

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

Kurzfassung

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-neuropaediatrie.org

Internet: www.gesellschaft-fuer-neuropaediatrie.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, Topiramate, 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	5
1.1 ZIELSETZUNG UND FRAGESTELLUNG	5
1.2 VERSORGUNGSBEREICH	6
1.3 PATIENTENZIELGRUPPE	6
1.4 ADRESSATEN	6
1.5 WEITERE DOKUMENTE ZU DIESER LEITLINIE	6
2. INFORMATIONEN ZUR LEITLINIE	7
2.1 ZUSAMMENSETZUNG DER LEITLINIENGRUPPE	7
2.1.1 FEDERFÜHRENDER UND KOORDINIERENDER AUTOR	7
2.1.2 LEITLINIENAUTOREN	7
2.1.3 DELEGIERTE DER FACHGESELLSCHAFTEN UND VERBÄNDE	7
2.1.4 METHODISCHE BEGLEITUNG	8
2.2 METHODISCHE GRUNDLAGEN	8
2.2.1 LITERATURSUCHE	8
2.2.2 EVIDENZ UND EMPFEHLUNGSGRAD	8
2.2.3 KONSENSUSVERFAHREN	10
2.2.4 IMPLEMENTIERUNG	11
3. REDAKTIONELLE UNABHÄNGIGKEIT	11
3.1 FINANZIERUNG	11
3.2 DARLEGUNGEN VON INTERESSEN UND UMGANG MIT INTERESSENKONFLIKTEN	11
4. DEFINITIONEN	16
5. THERAPIEN: ZUSAMMENFASSUNG UND WERTUNG	17
5.1 ACTH	17
5.2 GLUCOCORTICOIDE	19
5.3 VIGABATRIN	19
5.4 SONSTIGE MEDIKAMENTE	21
5.5 KETOGENE ERNÄHRUNGSTHERAPIEN	21
5.6 EPILEPSIECHIRURGIE UND VAGUSNERVSTIMULATION	22
5.7 ZUSAMMENFASSENDE BEURTEILUNG ALLER THERAPIEN	22
5.8 FINANZIELLE AUSWIRKUNGEN	23
5.9 KONTROLLEN	23
5.9.1 VERLAUFSKONTROLLEN UNTER THERAPIE	23

5.9.2 KONTROLLEN UND MAßNAHMEN UNTER ACTH UND GLUCOCORTICOIDEN	23
5.4.3 KONTROLLEN UNTER VIGABATRIN	26
5.4.4 ENTWICKLUNGSKONTROLLE	26
6. EMPFEHLUNGEN ZUM VORGEHEN UND ZUR THERAPIE	27
6.1 THERAPIEZIELE	27
6.2 THERAPIEEINLEITUNG UND BETREUUNG	27
6.3 EMPFEHLUNG MEDIKAMENTE	30
7. OFFENE FRAGEN UND ZUKÜNFTIGE ENTWICKLUNGEN	35
8. GÜLTIGKEITSDAUER UND AKTUALISIERUNGSVERFAHREN	36
8.1 KONTAKTDATEN DES LEITLINIENSEKRETARIATS DER GESELLSCHAFT FÜR NEUROPÄDIATRIE:	37
9. ABKÜRZUNGEN	37
10. SCHLÜSSELWÖRTER UND KEYWORDS	37
11. LITERATURVERZEICHNIS	37

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

- Langfassung 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 Kurlermann (GNP) (seit 2006)
- PD Dr. med. Dr. sc. Georgia Ramantani (GNP) (seit 2020)
- Prof. Dr. med. Dietz Rating (GNP) (2006-2014)
- Dr. med. Daniel Tibusek (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 in früheren Versionen, 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-neuropaediatric.org>).
- Veröffentlichung einer Patientenleitlinie über die AWMF (www.awmf.org) und auf der Website der Gesellschaft für Neuropädiatrie (<https://gesellschaft-fuer-neuropaediatric.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. Borusiak	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 s 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	Mandatsträgerin LL päd. Epilepsie- chirurgie. Klin. Tätigkeit: Epilepsiechir.	Kein thematischer Bezug zur LL (bez. Ad board)
Prof. Schmitt	Autor Koordinator	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 unbekanntem 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: Zusammenfassung und Wertung

5.1 ACTH

- 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 bez. 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

- 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

- 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.
- 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.

Gesichtsfeldeinschränkungen

- 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.

5.4 Sonstige Medikamente

Die Studien und Fallserien zu **Sultiam, Benzodiazepinen, Immunglobulinen, Levetiracetam, Topiramate, Felbamate, 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

- 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

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, Topiramamat, 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, (Wilmshurst 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	<p>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.</p> <p>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.</p>	<p>↑↑↑</p> <p>↔</p>
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 Langfassung der Leitlinie 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 Langfassung der Leitlinie 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; Vigevano and Cilio, 1997) nachgewiesen. Zwei EK 1 Studien (Lux et al., 2004, 2005; Vigevano 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; Vigevano 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, Topiramate, 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 Langfassung der Leitlinie 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 Langfassung der Leitlinie 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
Expertenkonsens	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

Universitätsklinikum Erlangen, Kinder- und Jugendklinik

Loschgestraße 15

91054 Erlangen

Telefon: 09131 85-33753, Faxnummer: 09131 85-33788

E-Mail: regina.trollmann@uk-erlangen.de

9. Abkürzungen

ACTH	Adrenocorticotropes Hormon
BNS	Blitz-Nick-Salaam
DWI	diffusion weighted imaging
EEG	Elektroenzephalographie
EK	Evidenzklasse
ILAE	International League Against Epilepsy
i.v.	intravenös
KET	ketogene Ernährungstherapien
kKD	klassische ketogene Diäten
mg/kg	mg pro kg Körpergewicht pro Tag
mg/m ²	mg pro m ² Körperoberfläche pro Tag
MRT	Magnetresonanztomographie
RCT	randomised controlled trial, randomisierte kontrollierte Studie
TSC	Tuberöse Sklerose Komplex
VNS	Vagusnervstimulati

10. Schlüsselwörter und Keywords

Deutsch: BNS-Epilepsie, West-Syndrom, Hypsarrhythmie, Adrenocorticotropes Hormon, Prednisolon, Glucocorticoide, Vigabatrin

Englisch: Infantile spasms, epileptic spasms, West syndrome, hypsarrhythmia, prednisolone, glucocorticoids, adrenocorticotropic hormone, vigabatrin

11. Literaturverzeichnis

Siehe Langfassung der Leitlinie Therapie der BNS-Epilepsie (West-Syndrom)

Version	3.0
Erstveröffentlichung:	03/2009
Überarbeitung von:	02/2021
Nächste Überprüfung geplant:	02/2026

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

Autorisiert für elektronische Publikation: AWMF online