

B. Schmitt
M. Albani
T. Bast
U. Brandl
R. Korinthenberg

G. Kurlemann
B. Neubauer
U. Stephani
M. Wolff

Epilepsie im Kindesalter: Wann kann die antiepileptische Therapie abgesetzt werden?

Eine Meinungsäußerung des Königsteiner Arbeitskreises

weitere Mitglieder des Königsteiner Arbeitskreises für Epilepsie:

C. Baumgartner, R. Köhling,
I. Krägeloh-Mann, G. Krämer,
B. Pohlmann-Eden, D. Rating,
B. Schmitz, B. Steinhoff,
H.G. Wieser (Vorsitz 2007), O.W. Witte
M. Wolff ist kein Mitglied des Königsteiner Arbeitskreises

Eingegangen: 13. Juni 2007
Akzeptiert: 16. Juni 2007

Prof. Dr. Bernhard Schmitt (✉)
Universitäts-Kinderklinik
Steinwiesstrasse 75
8032 Zürich/Schweiz
Tel.: +41-44/266-7592
Fax: +41-44/266-7165
E-Mail: bernhard.schmitt@kispi.uzh.ch

Prof. Dr. Michael Albani
Klinik für Kinder und Jugendliche
Dr.-Horst-Schmidt Klinikum GmbH
65199 Wiesbaden

Priv.-Doz. Dr. Thomas Bast
Universitäts-Kinderklinik
69120 Heidelberg

Prof. Dr. Ulrich Brandl
Klinik für Kinder- und Jugendmedizin
07740 Jena

Prof. Dr. Rudolf Korinthenberg
Zentrum für Kinderheilkunde
und Jugendmedizin
Universitätsklinikum
70106 Freiburg

Prof. Dr. Gerhard Kurlemann
Universitäts-Kinderklinik
48149 Münster

Prof. Dr. Bernd Neubauer
Universitäts-Kinderklinik
35385 Gießen

Prof. Dr. Ulrich Stephani
Universitäts-Kinderklinik
24105 Kiel

Dr. Markus Wolff
Universitätsklinik für Kinder-
und Jugendmedizin
72076 Tübingen

Childhood epilepsy: When to discontinue antiepileptic therapy. A comment by the Königsteiner Arbeitskreis

► **Abstract** The Königsteiner Arbeitskreis (KA) discussed the optimal timing of discontinuation of antiepileptic drugs (AE) in children. Because the controlled trials are rare and inconsistent it was decided to publish the results of the discussion and the approach of the KA members.

In neonates AE are usually withdrawn within 2–12 weeks after the last seizure. In infantile spasms, vigabatrin is discontinued 6–12 and sulthiam 6–36 months after the cessation of spasms. After steroids the majority of the KA members continue AE for 2 years. For Rolandic epilepsy 1–3 seizure-free years seem to be sufficient to stop AE, even when focal spike waves persist. In symptomatic focal epilepsy the decision of discontinuation is influenced by the underlying disease. In absence epilepsy AE are discontinued after 2 years; whereas in myoclonic astatic epilepsy most members prefer 2–5 seizure-free years before AE are tapered. Agreement exists about the high risk of relapse after withdrawal of AE in juvenile myoclonic epilepsy and the majority of the members never stop AE in patients with this syndrome.

Some KA members however, consider discontinuation after 2–3 seizure-free years. With respect to the rate of withdrawal, most members prefer a slow (3–12 months) tapering. Rapid (<3 months) tapering is practised only by 2 KA members. The role of EEG for the decision of AE discontinuation is limited to some epileptic syndromes (i.e. absence epilepsy).

The paper reflects the opinion of the KA and is not feasible as a guideline. The decision to discontinue AE is always an individual decision based on the underlying disease, the kind of epilepsy and the psychosocial circumstances of the patient.

► **Key words** anticonvulsants – epilepsy – children

► **Zusammenfassung** Der richtige Zeitpunkt für das Absetzen der Antiepileptika (AE) im Kindesalter ist unbekannt. Anlässlich ihrer Jahrestagung haben die Mitglieder des Königsteiner Arbeitskreises (KA) eigene und publizierte Absetzstrategien diskutiert. Da Studien zu diesem Thema rar und widersprüchlich sind, wurde beschlossen, die Diskussionsergebnisse im Sinne einer Meinungsäußerung zu publizieren.

Bei Neugeborenen besteht Übereinstimmung, AE innerhalb

von 2 bis 12 Wochen nach dem letzten Anfall abzusetzen. Bei BNS-Epilepsie wird Vigabatin nach 6 bis 12 und Sultiam nach 6 bis 36 Monaten abgesetzt. Nach erfolgreicher Steroidtherapie setzt die Mehrheit des KA die AE-Therapie für zwei Jahre fort. Für die Rolando-Epilepsie sind 1 bis 3 Jahre Anfallsfreiheit ausreichend, auch wenn fokale Spike-Waves persistieren. Im Falle einer symptomatisch fokalen Epilepsie ist die Grunderkrankung mitentscheidend für das Absetzen. Die Behandlung der Absencen-Epilepsie kann nach zwei Jahren beendet werden, während bei myoklo-

nisch-astatischer Epilepsie meist eine 2- bis 5-jährige Anfallsfreiheit vorausgesetzt wird. Konsens besteht darüber, dass die Juvenile Myoklonus-Epilepsie ein sehr hohes Rückfallrisiko birgt. Dennoch ziehen einzelne neuropädiatrische Mitglieder einen Absetzversuch nach 2- bis 3-jähriger Anfallsfreiheit in Betracht. Die überwiegende Mehrheit des KA führt aber bei gesicherter Diagnose keinen Absetzversuch durch. Bezüglich der Absetzgeschwindigkeit wird ein langsames (3 bis 12 Monate) Ausschleichen favorisiert. Nur zwei Mitglieder praktizieren ein rascheres Absetzen (<3 Monaten).

Das EEG spielt für die Entscheidung eine untergeordnete Rolle und bleibt auf bestimmte Epilepsieformen (z. B. Absencen-Epilepsie) beschränkt.

Das vorliegende Papier gibt die Meinung des KA wieder und eignet sich nicht im Sinne einer Leitlinie. Für die Entscheidung AE abzusetzen, ist immer eine individuelle Abwägung von Grunderkrankung, Epilepsieform und psychosozialen Umstände erforderlich.

► **Schlüsselwörter** Antiepileptika – Epilepsie – Kinder – Absetzen

Einleitung

Der richtige Zeitpunkt des Absetzens der Antiepileptika (AE) im Kindesalter wird kontrovers diskutiert. Nur wenige Studien und ein Cochrane Review [15] (zuletzt aktualisiert in April 2005) liegen zu diesem Thema vor. Das Cochrane Review unterscheidet keine Epilepsiesyndrome und ist deshalb für die praktische Umsetzung nur beschränkt tauglich. Die für das Cochrane Review verwendeten prospektiv randomisierten Studien wenden unterschiedliche Strategien an und kommen zu unterschiedlichen Schlussfolgerungen. Der optimale Zeitpunkt zum Absetzen der AE ist deshalb nach wie vor unbekannt.

Unter diesen Voraussetzungen haben die Mitglieder des Königsteiner Arbeitskreises (KA) beschlossen, ihre Absetzstrategien zu diskutieren und im Sinne einer Meinungsäußerung zu publizieren. Sie wurde durch Angaben aus der Literatur ergänzt und soll Anhaltspunkte dafür geben, welche Zeitpunkte aktuell diskutiert werden. Die wissenschaftliche Grundlage ist, wie erwähnt, schwach und die Meinungen innerhalb des Kreises sind zum Teil sehr unterschiedlich. Ein Konsens wurde in Anbetracht der fehlenden Datenlage nicht angestrebt. Auch kann die vorliegende Meinungsäußerung nicht im Sinn einer „Leitlinie“ verstanden werden.

Gründe für ein frühes Absetzen

Im Kindesalter gibt es viele Gründe, AE eher früh als spät abzusetzen. Nebenwirkungen können das Kind in einer wesentlichen Lebensphase beeinträchtigen und langfristige Auswirkungen haben. Nicht

Abkürzungen

AE	Antiepileptika
BNS	Blitz-Nick-Salaam
KA	Königsteiner Arbeitskreis

selten normalisieren sich Gewichtsentwicklung, Schlafstörungen, Verhaltensauffälligkeiten, kognitive und schulische Beeinträchtigungen nach dem Absetzen. Interaktionen mit anderen Medikamenten z. B. Kontrazeptiva müssen dann nicht mehr berücksichtigt werden. Auch für das Selbstverständnis von Kindern und Jugendlichen kann es von Vorteil sein, den Makel des „Krankseins“, sichtbar in Form täglicher AE-Einnahme, ablegen und mit gesunden Gleichaltrigen gleichziehen zu können.

Mit der Reifung des Gehirns verschwinden viele Epilepsien wieder und benötigen keine Therapie mehr. Den Zeitpunkt des Verschwindens wissen wir aber nur ungenau.

Regelmäßige Medikamenteneinnahme ist die Voraussetzung für eine sinnvolle Therapie. Die Motivation hierfür sinkt mit der Dauer der Anfallsfreiheit, oft verstärkt durch eine kritische Grundhaltung der Eltern gegenüber der Schulmedizin und eine sinkende Akzeptanz durch die Jugendlichen. Unregelmäßige Einnahme oder unkontrolliertes Absetzen sind die Folge.

Letztendlich gehört es auch zur ärztlichen Pflicht, nicht mehr notwendige Medikamente abzusetzen. Dies dient in erster Linie dem Wohle des Patienten, in zweiter Linie aber durchaus auch einem sorgsamem Umgang mit den finanziellen Ressourcen des Gesundheitswesens.

Welche Risiken stehen dem Absetzen entgegen?

Die Fortsetzung der AE verringert zwar das Risiko eines Rückfalls, bietet aber keine Garantie für Anfallsfreiheit. In der 1991 publizierten MRC-Studie erlitten nach 2-jähriger Anfallsfreiheit auch 22% derjenigen Patienten einen Rückfall, die unter AE verblieben (versus 41% derjenigen, die abgesetzt wurden) [2]. Ein Status epilepticus ist nach Absetzen der AE selten und kommt fast nur bei schweren Epilepsiesyndromen und nicht-ärztlich indiziertem Absetzen vor. Das gefürchtete Nicht-mehr-Ansprechen auf AE ist ebenfalls sehr selten [17] und kommt bei gleich langer Anfallsfreiheit nach Absetzen nicht häufiger vor als bei Fortführung der Therapie [6]. Das größte Risiko beim Absetzen bilden wahrscheinlich die psychosozialen Auswirkungen des Rückfalls. Während sich im Unterschied zu Erwachsenen die sozialen Auswirkungen im Kindes- und Jugendalter meist in Grenzen halten, müssen die psychologischen Folgen individuell beachtet werden. Oft ist der Wunsch „gesund“ und medikamentenfrei zu sein größer als die Angst vor einem Rückfall. Gründliche Aufklärung und Information sowie ein überzeugtes Miteinander von Eltern, Patient und Arzt mildern in der Regel die sozialen und psychologischen Folgen eines eventuellen Rückfalls.

Studien zum Absetzen der AE im Kindesalter

Das Cochrane Review von Sirven et al. [15] berücksichtigt 7 prospektiv randomisierte Studien mit insgesamt 924 Kindern [4, 8, 11, 17, 18]. Drei der 7 Studien behandeln die gleiche Patientengruppe [3–5]. Frühes Absetzen wurde definiert als vorausgehende anfallsfreie Zeit von weniger als zwei Jahren, spätes Absetzen als eine mehr als 2-jährige anfallsfreie Zeit. Das relative Rückfallrisiko des frühen Absetzens war mit 1,32 (95% CI 1.02 to 1.70) gegenüber dem späten erhöht. Die „number needed to harm“ betrug 10, d.h. auf je 10 Kinder, bei denen das Medikament spät abgesetzt wurde, konnte im Vergleich zu denen mit früh abgesetzter Medikation ein Rückfall verhindert werden. Die Autoren halten dies für einen Hinweis darauf, dass mit dem Absetzen der AE zwei oder mehr anfallsfreie Jahre abgewartet werden sollte; dies besonders dann, wenn ein abnormes EEG oder partielle Anfälle vorliegen. Störend in diesem Cochrane Review ist die Nichtberücksichtigung unterschiedlicher Epilepsiesyndrome und eine Fehlinterpretation der Studie von Braathen et al. [4]. Gemäß Sirven et al. werden in der Studie von Braathen beim Absetzen ein anfallsfreies Jahr mit drei anfallsfreien Jahren verglichen. Tatsächlich aber wurden in der Studie eine 1-jährige

und eine 3-jährige Behandlungsdauer verglichen. Die anfallsfreie Zeit betrug in beiden Gruppen 6 Monate (wahrscheinlich mindestens 6 Monate). Die Remissionsrate zeigte einen signifikanten Unterschied zu Gunsten der 3-jährigen Behandlung (71% versus 53% bei einjähriger Behandlung). Hinweise auf die Dauer der Anfallsfreiheit finden sich lediglich in einer Tabelle (Braathen et al. Tabelle 4, letzte Zeile). Diese Patienten wurden jedoch nicht bezüglich einer Remission nach Absetzen untersucht (Gemäß Anfrage per E-Mail an die Autoren des Cochrane Reviews wird dieser Fehler in der nächsten Fassung korrigiert).

Peters et al. [11] verglichen das Absetzen nach 6 und 12 Monaten Anfallsfreiheit. Eingeschlossen wurden nur Kinder, die unter AE innerhalb von zwei Monaten anfallsfrei wurden und bei denen keine progrediente neurologische Erkrankung oder Juvenile Myoklonus-Epilepsie vorlag. Die Rückfallquote war in beiden Gruppen fast gleich, lag mit 51–52% aber über den Quoten, die üblicherweise nach 2- bis 3-jähriger Anfallsfreiheit gesehen werden (z.B. 29% bei Braathen al. [4] and 36% Shinnar et al. [14]). Über die selben Patienten wurden nochmals mit einem vierjährigen Follow-up berichtet [9]. Auch nach vier Jahren unterschieden sich die Gruppen nicht signifikant, aber die Sechs-Monatsgruppe zeigte zwischen dem 2. und dem 4. Jahr nach Absetzen signifikant häufiger (20%) einen Rückfall als die länger behandelte Gruppe (7%) (late recurrence).

In der Studie von Todt [17], ebenfalls prospektiv und randomisiert, wurde bei 433 Kindern nach 1, 2, 3 oder 4 Jahren abgesetzt (nach 1 Jahr nur Absenzen). Die Dauer des Absetzens zog sich über 1, 2, 6 oder 12 Monate hin. Die Rückfallquote war in der Gruppe, die unter 3 Jahren behandelt und schneller als 6 Monate ausgeschlichen wurde, signifikant höher. Unterschiede zwischen verschiedenen Epilepsiesyndromen wurden nicht gesehen.

Tennison et al. [16] verglichen prospektiv und randomisiert das Absetzen nach 2 und 4 anfallsfreien Jahren und fanden einen nicht signifikanten Trend zu Gunsten der länger behandelten Gruppe. In einer prospektiven Studie von Dooley et al. [7] lag die Rückfallquote beim Absetzen nach einjähriger Anfallsfreiheit mit 39% in einer Größenordnung, die auch nach zwei oder mehr anfallsfreien Jahren berichtet wird [6, 14].

Risikofaktoren für Rückfall

Sirven et al. [15] fanden ein höheres Rückfallrisiko, wenn eine partielle Epilepsie vorlag (Rückfallrisiko 1,52 (95% CI 0.95 to 2.41)) oder wenn das EEG pathologisch war (Rückfallrisiko 1,67 (95% CI 0.93 to

3.00)). Andere Studien fanden folgende Risikofaktoren: weibliches Geschlecht [7], positive Familienanamnese für Epilepsie [14], Manifestationsalter über 10–12 Jahre [7, 11, 14], symptomatische Ätiologie [14, 17], neurologische Symptome [7], mentale Retardierung [14, 16, 17], atypische febrile Anfälle [14], fokale Anfälle ohne Rolando-Epilepsie [7, 11, 17], mehr als 5 Anfälle pro Jahr, Dauer der Anfälle über 15 Minuten oder wenn eine Anfallsfreiheit erst nach mehr als zwei Jahren Therapie erzielt werden konnte [17].

Neonatale Anfälle

Im Unterschied zu früheren Handhabungen ist bei Neugeborenen eine mehrmonatige Therapie mit AE nur selten indiziert. Die Mitglieder des KA setzen innerhalb von sechs Wochen längstens nach drei Monaten die AE ab (Abb. 1). Dieses Vorgehen entspricht weitgehend den Empfehlungen von Volpe [19], der Phenytoin sofort nach Sistieren der Anfälle absetzt und Phenobarbital entweder zwei Wochen nach dem letzten Anfall, wenn Neurologie und EEG unauffällig sind, oder drei Monate nach dem letzten Anfall, wenn Neurologie oder EEG auffällig sind. Bei strukturellen Hirnveränderungen besteht ein erhöhtes Rückfallrisiko, bzw. ein erhöhtes Risiko für die Entstehung einer symptomatisch-fokalen Epilepsie. Beides wird aber durch das Fortführen der Phenobarbital-Therapie nicht verhindert.

In einer Studie von Hellström-Westas et al. [10] wurden bei 31 überlebenden Neugeborenen mit Anfällen die AE 1 bis 65 Tage (Median 4,5 Tage) nach dem letzten Anfall abgesetzt. Die Therapie erfolgte so lange, wie persistierende Anfallsmuster oder eine multifokale, Hypsarrhythmie-ähnliche Aktivität im

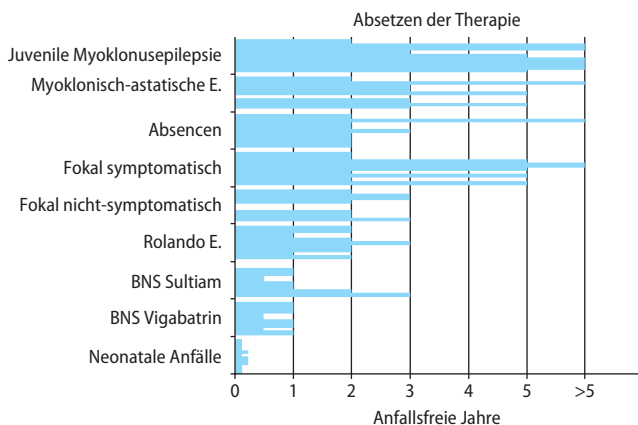


Abb. 1 Anfallsfreie Jahre bevor AE abgesetzt werden (die Balken stehen für das jeweilige Vorgehen der Koautoren)

amplitudenintegrierten EEG sichtbar waren. Bei einer Nachbeobachtung von 12 bis 31 Monaten hatten nur 3 (8,3%) Kinder einen Rückfall: ein Kind unter AE und zwei Kinder nach AE-Therapie über 65 bzw. 6 Tage. Alle drei Kinder hatten mehr als zehn Anfälle in der Neugeborenenperiode. Kein Kind mit normalem neonatalem EEG erlitt einen Rückfall. Das Fazit von Hellström-Westas et al.: eine prophylaktische Behandlung ist nicht erforderlich, auch nicht bei strukturellen Auffälligkeiten des Gehirns.

Blitz-Nick-Salaam(BNS)-Epilepsie (West-Syndrom, Infantile Spasms)

Die Beendigung der Therapie bei BNS-Epilepsie erfordert ein individuelles Vorgehen. Im deutschsprachigen Raum haben sich Vigabatrin oder Sultiam als Mittel der 1. Wahl etabliert. Für Vigabatrin besteht Einigkeit im KA, dass bei erfolgreichem Ansprechen und vollständiger Anfallsfreiheit eine Beendigung nach 6 bis 12 Monaten erfolgen sollte (Abb. 1). Ein Grund für diese Einschätzung ist das unkalkulierbare Risiko der konzentrischen Gesichtsfeldeinschränkung nach Vigabatrin. Ob eine kürzere Behandlungsdauer dieses Risiko mindert, ist allerdings unbekannt. Dem günstigen Nebenwirkungsprofil von Sultiam entsprechend schwanken die Meinungen hier zwischen sechs Monaten und drei Jahren Anfallsfreiheit als Voraussetzung für ein Absetzen (Abb. 1). Aus Sicht der Rückfallgefährdung gibt es wahrscheinlich keinen Grund, Sultiam länger zu verabreichen als Vigabatrin.

Bei ACTH oder Cortison ist das Meinungsspektrum im Königsteiner Kreis so vielfältig wie in der Literatur. Ein Teil der Mitglieder behandelt mit ACTH modifiziert nach Königsteiner Schema [1]. Die anderen verabreichen orale Steroide für wenige Wochen oder in Form einer Pulstherapie. Nach erfolgreicher Steroidtherapie setzt die Mehrheit des KA die Therapie mit anderen AE für zwei Jahre fort. Drei Mitglieder ziehen bei vollständiger Anfallsfreiheit nach Steroidtherapie einen Verzicht auf eine weitere AE-Behandlung in Betracht.

Studien zur Notwendigkeit einer fortgesetzten Therapie mit AE nach Steroiden liegen nicht vor. Zur Therapie der BNS-Epilepsie ist eine Leitlinie in Arbeit, deren Fertigstellung in der 2. Hälfte 2007 erwartet wird.

Rolando-Epilepsie

Ein bis drei Jahre Anfallsfreiheit sind nach Meinung der meisten KA-Mitglieder ausreichend, um einen Absetzversuch zu rechtfertigen (Abb. 1). Die Persis-

tenz fokaler Spike-Waves ist für die KA-Mitglieder kein Grund, mit dem Absetzen zuzuwarten (gilt nicht für CSWS-continuous spikes and waves during slow sleep).

Auch in der Literatur wird das Rückfallrisiko als sehr gering erachtet [14] und die Rolando-Epilepsie meist den Epilepsieformen zugeordnet, bei denen eine kurze Behandlungszeit [4] oder ein frühes Absetzen (oft schon nach wenigen Monaten) möglich ist [7]. Lediglich die Daten von Peters et al. [11] zeigen eine relativ hohe Rückfallquote, wenn die anfallsfreie Zeit auf 6 bis 12 Monate reduziert wurde. Die Persistenz fokaler Spike-Wave-Aktivität stellt bei der Rolando-Epilepsie gemäß Shinnar et al. [14] kein Rückfallrisiko dar.

Fokale Anfälle (ohne symptomatische und ohne Rolando-Epilepsie)

Es handelt sich hierbei um eine heterogene Gruppe mit unterschiedlichen Prognosen. Die Mitglieder des KA ziehen einen Absetzversuch nach 2- bis 3-jähriger Anfallsfreiheit in Betracht. Hierbei ist aber eine individuelle Entscheidung notwendig, die im Einzelfall zu einer längeren, aber auch zu einer kürzeren Behandlungsdauer führen kann.

In einer Studie an 79 Kindern mit kryptogener fokaler Epilepsie mit und ohne sekundäre Generalisierung (symptomatisch fokale und Rolando-Epilepsien waren ausgeschlossen) war die Rückfallquote beim Absetzen nach ein oder zwei Jahren Anfallsfreiheit fast identisch (29 und 25%) [18]. Allerdings zog sich der Absetzprozess in dieser Studie über 8 ± 4 Monate hinweg, was einem faktischen Absetzen nach ca. 1,7 bzw. 2,7 Jahren Anfallsfreiheit entspricht. Braathen et al. [4] sahen bei einfach fokalen Anfällen nach 1- oder 3-jähriger Therapiedauer (bei mindestens sechsmonatiger Anfallfreiheit) keinen Unterschied in der Rückfallrate. Bei komplex-fokalen Anfällen aber schnitten die Kinder mit 3-jähriger Behandlung besser ab. In der Studie von Dooley et al. [7] zeigten Kinder mit fokalen Anfällen beim Absetzen nach einem Jahr Anfallsfreiheit ein erhöhtes Rückfallrisiko (48%).

Symptomatische fokale Anfälle

Es besteht die einhellige Meinung im KA, dass die zu Grunde liegende Erkrankung bei der Entscheidung des Absetzens eine wesentliche Rolle spielt. Vor diesem Hintergrund relativieren sich die unterschiedlichen Meinungen über den richtigen Zeitpunkt. Die eine Hälfte des KA sieht die Möglichkeit eines Absetzens

nach 2-jähriger Anfallsfreiheit, die andere Hälfte plädiert für eine deutlich längere Therapie (Abb. 1).

Symptomatische Epilepsien werden in den Studien zum Absetzen unterschiedlich oder gar nicht definiert oder sie wurden von vorneherein ausgeschlossen. In der Studie von Todt [17] hatten Kinder mit symptomatischen Epilepsien eine signifikant höhere Rückfallquote als andere Kinder mit Epilepsie. Aber auch in dieser Studie blieben 72 von 132 Kindern mit symptomatischen Epilepsien anfallsfrei. Auch in der Studie von Shinnar et al. [14] zeigten Kinder mit symptomatischen Epilepsien eine höhere Rückfallquote (47%) als Kinder mit idiopathischen Epilepsien (29%). Die Rückfallquote war aber in hohem Maße abhängig von zusätzlichen Risikofaktoren (Beginn der Epilepsie in der Adoleszenz, atypische Fieberkrämpfe in der Anamnese, Vorkommen von Absencen, mittelschwere bis schwere neuroradiologische Veränderungen). Aufgeschlüsselt nach diesen Risikofaktoren variierte die Rückfallquote bei symptomatischen Epilepsien zwischen 11% (keine Risikofaktoren) und 78% (3 Risikofaktoren). Bei Dooley et al. [7] lag die Rückfallquote beim Absetzen nach einem Jahr Anfallsfreiheit für symptomatische Patienten bei 59%. Keine der drei erwähnten Studien gibt Aufschluss darüber, ob der Zeitfaktor, d.h. längere Therapie oder längere Anfallsfreiheit vor dem Absetzen, das Rückfallrisiko vermindert.

Absencen-Epilepsie

Zwei Jahre Anfallsfreiheit und keine 3/s-Spike-Waves im EEG sind nach Meinung der meisten Mitglieder des KA ausreichend, um die AE-Therapie zu beenden (Abb. 1).

In der Studie von Peters et al. [11] hatte die Absencen-Epilepsie die geringste Rückfallquote, auch bei sehr kurzen Behandlungszeiten (6 bis 12 Monaten). Das Vorkommen von generalisiert tonisch-klonischen Anfällen bei Absencen-Epilepsie erhöht gemäß Braathen et al. [4] das Rückfallrisiko nicht. Im Unterschied hierzu war in einer Studie von Schmitt et al. [13] das Auftreten von generalisiert tonisch-klonischen Anfällen unter Therapie oder das Auftreten von 3/s-Spike-Waves unter Fotostimulation mit einem erhöhten Rückfallrisiko nach Absetzen verbunden.

Myoklonisch-astatische Epilepsie

Die Schwere des Krankheitsbildes und die Erleichterung über eine einmal erreichte Anfallsfreiheit veranlassen die meisten Mitglieder der KA, frühestens nach 2 bis 5 Jahren Anfallsfreiheit an ein schrittweises

Absetzen der (meist vorliegenden) Polytherapie zu denken (Abb. 1). Studien zu dieser Frage gibt es nicht.

Juvenile Myoklonusepilepsie

Obwohl im KA-Konsens über das sehr hohe Rückfallrisiko besteht, gibt es unterschiedliche Ansichten zum Absetzen der AE (Abb. 1). Verschiedene Mitglieder berichten über einzelne Patienten, die nach Absetzen viele Jahre anfallsfrei geblieben sind. Ein substantieller Teil der Mitglieder lehnt bei gesicherter Diagnose einen Absetzversuch grundsätzlich ab. Andere ziehen nach 2- bis 3-jähriger Anfallsfreiheit einen Absetzversuch in Betracht und begründen diesen mit einer häufig nachlassenden Compliance bei den Jugendlichen. Der soziale Druck des Führerscheins steht zu diesem Zeitpunkt oft noch nicht im Vordergrund. Es kann deshalb für die Führung des Patienten sinnvoll sein, dem „wildem“ Absetzen einen kontrollierten Absetzversuch entgegenzustellen. Wesentlich bei diesem Vorgehen ist es, den Patienten über die sehr hohen Risiken des Rückfalls und die damit eingehenden Gefahren (z. B. Ertrinken beim Entspannungsbad) aufzuklären.

Absetzgeschwindigkeit

Ein rasches Absetzen hat gegenüber dem langsamen Absetzen den Vorteil, dass die Zeit erhöhter Gefährdung (Zeit des Absetzens und die ersten sechs Monate nach dem Absetzen) kürzer ist, entsprechend strengere Vorsichtsmaßnahmen kürzer zur Anwendung kommen. Dem entgegen stehen Vorstellungen, dass ein rasches Absetzen das Risiko des Rückfalls erhöht (siehe unten).

Nach wie vor wird ein langsames (3 bis 6 Monate) und sehr langsames (6 bis 12 Monate) Absetzen bei den Mitgliedern des KA favorisiert (Abb. 2). Nur zwei Mitglieder setzen rasch (<8 Wochen) oder mittelschnell (2 bis 3 Monate) ab. Bei AE-Kombinationen werden die Medikamente üblicherweise nacheinander oder mit mehrmonatigem Intervall abgesetzt (Abb. 2).

Ein Cochrane Review [12] fand zu dieser Frage keine zuverlässigen Studien und kam zu dem Schluss, dass keine fundierte Empfehlung über die Geschwindigkeit des Absetzens abgegeben werden kann. In den o.e. Studien erfolgte das Absetzen unterschiedlich rasch und schwankte zwischen 4–6 Wochen [6, 7, 11, 14] einerseits und mehreren Monaten [4, 17, 18] andererseits. Bei Patienten mit mehreren AE wurden die Medikamente entweder gleichzeitig [17] oder nacheinander abgesetzt [14]. Lediglich Todt [17] fand eine höhere Rückfallquote, wenn die Therapie über weni-

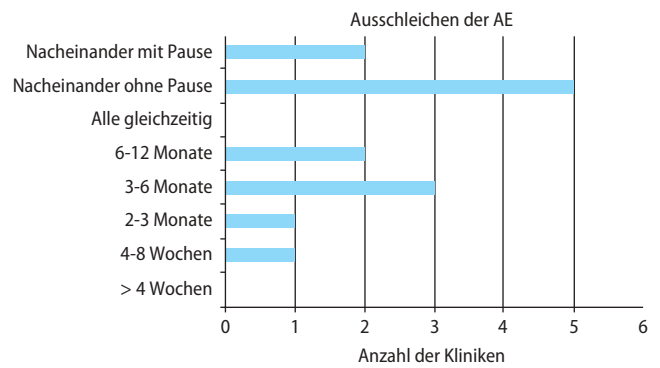


Abb. 2 Dauer des Ausschleichens der AE

ger als sechs Monate abgesetzt wurde. In einer prospektiv randomisierten Studie von Tennison et al. [16] war kein Unterschied zwischen einer Ausschleichperiode von sechs Wochen und einer von neun Monaten zu erkennen.

Rolle des EEG

Die neuropädiatrischen Mitglieder des KA sind sich einig, dass das EEG bei der Entscheidung abzusetzen eine untergeordnete Rolle spielt und auf bestimmte Epilepsieformen (z. B. Absencen-Epilepsie) beschränkt bleibt.

Epileptiforme Aktivität im EEG vor Absetzen wurde in einigen Studien [11, 16, 17] als Risikofaktor bewertet, andere [14] sahen darin kein Risiko oder sahen nur dann ein Risiko, wenn generalisierte irreguläre Spike-Waves im EEG vor dem Absetzen sichtbar waren [3]. Die zitierten Studien unterscheiden keine Epilepsiesyndrome, was nach Meinung des KA eine Voraussetzung für die korrekte Beantwortung dieser Frage ist.

Schlussfolgerung

Das Meinungsbild der neuropädiatrischen Mitglieder des KA und publizierte Daten zeigen, dass im Vergleich zu früher die Behandlungsdauer im Kindesalter kürzer wird. Diesem Trend liegen aber keine fundierten Studien bzw. keine syndrom-orientierten Studien zu Grunde. Umgekehrt fehlen aber auch Studien, die eine bessere Prognose bei längerer Behandlung nachweisen. Diese fehlenden oder inkonsistenten Daten sind auch Grund dafür, dass für verschiedene Epilepsieformen die Meinungen innerhalb des KA variieren. Umso mehr ist die individuelle Abwägung von Grunderkrankung, Epilepsieform und psychosozialer Umstände eine wichtige Voraussetzung für die Entscheidung über ein Therapieende.

Literatur

- Königsteiner Arbeitskreis für Epileptologie (1991) Standardtherapien der Epilepsien im Kindes- und Jugendalter. II. West-Syndrom (BNS-Krämpfe, infantile spasms). *Epilepsie-Blätter* 4: 19–21
- Medical Research Council Antiepileptic Drug Withdrawal Study Group (1991) Randomised study of antiepileptic drug withdrawal in patients in remission. *Lancet* 337:1175–1180
- Andersson T, Braathen G, Persson A, Theorell K (1997) A comparison between one and three years of treatment in uncomplicated childhood epilepsy: a prospective study. II. The EEG as predictor of outcome after withdrawal of treatment. *Epilepsia* 38: 225–232
- Braathen G, Andersson T, Gylje H, Melander H, Naglo AS, Noren L, Persson A, Rane A, Sjors K, Theorell K, Wigertz A (1996) Comparison between one and three years of treatment in uncomplicated childhood epilepsy: a prospective study. I. Outcome in different seizure types. *Epilepsia* 37:822–832
- Braathen G, Melander H (1997) Early discontinuation of treatment in children with uncomplicated epilepsy: a prospective study with a model for prediction of outcome. *Epilepsia* 38: 561–569
- Camfield P, Camfield C (2005) The frequency of intractable seizures after stopping AEDs in seizure-free children with epilepsy. *Neurology* 64: 973–975
- Dooley J, Gordon K, Camfield P, Camfield C, Smith E (1996) Discontinuation of anticonvulsant therapy in children free of seizures for 1 year: a prospective study. *Neurology* 46:969–974
- Gebremariam A, Mengesha W, Enqusilassie F (1999) Discontinuing anti-epileptic medication(s) in epileptic children: 18 versus 24 months. *Ann Trop Paediatr* 19:93–99
- Geerts AT, Niermeijer JM, Peters AC, Arts WF, Brouwer OF, Stroink H, Peeters EA, van Donselaar CA (2005) Four-year outcome after early withdrawal of antiepileptic drugs in childhood epilepsy. *Neurology* 64:2136–2138
- Hellstrom-Westas L, Blennow G, Lindroth M, Rosen I, Svenningsen NW (1995) Low risk of seizure recurrence after early withdrawal of antiepileptic treatment in the neonatal period. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 72:F97–101
- Peters AC, Brouwer OF, Geerts AT, Arts WF, Stroink H, van Donselaar CA (1998) Randomized prospective study of early discontinuation of anti-epileptic drugs in children with epilepsy. *Neurology* 50:724–730
- Ranganathan LN, Ramaratnam S (2006) Rapid versus slow withdrawal of antiepileptic drugs. *Cochrane Database Syst Rev*:CD005003
- Schmitt B, Kovacevic-Preradovic T, Critelli H, Molinari L Is ethosuximide a risk factor for generalised tonic-clonic seizures in absence epilepsy? *Neuropediatrics* in press
- Shinnar S, Berg AT, Moshe SL, Kang H, O'Dell C, Alemany M, Goldensohn ES, Hauser WA (1994) Discontinuing antiepileptic drugs in children with epilepsy: a prospective study. *Ann Neurol* 35:534–545
- Sirven JI, Sperling M, Wingerchuk DM (2001) Early versus late antiepileptic drug withdrawal for people with epilepsy in remission. *Cochrane Database Syst Rev*:CD001902
- Tennison M, Greenwood R, Lewis D, Thorn M (1994) Discontinuing antiepileptic drugs in children with epilepsy. A comparison of a six-week and a nine-month taper period. *N Engl J Med* 330:1407–1410
- Todt H (1984) The late prognosis of epilepsy in childhood: results of a prospective follow-up study. *Epilepsia* 25:137–144
- Verrotti A, Morresi S, Basciani F, Cutarella R, Morgese G, Chiarelli F (2000) Discontinuation of anticonvulsant therapy in children with partial epilepsy. *Neurology* 55:1393–1395
- Volpe JJ (2001) *Neurology of the newborn*. WB Saunders Company, Philadelphia