

Kriterien zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

und

Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V

Vorgang: 2019-B-155-z Vigabatrin

Stand: August 2019

I. Zweckmäßige Vergleichstherapie: Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 Verfo G-BA

Vigabatrin (2019-B-155-z) Zur Behandlung des West-Syndroms

Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 Verfo

Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.

Siehe Übersicht „II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet“.

Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.

„nicht angezeigt“

Beschlüsse/Bewertungen/Empfehlungen des Gemeinsamen Bundesausschusses zu im Anwendungsgebiet zugelassenen Arzneimitteln/nicht-medikamentösen Behandlungen

Es liegen keine Beschlüsse vor.

Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.

Siehe systematische Literaturrecherche

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Wirkstoff ATC-Code Handelsname	Anwendungsgebiet (Text aus Fachinformation)
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Vigabatrin N03AG04 Kigabeq [®]	Zugelassenes Anwendungsgebiet: Kinder im Alter ab 1 Monat bis unter 7 Jahre zur Behandlung als Monotherapie von infantilen Spasmen (West-Syndrom)
Hypophysenvorderlappenhormone und Analoga – ACTH	
Tetracosactidhexa acetat H01AA02 Synacthen-Depot [®] und Synacthen [®]	Synacthen-Depot [®] West-Syndrom Aus FI 4.2: Dosierungen für Säuglinge ab 1 Monat Synacthen [®] Therapeutisch beim West-Syndrom anstelle von Synacthen Depot 1 mg, wenn die i.v. Gabe einer i.m.Injektion vorzuziehen ist.
Glukokortikoide	
Prednison H02AB07 z.B. Cutason [®] 5, 20 und 50 mg Tabletten	Neurologie (DS: a) – BNS-Krämpfe Aus FI 4.2: Dosierungsempfehlungen für Kinder
Prednisolon H02AB06 z.B. Dermosolon [®] 5, 10 und 20 mg Tabletten	Neurologie (DS a) Myasthenia gravis (Mittel der 1. Wahl ist Azathioprin), chronisches Guillain-Barré-Syndrom, Tolosa-Hunt-Syndrom, Polyneuropathie bei monoklonaler Gammopathie, Multiple Sklerose (zum oralen Ausschleichen nach hochdosierter parenteraler Glukokortikoidgabe im Rahmen eines akuten Schubes), BNS-Krämpfe . Aus FI 4.2: Dosierungsempfehlungen für Kinder
Natrium(methylpre dnisolon-21- succinat)	Neurologie (DS: 3, 6): Myasthenia gravis (Mittel der 1. Wahl ist Azathioprin), chronisches Guillain-Barré-Syndrom, Tolosa-Hunt-Syndrom, Polyneuropathie bei monoklonaler Gammopathie, BNS-Krämpfe

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

H02AB04 z.B. Metypred® 125, 250 mg und forte 1000 mg GALEN	kurzfristige Behandlung von akuten Schüben bei Multipler Sklerose. Metypred kann die Schubdauer verkürzen, hat jedoch keinen Einfluss auf die Schubrate oder auf die Behinderungsprogression Aus FI 4.2: Bei Kindern sollte die Behandlung in möglichst niedriger Dosierung erfolgen. In besonderen Fällen (z.B. BNS-Krämpfe), kann von dieser Empfehlung abgewichen werden.
--	--

Hypnotika und Sedativa, Benzodiazepin-Derivate

Clonazepam N03AE01 z.B. Antelesin 0,5 und 2 mg	Generalisierte Epilepsien vom Typ des Petit Mal, insbesondere bei Säuglingen, Kindern und Jugendlichen (z. B. West Syndrom , Lennox-Gastaut Syndrom) sowie bei Absence-Epilepsien und anderen myoklonischen Syndromen, wenn andere Antiepileptika nicht anwendbar sind oder alleine nicht ausreichen.
Nitrazepam N05CD02 z.B. Nitrazepam- neuraxpharm 5 und 10 mg Tabletten	<ul style="list-style-type: none">– Behandlung von BNS-Krämpfen (West-Syndrom) des Säuglings und Kleinkindes. Aus FI 4.2: Bei BNS-Krämpfen Säuglinge und Kleinkinder erhalten als Tagesdosis 2,5 - 5 mg Nitrazepam in einer Einzelgabe mit etwas Flüssigkeit (z. B. ½ Glas Wasser)

Quellen: AMIS-Datenbank, Fachinformationen (Stand Juli 2019)

Abteilung Fachberatung Medizin

Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V

Vorgang: 2019-B-155z (Vigabatrin)

Auftrag von: Abt. AM
Bearbeitet von: Abt. FB Med
Datum: 16. Juli 2019

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	3
1 Indikation	4
2 Systematische Recherche.....	4
3 Ergebnisse.....	5
3.1 G-BA Beschlüsse/IQWiG Berichte	5
3.2 Cochrane Reviews	5
3.3 Systematische Reviews.....	5
3.4 Leitlinien.....	7
4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie	17
Referenzen	19

Abkürzungsverzeichnis

AEDs	anti-epileptic drugs
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GIN	Guidelines International Network
GoR	Grade of Recommendations
HR	Hazard Ratio
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
IS	infantile spasms
KD	ketogenic diet
KI	Konfidenzintervall
LoE	Level of Evidence
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
OR	Odds Ratio
RR	Relatives Risiko
SIGN	Scottish Intercollegiate Guidelines Network
TRIP	Turn Research into Practice Database
WHO	World Health Organization

1 Indikation

Kinder im Alter ab 1 Monat bis unter 7 Jahre zur Behandlung als Monotherapie von infantilen Spasmen (West-Syndrom).

2 Systematische Recherche

Es wurde eine systematische Literaturrecherche nach systematischen Reviews, Meta-Analysen und evidenzbasierten systematischen Leitlinien zur Indikation infantile Spasmen (West-Syndrom) durchgeführt. Der Suchzeitraum wurde auf die letzten 5 Jahre eingeschränkt und die Recherche am 11.07.2019 abgeschlossen. Die Suche erfolgte in den aufgeführten Datenbanken bzw. Internetseiten folgender Organisationen: The Cochrane Library (Cochrane Database of Systematic Reviews), MEDLINE (PubMed), AWMF, G-BA, GIN, NICE, TRIP, SIGN, WHO. Ergänzend erfolgte eine freie Internetsuche nach aktuellen deutschen und europäischen Leitlinien. Die detaillierte Darstellung der Suchstrategie ist am Ende der Synopse aufgeführt.

Die Recherche ergab 181 Quellen, die anschließend in einem zweistufigen Screening-Verfahren nach Themenrelevanz und methodischer Qualität gesichtet wurden. Zudem wurde eine Sprachrestriktion auf deutsche und englische Quellen vorgenommen. Insgesamt ergab dies 4 Quellen, die in die synoptische Evidenz-Übersicht aufgenommen wurden.

3 Ergebnisse

3.1 G-BA Beschlüsse/IQWiG Berichte

Es wurden keine relevanten G-BA Beschlüsse/IQWiG Berichte identifiziert.

3.2 Cochrane Reviews

Es wurden keine relevanten Cochrane reviews identifiziert.

3.3 Systematische Reviews

Prezioso G et al., 2018 [3].

Efficacy of ketogenic diet for infantile spasms: A systematic review.

Fragestellung

In this systematic review, we focus on the efficacy of the KD as adjunctive therapy for IS patients.

Methodik

Population:

- Patients with infantile spasms (IS)

Intervention:

- ketogenic diet (KD)

Komparator:

- Siehe Ergebnisteil

Endpunkte:

- Primary outcome: overall seizure reduction of greater than 50% after a 1-to 6-month follow-up period
- Secondary outcomes: rate of seizure-free patients after at baseline and after 1-,3-,and 6-month follow-up period; (ii) the effect of gender, etiology of IS, age at onset of spasms, age at start of KD on a complete response to KD; (iii) rate of seizure-free patients after 12 and 24 months of follow-up.

Recherche/Suchzeitraum:

- In February 2017, a computer search was performed using Medline (PubMed version), EMBASE (Ovid) database, the Cochrane Library, and the National Institutes of Health clinical trial registry.

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane Collaboration's Tool

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- 13 studies (341 patients) were included in the final analysis: four prospective and nine retrospective studies.

Charakteristika der Population:

- The rate of males vs females and UE vs SGM etiology was not uniformly reported. Among the eight studies reporting gender distribution data, 143 of 249 patients (57.4%) were males; among the 10 studies reporting etiology data, 105 of 290 patients (36.2%) presented with UE spasms and 185 patients (63.8%) had SGM spasms.
- The mean age at IS onset was stated only in four studies with an overall range of 0-14 months.
- Most of the studies selected patients with refractory IS, that is, after inadequate response to ≥ 2 anti-epileptic drugs (AEDs).
- Diet duration was not uniformly reported

Qualität der Studien:

- Whereas the review did not include RCTs, but only lower quality evidence studies, the “risk of bias” assessment was not performed.

Studienergebnisse:

- A median rate of 64.7% of patients experienced a spasm reduction $>50\%$ (IQR: 38.94%).
- The median spasm-free rate was 34.61% (IQR: 37.94%).
- IS of unknown etiology seemed to have an increased probability of achieving freedom from seizures (RR: 1.72, 95%CI: 1.18-2.53).
- Long-time follow-up data revealed a median seizure-free rate of 9.54% (IQR: 18.23%).

Anmerkung/Fazit der Autoren

Although the literature is still lacking in high-quality studies, which could provide a stronger level evidence, our findings suggest a potential benefit of KD for drug-resistant IS patients.

Kommentare zum Review

- no RCT included

3.4 Leitlinien

NICE, 2012 [2].

National Institute for Health and Care Excellence (NICE)

Epilepsies: diagnosis and management (last updated: April 2018)

Leitlinienorganisation/Fragestellung

Recommendations for the diagnosis and management of the epilepsies in adults and children in primary and secondary care.

Methodik

Grundlage der Leitlinie

- Repräsentatives Gremium;
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt;
- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz;
- Formale Konsensusprozesse und externes Begutachtungsverfahren dargelegt;
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist explizit dargestellt;
- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität gesichert.

LoE/GoR

- Anwendung von GRADE - GoR schlagen sich in den Formulierungen wider "“To avoid giving the impression that higher grade recommendations are of higher priority for implementation, NICE no longer assigns grades to recommendations.“ Interventionen werden mittels GRADE-Methodik bewertet und in SoF-Tabellen dargestellt.

Recommendations

10.9 Infantile Spasms (West syndrome)

- First-line treatment in infants with infantile spasms
 - Discuss with, or refer to, a tertiary paediatric epilepsy specialist when an infant presents with infantile spasms. [new 2012]
Quality of evidence: There was no evidence sought for this recommendation. The recommendation was based on GDG expertise.
 - Offer a steroid (prednisolone or tetracosactide) or vigabatrin as first-line treatment to infants with infantile spasms that are not due to tuberous sclerosis. Carefully consider the risk–benefit ratio when using vigabatrin or steroids. [new 2012]
Quality of evidence: Overall number and quality of studies was limited. There was heterogeneity of cause of infantile spasms, dosage of interventions, and duration of the treatment and follow-up. All of the studies were of limited power and do not exclude the possibility of significant differences between the treatments.
 - Offer vigabatrin as first-line treatment to infants with infantile spasms due to tuberous sclerosis. If vigabatrin is ineffective, offer a steroid (prednisolone or tetracosactide). Carefully consider the risk–benefit ratio when using vigabatrin or steroids. [new 2012]

Quality of evidence: Overall number and quality of studies was limited. Heterogeneity of cause, dosage of interventions, and duration of the treatment and follow-up. All of the studies were of limited power and do not exclude the possibility of significant differences between the treatments.

Wilmshurst JM et al., 2015 [4].

International League Against Epilepsy (ILAE)

Summary of recommendations for the management of infantile seizures: Task Force Report for the ILAE Commission of Pediatrics.

Leitlinienorganisation/Fragestellung

to recommend a logical, viable approach to the standard and optimal management of the infant with seizures, wherever possible according to evidence-based data.

Methodik

Grundlage der Leitlinie

- Repräsentatives Gremium;
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt;
- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz;
- Formale Konsensusprozesse und externes Begutachtungsverfahren dargelegt;
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist explizit dargestellt;
- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität gesichert.

LoE/GoR

Table 1. Definitions used to grade the quality of the evidence for the proposed recommendations ¹⁻³			
Evidence tool used			
AAN practice parameters	Quality of the research	Class 1	A statistical, population-based sample of patients studied at a uniform point in time (usually early) during the course of the condition. All patients undergo the intervention of interest. The outcome, if not objective, is determined in an evaluation that is masked to the patients' clinical presentations
		Class 2	A statistical, nonreferral-clinic-based sample of patients studied at a uniform point in time (usually early) during the course of the condition. Most (>80%) patients undergo the intervention of interest. The outcome, if not objective, is determined in an evaluation that is masked to the patients' clinical presentations
		Class 3	A selected, referral-clinic-based sample of patients studied during the course of the condition. Some patients undergo the intervention of interest. The outcome, if not objective, is determined in an evaluation by someone other than the treating physician
		Class 4	Expert opinion, case reports, or any study not meeting criteria for class I-III
AAN practice parameters	Strength of the practice recommendation based on the reviewed literature	Level A	Established as effective, ineffective, or harmful, or as useful/predictive or not useful/predictive
		Level B	Probably effective, ineffective, or harmful, or as useful/predictive or not useful/predictive
		Level C	Possibly effective, ineffective, or harmful, or as useful/predictive or not useful/predictive
		Level U	Data are inadequate or conflicting; treatment, test or predictor unproven
GRADE	Grade of the recommendation	1A	Strong recommendation/high-quality evidence
		1B	Strong recommendation/moderate quality evidence
		1C	Strong recommendation/low or very low quality evidence
		2A	Weak recommendation/high quality evidence
		2B	Weak recommendation/moderate quality evidence
		2C	Weak recommendation/low or very low quality evidence
Committee consensus	Expert opinion		Group consensus in the setting where the AAN and GRADE assessments failed to provide an adequate level of evidence to direct intervention

Recommendations

(...) West syndrome is characterized by an electroclinical triad of (1) epileptic spasms, (2) hypsarrhythmia on EEG study, and (3) developmental stagnation or regression. The incidence is estimated to be around 2–3 per 10,000 live births. (...)

Epilepsy type	AED therapy	Recommendation Seizures	Strength Efficacy	AAN recommendations A, B, C, U
Focal seizures	Levetiracetam	Effective	Strong	A
	Topiramate	Ineffective	Strong	A
	Lamotrigine	Ineffective	Strong	A
	Gabapentin	Ineffective	Strong	A
	Oxcarbazepine	Ineffective	Strong	A
	Felbamate	No data		U
	Tiagabine	No data		U
Generalized seizures	Zonisamide	No data		U
	Levetiracetam	Possibly effective	Weak	C
	Valproate	Possibly effective	Weak	C
	Lamotrigine	Possibly effective	Weak	C
	Topiramate	Possibly effective	Weak	C
	Clobazam	Possibly effective	Weak	C
	Epileptic spasms	Low dose ACTH	Probably effective	Strong
High dose ACTH		Probably effective	Strong	B
Prednisone		Possibly effective	Weak	C
Vigabatrin		Possibly effective	Weak except tuberous sclerosis complex	C
Benign infantile convulsions	Carbamazepine	Possibly effective	Weak	C
	Phenobarbital	Possibly effective	Weak	C
	Valproate	Possibly effective	Weak	C
Dravet syndrome	Stiripentol ^d	Effective	Strong	A
	Topiramate	Possibly effective	Weak	C
	Zonisamide	Possibly effective	Weak	C
	Valproate	Possibly effective	Weak	C
	Bromide	Possibly effective	Weak	C
	Ketogenic diet	Possibly effective	Weak	C
	Lamotrigine	Exacerbate	Strong	A
	Carbamazepine	Exacerbate	Strong	A
	Phenytoin	Exacerbate	Strong	A
	Valproate	Possibly effective	Weak	C
Benign myoclonic epilepsy of infancy	Topiramate	Possibly effective	Weak	C
	Lamotrigine	Possibly effective	Weak	C
	Clonazepam	Possibly effective	Weak	C
	Ohtahara syndrome	Topiramate	Poorly effective	Weak
Conventional AEDs		Poorly effective	Weak	C
ACTH, prednisone		Poorly effective	Weak	C
Pyridoxine		Poorly effective	Weak	C
Provoked or situational seizures	Carbamazepine	Possibly effective	Weak	C
	Phenobarbital	Ineffective	Weak	B

Columns marked in bold correlate where recommendations are supported by strong level of evidence.
^dIn combination with valproate and clobazam.

Gesellschaft für Neuropädiatrie (GNP), 2014 [1].

Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF)

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

Leitlinienorganisation/Fragestellung

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?

Methodik

Grundlage der Leitlinie

- Repräsentatives Gremium;
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt;
- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz;
- Formale Konsensusprozesse und externes Begutachtungsverfahren dargelegt;
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist explizit dargestellt;
- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität gesichert.

LoE/GoR

	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.



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

Sonstige methodische Hinweise

- Version 2.0 1. Aktualisierung Oktober 2014

Empfehlungen

(...) Ein West-Syndrom liegt vor, wenn die BNS-Anfälle mit Hypsarrhythmie im EEG assoziiert sind.

Medikamente

Empfehlung 4

Hoch	Kinder mit einer BNS-Epilepsie sollten primär mit ACTH, Glucocorticoiden oder Vigabatrin behandelt werden. Abstimmung: 12/12	↑
------	---	---

Statement 4

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

Statement 5

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

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

Abstimmung: 11/11

Kommentar zu Empfehlung 4 und Statement 4 und 5: Obwohl die Wirksamkeit dieser Medikamente mit einem hohen Evidenzgrad belegt ist, wird nur eine mittlere Empfehlung ausgesprochen. Die Gründe liegen in den nicht unerheblichen potentiellen Nebenwirkungen, die eine individuell abweichende Therapieentscheidung erforderlich machen kann.

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

ACTH steht im deutschsprachigen Raum nur als synthetisches Produkt zur Verfügung (Synacthen®, Depot-Synacthen®). Durch die vorliegende Literatur ist recht gut abgesichert, dass niedrige ACTH-Dosen ebenso wirksam sind wie hohe und auch mit kurzen Therapieprotokollen (Lux et al. 2004) ein guter Therapieerfolg erzielt werden kann.

- Japanische Autoren verabreichen sehr niedrige Dosierungen von 0,2-1 IU/kg synthetischem ACTH täglich über 4 bis 6 Wochen.
- Vigevano und Cilio (1997) behandeln mit 10 IU Depot-ACTH täglich über 40 Tage.

- Prinzipiell kann auch das Schema des Königsteiner Arbeitskreises verwendet werden: 15 IU/m² synthetisches Depot-ACTH täglich für 2 Wochen, bei Erfolglosigkeit Steigerung auf 30 IU/m² für weitere 2 Wochen. Bei Erfolg schrittweise Reduktion durch wöchentliche Vergrößerung der Injektionsintervalle um je einen Tag über 18 Wochen. Es ist allerdings fraglich, ob die sehr lange Behandlungszeit Vorteile gegenüber den zuletzt publizierten kurzen Therapieschemata aufweist.

Orale Glucocorticoide: Für die Therapie stehen Prednisolon, Prednison und Hydrocortison zur Verfügung. Am besten untersucht sind Prednisolon und Prednison in Dosierungen von 2mg/kg/Tag bis 60 mg/Tag (entsprechend etwa 7,5mg/kg/Tag). Niedrigere Dosen von Prednison sind möglicherweise weniger wirksam (Baram et al. 1996, Hrachovy et al. 1979, 1983) als höhere Dosen von Prednisolon (Lux et al. 2004). Daher kann eine Dosierung von 5mg/kg/Tag Prednisolon über 2 Wochen, mit der Option, bei Nichtansprechen nach 1 Woche auf 7,5mg/kg/Tag zu steigern, empfohlen werden (entspricht in etwa 40-60mg/Tag bei Lux et al. 2004).

Die Behandlungsdauer betrug in den Studien 4 bis 16 Wochen. Bei kurzer Behandlungsdauer (4 Wochen) ist die Rezidivrate möglicherweise höher (Lux et al. 2005) als bei längerer Dauer (Snead et al. 1983). Daher kann ein „therapeutisches Ausschleichen“ über weitere 4 bis 6 Wochen in Betracht gezogen werden (z.B. um 1mg/kg/Tag pro Woche).

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

Ausschleichen der ACTH-/Corticoid-Dosis unter endokrinologischen Gesichtspunkten.

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

- Es gibt keine Studie, die bezüglich Wirkung und Nebenwirkung ein bestimmtes Vorgehen bei der Beendigung von ACTH oder Glucocorticoiden (Ausschleichen) nahe legt.
- Es gibt keine Daten über endokrinologische Störungen nach Absetzen von ACTH oder Glucocorticoiden. Insbesondere bei kurzen Therapieprotokollen wurden keine Komplikationen im Zusammenhang mit dem Absetzen von ACTH und Glucocorticoiden beobachtet bzw. beschrieben (z. B. Lux et al 2003, persönliche Mitteilung J. Osborne 2008).
- Es gibt keine Daten, ob und welches Ausschleichen bzw. ob und welche Corticoidsubstitution Störungen vermeiden kann.
- Dennoch gibt es nicht nur theoretische Hinweise darauf, dass im Anschluss an eine Therapie mit ACTH oder Glucocorticoiden Komplikationen im Zusammenhang mit einer supprimierten Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenachse und damit einer unzureichenden Cortisol-Antwort bei körperlichem Stress (z.B. Fieber, Trauma, Operation) auftreten können. Dieses Risiko ist umso höher, je länger die Therapie durchgeführt wurde.
- Die Datenlage reicht für eine generelle Empfehlung nicht aus, rechtfertigt aber die

Darstellung von diagnostischen und therapeutischen Möglichkeiten, die ein solches Risiko mindern können. Klinische Studien zur entsprechenden Risikoabschätzung sind unbedingt anzustreben.

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

zur Normalisierung insofern von Bedeutung sein, als dass bei Erreichen der Normalwerte individuell Hydrocortison abgesetzt werden kann. Es ist aber zu beachten, dass eine ausreichende hormonelle Antwort der Nebennierenrinde auf körperlichen Stress damit möglicherweise noch nicht gewährleistet ist.

Diese ausbleibende Stressreaktion kann bis zu einem Jahr nach Ende der ACTH- oder Corticoidtherapie beobachtet werden und zu schweren Komplikationen (z.B. lebensbedrohlichen Hypoglykämien) führen.

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

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

Vigabatrin wird in den meisten Studien in Dosen von 75-150mg/kg verabreicht (Lux et al 2005, Vigeveno et al. 1997, Capovilla et al. 2003). Meist erfolgt die initiale Einstellung in 1 bis 2 Schritten auf 75-100mg/kg und nach einer Woche eine Anhebung auf 100-150mg/kg, wenn der Therapieerfolg ausbleibt (Lux et al. 2005). Bei Nicht- oder unzureichendem Ansprechen sollte Vigabatrin wegen der potentiellen Gefahr von späteren Gesichtsfeldeinschränkungen rasch wieder abgesetzt werden. Bei Therapierespondern kann wahrscheinlich nach ca. 6 onaten die Therapie beendet werden (Capovilla et al. 2003) (in der derzeit laufenden ICISS-Studie wird Vigabatrin nach 3 Monaten wieder ausgeschlichen).

Empfehlung 5

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

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

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

Empfehlung 6

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

Empfehlung 7

schwach	Bei Kindern, die nicht auf eine medikamentöse Therapie ansprechen, sollte früh die Möglichkeit eines epilepsiechirurgischen Vorgehens, insbesondere bei sichtbaren fokalen ZNS-Läsionen, geprüft werden. Abstimmung: 11/11	↑
---------	---	---

Kommentar zu Empfehlung 7: In Anbetracht der ungünstigen Prognose einer therapierefraktären BNS-Epilepsie wurde bei schwacher Evidenz eine mittlere Empfehlung ausgesprochen. Die vorliegenden Daten sprechen für eine bessere Entwicklung der operierten Kinder im Vergleich zu nicht operierten Kindern in anderen publizierten Studien [176,179]. Hierbei fiel die Entwicklung umso besser aus, je höher der präoperative Entwicklungsstand und je kürzer das Intervall zwischen Epilepsiebeginn und Operation war. Bei Non-Respondern sollte deshalb die Möglichkeit eines epilepsiechirurgischen Vorgehens früh evaluiert werden, insbesondere bei sichtbaren fokalen ZNS-Läsionen. Voraussetzungen für einen epilepsiechirurgischen Eingriff bei BNS-Epilepsie sind:

- therapierefraktäre BNS-Epilepsie,
- keine Hinweise auf degenerative oder metabolische Erkrankung,

keine Kontraindikationen für eine Operation und keine inakzeptablen neuen neurologischen Defizite. Die Vorteile einer besseren Epilepsieeinstellung müssen gegen mögliche, operationsbedingte neurologische Defizite abgewogen werden.

Befunde, die ein epilepsiechirurgisches Vorgehen in Betracht ziehen lassen [186]:

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

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

Statement 6

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

Abstimmung: 11/11

Statement 7

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

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

Abstimmung: 12/12

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

4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie

**Cochrane Library - Cochrane Database of Systematic Reviews (Issue 7 of 12, July 2019)
am 10.07.2019**

#	Suchfrage
#1	MeSH descriptor: [Spasms, Infantile] explode all trees
#2	(west* NEXT syndrom*):ti,ab,kw OR (Hypsarrhythmia*):ti,ab,kw
#3	(spasm*):ti,ab,kw AND (infant* OR nodding OR nutans):ti,ab,kw
#4	(salaam* OR jackknife OR lightning):ti,ab,kw AND (attack* OR seizure*):ti,ab,kw
#5	{OR #1-#4}
#6	#5 with Cochrane Library publication date Between Jul 2014 and Jul 2019

Systematic Reviews in Medline (PubMed) am 10.07.2019

#	Suchfrage
1	spasms, infantile[MeSH Terms]
2	((west syndrom*[Title/Abstract]) OR west's syndrom*[Title/Abstract]) OR Hypsarrhythmia*[Title/Abstract]
3	(Spasm*[Title/Abstract]) AND (infant*[Title/Abstract] OR nodding[Title/Abstract] OR nutans[Title/Abstract])
4	((Salaam*[Title/Abstract] OR jackknife[Title/Abstract] OR lightning[Title/Abstract])) AND (attack*[Title/Abstract] OR seizure*[Title/Abstract])
5	(#1 OR #2 OR #3 OR #4)
6	(#5) AND (((Meta-Analysis[ptyp] OR systematic[sb] OR ((systematic review [ti] OR meta-analysis [pt] OR meta-analysis [ti] OR systematic literature review [ti] OR this systematic review [tw] OR pooling project [tw] OR (systematic review [tiab] AND review [pt]) OR meta synthesis [ti] OR meta-analy*[ti] OR integrative review [tw] OR integrative research review [tw] OR rapid review [tw] OR umbrella review [tw] OR consensus development conference [pt] OR practice guideline [pt] OR drug class reviews [ti] OR cochrane database syst rev [ta] OR acp journal club [ta] OR health technol assess [ta] OR evid rep technol assess summ [ta] OR jbi database system rev implement rep [ta]) OR (clinical guideline [tw] AND management [tw]) OR ((evidence based[ti] OR evidence-based medicine [mh] OR best practice* [ti] OR evidence synthesis [tiab]) AND (review [pt] OR diseases category[mh] OR behavior and behavior mechanisms [mh] OR therapeutics [mh] OR evaluation studies[pt] OR validation studies[pt] OR guideline [pt] OR pmcbook)) OR ((systematic [tw] OR systematically [tw] OR critical [tiab] OR (study selection [tw] OR predetermined [tw] OR inclusion [tw] AND criteri* [tw]) OR exclusion criteri* [tw] OR main outcome measures [tw] OR standard of care [tw] OR standards of care [tw]) AND (survey [tiab] OR surveys [tiab] OR overview* [tw] OR review [tiab] OR reviews [tiab] OR search* [tw] OR handsearch [tw] OR analysis [ti] OR critique [tiab] OR appraisal [tw] OR (reduction [tw]AND (risk [mh] OR risk [tw]) AND (death OR recurrence))) AND (literature [tiab] OR articles [tiab] OR publications [tiab] OR publication [tiab] OR bibliography [tiab] OR bibliographies [tiab] OR published [tiab] OR pooled data [tw] OR unpublished [tw] OR citation [tw] OR citations [tw] OR database [tiab] OR internet [tiab] OR textbooks [tiab] OR references [tw] OR scales [tw] OR papers [tw] OR datasets [tw] OR trials [tiab] OR meta-analy* [tw] OR (clinical [tiab] AND studies [tiab]) OR treatment outcome [mh] OR treatment outcome [tw] OR pmcbook)) NOT (letter [pt] OR newspaper article [pt])) OR Technical Report[ptyp]) OR (((((trials[tiab] OR studies[tiab] OR database*[tiab] OR

	literature[tiab] OR publication*[tiab] OR Medline[tiab] OR Embase[tiab] OR Cochrane[tiab] OR Pubmed[tiab]) AND systematic*[tiab] AND (search*[tiab] OR research*[tiab])) OR ((((((((((HTA[tiab] OR technology assessment*[tiab] OR technology report*[tiab] OR (systematic*[tiab] AND review*[tiab])) OR (systematic*[tiab] AND overview*[tiab])) OR meta-analy*[tiab] OR (meta[tiab] AND analyz*[tiab])) OR (meta[tiab] AND analys*[tiab])) OR (meta[tiab] AND analyt*[tiab])) OR ((review*[tiab] OR overview*[tiab]) AND ((evidence[tiab] AND based[tiab]))))))))))))
7	(#6) AND ("2014/07/01"[PDAT] : "3000"[PDAT])
8	(#7) NOT "The Cochrane database of systematic reviews"[Journal]
9	(#8) NOT retracted publication[ptyp]

Leitlinien in Medline (PubMed) am 10.07.2019

#	Suchfrage
1	epilepsy[Major Topic]
2	spasms, infantile[MeSH Terms]
3	((west syndrom*[Title/Abstract] OR west's syndrom*[Title/Abstract]) OR Hypsarrhythmia*[Title/Abstract] OR epileps*[Title] OR seizure*[Title])
4	(Spasm*[Title/Abstract] AND (infant*[Title/Abstract] OR nodding[Title/Abstract] OR nutans[Title/Abstract])
5	((Salaam*[Title/Abstract] OR jackknife[Title/Abstract] OR lightning[Title/Abstract]) AND (attack*[Title/Abstract] OR seizure*[Title/Abstract])
6	(#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5)
7	(#6) AND (Guideline[ptyp] OR Practice Guideline[ptyp] OR guideline*[Title] OR Consensus Development Conference[ptyp] OR Consensus Development Conference, NIH[ptyp] OR recommendation*[ti])
8	(#7) AND ("2014/07/01"[PDAT] : "3000"[PDAT])
9	(#8) NOT retracted publication[ptyp]

Referenzen

1. **Gesellschaft für Neuropädiatrie (GNP)**. Blitz-Nick-Salaam Epilepsie (West-Syndrom): S3-Leitlinie [online]. AWMF-Registernummer 022-022. 31.10.2014. Berlin (GER): Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF); 2014. [Zugriff: 03.07.2019]. URL: https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/022-022l_S3_Blitz_Nick_Salaam_Epilepsie_2014-10.pdf.
2. **National Clinical Guideline Centre (NCGC), National Institute for Health and Care Excellence (NICE)**. Epilepsies: diagnosis and management (last updated: April 2018) [online]. London (GBR): NICE; 2012. [Zugriff: 04.07.2019]. (Clinical guideline; Band 137). URL: <https://www.nice.org.uk/guidance/cg137/evidence/full-guideline-pdf-4840753069>.
3. **Prezioso G, Carlone G, Zaccara G, Verrotti A**. Efficacy of ketogenic diet for infantile spasms: a systematic review. Acta Neurol Scand 2018;137(1):4-11.
4. **Wilmshurst JM, Gaillard WD, Vinayan KP, Tsuchida TN, Plouin P, Van Bogaert P, et al**. Summary of recommendations for the management of infantile seizures: Task Force Report for the ILAE Commission of Pediatrics. Epilepsia 2015;56(8):1185-1197.