

Neuropädiatrie

Aufhören kann schwieriger sein als anfangen

Jürg Lütseh

Prof. em. Neuropädiatrie, Universitäts-Kinderspital beider Basel

Patienten, die epileptische Anfälle durchgemacht haben, werden meist während mehrerer Jahre mit einem, manchmal mehreren antiepileptischen Medikamenten (*anti-epileptic drugs*, AED) behandelt. Dabei taucht nach Monaten bis Jahren der Anfallsfreiheit die Frage auf, wie lange die AED-Therapie noch fortgesetzt werden soll oder ob die täglich einzunehmenden Medikamente schädlicher sind als ein möglicher Anfall.

Wann darf eine antiepileptische Therapie beendet werden?

Um psychologische Probleme und Ängste zu vermeiden, muss der Patient resp. seine Eltern über die möglichen Vor- und Nachteile einer Therapiebeendigung orientiert werden.

In der folgenden Übersicht sollen Voraussetzungen und mögliche Probleme bei einer Beendigung der AED diskutiert werden, wobei es vor allem um folgende Fragen geht:

1. Welches sind die Voraussetzungen für eine Beendigung der AED-Therapie?
2. Wie schnell soll man ausschleichen?
3. Wann ist das Rezidivrisiko am höchsten?
4. Wie lange muss der Patient nach Beendigung der Therapie kontrolliert werden?
5. Können nach Beendigung der Therapie therapieresistente Anfälle auftreten?

Voraussetzung für die Beendigung einer AED-Therapie

Dauer der Therapie

Eine zentrale Rolle spielte lange – in Anlehnung an die MRC-Studie von 1991 – die Dauer der Anfallsfreiheit, d.h., je länger ein Patient anfallsfrei war, desto kleiner war das Risiko eines Rezidivs. Diese Studie wurde an Erwachsenen durchgeführt. Bei Kindern dagegen waren die Daten nicht so eindeutig. So waren Camfield und Camfield [3] der Ansicht, dass eine ein- bis zweijährige Anfallsfreiheit genüge, um ein Ausschleichen des Medikaments zu erwägen. Dennoch sind bei Kindern die Daten hinsichtlich eines Anfallsrezidivs nach



Ausschleichen der AED nach wie vor nicht ganz eindeutig. Gemäss einer Studie von Beghi et al. [2] ist das Risiko des Anfallsrezidivs bei einer Therapiedauer von weniger als zwei Jahren etwa um das 1,3-Fache höher als bei einer Therapiedauer von mehr als zwei Jahren. In neueren Studien [6–8] bestand keine Beziehung zwischen der Therapiedauer bei idiopathischen fokalen Epilepsien und späteren Anfallsrezidiven. Diese waren etwa identisch bei einer Therapiedauer von weniger als zwei Jahren und einer solchen von mehr als zwei Jahren. Auch die Autoren der *Cochrane Review* von 2010 und 2001 [10], welche systematisch randomisierte kontrollierte Studien zum Thema «Dauer der Anfallsfreiheit unter Medikamenten und Beendigung der Therapie» in ihre Analyse einschlossen, fanden ebenfalls, dass die Therapie nach einer anfallsfreien Zeit von zwei Jahren beendet werden kann. Zusammenfassend kann man festhalten, dass eine zweijährige Anfallsfreiheit eine Voraussetzung ist, um das Ausschleichen einer AED-Therapie zu planen, falls die nachfolgenden Kriterien ebenfalls erfüllt sind.

EEG-Befunde

Bei einer klinisch gut eingestellten Epilepsie ist der EEG-(Elektroenzephalogramm-)Befund ein wichtiges



Jürg Lütseh

Entscheidungselement [1]. Patienten mit abnormen EEG-Befunden vor Beginn der Ausschleichphase zeigen eine signifikant höhere Rezidivrate. Ebenso ist das Auftreten von Anfallspotentialen während der Ausschleichphase oder nach Therapieende prognostisch ungünstig.

Anzahl Medikamente

Schwierig einstellbare Epilepsien können oft nur mit zwei oder mehr Medikamenten unter Kontrolle gebracht werden. Bei diesen Patienten kann die Therapie nur schrittweise beendet werden. Die Rezidivrate ist aber deutlich höher (meist >50%) als bei Kindern, welche mit einem einzigen Medikament sofort anfallsfrei wurden.

Tabelle 1: Risikofaktoren für Rezidive.

Symptomatische Epilepsie
Mentale Retardation oder IQ <70
Neurologische Ausfälle
Strukturelle Abnormitäten im MRI
Beginn der Epilepsie im Erwachsenenalter
Abnormes EEG vor und während der Ausschleichphase
Fokale Epilepsie
Idiopathische Epilepsien des Adoleszentenalters
Multiple Anfallstypen
Status nach komplexen Fieberkrämpfen
Vorausgegangene Neugeborenenkrämpfe

Tabelle 2: Epilepsietyp und Rezidivrisiko nach Therapieende [3, 9].

Partielle Epilepsien	
Idiopathische partielle Epilepsien	
Epilepsie mit zentro-temporalen Spikes (Rolando-Epilepsie)	10%
Epilepsie mit okzipitalen Spikes (Panayiotopoulos-Syndrom)	27%
Benigne infantile Anfälle	13%
Kryptogene partielle Epilepsien	20%
Symptomatische partielle Epilepsien	45%
Generalisierte Epilepsien	
Idiopathische generalisierte Epilepsien	
Absenzenepilepsien des Kindesalters	16%
Juvenile Absenzenepilepsien	50 bis 80%
Juvenile myoklonische Epilepsie	90 bis 100%
Epilepsie mit GTC-Anfällen	80%
Kryptogenetische oder symptomatische generalisierte Epilepsien (werden meist auch unter Therapie nicht anfallsfrei)	
Ohtahara-Syndrom	90 bis 100%
Frühe myoklonische Epilepsie	90 bis 100%
Lennox-Gastaut-Syndrom	90 bis 100%
Schwere myoklonische Epilepsie des Kindesalters	90 bis 100%

Anfallstyp und Ätiologie der Epilepsie

Bei Kindern ist die Diagnose der Art der Epilepsie resp. des Epilepsiesyndroms ein entscheidender Faktor für die Beendigung der Therapie (Tab. 1 und 2). Gemäss verschiedenen Studien sind Rezidive bei idiopathischen Epilepsien seltener als bei symptomatischen. Ausnahmen sind die juvenile Absenzenepilepsie, die Leseepilepsie und die juvenile myoklonische Epilepsie, bei welchen mit einer fast 100%igen Rezidivrate zu rechnen ist [9]. Deswegen müssen diese Patienten frühzeitig darüber orientiert werden, dass die Antiepileptika wahrscheinlich nie beendet werden können. Bei Kindern, bei denen erste Absenzen im Alter von neun bis zehn Jahren auftreten, kann es manchmal schwierig sein, zwischen einer kindlichen resp. einer juvenilen Absenzenepilepsie zu unterscheiden. In diesen Fällen sollte das Ausschleichen der Medikamente unter engmaschiger Kontrolle von Klinik und EEG erfolgen.

Daneben ist – im Vergleich zu idiopathischen – bei symptomatischen Epilepsien, vor allem, wenn sie mit verschiedenen Anfallsarten in Erscheinung treten, mit einer hohen Rezidivrate zu rechnen. Ebenso werden bei Kindern mit früher durchgemachten Fieberkrämpfen [11] und Patienten mit einer allgemeinen Entwicklungsverzögerung und/oder einer mentalen Retardation gehäuft Anfallsrezidive gesehen.

Alter bei Beginn der Epilepsie

Je jünger das Kind bei Auftreten der ersten Symptome ist, umso besser ist die Prognose nach Beendigung der Therapie. Vor allem Adoleszentenepilepsien haben meist eine ungünstige Prognose.

Wie schnell soll ausgeschlichen werden?

Es wurde wiederholt eine kurze Ausschleichphase von wenigen Wochen mit einer langen von mehreren Monaten verglichen. Dabei stellt man fest, dass die Rezidivrate durch ein sehr langsames Ausschleichen nicht vermindert wurde. Eine Ausschleichzeit von acht bis zwölf Wochen kann somit in den meisten Fällen als adäquat angesehen werden [6].

Häufigkeit, Zeitpunkt und therapeutische Kontrolle der Rezidive

Die Häufigkeit der Rezidive variiert von Studie zu Studie sehr stark und liegt zwischen 20 und 50%. Sie hängt hauptsächlich davon ab, welche Anfallsformen in einer Studie berücksichtigt wurden. Fast alle Studien sind sich aber einig, dass 85 bis 90% aller Rezidive in den ersten zwei Jahren nach Beendigung der Therapie

auftraten. Rezidive werden am häufigsten entweder in der Ausschleichphase oder im ersten Jahr nach Therapieende gesehen. Wenn der Patient zwei Jahre nach Beendigung der Therapie anfallsfrei geblieben ist, kann man mit einem verbleibenden Rezidivrisiko von 5 bis 15% rechnen.

Eine oft gestellte Frage ist, ob die erneut aufgetretenen Anfälle gleich gut kontrollierbar sind wie vor der Ausschleichphase. In der Studie von Camfield und Camfield [3] konnten die Anfälle bei 97% der Patienten problemlos kontrolliert werden. Etwa 1% entwickelte therapieresistente Anfälle.

Zusammenfassung

Ein Ausschleichen der AED ist nach einer zweijährigen Anfallsfreiheit und Normalisierung des EEGs gerechtfertigt (Ausnahmen siehe Tab. 2). Es muss aber in 20 bis 30% der Patienten mit Anfallsrezidiven gerechnet werden. Die Rezidive treten am häufigsten in der Ausschleichphase oder im ersten Jahr nach Therapieende auf. Ein Wiederauftreten von Anfallspotentialen in dieser Zeit ist prognostisch ungünstig. Deswegen sollten die Patienten während der Ausschleichphase und in den zwei Jahren nach Therapieende alle drei bis sechs Monate klinisch und mit EEG nachkontrolliert werden. Bei Auftreten von Anfällen muss die AED-Therapie wieder eingesetzt werden.

Interessenkonflikte

Der Autor hat keine finanziellen oder persönlichen Verbindungen im Zusammenhang mit diesem Beitrag deklariert.

Literatur

- 1 Andersson T, Braathen G, Persson A, Theorell K. A comparison between one and three years of treatment in uncomplicated childhood epilepsy: the EEG as predictor of outcome. *Epilepsia* 1997;38:225–232
- 2 Beghi E, et al. AED discontinuation may not be dangerous in seizure free patients. *J Neurol Trauma* 2011;118:187–191
- 3 Camfield P, Camfield C. When is it safe to discontinue AED treatment? *Epilepsia* 2008;49(Suppl 9):25–28
- 4 Hixson JD. Stopping antiepileptic Drugs; When and Why. *Current Treatment Opinion in Neurology* 2010;12:434–442
- 5 Olmez A, Arslan U, Turanli G, Aysun S. Risk of recurrence after drug withdrawal in childhood epilepsy. *Seizure* 2009;18:251–256
- 6 Pavlovic M, Jovic N, Pekmezovic T. Antiepileptic drugs withdrawal in patients with idiopathic generalized epilepsy. *Seizure* 2011;20:520–525
- 7 Pavlovic M, Jovic N, Pekmezovic T. Withdrawal of antiepileptic drugs in young patients with cryptogenic focal epilepsies. *Seizure* 2012;21:431–436
- 8 Perucca P, Gilliam G. Adverse effects of antiepileptic drugs. *Lancet Neurol* 2012;11:792–802
- 9 Ramos-Lizzana J, Aguirre-Rodriguez J, Aquilera-Lopez P, Cassinello-Garcia E. Recurrence risk after withdrawal of antiepileptic drugs in children. *European J of Pediatric neurology* 2010;14:116–124
- 10 Sperling S, Wingerchuk DM. Early versus late antiepileptic drug withdrawal for people with epilepsy in remission. *Cochrane review* 2001
- 11 Verrotti A, Egidio CD, Agostinelli S et al. Antiepileptic drug withdrawal in childhood epilepsy. *European J of Pediatr Neurol* 2012;16:599–604

Korrespondenz:
 Prof. em. Jürg Lütschg
 Neuropädiatrie UKBB
 Universitäts-Kinderspital
 beider Basel
 Spitalstrasse 33
 CH-4056 Basel
[Juerg.Luetschg\[at\]unibas.ch](mailto:Juerg.Luetschg[at]unibas.ch)