

Absenzen-Epilepsie des Kindesalters

Ethosuximid vor Valproinsäure und Lamotrigin

Bei der Behandlung von Absenzen-Epilepsien des Kindesalters zeigten Ethosuximid und Valproinsäure eine größere Wirksamkeit als die neuere Substanz Lamotrigin. Ethosuximid war dabei mit weniger Aufmerksamkeitsstörungen verbunden als Valproinsäure.

Die *kindliche Absenzen-Epilepsie* macht etwa 10 bis 17% aller in der Kindheit auftretenden Epilepsieerkrankungen aus. Sie beginnt meistens zwischen dem fünften und neunten Lebensjahr. Unbehandelt treten täglich zahlreiche Absenzen auf, insbesondere in den Morgenstunden und bei Müdigkeit, ansonsten sind die Kinder meist völlig unauffällig. Das klassische Elektroenzephalogramm (EEG) zeigt bei normaler Grundaktivität während der Absenzen ein regelmäßiges Muster mit pro Sekunde dreimal hintereinander auftretenden Spitzen und langsamen Wellen, das als Spike-wave-Muster bezeichnet wird. Die Remissionsraten sind bei dieser Erkrankung, die fälschlicherweise oft als gut zu behandeln eingestuft wird, recht unterschiedlich. Betroffene Kinder leiden häufig an kognitiven Störungen und haben langfristig psychosoziale Schwierigkeiten. Als initiale Monotherapie bei der kindlichen Absenzen-Epilepsie wird eine von drei Substanzen empfohlen: *Ethosuximid* (z. B. Petnidan®), *Valproinsäure* (z. B. Ergenyl®) oder *Lamotrigin* (z. B. Lamictal®). Bekannt sind Unterschiede bezüglich der Nebenwirkungen und Interaktionen, doch bislang gab es keine evidenzbasierten Studien, die die Wirksamkeit der drei Substanzen verglichen.

Studienziel und -design

In einer doppelblinden, randomisierten Studie wurden Wirksamkeit, Verträglichkeit und neuropsychologische Effekte von Ethosuximid, Valproinsäure und Lamotrigin verglichen, um eine optimale initiale empirische Monotherapie für die Absenzen-Epilepsie des Kindesalters zu bestimmen. Durchgeführt wurde die kontrollierte Studie an 32 Zentren in den Vereinigten Staaten. Die Probanden waren zwischen 2,5 und 13 Jahre alt

und an einer neu diagnostizierten kindlichen Absenzen-Epilepsie (nach der International League Against Epilepsy classification of epilepsy syndromes) erkrankt, die noch nicht therapiert worden war. Die 453 Studienteilnehmer wurden zwischen Juli 2004 und Oktober 2007 randomisiert einem der drei Medikationsarme zugeteilt:

- Ethosuximid-Gruppe (n = 156)
- Lamotrigin-Gruppe (n = 149)
- Valproinsäure-Gruppe (n = 148)

Die Dosierungen der Arzneistoffe wurden über einen Zeitraum von 16 Wochen alle ein bis zwei Wochen schrittweise erhöht, bis das Kind anfallsfrei war oder dosislimitierende Nebenwirkungen auftraten. Patienten, die in Woche 16 nicht anfallsfrei waren und noch nicht die maximal erlaubte oder maximal verträgliche Dosis erreicht hatten, erhielten die Medikation noch für weitere 4 Wochen, wobei eine weitere Erhöhung der Dosis erlaubt war. Die maximale Tagesdosis betrug für Ethosuximid und Valproinsäure 60 mg/kg, für Lamotrigin 12 mg/kg, insgesamt pro Tag aber nicht mehr als 2000 mg Ethosuximid, 600 mg Lamotrigin oder 3000 mg Valproinsäure.

Primäres Studienergebnis war die *Freiheit von Therapieversagen* in Woche 16 oder 20. Der Anfallstatus wurde mithilfe von klinischen Berichten der Eltern, einem Hyperventilationstest und einem einstündigen Video-EEG bestimmt. Therapieversagen war definiert als das Fortdauern von Absenzen in Woche 16

beziehungsweise Woche 20, das Auftreten eines generalisierten tonisch-klonischen Anfalls, übermäßige systemische Toxizität in Verbindung mit der Studienmedikation, dosisbegrenzende Toxizität sowie der Wunsch der Eltern oder Ärzte, die Studienmedikation abzubrechen.

Sekundäres Studienergebnis war das Auftreten von *Aufmerksamkeitsstörungen*, die mithilfe standardisierter, neurologischer, verbaler sowie Gedächtnis- und Verhaltenstests (The Conners' continuous performance test) ermittelt wurden. Schwellenwert war ein Konfidenz-Index von 0,60 (das heißt 60%ige Wahrscheinlichkeit, dass eine klinisch signifikante Aufmerksamkeitsstörung vorliegt).

Studienergebnis

In Woche 16 oder 20 waren mehr Kinder aus der Ethosuximid- und der Valproinsäure-Gruppe anfallsfrei als aus der Lamotrigin-Gruppe. Die Raten für die Freiheit von Therapieversagen fielen für Ethosuximid (53%) und Valproinsäure (58%) vergleichbar aus, sie waren beide höher als die Raten für Lamotrigin (29%) (**Tab. 1, Abb. 1**).

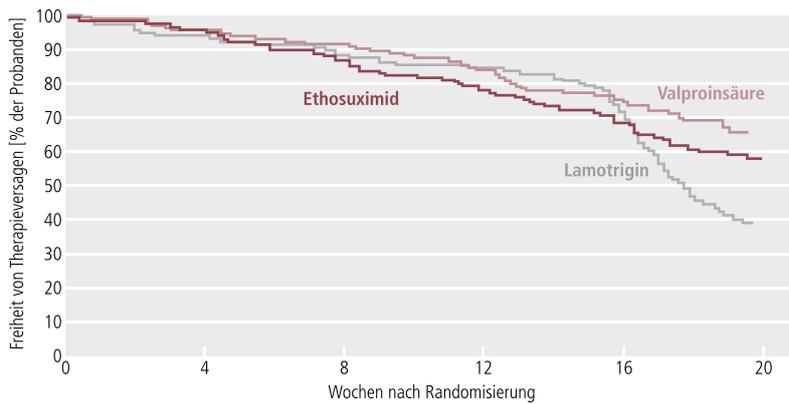
Die häufigsten Gründe für Therapieversagen waren ungenügende Anfallskontrolle (n=109) und nichttolerable Nebenwirkungen (n=97). Die meisten Kinder, bei denen die Anfälle weiter auftraten, waren in der Lamotrigin-Gruppe (n=69). Signifikante Unterschiede zwischen den drei Gruppen im Hinblick auf Therapieversagen aufgrund von Nebenwirkungen wurden nicht festgestellt.

In die Analyse des sekundären Endpunkts wurden die Ergebnisse der Tests in Woche 16 und 20 von insgesamt 316 der ursprünglich 453 randomisierten Probanden eingeschlossen.

Aufmerksamkeitsstörungen traten unter Valproinsäure bei 49% der Kinder

Tab. 1. Vergleich von Ethosuximid, Valproinsäure und Lamotrigin bezüglich des primären Endpunkts Freiheit von Therapieversagen nach Woche 16 oder 20

	Odds-Ratio	95 %-Konfidenzintervall	p-Wert
Valproinsäure versus Ethosuximid	1,26	0,80–1,98	0,35
Ethosuximid versus Lamotrigin	2,66	1,65–4,28	<0,001
Valproinsäure versus Lamotrigin	3,34	2,06–5,42	<0,001



Number at risk						
Ethosuximid	154	147	136	117	108	88
Lamotrigin	146	139	131	126	115	49
Valproinsäure	146	139	132	124	111	86

Abb. 1. Kaplan-Meier-Kurven für die Freiheit von Therapieversagen (definiert als das Fortdauern von Absenzen in Woche 16 oder 20, das Auftreten eines generalisierten, tonisch-klonischen Anfalls, Toxizität oder der Wunsch von Eltern oder Ärzten, die Studienmedikation abzubrechen) [nach Glauser et al. 2010].

und damit deutlich häufiger auf als unter Ethosuximid (33%) und Lamotrigin (24%).

Fazit

Nach den Ergebnissen der vorliegenden Studie ist Ethosuximid unter Berücksichtigung von Anfallskontrolle und

Aufmerksamkeitsstörungen eine sinnvolle Wahl für die initiale Monotherapie bei kindlicher Absenzen-Epilepsie. Im Vergleich zu Valproinsäure und Lamotrigin, die neueren Datums sind, wurde Ethosuximid, eines der ältesten Antiepileptika, bereits in den 50er Jahren eingesetzt.

Komplexes regionales Schmerzsyndrom

Schmerzlinderung durch intravenöse Immunglobuline?

Eine kleine randomisierte Cross-over-Studie zeigt, dass intravenöse Immunglobuline möglicherweise bei der Behandlung des chronischen komplex-regionalen Schmerzsyndroms wirksam sind.

Das komplexe regionale Schmerzsyndrom (CRPS), früher als sympathische Reflexdystrophie oder Morbus Sudeck benannt, ist eine schmerzhafte Erkrankung mit ausgeprägten autonomen Störungen, meist posttraumatischer Natur. Unterteilt wird das komplexe regionale Schmerzsyndrom in den Typ 1 ohne und den Typ 2 mit Gewebeverletzung oder Läsionen von nervalen Strukturen. Ganz im Vordergrund stehen die Schmerzen. Besteht das Syndrom länger als sechs Monate, dann spricht man von einem chronischen CRPS.

Es gibt inzwischen eine Reihe von Hinweisen, dass beim chronischen CRPS immunologische und entzündliche Vorgänge eine wichtige Rolle spielen. Daher entschlossen sich die Autoren aus England, eine Pilotstudie zum Einsatz von hochdosierten intravenösen Immunglobulinen durchzuführen. Es handelt sich um eine randomisierte, doppelblinde, Plazebo-kontrollierte Cross-over-Studie. Eingeschlossen wurden Personen, die ihre Schmerzen auf einer Skala von 0 bis 10 mit mehr als 4 bewerteten und die seit 6 bis 30 Monaten unter einem kom-

Beachtet werden sollte, dass für eine Monotherapie mit Ethosuximid eine exakte Diagnosestellung notwendig ist: es ist wirksam bei der klassischen kindlichen Absenzen-Epilepsie, jedoch nicht bei kindlicher Absenzen-Epilepsie mit generalisierten tonisch-klonischen Anfällen, was ein Grund dafür sein könnte, warum in der Praxis bislang häufig mit Valproinsäure oder Lamotrigin therapiert wurde. Beunruhigend bleibt, dass trotz einer intensiven medikamentösen Therapie bei etwa 40 bis 70% der Kinder weiterhin Anfälle auftraten – ein weiterer Hinweis darauf, dass Absenzen-Epilepsien doch nicht so leicht zu behandeln sind, wie häufig angenommen wird.

Quellen

Glauser TA, et al. Ethosuximide, valproic acid, and lamotrigine in childhood absence epilepsy. *N Engl J Med* 2010;362:790–9.
 Vining EPG. Ethosuximide in childhood absence epilepsy – older and better. *N Engl J Med* 2010;362:843–5.

Dr. Barbara Ecker-Schlipf,
 Holzgerlingen

plexen regionalen Schmerzsyndrom liteten, das bis dahin therapierefraktär war. Die Patienten erhielten entweder eine Infusion mit 0,5 g/kg Körpergewicht intravenösen Immunglobulinen oder physiologische Kochsalzlösung. Nach einer Pause von mindestens 28 Tagen wurde die jeweils andere Therapie durchgeführt. Der primäre Endpunkt war die Schmerzintensität 6 bis 19 Tage nach der jeweiligen Behandlung.

13 Patienten nahmen an der Studie teil, von denen 12 die Studie beendeten. Das mittlere Alter betrug 41 Jahre und zehn der Patienten waren Frauen. Die mittlere Krankheitsdauer betrug 19 Monate. Alle Patienten hatten das Vollbild eines chronischen regionalen Schmerzsyndroms mit Allodynie, Hyperalgesie, veränderter Hauttemperatur, Ödemen, trophischen Störungen und Paresen. Die mittlere Schmerzintensität zu Beginn der Studie betrug 8. Sie verbesserte sich um 1,55 Einheiten unter Immun-

Kein Nachdruck, keine Veröffentlichung im Internet oder Intranet ohne Zustimmung des Verlags!

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart, Download von: www.ppt-online.de