

publiziert bei:	 AWMF online Das Portal der wissenschaftlichen Medizin
-----------------	---

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

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

**S3 Leitlinie
der**

Gesellschaft für Neuropädiatrie

Langfassung

Version: 3.0, Aktualisierung Februar 2021

Herausgeber

Gesellschaft für Neuropädiatrie e.V. (GNP)
Haubensteigweg 19
87439 Kempten/Allgäu Deutschland
Fon +49 831 960761-77, Fax +49 831 960761-97
Mail: info@gesellschaft-fuer-neuropaediatrye.org
Internet: www.gesellschaft-fuer-neuropaediatrye.org

Leitlinienbeauftragte der GNP: Prof. Dr. Regina Trollmann, Erlangen

Federführender Autor: Prof. Dr. Bernhard Schmitt, Zürich

Bitte wie folgt zitieren:

Gesellschaft für Neuropädiatrie: Therapie der Blitz-Nick-Salaam Epilepsie (West-Syndrom), aktualisierte Version 3.0., verfügbar unter:

<https://www.awmf.org/leitlinien/detail/ll/022-022.html>

ZUGRIFF AM (DATUM):

Was gibt es Neues zur Therapie der BNS-Epilepsie?

- Die rasche Diagnosestellung und die rasche Einleitung einer wirksamen Therapie sind wesentlich für den Erfolg der Behandlung und für die langfristige Prognose der BNS-Epilepsie.
- Hochdosiertes Prednisolon (40-60 mg/Tag) hat wahrscheinlich die gleiche Wirksamkeit wie ACTH.
- Die Kombination von Hormontherapie (ACTH oder Prednisolon) mit Vigabatrin ist kurzfristig wirksamer als eine Hormon-Monotherapie (ACTH oder Prednisolon). Im langfristigen Outcome aber konnte die Überlegenheit nicht bestätigt werden.
- Hormontherapie (ACTH oder Prednisolon) alleine oder in Kombination mit Vigabatrin sind die primären Therapieoptionen für die Behandlung der BNS-Epilepsie.
- Vigabatrin bleibt die primäre Therapieoption für Kinder mit Tuberöse Sklerose Komplex und für Kinder mit Gründen, die gegen eine Hormontherapie sprechen.

Die wichtigsten Empfehlungen auf einen Blick

- Bei Verdacht auf BNS-Epilepsie soll die EEG-Diagnostik innerhalb weniger Tage erfolgen.
- Bei gesicherter Diagnose soll umgehend eine rasch wirksame Therapie begonnen werden.
- Die Eltern sollen ausführlich über die Erkrankung, über Wirkungen und Nebenwirkungen der Medikamente sowie über Förder- und Unterstützungsmöglichkeiten für Kind und Familie informiert werden.
- Kinder mit einer BNS-Epilepsie sollen primär mit Hormonen (ACTH oder Prednisolon) oder mit einer Kombination von Hormonen mit Vigabatrin behandelt werden.
- Kinder mit Tuberöse Sklerose Komplex und Kinder bei denen Gründe vorliegen, die gegen eine Hormontherapie sprechen, sollen primär mit Vigabatrin behandelt werden.
- Der Therapieerfolg sollte für die Medikamente der ersten Ordnung jeweils nach ca. 14 Tagen klinisch und elektroenzephalographisch (Wach- und Schlaf-EEG) evaluiert werden.
- Wenn Medikamente der ersten Wahl keine Wirkung zeigen, sollen andere Therapieoptionen wie zum Beispiel ketogene Diät, Sultiam, Topiramat, Valproat, Zonisamid oder Benzodiazepine eingesetzt werden.
- Bei Kindern, die nicht auf eine medikamentöse Therapie der ersten Wahl ansprechen, sollte früh die Möglichkeit eines epilepsiechirurgischen Vorgehens, insbesondere bei sichtbaren fokalen ZNS-Läsionen, geprüft werden.

- Therapieansätze, deren Wirksamkeit nicht in einer prospektiv randomisierten Studie nachgewiesen wurde, werden als methodisch nicht ausreichend geprüft angesehen und sollten keine primäre Therapieoption sein.

THERAPIE DER BLITZ-NICK-SALAAM EPILEPSIE (WEST-SYNDROM)	1
HERAUSGEBER	1
WAS GIBT ES NEUES ZUR THERAPIE DER BNS-EPILEPSIE?	2
DIE WICHTIGSTEN EMPFEHLUNGEN AUF EINEN BLICK	2
1. GELTUNGSBEREICH UND ZWECK	6
1.1 ZIELSETZUNG UND FRAGESTELLUNG	6
1.2 VERSORGUNGSBEREICH	7
1.3 PATIENTENZIELGRUPPE	7
1.4 ADRESSATEN	7
1.5 WEITERE DOKUMENTE ZU DIESER LEITLINIE	7
2. INFORMATIONEN ZUR LEITLINIE	7
2.1 ZUSAMMENSETZUNG DER LEITLINIENGRUPPE	7
2.1.1 FEDERFÜHRENDER UND KOORDINIERENDER AUTOR	7
2.1.2 LEITLINIENAUTOREN	8
2.1.3 DELEGIERTE DER FACHGESELLSCHAFTEN UND VERBÄNDE	8
2.1.4 METHODISCHE BEGLEITUNG	9
2.2 METHODISCHE GRUNDLAGEN	9
2.2.1 LITERATURSUCHE	9
2.2.2 EVIDENZ UND EMPFEHLUNGSGRAD	9
2.2.3 KONSENSUSVERFAHREN	11
2.2.4 IMPLEMENTIERUNG	12
3. REDAKTIONELLE UNABHÄNGIGKEIT	12
3.1 FINANZIERUNG	12
3.2 DARLEGUNGEN VON INTERESSEN UND UMGANG MIT INTERESSENKONFLIKTEN	12
4. DEFINITIONEN	17
5. THERAPIEN - HINTERGRUNDTEXT	18
5.1 ACTH (R. KORINTHENBERG, B. SCHMITT)	18
5.1.1 WIRKSAMKEIT BEI BNS-EPILEPSIE	19
5.1.2 BESONDERE INDIKATIONEN	20
5.1.3 ACTH-PRÄPARATE	20
5.1.4 DOSIERUNG	21

5.1.5 THERAPIEDAUER	22
5.1.6 ZEITINTERVALL BNS-EPILEPSIE - ACTH-BEGINN	23
5.1.7 KOMBINATION MIT ANDEREN MEDIKAMENTEN	24
5.1.8 ACTH VERSUS GLUCOCORTICOIDE	24
5.1.9 AUSWIRKUNGEN AUF DIE MENTALE ENTWICKLUNG	26
5.1.10 NEBENWIRKUNGEN	27
5.1.11 ZUSAMMENFASSUNG UND WERTUNG	29
5.2. GLUCOCORTICOIDE (M. WOLFF, D. TIBUSSEK)	30
5.2.1 WIRKSAMKEIT BEI BNS-EPILEPSIE	31
5.2.2 EINFLUSSFAKTOREN AUF DEN THERAPIEEFFEKT	32
5.2.3 FORMEN UND APPLIKATION DER GLUCOCORTICOIDE	33
5.2.4 DOSIERUNG	33
5.2.5 THERAPIEDAUER	34
5.2.6 KOMBINATION MIT ANDEREN MEDIKAMENTEN	35
5.2.7 AUSWIRKUNG AUF DIE MENTALE ENTWICKLUNG	35
5.2.8 NEBENWIRKUNGEN	36
5.2.9 ZUSAMMENFASSUNG UND WERTUNG	38
5.3 VIGABATRIN (B. BÖLSTERLI, B. SCHMITT)	38
5.3.1 WIRKSAMKEIT BEI BNS-EPILEPSIE	39
5.3.2 BESONDERE INDIKATIONEN	41
5.3.3 DOSIERUNG	42
5.3.4 THERAPIEDAUER	42
5.3.5 NEBENWIRKUNGEN	42
5.3.6 ZUSAMMENFASSUNG UND WERTUNG	47
5.4 SONSTIGE MEDIKAMENTE	47
5.4.1 SULTIAM (G. KURLEMANN)	47
5.4.2 BENZODIAZEPINE (B. SCHMITT)	48
5.4.3 IMMUNGLOBULINE (B. SCHMITT)	49
5.4.4 ZONISAMID (M. ALBER, R. KORINTHENBERG)	49
5.4.5 LEVETIRACETAM (B. SCHMITT)	49
5.4.6 TOPIRAMAT (R. KORINTHENBERG, M. ALBER)	50
5.4.7 PYRIDOXIN (B. SCHMITT)	51
5.4.8 VALPROAT (B. SCHMITT)	52
5.4.9 FELBAMAT (B. SCHMITT)	53
5.4.10 CANNABIS: TETRAHYDROCANNABINOL, CANNABIDIOL (G. KURLEMANN)	53
5.4.11 EVEROLIMUS BEI TUBERÖSE SKLEROSE KOMPLEX (G. KURLEMANN)	53
5.4.12 ZUSAMMENFASSUNG UND WERTUNG	54
5.5 KETOGENE ERNÄHRUNGSTHERAPIEN (B. BÖLSTERLI, J. KLEPPER)	54
5.5.1 KONSENSUS-BERICHTE, LEITLINIEN UND REVIEWS	55
5.5.2 WIRKSAMKEIT	56
5.5.3 WIRKSAMKEIT DER KKD NACH BEHANDLUNGSDAUER	58
5.5.4 WEITERE STUDIEN	59
5.5.5 WIRKUNG AUF EEG	59
5.5.6 ZUSAMMENFASSUNG UND WERTUNG	60
5.6 EPILEPSIECHIRURGIE UND VAGUSNERVSTIMULATION (G. RAMANTANI)	60
5.6.1 ZUSAMMENFASSUNG UND WERTUNG EPILEPSIECHIRURGIE	62
5.7 ZUSAMMENFASSENDE BEURTEILUNG ALLER THERAPIEN	62
5.8 FINANZIELLE AUSWIRKUNGEN	63
5.9 KONTROLLEN	63
5.9.1 VERLAUFSKONTROLLEN UNTER THERAPIE	63
5.9.2 KONTROLLEN UND MAßNAHMEN UNTER ACTH UND GLUCOCORTICOIDEN	64
5.4.3 KONTROLLEN UNTER VIGABATRIN	66

5.4.4 ENTWICKLUNGSKONTROLLE	67
6. EMPFEHLUNGEN ZUM VORGEHEN UND ZUR THERAPIE	68
6.1 THERAPIEZIELE	68
6.2 THERAPIEINLEITUNG UND BETREUUNG	68
6.3 EMPFEHLUNG MEDIKAMENTE	71
7. OFFENE FRAGEN UND ZUKÜNFTIGE ENTWICKLUNGEN	76
8. GÜLTIGKEITSDAUER UND AKTUALISIERUNGSVERFAHREN	77
8.1 KONTAKTDATEN DES LEITLINIENSEKRETARIATS DER GESELLSCHAFT FÜR NEUROPÄDIATRIE:	77
9. ABKÜRZUNGEN	78
10. SCHLÜSSELWÖRTER UND KEYWORDS	78
11. LITERATURVERZEICHNIS	79

1. Geltungsbereich und Zweck

1.1 Zielsetzung und Fragestellung

Die BNS-Epilepsie ist eine Erkrankung mit erheblichen Auswirkungen auf die Entwicklung der betroffenen Kinder. Die vorliegende Leitlinie bezieht sich ausschließlich auf die Therapie der akuten, neu aufgetretenen BNS-Epilepsie bzw. des West-Syndroms. Die Therapie anderer Anfallstypen, die vor, zeitgleich oder im Verlauf der BNS-Epilepsie auftreten, werden in der Leitlinie nicht berücksichtigt.

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 meist kleinen Patientenzahlen, der kurzen Nachbeobachtungszeit und der großen Variabilität

von Dosierung und Behandlungsdauer innerhalb der geprüften Behandlungsregime (Mackay et al., 2004).

Die im Therapieziel festgelegte Anfallsfreiheit für BNS-Anfälle ist nicht gleichzusetzen mit genereller Anfallsfreiheit. Letztere ist bei ungünstigen Voraussetzungen mittel- und langfristig mit den in der Leitlinie aufgeführten Therapieoptionen nicht in jedem Fall erreichbar und bedarf zusätzlicher, hier nicht ausgearbeiteter Therapieansätze. Aus vergleichbaren Gründen ist auch die vollständige Sanierung des EEG kein Therapieziel dieser Leitlinie. Den Autoren ist bewusst, dass die Formulierung „Verschwinden der Hypsarrhythmie“ einen Interpretationsspielraum lässt.

Zur besseren Lesbarkeit wird in der Leitlinie mal die männliche und mal die weibliche Form verwendet. Die entsprechenden Begriffe schließen die jeweils andere Form selbstverständlich ein.

1.2 Versorgungsbereich

Die stationäre und ambulante Behandlung der BNS-Epilepsie (West-Syndrom).

1.3 Patientenzielgruppe

Säuglinge und Kleinkinder.

1.4 Adressaten

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

1.5 Weitere Dokumente zu dieser Leitlinie

- Kurzfassung der Leitlinie „Therapie der Blitz-Nick-Salaam Epilepsie (West-Syndrom)“
- Patientenleitlinie
- Tabellen
- Leitlinienreport

2. Informationen zur Leitlinie

2.1 Zusammensetzung der Leitliniengruppe

2.1.1 Federführender und koordinierender Autor

Prof. Dr. med. Bernhard Schmitt, Zürich (GNP)

2.1.2 Leitlinienautoren

- Dr. med. Michael Alber (GNP) (seit 2020)
- Dr. med. Bigna Bölsterli (GNP) (seit 2020)
- Prof. Dr. med. Angela Hübner (DGKED) (2006-2009)
- Prof. Dr. med. Jörg Klepper (GNP) (seit 2006)
- Prof. Dr. med. Rudolf Korinthenberg (GNP) (seit 2006)
- Prof. Dr. med. Gerhard Kurlemann (GNP) (seit 2006)
- PD Dr. med. Dr. sc. Georgia Ramantani (GNP) (seit 2020)
- Prof. Dr. med. Dietz Rating (GNP) (2006-2014)
- Dr. med. Daniel Tibussek (GNP) (seit 2006)
- KD Dr. med. Gabriele Wohlrab (GNP) (2006-2014)
- Dr. med. Markus Wolff (GNP) (seit 2006)

2.1.3 Delegierte der Fachgesellschaften und Verbände

- Dr. med. Ulrich Bettendorf: *Arbeitsgemeinschaft niedergelassener Neuropädiater*
<http://www.ag-nnp.de/>
- Nadine Benzler: Epilepsie Bundes-Elternverband e.V. <http://www.epilepsie-elternverband.de/>
- Prof. Dr. med. Angela Hübner: Deutsche Gesellschaft für Kinderendokrinologie und -diabetologie e.V. (DGKED) www.dgked.de
- Prof. Dr. med. Bernd A. Neubauer: Deutsche Gesellschaft für Epileptologie (DGfE)
<http://www.dgfe.info/>
- Prof. Dr. med. Peter Borusiak (Deutsche Gesellschaft für Sozialpädiatrie und Jugendmedizin e.V. (DGSPJ)) <https://www.dgspj.de/>
- Prof. Dr. med. Regina Trollmann: Deutsche Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin (DGKJ) <http://www.dgkj.de/>
- Prim. Priv.-Doz. Dr. Edda Haberlandt: Österreichische Gesellschaft für Epileptologie (ÖGfE) <https://www.ogfe.at/>
- PD Dr. med. Alexandre N. Datta: Schweizerische Gesellschaft für Neuropädiatrie (SGNP) <https://www.neuropaediatric.ch/>

2.1.4 Methodische Begleitung

Im Rahmen der ersten Version der S3 Leitlinie „Therapie der BNS-Epilepsie“ fand im August 2008 ein formalisiertes Konsensusverfahren unter Leitung von Frau Dr. M. Lelgemann (AWMF) statt.

2.2 Methodische Grundlagen

2.2.1 Literatursuche

Die aktuelle Literatursuche (01.01.2014 bis 02.07.2020) in der Cochrane Datenbank und in PubMed unter (Spasms, Infantile[MeSH Terms])“ und den Limits "Humans", "English", "German" ergab 690 neue Literaturstellen. Insgesamt wurden für die Leitlinie seit der Erstveröffentlichung (März 2009) 2974 Literaturstellen gesichtet. 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 (<https://g-i-n.net>) ergab außer der vorliegenden Leitlinie keine weitere Leitlinie zum Thema „BNS-Epilepsie“, „infantile spasms“ oder „West syndrome“. Für die Beurteilung der Therapie wurden Beiträge berücksichtigt, die folgende Kriterien erfüllten:

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

Wesentliches Gewicht bei der Beurteilung bekamen die „Practice Parameter“ (Go et al., 2012; Mackay et al., 2004) und das Cochrane Review „Treatment of infantile spasms“ (Hancock et al., 2013; Hancock and Osborne, 2002). Für die Therapie der weiteren Wahl wurden auch Substanzen berücksichtigt, die erst nach längerer Behandlungsdauer wirken (z. B. Valproat, ketogene Diät) oder vorwiegend nur zu einer Anfallsreduktion führen. Bei der Bewertung war zu berücksichtigen, dass die spontane Remissionsrate in der Literatur zwischen 2% (nach 1 Monat) und 25% (nach 12 Monaten) angegeben wird (Appleton et al., 1999; Hrachovy et al., 1991).

2.2.2 Evidenz und Empfehlungsgrad

Für die Bewertung der Literatur wurden, wie bei früheren Versionen der Leitlinie, nach den Vorschlägen des Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN)

<https://www.sign.ac.uk/sign-50> (SIGN grading system) 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. Für die vorhergehende Leitlinienversion 2014 gab es weder von Mitgliedern der Gesellschaft für Neuropädiatrie noch von Nutzern der Leitlinie begründete Einwände gegen die erfolgte Evidenzklassierung. Die neuen Publikationen wurden von den Autor*innen kritisch im Hinblick auf interne Validität geprüft und nach der SIGN Klassifikation eingestuft.

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 EK 1+, in begründeten Fällen auch EK 2++ oder EK 2+	Patienten sollen	↑↑
mittel in der Regel EK 2++ und EK 2+, in begründeten Ausnahmen auch EK 3 oder abgewertete EK 1++ oder EK 1+	Patienten sollten	↑
schwach in der Regel EK 3, in begründeten Ausnahmefällen auch abgewertete EK 2++ oder EK 2+	Patienten können	⇔

2.2.3 Konsensusverfahren

Der Text wurde von den o. e. Autoren entworfen. Die Empfehlungen wurden innerhalb der gesamten Leitliniengruppe abgestimmt. Hierzu wurde den Mitgliedern der Gruppe der gesamte Leitlinientext incl. Literaturverzeichnis und Evidenztabelle zur Information und Bewertung vorgelegt. Im Rahmen eines Delphi-Verfahrens wurden die Bewertungen und Empfehlungen nach dem von der AWMF vorgeschlagenen Verfahren einzeln anonym bewertet und in 3 Umläufen abgestimmt. Jeder Umlauf gestaltete sich wie folgt:

- Einholen der schriftlichen Beiträge (Zustimmung/Ablehnung/begründete Änderungen oder Kommentare) bei den Teilnehmern mittels des von der AWMF vorgeschlagenen Abstimmungsformulars für das Delphi-Verfahren.
- Zusammenfassung der anonymisierten Beiträge und Rückmeldung an die Teilnehmer.

Die Konsensusstärke in der Leitliniengruppe wurde nach den Vorschlägen der AWMF klassifiziert. Zur Berechnung der Konsensusstärke wurden Ja- und Nein-Antworten gewertet, Enthaltungen lagen keine vor.

starker Konsens	Zustimmung von >95% der Teilnehmer
Konsens	Zustimmung von >75-95% der Teilnehmer
mehrheitliche Zustimmung	Zustimmung von >50-75% der Teilnehmer
kein Konsens	Zustimmung von <50% der Teilnehmer

Es wurden eine Lang- und eine Kurzversion der Leitlinie sowie eine Patientenleitlinie ausgearbeitet. Die endgültige Abstimmung aller Versionen erfolgte durch die Leitliniengruppe erneut im Umlaufverfahren. Abschließend wurde die Leitlinie durch die beteiligten Fachgesellschaften formal verabschiedet.

2.2.4 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 (<https://gesellschaft-fuer-neuropaediatrye.org>).
- Veröffentlichung einer Patientenleitlinie über die AWMF (www.awmf.org) und auf der Website der Gesellschaft für Neuropädiatrie (<https://gesellschaft-fuer-neuropaediatrye.org>).

3. Redaktionelle Unabhängigkeit

3.1 Finanzierung

Keine finanziellen Zuwendungen.

3.2 Darlegungen von Interessen und Umgang mit Interessenkonflikten

Von allen Mitwirkenden an der Leitlinie wurden Erklärungen sekundärer Interessen mittels AWMF-Formblatt von 2018 eingeholt (siehe Tabelle: „Erklärung von Interessen und Umgang mit Interessenkonflikten“).

Die Erklärungen wurden vom Koordinator in Hinblick auf thematischen Bezug der Interessen zu Leitlinieninhalten und ihre Relevanz in Hinblick auf die Erheblichkeit eines Interessenkonflikts bewertet. Die Ergebnisse der Interessenkonfliktbewertung wurden nach Diskussion der Sachverhalte von der LL-Gruppe beschlossen.

In Folge von Mitgliedschaften in bezahlten Advisory Boards hatten 5 von 8 Autoren und 5 von 8 Delegierten einen geringen Interessenkonflikt ohne Konsequenz für die Leitlinie. Drei Autoren hatten geringe Interessenkonflikte aufgrund von Vortragshonoraren:

- Empfehlung 9, Ketogene Diät: Prof. Dr. Klepper und Dr. Bölsterli erhielten Vortragshonorare von Nutricia, welche Nahrungsprodukte für ketogene Diät herstellt. Ketogene Diät wird nachweislich für die Therapie der BNS-Epilepsie eingesetzt. Im Rahmen der Leitlinien-Empfehlungen erhielt die ketogene Diät aber kein hervorgehobenes Ranking. Der thematische Bezug zur Leitlinie ist gering.
- Kapitel 5.4.10 Cannabis: Tetrahydrocannabinol, Cannabidiol: Prof. Dr. Kurlemann erhielt Vortragshonorare von GW Pharma und Dr. Alber, Prof. Kurlemann und Prof. Neubauer sind Mitglieder eines Advisory Boards von GW Pharma, welche Epidyolex® (Cannabidiol) produziert und vertreibt. Cannabisprodukte werden in der Leitlinie nicht für die Therapie der BNS-Epilepsie empfohlen. Der thematische Bezug zur Leitlinie ist gering.

Tabelle: Erklärung von Interessen und Umgang mit Interessenkonflikten

	Funktion	Bezahlte Berater- bzw. Gutachter- tätigkeit	Bezahlte Mitarbeit in einem wissen- schaftl. Beirat (advisory board)	Bezahlte Vortrags- /oder Schulungs- tätigkeit	Bezahlte Autoren- /oder Coauto- renschaft	Forschungsvorhaben / Durchführung klinischer Studien	Eigentümer- interessen (Patent, Ur- heberrecht, Aktienbesitz)	Indirekte Interessen	Interessenkonflikt: Einstufung bez. der Relevanz für LL, Konsequenz
Dr. Alber	Autor	Keine	Zogenix, GW-Pharma	Keine	keine	Keine	Keine	Mitglied: GNP, DGKN, DGfE, DGKJ	Geringer themat. Bezug zur LL (bez. Ad board)
Frau Benzler	Delegierte	Keine	Keine	Keine	Keine	Keine	Keine	Mitglied: Epilepsie- bundes- eltern- verband e.V.	Keine
Dr. Bettendorf	Delegierter	Keine	Keine	Keine	Keine	Keine	Keine	Mitglied: AG NNP	Keine
Dr. Bölsterli	Autorin	Keine	Keine	Nutricia, VNKJ, Visoparent	Keine	EMDO-Stiftung, Starr Int. Found. Epilep., Schlaf, (ESES/CSWS, Ro- lando, BNS). EEG bei Anti-NMDA- rezeptor-Enz.	Keine	Mitglied: SGNP, SLgE, SGKN, GNP, EPNS, SGP, SFCNS, VSAO, FMH	Geringer themat. Bezug zur LL (bez. Vorträge Nutricia)
Prof. Borsusiak	Delegierter	Central Kranken- versicher- ung	Infectopharm	Diverse	2 Buchkapi- tel (Selbst- hilfe, Ju- gendhilfe)	Märtens-Stiftung Elternhomepage Epilepsie, Ent- wicklungs- und Sozial-pädiatrie, Autismus, Quali- tätsmessung, Kommunikation	Keine	DGSPJ: Leiter des Zentralen Qualitäts- kreises, Mandatsträger LL BNS, Fieberkrämpfe, Status epilepticus	Kein thematischer Bezug zur LL (bez. Ad board)

PD Dr. Datta	Delegierter	Neuro- crine Idorsia GW Pharma	Idorsia Epilog	Keine	Keine	Epileptologie, EEG, Schlaf, Pharmakotherapie	Keine	Mitglied: SLgE, SGKN, SGNP, GNP, SGP, SSSSC, SNANE	Kein thematischer Bezug zur LL
PD Dr. Haberlandt	Delegierte	Keine	Eisai	Keine	Keine	Keine	Keine	Mitglied: ÖGFE, AK Vorsorge-med.	Kein thematischer Bezug zur LL
Prof. Hübner	Delegierte	Keine	Keine	Keine	Keine	Pfizer: Endokrin. Störung bei SHT, Molekulare Endokrinologie	keine	Keine	Keine
Prof. Klepper	Autor	Keine	Keine	Nutricia Vitaflo Dr Schär	Keine	GLUT1, ketog. Diät, Stoff- wechsel, kompl. Epilepsien	Keine	Leiter Therapie- kommission GNP	Geringer themat. Bezug zur LL (bez. Vorträge Nutricia)
Prof. Korinthen- berg	Autor	Keine	3 neuromus- kuläre. Stu- dien, Data- monitoring	An der Uni Freiburg	Keine	Keine	Keine	Mitglied: GNP, DGKJ, DGKN, DGFE	Kein thematischer Bezug zur LL (bez. Ad board)
Prof. Kurlemann	Autor	Zogenix GW Pharma	Desitin, Takeda, GW Pharma Zogenix, Shire	Keine	Keine	Keine	Keine	Keine	Geringer themat. Bezug zur LL (bez. Vorträge, AD board)
Prof. Neubauer	Delegierter	Keine	GW Pharma	Diverse	Epilepsien Kindesalter Springer	Keine	Keine	Mitglied: GNP, DGFE, DGKJ	Geringer themat. Bezug zur LL (bez. Ad board)

PD Dr. Ramantani	Autorin	Keine	Neurocrine	Eisai	Keine	SPARU (SNSF) AMG Stiftung, Kognition, Bildgebung Epilepsie-Chir., EEG-Biomarker	Keine	Mandatsträger- in LL päd. Epilepsie- chirurgie. Klin. Tätigkeit: Epilepsiechir.	Kein thematischer Bezug zur LL (bez. Ad board)
Prof. Schmitt	Autor Koordinato- r	Keine	Keine	Keine	Keine	Co-Autor: ICISS	Keine	Mitglied: SGNP, GNP, EPNS, SLGE, SGP, SGKN, SGSC	Keine
Dr. Tibussek	Autor	Keine	Keine	Forum für Medizin. Fortbildung	Keine	Keine	Keine	Keine	Keine
Prof. Trollmann	Delegierte	Keine	PTC Therap. Eisai	PTC Therap. Desitin	Keine	Pfizer: Neuro- protektion Novartis: MS	Keine	Mitglied: GNP, DGfE, DGKN, DGKJ	Kein thematischer Bezug zur LL
Dr. Wolff	Autor	Rogcon Inc, Praxis Precision Medicine Inc, Boston	Desitin	Desitin Zogenix	Keine	Zogenix: Diagnostik epileptische Enzephalo- pathien SCN2A, genet. Epilepsien	Keine	Mitglied: GNP, DGKJ, DGN	Kein thematischer Bezug zur LL

Die Ergebnisse der Interessenkonfliktbewertung wurden nach Diskussion der Sachverhalte von der LL-Gruppe beschlossen.

AG NNP = Arbeitsgemeinschaft der niedergelassenen Neuropädiater; DGfE = Deutsche Ges. f. Epileptologie, DGKJ = Deutsche Ges. f. Kinder- u. Jugendmedizin; DGKN = Deutsche Ges. f. klin. Neurophysiologie u. funkt. Bildgebung; DGSPJ = Deutsche Ges. f. Sozialpädiatrie u. Jugendmedizin; EPNS = European Paediatric Neurology Society; FMH = Verbindung Schweizer Ärztinnen u. Ärzte; GNP = Ges. f. Neuropädiatrie; ÖGfE = Österreichische Ges. f. Epileptologie; SGNP = Schweiz. Ges. f. Neuropädiatrie; SLgE = Schweiz. Liga gegen Epilepsie, SGKN = Schweiz. Ges. f. klin. Neurophysiologie; SGP = Schweiz. Ges. f. Pädiatrie; SFCNS = Swiss Federation of Clinical Neuro-Societies; SSSSC = Swiss Society for Sleep Research, Sleep Medicine and Chronobiology; VNKJ = Verein für Neuropsychologie des Kindes- und Jugendalters; VSAO = Verband Schweizerischer Assistenz- u. Oberärztinnen und -ärzte

4. Definitionen

In dieser Leitlinie werden die englischen Begriffe „epileptic spasms“ dem deutschen Begriff „epileptische Spasmen“ und „infantile spasms“ dem Begriff „BNS-Epilepsie“ oder „BNS-Anfälle“ gleichgesetzt. Epileptische Spasmen können, der ILAE (International League Against Epilepsy) Klassifikation folgend, einen fokalen, generalisierten oder unbekannten Beginn haben. Der Begriff „infantile spasms“ kann gemäß ILAE verwendet werden, wenn die epileptischen Spasmen im Kleinkindalter auftreten (Fisher et al., 2017).

Unter BNS-Epilepsie („infantile spasms“ oder „epileptische Spasmen“) versteht man 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 (Lux and Osborne, 2004).

Ein West-Syndrom liegt vor, wenn die BNS-Anfälle mit Hypsarrhythmie im EEG assoziiert sind. Die Entwicklungsverzögerung ist nicht immer 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, die „Interrater Reliability“ bezüglich Hypsarrhythmie niedrig ist (Hussain et al., 2015) und bezüglich der Therapie meist nicht zwischen einer BNS-Epilepsie mit Hypsarrhythmie und einer solchen ohne Hypsarrhythmie unterschieden wird, machen diese Unterscheidungen in der Leitlinie keinen Sinn. Es wird der weiter gefasste Begriff der BNS-Epilepsie verwendet.

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

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

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

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

In der Literatur finden sich abweichende Definitionen für idiopathisch und kryptogen. Oft werden sie nicht differenziert und unter kryptogen zusammengefasst. Dies wurde aus pragmatischen Gründen in der vorliegenden Leitlinie ebenso gehandhabt. Daneben finden sich Begriffe wie „identified aetiology“ und „no identified aetiology“. Die „ILAE Commission on Classification and Terminology“ empfiehlt, „kryptogen“, „idiopathisch“ und „symptomatisch“ durch „genetic“, „structural/metabolic“ und „unknown etiology“ zu ersetzen (Berg et al., 2010). Die Angaben in der Literatur zur BNS-Epilepsie erlauben aber nur selten eine so differenzierte Unterscheidung, weshalb die Leitlinie vorerst an den alten Begriffen festhält. Kryptogen deckt hierbei sinngemäß die Begriffe „unknown etiology“ bzw. „no identified aetiology“ ab und symptomatisch die Begriffe „genetic“, „structural“, „metabolic“ und „identified aetiology“.

5. Therapien - Hintergrundtext

5.1 ACTH (*R. Korinthenberg, B. Schmitt*)

Eine Wirkung des Hypophysenvorderlappenhormons ACTH bei BNS-Epilepsie wurde erstmals 1958 beschrieben (Sorel und Dusaucy-Bauloye, 1958). Seither sind zahlreiche retrospektive (EK 3), einige prospektive (EK 2- bis 3) und zunehmend auch randomisierte Studien (EK 1- bis 1+) veröffentlicht worden. Wiederholt wurde die Rolle von ACTH in systematischen Reviews (Chang et al., 2019; Song et al., 2017), einem „Practice Parameter“ (Go et al., 2012; Mackay et al., 2004) und in Cochrane Reviews (Hancock et al., 2013; Hancock and Osborne, 2002) zur Behandlung der BNS-Epilepsie bewertet (EK 1+ bis 2++). Den folgenden Abschnitten liegen Daten aus 15 randomisierten (Angappan et al., 2019; Baram et al., 1996; Darke et al., 2010; Dreifuss et al., 1986; Dressler et al., 2019; Gowda et al., 2019; Hrachovy et al., 1983, 1994; Lux et al., 2004, 2005; O’Callaghan et al., 2011, 2017, 2018; Shu et al., 2009; Vigevano and Cilio, 1997; Wanigasinghe et al., 2014, 2015, 2017; Yamamoto et al., 1998; Yanagaki et al., 1999; Zhu et al., 2011) (Tabelle 1), 14 prospektiven, aber nicht systematisch kontrollierten (Bobele et al., 1993; Glaze et al., 1988; Heiskala et al., 1996; Hrachovy et al., 1980; Knupp et al., 2016b, 2016a; Kusse et al., 1993; Lombroso, 1983; Oguni et al., 2006; Plouin and Dulac, 1994; Swann et al., 1989; Takuma and Seki, 1996; Zafeiriou et

al., 1996; Zhu et al., 2011) (Tabelle 2) und 31 retrospektiven Studien (Azam et al., 2005; Bower and Jeavons, 1961; Cohen-Sadan et al., 2009; Cossette et al., 1999; Fois et al., 1984; Haberlandt et al., 2010; Hamano et al., 2003, 2006; Hodgeman et al., 2016; Hussain et al., 2014; Ibrahim et al., 2010; Ikegami et al., 2013; Ito et al., 1990, 2002; Jones et al., 2015b; Kivity et al., 2004; Kondo et al., 2005; Kossoff et al., 2008; Lerman and Kivity, 1982; Mytinger et al., 2015; Peltzer et al., 2009; Riikonen, 1982; Riikonen and Donner, 1980; Riikonen and Simell, 1990; Sher and Sheikh, 1993; Singer et al., 1980; Snead et al., 1983; Verrotti et al., 2013; Matsumoto et al., 1981; Weber et al., 2015; Yin et al., 2017) (Tabelle 3) zugrunde. Die Arbeiten von Lux et al. 2004 und 2005, Darke et al. 2010 und O'Callaghan et al. 2011 analysierten die gleichen randomisierten Patienten-Kohorten der UKISS Studie im langfristigen Verlauf, so auch diejenigen von O'Callaghan et al. 2017 und 2018 die der ICISS-Studie und die von Wanigasinghe et al. (2014, 2015, 2017) die der Sri Lanka Infantile Spasms Studie (SLISS). Die randomisierten Studien verglichen offen ACTH mit oralen Glucocorticoiden, verschiedene ACTH-Dosierungen oder ACTH mit anderen Therapien wie Vigabatrin, Zonisamid oder Ketogene Diät. Eine einseitige Verblindung wurde nur für die Evaluatoren des follow-up in der UKISS (Darke et al., 2010) und ICISS Studie (O'Callaghan et al., 2017, 2018), und ein Vergleich mit Placebo in keiner Studie durchgeführt.

5.1.1 Wirksamkeit bei BNS-Epilepsie

Die randomisierten und prospektiven Studien (EK1+ bis 3) schlossen zwischen 5 und 377 Säuglinge mit BNS-Epilepsie ein (Tabelle 1-2). Mit unterschiedlichen ACTH-Dosierungen wurden 33% bis 100% der Kinder anfallsfrei, in 18% 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 1993 (Lombroso, 1983) und Dreifuss 1986 (Dreifuss et al., 1986) wurden für den Wirkungsaspekt ausgeschlossen, da erstere erst nach 10 Monaten beurteilt wurde und die zweite lediglich Zahlen für eine Reduktion der BNS-Anfälle um 75-100% angibt.

Die retrospektiven Studien (EK2- bis EK3) (Tabelle 3) berichten über 11 bis 200 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 36% bis 100% der Kinder berichtet. Rückfälle traten bei 6% 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 (Go et al., 2012; Hancock et al., 2013).

5.1.2 Besondere Indikationen

Fast alle prospektiven und eine retrospektive Studie differenzierten nach kryptogener (idiopathische und „no identified aetiology“ 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 (Hrachovy et al., 1994; Kusse et al., 1993; O’Callaghan et al., 2017, 2018; Vigevano and Cilio, 1997), während andere Autoren keinen Unterschied sahen (Baram et al., 1996; Lombroso, 1983; Lux et al., 2004; Yanagaki et al., 1999). Innerhalb der symptomatischen Gruppe fand sich kein unterschiedlicher Outcome zwischen verschiedenen Ätiologien (Hamano et al., 2003, 2006; O’Callaghan et al., 2017, 2018). 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 (Riikonen and Simell, 1990). Die Rezidivrate betrug 30%, 31% und 62%. Daniels et al. 2019 (Daniels et al., 2019) verglichen bei Kindern mit Down Syndrom retrospektiv ACTH (n=18) mit anderen Medikamenten (u. a. Vigabatrin, Valproat, Zonisamid, Topiramat, n=17) und ermittelten für ACTH eine Responderrate von 81% und eine von 19% für die anderen Medikamente.

5.1.3 ACTH-Präparate

Zur Anwendung kommen natürliches (Acethropran®) und synthetisches ACTH (Synacthen®), entweder in einfacher oder in Depotform (Depot-Acethropran®, Synacthen® 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, in US-amerikanischen und chinesischen Studien wurde meist natürliches ACTH

eingesetzt. 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 (Hamano et al., 2006; Oguni et al., 2006), in anderen Studien entspricht die gleiche Menge ca. 80-100 IU natürlichem ACTH (Kivity et al., 2004; Lux et al., 2004). Prospektive und randomisierte Vergleichsstudien zwischen natürlichem und synthetischem ACTH sowie zwischen synthetischem ACTH und synthetischem Depot-ACTH liegen nicht vor. Depot-ACTH jeden zweiten Tag (Lux et al., 2004; O'Callaghan et al., 2017) zeigte vergleichbare Resultate wie täglich verabreichtes ACTH.

5.1.4 Dosierung

Bei der Beurteilung dieser Frage müssen die unterschiedlichen Präparate und 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+) (Hrachovy et al., 1994). Auch mit synthetischem ACTH war der Effekt von 1,0 IU/kg nicht wesentlich größer als der von 0,2 IU/kg (EK1+) (Yanagaki et al., 1999). Gleiche Befunde erhoben Shu et al. 2009 (Shu et al., 2009) 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 bezüglich Anfallsfreiheit, EEG-Besserung und Rückfallrate zwischen den verschiedenen Dosierungen ist nicht zu erkennen (Tabelle 1-3). Das im deutschsprachigen Raum früher weit verbreitete Königsteiner Schema (30-60 IU/m² bzw. später 15-30 IU/m² über 18 Wochen) (Königsteiner-Arbeitskreis-für-Epileptologie, 1991) wurde nie prospektiv evaluiert. Aber auch hier

bestand der Eindruck, dass niedrige Dosen keine Nachteile auf die Wirkung haben (EK 4). In einer offenen, prospektiven Dosisescalationsstudie fand sich mit 3, 6 und 12 IU/kg synthetischen ACTH (jeweils über 2 Wochen, dann nächste Stufe) eine Erfolgsrate von 21%, 9% und 36% (gesamt 45%) Anfallsfreiheit und 17%, 14% und 29% (gesamt 41%) Verschwinden der Hypsarrhythmie (Heiskala et al., 1996) (EK2+). Die Studie lässt aber die Frage offen, ob die Dosissteigerung oder die Therapiedauer für spätere Therapieerfolge verantwortlich ist. In einer retrospektiven Studie aus China erhielten 34 Kinder natürliches ACTH in einer Dosierung von 1 IU/kg/Tag, 55 in einer Dosierung von 1,1-1,9 IU/kg/Tag und 111 in einer Dosierung von 2-4 IU/kg/Tag. Nach 2 Wochen waren 15%, 36% und 41% frei von Spasmen; nach Verlängerung bei nicht eingetretener Anfallsfreiheit (gleiche oder doppelte Dosierung) waren nach 4 Wochen 23%, 53% und 74% anfallsfrei. Die beiden höheren Dosierungen waren also äquivalent, wobei eine Subgruppenanalyse mit Aufteilung der höheren Dosis bei 3 IU/kg/Tag keine Besserung von 3-4 versus 2-3 IU/kg/Tag zeigte (Yin et al., 2017).

5.1.5 Therapiedauer

In der einzigen hierzu vorliegenden kontrollierten und randomisierten Studie (Hrachovy et al., 1994) (EK1+) ergab sich kein Unterschied zwischen längerer (9 Wochen + 3 Wochen Abbau) und kürzerer (2-4 Wochen + 1 Woche Abbau) Behandlung mit natürlichem ACTH. In anderen prospektiven und retrospektiven Studien wurde die volle Dosierung über 1-6 Wochen, meist 3 Wochen verabreicht (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 (Baram et al., 1996; Kusse et al., 1993; Yanagaki et al., 1999) (EK 1+/EK 3). Mytinger et al. 2015 (Mytinger et al., 2015) verglichen retrospektiv die Verläufe von 25 Kindern mit langer (12 Wochen in abfallender Dosierung) und kurzer Therapie (2 Wochen + 2 Wochen Ausschleichen): es fand sich kein signifikanter Unterschied in Response-Rate und Rückfällen. Lediglich Yin et al. (2017) (Yin et al., 2017) fanden retrospektiv einen Anstieg der Spasmen-Freiheit um 10-30%, wenn die Therapie über 2 Wochen hinaus bei eventuell verdoppelter Dosis fortgesetzt wurde (Tabelle 3). In einer Studie mit 10-12 Wochen ACTH + 6 Monate Prednison war die Rückfallquote bei kryptogenen Patienten mit 6% (2/34) niedriger als in vergleichbaren Studien mit kürzerer Behandlungsdauer (Kivity et al., 2004) (EK 3).

Die Beendigung bzw. Reduktion von ACTH schwankt zwischen 1 Woche und 44 Wochen, gelegentlich gefolgt von einer z. T. 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. 2006 (Lin et al., 2006) sahen dabei 6/11 Responder; Ikegami et al. 2013 (Ikegami et al., 2013) berichteten über 76% Responder, wenn der Rückfall nur infantile Spasmen betraf, jedoch 0% bei multiplen Anfallstypen (nur Abstrakt in Englisch, EK 3). Knupp et al. 2016 (Knupp et al., 2016b) sahen in einer großen prospektiven Registerstudie mit 230 Patienten eine Erfolgsrate von 50-60% Anfallsfreiheit, wenn eine hormonelle Zweittherapie einer nicht-hormonellen Ersttherapie, oder eine Therapie mit Vigabatrin einer hormonellen oder nicht-standard Therapie folgte. In 3 Einzelfällen wurde über eine positive Wirkung einer 1jährigen 1mal-wöchentlichen ACTH-Gabe berichtet (EK 4) (Okanishi et al., 2008).

5.1.6 Zeitintervall BNS-Epilepsie - ACTH-Beginn

In zwei prospektiven Studien (Glaze et al., 1988; Lombroso, 1983) (EK 2-) 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%) (Glaze et al., 1988; Oguni et al., 2006) (EK 2-/EK 2+). In der aktuellen ICISS Studie (EK 1+), in der neben ACTH auch Prednisolon sowohl alleine als auch kombiniert mit Vigabatrin behandelt wurde, war die Zahl der Non-Responder signifikant höher (57% vs. 32%), wenn das Zeitintervall zwischen BNS-Manifestation und Therapie mehr als 2 Monate betrug (O'Callaghan et al., 2017). Eine Unterscheidung zwischen Patienten mit und ohne bekannte Ätiologie erfolgte in dieser Studie nicht. Auch der Verlauf bezüglich Aktivität der Epilepsie nach 18 Monaten war bei den spät behandelten Fällen schlechter (O'Callaghan et al., 2018). Angappan et al. 2019 (Angappan et al., 2019) führen das schlechte Abschneiden auch der ACTH-Gruppe in ihrer randomisierten Studie versus Zonisamid darauf zurück, dass dort die meisten Patienten spät eingeschlossen und behandelt wurden (Tabelle 1). Retrospektive Studien zeigen kein einheitliches Bild. Sechs Studien (Cohen-Sadan et al., 2009; Ito et al., 2002;

Kivity et al., 2004; Lerman and Kivity, 1982; Singer et al., 1980; Matsumoto et al., 1981) (EK 3) zeigen ein zum Teil deutlich besseres Ansprechen auf ACTH, insbesondere von kryptogenen Patienten, wenn die Therapie rasch (d. h. <4-8 Wochen) beginnt (Tabelle 4). Eine Studie (Hamano et al., 2006) (EK 3) sah keinen Unterschied bei kryptogenen Patienten. Insgesamt sprechen die Daten aber dafür, dass Patienten besser auf ACTH ansprechen, wenn sie rasch behandelt wurden. Dies gilt insbesondere für Patienten mit kryptogener BNS-Epilepsie.

5.1.7 Kombination mit anderen Medikamenten

Es liegen nur wenige Berichte über Kombinationen von Antiepileptika und ACTH vor (Tabellen 1 + 2). Eine prospektive Studie (Takuma and Seki, 1996) (EK 2-) berichtete über gute Ergebnisse mit der Kombination von Pyridoxalphosphat und niedrig dosiertem synthetischen ACTH. Die Ergebnisse liegen aber in Bereichen, die in anderen Studien ohne Pyridoxin bzw. Pyridoxalphosphat erzielt wurden. Zou et al. 2010 (Zou et al., 2010) sahen in ihrer randomisierten Studie eine geringe Überlegenheit einer Kombination mit MgSO₄ (EK 1-). Zafeiriou et al. 1996 (Zafeiriou et al., 1996) behandelten neun Kinder mit ACTH (4 IU/kg) und Vigabatrin (80-120 mg/kg) und erreichten bei allen Anfallsfreiheit bei nur einem Rückfall (EK 3). Die Kombination von hormoneller Therapie (ACTH oder Prednisolon) mit Vigabatrin führte zu einer statistisch signifikanten 10-15% höheren Response-Rate (Spasmen und Hypsarrhythmie) gegenüber der alleinigen hormonellen Therapie (O'Callaghan et al., 2017) (EK 1+). Nach 18 Monaten war aber kein Unterschied zwischen den Kohorten mehr zu belegen. Die Autoren diskutieren, dass dies möglicherweise darauf zurückzuführen ist, dass Non-Responder in der Gruppe mit einer Hormon-Monotherapie nach 2 Wochen ebenfalls zusätzlich mit Vigabatrin behandelt wurden (O'Callaghan et al., 2018). Bezüglich möglicher Nebenwirkungen der Kombinationstherapie siehe Abschnitt 5.3.5.

5.1.8 ACTH versus Glucocorticoide

Zwei prospektive, randomisierte Studien (EK 1+) mit 24 (Hrachovy et al., 1983) und 29 (Baram et al., 1996) Patienten verglichen ACTH mit oralem Prednison. In der ersten Studie wurde zwischen 20 IU natürlichem ACTH und 2 mg/kg Prednison kein signifikanter Unterschied bezüglich der Wirkung festgestellt (42% vs. 33% anfallsfrei und Verschwinden der Hypsarrhythmie, 33% vs. 29% Rückfall). In der zweiten Studie

erwies sich 150 IU/m² natürliches ACTH gegenüber 2 mg/kg Prednison als signifikant überlegen (87% vs. 29% anfallsfrei und Verschwinden der Hypsarrhythmie). Ein randomisierter Vergleich zwischen 1 IU/kg synthetischem ACTH und 0,25 mg/kg i.v. Dexamethason-Palmitat (jeweils nur 5 Patienten! EK 1-) über 6 Wochen zeigte gleichermaßen günstige Ergebnisse (Yamamoto et al., 1998). In der UKISS-Studie wurde die hormonelle Behandlung (40-60 mg/Tag Prednisolon oder 40-60 IU ACTH alle 2 Tage) mit Vigabatrin verglichen. Zwischen ACTH und Prednisolon fand sich kein Unterschied (nach 2 Wochen anfallsfrei 76% vs. 70%) (Lux et al., 2004) (EK 1+). In der Follow-up Untersuchung wurde nicht mehr nach ACTH und Prednisolon unterschieden (Lux et al., 2005). 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 (Wanigasinghe et al., 2014) (EK 1+). Auch die klinische Erfolgsrate war in der Prednisolongruppe zunächst besser, der Unterschied verlor sich aber nach 12 Monaten (Wanigasinghe et al., 2015, 2017) (Tabelle 1).

Eine retrospektive Studie sah nach 2 Wochen hochdosiertem Prednisolon (8 mg/kg) bei 63% (17/27) der Patienten einen klinischen und EEG-Response. Von den Nicht-Respondern wurden unter ACTH (150 IU/m²) 40% (4/10) anfallsfrei, wovon die Hälfte später ein Rezidiv erlitt (EK 3) (Hussain et al., 2014). Die amerikanische prospektive Registerstudie sah keinen Unterschied zwischen der ACTH- und der Prednisolongruppe, wobei aber nur 60-80% der Patienten streng nach der Therapievorgabe behandelt worden waren (Knupp et al., 2016a, 2016b) (Tabelle 2). Eine kürzlich erschienene Metaanalyse von RCTs zu Prednisolon/Prednison im Vergleich mit ACTH sah keinen Wirkungsunterschied zwischen beiden Hormontherapien (Li et al., 2020).

In retrospektiven Studien war hochdosiertes ACTH einmal Prednison deutlich überlegen (100% vs. 59% anfallsfrei und 97% vs. 50% normalisiertes EEG) (Snead et al., 1983) (EK 2-) und zweimal gleich wirksam wie Prednisolon (EK 2-) (Azam et al., 2005; Bower and Jeavons, 1961). In der Studie von Bower und Jeavons (1961) (Bower and Jeavons, 1961) hatte ACTH aber eine bessere Wirkung auf das EEG und es gab weniger Rückfälle als bei Prednisolon. Haberlandt et al. 2010 (Haberlandt et al., 2010) sahen retrospektiv mit ACTH (20-120 IU s-ACTH/Tag) und Dexamethason-Pulsen (20 mg/m² für 3 Tage, alle 4 Wochen für 5 Monate) ähnliche Behandlungserfolge (82% vs. 71% anfallsfrei, 36% vs. 57% Verschwinden der Hypsarrhythmie (EK 3).

5.1.9 Auswirkungen auf die mentale Entwicklung

Fast alle Studien zeigen ein besseres Entwicklungsergebnis für kryptogene gegenüber symptomatischen BNS-Epilepsien (Tabelle 5). Bezüglich der Auswirkungen verschiedener ACTH-Dosierungen auf die Entwicklung zeigte eine prospektive Studie (Yanagaki et al., 1999) keine Unterschiede (EK 1+). Im Vergleich mit Vigabatrin fand eine prospektive Studie (Vigevano and Cilio, 1997) (EK 1+) 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 und 4 Jahren besser ab, wenn sie mit ACTH oder Prednisolon (n=26) statt mit Vigabatrin (n=22) behandelt wurden (Darke et al., 2010; Lux et al., 2005). In der Gruppe mit bekannter Ätiologie gab es keine Unterschiede. Diese Ergebnisse der UKISS-Studien sind zwar statistisch signifikant, beinhalten aber wegen der niedrigen Zahlen ein hohes Bias-Risiko (EK 1-). In der ICISS Studie fand sich bei der Nachuntersuchung nach 18 Monaten kein Unterschied im VABS (Vineland Adaptive Behaviour Scale)-Score zwischen Kindern, die nur mit Hormon behandelt wurden und solchen die Hormone und Vigabatrin erhielten. Dies galt für Kinder mit hohem Risiko für eine Entwicklungsstörung und für solche mit niedrigem Risiko. Der VABS-Score war aber signifikant besser, wenn die Behandlung früh (<4 Wochen) eingesetzt hatte, wenn sie früh erfolgreich war, und wenn es nicht zu einem Epilepsierezidiv kam (O'Callaghan et al., 2018) (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 (Lombroso, 1983) (EK 2+) und in 6 retrospektiven Studien (Cohen-Sadan et al., 2009; Fois et al., 1984; Ito et al., 2002; Kivity et al., 2004; Lerman and Kivity, 1982; Matsumoto et al., 1981) (EK 3) untersucht. Auch hier war die Rate normal entwickelter Kinder 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 (Cohen-Sadan et al., 2009; Kivity et al., 2004; Lombroso, 1983; Matsumoto et al., 1981). Glaze et al. 1988 (Glaze et al., 1988) konnten zwar keinen statistischen Unterschied zwischen früh und spät behandelten Patienten feststellen, Abbildung 4 in der Arbeit lässt aber klar erkennen, dass ein normaler Outcome nur bei früh behandelten Respondern beobachtet wurde.

5.1.10 Nebenwirkungen

Arterielle Hypertonie (0-93%), Unruhe (13-100%), Sedierung (13-92%), Hypokaliämie (3-43%), Hyperglykämie (vereinzelt), Infektionen (0-43%), Cushing Syndrom, Katarakt (vereinzelt) und Volumenverlust des Gehirns (7-63%) wurden mit variabler Häufigkeit berichtet. Schwere Nebenwirkungen wurden mit 13% benannt, Todesfälle traten in Einzelfällen auf (Tabelle 6).

In einer teilweise prospektiv durchgeführten Ultraschallstudie beobachteten Hanefeld et al. (1984) (Hanefeld et al., 1984) bei 6/10 Kindern nach 2-4 Wochen ACTH

Veränderungen in der Niere, die sich nach weiteren 2-3 Wochen als Nephrokalzinose präsentierten. Auch im Pankreas waren zum Teil Veränderungen sichtbar. Keines der betroffenen Kinder zeigte funktionelle Störungen. In einer prospektiven echokardiographischen Studie wurde bei 13/18 (72%) Kindern nach 8 Wochen Corticotropin (150 IU/m²/Tag) eine hypertrophe Kardiomyopathie mit asymmetrischer septaler Hypertrophie oder konzentrischer links-ventrikulärer Hypertrophie festgestellt (Bobelet et al., 1993) (EK 2+). 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 (Ohya et al., 2009) (EK 2++).

In den randomisierten Dosisvergleichstudien waren Hochdruck und Hirnvolumenverlust dosisabhängig, nicht aber die Verhaltensstörungen (Hrachovy et al., 1994; Yanagaki et al., 1999) (EK 1+). In einer retrospektiven Studie von Riikonen und Donner (1980) (Riikonen und Donner, 1980) (EK 3) 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 von 17 Kindern mit Blutdruckmessung eine 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 (Hamano et al., 2006; Heiskala et al., 1996; Riikonen and Donner, 1980) (EK 3). Sukhudyen et al. (2014) (Sukhudyen et al., 2014) 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.

Die nach hochdosierter und langer Steroidbehandlung zu erwartenden Nebenwirkungen an der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennieren-Achse wurden selten und nicht systematisch untersucht. Perheentupa et al (1986) (Perheentupa et al., 1986) (EK 1-) untersuchten 10 Kinder nach 4 Wochen ACTH (2 Wochen 80 U + 2 Wochen Ausschleichen). Die morgendlichen Serum-Kortisolwerte waren an drei Messdaten (3 Tage, 1 und 2 Wochen nach Ende ACTH) bei 5/9, 3/6 und 2/8 Kindern erniedrigt. 1/6, 2/4 und 5/7 Kindern zeigten einen erniedrigten ACTH Anstieg im Vasopressin-ACTH Test. In einer anderen Studie (Ross, 1986) (EK 3) erfolgte 48 Stunden nach Ende einer 6-14wöchigen ACTH-Therapie (1,1-5,1 U/kg/Tag, 2 Wochen ausschleichend) ein Insulin-Toleranztest, bei dem 1/5 Kindern einen unzureichenden Kortisol-Anstieg aufwies. Ebenfalls 48 Stunden nach Ende einer ACTH-Therapie (50-160 U/m² über 4-9 Wochen ohne Ausschleichen) war im Metapyron-Test bei 5/8 Kindern der ACTH-Anstieg unzureichend, und bei 3/9 Kindern der Kortisolwert zu niedrig (Rao and Willis, 1987) (EK 1-). Mytinger et al. (2015) (Mytinger et al., 2015) verfolgten 11 Patienten systematisch mit ACTH- oder Glukagon-Stimulationstests nach ACTH (150 U/m² über 12 Wochen mit abfallender Dosis, n=8) oder Prednisolon (2 Wochen 40-60 mg/Tag + 2 Wochen ausschleichen, n=3) und fanden bei 2 Kindern (einmal nach ACTH, einmal nach Prednisolon) zu niedrige Spitzen-Kortisolwerte (Tabelle 6). In keiner der 4 erwähnten Studien werden klinische Symptome im Zusammenhang mit endokrinologischen Auffälligkeiten beschrieben. Um die Folgen einer NNR-Insuffizienz am Ende der ACTH-Therapie zu vermeiden, wurden in verschiedenen Studienprotokollen Schemata zum „Ausschleichen“ bzw. zur vorübergehenden Steroidsubstitution empfohlen. Die späteren Veröffentlichungen enthalten aber 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.

5.1.11 Zusammenfassung und Wertung

- Es liegen keine placebokontrollierten Studien vor.
- ACTH ist bei kryptogener und symptomatischer BNS-Epilepsie wahrscheinlich wirksam (mehrere Studien EK 1+ und EK 2+), wobei die initiale Wirkung besser als die langfristige ist.
- Die Zeit bis zum Erfolg beträgt im Mittel 1-2 Wochen (mehrere Studien EK 1+ und EK 2+).
- Die Rate anfallsfreier Kinder war in der kryptogenen Gruppe höher als in der symptomatischen. Innerhalb der symptomatischen Gruppe fanden sich keine unterschiedlichen Therapieerfolge zwischen den verschiedenen Ätiologien (mehrere Studien EK 1+ bis EK 2+).
- Es gibt keine Daten bezüglich der Überlegenheit einer ACTH-Präparation.
- Hohe Dosen sind niedrigen Dosen nicht überlegen (2 Studien EK 1+).
- Es gibt keine kontrollierten Daten, die die Überlegenheit einer langen gegenüber einer kurzen (2 Wochen) Therapiedauer belegen (1 Studie EK 1+, 3 Studien EK 3). Es gibt aber Hinweise, dass eine mehrmonatige Therapie die Rückfallhäufigkeit reduziert (1 Studie EK 3).
- Bei Rückfällen nach kurzfristiger Therapie können Patienten mit BNS-Epilepsie erneut auf einen zweiten ACTH-Kurs, Glucocorticoiden oder Vigabatrin ansprechen (EK 2-).
- Eine additive/supraadditive Wirkung von Pyridoxin/Pyridoxalphosphat oder MgSO_4 bei ACTH ist nicht ausreichend belegt.
- ACTH ist wahrscheinlich oralen Glucocorticoiden nicht überlegen. Neuere Studien (EK 1+ und EK 1-) und eine Metaanalyse zeigen bei ausreichend hoher Dosis eine Gleichwertigkeit von Prednisolon und ACTH. Die Unterlegenheit von Prednison gegenüber ACTH in einer älteren Studie (EK 1-) lag möglicherweise in der zu niedrigen Dosierung. Hancock et al. (Hancock et al., 2013) 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. Auch nicht-randomisierte, sehr hochdosierte Studien mit Prednisolon oder Dexamethason zeigen eine Wirkung in der Größenordnung von ACTH (EK 2-).

- Eine kryptogene BNS-Epilepsie und ein kurzes Zeitintervall zwischen BNS-Manifestation und ACTH-Beginn sprechen besser auf ACTH an (1 Studie EK 1+, 2 Studien EK 2+, 6 Studien EK 3) und zeigen bei Ansprechen eine bessere mentale Entwicklung (1 Studie EK 1+, 1 Studie EK 2+, 6 Studien EK 3). Für Patienten mit symptomatischer Epilepsie ist der Zusammenhang nicht belegt.
- Es gibt schwache Hinweise, dass bei einer BNS-Epilepsie unbekannter Ätiologie der kognitive Entwicklungsstand nach ACTH oder Prednisolon besser ausfällt als nach Vigabatrin. Wird Vigabatrin aber mit ACTH oder Prednisolon kombiniert, findet sich der Unterschied zur ausschließlich hormonbehandelten Gruppe nicht mehr.
- Nebenwirkungen wie arterielle Hypertonie, Unruhe, Sedierung, Hypokaliämie, Hyperglykämie, Infektionen, Katarakt, Cushing-Syndrom, 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 meist Einzelfälle (Ausnahme: 1 retrospektive Studie mit sehr hohen Dosen und 4,5% Todesfälle).
- Dosisabhängige ACTH Nebenwirkungen sind Bluthochdruck und Hirnvolumenverlust (2 Studien EK 1+). Für andere Nebenwirkungen ist ein Zusammenhang mit der Dosis nicht belegt.
- Es gibt nur sehr wenige Daten über das Auftreten einer Nebennierenrinden-Insuffizienz nach Absetzen von ACTH und es gibt keine Daten, ob und welches Ausschleichen bzw. ob und welche vorübergehende Steroidsubstitution diese Störungen vermeiden können.

5.2. Glucocorticoide (*M. Wolff, D. Tibussek*)

Es fanden sich 29 Studien zu Effekt und Nebenwirkungen von Glucocorticoiden bei BNS-Epilepsie (Tabelle 7a+b) (Azam et al., 2005; Banerjee and Saini, 2018; Baram et al., 1996; Bower and Jeavons, 1961; Chellamuthu et al., 2014; Chiron et al., 1997; Gonzalez-Giraldo et al., 2018; Gowda et al., 2019; Haberlandt et al., 2010; Hassanzadeh Rad and Aminzadeh, 2017; Hrachovy et al., 1980, 1983; Hussain et al., 2014; Knupp et al., 2016a; Kossoff et al., 2009; Lombroso, 1983; Lux et al., 2004; Mohamed et al., 2011; Mytinger et

al., 2010; O’Callaghan et al., 2017; Ruf et al., 2006; Schlumberger and Dulac, 1994; Snead et al., 1983; Wanigasinghe et al., 2014; Ware et al., 2012; Yamamoto et al., 1998; Yeh et al., 2017; Yi et al., 2015, 2019). Drei Studien erfüllen wegen unklarer Beurteilung der Wirkung (Bower and Jeavons, 1961; Hassanzadeh Rad and Aminzadeh, 2017) oder Beurteilung erst nach 10 Monaten (Lombroso, 1983) nicht die o.g. Kriterien. Zusätzlich wurde die Wirksamkeit oraler Glucocorticoide bei BNS-Epilepsie in einem „Practice Parameter“ der American Academy of Neurology/Child Neurology Society (Go et al., 2012; Mackay et al., 2004), einem Cochrane Review (Hancock et al., 2013; Hancock and Osborne, 2002) und in systematischen Reviews (Chang et al., 2019; Song et al., 2017) bewertet. Der folgenden Bewertung liegen also Daten aus 26 Studien zugrunde, davon 9 randomisierte (nicht placebokontrollierte) Studien, 4 prospektive, nicht systematisch kontrollierte Studien (Banerjee and Saini, 2018; Hrachovy et al., 1980; Knupp et al., 2016a; Yi et al., 2015) und 11 retrospektive Studien (Gonzalez-Giraldo et al., 2018; Haberlandt et al., 2010; Hussain et al., 2014; Kossoff et al., 2009; Mohamed et al., 2011; Mytinger et al., 2010; Ruf et al., 2006; Schlumberger and Dulac, 1994; Snead et al., 1983; Ware et al., 2012; Yeh et al., 2017). Die Daten von Kossoff et al (2009) (Kossoff et al., 2009) sind im Kollektiv von Gonzalez-Giraldo et al (2018) (Gonzalez-Giraldo et al., 2018) enthalten. Zur Bewertung des kognitiven Outcomes in Bezug auf die Therapie wurden zusätzlich Langzeitdaten (Glaze et al., 1988; Lux et al., 2005; O’Callaghan et al., 2017, 2018) aus prospektiven Wirksamkeitsstudien (Hrachovy et al., 1979, 1983; Lux et al., 2004; O’Callaghan et al., 2017) berücksichtigt. Eine Bewertung erfolgte hier bei einer Mindestbeobachtungsdauer von einem Jahr oder bei einem mittleren Follow up von mehr als 2 Jahren.

5.2.1 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 8 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 (EK 1+ bis EK 2-) zur Monotherapie mit Glucocorticoiden wurden 5 bis 135 Kinder mit BNS-Epilepsie eingeschlossen (Tabelle 7a/b). In unterschiedlichen Dosierungen wurden innerhalb von 2-4 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 50% der Kinder auf. In der Studie von Lux et al. (Lux et al., 2004, 2005) betrug die Rezidivrate nach 4-wöchiger Hormontherapie (ACTH oder Prednisolon) 45%. Dabei traten die meisten Rezidive innerhalb von 3 Monaten nach Therapieende auf. In den retrospektiven Studien (Gonzalez-Giraldo et al., 2018; Haberlandt et al., 2010; Hussain et al., 2014; Kossoff et al., 2009; Mohamed et al., 2011; Mytinger and Joshi, 2012; Ruf et al., 2006; Schlumberger and Dulac, 1994; Snead et al., 1983; Ware et al., 2012; Yeh et al., 2017) (EK 2- bis EK 3) 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 60% der Kinder auf.

Zusammenfassend zeigen 8 (EK 1+) und 8 (EK 2-) Studien – bei uneinheitlichen Daten – einen therapeutischen Effekt der Glucocorticoide auf Anfälle und Hypsarrhythmie.

5.2.2 Einflussfaktoren auf den Therapieeffekt

In den meisten Studien werden symptomatische und kryptogene BNS-Epilepsien unterschieden. In der ICISS-Studie (O’Callaghan et al., 2017) erfolgte eine stratifizierte Auswertung der Ergebnisse für Kinder mit hohem bzw. niedrigem Risiko für eine Entwicklungsstörung. Kinder mit einem niedrigen Risiko („low-risk“) zeigten ein signifikant besseres Therapie-Ansprechen als Hochrisiko-Kinder („high-risk“, definiert durch das Vorliegen eines Syndroms, einer Enzephalopathie, einer Cerebralparese oder einer vorbestehenden Entwicklungsverzögerung) (75% vs. 55%, $p < 0,001$). Eine retrospektive Studie (Gonzalez-Giraldo et al., 2018) kam zu einem vergleichbaren Ergebnis (85% vs. 55% Responderrate zugunsten der „low-risk“ Gruppe). In den übrigen Studien ist die Fallzahl und Anzahl der Glucocorticoid-Responder zu gering, um signifikante Gruppenunterschiede zu finden. In der Tendenz sprechen aber auch hier kryptogene (also in etwa einem „low risk“ entsprechende) BNS-Epilepsien besser auf die Therapie an als symptomatische Formen (Tabelle 7a/b).

In der ICISS-Studie (O’Callaghan et al., 2017) fand sich ein signifikant schlechteres Ansprechen auf die Therapie, wenn die Zeit zwischen BNS-Manifestation und Therapiebeginn grösser als 2 Monate war.

5.2.3 Formen und Applikation der Glucocorticoide

In den Studien wurden unterschiedliche Glucocorticoide oral oder i. v. verwendet:

Orales Prednison (Baram et al., 1996; Hrachovy et al., 1979, 1983; Snead et al., 1983; Yi et al., 2015, 2019) orales Prednisolon (Chellamuthu et al., 2014; Gonzalez-Giraldo et al., 2018; Gowda et al., 2019; Hussain et al., 2014; Knupp et al., 2016a; Kossoff et al., 2009; Kunnanayaka et al., 2018; Lux et al., 2004; O’Callaghan et al., 2017; Wanigasinghe et al., 2014), orales Hydrocortison (Chiron et al., 1997; Schlumberger and Dulac, 1994), i. v. Dexamethason (Haberlandt et al., 2010; Yamamoto et al., 1998) sowie i. v.

Methylprednisolon gefolgt von oralem Prednisolon (Mytinger and Joshi, 2012; Yeh et al., 2017). Vorteile eines bestimmten Präparates sind nicht zu erkennen, zumal keine direkten Vergleiche vorliegen (Tabelle 7a/b).

In 4 Studien mit geringen Fallzahlen (n=5-14) wurden Glucocorticoide i. v. pulsatil verabreicht, entweder als initialer Puls mit 20 mg/kg/Tag Methylprednisolon i. v. über 3 Tage, gefolgt von einer 4-8-wöchigen oralen Ausschleichtherapie mit Prednisolon in absteigender Dosierung (Mytinger and Joshi, 2012; Yeh et al., 2017), als i. v.

Dexamethason 20 mg/m² über jeweils 3 Tage in 4-wöchentlichen Intervallen über mindestens 5 Monate (Haberlandt et al., 2010), als i. v. Dexamethason-Palmitat 0.25 mg/kg je einmal pro Woche über 4 Wochen mit 2-monatigem Ausschleichen (Yamamoto et al., 1998) oder als orales Prednisolon 20 mg/kg über jeweils 3 Tage in 4 Pulsen im Abstand von je einer Woche mit 20-wöchiger Ausschleichphase (Ruf et al., 2006).

Aufgrund der geringen Fallzahlen und der unterschiedlichen Schemata ist keine abschließende Bewertung der Pulstherapie mit Glucocorticoiden möglich (Tabelle 7b).

5.2.4 Dosierung

In den 3 prospektiven Studien, die 2 mg/kg Prednison verwendet haben (Baram et al., 1996; Hrachovy et al., 1980, 1983), sind nach 14-tägiger Behandlungsdauer 25% bis 33% der Kinder anfallsfrei (EK 1+ bis EK 2-). Dem stehen bessere Ergebnisse prospektiver Studien mit höherer Dosis Prednisolon 40-60 mg (Knupp et al., 2016a; Lux et al., 2004; O’Callaghan et al., 2017; Wanigasinghe et al., 2015; Yi et al., 2019), Prednisolon 4 mg/kg (Banerjee and Saini, 2018; Gowda et al., 2019), Prednison 40 mg

(Yi et al., 2015) oder Hydrocortison 15mg/kg (entsprechend einer Äquivalenzdosis von ca. 3,75 mg/kg Prednison oder Prednisolon) (Chiron et al., 1997) (EK 1+ bis EK 2-) gegenüber, die in 37% bis 80% der Fälle Anfallsfreiheit erzielen. In der ICISS Studie (O'Callaghan et al., 2017) wurden unter einer Kombination aus Hormontherapie (ACTH oder Prednisolon 40-60 mg) und Vigabatrin am Tag 13 und 14 nach Therapiebeginn sogar 89% der Kinder anfallsfrei. In einer prospektiven randomisierten Studie (Chellamuthu et al., 2014) (EK 1+) war höherdosiertes Prednisolon (4 mg/kg) hinsichtlich Anfallsfreiheit nach 14 Tagen signifikant wirksamer als niedrigdosiertes (2 mg/kg) Prednisolon (51,6% vs. 25%), bezüglich der Wirkung auf die Hypsarrhythmie war der Unterschied aber nicht signifikant (38,7% vs. 21,9%).

In den retrospektiven Studien lag die Anfallsfreiheit nach 14 Tagen mit 3 mg/kg Prednison bei 59% (Snead et al., 1983), mit 40-60 mg Prednisolon bei 64% bis 67% (Gonzalez-Giraldo et al., 2018; Kossoff et al., 2009) und mit 8 mg/kg (maximal 60 mg) Prednisolon bei 63% (Hussain et al., 2014) (EK 2+) (Tabelle 7a). In den 5 Studien mit hochdosierter Pulstherapie (Haberlandt et al., 2010; Mytinger et al., 2010; Ruf et al., 2006; Yamamoto et al., 1998; Yeh et al., 2017) wurden nach 1-16 Wochen 50% bis 100% der Kinder anfallsfrei (Tabelle 7b).

Zusammenfassend sind höhere Dosen von Glucocorticoiden (i.e. ≥ 3 -4 mg/kg/Tag Prednisolon-Äquivalent oder pulsatile Gaben) wahrscheinlich wirksamer als niedrigere.

5.2.5 Therapiedauer

In einer prospektiven Studie (Hrachovy et al., 1983) waren nach 2-wöchiger Behandlung mit 2 mg/kg Prednison von 12 Kindern 4 anfallsfrei, nach 6 Wochen weitere 2 (EK 1+). In einer anderen prospektiven Studie mit 2 mg/kg Prednison (Baram et al., 1996) (EK 1+) betrug die Zeit zwischen Therapiebeginn und Anfallsfreiheit 2-7 Tage, bis zum Tag 14 (Beurteilungszeitpunkt) wurde kein weiteres Kind anfallsfrei. In einer retrospektiven Studie (Snead et al., 1983) (3 mg/kg Prednison über 4 Wochen) betrug die mittlere Zeit bis zur Anfallsfreiheit 14 Tage (EK 2-, Tabelle 7a). Jüngere Studien begrenzten generell die Therapiedauer auf 2 Wochen mit einer nachfolgenden Ausschleichperiode von bis zu 5 Wochen (Banerjee and Saini, 2018; Chellamuthu et al., 2014; Gonzalez-Giraldo et al., 2018; Gowda et al., 2019; Hussain et al., 2014; Knupp et al., 2016a; Kossoff et al., 2009; Lux et al., 2004; Mohamed et al., 2011; O'Callaghan et al., 2017; Wanigasinghe et al., 2015; Yi et al., 2019). In den Studien mit Pulstherapien trat Anfallsfreiheit häufig innerhalb der ersten 2-4 Wochen ein, einzelne Patienten wurden allerdings auch später

(bis nach 8 Wochen) anfallsfrei (Haberlandt et al., 2010). Insgesamt scheint eine Therapiedauer von 14 Tagen bei kontinuierlicher Glucocorticoid-Gabe in den meisten Fällen ausreichend zu sein.

5.2.6 Kombination mit anderen Medikamenten

In einer retrospektiven Studie (Schlumberger and Dulac, 1994) (EK 2-) wurde 15 mg/kg Hydrocortison mit 40 mg/kg Valproat kombiniert, nach 2 Wochen waren 74% der Kinder anfallsfrei. Die Rezidivrate nach etwa 2 Jahren betrug 14%. Diese Responderzahlen liegen zwar höher als in den meisten anderen Studien, allerdings waren Kinder mit schweren Fehlbildungen wegen „bekannter Therapieresistenz“ ausgeschlossen (Tabelle 7a). Die Kombination von hormoneller Therapie (ACTH oder Prednisolon) mit Vigabatrin führte in der ICISS-Studie (O’Callaghan et al., 2017) zu einer statistisch signifikant höheren Response-Rate gegenüber der alleinigen hormonellen Therapie (Anfallsfreiheit an Tag 13 und 14: 89% vs. 69%) (EK 1+). Nach 18-monatiger Nachbeobachtung war dieser Unterschied allerdings nicht mehr nachweisbar (O’Callaghan et al., 2018) (siehe auch 5.1.7). Die Kombination von Prednisolon und Pyridoxin war in einer prospektiven Studie (Banerjee and Saini, 2018) nicht wirksamer als Prednisolon allein (EK 2-). Die Studie von Yi et al. 2019 (Yi et al., 2019) (EK 1+) verglich prospektiv randomisiert Prednison 40-60 mg/Tag mit einer Kombinationstherapie Prednison (40-60 mg/Tag) + Topiramat (5 mg/kg/Tag). Die Kinder waren bei Manifestation der BNS-Epilepsie 3-52 Monate alt (Durchschnitt 11,7 Monate), d.h. eingeschlossen wurden auch Kinder mit später Manifestation der BNS-Epilepsie. Nach 2 Wochen zeigten die Responderraten sowohl klinisch (72% [28/39] vs. 76% [29/38]) als auch bezüglich Hypsarrhythmie (75% [21/28] vs. 69% [20/29]) keinen Unterschied.

5.2.7 Auswirkung auf die mentale Entwicklung

Nur 4 Arbeiten liefern ausreichende Langzeitdaten zur mentalen Entwicklung nach Therapie mit Glucocorticoiden (Darke et al., 2010; Glaze et al., 1988; Lux et al., 2005; O’Callaghan et al., 2018). Dabei wird in 3 Studien (Darke et al., 2010; Lux et al., 2005; O’Callaghan et al., 2018) aber nicht zwischen ACTH und Glucocorticoiden differenziert (siehe auch Kapitel 5.1.9).

Glaze et al. 1988 (Glaze et al., 1988) fanden in einer prospektiven Follow-up Studie bis zum Alter von durchschnittlich 50 Monaten keine signifikanten Unterschiede zwischen

ACTH- und Prednison-Respondergruppe (EK 2-). Es werden keine konkreten Angaben zu den Testinstrumenten gemacht. In einer Nachuntersuchung der Patienten der ICISS Studie (O'Callaghan et al., 2018) fand sich im Alter von 18 Monaten kein Unterschied im Entwicklungs-Outcome gemessen anhand des VABS (Vineland Adaptive Behaviour Scale)-Score zwischen Kindern, die nur mit Hormonen behandelt wurden und solchen die Hormone plus Vigabatrin erhielten. In einer multivariaten Analyse der Outcome-Daten waren folgende Variablen signifikante, unabhängige Prädiktoren für ein ungünstiges Entwicklungs-Outcome: hohes Risiko für eine Entwicklungsstörung zum Zeitpunkt der BNS-Diagnose („high risk“ Gruppe), lange Vorlaufzeit zwischen Diagnosestellung der BNS-Epilepsie und dem Beginn der Therapie („lead time“), das Vorliegen einer definierten Ursache der BNS-Epilepsie sowie eine fortbestehende Epilepsie im Alter von 18 Monaten. Ein Prädiktor für ein günstiges Entwicklungs-Outcome war das frühe Therapieansprechen („early clinical response“, wird in der Methodik nicht definiert) (O'Callaghan et al., 2018), EK 1+).

5.2.8 Nebenwirkungen

Nebenwirkungen unter Glucocorticoid-Therapie werden in bis zu 78% der Fälle berichtet (Chiron et al., 1997; Lux et al., 2004, 2005; O'Callaghan et al., 2017; Schlumberger and Dulac, 1994; Snead et al., 1983; Wanigasinghe et al., 2014; Yi et al., 2019). Diese sind häufig unspezifisch, nicht schwerwiegend und passager: cushingoides Äußeres (5-87%), Irritabilität (4-59%), Infektionen (10-40%), Gewichtszunahme (16-29%), ausladendes Abdomen (bis 21%), erhöhter Blutdruck (3-17%). In einer Studie (O'Callaghan et al., 2017) wird unter Hormontherapie (Prednisolon oder ACTH) die Rate schwerwiegender Nebenwirkungen (darunter schwere Infektionen) bei einem Beobachtungszeitraum bis Tag 42 nach Rekrutierung mit 14% (16/111) angegeben. Todesfälle sind in allen Studien selten. Lux et al. (Lux et al., 2005) berichten einen Todesfall (Staphylokokken-Sepsis) in der Prednisolon-Gruppe (Tag 15). Schlumberger und Dulac (1994) (Schlumberger und Dulac, 1994) berichten unter 94 Patienten mit Valproat plus 15 mg/kg/Tag Hydrocortison über 4 Wochen (und teilweise Wechsel auf ACTH) 2 Todesfälle (Miliartuberkulose, progressive Enzephalopathie unklarer Genese). Gonzalez-Giraldo et al. (2018) (Gonzalez-Giraldo et al., 2018) berichten in einer retrospektiven Studie unter 87 Patienten mit Prednisolon 4 schwerwiegende Zwischenfälle: gastrointestinale Blutungen (n=2), HSV-Infektion-Reaktivierung, nekrotisierende Enterokolitis.

Grundsätzlich unterscheidet sich das Spektrum der publizierten Nebenwirkungen unter Glucocorticoiden (Chiron et al., 1997; Lux et al., 2004, 2005; O'Callaghan et al., 2017; Schlumberger and Dulac, 1994; Snead et al., 1983; Wanigasinghe et al., 2014) nicht wesentlich von dem der ACTH-Therapie. Die Wertigkeit dieser Aussage ist aber eingeschränkt. So ist mit Ausnahme von 4 Studien (Chiron et al., 1997; Lux et al., 2004; O'Callaghan et al., 2017; Wanigasinghe et al., 2015) in keiner der eingeschlossenen Studien die Bewertung von Nebenwirkungen primäre oder sekundäre Zielgröße. Beispielhaft sind z.B. Kardiomyopathien in den Studien zu Glucocorticoiden im Gegensatz zur ACTH-Therapie nicht beschrieben, es wurde aber auch nicht systematisch danach gesucht. Zudem ist die statistische Power der Studien aufgrund geringer Patientenzahlen nicht ausreichend, um insbesondere seltenere Nebenwirkungen und deren kausale Beziehung zur Therapie zu untersuchen. Zur Bewertung des Risiko-Nutzen-Profiles gilt dies hier vor allem in Bezug auf tödliche Zwischenfälle (z.B. Infektionen). Vor dem Hintergrund häufiger Komorbiditäten, besonders bei symptomatischer BNS-Epilepsie, sind zum Teil hohe Mortalitätsraten bis >10% zu mindestens teilweise eher der Grunderkrankung als der Therapie zuzuschreiben (Gowda et al., 2019; Hrachovy and Frost, 2003; O'Callaghan et al., 2018; Trevathan et al., 1999). Eine nachvollziehbare und solide Aussage zu schweren Nebenwirkungen wäre eine Bezifferung der „number needed to harm“ (Bjerre and LeLorier, 2000). Eine solche Ziffer findet sich im Zusammenhang mit Glucocorticoiden im Säuglingsalter in keiner Studie oder Übersichtsarbeit.

Auch existieren wenige vergleichende Studien zum Nebenwirkungsspektrum ACTH versus Steroid-Therapie. In der Studie von Haberlandt et al. (Haberlandt et al., 2010), 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%). Wanigasinghe et al. (2015) (Wanigasinghe et al., 2015) fanden lediglich ein ausladendes Abdomen in der Prednisolon-Gruppe signifikant häufiger als unter ACTH. Weitere signifikante Unterschiede fanden sich hinsichtlich Nebenwirkungen nicht. Ein Patient der Prednisolon-Gruppe schied wegen arterieller Hypertonie aus der Studie aus. Andere Studien, die über Nebenwirkungen berichteten, nahmen keine Differenzierung zwischen Glucocorticoiden und ACTH (Hrachovy et al., 1983; Lombroso, 1983; Lux et al., 2005) bzw. der Anwendung von Glucocorticoiden bei verschiedenen Epilepsieformen vor (Snead et al., 1983). Bezüglich

möglicher Nebenwirkungen der kombinierten Vigabatrin/Hormon Therapie siehe Abschnitt 5.3.5.

Bezüglich endokrinologischer Nebenwirkungen am Ende der Glucocorticoidtherapie gelten die gleichen Aussagen wie für ACTH. Es werden verschiedene Schemata zum „Ausschleichen“ bzw. zur vorübergehenden Glucocorticoidsubstitution 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.

5.2.9 Zusammenfassung und Wertung

- Glucocorticoide sind bei BNS-Epilepsie wahrscheinlich wirksam (EK 1+).
- Höhere Dosen der Glucocorticoide sind wahrscheinlich wirksamer als niedrige (EK 1+).
- Kryptogene BNS-Epilepsien sprechen im Vergleich zu symptomatischen Formen wahrscheinlich besser auf die Therapie an (EK 1+).
- Ein kurzes Zeitintervall zwischen BNS-Diagnose und Therapiebeginn scheint sowohl das Anfalls-Outcome als auch das Entwicklungs-Outcome günstig zu beeinflussen (EK 1+).
- Es gibt keine Daten, die die Überlegenheit eines bestimmten Glucocorticoids, einer bestimmten Applikationsform oder einer bestimmten Therapiedauer belegen.
- Zur abschließenden Beurteilung der Pulstherapie mit Glucocorticoiden ist die Datenlage bislang unzureichend.
- 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.
- 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.

5.3 Vigabatrin (*B. Bölsterli, B. Schmitt*)

Vigabatrin wird seit den Neunzigerjahren zur Behandlung der BNS-Epilepsie eingesetzt. Neben retrospektiven Studien setzen sich nur wenige randomisierte und prospektive

Studien mit der Effektivität, der Dosisoptimierung, der Therapiedauer und dem spezifischen Nebenwirkungsspektrum von Vigabatrin auseinander. Die Bedeutung von Vigabatrin in der Behandlung der BNS-Epilepsie wurde darüber hinaus in einem Cochrane Review (Hancock et al., 2013; Hancock and Osborne, 2002), den britischen Leitlinien (Stand 10.12.2019 <https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/752>) sowie amerikanischen Leitlinien (Go et al., 2012; Mackay et al., 2004) und einem Konsensus Report (Pellock et al., 2010) zusammengefasst. Vigabatrin wird neben den Hormontherapien als ein Mittel der ersten Wahl für die Behandlung der BNS-Epilepsie empfohlen. Eine Expertenmeinung im Rahmen der britischen Leitlinien zum Tuberöse Sklerose Komplex (TSC) bezeichnet Vigabatrin als Mittel der ersten Wahl bei TSC und empfiehlt eine Hormontherapie bei fehlendem Ansprechen auf Vigabatrin (Amin et al., 2019). Vergleichbare Empfehlungen formuliert die internationale *Consensus Konferenz zu Überwachung und Management des TSC 2012* (Krueger et al., 2013).

5.3.1 Wirksamkeit bei BNS-Epilepsie

Es liegen Daten von 7 randomisierten, kontrollierten Studien vor (Appleton et al., 1999; Askalan et al., 2003; Elterman et al., 2001, 2010; Lux et al., 2004, 2005; O’Callaghan et al., 2017; Vigevano and Cilio, 1997) (EK 1+, EK 1-) (Tabelle 8). Die Studie von Elterman et al. 2010 (Elterman et al., 2010) stellt eine Erweiterung der Studie von 2001 (Elterman et al., 2001) dar. Die Studien von Lux et al. 2004 und 2005 (Lux et al., 2004, 2005) beschreiben das gleiche Kollektiv. In einer placebokontrollierten Studie (Appleton et al., 1999) (EK 1-) wurden innerhalb einer fünftägigen doppelblinden Testperiode (vor einer offenen Behandlungsphase) 7/20 Kinder mit Vigabatrin und 2/20 mit Placebo anfallsfrei ($p=0.063$). Drei Studien (EK 1+ und EK 1-) sind Therapievergleichsstudien zu ACTH (Askalan et al., 2003; Vigevano and Cilio, 1997) oder Prednisolon bzw. ACTH (Lux et al., 2004, 2005). Eine andere Studie (Elterman et al., 2001, 2010) verglich hoch (100-148 mg/kg) mit niedrig dosiertem (18-36 mg/kg) Vigabatrin. Die ICISS-Studie (O’Callaghan et al., 2017) schließlich verglich eine Kombinationstherapie von Vigabatrin & Hormontherapie (Prednisolon oder ACTH) mit einer Hormon-Monotherapie (Prednisolon oder ACTH). Hierbei zeigte die Kombinationstherapie ein besseres und rascheres Ansprechen (siehe Abschnitt 5.1.7 und 5.2.6).

Die 5 genannten randomisierten, kontrollierten Studien (ohne ICISS) umfassen insgesamt 419 Kinder mit BNS-Epilepsie. Davon wurden primär 322 Kinder mit Vigabatrin, 20 mit Placebo, 47 mit ACTH und 30 mit Prednisolon therapiert. Unter der

häufigsten Dosierung von 150 mg/kg wurden 36% bis 54% der Kinder anfallsfrei. Die klinische Wirkung zeigte sich, soweit angegeben, innerhalb der ersten beiden Behandlungswochen, die Beobachtungsdauer lag zwischen 6 Monaten und >3 Jahren. Die Rückfallquote betrug 4% bis 32%.

Neun prospektive Studien (Covanis et al., 1998; Djuric et al., 2014; Fejerman et al., 2000; Knupp et al., 2016a; Ko et al., 2018; Nabbout et al., 2001; Siemes et al., 1998; Vles et al., 1993; Wohlrab et al., 1998) schlossen insgesamt 500 Kinder mit Vigabatrin ein, davon 23 mit vorbehandelter BNS-Epilepsie (Siemes et al., 1998) sowie 5 mit Trisomie 21 als ätiologische Gruppe (Nabbout et al., 2001) (Tabelle 9). Innerhalb von 2 Wochen lag die Responderrate zwischen 33% und 67%, bei Kindern mit Trisomie 21 bei 80% (4/5) (Nabbout et al., 2001) (siehe 5.3.2 Besondere Indikationen). Vor allem Patienten mit kryptogener BNS-Epilepsie zeigten Responderraten von 54% bis 100%, wobei Vigabatrin bei Siemes et al. (Siemes et al., 1998) als zusätzliche Medikation eingesetzt wurde. Kinder mit symptomatischer BNS-Epilepsie sprachen zwischen 29% und 59%, solche mit ausschließlichen BNS-Anfällen ohne andere Anfallsformen sogar in 83% (10/12) an (Covanis et al., 1998) (EK 2+).

Fünfzehn retrospektive Studien (Aicardi et al., 1996; Camposano et al., 2008; Cohen-Sadan et al., 2009; Cossette et al., 1999; Granström et al., 1999; Hahn et al., 2019; Ibrahim et al., 2010; Jones et al., 2015a; Kankirawatana et al., 2002; Koo, 1999; Kwong, 1997; Meeus et al., 2015; Mitchell and Shah, 2002; Mohamed et al., 2011; Tay et al., 2001) berichten über insgesamt 886 mit Vigabatrin behandelte BNS-Patienten unterschiedlicher Ätiologie und 6 Patienten mit Trisomie 21 (Meeus et al., 2015) (Tabelle 10). Die Daten zweier Studien (Kankirawatana et al., 2002; Tay et al., 2001) standen für die Beurteilung nur als Abstract zur Verfügung. Die verwendeten Dosierungen lagen zwischen 25 und 400 mg/kg/Tag, meist 40-150 mg/kg/Tag. Die Therapiedauer lag meist zwischen 6 Monaten und mehreren Jahren. Ein Sistieren der BNS-Anfälle innerhalb von 17 Tagen wird bei 26% bis 79% der behandelten Kinder berichtet. Keines der 6 Kinder mit Trisomie 21 sprach auf Vigabatrin an (Meeus et al., 2015). Die Rückfallquote wird mit 8% bis 56% angegeben und lag meist zwischen 10% und 30% (Tabelle 10).

Bezüglich kognitiver Entwicklung weisen die Daten der UKISS-Studie (Darke et al., 2010; Lux et al., 2005) darauf hin, dass Vigabatrin behandelte Kinder, bei denen die Ätiologie der BNS-Anfälle 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 Hormonbehandlung (siehe auch Abschnitt 5.1.9, ACTH).

5.3.2 Besondere Indikationen

Patienten mit Tuberöse Sklerose Komplex (TSC) sprechen signifikant besser auf Vigabatrin an als Patienten mit BNS-Epilepsie anderer Ätiologie. In 3 prospektiv randomisierten (Chiron et al., 1997; Elterman et al., 2010; Vigeveno and Cilio, 1997) (EK 1+/EK 1-), 4 prospektiven (Covanis et al., 1998; Fejerman et al., 2000; Vles et al., 1993; Wohlrab et al., 1998) (EK 2-/+) und 4 retrospektiven Studien (Aicardi et al., 1996; Camposano et al., 2008; Granström et al., 1999; Kankirawatana et al., 2002) (EK 3) zeigten Patienten mit TSC eine hohe Responderrate von 57% bis 100%. Eine Studie (Chiron et al., 1997) verglich 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) behandelte Kinder waren Responder. Oft sind die Fallzahlen in den zitierten Studien jedoch klein (zwischen 1 und 42). In einem Review stellten Hancock & Osborne (Hancock and Osborne, 1999) in den damals vorliegenden Daten eine Responderrate von 95% fest (73/77).

Im Rahmen einer präventiven Studie (Jóźwiak et al., 2011) (EK 2-) wurden 14 noch anfallsfreie Kinder mit TSC präventiv mit Vigabatrin behandelt, sobald Epilepsiepotentiale im EEG erkennbar waren. In der vergleichenden Standardgruppe bekamen 31 Kinder mit TSC erst Vigabatrin, wenn Anfälle auftraten. BNS-Anfälle entwickelten 35% (11/31) in der Standardgruppe und 14% (2/14) in der Präventiv-Gruppe ($p=0.151$). Anfälle traten in den 24 Beobachtungsmonaten bei 71% (22/31) der Standardgruppe und 43% (6/14) der präventiv behandelten Gruppe auf ($p=0.072$). Im Langzeitverlauf nach 7-11 Jahren (Jóźwiak et al., 2019) (EK 2-) war die Anzahl anfallsfreier Patienten in beiden Gruppen mit 55% (6/11) und 54% (13/24) gleich. Die Entwicklung aber war nach 24 Monaten und im Langzeit-Verlauf in der präventiv behandelten Gruppe besser. Die Ergebnisse sind Grundlage zweier laufender Studien zum präventiven Einsatz von Vigabatrin bei TSC: EPISTOP (clinicaltrials.gov #NCT02098759) randomisiert und PREVent (clinicaltrials.gov #NCT02849457) randomisiert, placebokontrolliert. Die Resultate von EPISTOP werden demnächst erwartet, PREVent rekrutiert noch.

Bezüglich Trisomie 21 sind die Resultate widersprüchlich. Während Nabbout et al. (Nabbout et al., 2001) einen klinischen Erfolg bei 4/5 Kindern zeigte, hat in der retrospektiven Studie von Meeus et al. (Meeus et al., 2015) keines der 6 Kinder mit Trisomie 21 auf Vigabatrin angesprochen.

5.3.3 Dosierung

In der Vergleichsstudie von hoch (100-146 mg/kg) gegenüber niedrig dosiertem (18-36 mg/kg) Vigabatrin zeigen sich in der post hoc Analyse von Elterman et al. (Elterman et al., 2010) deutliche Unterschiede. Die Ergebnisse der primären Analyse in der abgeschlossenen Studie (Elterman et al., 2010) sind kongruent mit denjenigen der Zwischenanalyse (Elterman et al., 2001). Unter der niedrigen Dosis wurden 13% (15/114) der Kinder anfallsfrei, unter der höheren 31% (33/107) ($p=.0014$) (EK 1-). In einer pharmakokinetischen Studie (Ounissi et al., 2019) wurde eine Vigabatrin-Dosis von 80 mg/kg/Tag als minimal wirksame Dosis beurteilt, da unter dieser Dosis ein <10%iges Risiko besteht, einen zu niedrigen Spiegel zu erhalten, wie man ihn bei der von Elterman (Elterman et al., 2010) als ungenügend betrachteten Dosis von 36 mg/kg/Tag findet.

5.3.4 Therapiedauer

Eine maximale Behandlungsdauer von 6 Monaten schlagen Capovilla et al. (Capovilla et al., 2003) vor. Sie beendeten bei 22 Kindern mit BNS-Epilepsie (19 Kindern mit Vigabatrin, 3 Kinder mit Nitrazepam, 15 kryptogen, 7 symptomatisch) die erfolgreiche Therapie nach 3 bis 6 Monaten (Mittel 5,1 Monate). Im Beobachtungszeitraum von 13 bis 50 Monaten kam es zu keinem Rückfall. Djuric et al. (Djuric et al., 2014) haben bei 2 Gruppen von Patienten mit einer Behandlungsdauer von 6 Monaten respektive 2 Jahren im Langzeit-Ergebnis nach 2,4 bis 18,9 Jahren (Mittelwert: 10,6 Jahre, SD 4,4 Jahre) keinen Unterschied hinsichtlich Rückfallrate, Entwicklung, Epilepsie und Neurologie gefunden.

5.3.5 Nebenwirkungen

Die Nebenwirkungsrate wird zwischen 2% (Djuric et al., 2014; Granström et al., 1999; Jones et al., 2015a) und 52% (Elterman et al., 2001) angegeben (Tabelle 12). Letztere bezeichnen aber das Medikament ebenfalls als sicher und gut, in nur 9% (19/222) wurde die Therapie aufgrund von Nebenwirkungen abgebrochen.

Nebenwirkungen sind Müdigkeit (2% bis 29%), Irritabilität und Hyperaktivität (5% bis 17%), gastrointestinale Probleme inklusive Obstipation (3% bis 28%), Schlafstörungen (3% bis 14%), sowie selten muskuläre Hypo- oder Hypertonie und Gewichtszunahme. Nur in Einzelfällen (0% - 9%) führten die Nebenwirkungen zum Therapieabbruch. Es wurden 2 Todesfälle beschrieben, beide im Zusammenhang mit der Grunderkrankung (Elterman et al., 2001).

In einer Zwischenbilanz der ICISS-Studie wurde bei 8/124 Patienten mit kombinierter Vigabatrin- und Hormonbehandlung eine Bewegungsstörung (komplexe Myoklonien, Chorea, Dyskinesie, Dystonie, Spasmus-ähnliche Bewegungen) registriert (Fong et al., 2013). 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 MRT-Veränderungen wurde nicht gesehen. Gemäß den Autoren besteht nur eine schwache Evidenz für einen Zusammenhang mit der Vigabatrintherapie. In der abgeschlossenen ICISS-Studie (O'Callaghan et al., 2017) wurden bei 8% (14/186) der Kinder unter Kombinationstherapie verschiedene Bewegungsstörungen beobachtet, während unter Hormontherapie alleine dies nur bei 1% (2/191) beobachtet wurde. Nebenwirkungen der Kombination von Vigabatrin und Hormonen, die mit Veränderungen des MRT einhergehen siehe Abschnitt „MRT-Veränderungen“ unten.

Bleibt anzumerken, dass auch unter Glucocorticoidtherapie Bewegungsstörungen bei Kindern mit BNS-Epilepsie beschrieben werden (siehe Nebenwirkung ACTH, Sukhudyant et al., 2014). Weiterhin wurde in der ICISS-Studie (O'Callaghan et al., 2017) unter der Kombination Vigabatrin & Hormone (ACTH oder Prednisolon) häufiger Müdigkeit als Nebenwirkung berichtet als unter Hormontherapie allein (45/186 vs. 3/191).

Gesichtsfelddefekte: Konzentrische Gesichtsfeldeinschränkungen sind eine vieldiskutierte Nebenwirkung von Vigabatrin. Ein systematisches Review (Maguire et al., 2010) errechnete eine Gesichtsfeldeinschränkung bei 44% (738/1678) aller mit Vigabatrin behandelten Patienten. Erwachsene waren mit 52% deutlich häufiger betroffen als Kinder 34%. Über niedrigere Zahlen bei Kindern (18%, 17/91) berichten Vanhatalo et al. (Vanhatalo et al., 2002). Als Konsequenz der Meta-Analyse wurde empfohlen, das Gesichtsfeld vor Vigabatrin (baseline) und alle 3 Monate unter Vigabatrin zu untersuchen (Willmore et al., 2009). Eine wesentliche Schwierigkeit bei

Kindern besteht aber in der mangelnden Zuverlässigkeit der Gesichtsfeldbestimmung (Vanhatalo et al., 2002). Wegen der erforderlichen Kooperation der Patienten, sind klassische Untersuchungen, wie z. B. die Goldmann-Perimetrie, bei altersentsprechend entwickelten Kindern unter 8 Jahren nicht oder nur schwer möglich und auch bei älteren Kindern häufig unzuverlässig. Für die Bestätigung eines pathologischen Befundes sind deshalb wiederholte Untersuchungen erforderlich (Gaily et al., 2009; Riikonen et al., 2015; Vanhatalo et al., 2002). Gänzlich undurchführbar ist die Methode bei Patienten, die wegen ihrer mentalen Fähigkeiten zu keiner ausreichenden Kooperation fähig sind. Als Alternative wurden verschiedene Untersuchungsansätze mit ERG (Elektroretinogramm) vorgeschlagen und durchgeführt. Die Untersuchung bedarf jeweils einer Narkose bzw. tiefen Sedierung. Klinische Symptome, die für eine Vigabatrin bedingte Gesichtsfeldeinschränkung sprechen, werden nur äußerst selten berichtet (Vanhatalo et al., 2002). Dies gilt auch für solche Kinder, bei denen Gesichtsfeldeinschränkungen zuverlässig mittels technischer Untersuchungen nachgewiesen wurden. Dabei ist zu berücksichtigen, dass Kinder mit BNS-Epilepsie auch ohne Vigabatrin gehäuft visuelle Auffälligkeiten aufweisen. So berichten Schwarz et al. (Schwarz et al., 2016), dass 82/257 Kindern (32%) mit West-Syndrom in der ophthalmologischen Untersuchung eine Visusabnahme aufwiesen. Dabei bestand kein Unterschied zwischen 143 Kindern mit Vigabatrin (31%) und 114 ohne Vigabatrin (32%). Bei keinem Kind ließ sich die Abnahme des Visus auf Vigabatrin zurückführen. In einer anderen Studie (McFarlane et al., 2020) wiesen 59/312 Kindern (19%) mit West-Syndrom im ERG retinale Defekte auf, keines war vorbehandelt mit Vigabatrin. Für Kinder mit BNS-Epilepsie und Vigabatrin liegen 4 verwertbare Studien (EK 3) mit Gesichtsfelduntersuchungen mittels Perimetrie (Bogen-Perimeter, Goldmann-Perimeter, Octopus-Perimeter oder Humphrey Field Analyzer) vor. Gaily et al. (Gaily et al., 2009) und Wohlrab et al. (Wohlrab et al., 2009) fanden bei 1/16 (6%) bzw. 1/15 (7%) Kindern eine Gesichtsfeldeinschränkung in der Goldmann-Perimetrie. Ein Kind zeigte fraglich klinische Zeichen für eine Gesichtsfeldeinschränkung (Gaily et al., 2009). Riikonen et al. (Riikonen et al., 2015) fanden in einer multizentrischen Studie eine Gesichtsfeldeinschränkung bei 34% (11/32), wobei sich innerhalb der beteiligten Zentren erhebliche Unterschiede ergaben (0%-83%). In der Studie von Werth et al. (Werth and Schädler, 2006) zeigten 2/9 Kindern (22%) eine Gesichtsfeldeinschränkung. Weitere 5 mit ERG durchgeführte Studien (EK 2+ und EK 3) fanden entweder

pathologische Befunde bei 0% bis 38% der Kinder (Jackson et al., 2017; Jones et al., 2015a; Ohtsuka, 2018; Westall et al., 2014) oder eine signifikant niedrigere Reizantwort im Vergleich zur Kontrollgruppe (Hébert-Lalonde et al., 2016). Es bestehen aber Zweifel, ob das ERG zuverlässig eine Gesichtsfeldeinschränkung erfasst (Moskowitz et al., 2012). Als Risikofaktoren werden die kumulative Vigabatrin Gesamtdosis (Riikonen et al., 2015; Vanhatalo et al., 2002) und die Behandlungsdauer (Hébert-Lalonde et al., 2016; Riikonen et al., 2015) angesehen, wobei dies nicht in allen Studien bestätigt werden konnte (Werth and Schädler, 2006). So fanden Moskowitz et al. (Moskowitz et al., 2012) bei 114 Kindern keinen Zusammenhang zwischen ERG Verschlechterung und Dauer der Vigabatrin Therapie. Darüber hinaus werden auch Patienten ohne Gesichtsfeldeinschränkung nach hohen kumulativen Dosen berichtet, ebenso wie nachweisbare Gesichtsfeldeinschränkungen nach geringen kumulativen Dosen (Riikonen et al., 2015; Vanhatalo et al., 2002).

Zusammenfassend lässt sich folgendes festhalten:

- Kinder mit BNS-Epilepsie weisen auch ohne Vigabatrin in einem hohen Prozentsatz ophthalmologische Störungen und retinale Defekte auf.
- Die Studien lassen bei BNS-Epilepsie keine eindeutige Risikoeinschätzung bezüglich Gesichtsfeldeinschränkungen bzw. retinaler Defekte durch Vigabatrin zu.
- Viele mit unterschiedlichen Methoden durchgeführte ophthalmologische Studien zeigen statistisch signifikante Unterschiede zwischen Vigabatrin behandelten Kindern und einer Kontrollgruppe, ohne dass daraus auf klinisch relevante Gesichtsfeldeinschränkungen geschlossen werden konnte.
- Das Risiko einer Gesichtsfeldeinschränkung durch Vigabatrin scheint bei Kindern geringer zu sein als bei Erwachsenen. Möglicherweise ist das Risiko bei Kleinkindern nochmals niedriger.
- Klinisch relevante Gesichtsfeldeinschränkungen durch Vigabatrin werden bei Kindern nur ausnahmsweise berichtet.
- Eine hohe kumulative Gesamtdosis und eine lange Dauer der Vigabatrinbehandlung spielen wahrscheinlich bei der Entstehung einer Gesichtsfeldeinschränkung eine Rolle. Gefährdet wären demnach insbesondere Kinder mit Tuberöse Sklerose Komplex.
- Auch wenn das Risiko einer Gesichtsfeldeinschränkung durch Vigabatrin nicht ausgeschlossen werden kann, scheint es bei einer Therapiedauer von unter 6

Monaten (bzw. 3-4 Monaten, wie in aktuellen Studien praktiziert) sehr gering zu sein.

MRT-Veränderungen: Mehrere Studien und Fallserien zu Vigabatrin bei BNS-Epilepsie zeigten in sequenziellen MRT-Untersuchungen und DWI-Sequenzen neu aufgetretene T2-hyperintense Veränderungen in den Globi pallidi, den Thalami, den Nuclei dentati und im Hirnstamm (Desguerre et al., 2008; Dracopoulos et al., 2010; Hussain et al., 2017; Milh et al., 2009; Pearl et al., 2009; Simao et al., 2011; Wheless et al., 2009). Die meist asymptomatischen Vigabatrin-assoziierten MRT-Veränderungen (VAMV) traten in unterschiedlicher Ausprägung bei 16% bis 32% der behandelten Kinder auf (Dracopoulos et al., 2010; Hussain et al., 2017; Jones et al., 2015a; Pearl et al., 2009; Wheless et al., 2009). VAMV waren nur in den Altersgruppen 3 bis 13 Monaten nachweisbar und nach Absetzen der Therapie, in Einzelfällen auch bei fortgesetzter Vigabatrintherapie, vollständig oder größtenteils reversibel (Dracopoulos et al., 2010; Hussain et al., 2017; Pearl et al., 2009; Wheless et al., 2009). Die Veränderungen treten häufiger bei höheren Dosen und meist nach 3-6 Monaten auf (Hussain et al., 2017; Pearl et al., 2009; Wheless et al., 2009). Eine vergleichende Studie (Aguilera-Albesa et al., 2012) sah Hyperintensitäten des zentralen tegmentalen Trakts („CTTH-central tegmental tract hyperintense signal“) bei 24% (4/17) der Kinder mit West-Syndrom unter Vigabatrin, aber auch bei 12% (4/34) ohne Vigabatrin und bei 7% (8/112) der Kinder ohne West-Syndrom.

Neben den meist asymptomatischen VAMV gibt es mehrere Fallberichte (Dill et al., 2013; Fong et al., 2013; Hussain et al., 2017) mit Bewegungsstörungen, Enzephalopathie und Dysautonomie im Zusammenhang mit VAMV. Hussain et al. (Hussain et al., 2017) fiel hierbei auf, dass die betroffenen Kinder vorwiegend kombiniert mit Vigabatrin und Hormonen behandelt wurden. Im August 2020 (nach Abschluss der Literaturrecherche für diese Leitlinie) berichten Bhalla und Skjei (Bhalla und Skjei, 2020) über 3 weitere Kinder mit symptomatischer VAMV unter der Kombination von Vigabatrin und Hormonen. Eine von den Autoren durchgeführte Literaturrecherche, welche die oben genannten Berichte einschließt, ergab 17 Kinder mit symptomatischen VAMV. Bei 13/17 Kindern wurde Vigabatrin mit ACTH und bei jeweils 2 Kindern mit oralen Steroiden oder anderen Medikamenten kombiniert. Weiterhin auffallend war, dass 7/13 betroffenen Kindern eine Trisomie 21 als Ursache der BNS-Epilepsie hatten. Nach

Absetzen von Vigabatrin verschwanden die Symptome bei 16 von 17 Kindern. Ein Kind mit Trisomie 21 verstarb im Verlauf.

5.3.6 Zusammenfassung und Wertung

- Vigabatrin ist wahrscheinlich wirksam bei BNS-Epilepsie (EK 1+).
- Höhere Dosen (100-150 mg/kg) sind wirksamer als niedrige (18-36 mg/kg) (EK 1+).
- 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 (EK 3).
- Kinder mit Tuberöse Sklerose Komplex zeigen ein besseres Ansprechen (EK 1+).
- Vigabatrin ist gut verträglich. Nebenwirkungen sind Müdigkeit, Irritabilität und Hyperaktivität, gastrointestinale Probleme, Schlafstörungen, muskuläre Hypo- oder Hypertonie und Gewichtszunahme.
- Auch bei Kindern mit BNS-Epilepsie muss mit konzentrischen Gesichtsfeldeinschränkungen durch Vigabatrin gerechnet werden.
- Es gibt allgemeine Hinweise, dass das Auftreten der Gesichtsfeldeinschränkungen von der Gesamtdauer und der kumulativen Dosis von Vigabatrin abhängig ist.
- Vigabatrin assoziierte MRT-Veränderungen (VAMV) sind reversibel und meist asymptomatisch. Es gibt aber Hinweise, dass unter der Kombination von Vigabatrin und Hormonen VAMV mit reversiblen Bewegungsstörungen, Enzephalopathie und Dysautonomie einhergehen können. Dies möglicherweise vermehrt bei Kindern mit Trisomie 21.
- Es gibt Hinweise, dass der präventive Einsatz von Vigabatrin bei Tuberöse Sklerose Komplex zu besseren Langzeitergebnissen hinsichtlich Kognition und Epilepsie führt. Laufende Studien werden diesbezüglich möglicherweise mehr Klarheit bringen.

5.4 Sonstige Medikamente

5.4.1 Sultiam (*G. Kurlemann*)

Sultiam ist bei Kindern mit BNS-Epilepsie bislang nur in einer prospektiven placebokontrollierten, randomisierten multizentrischen Studie (EK 1-) unter gleichzeitiger Gabe von 150-300 mg/kg Pyridoxin untersucht worden (Debus und Kurlemann, 2004). 37 Kinder (17 Placebo und 20 Sultiam) wurden eingeschlossen. 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 Tagen Pyridoxin + Sultiam 10 mg/kg/Tag) anfallsfrei mit Sistieren der Hypsarrhythmie. Es bestand kein Unterschied zwischen symptomatischer und nichtsymptomatischer Ätiologie. Unter Sultiam trat bei 20% der Kinder eine passagere Somnolenz auf. Alle Kinder blieben im Nachbeobachtungszeitraum über 6-32 Monate anfallsfrei.

Gemäß persönlicher Erfahrung (EK 4) scheinen Kinder mit Trisomie 21 besonders gut und Kinder mit Tuberöse Sklerose Komplex besonders schlecht auf Sultiam anzusprechen.

5.4.2 Benzodiazepine (*B. Schmitt*)

Acht Studien (EK 1-, EK 3, Tabelle 14) verwendeten Benzodiazepine zur Behandlung der BNS-Epilepsie. Eine prospektiv randomisierte Studie (Dreifuss et al., 1986) (EK 1-) zeigte nach 4 Wochen keinen Unterschied (52% vs. 57%) zwischen Nitrazepam 4,8-9 mg/kg und ACTH 40 IU. Bewertet wurde die Reduktion der Spasmen um 75-100%. In einer anderen prospektiv randomisierten Studie (Fallah et al., 2014) (EK 1-) erzielte Nitrazepam 0,5-1 mg/kg nach 6 Monaten mit 16% (4/25) eine schlechtere Responderrate als Topiramat mit 48% (12/25). In einer retrospektiven Studie sistierten bei 79% (19/24) der Kinder die BNS-Anfälle nach 1-2 Wochen Nitrazepam 0,5-3,5mg/kg; die Rückfallquote lag bei 32% (6/19) (Völzke et al., 1967) (EK 3). Clonazepam 0,1-0,3 mg/kg (Vassella et al., 1973) (EK 3) bzw. 1,5-9 mg/m² (Dumermuth und Kovacs, 1973) (EK 3) erzielte nach 1-6 Wochen Anfallsfreiheit bei 8/24 (33%) bzw. 11/42 (26%) der Kinder, allerdings mit einer Rückfallquote von 37% (Vassella et al., 1973). Prospektiv wurden 10 erfolglos mit ACTH vorbehandelte Kinder mit Nitrazepam 0,5-3,5 mg/kg therapiert; 30% waren nach 4-12 Wochen anfallsfrei (Chamberlain, 1996) (EK3). Ebenfalls bei therapierefraktärer BNS-Epilepsie wurden 24 Kinder kombiniert mit Carbamazepin (10-20 mg/kg) und Benzodiazepinen (Clonazepam 0,05-0,1 mg/kg oder Nitrazepam 0,5-1 mg/kg) behandelt. Die Responderrate lag nach 3 Monaten bei 33% (8/24), wobei ein Kind einen Rückfall erlitt (Tatzer et al., 1987) (EK3). Valproat kombiniert mit Clonazepam 0,04-0,2 mg/kg oder Nitrazepam 0,1-1 mg/kg erzielte bei 14 Kindern eine Responderrate von 40% (4/10) bzw. 25% (1/4) nach 13-137 Tagen (Auvichayapat et al., 2007) (EK 3). Die Angaben sind unpräzise, wahrscheinlich waren die 14 Kinder refraktär auf eine vorausgehende Therapie mit Valproat (siehe auch 5.4.8. Valproat).

5.4.3 Immunglobuline *(B. Schmitt)*

Drei retrospektive Fallserien (EK 3) liegen vor. Nach einmaliger Gabe von Immunglobulin 100-200 mg/kg waren innerhalb von 2 Wochen 3/6 Kindern mit kryptogener und 1/5 mit symptomatischer BNS-Epilepsie anfallsfrei und ohne Hypsarrhythmie (Ariizumi et al., 1987). Vier weitere Kinder wurden unter fortgesetzter 2-3-wöchiger Intervalltherapie anfallsfrei. Fünf Tage Immunglobulin 400 mg/kg/Tag erzielte innerhalb von 7 Tagen Anfallsfreiheit bei 4/19 (21%) Kindern (Echenne et al., 1991). Nach 3 Tagen Immunglobulin 100-500 mg/kg/Tag waren innerhalb von 2 Wochen 7/70 Kindern (10%) anfallsfrei und ohne Hypsarrhythmie, wobei ein Kind einen Rückfall erlitt (Matsuura et al., 2016).

5.4.4 Zonisamid *(M. Alber, R. Korinthenberg)*

In 5 prospektiven Studien (Lotze and Wilfong, 2004; Suzuki et al., 1997; Yanagaki et al., 2005; Yanai et al., 1999; Yum and Ko, 2009) (EK 2-) und einer retrospektiven Studie (Lee et al., 2010) wurden 11 bis 27 Kinder mit BNS-Epilepsie vorwiegend add-on mit Zonisamid in einer Dosis von 4-32 mg/kg behandelt (Tabelle 15). Die Responderrate lag zwischen 26% und 41%. Die Wirkung trat meist innerhalb von 1-3 Wochen auf, in einer Studie erst nach 14-35 Tagen (Lotze and Wilfong, 2004). In einer Übersicht von Suzuki (Suzuki, 2001) (EK 1-), die auch japanische Literatur berücksichtigt, wird eine Responderrate von 20% bis 38% angegeben. Kryptogene Patienten schienen besser anzusprechen. Angappan et al. (Angappan et al., 2019) (EK 1+) verglich prospektiv randomisiert Zonisamid (4-25 mg/kg) mit ACTH (30-60 IU) und erzielte nach 2 Wochen eine Responderrate von 27% (4/15) vs. 40% (5/15).

Zonisamid zeigte keinen Effekt auf die Relapsrate bei prophylaktischer Therapie nach erfolgreicher Initialtherapie (Rajaraman et al., 2016) (siehe auch 5.4.6 Topiramat).

5.4.5 Levetiracetam *(B. Schmitt)*

Zu Levetiracetam bei BNS-Epilepsie gibt es 3 Studien. In einer offenen, unkontrollierten Studie (EK 3) mit Levetiracetam als initiale Monotherapie (Gümüş et al., 2007) wurden 2/5 Kindern nach 12-17 Tagen anfallsfrei. Eine prospektive, randomisierte Studie (Mahmoud et al., 2013) (EK 1-) verglich Topiramat (6 mg/kg, n=11) mit Levetiracetam (60 mg/kg, n=9) bei Patienten refraktär für Prednison 2 mg/kg. Nur jeweils 1 Patient in jeder Gruppe zeigte eine Wirkung bezüglich Anfälle (unklar ob anfallsfrei oder Anfallsreduktion >50%) und EEG. Eine Studie an 7 Kindern, refraktär für Vigabatrin und

ACTH (EK 3), erzielte mit Levetiracetam nur bei einem Kind Anfallsfreiheit (Mikati et al., 2008).

5.4.6 Topiramat (*R. Korinthenberg, M. Alber*)

Zu Topiramat bei BNS-Epilepsie liegen 11 prospektive (Buoni et al., 2004; Fallah et al., 2014; Glauser et al., 1998, 2000; Hosain et al., 2006; Mahmoud et al., 2013; Nadig et al., 2020; Yi et al., 2019; Zhu et al., 2011; Zou et al., 2006, 2008) (EK 1+/ EK 2- / EK 3) und 9 retrospektive (Al-Baradie and Elseed, 2011; Grosso et al., 2005; Korinthenberg and Schreiner, 2007; Peltzer et al., 2009; Rajaraman et al., 2016; Valencia et al., 2005; Watemberg et al., 2003; Weber et al., 2015) Studien vor (EK 2-/EK 3). In 4 prospektiven Studien wurde Topiramat bei jeweils 25, 40, 54 oder 243 Patienten mit West-Syndrom als initiale Monotherapie in einer Dosierung von 0,5-20 mg/kg/Tag eingesetzt. Drei chinesische Studien (Zhu et al., 2011; Zou et al., 2006, 2008) zeigten nach 3 bzw. 4 Wochen eine Responderrate von 17% bis 50% und die iranische Studie (Fallah et al., 2014) nach 6 Monaten eine von 48%. An Nebenwirkungen wurden Anorexie 36%, Somnolenz 35%, Hypohidrose 19% und Fieber 18% berichtet (Zou et al., 2008). Die Studie von Yi et al. 2019 (Yi et al., 2019) (EK 1+) verglich prospektiv randomisiert Prednison 40-60 mg/Tag mit einer Kombinationstherapie Prednison (40-60 mg/Tag) + Topiramat (5 mg/kg/Tag). Nach 2 Wochen zeigte sich sowohl klinisch (72% [28/39] vs. 76% [29/38]) als auch bezüglich Hypsarrhythmie (75% [21/28] vs. 69% [20/29]) kein Unterschied in den Responderraten (siehe auch 5.2.6 Glucocorticoide). Eine retrospektive amerikanische Studie (Peltzer et al., 2009), ebenfalls mit initialer Monotherapie Topiramat 1,3-35,1 mg/kg/Tag, berichtet über eine Erfolgsquote von 21% (4/19 Kindern) nach 0-69 Monaten. In den anderen Studien wurde Topiramat entweder ausschließlich oder vorwiegend add-on in einer Dosis von 1-30 mg/kg/Tag verabreicht. Nach 0,5 bis 36 Monaten Behandlung waren 4% bis 50% der Patienten anfallsfrei.

In einer deutschen, multizentrischen, fragebogenbasierten retrospektiven Studie (Korinthenberg und Schreiner, 2007) 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 1,6 mg/kg/Tag wurde bis zu einer medianen Dosis von 12 mg/kg gesteigert; 61 Patienten erhielten zusätzlich 1-3 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.

Rajamaran et al. (Rajaraman et al., 2016) versuchten die Relapsrate bei Kindern mit kryptogenem oder symptomatischem West-Syndrom, die durch Hormontherapie, Vigabatrin oder Operation anfallsfrei geworden waren, im Sinne einer Sekundärprophylaxe mit Topiramat (n=34) oder Zonisamid (n=37) zu verringern. 38 Patienten erhielten keine Prophylaxe. Relapsrate, -Zeitpunkt und -Verlauf waren zwischen den 3 Gruppen nicht unterschiedlich, der erhoffte prophylaktische Effekt war nicht nachweisbar.

5.4.7 Pyridoxin (*B. Schmitt*)

Für die Therapie mit Pyridoxin und Pyridoxalphosphat gilt es 2 Therapieansätze zu unterscheiden: a) Ausschluss einer Vitamin B6-abhängigen Epilepsie und b) Therapieoption bei BNS-Epilepsie.

Die Vitamin B6-abhängige Epilepsie ist selten und manifestiert sich meist neonatal (Van Karnebeek et al., 2016), d. h. eine BNS-Epilepsie als erste klinische Manifestation einer Vitamin B6-abhängigen Epilepsie ist eine ausgesprochene Rarität, insbesondere wenn das Kind bis dahin klinisch unauffällig war.

Pyridoxin bzw. Pyridoxalphosphat als Therapieoption bei BNS-Epilepsie wurde in 5 Studien untersucht (Debus and Kurlemann, 2004; Izuora and Iloeje, 1989; Ohtsuka et al., 2000; Pietz et al., 1993; Takuma and Seki, 1996) (Tabelle 17). Izuora et al. (Izuora und Iloeje, 1989) sahen bei 9 Kindern unter Pyridoxin 200-400 mg/kg nach 4 Wochen keinen Effekt. In der Studie von Pietz et al. (Pietz et al., 1993) (EK 2-) waren nach 4 Wochen Pyridoxin Monotherapie 300 mg/kg 29% (5/17) der Kinder anfallsfrei und ohne Hypsarrhythmie. Debus und Kurlemann (Debus und Kurlemann, 2004) (EK 1-) behandelten 37 Kinder über 9 Tage mit 150-300 mg/kg Pyridoxin. Keines der 17 ausschließlich mit Pyridoxin behandelten Kinder wurde anfallsfrei. Von den 20 Kindern, die ab Tag 3 zusätzlich Sultiam erhielten wurden 6 (30%) bis zum Tag 9 anfallsfrei. Pyridoxalphosphat Monotherapie 40-50 mg/kg war innerhalb von 2 Wochen bei 11%

(3/28) erfolgreich (Takuma and Seki, 1996) (EK 2-). Ebenfalls Pyridoxalphosphat allein oder additiv nach Vorbehandlung erzielte innerhalb von einem Monat eine Responderrate von 9% (8/84) mit einer Dosis von 30-200 mg/Tag und eine von 17% (22/132) mit 200-400 mg/Tag (Ohtsuka et al., 2000). Vier Fallserien (Banerjee and Saini, 2018; Gaily et al., 1999; Heiskala et al., 1996; Ito et al., 1991) (EK 3) mit Pyridoxin 150 mg oder 20-50 mg/kg/Tag im Rahmen einer 3-7-tägigen Vortherapie waren bei 6-23% (zusammen 13/127=10%) der Kinder mit BNS erfolgreich. Zusammengefasst ergibt sich für Pyridoxin eine Responderrate von 5% (7/133) nach 3-4 Tagen, 6% (10/160) nach 2 Wochen und 8% (15/177) nach 4 Wochen. Für Pyridoxalphosphat liegt die Responderrate nach 2 Wochen bei 11% (3/28) und nach 4 Wochen bei 14% (33/240).

5.4.8 Valproat (*B. Schmitt*)

Zu Valproat liegen 7 Studien (EK 3) vor (Tabelle 18). Pavone et al. (Pavone et al., 1981) behandelten 18 Kinder mit Valproat 20-30 mg/kg; 4/18 (22%) waren nach 20 Tagen anfallsfrei und ohne Hypsarrhythmie. Bachman (Bachman, 1982) behandelte 19 Patienten primär (n=14) oder nach ACTH (n=5) mit Valproat 15-60 mg/kg, wobei das Intervall zwischen dem ersten BNS-Anfall und Valproat Beginn median bei 4 Monaten (0-15 Monate) lag. Ohne Angaben zum Beurteilungszeitpunkt wurden 8/19 (42%) Kinder anfallsfrei. In der prospektiven Studie von Siemes et al. (Siemes et al., 1988) erhielten 22 Kindern (18 symptomatisch, 4 idiopathisch) 40-100 mg/kg (Ø 74 mg/kg) Valproat. Nach 2 Wochen waren 5/22 (23%) und nach 4 Wochen 11/22 (50%) Kinder anfallsfrei und 3/5 bzw. 7/11 Responder ohne Hypsarrhythmie. Die Responderraten nach 3 und 6 Monaten betragen 73% bzw. 91%. Mit noch höheren Dosen (100-300 mg/kg) erzielten Prats et al. (Prats et al., 1991) nach 3 Wochen ein hypsarrhythmiefreies EEG bei 33/42 Kindern (79%), Angaben zur Klinik fehlen. Acht Kinder (24%) hatten einen Rückfall. Nebenwirkungen: $\frac{3}{4}$ der Kinder Somnolenz, $\frac{1}{4}$ Erbrechen und $\frac{1}{3}$ Gerinnungsauffälligkeiten. Holden et al. (Holden et al., 1997) beurteilen retrospektiv ACTH (bis 80 IU) und Valproat (bis 60 mg/kg) als gleichwertig. Die Daten nach 2-3 Wochen primärer Therapie ergeben aber eine vollständige Remission bei 6/11 Kinder (56%) mit ACTH und nur bei 3/16 Kindern (19%) mit Valproat. Schlumberger und Dulac (Schlumberger und Dulac, 1994) kombinierten Valproat 40 mg/kg mit Hydrocortison 15 mg/kg und erzielten nach 14 Tagen bei 70/94 (75%) Kindern Anfallsfreiheit und ein hypsarrhythmiefreies EEG. Die Responderrate lag

in der kryptogenen Gruppe bei 90%, in der symptomatischen bei 65%, wobei schwere Fehlbildungen vorher ausgeschlossen wurden. Welchen Anteil Valproat am Therapieerfolg hatte bleibt unklar. Eine Studie von Auvichayapat et al. (Auvichayapat et al., 2007) lässt sich im Hinblick auf Valproat Monotherapie 20-60 mg/kg nur dahingehend interpretieren, dass 25% (6/24) der Kindern anfallsfrei wurden. Nonresponder wurden zusätzlich mit Clonazepam oder Nitrazepam behandelt (siehe 5.4.2. Benzodiazepine). Nicht berücksichtigt wurden verschiedene ältere Studien, die über Therapieerfolge mit Valproat ohne ausreichend detaillierte Informationen berichten.

5.4.9 Felbamat *(B. Schmitt)*

Zu Felbamat liegen 3 unkontrollierte, retrospektive Studien (EK 3) mit mehr als 5 eingeschlossenen Patienten mit BNS-Epilepsie vor (Dozières-Puyravel et al., 2020; Hosain et al., 1997; Hussain et al., 2020a). Den Studien ist gemeinsam, dass Felbamat erst bei ausgeprägter Therapieresistenz eingesetzt wurde. Unter einer Dosierung von 15-120 mg/kg/Tag lag die klinische Responderrate zwischen 8% und 28%: 8% (5/62) (Hussain et al., 2020a), 9% (1/11) (Hosain et al., 1997), 28% (8/29) (Dozières-Puyravel et al., 2020). Eine nach Absetzen reversible Leukopenie wird bei 1/62 und 6/29 Kindern berichtet.

5.4.10 Cannabis: Tetrahydrocannabinol, Cannabidiol *(G. Kurlemann)*

Für die primäre Behandlung der BNS-Epilepsie gibt es keine Daten. Hussain et al. (Hussain et al., 2020b) haben 9 Kinder nach Versagen von ACTH, Vigabatrin und anderen Therapieversuchen mit 20 mg/kg synthetischem Cannabidiol behandelt (ohne Clobazam-Komedikation). Dauer des West-Syndroms im Mittel 13 Monate (8-29 Monate). Primärer Endpunkt: Anfallsfreiheit und EEG-Sanierung am Tag 14. Nur 1/9 Kindern zeigte ein vorübergehendes Ansprechen auf Cannabidiol.

5.4.11 Everolimus bei Tuberöse Sklerose Komplex *(G. Kurlemann)*

Samueli et al. (Samueli et al., 2018) behandelten 4 männliche Säuglinge mit TCS (Alter 6-12 Monate) mit Everolimus zusätzlich zu Levetiracetam, Vigabatrin oder ketogener Diät, nachdem Vigabatrin, ACTH und ketogene Diät wirkungslos waren. Primärer Endpunkt: Anfallsfreiheit und EEG-Sanierung am Tag 14. Die Tagesdosis lag im Mittel bei 2,57 mg (2,5-5 mg) und die Serumkonzentration bei 6,9 ng/ml (4,5-7.5 ng/ml). 2/4 Kindern

waren nach 14 Tagen anfallsfrei und ohne Hypsarrhythmie, keine Rezidive in der Nachbeobachtung über 18 Monate.

5.4.12 Zusammenfassung und Wertung

Die Studien und Fallserien zu Sultiam, Benzodiazepinen, Immunglobulinen, Levetiracetam, Topiramat, Felbamat, Valproat, Pyridoxin, Pyridoxalphosphat und Zonisamid zeigen keine ausreichende Evidenz oder eine zu geringe bzw. verzögerte 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. Für Valproat braucht es wahrscheinlich hohe Dosen (>60 mg/kg) und eine längere Behandlungsdauer. Vor einer Therapie mit Valproat sollte eine metabolische, speziell mitochondriale Erkrankung bedacht und möglichst ausgeschlossen werden. Ein Therapieversuch mit Pyridoxin 30 mg/kg/Tag über 3-5 Tage kann in Betracht gezogen werden, wenn ein substantieller Verdacht auf eine Vitamin B6-abhängige Epilepsie vorliegt oder eine Therapieresistenz auf Mittel der engeren Wahl besteht. Da die überwiegende Zahl der betroffenen Patienten prompt auf die erste Pyridoxin-Gabe reagiert, sollte der Therapieversuch den Einsatz von Mitteln der engeren Wahl nicht verzögern. Bezüglich neuer Therapieansätze mit Tetrahydrocannabinol/Cannabidiol oder bei TSC Everolimus liegen bislang keine überzeugenden Daten vor, die einen primären Einsatz zur Behandlung der BNS-Epilepsie empfehlen.

5.5 Ketogene Ernährungstherapien *(B. Bölsterli, J. Klepper)*

Ketogene Ernährungstherapien (KET) sind fettreiche, kohlenhydrat- und proteinarme Diäten, welche zur Behandlung pharmakoresistenter Epilepsien im Kindesalter etabliert sind. Die verschiedenen Diäten unterscheiden sich vor allem im Fettanteil – je höher der Fettgehalt, desto niedriger der Kohlenhydrat- und Proteinanteil. Spezifische KET sind (mit absteigendem Fettanteil): die klassische ketogene Diät (kKD), die MCT (medium chain triglycerides)-Diät, die modifizierte Atkins-Diät (MAD), und die Low-glycemic-index-Diät (LGIT) (Kossoff et al., 2018). Im Säuglingsalter wird – unabhängig von der Grunderkrankung und der Art der Epilepsie – nur die klassische 3:1 ketogene Diät empfohlen (van der Louw et al., 2016).

5.5.1 Konsensus-Berichte, Leitlinien und Reviews

In einem Algorithmus zum klinischen Vorgehen bei Verdacht auf epileptische Spasmen (Wilmshurst et al., 2015) wird im Rahmen einer Expertenmeinung die kKD als eine second-line Behandlungsoption (neben u. a. Vigabatrin) für die BNS-Epilepsie (ohne TSC) nach Versagen von 2 Wochen ACTH empfohlen. Im 2018 revidierten internationalen Consensus zum Einsatz von KET (Kossoff et al., 2018) wird eine kKD vor allem bei Kindern mit BNS-Epilepsie empfohlen, welche weder auf Hormontherapie noch auf Vigabatrin angesprochen haben. Das Komitee zieht aber auch den Schluss, dass kKD bereits vor Versagen von zwei Therapien angeboten werden kann.

Ein US-Konsensusbericht von 2010 (Pellock et al., 2010) kommt zum Schluss, dass kKD in Betracht gezogen werden soll, wenn die first-line Behandlungen (ACTH und Vigabatrin) versagen oder als ungeeignet erachtet werden. In den US-amerikanischen Leitlinien (Go et al., 2012) wird mangels Evidenz bezüglich der Wirksamkeit keine Empfehlung für kKD abgegeben. Im Cochrane Review von 2013 (Hancock et al., 2013) wird kKD als Therapieoption bei BNS-Epilepsie nicht besprochen. Eine zuletzt im Dezember 2019 aktualisierte Stellungnahme der BMJ Best Practice (<https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/752>) zu „infantile spasms“ stellt fest, dass es keine etablierten, evidenz-basierten Empfehlungen für die Behandlung der BNS-Epilepsie nach Versagen einer first-line Therapie (Hormontherapie oder Vigabatrin) oder bei einem Rückfall gibt. Im systematischen Review von Song et al. 2017 (Song et al., 2017) zur Wirksamkeit von kKD und MAD für die Behandlungen der BNS-Epilepsie wurden 9 Studien (1 randomisiert-kontrolliert, 3 prospektive, 5 retrospektive) zu kKD und eine prospektive Studie zu MAD eingeschlossen. Die Autoren kommen zum Schluss, dass kKD oder MAD zusätzlich zu medikamentöser Therapie bei Patienten mit therapieschwierigen BNS-Epilepsien eingesetzt werden können. Der 2017 veröffentlichte systematische Review zur Wirksamkeit von kKD bei BNS-Epilepsie (Prezioso et al., 2018) hat 13 Beobachtungsstudien eingeschlossen. Ein Sistieren der Spasmen wurde im Median bei 34,6% (IQR 37,9%), eine Spasmenreduktion von >50% im Median bei 64,7% (IQR 38,9%) gefunden. Die Autoren betonen, dass qualitativ hochstehende Studien fehlen, die Resultate aber auf eine Wirksamkeit der kKD bei therapierefraktärer BNS-Epilepsie hinweisen.

5.5.2 Wirksamkeit

Zur Therapie der BNS-Epilepsie mittels kKD liegen eine randomisiert-kontrollierte Studie (Dressler et al., 2019) (EK 1-/EK 2-), 4 prospektive (Hong et al., 2010; Kayyali et al., 2014; Pires et al., 2013; Wu et al., 2018) (EK 2+/EK 3) und 12 retrospektive Analysen (Dressler et al., 2015; Eun et al., 2006; Francois et al., 2003; Hirano et al., 2015; Hussain et al., 2016; Kossoff et al., 2002, 2008; Lee et al., 2013; Nordli et al., 2001; Numis et al., 2011; Ville et al., 2015; Zhang et al., 2019) (EK 2-/EK 3, Tabelle 20) sowie eine prospektive Studie mit modifizierter Atkins-Diät (Sharma et al., 2012) vor. In die prospektive Studie von Hong et al. 2010 (Hong et al., 2010) sind die bereits in Kossoff et al. 2002 (Kossoff et al., 2002) und Kossoff et al. 2008 (Kossoff et al., 2008) publizierten Patienten eingeschlossen, weshalb diese beiden Publikationen nur zum Teil berücksichtigt werden. In den Studien wurde ein Gesamtkollektiv von 513 Patienten beschrieben. Bis auf wenige Studien, in denen die kKD auch als erste Therapieform eingesetzt wurde (Dressler et al., 2019; Hong et al., 2010), handelt es sich um Patienten, bei denen eine Therapie mit Vigabatrin und/oder Hormonen erfolglos war.

kKD als erste Behandlungsoption wurde in 2 prospektiven Studien untersucht. In der Studie von Hong et al. (Hong et al., 2010) wurden 10/18 (56%) Patienten innerhalb von 2 Wochen anfallsfrei und zeigten eine EEG-Normalisierung innerhalb von 2 Monaten. Ein Patient hatte nach 3 Monaten einen Rückfall. In der Arbeit von Dressler et al. 2019 (Dressler et al., 2019) wurden 10 „drug-naive“ Patienten in der randomisierten Gruppe mit kKD behandelt, wobei nicht erkennbar ist, wie viele dieser „drug-naiven“ Patienten nach 1 Monat in elektroklinischer Remission waren, da sie in der kKD-Gruppe subsumiert sind.

kKD im Vergleich mit ACTH. Zwei Studien (Dressler et al., 2019; Kossoff et al., 2008) verglichen die Wirkung der kKD mit der von ACTH. In der retrospektiven Fall-Kontrollstudie (EK 3) von Kossoff et al. 2008 (Kossoff et al., 2008) wurden neu diagnostizierte BNS-Epilepsien entweder mit kKD oder ACTH 150 U/m² behandelt. Nach einem Monat waren unter kKD 62% (8/13 Patienten, 7 innerhalb von 10 Tagen) und unter ACTH 90% (18/20) Patienten ohne Spasmen ($p=0.06$). Das EEG war unter kKD bei 18% (2/11) und unter ACTH bei 71% (12/17) der Kinder ohne Hypsarrhythmie. Alle 8 unter kKD anfallsfreien Kinder zeigten innerhalb von 2-5 Monaten eine EEG-Normalisierung. Zu einem Rückfall kam es bei einem Kind mit kKD nach 3 Monaten und

innerhalb von 6 Monaten bei 6 Kindern mit ACTH. Die Nebenwirkungen waren unter kKD signifikant weniger als mit ACTH.

Die Studie von Dressler et al. 2019 (Dressler et al., 2019) verglich kKD und ACTH (150 U/m²) in einem randomisiert-kontrollierten Teil (EK 1-) und in einer prospektiven Parallelkohorte (EK 2-). Die Parallelkohorte beinhaltet mehrere Bias. Im ACTH-Zweig wurden alle Patienten (n=10) aufgenommen, die seit >3 Monaten eine BNS-Epilepsie hatten und Patienten mit Fütterstörungen (n=11), somit Patienten, welche per se eine ungünstigere Prognose hatten. In den kKD-Behandlungsarm wurden zudem 3 Patienten mit Verdacht auf Glucose-Transporter-Defekt (unklar, ob sich der Verdacht bestätigte) aufgenommen, welche ein erhöhtes Ansprechen auf kKD haben und nur 2 Patienten mit schlechter Prognose aufgrund eines schlechten Allgemeinzustandes und Beatmung. Primärer Endpunkt war ein elektroklinisches Ansprechen nach 28 Tagen. Weder die randomisierte (RCT), noch die Parallelkohorte (PC) zeigte signifikante Unterschiede zwischen kKD und ACTH. Eine elektroklinische Remission trat in der RCT unter kKD bei 62% (10/16) und unter ACTH bei 69% (11/16) der Kinder auf (p=0.81); in der PC entsprechend 41% (15/37) unter kKD und 38% (12/32) unter ACTH (p=0.67).

Sekundäre Endpunkte waren die Zeit bis zum elektroklinischen Ansprechen (kein Unterschied kKD vs. ACTH bei RCT und PC), Rückfallrate (kein Unterschied kKD vs. ACTH bei RCT, kKD besser als ACTH bei PC, aber höhere Dropout-Rate bei PC), Langzeit-Anfallsfreiheit (kein Unterschied kKD und ACTH in RCT, aber besser für kKD bei PC), Häufigkeit unerwünschter Wirkungen (kein Unterschied kKD und ACTH in RCT und PC, aber medizinische Intervention seltener notwendig bei kKD). Eine gemeinsame Analyse von RCT+PC ergab für Kinder ohne vorausgehende Vigabatrin, ACTH oder Glucocorticoid-Behandlung eine elektroklinische Remission in 47% (14/30) unter kKD und in 80% (16/20) unter ACTH (p=0.02), aber keinen signifikanten Unterschied hinsichtlich Anfallsfreiheit und Rückfall bei letztem Follow-up. Bei Kindern mit Vigabatrin Vor- und Weiterbehandlung („concomitant use“) zusammen mit der Studienmedikation ergab sich eine elektroklinische Remission von 48% (11/23) unter kKD und 25% (7/28) unter ACTH (p= 0.09). Bis zum letzten Follow-up zeigten Kinder mit kKD gegenüber denjenigen mit ACTH mehr Anfallsfreiheit (48% vs. 21%, p=0.05) und weniger Rückfälle (0% vs. 14%, p=0.28). Fazit der Autoren: Bei Kindern ohne Vigabatrin Vorbehandlung bleibt ACTH Mittel der Wahl, um kurzfristig eine Remission zu erlangen. Bei Kindern unter Vigabatrin ist kKD für eine kurzfristige Remission

mindestens gleich wirksam wie ACTH. Langfristig, so die Autoren, ist die kKD mindestens so wirksam wie ACTH, geht aber mit weniger Nebenwirkungen einher. Einschränkend konstatieren die Autoren, dass die Studie „underpowered“ ist. Weitere Kritikpunkte bezüglich Randomisierung, Stichprobengröße und der teilweise kombinierten Auswertung beider Studiengruppen (RCT + PC) werden in einem Brief an die Editoren erwähnt (Hussain, 2019).

5.5.3 Wirksamkeit der kKD nach Behandlungsdauer

Nach 1 Monat kKD sistieren die BNS-Anfälle in 0% bis 62% der Patienten: 0% (0/22) (Hussain et al., 2016), 29% (11/38) (Wu et al., 2018), 33%(2/6) (Hirano et al., 2015), 35% (6/7) (Pires et al., 2013), 42% (18/43) (Eun et al., 2006), 56% (10/18 primär behandelt) (Hong et al., 2010) und 62% (10/16) bzw. 41% (15/37) (Dressler et al., 2019). In der Studie von Eun et al. 2006 (Eun et al., 2006) konnte schon in den ersten 2 Wochen bei 11/43 (26%) Anfallsfreiheit erzielt werden.

Nach 3 Monaten kKD sistieren die BNS-Anfälle in 0% bis 49% der Patienten: 0% (0/22) (Hussain et al., 2016), 10% (4/39) (Zhang et al., 2019), 18 % (19/104) (Hong et al., 2010), 29% (11/38) (Wu et al., 2018), 32% (19/59) (Dressler et al., 2015), 33%(2/6) (Hirano et al., 2015), 35% (9/26) (Numis et al., 2011) und 47% (20/43) (Eun et al., 2006). In der prospektiven Studie von Pires (Pires et al., 2013) waren nach 3 Monaten 11/17 (65%) anfallsfrei, wobei Patienten, die nach einem Monat nicht anfallsfrei waren zusätzlich Felbamate und Topiramat erhielten. Eine >90%ige Anfallsreduktion wird von weiteren 8% bis 20% berichtet: 8% (3/39) (Zhang et al., 2019), 12% (3/26) (Numis et al., 2011), 13% (14/104) (Hong et al., 2010) und 20% (4/20) (Kayyali et al., 2014).

Nach 6 Monaten kKD sistieren die BNS-Anfälle in 10% bis 40% der Patienten: 10% (4/39) (Zhang et al., 2019), 28 % (29/104) (Hong et al., 2010), 31% (11/34) (Wu et al., 2018), 35% (6/17) (Nordli et al., 2001) und 40% (17/43) (Eun et al., 2006). Eine >90%ige Anfallsreduktion wird von weiteren 9% bis 31% berichtet: 9% (4/43) (Eun et al., 2006), 11% (12/104) (Hong et al., 2010), 12% (Hussain et al., 2016), 20% (4/20) (Kayyali et al., 2014) und 31% (12/39) (Zhang et al., 2019). Eine geringe Responderrate zeigte eine französische Studie (Francois et al., 2003), nur 3/12 (25%) Patienten hatten nach 6 Monaten eine Anfallsreduktion von >50%.

In einer Studie liegen keine eindeutigen Angaben zur Therapiedauer der kKD vor. Hier wird eine Anfallsfreiheit von 50% (7/14) (Lee et al., 2013) angegeben.

5.5.4 Weitere Studien

In einer retrospektiven Untersuchung (Ville et al., 2015) (EK 3) wurde Hydrocortison (1-10 mg/kg/Tag) mit kKD kombiniert. Alle Kinder waren vorher therapieresistent auf Vigabatrin und Monotherapie Hydrocortison. Nach 6 Monaten war 1/23 Kindern anfallsfrei, 3 weitere zeigten eine Anfallsreduktion >75%.

Eine prospektive Studie (Kang et al., 2011) (EK 3) zum Einfluss der kKD Behandlungsdauer auf die Rezidivrate zeigte, dass diese nach 8 Monaten kKD mit 19% (3/16) vergleichbar war mit derjenigen nach >2-jähriger kKD 16% (3/19).

Eine retrospektive Studie (Kang et al., 2007) (EK 3) beschreibt die Anwendung der kKD bei 14 Kindern mit Atmungskettendefekten, davon 5/14 mit BNS-Epilepsie (4 mit Komplex I Mangel, 1 mit Komplex II Mangel). Diese Kinder zeigten eine hohe Responderrate: nach 3 Monaten bestand bei 3/5 Anfallsfreiheit und bei 1/5 Patienten ein >50% Rückgang. Nach 6 Monaten waren noch 2/5 anfallsfrei, jeweils 1 mit >90% und mit >50%-Rückgang.

Die modifizierte Atkins-Diät (MAD, Kohlenhydrat-Anteil 10g/Tag) wurde an 15 Kindern untersucht, die erfolglos mit Glucocorticoiden/ACTH und Vigabatrin vorbehandelt waren (Sharma et al., 2012) (EK 3). Die BNS-Anfälle sistierten bei 5 Kindern (33%) innerhalb von 10 Tagen. Nach 3 bzw. 6 Monaten waren 40% (6/15) der Kinder anfallsfrei und weitere 3 Kinder zeigten eine Anfallsreduktion von >50% bzw. 90%.

5.5.5 Wirkung auf EEG

Der Effekt der kKD auf den EEG-Verlauf ist in 12 Studien (Dressler et al., 2019; Eun et al., 2006; Hirano et al., 2015; Hong et al., 2010; Kang et al., 2007, 2011; Kayyali et al., 2014; Kossoff et al., 2002, 2008; Numis et al., 2011; Pires et al., 2013; Zhang et al., 2019) aufgeführt. Nicht in allen Studien wurden die EEG Verlaufsuntersuchungen systematisch durchgeführt und nicht immer sind die Angaben eindeutig (Tabelle 20). Bei meist geringen Fallzahlen wird ein Verschwinden der Hypsarrhythmie unter kKD in 36% bis 83% der Fälle innerhalb von 6 Behandlungsmonaten beschrieben. In der Studie von Hong et al. 2010 waren 56% (10/18) der primär mit kKD behandelten innerhalb von 2 Wochen frei von Spasmen. Diese 10 Kinder hatten innerhalb von 2 Monaten auch keine Hypsarrhythmie mehr. In der Studie von Dressler et al (Dressler et al., 2019) waren nach 1 Monat 47% (25/53) ohne Hypsarrhythmie. Unter modifizierter Atkins-Diät sistierte

die Hypsarrhythmie bei 6/15 (40%) der behandelten Kinder innerhalb von 60 Tagen (Sharma et al., 2012).

5.5.6 Zusammenfassung und Wertung

- Die klassische ketogene Diät (kKD) ist eine Therapieoption für die Behandlung von BNS-Anfällen (EK1- bis EK3), wenn Glucocorticoide/ACTH und Vigabatrin erfolglos waren.
- kKD kann zusätzlich zu Vigabatrin in Erwägung gezogen werden, wenn Vigabatrin nicht ausreichend wirksam ist und eine hormonelle Therapie nicht eingesetzt werden kann.
- In Einzelfällen zeigt kKD ein rasches Therapieansprechen (Dressler et al., 2019; Eun et al., 2006; Hirano et al., 2015; Hong et al., 2010; Kossoff et al., 2008).
- Es gibt Hinweise, dass es sich früh - in den ersten 2-4 Wochen - abzeichnet, ob ein Patient auf kKD anspricht. Deshalb kann es sinnvoll sein, die Wirksamkeit nach 2 Wochen zu evaluieren und bei Nicht-Ansprechen einen Therapiewechsel durchzuführen.
- Mit dem klinischen Ansprechen bessert sich das EEG, wobei dies zeitlich verzögert eintritt.
- Die Dauer der kKD kann möglicherweise auf 6-8 Monate begrenzt werden (Kang et al., 2011).
- Eine kKD als Ersttherapie vor medikamentöser Behandlung oder der Einsatz einer modifizierten Atkins-Diät (MAD) kann bisher nicht empfohlen werden.

5.6 Epilepsiechirurgie und Vagusnervstimulation (G. Ramantani)

Die Mehrzahl der Studien über Epilepsiechirurgie in den ersten Lebensjahren gibt zwar die Anzahl Kinder mit infantilen Spasmen an, es wird jedoch meist nicht explizit auf diese Untergruppe eingegangen (Dunkley et al., 2011; Kadish et al., 2019; Loddenkemper et al., 2007; Ramantani et al., 2013b, 2013a; Steinbok et al., 2009). In 10 Studien (Asarnow et al., 2008; Carrazana et al., 1993; Chugani et al., 1993, 2015; Hoon et al., 2005; Iwatani et al., 2012; Jonas et al., 2005; Kramer et al., 1997; Kwon et al., 2016; Pinard et al., 1999) - 4 davon (Asarnow et al., 2008; Chugani et al., 1993, 2015; Jonas et al., 2005) stellen das gleiche Kollektiv dar - wurden zwischen 6 und 39 Kinder mit BNS-Epilepsie einem epilepsiechirurgischen Eingriff unterzogen. Nach fokaler Resektion oder Hemisphärektomie (Carrazana et al., 1993; Chugani et al., 1993; Hoon et al., 2005;

Iwatani et al., 2012; Kramer et al., 1997) 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 vor Beginn oder zusätzlich zu den BNS-Anfällen, fokale neurologische Defizite und fokale Befunde im EEG, MRT/CT oder FDG-PET.

Operierte Kinder zeigten 2 Jahre nach Operation eine deutlich bessere kognitive Entwicklung als nicht operierte Kinder in anderen publizierten Studien (Asarnow et al., 2008; Jonas et al., 2005). Die kognitive Entwicklung war umso besser, je höher der präoperative Entwicklungsstand und je kürzer das Intervall zwischen Epilepsiebeginn und Operation war. Die Korrelation der kognitiven Entwicklungstrajektorie mit dem präoperativen kognitiven Stand sowie mit der Epilepsiedauer ist vor Kurzem in einer Kohorte mit 48 Kindern demonstriert worden, wobei diese Kinder in den ersten drei Lebensjahren epilepsiechirurgisch versorgt wurden (Kadish et al., 2019).

Fokale kortikale Dysplasien (FCD) manifestieren sich nicht selten als BNS-Epilepsie, werden aber häufig in diesem Alter im MRT noch nicht entdeckt (Eltze et al., 2005; Lortie et al., 2002). Kinder unter 2 Jahren benötigen spezielle MRT-Sequenzen, da epileptogene Läsionen aufgrund der noch unreifen Myelinisierung unentdeckt bleiben können (Gaillard et al., 2009). FCD können bei fortschreitender Myelinisierung „erscheinen“ oder „verschwinden“. Teilweise werden sie als „lokal fortgeschrittene Myelinisierung“ wahrgenommen, was auf eine Dysplasie verdächtige Region hinweist. Die Durchführung eines MRT mit hochauflösenden T2-Sequenzen in den ersten Lebensmonaten bei Säuglingsepilepsien ist wichtig, um kortikale oder subkortikale Fehlbildungen zu identifizieren, die später bei Fortschreiten der Myelinisierung schwer erkennbar sein können. Umgekehrt, wenn die MR-Bildgebung vor dem Alter von 2 Jahren normal ist und die epileptischen Anfälle anhalten, soll das MRT alle 6 Monate sowie nach Erreichen des 24.-30. Lebensmonats bzw. mit Abschluss der Myelinisierung wiederholt werden (Gaillard et al., 2009). Nicht selten spricht bei einer FCD die BNS-Epilepsie gut auf Medikamente an, die fokalen Anfälle aber persistieren oder treten im weiteren Verlauf wieder auf und sind dann oft therapierefraktär. Das Vorliegen einer Hirnläsion, in der Regel einer FCD, eines glioneuronalen Tumors oder einer perinatalen ischämischen Läsion, korreliert stark mit einer Pharmakoresistenz. Dies wird in der Regel früh im Epilepsieverlauf festgestellt (Berg et al., 2009). Letzteres ist auch der Grund, warum frühzeitig an eine epilepsiechirurgische Option gedacht werden sollte.

Eine erste Fallserie zur Callosotomie bei 17 Kindern mit West-Syndrom (Pinard et al., 1999) hat die Wirksamkeit der vollständigen Callosotomie gegenüber der partiellen Callosotomie aufgezeigt. Die BNS-Anfälle sistierten bei 70% (7/10) der Kinder mit vollständiger Callosotomie, während eine posteriore oder anteriore Teilcallosotomie lediglich bei 18% (3/17) der Kinder erfolgreich war. In der FACE-Studie (Far-East Asia Catastrophic Epilepsy) waren 7/15 Kindern mit BNS-Epilepsie nach Callosotomie anfallsfrei (Otsuki et al., 2016). In einer aktuellen Studie zur Callosotomie, die 56 MR-negative Kinder mit West-Syndrom berücksichtigt hat (Baba et al., 2018), waren 32% der Kinder im Langzeitverlauf vollständig anfallsfrei, wobei 43% der Kinder keine BNS-Anfälle zeigten.

Die Vagusnervstimulation (VNS) ist in Europa seit 1994 für Kinder aller Altersgruppen mit pharmakorefraktären fokalen Epilepsien zugelassen, wenn sie nicht für die Epilepsiechirurgie in Frage kommen (Wheless et al., 2018). Die Datenlage im Säuglingsalter ist allerdings spärlich und beschränkt sich entweder auf Untergruppen innerhalb größerer Fallserien oder auf kleine Fallberichte von bis zu sechs Kindern (Cersósimo et al., 2011; Zamponi et al., 2008): in diesen Studien werden nur 2 Kinder mit BNS-Anfällen berichtet, die mit VNS behandelt werden. In den Empfehlungen der Subkommission für pädiatrische Epilepsiechirurgie von 2006 werden die Ergebnisse einer retrospektiven Datenanalyse von 129 Kinder und Jugendlichen mit VNS-Therapie aus 12 kooperierenden Epilepsiezentren berichtet (Cross et al., 2006). Bemerkenswert ist, dass die VNS bei keinem der 10 Säuglinge mit BNS-Epilepsie eine Verbesserung der Anfallssituation erbracht hat. Die Kommission für pädiatrische Epilepsiechirurgie hat darum festgehalten, dass keine Empfehlung für die VNS bei BNS-Epilepsie ausgesprochen werden kann

5.6.1 Zusammenfassung und Wertung Epilepsiechirurgie

Ein epilepsiechirurgischer Eingriff ist unter entsprechenden Voraussetzungen bei BNS-Epilepsie eine therapeutische Option (EK 3). Es finden sich klare Hinweise, dass die Entwicklung der betroffenen Kinder von einem frühen epilepsiechirurgischen Eingriff profitiert.

5.7 Zusammenfassende Beurteilung aller Therapien

Für die Therapie der BNS-Epilepsie ist die Wirksamkeit von ACTH, Glucocorticoiden und Vigabatrin in mehreren Studien (EK1+) sehr wahrscheinlich nachgewiesen. ACTH und

ausreichend hochdosiertes Prednisolon haben einen vergleichbaren Wirkungsgrad. Die Hormontherapie scheint bessere Resultate zu erzielen als Vigabatrin. Die Kombination von Hormonen (ACTH oder Prednisolon) mit Vigabatrin wiederum scheint wirksamer zu sein als Hormontherapie alleine. Für Kinder mit TSC bleibt Vigabatrin Mittel der 1. Wahl (EK 1+). Für die anderen Substanzen (Sultiam, Benzodiazepine, Immunglobuline, Levetiracetam, Pyridoxin, Pyridoxalphosphat, Topiramat, Felbamat, Valproat, Zonisamid und ketogene Diät) ist eine Wirksamkeit in Studien mit kleinen Fallzahlen oder offenen Studien mitgeteilt worden. Bezüglich Tetrahydrocannabinol/Cannabidiol oder Everolimus bei TSC ist die Datenlage für eine Aussage bislang unzureichend. Epilepsiechirurgie ist eine Therapieoption, wenn Therapieresistenz vorliegt und verschiedene Untersuchungsverfahren auf einen resezierbaren Ursprungsherd hinweisen.

Die Einschätzung einer wahrscheinlich nachgewiesenen Wirkung 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 und Vagusnervstimulation wurden nicht bewertet. Gemäß den ILAE-Empfehlungen für die Behandlung von Säuglingsepilepsien (Bericht der Task Force der ILAE-Kommission für Pädiatrie von 2015, (Wilmschurst et al., 2015)) gehört eine prächirurgische Abklärung zur Identifizierung von potenziellen Kandidaten für die Epilepsiechirurgie zu den Standards der Versorgung in dieser Altersgruppe.

5.8 Finanzielle Auswirkungen

Die Kosten für die Tagesbehandlung in Deutschland liegt für Vigabatrin ca. bei 1,50-3,00 €, für Prednisolon bei 0,70-1,10 €, Depot-ACTH bei 23-35 €. Mit höheren finanziellen Auswirkungen einhergehend sind die stationäre Einleitung einer ketogenen Diät (ketogene Säuglingsnahrung) und die prächirurgische Abklärung im Falle einer chirurgischen Therapieoption.

5.9 Kontrollen

5.9.1 Verlaufskontrollen unter Therapie

In den ersten Wochen der Therapie wird ein wöchentlicher Kontakt (ggf. telefonisch) mit den Eltern, bzw. Bezugspersonen des Kindes empfohlen (Grinspan et al., 2020). Der

Therapieerfolg soll für die Medikamente der ersten Ordnung jeweils nach ca. 14 Tagen klinisch und elektroenzephalographisch (Wach- und Schlaf-EEG) evaluiert werden. Für Non-Responder sind die Kontrollen nach der 2. Therapiewoche individuell festzulegen. Für Responder werden regelmäßige Kontrollen unter Einschluss eines EEGs (möglichst Schlaf-EEG mit anschließender Wachphase) empfohlen. Die Dauer der Kontrollen hängt individuell von der Therapie, dem Verlauf der Epilepsie und der neurologischen Entwicklung des Kindes ab.

5.9.2 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:
 - Magenschutz in Betracht ziehen (Grinspan et al., 2020).
 - 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.
- Ausschleichen der ACTH-/Glucocorticoid-Dosis unter endokrinologischen Gesichtspunkten.

- 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., 2004; O'Callaghan et al., 2017).
- 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.
- Jeder Patient sollte sicherheitshalber für ca. 1 Jahr nach Behandlung eine ärztliche Bescheinigung erhalten, in der die durchgeführte ACTH oder Glucocorticoidtherapie aufgeführt ist und die Möglichkeit einer unzureichenden Stressantwort bei schweren Erkrankungen oder körperlichem Stress (Addison-Krise) erwähnt ist.

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 2,5-3 mg/m²/Tag erreicht ist, sollte eine Umstellung auf die Äquivalenzdosis 10-12 mg/m²/Tag Hydrocortison in 2-3 Einzeldosen erfolgen. Anschließend Reduktion um 2 mg/m²/Woche bis auf 50% der physiologischen Hydrocortisondosis (5-6mg/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 Glucocorticoidtherapie beobachtet werden und zu schweren Komplikationen (z. B. lebensbedrohlichen Hypoglykämien (Rushworth et al., 2018)) führen.

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

ACTH kann durch die negative Rückkopplung ebenfalls die Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenachse supprimieren, allerdings ist diese Suppression weniger gut vorhersehbar und dokumentiert als bei der Glucocorticoidtherapie. Vor Absetzen einer ACTH-Therapie sollte demnach ebenso eine Bestimmung der Morgen-Cortisolkonzentration im Serum und bei einer nicht ausreichenden Morgen-Cortisolkonzentration ein Ausschleichen über Hydrocortison nach dem oben genannten Schema erfolgen. In diesem Fall kann die intakte Stressreserve nur mittels eines CRH-Testes nachgewiesen werden. Die Beurteilungskriterien für diesen Test variieren in der Literatur aber erheblich und sind nicht explizit auf das Säuglingsalter bezogen. Bei Erwachsenen wird ein Cortisolanstieg um >200 nmol/l und ein ACTH-Anstieg um mindestens 50% als ausreichend angesehen.

5.4.3 Kontrollen unter Vigabatrin

Ob ophthalmologische Verlaufskontrollen aufgrund der Vigabatrin-Therapie empfohlen werden sollen, bleibt unklar. Kontrollen des Gesichtsfeldes sind bei Säuglingen und Kleinkindern nicht möglich. Elektroretinographische Untersuchungen (ERG) können in diesem Alter Hinweise für eine retinale Schädigung ergeben, erfordern jedoch eine Untersuchung in Sedierung. Ab dem kognitiven Alter von 8 Jahren kann bei kooperativen Patienten eine Kontrolle des Gesichtsfeldes empfohlen werden. Bei Kindern mit Entwicklungsstörungen und bei Kindern unter 8 Jahren sind die Kontrollen meist nicht durchführbar oder die Ergebnisse unzuverlässig. Pathologische Befunde müssen in jedem Fall überprüft werden. Generell gilt, dass Kinder mit BNS-Epilepsie

auch ohne Vigabatrin Risikopatienten bezüglich der Entwicklung von Sehstörungen sind, weshalb eine augenärztliche Anbindung in jedem Fall sinnvoll ist.

5.4.4 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, Psychologen oder Pädagogen erfolgen.

6. Empfehlungen zum Vorgehen und zur Therapie

6.1 Therapieziele

Evidenz	Empfehlung 1	Empfehlungsgrad
Hoch	Ziel der Therapie soll die rasche Anfallsfreiheit für BNS-Anfälle und das Sistieren der Hypsarrhythmie im Wach- und Schlaf-EEG als Voraussetzung für die bestmögliche Entwicklung des Kindes sein.	↑↑
Literatur: O'Callaghan et al., 2011, 2017, 2018 (EK 1+) und Tabelle 4 und 5		
Konsensstärke: >95%		

6.2 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. Ausnahmsweise ist der Beginn der Therapie auch ambulant durch einen erfahrenen Kinderepileptologen möglich.

Bei Beginn einer Glucocorticoid- oder ACTH-Behandlung ist eine fundierte Kenntnis der Nebenwirkungen erforderlich und die Kooperation mit einem Kinderendokrinologen und Kinderkardiologen sinnvoll. Therapierefraktäre Formen der BNS-Epilepsie sind möglichst einem neuropädiatrischen Zentrum mit breiten diagnostischen Möglichkeiten zuzuweisen.

Evidenz	Empfehlung 2	Empfehlungsgrad
Hoch	Bei Verdacht auf BNS-Epilepsie soll die EEG-Diagnostik innerhalb weniger Tage erfolgen.	↑↑
Literatur: O'Callaghan et al., 2011, 2017, 2018 (EK 1+) und Tabelle 4 und 5		
Konsensstärke: >95%		

Evidenz	Empfehlung 3	Empfehlungsgrad
Hoch	Bei gesicherter Diagnose soll umgehend eine rasch wirksame Therapie begonnen werden.	↑↑
Literatur: O'Callaghan et al., 2011, 2017, 2018 (EK 1+) und Tabelle 4 und 5		
Konsensstärke: >95%		

Kommentar zu Empfehlung 1, 2 und 3:

Jeweils starke Empfehlung ↑↑ auf Grund zahlreicher, zum Teil gut belegter Studien (EK 1+, EK 2+, EK 3), welche zeigen, dass eine rasche Diagnosestellung und die rasche Einleitung einer wirksamen Therapie für ein gutes Therapieergebnis (Ansprechen der Therapie, Epilepsie Outcome und kognitiver Outcome) erforderlich ist (Auvin et al., 2012; Cohen-Sadan et al., 2009; Glaze et al., 1988; Gordon, 1980; Ito et al., 2002; Kivity et al., 2004; Lerman und Kivity, 1982; Lombroso, 1983; O'Callaghan et al., 2018, 2011, 2017; Singer et al., 1980; Matsumoto et al., 1981; Widjaja et al., 2015). Dies gilt vor allem für Patienten mit idiopathisch/kryptogener BNS-Epilepsie, aber auch für symptomatische BNS-Epilepsien (Eisermann et al., 2003; Goh et al., 2005; O'Callaghan et al., 2018).

Nicht selten liegt bei der Erstkonsultation eine Video-Aufzeichnung der Anfälle durch die Eltern vor. Auch dann ist die Bestätigung der Diagnose mittels EEG-Aufzeichnung erforderlich, da nichtepileptische Ereignisse oder andere Anfallsformen eine BNS-Epilepsie imitieren können. Empfohlen wird ein Schlaf-EEG, ergänzt durch eine mehrminütige EEG-Aufzeichnung nach dem Aufwachen, in der nicht selten BNS-Anfälle registriert werden können. Das Vorliegen einer Hypsarrhythmie ist kein zwingendes Kriterium für die Diagnosestellung. Im Zweifelsfall empfiehlt sich eine längere Video-EEG Aufzeichnung mit dem Ziel, BNS-Anfälle aufzuzeichnen.

Evidenz	Empfehlung 4	Empfehlungsgrad
Schwach	Der Therapieerfolg sollte für die Medikamente der ersten Ordnung jeweils nach ca. 14 Tagen klinisch und elektroenzephalographisch (Wach- und Schlaf-EEG) evaluiert werden.	↑
Literatur: siehe Spalte „Zeit Beurteilung“ in den Tabellen		
Konsensstärke: >95%		

Kommentar zu Empfehlung 4:

Eine Überprüfung des Therapieerfolgs nach ca. 14 Tagen entspricht den primären Outcome Kriterien aktueller Therapiestudien zur Behandlung der BNS-Epilepsie. Es gibt aber keine Studien, die unterschiedliche Zeiträume verglichen haben. Die Empfehlung bei schwacher Evidenz begründet sich wie die Empfehlungen 1-3 in der Notwendigkeit eines raschen und anhaltenden Therapieerfolgs. Von einem ersten klinischen Therapieerfolg kann dann gesprochen werden, wenn 48 Stunden keine BNS-Anfälle mehr aufgetreten sind. Eine Reduktion der BNS-Anfälle kann nicht als ausreichender Therapieerfolg gewertet

werden. 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 subklinischen und diskreten klinischen 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.

Evidenz	Empfehlung 5	Empfehlungsgrad
Experten-konsens	Die Eltern sollen ausführlich über die Erkrankung, über Wirkungen und Nebenwirkungen der Medikamente sowie 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.	↑↑↑
	Die Einbindung einer Psychologin kann hilfreich sein, ebenso die Abgabe einer schriftlichen Information über die Erkrankung und die Therapie der BNS-Epilepsie. Es wird empfohlen, einen in der Epileptologie geschulten Sozialpädagogen/Sozialarbeiter hinzuzuziehen und die Möglichkeit zur Verordnung von Sozialmedizinischer Nachsorge zu prüfen.	↔
Keine spezifischen Studien zur BNS Epilepsie		
Konsensstärke: >95%		

Kommentar zu Empfehlung 5:

Bei fehlenden BNS-spezifischen Studien wird im Rahmen eines Expertenkonsenses eine „starke“ und eine „kann“ Empfehlung ausgesprochen. Die Information der Eltern über die Erkrankung und über Nebenwirkungen der Medikamente sowie die Information über Unterstützungsmöglichkeiten gehört zu den zentralen Aufgaben des Arztes. Eltern von betroffenen Kindern sind erfahrungsgemäß in einer emotionalen und psychischen Ausnahmesituation und 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.

Da die Diagnosemitteilung nicht selten mit einer erheblichen psychischen Belastung der Eltern einhergeht, kann das Angebot einer psychologischen Begleitung hilfreich sein. Auch 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. Die Abgabe einer schriftlichen Information zur BNS-Epilepsie (z. B. Patientenleitlinie) sowie die Aushändigung von Befundkopien ist eine weitere Möglichkeit, Eltern über die Erkrankung ihres Kindes zu informieren.

6.3 Empfehlung Medikamente

Evidenz	Empfehlung 6	Empfehlungsgrad
Hoch	Kinder mit einer BNS-Epilepsie sollen primär mit Hormonen (ACTH oder Prednisolon) oder mit einer Kombination von Hormonen mit Vigabatrin behandelt werden.	↑↑
Literatur: Go et al., 2012; Hancock et al., 2013; Lux et al., 2004a, 2005a; O'Callaghan et al., 2017, 2018; sowie Tabellen 1-3		
Konsensstärke: >75%		

Kommentar zu Empfehlung 6:

Zur Datenlage (body of evidence) siehe Kapitel 5.1, 5.2, 5.3

Es liegen ausreichend hochwertige Studien vor, welche die Wirksamkeit von Hormonen (ACTH, Prednisolon und andere Glucocorticoide) und der Kombination von Hormonen und Vigabatrin belegen (Lux et al., 2004a, 2005a; O'Callaghan et al., 2017, 2018; sowie Tabellen 1-3 und 7-10). Für ACTH und Prednisolon wird diese Sichtweise auch in einem Cochrane Review (Hancock et al., 2013) vertreten und für ACTH in der 2012 aktualisierten amerikanischen Guideline zur Behandlung der BNS-Epilepsie (Go et al., 2012).

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.

Glucocorticoide: *Am besten untersucht ist Prednisolon in Dosierungen von 40-60 mg/Tag (entsprechend etwa 7,5 mg/kg/Tag). Neben Prednisolon konnten auch andere Glucocorticoide mit unterschiedlichen Dosierungen und Schemata eine Wirkung bei der BNS-Epilepsie erzielen (siehe Tabelle 7a und b). Niedrigere Dosen von Prednison sind wahrscheinlich weniger wirksam als höhere Dosen von Prednisolon (Lux et al., 2004). Die Behandlungsdauer mit Glucocorticoiden betrug in den Studien 4 bis 16 Wochen. Bei kurzer Behandlungsdauer (4 Wochen) ist die Rezidivrate möglicherweise etwas höher als bei längerer Dauer.*

Bei Non-Respondern (nach 2 Wochen) auf Hormontherapie empfiehlt sich ein Wechsel auf ein anderes Therapieschema. Dabei entfällt das therapeutische, nicht aber das endokrinologische Ausschleichen (siehe 5.9.2).

Kombination von Vigabatrin mit ACTH oder Prednisolon: *Grundlage für die Empfehlung sind die Resultate der ICISS-Studie (O'Callaghan et al., 2017, 2018)(beide EK 1+). In dieser Studie zeigte die Kombination von Vigabatrin mit ACTH oder Prednisolon nach 2 Wochen signifikant bessere Resultate als die Monotherapie mit ACTH oder Prednisolon. Allerdings konnte dieser Unterschied in der Nachuntersuchung im Alter von 18 Monaten nicht mehr festgestellt werden. Dies war gemäß der Autoren möglicherweise darauf zurückzuführen, dass Non-Responder der Hormon-Monotherapie nach 2 Wochen zusätzlich Vigabatrin erhielten und damit faktisch auf eine Kombinationstherapie umgestellt wurden (O'Callaghan et al., 2018). Erwähnenswert sind aber auch Berichte (EK 3) über Nebenwirkungen der Kombinationstherapie (Bewegungsstörungen, Enzephalopathie und Dysautonomie) insbesondere bei Kindern mit Trisomie 21 (Bhalla and Skjei, 2020). Bis zum Vorliegen weiterer Daten erscheint deshalb eine gewisse Vorsicht bei der Anwendung der Kombinationstherapie bei Kindern mit Trisomie 21 angebracht (Bhalla and Skjei, 2020).*

Evidenz	Empfehlung 7	Empfehlungsgrad
Hoch	Kinder mit Tuberöse Sklerose Komplex und Kinder, bei denen Gründe vorliegen, die gegen eine Hormontherapie sprechen, sollen primär mit Vigabatrin behandelt werden	↑↑
Literatur: Chiron et al., 1997; Hancock and Osborne, 1999; sowie Tabellen 8-11		
Konsensstärke: >95%		

Kommentar zu Empfehlung 7:

Zur Datenlage (body of evidence) siehe Kapitel 5.3.2.

Tuberöse Sklerose Komplex ist eine häufige Ursache der BNS-Epilepsie (1-33%, im Durchschnitt 11%) (Frost and Hrachovy, 2003). In allen Studien konnte eine gute Wirkung von Vigabatrin bei BNS-Epilepsie im Zusammenhang mit Tuberöse Sklerose Komplex aufgezeigt werden.

Vigabatrin ist neben ACTH/Glucocorticoiden eine Therapieoption 1. Wahl. Die Wirksamkeit von Vigabatrin wurde in mehreren EK 1 Studien (Elterman et al., 2001; Lux et al., 2004, 2005; Vigeveno and Cilio, 1997) nachgewiesen. Zwei EK 1 Studien (Lux et al., 2004, 2005; Vigeveno and Cilio, 1997) zeigen aber auch, dass die Hormontherapie (ACTH oder Prednisolon) im Vergleich zu Vigabatrin in der Wirksamkeit überlegen ist. Auch die amerikanische Guideline zur Behandlung der BNS-Epilepsie erwähnt eine Überlegenheit von ACTH gegenüber Vigabatrin (Go et al., 2012).

In den meisten Studien wird Vigabatrin in Dosen von 75-150 mg/kg verabreicht. Meist erfolgt die initiale Einstellung in 1 bis 2 Schritten auf 75-100 mg/kg und nach einer Woche eine Anhebung auf 100-150 mg/kg, wenn der Therapieerfolg ausbleibt. Bei Nicht- oder unzureichendem Ansprechen sollte Vigabatrin wegen der potentiellen Gefahr von späteren Gesichtsfeldeinschränkungen rasch wieder abgesetzt werden. Aus dem gleichen Grund sollte die Behandlung mit Vigabatrin bei unkompliziertem Verlauf möglichst nach 6 Monaten abgeschlossen sein.

Evidenz	Empfehlung 8	Empfehlungsgrad
Hoch	<p>Folgende Therapieschemata sind wirksam und sollten angewendet werden:</p> <ul style="list-style-type: none"> ➤ Prednisolon 40-60 mg/Tag per os: Dauer jeweils 2 Wochen + 2 Wochen schrittweise Beendigung <i>oder</i> ➤ Depot ACTH (Tetracosactide): 40-60 IE i. m. für 2 Wochen, jeweils alle 2 Tage + 2 Wochen schrittweise Beendigung über Prednisolon per os <i>oder</i> ➤ Vigabatrin 100-150 mg/kg/Tag: 3 Monate + 1 Monat schrittweise Beendigung 	↑
<p>Literatur:</p> <p><u>Prednisolon-Schema:</u> (EK 1+): Lux et al., 2004a, 2005a; O’Callaghan et al., 2017, 2018; Wanigasinghe et al., 2015, 2017; Yi et al., 2019</p> <p><u>ACTH Depot-Schema:</u> (EK 1+): Lux et al., 2004a, 2005a; O’Callaghan et al., 2017, 2018; Wanigasinghe et al., 2015, 2017</p> <p><u>Vigabatrin-Schema:</u> (EK 1+): Lux et al., 2004a, 2005a; O’Callaghan et al., 2017, 2018; Vigeveno and Cilio, 1997; Wanigasinghe et al., 2015, 2017, sowie EK 2 und EK 3 in Tabelle 8-11</p>		
Konsensstärke: >95%		

Kommentar zu Empfehlung 8:

Bei hoher Evidenz wird nur eine „sollte“ Empfehlung ausgesprochen, da auch andere Behandlungsschemata für ACTH, Glucocorticoide und Vigabatrin wirksam sind. Die beschriebene kurze Behandlungsdauer hat gegenüber einer längeren Therapiedauer den Vorteil geringerer Nebenwirkungen. Grundsätzlich wird ein genaues Studium der jeweiligen Therapieregime vor ihrer Anwendung empfohlen.

Evidenz	Empfehlung 9	Empfehlungsgrad
Schwach	Wenn Medikamente der ersten Wahl keine Wirkung zeigen, sollen andere Therapieoptionen wie zum Beispiel ketogene Diät, Sultiam, Topiramat, Valproat, Zonisamid oder Benzodiazepine eingesetzt werden.	↑↑
Literatur: EK 1-, EK 2 und EK 3 (Tabelle 14-20)		
Konsensstärke: >75%		

Zur Datenlage (body of evidence) siehe Kapitel 5.4, 5.5

Kommentar zu Empfehlung 9. In Anbetracht der ungünstigen Prognose einer therapierefraktären BNS-Epilepsie wurde bei schwacher Evidenz eine starke Empfehlung ausgesprochen. Alle beispielhaft aufgeführten Therapien zeigten bei einem Teil der Kinder mit BNS-Epilepsie eine Wirkung, weshalb diese bei Therapieresistenz gegenüber ACTH, Glucocorticoiden und Vigabatrin eine weitere Behandlungsoption darstellen.

Evidenz	Empfehlung 10	Empfehlungsgrad
Schwach	Bei Kindern, die nicht auf eine medikamentöse Therapie der ersten Wahl ansprechen, sollte früh die Möglichkeit eines epilepsiechirurgischen Vorgehens, insbesondere bei sichtbaren fokalen ZNS-Läsionen, geprüft werden.	↑
Literatur: zahlreiche EK 3 Studien (siehe Kapitel 5.6. der Langfassung)		
Konsensstärke: >95%		

Zur Datenlage (body of evidence) siehe Kapitel 5.6

Kommentar zu Empfehlung 10:

Die vorliegenden Daten sprechen für eine bessere Entwicklung der operierten Kinder im Vergleich zu nicht operierten Kindern in anderen publizierten Studien (Asarnow et al., 2008; Jonas et al., 2005). Hierbei fiel die Entwicklung umso besser aus, je höher der präoperative Entwicklungsstand und je kürzer das Intervall zwischen Epilepsiebeginn und Operation war. Bei Non-Respondern sollte deshalb die Möglichkeit eines epilepsiechirurgischen Vorgehens früh evaluiert werden, insbesondere bei sichtbaren fokalen ZNS-Läsionen. Voraussetzungen für einen epilepsiechirurgischen Eingriff bei BNS-Epilepsie sind:

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

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

- *Fokale Anfälle vor und während der BNS-Epilepsie.*
- *Fokale strukturelle Veränderungen in CT oder 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.

Evidenz	Empfehlung 11	Empfehlungsgrad
Experten-konsens	Therapieansätze, deren Wirksamkeit nicht in einer prospektiv randomisierten Studie nachgewiesen wurde, werden als methodisch nicht ausreichend geprüft angesehen und sollten keine primäre Therapieoption sein. Die Anwendung solcher Therapieansätze sollte in größerem Umfang nur im Rahmen kontrollierter, randomisierter Studien (RCT) erfolgen.	↑↑
Keine Studien		
Konsensstärke: >95%		

Kommentar zu Empfehlung 11

Die Evidenz für diese Empfehlung liegt indirekt im Vorhandensein zahlreicher EK 1 Studien mit rasch wirksamen Medikamenten. Der Expertenkonsens vertritt deshalb die Meinung, dass ein „Probieren“ mit nicht geprüften Therapien als initiale Maßnahme nicht zu rechtfertigen ist. Ungeprüfte Therapieansätze sind nur im Rahmen qualitativ akzeptabler Studien anzuwenden. Bei therapierefraktärer BNS-Epilepsie besteht aber weiterhin die Möglichkeit einer Behandlung im Rahmen eines individuellen Heilversuchs nach sorgfältiger Aufklärung der Sorgeberechtigten.

7. Offene Fragen und zukünftige Entwicklungen

Ungeklärt sind unverändert 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 nicht abschließend beurteilt werden.

Mit Unsicherheit behaftet bleibt die Anwendung von Vigabatrin. Die gravierenden Folgen einer persistierenden BNS-Epilepsie und die prompte Wirksamkeit von Vigabatrin relativieren mögliche Nebenwirkungen in Form konzentrischer Gesichtsfeldeinschränkungen.

Vorerst offen bleibt die Frage, ob die Kombination von Hormontherapie und Vigabatrin für die Patienten einen Vorteil bringt. Erste Resultate (O'Callaghan et al., 2017) sprachen für ein verbessertes Ansprechen, im Langzeitverlauf (O'Callaghan et al., 2018) aber konnten die Vorteile nicht betätigt werden. Darüber hinaus gibt es erste Hinweise, dass die Kombination von Hormonen und Vigabatrin möglicherweise Nebenwirkungen hervorruft (Bhalla and Skjei, 2020; Dill et al., 2013; Fong et al., 2013; Hussain et al., 2017). Ob dies mittel- oder langfristig zu einer Neubewertung der Kombinationstherapie führt, bleibt ebenfalls offen.

Eine weitere zukünftige Herausforderung wird sein, Therapieoptionen unter Berücksichtigung der Ätiologie der BNS-Epilepsie (z. B. genetische und metabolische) zu untersuchen und zu entwickeln.

8. Gültigkeitsdauer und Aktualisierungsverfahren

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. Kommentare und Hinweise für den Aktualisierungsprozess sind ausdrücklich erwünscht und können an das Leitliniensekretariat gesendet werden. Verantwortlich für die Einleitung des Aktualisierungsverfahrens sowie Ansprechpartner für die Leitlinie im Rahmen der zukünftigen Aktualisierungen ist die Leitlinienbeauftragte der Gesellschaft für Neuropädiatrie zusammen mit dem aktuellen Koordinator.

8.1 Kontaktdaten des Leitliniensekretariats der Gesellschaft für Neuropädiatrie:

Frau Prof. Dr. med. Regina Trollmann

Abteilungsleiterin Neuropädiatrie und Leiterin des Sozialpädiatrischen Zentrums