer als der zytotoxischen T-Zellen; die Immunglobulin-Konzentrationen waren nicht vermindert (EK2++) [63].

In den randomisierten Dosisvergleichstudien waren Hochdruck und Hirnvolumenverlust dosisabhängig, nicht aber die Verhaltensstörungen [12,16] (EK1+). Eine retrospektive Studie von Riikonen und Donner [36] (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 [30,36,52] (EK3).

Sukhudyant et al. [64] berichten bei 10 Kindern mit West-Syndrom unter verschiedenen Hormontherapien über hyperkinetische Bewegungsstörungen, Grimassieren, repetitivem Öffnen des Mundes, periodischem Strabismus und Ad- und Abduktionsbewegungen der unteren oder oberen Extremitäten. Die Symptome traten in unterschiedlicher Kombination auf, verschwanden im Schlaf und klangen nach Ende der Therapie innerhalb eines Monats ab.

Um endokrinologische Nebenwirkungen am Ende der ACTH-Therapie zu vermeiden, werden in verschiedenen Studien Schemata zum „Ausschleichen“ bzw. zur vorübergehenden Steroidsubstitution 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 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 $MgSO_4$ 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. [6] erwähnen in ihrem 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 Steroids substitution diese Störungen vermeiden können.

3.2. Glucocorticoide (M. Wolff, D. Tibussek)

Es fanden sich 18 Studien zu Effekt und Nebenwirkungen von Glucocorticoiden bei BNS-Epilepsie (Tabelle 7a+b) [10,13,15,17,25,34,35,41,51,53,65-72]. Zwei Studien erfüllen wegen unklarer Beurteilung der Wirkung [35] oder Beurteilung erst nach 10 Monaten [25] nicht die o.g. Kriterien, bei weiteren zwei Studien fehlen EEG-Daten im Verlauf [51,72], was die Gesamtbeurteilung zwar einschränkt, aber kein Ausschlusskriterium darstellt. Zusätzlich wurde die Wirksamkeit oraler Glucocorticoide bei BNS-Epilepsie in einem „Practice Parameter“ der American Academy of Neurology/Child Neurology Society [3,4] und in einem Cochrane Review [5,6] bewertet. Der folgenden Bewertung liegen also Daten aus 16 Studien zugrunde, davon 5 randomisierte (nicht placebokontrollierte) Studien [10,13,17,65,67], eine prospektive, kontrollierte Studie [10] und 9 retrospektive Studien [34,41,53,66,68-72]. Zur Bewertung des Outcome in Bezug auf die Therapie wurden zusätzlich Langzeitdaten [18,26] aus prospektiven Wirksamkeitsstudien [10,17,65] 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

Placebokontrollierte Studien liegen nicht vor. Randomisierte, kontrollierte Studien verglichen jeweils zwei Wirksubstanzen miteinander. Unklar bleibt der Einfluss von medikamentösen Therapien vor Einsatz der Glucocorticoide auf die Auswahl des Kollektivs. Die Angaben hierzu sind spärlich. Soweit überhaupt erwähnt, wurden vor Beginn der Glucocorticoidtherapie in den Studien medikamentöse Behandlungen mit bis zu acht verschiedenen Substanzen durchgeführt. Die Zusammensetzung des Behandlungskollektivs muss also bezüglich einer vorbestehenden Pharmakoresistenz als sehr heterogen eingestuft werden. Ähnliches gilt für die Zeit von Beginn der BNS-Epilepsie bis zum Therapiestart. In die prospektiven kontrollierten Studien (EK1+) zur Monotherapie mit Glucocorticoiden wurden 5 bis 30 Kinder mit BNS-Epilepsie eingeschlossen (Tabelle 7). In unterschiedlichen Dosierungen wurden innerhalb von 2 bis 4 Wochen 25% bis 100% aller Kinder anfallsfrei. Die Hypsarrhythmie verschwand in 25% bis 100% 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. [17,18] 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 [34,41,53,66,68-72] (EK2- bis EK3) wurden von 6 bis 94 Kindern mit BNS-Epilepsie 50% bis

74% der Kinder anfallsfrei. Die Hypsarrhythmie verschwand bei 16% bis 74%. Rezidive traten bei 12% bis 36% der Kinder auf.

Zusammenfassend zeigt sich in fünf EK1+ und fünf EK2 Studien – bei uneinheitlichen Daten – ein therapeutischer Effekt der Glucocorticoide 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 Glucocorticoid-Responder ist in den jeweiligen Untergruppen zu gering, um signifikante Unterschiede zu finden [13]. Dasselbe gilt für die weitere Unterteilung in spezifische Ätiologien [26,66] (Tabelle 7).

3.2.3. Formen und Applikation der Glucocorticoide

In den Studien wurden unterschiedliche Glucocorticoide oral oder i.v. verwendet: Orales Prednison [10,13,41,65], orales Prednisolon [17,23,34,69], orales Hydrocortison [66,67], i.v. Dexamethason [15,53] sowie i.v. Methylprednisolon gefolgt von oralem Prednisolon [71]. Vorteile eines bestimmten Präparates sind nicht zu erkennen, zumal keine direkten Vergleiche vorliegen (Tabelle 7).

In vier Studien wurden Glucocorticoide pulsatil verabreicht, entweder als initialer Puls mit 20mg/kg/Tag Methylprednisolon i.v. über 3 Tage, gefolgt von einer 8-wöchentlichen oralen Ausschleithherapie mit Prednisolon täglich in absteigender Dosierung [71], als i.v. Dexamethason 20mg/m² über jeweils 3 Tage in 4-wöchentlichen Intervallen über mindestens 5 Monate [53], als i.v. Dexamethason-Palmitat 0.25mg/kg je einmal pro Woche über 4 Wochen mit 2-monatigem Ausschleichen [15] oder als orales Prednisolon 20mg/kg über jeweils 3 Tage in 4 Pulsen im Abstand von je einer Woche mit 20-wöchiger Ausschleichphase [68].

3.2.4. Dosierung

In den drei prospektiven Studien, die 2mg/kg Prednison verwendet haben [10,13,65], sind nach 14-tägiger Behandlungsdauer 25% bis 33% der Kinder anfallsfrei (EK1+). Dem stehen bessere Ergebnisse prospektiver Studien mit höherer Dosis (Prednisolon 40-60mg [17] (EK1+), bzw. Hydrocortison 15mg/kg [67] (EK2-)) gegenüber, die in 60% bis 70% der Fälle Anfallsfreiheit erzielen. Für 15mg Hydrocortison beträgt die Äquivalenzdosis ca. 3,75mg Prednison oder Prednisolon. In den retrospektiven Studien betrug die Rate der Anfallsfreiheit bei 3mg/kg Prednison 59% [41], bei 40-45mg Prednisolon (entsprechend ca. 4-6mg/kg) 67% [69] und bei 8mg/kg (maximal 60mg) Prednisolon 63% [34] (EK2+) (Tabelle 7). In den vier Studien mit hochdosierter Pulstherapie [15,53,68,71] wurden 50% bis 100% der Kinder anfallsfrei. Zusammenfassend scheinen höhere Dosen von Glucocorticoiden (i.e.

≥3mg/kg/Tag Prednison-Äquivalent oder pulsatile Gaben) wirksamer zu sein als niedrigere. Vergleichende Daten existieren nicht.

3.2.5. Therapiedauer

In einer prospektiven Studie [10] waren nach 2-wöchiger Behandlung mit 2mg/kg Prednison von 12 Kindern vier anfallsfrei, nach 6 Wochen weitere zwei (EK1+). In einer anderen prospektiven Studie mit 2mg/kg Prednison [13] (EK1+) betrug die Zeit zwischen Therapiebeginn und Anfallsfreiheit 2-7 Tage, bis zum Tag 14 (Beurteilungszeitpunkt) wurde kein weiteres Kind anfallsfrei. In einer retrospektiven Studie [41] (3mg/kg Prednison über 4 Wochen) betrug die mittlere Zeit bis zur Anfallsfreiheit 14 Tage (EK2-, Tabelle 7). Jüngere Studien begrenzten generell die Therapiedauer auf 2 Wochen mit nachfolgender Ausschleichperiode (Lux et al. 2004, [34,69,70]. In den Studien mit Pulstherapien tritt Anfallsfreiheit häufig innerhalb der ersten 2-4 Wochen ein, einzelne Patienten wurden allerdings auch später (bis nach 8 Wochen) anfallsfrei [53]. Insgesamt ist die Datenlage für eine eindeutige Antwort nicht ausreichend.

3.2.6. Kombination mit anderen Medikamenten?

In einer retrospektiven Studie [66] wurde 15mg/kg Hydrocortison mit 40mg/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 zwei Arbeiten liefern ausreichende Langzeitdaten zur mentalen Entwicklung nach Therapie mit Glucocorticoiden [18,26]. Dabei wird in der Studie von Lux et al. (2005) aber nicht zwischen ACTH und Glucocorticoiden differenziert (siehe ACTH-Kapitel), weshalb sie nicht in die Bewertung einfließt. Glaze et al. [26] fanden in einer prospektiven Follow-up-Studie bis zum Alter von durchschnittlich 50 Monaten keine signifikanten Unterschiede zwischen ACTH- und Prednison-Respondergruppe (EK1-).

3.2.8. Nebenwirkungen

Grundsätzlich unterscheidet sich das Spektrum der publizierten Nebenwirkungen unter Glucocorticoiden [17,18,23,41,66,67] nicht von dem der ACTH-Therapie (Kardiomyopathien sind in den Studien zu Glucocorticoiden nicht beschrieben).

Die Wertigkeit dieser Aussage unterliegt aber einigen wichtigen Einschränkungen. Die vergleichende Beurteilung von Nebenwirkungen der unterschiedlichen Glucocorticoid- und ACTH-Schemata ist aus verschiedenen methodischen Gründen auf der Basis der heutigen Datenlage nicht verlässlich möglich. Mit Ausnahme zweier Studien [18,67] 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 hier 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 [73,74]. Eine nachvollziehbare und solide Aussage zu Nebenwirkungen wäre eine Bezifferung der "number needed to harm" [75]. Eine solche Ziffer findet sich im Zusammenhang mit Glucocorticoiden im Säuglingsalter in keiner Studie oder Übersichtsarbeit.

Folgende Nebenwirkungen werden in den vorliegenden Studien genannt: Unter Therapie mit 15mg/kg Hydrocortison über 6 Wochen wurden berichtet [67]: 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 40-60mg Prednisolon über 2 Wochen wurden mittels Tagebuch bei 19/30 Patienten dokumentiert [17]: 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 [18] 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/Tag Hydrocortison über 4 Wochen (und teilweise Wechsel auf ACTH) wurden 2 Todesfälle berichtet (Miliartuberkulose n=1, progressive Enzephalopathie 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 Glucocorticoiden und ACTH [10,18,25] bzw. der Anwendung von Glucocorticoiden bei verschiedenen Epilepsieformen vor [41].

In der Studie von Haberlandt et al. [53], die Dexamethason-Pulstherapie mit ACTH vergleicht, wurden unter Pulstherapie weniger Nebenwirkungen als unter ACTH gefunden (arterielle Hypertension 7% vs. 71%, schwere bakterielle Infektionen 0% vs. 21%). Bezüglich endokrinologischer Nebenwirkungen am Ende der Glucocorticoidtherapie gelten die gleichen Aussagen wie für ACTH. Es werden verschiedene Schemata zum „Ausschleichen“ bzw. zur vorübergehenden Glucocorticoids substitution empfohlen. Die Studien enthalten aber keine ausreichenden Angaben zur Häufigkeit und Schwere endokrinologischer Störungen am Ende der Glucocorticoidtherapie und es liegen auch keine Angaben darüber vor, ob diese Störungen durch das angewendete Prozedere weniger häufig auftraten.

3.2.9. Zusammenfassung und Wertung

- 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 Glucocorticoidsubstitution diese Störungen vermeiden kann.

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 [5,6] und einem „Practice Parameter“ [3,4] zusammengefasst. Dem folgenden Text liegen die Daten aus sechs randomisierten [8,14,17,76-78], sechs prospektiven, unkontrollierten [79-84] und dreizehn retrospektiven Studien [46,56,70,85-94] zugrunde. Die randomisierte Studie von Elterman et al 2010 [78] stellt eine Erweiterung der Studie von Elterman et al 2001 [76] dar.

3.3.1. Wirksamkeit bei BNS-Epilepsie

Von den randomisierten kontrollierten Studien ist lediglich eine placebokontrolliert [8] (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 vier Studien (EK1+) handelte es sich um Therapievergleichsstudien zu Glucocorticoiden (ACTH [77]; Prednisolon bzw. Tetracosactide, UKISS-Studie [17]; ACTH [14]). Eine Studie [76,78] verglich die Wirkung von hoch (100-148mg/kg) mit niedrig dosiertem (18-36mg/kg) Vigabatrin. Diese 5 Studien umfassten insgesamt 439 Kinder mit BNS-Epilepsie. Davon wurden primär 322 Kinder mit Vigabatrin, 20 mit Placebo und 77 mit Glucocorticoiden therapiert. Unter der am

häufigsten verwendeten Dosierung von 150mg/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 1/13 [14] bzw. 39/171 (23%) [78] Respondern zu einem Rückfall.

Sechs prospektive Studien schlossen insgesamt 207 Kinder ein, davon 23 Kinder mit vorbehandelter BNS-Epilepsie [82] sowie 5 Kinder mit Trisomie 21 als heterogene ätiologische Gruppe [84]. Innerhalb von 2 Wochen wurden 39% [83] bzw. 80% (Trisomie 21) [84] anfallsfrei. Vor allem Patienten mit einer kryptogenen Form der BNS-Epilepsie profitierten von Vigabatrin mit einer Responderrate zwischen 50% [79] und 100% [82]. Kinder mit symptomatischer BNS-Epilepsie sprachen im Minimum zu 17% [79], im Maximum zu 83% bei Kindern, die ausschließlich infantile Spasmen ohne zusätzliche Anfallsformen aufwiesen, [80] auf Vigabatrin an (EK2+).

Dreizehn retrospektive Studien berichten über insgesamt 513 Patienten. Die verwendeten Dosierungen lagen zwischen 20 und 400mg/kg [85], in 6/10 bei 40-150mg/kg. Die Therapiedauer lag minimal bei 6 Monaten [92] maximal bei 3,6 Jahren. Anfallsfreiheit innerhalb von maximal 17 Tagen konnte bei 33% [87] bis 71% [46] erreicht werden. Die Rückfallquote wird als sehr unterschiedlich angegeben: zwischen 0% (3 Studien) und 56% in einem Zeitraum von 1 bis 4 Monaten [89]. 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 [17]. Ein Vergleich des Vigabatrineffektes auf EEG-Veränderungen ist deshalb nur begrenzt möglich.

Kognitive Entwicklung: Daten der UKISS-Studie [18,21] wiesen darauf hin, dass mit Vigabatrin behandelte Kinder, bei denen die Ätiologie der infantilen Spasmen nicht geklärt werden konnte, im Alter von 14 Monaten und 4 Jahren bezüglich ihrer kognitiven Entwicklung (untersucht mittels Vineland Adaptive Behaviour Scales – VABS) schlechter abschnitten als die Vergleichsgruppe nach Glucocorticoidbehandlung.

3.3.2. Besondere Indikationen

Patienten mit Tuberöser Sklerose Komplex sprechen signifikant besser auf Vigabatrin an. In drei prospektiv randomisierten [14,67,76] (EK1+), drei prospektiven [79,80,83] (EK2+) und vier retrospektiven Studien [85,87,91,93] (EK3) zeigten Patienten mit Tuberöse Sklerose Komplex eine hohe Responserate von 57% [83] bis 100% [14,67,76,79,80,91]). Eine dieser Studien [67] verglich dabei die Wirksamkeit von Vigabatrin in einem cross-over Design mit Hydrocortison. Alle initial (11/11) mit Vigabatrin behandelten und 6/11 im cross-over Design (unter Hydrocortison nicht anfallsfrei) behandelten Kinder konnten als Responder eingestuft werden. Insgesamt sind jedoch die oft kleinen Fallzahlen in den zitierten Studien (3 bis max.

28 [85]) zu berücksichtigen. In einem Literaturreview stellten Hancock und Osborne [95] 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 [84] einen prompten klinischen Erfolg bei 4/5 Kindern zeigen (EK2-).

3.3.3. Dosierung

In der Vergleichsstudie von hoch (100-146mg/kg) gegenüber niedrig dosiertem (18-36mg/kg) Vigabatrin [76] zeigen sich deutliche Unterschiede in der klinischen Wirksamkeit. Diese Daten wurden von der gleichen Autorengruppe in einem Untersuchungszeitraum von 6 Jahren an 221 Patienten bestätigt [78]. Unter niedriger Vigabatrin-Dosierung wurden lediglich 13% der Kinder anfallsfrei (15/114), unter dem höher dosierten Behandlungsregime hingegen 33/107 Kindern (31%) (EK1+). Eine Dosierung über 75mg/kg scheint gemäß Tay et al. [89] erforderlich – sie beobachteten eine hohe Rückfallrate nach Absinken der gewichtsbezogenen Vigabatrin-Dosis unter 60mg/kg.

3.3.4. Therapiedauer

Eine maximale Behandlungsdauer von 6 Monaten schlagen Capovilla et al. [92] 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 bis 6 Monaten (Mittel 5,1 Monate). In einem Beobachtungszeitraum von 13 bis 50 Monaten kam es zu keinem Rückfall.

3.3.5. Nebenwirkungen

Die Nebenwirkungsrate wird zwischen selten [87] und 90% [76] angegeben. Jedoch auch Elterman et al. [76] bezeichnen das Medikament als sicher und gut verträglich.

Nebenwirkungen sind vor allem Müdigkeit (14% bis 50%), Irritabilität und Hyperaktivität (5% bis 43%), gastrointestinale Probleme inklusive Obstipation (15% bis 39%), Schlafstörungen (15% bis 43%), muskuläre Hypo- oder Hypertonie (12% bis 66%) und Gewichtszunahme (3% bis 14%). Sie führten in Einzelfällen zum Therapieabbruch: 2/250 [85], 9/167 [76] und 1/23 [89]. Es wurden 2 Todesfälle beschrieben, die aber im Zusammenhang mit der Grunderkrankung standen [76].

In der noch laufenden ICISS Studie (www.bath.ac.uk/health/research/iciss/index.php) wurden bei 8 Kindern nach Einführung von Vigabatrin und Glucocorticoiden (ACTH oder Prednisolon) verschiedene Bewegungsstörungen (komplexe Myoklonien, Choreoathetose, Dyskinesie, Dystonie, Spasmus-ähnliche Bewegungen) registriert [96]. Die Symptome verschwanden bei 2 Kindern nach Reduktion der Vigabatrindosis und bei 2 weiteren unter gleichbleibender Vigabatrindosis. Nach Absetzen von Vigabatrin besserte sich die Symptomatik bei einem Kind, bei 3 Kindern persistierten die Symptome. Ein Zusammenhang mit MRI-Veränderungen wurde nicht gesehen. Gemäß den Autoren besteht nur eine

schwache Evidenz für einen Zusammenhang mit der Vigabatrintherapie. Ergänzend sei erwähnt, dass kürzlich auch unter Glucocorticoidtherapie Bewegungsstörungen bei Kindern mit BNS-Epilepsie beschrieben wurden [64] (siehe Nebenwirkung ACTH).

Gesichtsfelddefekte. Als spezifische Nebenwirkung für Vigabatrin müssen konzentrische Gesichtsfelddefekte gewertet werden. Die größte pädiatrische Patientengruppe wurde in Finnland [97] 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 bis 21 Jahren [98-102] lag die Häufigkeit an mittels Goldmann Perimeter oder Humphrey Field Analyzer nachgewiesenen konzentrischen Gesichtsfeldausfällen zwischen 19% [99,103] und 71% [101]. 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 [99,104-106]. Elektoretinographische Untersuchungen bei 67 Kindern (Alter 3 Monate bis 13 Jahre) zeigte nach 6-monatiger Vigabatrintherapie eine visuelle Beeinträchtigung in 4,5% [107]. Langzeit ERG-Kontrollen bei Kindern unter Vigabatrin (Alter 2,4 bis 8,8 Monate, 72% kortikale Malformationen, zerebrale Läsionen bzw. syndromale Erkrankungen) zeigten zwar häufig abnorme Befunde im Photorezeptor und post-Rezeptor-ERG, aber keine signifikante Verschlechterung bei einer Therapiedauer bis 11½ Jahren [108]. Eine Einzelstudie [109] untersuchte mittels „Bogen-Perimeter“ (kommerziell nicht erhältlich) kognitiv beeinträchtigte Kinder (Alter 1 bis 15 Jahre) und konnte Gesichtsfelddefekte bei 27% nachweisen.

Zur perimetrischen Gesichtsfeldbestimmung bei Kindern ab dem Alter von 8 Jahren, die wegen infantiler Spasmen in den ersten beiden Lebensjahren mit Vigabatrin behandelt worden waren, liegen unterschiedliche Daten vor. Zwei Untersuchungen zeigten in jeweils 1 Fall von 16 bzw. 15 Patienten (7%) eine milde konzentrische Gesichtsfeldeinschränkung [110,111]. In einer multizentrischen Studie [112], die 34 Kinder der gleichen Patientengruppe aus 6 Ländern einschloss, wurden bei 12 Kindern (35%) Gesichtsfeldeinschränkungen gefunden, davon jeweils 4 Kinder mit milder, mittelschwerer und schwerer Ausprägung. Es zeigten sich dabei deutliche Unterschiede zwischen den Zentren: Kanada und Schweiz 0%, die Patienten mit Gesichtsfelddefekten stammten aus Finnland und Osteuropäischen Ländern (Slowenien, Russland, Ungarn), wobei sich ein deutlicher Zusammenhang zwischen Therapiedauer, kumulativer Dosis und Häufigkeit der Gesichtsfeldeinschränkungen ergab. Die Frage, ob das Risiko einer Gesichtsfeldeinschränkung nach Vigabatrin im Kleinkindalter geringer ist als bei älteren Kindern, ist demnach noch nicht geklärt.

Die minimale Therapiedauer und minimale Gesamtdosis, die zu konzentrischen Gesichtsfeldausfällen führt, ist nicht bekannt. Die in den Studien angegebenen Dosierungen (mg/kg, Tagesdosis, Gesamtdosis/Therapiezeitraum) lassen keine eindeutigen Rückschlüsse zu. Die Ergebnisse der Studie von Riikonen et al. [112] ergaben einen klaren Zusammenhang zur Zeitdauer mit auftretenden Gesichtsfelddefekten bei einer Therapiedauer von >1 Jahr. Eine von You et al. [102] publizierte Untersuchung an 67 Patienten ergab, dass bei einem Therapiezeitraum von weniger als 2 Jahren und einer kumulativen Gesamtdosis von <10g/kg Körpergewicht keine Gesichtsfelddefekte auftraten.

MRT-Veränderungen. Im Rahmen mehrerer Studien zu Vigabatrin bei BNS-Epilepsie [113-116] wurden bei sequenziellen MRT-Untersuchungen neu aufgetretene T2-hyperintense bzw. in DWI-Sequenzen nachweisbare Läsionen in den Globi pallidi, in den Thalami, den Nuclei dentati und im Hirnstamm registriert. Diese asymptomatischen Veränderungen fanden sich in unterschiedlicher Ausprägung [117] bei 22% bis 45% der behandelten Kleinkinder. Die Veränderungen traten nur bei Säuglingen und Kleinkindern in den Altersgruppen 3 bis 13 Monaten auf und waren nach Absetzen der Therapie, in Einzelfällen auch bei fortgesetzter Vigabatrintherapie reversibel. Eine Studie [118] fand bei T2-gewichteten MRT-Aufnahmen Hyperintensitäten des zentralen tegmentalen Trakts („CTTH-central tegmental tract hyperintense signal“), ein als altersabhängig beschriebenes Phänomen (Alter 4 Monate bis 7 Jahre), häufiger bei Kindern mit West Syndrom mit Vigabatrin (4/17, 24%) als ohne Vigabatrin (4/34, 12%). Diese Phänomene waren im Verlauf reversibel. Als Kontrollgruppen dienten altersgematchte Kinder mit (CTTH 18/296; 6%) bzw. ohne neurologische Grunderkrankung (8/112), die nie mit Vigabatrin behandelt worden waren. In Einzelfällen [96,119] wurde ein kausaler Zusammenhang zwischen den MRT-Veränderungen und neu unter Vigabatrin aufgetretenen Bewegungsstörungen mit Dystonien, athetoiden Bewegungen und Tremor beschrieben, die als dosisabhängig [96] eingestuft wurden. Diese Bewegungsstörungen waren ebenfalls reversibel, wenn auch in einer zeitlichen Latenz bis zu 12 Monaten [119].

3.3.6. Zusammenfassung und Wertung

- 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 Gesichtsfeld-einschränkungen 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

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

Der Carboanhydrasehemmer Sultiam ist bei Kindern mit BNS-Epilepsie bislang nur in einer prospektiven placebokontrollierten, randomisierten multizentrischen Studie (EK1-) unter gleichzeitiger Gabe von 150-300mg/kg Pyridoxin untersucht worden [120].

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 Tuberosöse Sklerose Komplex besonders schlecht auf Sultiam anzusprechen scheinen (EK4).

Update Juni 2014: Es liegen keine neuen Studien vor. Die Studie von Debus et al. wird im Cochran Review „Treatment of infantile spasms“ von 2013 [6] und in der amerikanischen „Evidence-based guideline update: medical treatment of infantile spasms“ von 2012 [4] diskutiert.

3.4.2. Benzodiazepine (B. Schmitt)

In neun Studien (Tabelle 14) werden Patienten mit BNS-Epilepsie erwähnt, die mit Benzodiazepinen behandelt wurden (außer [11] und [121] alle EK3). Clonazepam 0,1-0,3mg/kg [122] bzw. 1,5-9mg/m² [123] erzielte bei 5/24 (21%) bzw. 11/42 (26%) eine anhaltende (d.h. nach Abzug Rückfall) Anfallsfreiheit bzw. Anfallsverbesserung. In einer prospektiven, randomisierten Studie von Fallah et al. [121] (EK1-) zeigte Nitrazepam 0.5-1mg/kg/Tag nach 6 Monaten eine schlechtere Responderrate (16%) als Topiramamat (48%).

Dreifuss et al. [11] (EK1-) zeigte ebenfalls in einer prospektiven, randomisierten Studie keinen Unterschied zwischen Nitrazepam und ACTH. Es wurde nur die Reduktion, nicht aber das Sistieren der BNS-Anfälle bewertet. Drei retrospektive Studien unter Nitrazepam 0,5-3,5mg/kg/Tag bzw. 3,5-17,5mg zeigten Responderraten zwischen 30% und 83% [124-126]. Die Wirkung trat nach 1 bis 12 Wochen ein, bei einem Teil der Patienten kam es aber im Verlauf zum Rückfall. Kotlarek et al. [127] behandelten 19 Kinder mit BNS-Epilepsie primär mit Nitrazepam oder Clonazepam (Dosisangaben fehlen); lediglich 1 Kind wurde anfallsfrei. Tatzert et al. [128] 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.

3.4.3. Immunglobuline (B. Schmitt)

Nur eine retrospektiv analysierte Fallserie [129] (EK3) mit 11 Kindern konnte verwendet werden. Sechs Kinder mit kryptogener und 1/5 Kindern mit symptomatischer BNS-Epilepsie wurden unter 100-200mg/kg Immunglobulin, verabreicht in 2-3-wöchigem Abstand anfallsfrei.
Update Juni 2014: keine neuen Studien

3.4.4. Zonisamide (B. Schmitt)

In fünf prospektiven Studien [130-134] (EK2-) wurden 11 bis 27 Kinder mit BNS-Epilepsie vorwiegend add-on mit Zonisamid in einer Dosis von 4-32mg/kg behandelt (Tabelle 15). Die Responderrate lag zwischen 26% und 41%. Die Wirkung trat meist innerhalb von 1 bis 3 Wochen auf, lediglich in einer Studie erst nach 14 bis 35 Tagen [132]. In einer Übersicht von Suzuki [135] (EK1-), die auch japanische Literatur berücksichtigt, wird eine Responderrate von 20% bis 38% angegeben. Kryptogene Patienten schienen besser anzusprechen.

3.4.5. Levetiracetam (B. Schmitt)

Levetiracetam wurde in drei Studien untersucht. In einer offenen und unkontrollierten Studie (EK3) mit 5 Patienten und Levetiracetam als initiale Monotherapie [136] wurden 2 Kinder nach 12 bis 17 Tagen anfallsfrei. Eine prospektive, randomisierte Studie [137] (EK1-) mit 20 Patienten refraktär für Prednison 2mg/kg verglich Topiramamat (6mg/kg, n=11) mit Levetiracetam (60mg/kg, n=9). In jeder Gruppe zeigte nur jeweils ein Patient eine Wirkung bezüglich Anfälle und EEG. Eine weitere Studie (EK3) an 7 Kindern, refraktär für Vigabatrin und ACTH, zeigte ebenfalls mit Levetiracetam nur bei einem Kind eine Anfallsfreiheit [138].

3.4.6. Topiramamat (R. Korinthenberg, B. Schmitt)

Zu Topiramamat bei BNS-Epilepsie liegen sieben prospektive [20,121,137,139-142] (EK1-/EK2- / EK3) und sechs retrospektive [55,143-147] Studien vor (EK2-/EK3). In vier prospektiven Studien wurde Topiramamat bei jeweils 25, 40, 54 oder 243 Patienten mit West-Syndrom als initiale Monotherapie in einer Dosierung von 0,5-20mg/kg/Tag eingesetzt. Die

drei chinesischen Studien [20,141,142] zeigten nach 3 bzw. 4 Wochen eine Responderrate von 17% bis 50% und die iranische Studie [121] nach 6 Monaten eine von 48%. An Nebenwirkungen wurden Anorexie 36%, Somnolenz 35%, Hypohidrose 19% und Fieber 18% berichtet [142]. Eine retrospektive amerikanische Studie [55], ebenfalls mit initialer Monotherapie Topiramat 1,3-35,1mg/kg/Tag, berichtet über eine Erfolgsquote von 21% (4/19 Kindern) nach 0 bis 69 Monaten. In den anderen Studien wurde Topiramat entweder ausschließlich oder vorwiegend add-on in einer Dosis von 1-30mg/kg/Tag verabreicht. Nach 0,5 bis 36 Monaten Behandlung waren 4% bis 50% der Patienten anfallsfrei.

In einer deutschen, multizentrischen, fragebogenbasierten retrospektiven Studie [146] wurden Kinder mit West Syndrom und einem Behandlungsbeginn mit Topiramat vor dem 3. Geburtstag eingeschlossen. Es fanden sich 100, meist schwer betroffene Patienten, die ohne ausreichenden Effekt mit zahlreichen Medikamenten vorbehandelt waren. Ausgehend von 1,6mg/kg/Tag wurde bis zu einer medianen Dosis von 12mg/kg gesteigert; 61 Patienten erhielten zusätzlich 1 bis 3 weitere Medikamente. Nach einer mittleren Beobachtungszeit von 6 Monaten (0,5 bis 34 Monaten) waren 17% der Kinder anfallsfrei und 47% zeigten eine Anfallsreduktion um mindestens 50%. Die Hypsarrhythmie oder status-ähnliche EEG Muster verschwanden bei 18/83 Fällen. 25% der Kinder erlitten Nebenwirkungen wie Sedierung, Appetitverlust, Gewichtsabnahme oder metabolische Azidose. Diese Nebenwirkungen korrelierten mit der Zahl der begleitenden Medikamente, aber nicht mit der Topiramatdosis. Bei 17% wurde die Behandlung wegen Nebenwirkungen beendet, bei weiteren 4% wegen einer Verschlechterung der Anfälle.

3.4.7. Pyridoxin (D. Rating)

Bei einer Umfrage zur Therapie der BNS-Epilepsie in Japan [148] gaben 2/3 der Institutionen (69%) an, die Behandlung mit einer Pyridoxin-Therapie (10-50mg/kg) zu beginnen, 9% mit einer Kombinationstherapie von Pyridoxin und Valproat, 7% und 5% mit ACTH.

Es gibt keine Studie mit EK1 und nur wenige Studien gehen gezielt der Frage einer eigenen Wirkung von Pyridoxin auf die BNS-Epilepsie nach [149,150] (EK2+) bzw. des Pyridoxalphosphats [151] (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 [120], Valproat [152] oder ACTH [30,152-154] eingesetzt wurde. Die Studie von Debus [120] 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 150-300mg/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 bis 28 Tagen, die Pyridoxin-Dosis lag bei 20-400 mg/kg (Tabelle 7). Nur 9/102 (9%) mit Pyridoxin behandelten Patienten wurden anfallsfrei; bei 6/102 (6%) 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 (200-400mg/kg) niedrig dosiertem Pyridoxin (20-50mg/kg) überlegen sei: 6/56 hoch dosiert behandelte Kinder (11%) versus 3/46 niedrig dosierten Kindern (6%).

Ohtsuka et al. [151] berichteten über Pyridoxalphosphat als Monotherapie bei neu-diagnostizierten Kindern oder als additive Therapie zu verschiedenen Antiepileptika bei vorbehandelten Kindern (Tabelle 7). Die Dosis betrug 30-200mg/Tag in den Jahren 1969 bis 1976 und 200-400mg/Tag in den Jahren 1977 bis 1998. 30/216 Kinder (14%) waren nach einem Monat anfallsfrei bei normalisiertem EEG. Unter niedriger Pyridoxalphosphat Dosis wurden 8/84 (9%) und unter höherer Dosis 22/132 (17%) Kinder anfallsfrei.

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

Update Juni 2014: keine neuen Studien

3.4.8. Valproat (D. Rating)

Nur zwei Studien untersuchten den Effekt von Valproat bei neu diagnostizierten BNS-Epilepsien (Tabelle 18). Pavone et al. [155] behandelten 18 Kinder mit Valproat (45-70mg/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 15mg/kg begonnen, die je nach Effekt weiter angehoben wurde [82]. 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. Die guten Ergebnisse der Berliner Studie [82] konnten bisher von keiner anderen Gruppe verifiziert werden.

Dyken et al. [156] 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 Therapiephase 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 [157] 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 bis 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 (15-60mg/kg) behandelt wurden. 6/14 (43%) 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 (40mg/kg) und Hydrocortison (15mg/kg) bei überwiegend neu diagnostizierten BNS-Epilepsien [66]. 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 Tuberöse Sklerose Komplex, die mit Vigabatrin behandelt werden sollten. Nach 14-tägiger Kombinationstherapie waren 70/90 (78%) anfallsfrei und das EEG zeigte keine Hypsarrhythmie mehr.

Eine thailändische Gruppe [158] berichtet in einer retrospektiven Studie von 24 Kindern (11 Jungen, 13 Mädchen) mit BNS-Anfällen (13 kryptogen, 11 symptomatisch), die mit Valproat allein (n=10) oder kombiniert mit Clonazepam (n= 10) bzw. Nitrazepam (n=4) behandelt worden waren. Ob es sich in allen Fällen um die Ersttherapie handelte, wurde nicht mitgeteilt. In allen Fällen wurde mit Valproat begonnen (Startdosis 30mg/kg/Tag; Steigerung bei fehlendem Effekt um 5mg/kg/Tag pro Woche bis zu einer Enddosis von 60mg/kg/Tag); bei unzureichendem Effekt zusätzlich Gabe von Clonazepam bzw. Nitrazepam. Die Studie sah keinen Analyse-Zeitpunkt vor; mitgeteilt wurde die Zeit bis zum Sistieren der Anfälle, was bei Valproat-Monotherapie im Schnitt 63 Tage, bei Valproat+Clonazepam 56 Tage und bei Valproat+Nitrazepam 137 Tage brauchte. Die Responderrate lag unter Valproat-Monotherapie bei 60%, unter Valproat + Clonazepam bei 40% und in der Valproat + Nitrazepam-Gruppe bei 25%. Kinder mit kryptogener Ätiologie hatten eine größere Chance auf Anfallsfreiheit (54%) als solche mit symptomatischer (36%). Alle Kinder wurden im Median 40 Monate nach Diagnose noch einmal untersucht. Dem späten Eintritt der Anfallsfreiheit entsprechend musste eine verzögerte psychomotorische Entwicklung bei je 80% der Kinder nach Valproat-Monotherapie und Valproat+Clonazepam sowie bei 100% der Kinder nach Valproat+Nitrazepam diagnostiziert werden.

Die Nebenwirkungen von Valproat sind gut bekannt (siehe [159]). Die Möglichkeit einer metabolischen Ursache, speziell einer mitochondrialen Erkrankung, und das damit zusammenhängende Risiko einer Valproat-Hepatopathie sollte bedacht werden.

3.4.9. Zusammenfassung und Wertung

Zusammenfassend zeigen die Studien und Fallserien zu Sultiam, Benzodiazepinen, Immunglobulinen, Levetiracetam, Topiramat, 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 möglich bzw. nicht ausgeschlossen, ein Therapieversuch kann bei Therapieresistenz in Betracht gezogen werden.

3.5. Ketogene Diäten (G. Wohlrab, J. Klepper)

3.5.1. Wirksamkeit

Die ketogenen Diäten sind fettreiche, kohlenhydrat- und proteinarme Diäten zur Behandlung pharmakoresistenter Epilepsien. Ein US-Konsensusbericht 2010 empfiehlt die Anwendung der ketogenen Diät bei West Syndrom als eine der Therapien 2. Wahl, wenn ACTH und Vigabatrin wirkungslos oder nicht anwendbar sind [160].

Zur Therapie der BNS-Epilepsie mittels der klassischen ketogenen Diät liegen bisher drei prospektive [161-163] und acht retrospektive Analysen [164-171] mit 5 und mehr Patienten vor (EK2/EK3, Tabelle 19), sowie eine einzelne Studie mit modifizierter Atkins Diät, wobei ein Gesamtkollektiv von 286 Patienten beschrieben wird. Bis auf 18 Patienten, bei denen die ketogene Diät als erste Therapieform eingesetzt wurde [161], handelt es sich um Patienten mit pharmakoresistenten infantilen Spasmen, bei denen bereits eine Therapie mit Vigabatrin und/oder Steroiden erfolgt war.

Die Studien mit Einsatz der klassischen ketogenen Diät zeigten z.T. eine rasche Therapieresponse. In einer Studie mit ätiologisch heterogenem Patientenkollektiv wurden 6/17 Säuglingen (35%) nach einem und 11/17 (65%) nach 3 Monaten anfallsfrei [162]. Andere Studien berichten über Anfallsfreiheit nach 3 Monaten in 18% (19/104) plus 14/104, 13% >90% Anfallsreduktion [161] bzw. 35% (9/26) [169]. Die Responderrate erhöhte sich noch mit zunehmender Behandlungsdauer in der prospektiven Studie von Hong et al. [161] bis auf 28% (29/104 anfallsfrei, 11% >90% Anfallsreduktion), 64% (67/104) erreichten nach 6 Monaten eine Anfallsreduktion von >50%. Von den 18 Kindern, die über 2 Wochen mit ketogener Diät als erste Therapieoption behandelt wurden, wurden 10 (55%) innerhalb von 2 Wochen anfallsfrei. Die Therapie wurde bei dieser Patientengruppe nach 6 Monaten ohne Rückfall beendet [54,161]. Die Stabilität der Response auch bei kurzer Therapiedauer von 6 bis 8 Monaten wird in der koreanischen Studie von Kang et al. [172] bestätigt. Sie beobachteten bei einer Respondergruppe von 16 Kindern mit einer Therapiedauer von 8 Monaten ein Anfallsrezidiv bei 3 Säuglingen (19%), 2mal in Form von Spasmen, 1mal in Form fokaler Anfälle. Eine vergleichbare Rezidivrate (16%, 3/19) wurde bei den Kindern beobachtet, die 13 bis 18 Monate lang diätetisch behandelt wurden, wobei in dieser

Patientengruppe 1mal das Auftreten fokaler Anfälle und 2mal die Entwicklung zu einem Lennox-Gastaut Syndrom erwähnt wurde.

Kinder mit BNS-Epilepsie mit unbekannter Ätiologie zeigten in 2 Studien eine höhere Responderrate [165,167]. Die Ergebnisse einer französischen Studie zeigten deutlich schlechtere Ergebnisse mit einer Anfallsreduktion >50% bei lediglich 3/12 Patienten [166]. Eine koreanische Studie [168] beschreibt die Anwendung der ketogenen Diät bei 14 Kindern mit Atmungskettendefekten, davon 5/14 mit BNS-Epilepsie. 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 [167] enthalten.

Der Effekt der ketogenen Diät auf den EEG-Verlauf ist in vier Studien [161,165,167,172] beschrieben, wobei z. T. nur Therapie-Untergruppen (ketogene Diät als Ersttherapie, [161]) aufgeführt bzw. 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 [167].

Die modifizierte Atkins Diät mit einem Kohlenhydrat-Anteil von 10g pro Tag wurde in einer Studie [173] untersucht. Es handelte sich um eine Gruppe von 15 Patienten (Altersgruppe 6 Monate bis 3 Jahre), die bereits mit Glucocorticoiden/ACTH, Vigabatrin und mindestens einem zusätzlichen Antiepileptikum therapiert worden waren. Nach einem Beobachtungszeitraum von 3 Monaten wurden 6 Kinder anfallsfrei (40%), mit einer Ausnahme bereits innerhalb der ersten 4 Behandlungswochen. Weitere 3 Kinder zeigten eine mindestens 75%ige Anfallsreduktion.

3.5.2. Zusammenfassung und Wertung

Nach den vorliegenden Daten sind die klassische ketogene Diät wie auch die modifizierte Atkins Diät eine Therapieoption für die Behandlung von BNS-Anfällen (EK3), wenn Glucocorticoide, ACTH und Vigabatrin erfolglos sind. Die aktuelle Datenlage zeigt eine Effektivität bei Säuglingen, die auf medikamentöse Therapie nicht angesprochen haben. Dabei gibt es Hinweise [161,167,172], dass eine rasche Response auf die ketogene Diät eine kurze Therapiedauer von 6-8 Monaten rechtfertigt. Zur klassischen ketogenen Diät als Ersttherapie vor medikamentöser Behandlung liegen bisher nur Daten einer kleinen Patientengruppe (18 Patienten) vor.

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

In acht Studien [174-181] - drei Studien [175,176,179] stellen das gleiche Kollektiv dar - wurden zwischen 6 und 39 Kinder mit BNS-Epilepsie einem epilepsie-chirurgischen Eingriff unterzogen. Nach fokaler Resektion oder Hemisphärektomie [174,175,177,180,181] waren 65% bis 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, MRT/CT oder PET.

Operierte Kinder zeigten 2 Jahre nach Operation eine deutlich bessere Entwicklung als nicht operierte Kinder in anderen publizierten Studien [176,179]. 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 MRT noch nicht entdeckt [182]. Meist spricht die BNS-Epilepsie gut auf Vigabatrin an, die fokalen Anfälle aber persistieren oder treten im weiteren Verlauf auf und sind dann 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 [183].

Zur Callosotomie liegt nur eine Fallserie vor [178]. 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.

3.6.1. 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.

3.7. Zusammenfassende Beurteilung

Für die Therapie der BNS-Epilepsie ist die Wirksamkeit von ACTH, Glucocorticoiden 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 anderen Substanzen (Sultiam Benzodiazepine, Immunglobuline, Levetiracetam, Pyridoxin, Pyridoxalphosphat, Topiramat, Valproat, Zonisamid und ketogene Diät) ist eine Wirksamkeit in Studien mit kleinen Fallzahlen oder offenen Studien mitgeteilt worden. Epilepsiechirurgie ist eine Therapieoption, wenn Therapieresistenz vorliegt und verschiedene Untersuchungsverfahren auf einen resezierbaren Ursprungsherd hinweisen.

Die Einschätzung von ACTH, Glucocorticoiden und Vigabatrin wird von den Autoren des Cochrane Reviews und der Amerikanischen „Practice Parameter“ ähnlich wie in unserer Leitlinie formuliert. Bezüglich der anderen Medikamente sahen die Autoren des Cochrane

Reviews und der Amerikanischen „Practice Parameter“ keine ausreichende Evidenz für eine Empfehlung. 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: 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 [21,22,37-39,47,49] (EK2+, EK3). Dies gilt vor allem für Patienten mit idiopathisch/kryptogener BNS-Epilepsie, möglicherweise aber auch für symptomatische BNS-Epilepsien [184,185].

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 [176, 179]. 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 [186]:

- *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 €, für Prednisolon bei 2-4 €, Depot-ACTH bei 17-35 €. 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 [187] 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 [113].

6. Literatur

1. Lux AL, Osborne JP: A proposal for case definitions and outcome measures in studies of infantile spasms and West syndrome: consensus statement of the West Delphi group. *Epilepsia* 2004;45:1416-1428.
2. Frost JD, Jr., Hrachovy RA (eds): *Infantile spasms. Diagnosis, management and prognosis.* Boston, Kluwer Academic Publishers, 2003.
3. Mackay MT, Weiss SK, Adams-Webber T, Ashwal S, Stephens D, Ballaban-Gill K, Baram TZ, Duchowny M, Hirtz D, Pellock JM, Shields WD, Shinnar S, Wyllie E, Snead OC, 3rd: Practice

- parameter: medical treatment of infantile spasms: report of the American Academy of Neurology and the Child Neurology Society. *Neurology* 2004;62:1668-1681.
4. Go CY, Mackay MT, Weiss SK, Stephens D, Adams-Webber T, Ashwal S, Snead OC, 3rd: Evidence-based guideline update: medical treatment of infantile spasms. Report of the Guideline Development Subcommittee of the American Academy of Neurology and the Practice Committee of the Child Neurology Society. *Neurology* 2012;78:1974-1980.
 5. Hancock E, Osborne JP, Milner P: Treatment of infantile spasms. *Cochrane Database Syst Rev* 2002:CD001770.
 6. Hancock EC, Osborne JP, Edwards SW: Treatment of infantile spasms. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;6:CD001770.
 7. Hrachovy RA, Glaze DG, Frost JD, Jr.: A retrospective study of spontaneous remission and long-term outcome in patients with infantile spasms. *Epilepsia* 1991;32:212-214.
 8. Appleton RE, Peters AC, Mumford JP, Shaw DE: Randomised, placebo-controlled study of vigabatrin as first-line treatment of infantile spasms. *Epilepsia* 1999;40:1627-1633.
 9. Sorel L, Dusaucy-Bauloye A: [Findings in 21 cases of Gibbs' hypsarrhythmia; spectacular effectiveness of ACTH.]. *Acta Neurol Psychiatr Belg* 1958;58:130-141.
 10. Hrachovy RA, Frost JD, Jr., Kellaway P, Zion TE: Double-blind study of ACTH vs prednisone therapy in infantile spasms. *J Pediatr* 1983;103:641-645.
 11. Dreifuss F, Farwell J, Holmes G, Joseph C, Lockman L, Madsen JA, Minarcik CJ, Jr., Rothner AD, Shewmon DA: Infantile spasms. Comparative trial of nitrazepam and corticotropin. *Arch Neurol* 1986;43:1107-1110.
 12. Hrachovy RA, Frost JD, Jr., Glaze DG: High-dose, long-duration versus low-dose, short-duration corticotropin therapy for infantile spasms. *J Pediatr* 1994;124:803-806.
 13. Baram TZ, Mitchell WG, Tournay A, Snead OC, Hanson RA, Horton EJ: High-dose corticotropin (ACTH) versus prednisone for infantile spasms: a prospective, randomized, blinded study. *Pediatrics* 1996;97:375-379.
 14. Vigevano F, Cilio MR: Vigabatrin versus ACTH as first-line treatment for infantile spasms: a randomized, prospective study. *Epilepsia* 1997;38:1270-1274.
 15. Yamamoto H, Asoh M, Murakami H, Kamiyama N, Ohta C: Liposteroid (dexamethasone palmitate) therapy for West syndrome: a comparative study with ACTH therapy. *Pediatr Neurol* 1998;18:415-419.
 16. Yanagaki S, Oguni H, Hayashi K, Imai K, Funatuka M, Tanaka T, Yanagaki M, Osawa M: A comparative study of high-dose and low-dose ACTH therapy for West syndrome. *Brain Dev* 1999;21:461-467.
 17. Lux AL, Edwards SW, Hancock E, Johnson AL, Kennedy CR, Newton RW, O'Callaghan FJ, Verity CM, Osborne JP: The United Kingdom Infantile Spasms Study comparing vigabatrin with prednisolone or tetracosactide at 14 days: a multicentre, randomised controlled trial. *Lancet* 2004;364:1773-1778.
 18. Lux AL, Edwards SW, Hancock E, Johnson AL, Kennedy CR, Newton RW, O'Callaghan FJ, Verity CM, Osborne JP: The United Kingdom Infantile Spasms Study (UKISS) comparing hormone treatment with vigabatrin on developmental and epilepsy outcomes to age 14 months: a multicentre randomised trial. *Lancet Neurol* 2005;4:712-717.
 19. Shu XM, Li J, Zhang GP, Mao Q: [A comparative study of conventional dose and low dose adrenocorticotrophic hormone therapy for West syndrome]. *Zhongguo Dang Dai Er Ke Za Zhi* 2009;11:445-448.

20. Zhu X, Chen O, Zhang D, Jin R, Li F, Wang Y, Sun R: A prospective study on the treatment of infantile spasms with first-line topiramate followed by low-dose ACTH. *Epilepsy Res* 2011;93:149-154.
21. Darke K, Edwards SW, Hancock E, Johnson AL, Kennedy CR, Lux AL, Newton RW, O'Callaghan FJ, Verity CM, Osborne JP: Developmental and epilepsy outcomes at age 4 years in the UKISS trial comparing hormonal treatments to vigabatrin for infantile spasms: a multi-centre randomised trial. *Arch Dis Child* 2010;95:382-386.
22. O'Callaghan FJ, Lux AL, Darke K, Edwards SW, Hancock E, Johnson AL, Kennedy CR, Newton RW, Verity CM, Osborne JP: The effect of lead time to treatment and of age of onset on developmental outcome at 4 years in infantile spasms: evidence from the United Kingdom Infantile Spasms Study. *Epilepsia* 2011;52:1359-1364.
23. Wanigasinghe J, Arambepola C, Sri Ranganathan S, Sumanasena S, Muhandiram EC: The Efficacy of Moderate-to-High Dose Oral Prednisolone Versus Low-to-Moderate Dose Intramuscular Corticotropin for Improvement of Hypsarrhythmia in West Syndrome: A Randomized, Single-Blind, Parallel Clinical Trial. *Pediatr Neurol* 2014;51:24-30.
24. Hrachovy RA, Frost JD, Jr., Kellaway P, Zion T: A controlled study of ACTH therapy in infantile spasms. *Epilepsia* 1980;21:631-636.
25. Lombroso CT: A prospective study of infantile spasms: clinical and therapeutic correlations. *Epilepsia* 1983;24:135-158.
26. Glaze DG, Hrachovy RA, Frost JD, Jr., Kellaway P, Zion TE: Prospective study of outcome of infants with infantile spasms treated during controlled studies of ACTH and prednisone. *J Pediatr* 1988;112:389-396.
27. Snead OC, 3rd, Benton JW, Jr., Hosey LC, Swann JW, Spink D, Martin D, Rej R: Treatment of infantile spasms with high-dose ACTH: efficacy and plasma levels of ACTH and cortisol. *Neurology* 1989;39:1027-1031.
28. Bobele GB, Ward KE, Bodensteiner JB: Hypertrophic cardiomyopathy during corticotropin therapy for infantile spasms. A clinical and echocardiographic study. *Am J Dis Child* 1993;147:223-225.
29. Kusse MC, van Nieuwenhuizen O, van Huffelen AC, van der Mey W, Thijssen JH, van Ree JM: The effect of non-depot ACTH(1-24) on infantile spasms. *Dev Med Child Neurol* 1993;35:1067-1073.
30. Heiskala H, Riikonen R, Santavuori P, Simell O, Airaksinen E, Nuutila A, Perheentupa J: West syndrome: individualized ACTH therapy. *Brain Dev* 1996;18:456-460.
31. Takuma Y, Seki T: Combination therapy of infantile spasms with high-dose pyridoxal phosphate and low-dose corticotropin. *J Child Neurol* 1996;11:35-40.
32. Zafeiriou DI, Kontopoulos EE, Tsikoulas IG: Adrenocorticotrophic hormone and vigabatrin treatment of children with infantile spasms underlying cerebral palsy. *Brain Dev* 1996;18:450-452.
33. Oguni H, Yanagaki S, Hayashi K, Imai K, Funatsuka M, Kishi T, Osawa M: Extremely low-dose ACTH step-up protocol for West syndrome: maximum therapeutic effect with minimal side effects. *Brain Dev* 2006;28:8-13.
34. Hussain SA, Shinnar S, Kwong G, Lerner JT, Matsumoto JH, Wu JY, Shields WD, Sankar R: Treatment of infantile spasms with very high dose prednisolone before high dose adrenocorticotrophic hormone. *Epilepsia* 2014;55:103-107.
35. Bower BD, Jeavons PM: The effect of corticotrophin and prednisolone on infantile spasms with mental retardation. *Arch Dis Child* 1961;36:23-33.

36. Riikonen R, Donner M: ACTH therapy in infantile spasms: side effects. Arch Dis Child 1980;55:664-672.
37. Singer WD, Rabe EF, Haller JS: The effect of ACTH therapy upon infantile spasms. J Pediatr 1980;96:485-489.
38. Matsumoto A, Watanabe K, Negoro T, Sugiura M, Iwase K, Hara K, Miyazaki S: Long-term prognosis after infantile spasms: a statistical study of prognostic factors in 200 cases. Dev Med Child Neurol 1981;23:51-65.
39. Lerman P, Kivity S: The efficacy of corticotropin in primary infantile spasms. J Pediatr 1982;101:294-296.
40. Riikonen R: A long-term follow-up study of 214 children with the syndrome of infantile spasms. Neuropediatrics 1982;13:14-23.
41. Snead OC, 3rd, Benton JW, Myers GJ: ACTH and prednisone in childhood seizure disorders. Neurology 1983;33:966-970.
42. Fois A, Malandrini F, Balestri P, Giorgi D: Infantile spasms--long term results of ACTH treatment. Eur J Pediatr 1984;142:51-55.
43. Ito M, Okuno T, Fujii T, Mutoh K, Oguro K, Shiraishi H, Shirasaka Y, Mikawa H: ACTH therapy in infantile spasms: relationship between dose of ACTH and initial effect or long-term prognosis. Pediatr Neurol 1990;6:240-244.
44. Riikonen R, Simell O: Tuberous sclerosis and infantile spasms. Dev Med Child Neurol 1990;32:203-209.
45. Sher PK, Sheikh MR: Therapeutic efficacy of ACTH in symptomatic infantile spasms with hypsarrhythmia. Pediatr Neurol 1993;9:451-456.
46. Cossette P, Riviello JJ, Carmant L: ACTH versus vigabatrin therapy in infantile spasms: a retrospective study. Neurology 1999;52:1691-1694.
47. Ito M, Aiba H, Hashimoto K, Kuroki S, Tomiwa K, Okuno T, Hattori H, Go T, Sejima H, Dejima S, Ikeda H, Yoshioka M, Kanazawa O, Kawamitsu T, Ochi J, Miki N, Noma H, Oguro K, Ozaki N, Tamamoto A, Matsubara T, Miyajima T, Fujii T, Konishi Y, Hojo H: Low-dose ACTH therapy for West syndrome: initial effects and long-term outcome. Neurology 2002;58:110-114.
48. Hamano S, Tanaka M, Mochizuki M, Sugiyama N, Eto Y: Long-term follow-up study of West syndrome: Differences of outcome among symptomatic etiologies. J Pediatr 2003;143:231-235.
49. Kivity S, Lerman P, Ariel R, Danziger Y, Mimouni M, Shinnar S: Long-term cognitive outcomes of a cohort of children with cryptogenic infantile spasms treated with high-dose adrenocorticotrophic hormone. Epilepsia 2004;45:255-262.
50. Kondo Y, Okumura A, Watanabe K, Negoro T, Kato T, Kubota T, Hiroko K: Comparison of two low dose ACTH therapies for West syndrome: their efficacy and side effect. Brain Dev 2005;27:326-330.
51. Azam M, Bhatti N, Krishin J: Use of ACTH and prednisolone in infantile spasms: experience from a developing country. Seizure 2005;14:552-556.
52. Hamano S, Yamashita S, Tanaka M, Yoshinari S, Minamitani M, Eto Y: 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 2006;148:485-488.

53. Haberlandt E, Weger C, Sigl SB, Rauchenzauner M, Scholl-Burgi S, Rostasy K, Karall D: Adrenocorticotrophic hormone versus pulsatile dexamethasone in the treatment of infantile epilepsy syndromes. *Pediatr Neurol* 2010;42:21-27.
54. Kossoff EH, Hedderick EF, Turner Z, Freeman JM: A case-control evaluation of the ketogenic diet versus ACTH for new-onset infantile spasms. *Epilepsia* 2008;49:1504-1509.
55. Peltzer B, Alonso WD, Porter BE: Topiramate and adrenocorticotrophic hormone (ACTH) as initial treatment for infantile spasms. *J Child Neurol* 2009;24:400-405.
56. Cohen-Sadan S, Kramer U, Ben-Zeev B, Lahat E, Sahar E, Nevo Y, Eidlitz T, Zeharia A, Kivity S, Goldberg-Stern H: Multicenter long-term follow-up of children with idiopathic West syndrome: ACTH versus vigabatrin. *Eur J Neurol* 2009;16:482-487.
57. Ikegami M, Takahashi Y, Ikeda H, Imai K, Otani H, Kubota Y, Shigematsu H, Takayama R, Mogami Y: [Efficacy of repeated adrenocorticotrophic hormone therapy in patients with intractable epileptic spasms]. *No To Hattatsu* 2013;45:281-287.
58. Königsteiner-Arbeitskreis-für-Epileptologie: Standardtherapien der Epilepsien im Kindes- und Jugendalter. II. West-Syndrom (BNS-Krämpfe, infantile spasms). *Epilepsie-Blätter* 1991;4:20-21.
59. Lin HC, Young C, Wang PJ, Lee WT, Shen YZ: ACTH therapy for Taiwanese children with West syndrome -- efficacy and impact on long-term prognosis. *Brain Dev* 2006;28:196-201.
60. Okanishi T, Sugiura C, Saito Y, Maegaki Y, Ohno K, Togari H: Long-term weekly ACTH therapy for relapsed West syndrome. *Pediatr Neurol* 2008;38:445-449.
61. Zou LP, Wang X, Dong CH, Chen CH, Zhao W, Zhao RY: Three-week combination treatment with ACTH + magnesium sulfate versus ACTH monotherapy for infantile spasms: a 24-week, randomized, open-label, follow-up study in China. *Clin Ther* 2010;32:692-700.
62. Hanefeld F, Sperner J, Rating D, Rausch H, Kaufmann HJ: Renal and pancreatic calcification during treatment of infantile spasms with ACTH. *Lancet* 1984;1:901.
63. Ohya T, Nagai T, Araki Y, Yanagawa T, Tanabe T, Iyoda K, Kurihara M, Yamamoto K, Masunaga K, Iizuka C, Nagamitsu S, Yamashita Y, Awaya Y, Maekawa K, Matsuishi T: A pilot study on the changes in immunity after ACTH therapy in patients with West syndrome. *Brain Dev* 2009;31:739-743.
64. Sukhudyay BG, Dimova PS, Capuano A, Vigeveno F: Dyskinesia as a new adverse effect of hormonal treatment in West syndrome. *Epileptic Disord* 2014;16:5-12.
65. Hrachovy RA, Frost JD, Jr., Kellaway P, Zion T: A controlled study of prednisone therapy in infantile spasms. *Epilepsia* 1979;20:403-407.
66. Schlumberger E, Dulac O: A simple, effective and well-tolerated treatment regime for West syndrome. *Dev Med Child Neurol* 1994;36:863-872.
67. Chiron C, Dumas C, Jambaque I, Mumford J, Dulac O: Randomized trial comparing vigabatrin and hydrocortisone in infantile spasms due to tuberous sclerosis. *Epilepsy Res* 1997;26:389-395.
68. Ruf S, Krägeloh-Mann I, Wolff M: Steroid-Puls-Therapie per os: Eine Therapieoption bei Kindern mit pharmakoresistenten Epilepsien. . in Wenzel D, Trollmann R (eds): Aktuelle Neuropädiatrie 2005. Nürnberg: Novartis Pharma Verlag, 2006, 236-240.
69. Kossoff EH, Hartman AL, Rubenstein JE, Vining EP: High-dose oral prednisolone for infantile spasms: an effective and less expensive alternative to ACTH. *Epilepsy Behav* 2009;14:674-676.

70. Mohamed BP, Scott RC, Desai N, Gutta P, Patil S: Seizure outcome in infantile spasms--a retrospective study. *Epilepsia* 2011;52:746-752.
71. Mytinger JR, Quigg M, Taft WC, Buck ML, Rust RS: Outcomes in treatment of infantile spasms with pulse methylprednisolone. *J Child Neurol* 2012;25:948-953.
72. Ware TL, Mackay MT, Harvey AS, Freeman JL: Epileptic spasms: experience with a high-dose oral corticosteroid protocol. *J Paediatr Child Health* 2012;48:985-989.
73. Trevathan E, Murphy CC, Yeargin-Allsopp M: The descriptive epidemiology of infantile spasms among Atlanta children. *Epilepsia* 1999;40:748-751.
74. Hrachovy RA, Frost JD, Jr.: Infantile epileptic encephalopathy with hypsarrhythmia (infantile spasms/West syndrome). *J Clin Neurophysiol* 2003;20:408-425.
75. Bjerre LM, LeLorier J: 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* 2000;320:503-506.
76. Elterman RD, Shields WD, Mansfield KA, Nakagawa J: Randomized trial of vigabatrin in patients with infantile spasms. *Neurology* 2001;57:1416-1421.
77. Askalan R, Mackay M, Brian J, Otsubo H, McDermott C, Bryson S, Boyd J, Snead C, 3rd, Roberts W, Weiss S: Prospective preliminary analysis of the development of autism and epilepsy in children with infantile spasms. *J Child Neurol* 2003;18:165-170.
78. Elterman RD, Shields WD, Bittman RM, Torri SA, Sagar SM, Collins SD: Vigabatrin for the treatment of infantile spasms: final report of a randomized trial. *J Child Neurol* 2010;25:1340-1347.
79. Vles JS, van der Heyden AM, Ghijs A, Troost J: Vigabatrin in the treatment of infantile spasms. *Neuropediatrics* 1993;24:230-231.
80. Covanis A, Theodorou V, Lada C, Skiadas K, Loli N: The first-line use of vigabatrin to achieve complete control of infantile spasms. *J Epilepsy* 1998;11:265-269.
81. Wohlrab G, Boltshauser E, Schmitt B: Vigabatrin as a first-line drug in West syndrome: clinical and electroencephalographic outcome. *Neuropediatrics* 1998;29:133-136.
82. Siemes H, Brandl U, Spohr HL, Volger S, Weschke B: Long-term follow-up study of vigabatrin in pretreated children with West syndrome. *Seizure* 1998;7:293-297.
83. Fejerman N, Cersosimo R, Caraballo R, Grippo J, Corral S, Martino RH, Martino G, Aldao M, Caccia P, Retamero M, Macat MC, Di Blasi MA, Adi J: Vigabatrin as a first-choice drug in the treatment of West syndrome. *J Child Neurol* 2000;15:161-165.
84. Nabbout R, Melki I, Gerbaka B, Dulac O, Akatcherian C: Infantile spasms in Down syndrome: good response to a short course of vigabatrin. *Epilepsia* 2001;42:1580-1583.
85. Aicardi J, Mumford JP, Dumas C, Wood S: Vigabatrin as initial therapy for infantile spasms: a European retrospective survey. *Sabril IS Investigator and Peer Review Groups. Epilepsia* 1996;37:638-642.
86. Kwong L: Vigabatrin as first line therapy in infantile spasms: review of seven patients. *J Paediatr Child Health* 1997;33:121-124.
87. Granström ML, Gaily E, Liukkonen E: Treatment of infantile spasms: results of a population-based study with vigabatrin as the first drug for spasms. *Epilepsia* 1999;40:950-957.
88. Koo B: Vigabatrin in the treatment of infantile spasms. *Pediatr Neurol* 1999;20:106-110.

89. Tay SK, Ong HT, Low PS: The use of vigabatrin in infantile spasms in Asian children. *Ann Acad Med Singapore* 2001;30:26-31.
90. Mitchell WG, Shah NS: Vigabatrin for infantile spasms. *Pediatr Neurol* 2002;27:161-164.
91. Kankirawatana P, Raksadawan N, Balangkura K: Vigabatrin therapy in infantile spasms. *J Med Assoc Thai* 2002;85 Suppl 2:S778-783.
92. Capovilla G, Beccaria F, Montagnini A, Cusmai R, Franzoni E, Moscano F, Coppola G, Carotenuto M, Gobbi G, Seri S, Nabbout R, Vigevano F: Short-term nonhormonal and nonsteroid treatment in West syndrome. *Epilepsia* 2003;44:1085-1088.
93. Camposano SE, Major P, Halpern E, Thiele EA: Vigabatrin in the treatment of childhood epilepsy: a retrospective chart review of efficacy and safety profile. *Epilepsia* 2008;49:1186-1191.
94. Ibrahim S, Gulab S, Ishaque S, Saleem T: Clinical profile and treatment of infantile spasms using vigabatrin and ACTH--a developing country perspective. *BMC Pediatr* 2010;10:1.
95. Hancock E, Osborne JP: Vigabatrin in the treatment of infantile spasms in tuberous sclerosis: literature review. *J Child Neurol* 1999;14:71-74.
96. Fong CY, Osborne JP, Edwards SW, Hemingway C, Hancock E, Johnson AL, Kennedy CR, Kneen R, Likeman M, Lux AL, Mordekar SR, Murugan V, Newton RW, Pike M, Quinn M, Spinty S, Vassallo G, Verity CM, Whitney A, O'Callaghan FJ: An investigation into the relationship between vigabatrin, movement disorders, and brain magnetic resonance imaging abnormalities in children with infantile spasms. *Dev Med Child Neurol* 2013;55:862-867.
97. Vanhatalo S, Nousiainen I, Eriksson K, Rantala H, Vainionpaa L, Mustonen K, Aarimaa T, Alen R, Aine MR, Byring R, Hirvasniemi A, Nuutila A, Walden T, Ritanen-Mohammed UM, Karttunen-Lewandowski P, Pohjola LM, Kaksonen S, Jurvelin P, Granstrom ML: Visual field constriction in 91 Finnish children treated with vigabatrin. *Epilepsia* 2002;43:748-756.
98. Wohlrab G, Boltshauser E, Schmitt B, Schriever S, Landau K: Visual field constriction is not limited to children treated with vigabatrin. *Neuropediatrics* 1999;30:130-132.
99. Iannetti P, Spalice A, Perla FM, Conicella E, Raucci U, Bizzarri B: Visual field constriction in children with epilepsy on vigabatrin treatment. *Pediatrics* 2000;106:838-842.
100. Gross-Tsur V, Banin E, Shahar E, Shalev RS, Lahat E: Visual impairment in children with epilepsy treated with vigabatrin. *Ann Neurol* 2000;48:60-64.
101. Russell-Eggitt IM, Mackey DA, Taylor DS, Timms C, Walker JW: Vigabatrin-associated visual field defects in children. *Eye* 2000;14 (Pt 3A):334-339.
102. You SJ, Ahn H, Ko TS: Vigabatrin and visual field defects in pediatric epilepsy patients. *J Korean Med Sci* 2006;21:728-732.
103. Sergott RC, Bittman RM, Christen EM, Sagar SM: Vigabatrin-induced peripheral visual field defects in patients with refractory partial epilepsy. *Epilepsy Res* 2010;92:170-176.
104. Versino M, Veggiotti P: Reversibility of vigabatrin-induced visual-field defect. *Lancet* 1999;354:486.
105. Giordano L, Valseriati D, Vignoli A, Morescalchi F, Gandolfo E: Another case of reversibility of visual-field defect induced by vigabatrin monotherapy: is young age a favorable factor? *Neurol Sci* 2000;21:185-186.
106. Vanhatalo S, Alen R, Riikonen R, Rantala H, Aine MR, Mustonen K, Nousiainen I: Reversed visual field constrictions in children after vigabatrin withdrawal--true retinal recovery or improved test performance only? *Seizure* 2001;10:508-511.

107. Bakhshandeh Bali M, Taheri Otaghsara SM, Soltansanjari M, Sadighi N, Nasehi MM, Ashrafi MR, Karimzadeh P, Taghdiri MM, Ghofrani M: Electroretinographic Responses in Epileptic Children Treated With Vigabatrin. *J Child Neurol* 2014.
108. Moskowitz A, Hansen RM, Eklund SE, Fulton AB: Electroretinographic (ERG) responses in pediatric patients using vigabatrin. *Doc Ophthalmol* 2012;124:197-209.
109. Werth R, Schadler G: Visual field loss in young children and mentally handicapped adolescents receiving vigabatrin. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2006;47:3028-3035.
110. Gaily E, Jonsson H, Lappi M: Visual fields at school-age in children treated with vigabatrin in infancy. *Epilepsia* 2009;50:206-216.
111. Wohlrab G, Leiba H, Kastle R, Ramelli G, Schmitt-Mechelke T, Schmitt B, Landau K: Vigabatrin therapy in infantile spasms: solving one problem and inducing another? *Epilepsia* 2009;50:2006-2008.
112. Riikonen R, Renner-Primec Z, Carmant L, Dorofeeva M, Hollody K, Szabo I, Krajnc BS, Wohlrab G, Sorri I: Does vigabatrin treatment for infantile spasms cause visual field defects? An international multicentre study. *Dev Med Child Neurol* 2014.
113. Desguerre I, Marti I, Valayannopoulos V, Bahi-Buisson N, Dulac O, Plouin P, Delonlay P, Hertz-Pannier L, Boddaert N: Transient magnetic resonance diffusion abnormalities in West syndrome: the radiological expression of non-convulsive status epilepticus? *Dev Med Child Neurol* 2008;50:112-116.
114. Pearl PL, Vezina LG, Saneto RP, McCarter R, Molloy-Wells E, Heffron A, Trzcinski S, McClintock WM, Conry JA, Elling NJ, Goodkin HP, de Menezes MS, Ferri R, Gilles E, Kadom N, Gaillard WD: Cerebral MRI abnormalities associated with vigabatrin therapy. *Epilepsia* 2009;50:184-194.
115. Wheless JW, Carmant L, Bebin M, Conry JA, Chiron C, Elterman RD, Frost M, Paolicchi JM, Donald Shields W, Thiele EA, Zupanc ML, Collins SD: Magnetic resonance imaging abnormalities associated with vigabatrin in patients with epilepsy. *Epilepsia* 2009;50:195-205.
116. Simao GN, Zarei Mahmoodabadi S, Snead OC, Go C, Widjaja E: Abnormal axial diffusivity in the deep gray nuclei and dorsal brain stem in infantile spasm treated with vigabatrin. *AJNR Am J Neuroradiol* 2011;32:199-203.
117. Milh M, Villeneuve N, Chapon F, Pineau S, Lamoureux S, Livet MO, Bartoli C, Hugonenoq C, Mancini J, Chabrol B, Girard N: Transient brain magnetic resonance imaging hyperintensity in basal ganglia and brain stem of epileptic infants treated with vigabatrin. *J Child Neurol* 2009;24:305-315.
118. Aguilera-Albesa S, Poretti A, Honnelf D, Aktas M, Yoldi-Petri ME, Huisman TA, Hausler M: T2 hyperintense signal of the central tegmental tracts in children: disease or normal maturational process? *Neuroradiology* 2012;54:863-871.
119. Dill P, Datta AN, Weber P, Schneider J: Are vigabatrin induced T2 hyperintensities in cranial MRI associated with acute encephalopathy and extrapyramidal symptoms? *Eur J Paediatr Neurol* 2013;17:311-315.
120. Debus OM, Kurlemann G: Sulthiame in the primary therapy of West syndrome: a randomized double-blind placebo-controlled add-on trial on baseline pyridoxine medication. *Epilepsia* 2004;45:103-108.
121. Fallah R, Salor F, Akhavan Karbasi S, Motaghipisheh H: Randomised clinical efficacy trial of topiramate and nitrazepam in treatment of infantile spasms. *Iran J Child Neurol* 2014;8:12-19.

122. Vassella F, Pavlincova E, Schneider HJ, Rudin HJ, Karbowski K: Treatment of infantile spasms and Lennox-Gastaut syndrome with clonazepam (Rivotril). *Epilepsia* 1973;14:165-175.
123. Dumermuth G, Kovacs E: 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* 1973;53:26-28.
124. Volzke E, Doose H, Stephan E: The treatment of infantile spasms and hypsarrhythmia with mogadon. *Epilepsia* 1967;8:64-70.
125. Muller K, Kohlheb O: [Early results (initial effects) of the treatment with mogadan in propulsive petit mal epilepsy]. *Z Kinderheilkd* 1968;103:336-348.
126. Chamberlain MC: Nitrazepam for refractory infantile spasms and the Lennox-Gastaut syndrome. *J Child Neurol* 1996;11:31-34.
127. Kotlarek F, Deselaers M, Hotes G: [How effective is the treatment schedule in children with infantile spasms?]. *Klin Padiatr* 1985;197:21-24.
128. Tatzer E, Groh C, Muller R, Lischka A: Carbamazepine and benzodiazepines in combination--a possibility to improve the efficacy of treatment of patients with 'intractable' infantile spasms? *Brain Dev* 1987;9:415-417.
129. Ariizumi M, Baba K, Hibio S, Shiihara H, Michihiro N, Ogawa K, Okubo O: Immunoglobulin therapy in the West syndrome. *Brain Dev* 1987;9:422-425.
130. Suzuki Y, Nagai T, Ono J, Imai K, Otani K, Tagawa T, Abe J, Shiomi M, Okada S: Zonisamide monotherapy in newly diagnosed infantile spasms. *Epilepsia* 1997;38:1035-1038.
131. Yanai S, Hanai T, Narazaki O: Treatment of infantile spasms with zonisamide. *Brain Dev* 1999;21:157-161.
132. Lotze TE, Wilfong AA: Zonisamide treatment for symptomatic infantile spasms. *Neurology* 2004;62:296-298.
133. Yanagaki S, Oguni H, Yoshii K, Hayashi K, Imai K, Funatsuka M, Osawa M: Zonisamide for West syndrome: a comparison of clinical responses among different titration rate. *Brain Dev* 2005;27:286-290.
134. Yum MS, Ko TS: Zonisamide in West syndrome: an open label study. *Epileptic Disord* 2009;11:339-344.
135. Suzuki Y: Zonisamide in West syndrome. *Brain Dev* 2001;23:658-661.
136. Gumus H, Kumandas S, Per H: Levetiracetam monotherapy in newly diagnosed cryptogenic West syndrome. *Pediatr Neurol* 2007;37:350-353.
137. Mahmoud AA, Rizk TM, Mansy AA, Ali JA, Al-Tannir MA: Ineffectiveness of topiramate and levetiracetam in infantile spasms non-responsive to steroids. Open labeled randomized prospective study. *Neurosciences (Riyadh)* 2013;18:143-146.
138. Mikati MA, El Banna D, Sinno D, Mroueh S: Response of infantile spasms to levetiracetam. *Neurology* 2008;70:574-575.
139. Glauser TA, Clark PO, Strawsburg R: A pilot study of topiramate in the treatment of infantile spasms. *Epilepsia* 1998;39:1324-1328.
140. Hosain SA, Merchant S, Solomon GE, Chutorian A: Topiramate for the treatment of infantile spasms. *J Child Neurol* 2006;21:17-19.

141. Zou LP, Ding CH, Fang F, Sin NC, Mix E: Prospective study of first-choice topiramate therapy in newly diagnosed infantile spasms. *Clin Neuropharmacol* 2006;29:343-349.
142. Zou LP, Lin Q, Qin J, Cai FC, Liu ZS, Mix E: Evaluation of open-label topiramate as primary or adjunctive therapy in infantile spasms. *Clin Neuropharmacol* 2008;31:86-92.
143. Watemberg N, Goldberg-Stern H, Ben-Zeev B, Berger I, Straussberg R, Kivity S, Kramer U, Brand N, Lerman-Sagie T: Clinical experience with open-label topiramate use in infants younger than 2 years of age. *J Child Neurol* 2003;18:258-262.
144. Grosso S, Franzoni E, Iannetti P, Incorpora G, Cardinali C, Toldo I, Verrotti A, Caterina Moscano F, Lo Faro V, Mazzone L, Zamponi N, Boniver C, Spalice A, Parisi P, Morgese G, Balestri P: Efficacy and safety of topiramate in refractory epilepsy of childhood: long-term follow-up study. *J Child Neurol* 2005;20:893-897.
145. Valencia I, Fons C, Kothare SV, Khurana DS, Yum S, Hardison HH, Legido A: Efficacy and tolerability of topiramate in children younger than 2 years old. *J Child Neurol* 2005;20:667-669.
146. Korinthenberg R, Schreiner A: Topiramate in children with west syndrome: a retrospective multicenter evaluation of 100 patients. *J Child Neurol* 2007;22:302-306.
147. Al-Baradie RS, Elseed MA: West syndrome, can topiramate be on top? *Neurosciences (Riyadh)* 2011;16:53-56.
148. Ito M, Seki T, Takuma Y: Current therapy for West syndrome in Japan. *J Child Neurol* 2000;15:424-428.
149. Izuora GI, Iloeje SO: Pyridoxine therapy on Nigerian children with infantile spasms. *East Afr Med J* 1989;66:525-530.
150. Pietz J, Benninger C, Schafer H, Sontheimer D, Mittermaier G, Rating D: Treatment of infantile spasms with high-dosage vitamin B6. *Epilepsia* 1993;34:757-763.
151. Ohtsuka Y, Ogino T, Asano T, Hattori J, Ohta H, Oka E: Long-term follow-up of vitamin B(6)-responsive West syndrome. *Pediatr Neurol* 2000;23:202-206.
152. Ito M, Okuno T, Hattori H, Fujii T, Mikawa H: Vitamin B6 and valproic acid in treatment of infantile spasms. *Pediatr Neurol* 1991;7:91-96.
153. Blennow G, Starck L: High dose B6 treatment in infantile spasms. *Neuropediatrics* 1986;17:7-10.
154. Gaily E, Appelqvist K, Kantola-Sorsa E, Liukkonen E, Kyyronen P, Sarpola M, Huttunen H, Valanne L, Granstrom ML: Cognitive deficits after cryptogenic infantile spasms with benign seizure evolution. *Dev Med Child Neurol* 1999;41:660-664.
155. Pavone L, Incorpora G, La Rosa M, Li Volti S, Mollica F: Treatment of infantile spasms with sodium dipropylacetic acid. *Dev Med Child Neurol* 1981;23:454-461.
156. Dyken PR, DuRant RH, Minden DB, King DW: Short term effects of valproate on infantile spasms. *Pediatr Neurol* 1985;1:34-37.
157. Bachman DS: Use of valproic acid in treatment of infantile spasms. *Arch Neurol* 1982;39:49-52.
158. Auvichayapat N, Tassniyom S, Treerotphon S, Auvichayapat P: Treatment of infantile spasms with sodium valproate followed by benzodiazepines. *J Med Assoc Thai* 2007;90:1809-1814.
159. Friis ML: Valproate in the treatment of epilepsy in people with intellectual disability. *J Intellect Disabil Res* 1998;42 Suppl 1:32-35.

160. Pellock JM, Hrachovy R, Shinnar S, Baram TZ, Bettis D, Dlugos DJ, Gaillard WD, Gibson PA, Holmes GL, Nordl DR, O'Dell C, Shields WD, Trevathan E, Wheless JW: Infantile spasms: a U.S. consensus report. *Epilepsia* 2010;51:2175-2189.
161. Hong AM, Turner Z, Hamdy RF, Kossoff EH: Infantile spasms treated with the ketogenic diet: prospective single-center experience in 104 consecutive infants. *Epilepsia* 2010;51:1403-1407.
162. Pires ME, Ilea A, Bourel E, Bellavoine V, Merdarius D, Berquin P, Auvin S: Ketogenic diet for infantile spasms refractory to first-line treatments: an open prospective study. *Epilepsy Res* 2013;105:189-194.
163. Kayyali HR, Gustafson M, Myers T, Thompson L, Williams M, Abdelmoity A: Ketogenic diet efficacy in the treatment of intractable epileptic spasms. *Pediatr Neurol*;50:224-227.
164. Nordli DR, Jr., Kuroda MM, Carroll J, Koenigsberger DY, Hirsch LJ, Bruner HJ, Seidel WT, De Vivo DC: Experience with the ketogenic diet in infants. *Pediatrics* 2001;108:129-133.
165. Kossoff EH, Pyzik PL, McGrogan JR, Vining EP, Freeman JM: Efficacy of the ketogenic diet for infantile spasms. *Pediatrics* 2002;109:780-783.
166. Francois LL, Manel V, Rousselle C, David M: [Ketogenic regime as anti-epileptic treatment: its use in 29 epileptic children]. *Arch Pediatr* 2003;10:300-306.
167. Eun SH, Kang HC, Kim DW, Kim HD: Ketogenic diet for treatment of infantile spasms. *Brain Dev* 2006;28:566-571.
168. Kang HC, Lee YM, Kim HD, Lee JS, Slama A: Safe and effective use of the ketogenic diet in children with epilepsy and mitochondrial respiratory chain complex defects. *Epilepsia* 2007;48:82-88.
169. Numis AL, Yellen MB, Chu-Shore CJ, Pfeifer HH, Thiele EA: The relationship of ketosis and growth to the efficacy of the ketogenic diet in infantile spasms. *Epilepsy Res* 2011;96:172-175.
170. Lee J, Lee JH, Yu HJ, Lee M: Prognostic factors of infantile spasms: role of treatment options including a ketogenic diet. *Brain Dev* 2013;35:821-826.
171. Hirano Y, Oguni H, Shiota M, Nishikawa A, Osawa M: Ketogenic diet therapy can improve ACTH-resistant West syndrome in Japan. *Brain Dev* 2014.
172. Kang HC, Lee YJ, Lee JS, Lee EJ, Eom S, You SJ, Kim HD: Comparison of short- versus long-term ketogenic diet for intractable infantile spasms. *Epilepsia* 2011;52:781-787.
173. Sharma S, Sankhyam N, Gulati S, Agarwala A: Use of the modified Atkins diet in infantile spasms refractory to first-line treatment. *Seizure* 2012;21:45-48.
174. Carrazana EJ, Lombroso CT, Mikati M, Helmers S, Holmes GL: Facilitation of infantile spasms by partial seizures. *Epilepsia* 1993;34:97-109.
175. Chugani HT, Shewmon DA, Shields WD, Sankar R, Comair Y, Vinters HV, Peacock WJ: Surgery for intractable infantile spasms: neuroimaging perspectives. *Epilepsia* 1993;34:764-771.
176. Asarnow RF, LoPresti C, Guthrie D, Elliott T, Cynn V, Shields WD, Shewmon DA, Sankar R, Peacock WJ: Developmental outcomes in children receiving resection surgery for medically intractable infantile spasms. *Dev Med Child Neurol* 1997;39:430-440.
177. Kramer U, Sue WC, Mikati MA: Focal features in West syndrome indicating candidacy for surgery. *Pediatr Neurol* 1997;16:213-217.

178. Pinard JM, Delalande O, Chiron C, Soufflet C, Plouin P, Kim Y, Dulac O: Callosotomy for epilepsy after West syndrome. *Epilepsia* 1999;40:1727-1734.
179. Jonas R, Asarnow RF, LoPresti C, Yudovin S, Koh S, Wu JY, Sankar R, Shields WD, Vinters HV, Mathern GW: Surgery for symptomatic infant-onset epileptic encephalopathy with and without infantile spasms. *Neurology* 2005;64:746-750.
180. Kang HC, Hwang YS, Park JC, Cho WH, Kim SH, Kim HD, Park SK: Clinical and electroencephalographic features of infantile spasms associated with malformations of cortical development. *Pediatr Neurosurg* 2006;42:20-27.
181. Iwatani Y, Kagitani-Shimono K, Tominaga K, Okinaga T, Mohri I, Kishima H, Kato A, Sanefuji W, Yamamoto T, Tatsumi A, Murata E, Taniike M, Nagai T, Ozono K: Long-term developmental outcome in patients with West syndrome after epilepsy surgery. *Brain Dev* 2012;34:731-738.
182. Lortie A, Plouin P, Chiron C, Delalande O, Dulac O: Characteristics of epilepsy in focal cortical dysplasia in infancy. *Epilepsy Res* 2002;51:133-145.
183. Palm DG, Brandt M, Korinthenberg R: West- and Lennox-Gastaut syndromes and other epilepsies with porencephalic cysts. in Niedermeyer E, Degen R (eds): *The Lennox-Gastaut syndrome*. New York: Alan R. Liss, Inc., 1988, 419-426.
184. Eisermann MM, DeLaRaillere A, Dellatolas G, Tozzi E, Nabbout R, Dulac O, Chiron C: Infantile spasms in Down syndrome--effects of delayed anticonvulsive treatment. *Epilepsy Res* 2003;55:21-27.
185. Goh S, Kwiatkowski DJ, Dorer DJ, Thiele EA: Infantile spasms and intellectual outcomes in children with tuberous sclerosis complex. *Neurology* 2005;65:235-238.
186. Shields WD, Shewmon DA, Chugani HT, Peacock WJ: Treatment of infantile spasms: medical or surgical? *Epilepsia* 1992;33 Suppl 4:S26-31.
187. McCoy B, Wright T, Weiss S, Go C, Westall CA: Electroretinogram changes in a pediatric population with epilepsy: is vigabatrin acting alone? *J Child Neurol* 2011;26:729-733.

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!**

© Gesellschaft für Neuropädiatrie

Autorisiert für elektronische Publikation: AWMF online