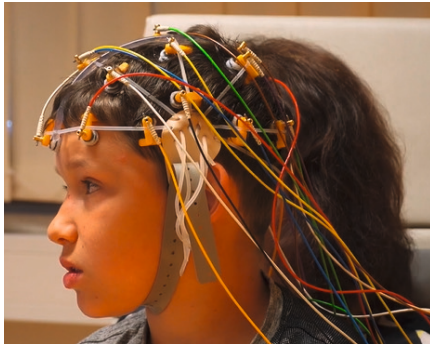


Kaliumbromid – ein unterschätztes Antikonvulsivum



Ein vermeintlicher Irrtum führte zur Entdeckung der antiepileptischen Eigenschaften von Brom, die Sir Charles Locock zugeschrieben wird, aber auf den deutschen Arzt Otto Graf zurückgeht. Er nahm in einem Selbstversuch 3 Mal täglich 664 mg Kaliumbromid über 14 Tage ein und berichtete 1842 über eine brominduzierte reversible Impotenz. Locock setzte daraufhin Kaliumbrom (KBr) in einer Dosierung von 3 x täglich 664 mg bei einer jungen Frau mit bislang therapieresistenter hysterischer Epilepsie ein. In den anschließenden 14 Behandlungsmonaten blieb die Patientin anfallsfrei. Auf der Sitzung der Royal Medical & Chirurgical Society berichtete Locock 1857 über 15 Frauen mit hysterischer Epilepsie, von denen nur eine nicht auf die tägliche Gabe von 332–664 mg KBr ansprach. Das war der Beginn einer modernen medikamentösen Epilepsiebehandlung.

Pharmakologie

KBr ist ein weißes Pulver mit salzigem Geschmack mit guter Wasserlöslichkeit, was für die Anwendung per Sonde günstig ist. Oral aufgenommen wird es nach 1–3 h im oberen Dünndarm resorbiert. Die Ausscheidung erfolgt zu 95 % über die Nieren. Die Substanz hat bei Erwachsenen eine Halbwertszeit von 8–14 Tagen, bei Kindern von 6–8 Tagen. Ein steady state wird bei Erwachsenen nach 4–6 Wochen, bei Kindern bereits nach 3–4 Wochen erreicht.

Wirkmechanismus

Der Wirkmechanismus von KBr ist nicht exakt geklärt: Tierexperimentell konnte eine Verstärkung der GABA-ergen Inhibition gezeigt werden. Bromid-Ionen passieren den Rezeptor-assoziierten Ionenkanal schneller als Chlorid-Ionen, steigern dadurch die Hyperpolarisation und senken so die Erregbarkeit nachgeschalteter postsynaptischer Neurone.

Klinische Anwendung von Kaliumbromid

KBr kann sofort ohne Einschleichen in der vollen Tagesdosis verabreicht werden. Es besteht ein großer Dosierungsspielraum, der bezogen auf Körpergewicht und Alter zwischen 20–50–60 mg/kg KG liegt. KBr wird in 1–2 Einzeldosen eingenommen, nicht nüchtern und mit viel Flüssigkeit. Serumspiegelbestimmungen sind möglich und sinnvoll. In der Literatur findet sich eine mittlere Dosierung von 62 mg/kg (33–83 mg/kg KG), mit der mittlere Serumspiegel zwischen 564 µg/ml und 2.530 µg/ml erreicht werden. Eine Serumkonzentration-bezogene Effektivität wird in der Literatur sehr unterschiedlich bewertet. In der aktuelleren Literatur werden Konzentrationen meist ab 1.000–1.500 µg/ml berichtet. Wie immer muss die jeweilige individuelle Serumkonzentration anhand der klinischen Verträglichkeit und Effektivität herausgefunden wer-

den. Für eine gute Verträglichkeit und konstante Serumspiegel sollte die Kochsalzzufuhr der Patienten stabil gehalten werden. Eine erhöhte Aufnahme von Chlorid über die Nahrung senkt den Bromspiegel durch eine verminderte Rückresorption von Bromid in der Niere, umgekehrt kann eine salzarme Ernährung zu erhöhten Serumspiegeln mit der Gefahr einer Bromintoxikation führen.

Interaktionen

Wesentliche Interaktionen mit anderen Antiepileptika sind nicht beschrieben. Bei einer Kombination mit Phenobarbital sind zusätzliche Sedierungseffekte möglich; auch kann in Kombination mit Fenfluramin bei Kindern mit Dravet-Syndrom eine Sedierung auftreten, die zur Dosisreduktion des Broms führt.

Nebenwirkungen

Relevante Nebenwirkungen sind nach klinischer Erfahrung bei Serumkonzentrationen um 1.000 – 1500 µg/ml selten. Für eine erste Einschätzung der Serumkonzentration von KBr kann die Korrelation zwischen Bromid- und Chlorid-Ionen herangezogen werden: Folgende Formel lässt eine gute Abschätzung der Bromidkonzentration zu: $BR (\mu\text{g/ml}) = -1648.703 + 15.625 \times Cl (\text{mEq/l})$. Das Nebenwirkungsprofil von KBr ist im Vergleich mit anderen Antiepileptika nicht schlechter: Hyperexzitabilität, Ataxie, Tremor, Halluzinationen, Psychose, kognitive Einschränkungen und Sedierung in variablem Ausmass können Zeichen einer Überdosierung sein, die mit den oben genannten Dosierungen heute aber so gut wie nicht mehr gesehen werden. Die Therapie einer Überdosierung besteht in der Beschleunigung der Elimination durch Diurese und zusätzlicher NaCl-Gabe. Weitere Nebenwirkungen betreffen vor allem die Haut: Unspezifische Dermatitis, Bromakne und das sog. Bromoderma tuberosum. In der Regel heilen die Hautveränderungen durch gute Hautpflege und Dosisreduktion folgen-



Prof. Dr. med.
Gerhard Kurlemann

los aus. Die Bromakne tritt vor allem im Gesicht, Brust, Rücken und an den Streckseiten der Extremitäten auf. Weitere seltene Nebenwirkungen können Bromschnupfen, Konjunktivitis und Sinusitis sein. Gastrointestinale Probleme bei hohen Dosen führen gelegentlich zu Magenschmerzen und Erbrechen, wohl bedingt durch die hohe Osmolarität des Präparates. In diesen Fällen ist eine Verkapselung der Tablette, damit sie sich erst im Dünndarm auflöst, sinnvoll und führt schnell zur Beschwerdefreiheit. Bei Berücksichtigung einer korrekten Einnahme – nicht nüchtern und mit viel Flüssigkeit – ist diese Nebenwirkung vermeidbar.

Eine aktuelle Befragung unter 45 Eltern, deren Kinder eine KBr-Therapie erhalten, hatten 34 Kinder keinerlei Nebenwirkungen, Magengeschwür (n=2) und Gastritis (n=2) verschwanden nach Verkapselung der Tablette. 6 Kinder klagten über vorübergehende Bauchschmerzen direkt nach der Einnahme, obwohl alle Kinder KBr nicht nüchtern einnahmen. Bromakne trat bei 4 Kindern auf. Alle befragten Eltern stufen KBr als sehr gut wirksam ein und möchten diese Therapie für ihre Kinder nicht mehr missen.

Bis 1903 wurde die antiepileptische Wirksamkeit in insgesamt 12 publizierten Fallserien mit insgesamt 1381 Patienten mitgeteilt (Tabelle 1). In dieser Zeit avancierten Bromsalze zu dem führenden und lange Zeit einzigen antiepileptisch wirksamen Behandlungsprinzip.

Retrospektive Studien

Seit 1953 wurden bis heute 8 retrospektive Studien publiziert. 1953 berichteten Livingston und Pearson über ihre Erfahrungen in der Behandlung von 196 Kindern mit therapieschwieriger symptomatischer Epilepsie. Von 102 therapieresistenten Kindern nahmen 94 erstmalig Brom in Form verschiedener Salze ein. Kinder unter 6 Jahren erhielten 3 x 600 mg Bromid, ältere Kinder 3 x 1.000 mg täglich bei gleichzeitig salzreicher Kost. 61 Kinder (31 %) wurden anfallsfrei, bei weiteren 39 Kindern (20 %) verringerte sich die Anfallsfrequenz um mehr als 75 %. Eine vergleichbare Response zeigten die zuvor therapieresistenten Kinder: 28 (27,5 %) wurden anfallsfrei, bei 19 (18,6 %) nahmen die Anfälle um mehr als 75 % ab. Grand-mal-Anfälle profitierten deutlich besser als andere Anfallsformen.

Boenigk et al. publizierten mit der Frage, ob eine Bromtherapie noch sinnvoll ist, 1985 die Behandlungsergebnisse mit KBr add-on von 22 Kindern und Jugendlichen im Alter von 5 bis 23 Jahren, 50 % mit einer Grand-mal-Epilepsie, in einem Fall sogar als Monotherapie. 14 % der Behandelten wurden anfallsfrei und 45 % erfuhren eine wesentliche Besserung im Sinne einer mindestens 50%igen Reduktion der Anfälle. Auch hier respondierten Grand-mal-Anfälle besser als gemischte Epilepsieformen. Eine Verschlechterung der Anfallssituation erfuhren 5 Patienten, vornehmlich trat eine Aktivierung von epileptischen Myoklonien auf. Interaktionen mit anderen Antiepileptika ergaben sich

Autor	Patienten (n)	weiblich (%)	anfallsfrei (%)	Anfallsminderung (%)	Unverändert (%)	Nachbeobachtungszeit
Lacock, 1857	14 oder 15	100	93	0	7	< 14 Monaten
Wilks, 1861	11	55	55	36	9	< 20 Monaten
M'Donnel, 1864	5	80	-	-	20	unbekannt
Williams, 1865	37	49	-	-	35	38 Wochen
Radcliffe, 1866	5 oder 6	100	33 oder 40	-	-	unbekannt
Clouston, 1868	29	0	0	83	17	38 Wochen
Echeverria	416	?	-	-	24	unbekannt
Hammond, 1871	286	?	31,4	53	15	unbekannt
Voisin, 1873	96	?	21	65	23	6, 9 Jahre
Otto, 1875	33	3 oder 6	48	-	-	6-9 Jahre
Bennett, 1884	300	?	12	83	5	unbekannt
Turner, 1903	147	?	26	29	45	9 Jahre

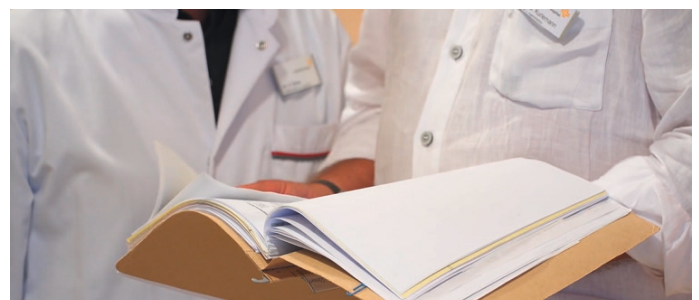
Tabelle 1: Effekt von KBr auf epileptische Anfälle 1857 – 1903.

nicht. Die Autoren schlussfolgerten, dass KBr eine Grand-mal-Epilepsie im Kindes- und Jugendalter positiv beeinflusst.

Ernst et al. werteten 1988 die Daten von 36 Kindern im Alter von 1 – 22 Jahren mit frühkindlicher Grand-mal-Epilepsie bei Therapieresistenz für Phenobarbital, Primidon und Valproat unter add-on KBr aus: 19 Kinder litten an generalisiert tonisch-klonischen Anfällen (GTCS), 13 Kinder mit zusätzlichen myoklonischen und myoklonisch-astatischen Anfällen sowie Absencen. 32 % der Kinder mit GTCS wurden anfallsfrei, 21 % reduzierten die Anfälle um 75 %, und 26 % um 50 – 75 %, bei den anderen Anfallsformen wurde kein Kind anfallsfrei, 4 % bzw. 46 % profitierten mit einer Anfallsreduktion von 75 % bzw. 50 %. Als Nebenwirkungen traten Akne (n=4), Ataxie und Vigilanzverminderung (n=5) sowie Appetitminderung und Gewichtsabnahme (n=4) auf, die bei Dosisreduktion komplett reversibel waren.

Woody (1990) berichtet über den Einsatz von Brom add-on in einer mittleren Dosis von 33 mg/kg KG/Tag (11–50 mg/kg KG) bei 11 Kindern im Alter von 2 bis 17 Jahren mit einem breiten Spektrum therapieresistenter Epilepsie unterschiedlicher Dauer: 2/11 Kindern wurden anfallsfrei, 4/11 Kindern reduzierten ihre Anfälle bis zu 95 %, 5/11 Kindern zeigten keinen Benefit von Brom. 2/11 Kindern hatten dosisabhängig reversible Nebenwirkungen mit Dysarthrie und Anorexie.

Steinhoff und Kruse (1992) bewerteten Brom bei 60 Kindern und Jugendlichen mit pharmakoresistenter Grand mal-Epilepsie. 5 in Monotherapie, 55 add-on zur Basistherapie im Vergleich zu einer gleich großen Kontrollgruppe prospektiv. 27 % wurden anfallsfrei, 32 % reduzierten die GTCS um mehr als 50 %, 41 % respondierten nicht. Die Bromdosis betrug im Mittel 81.2 mg/kg KG (46–170 mg/kg KG). Es bestand eine weiche Korrelation zwischen der Höhe des Serumspiegels und der Responderrate. Die Nebenwirkungen waren



Hands-on Bromtherapie bei Epilepsie

- Vor Beginn: Routinelabor mit Leber- und Nierenwerten, Elektrolyte
- Aufklärung über mögliche Nebenwirkungen: Haut, Husten, gastrointestinal, Müdigkeit
- Bromdosis: 30 - 40 - 60 mg/kg KG in 2 Tagesdosen
- Kein langsames Eindosieren, Volldosis ab Tag 1
- Einnahme nicht nüchtern, mit viel Flüssigkeit
- Konstanter Salzgehalt in der Nahrung – Zusammenhang erklären!
- Komedikation mit Fenfluramin beachten – wenn Müdigkeit, dann Bromreduktion
- Erste Serumspiegelbestimmung nach 4 – 6 Wochen sinnvoll

vergleichbar mit den anderen Studien. Im Vergleich zur Kontrollgruppe unter Phenobarbital bzw. Phenytoin war der Therapieeffekt leicht besser ohne statistisch signifikantes Niveau.

Korinthenberg et al. (2007) werteten KBr add-on bei 113 Patienten im Alter von 1–20 Jahren mit pharmakoresistenter GTCS unterschiedlicher Genese aus: 13/113 Patienten wechselten zu einer KBr-Monotherapie mit einer Dosis 75 mg/kg KG (22–140 mg/kg). 49 % der Patienten wurden unter KBr anfallsfrei, 31 % reduzierten die Anfälle >50 %, 7 % reagierten mit einer Anfallszunahme. Es bestand keine Dosis-Wirkungsbeziehung. Nebenwirkungen wie Müdigkeit, Konzentrationsstörungen und Somnolenz nahmen mit Dauer der Therapie zu, ebenso Bromakne und periorale Dermatitis ohne sichere Korrelation zur Höhe der Brom-Serumkonzentration.

Stephani et al. berichten über eine retrospektive Einschätzung der Effektivität von KBr bei 93 Kindern mit frühkindlicher Grand-mal-Epilepsie durch Ärzte und Eltern. Die mittlere KBr betrug $66,3 \pm 26,5$ mg/kg KG mit einer mittleren Serumkonzentrationen von $1.416,2 \pm 445,4$ mg/l. 9 Kinder erhielten KBr in Monotherapie, 84 Kinder zu einer breiten Palette von Antiepileptika. Das Alter der Patienten lag bei Beginn der Anwendungsbeobachtung bei 8,4 Jahren (1,25–24,3 Jahre).

75 % der Ärzte und Eltern beurteilten den Effekt von Kaliumbromid als gut bis sehr gut mit einer Ad-

härenz von bis zu 90 %. Im Urteil der Ärzte hatte sich die Lebensqualität nach Initiierung der Bromidtherapie bei 76,5 % der Kinder gebessert. Die korrespondierenden Urteile der Eltern lauten 68,7 % (Besserung) bzw. 28,9 % (unverändert). 36/89 Kinder wurden anfallsfrei (32 %). An Nebenwirkungen wurden in einem prospektiven Teil der Anwendungsbeobachtung berichtet: Ataxie: n=3, Müdigkeit: n=4, Verlangsamung/Apathie: n=1, gastrointestinale Symptome: n=3, Gewichtsverlust/ Inappetenz: n=2 (14,3 %).

Kodama et al. (2019) erzielten bei Kindern im Alter zwischen 4 Monaten und 19 Jahren mit therapieresistenter Epilepsie mit einer KBr-Dosis zwischen 20 und 80 mg/kg KG bei 7,1 % Anfallsfreiheit, eine Anfallsreduktion > 50 %, bei 50 % und bei 42,9 % keine Verbesserung. Auch in dieser Patientengruppe profitierten gerade die GTCS und die tonischen Anfälle. Seit Beginn der Bromtherapie 1857, insbesondere seit 1953 sehen alle Autoren einen hohen Nutzen für die Behandlung der Grand-mal-Epilepsie im Kindes- und Erwachsenenalter. Nach Vermeidung der initialen hohen Bromdosen sind unter den aktuellen Therapieregimen mit 30–40–60 mg Brom/kg KG die Nebenwirkungen drastisch rückläufig, und Brom ist zu einem gut verträglichen Antiepileptikum geworden.

Besondere Indikationen/Dravet-Syndrom

Das Dravet-Syndrom (frühkindliche Grand-mal-Epilepsie) ist eine seltene und schwere epileptische Enzephalopathie mit einer Inzidenz um 1: 15.000. Mit Krankheitsbeginn (i.d.R. im ersten Lebensjahr) treten prolongierte fiebergebundene Anfälle kombiniert mit epileptischen Staten auf. Es folgen afebrile Grand-mal-Anfälle und erratische Myoklonien. Das Dravet-Syndrom ist gekennzeichnet durch seine Therapieresistenz verbunden mit variablen kognitiven und körperlichen Einschränkungen. In etwa 80 % der Fälle beruht das Dravet-Syndrom auf heterozygoten Mutationen oder Deletionen des für die $\alpha 1$ -Untereinheit eines spannungsabhängigen Natriumkanals kodierenden SCN1A-Gens auf Chromosom 2q24.3.

Den Studien der Arbeitsgruppe um Doose (1998) ist es zu verdanken, dass auch in Deutschland das



Bewusstsein für eine Bromtherapie beim Dravet-Syndrom gesteigert wurde. Entsprechend den Daten seiner umfassenden retrospektiven Analyse von 101 Kindern mit pharmakoresistenter frühkindlicher fiebergebundener Grand-mal-Epilepsie wurden nur 11 % der Patienten trotz intensiver und kombinierter antiepileptischer Therapie anfallsfrei. Valproat und Barbiturate erwiesen sich dabei nur als ungenügend. Kaliumbromid führte zu einer ausreichenden Besserung. Oguni et al. (1994) untersuchten Brom als add-on-Therapie bei 11 Kindern mit einem Dravet-Syndrom und 11 Kindern mit der Borderlinevariante dieses Epilepsie-Syndroms im Alter von 8 bis 183 Monaten. Nach drei Monaten zeigten 36 % eine >75 % Reduktion ihrer GTCS und 41 % eine Reduktion um 50–75 % mit nachlassendem Effekt nach 12 Monaten; myoklonische und fokale Anfälle respondierten nur ausnahmsweise. Die Bromdosis betrug im Mittel 58 mg/kg KG (30–100 mg/kg). Nebenwirkungen traten bei 12/22 Kindern in Form von Müdigkeit, Appetitverlust und Hautveränderungen auf. Tanabe et al. (2008) analysierten retrospektiv 99 Kinder im Alter von 1–37 Monaten mit einem Dravet-Syndrom und therapieresistentem Verlauf.

Brom war die am besten wirksame Substanz zur Kontrolle der epileptischen Anfälle überhaupt. Bei einer KBr-Dosis von im Mittel 59,6 mg/kg KG (10–100 mg/kg) in Kombination mit anderen Antiepileptika respondierten 41,7 % der Kinder sehr gut, 41,7 % moderat und 16,7 % hatten keinen Effekt. Verglichen mit den am häufigsten eingesetzten Antikonvulsiva Valproat und Zonisamid war KBr bei den Substanzen signifikant überlegen. Lotte et al. (2012) kommen zu ähnlichen Ergebnissen: 32 Patienten im Alter von 4–24 Jahren mit einer SCN1A-Mutation erhielten Brom in einer add-on-Therapie zu unterschiedlichen Antiepileptika zur Behandlung ihrer Epilepsie in einer mittleren Dosis 63,2 mg/kg KG über 3–159 (im Mittel 47) Monate. Nach 3 Monaten waren 31 % anfallsfrei, 6 % respondierten mit einer Reduktion der Anfälle >75 %, 19 % >50 % und 6 % <50 %. Dieser initiale Therapieeffekt ließ nach 12 Monaten auf 3 % vs. 25 % vs. 19 % vs. 6 % nach. Shi et al. (2016) untersuchten retrospektiv 276 Kinder mit Dravet-Syndrom stratifiziert nach genetischem Befund (160 Kinder –58 %) mit einer SCN1A-Mutation. SCN1A-positive Kinder wurden im Mittel mit $4,0 \pm 2,0$ Antiepileptika, SCN1A-negative Kinder im Mittel mit $3,6 \pm 1,8$ Antiepileptika behandelt. Für Bromid, das bei 70 Kindern in einer Tagesdosis von 30–70 mg/kg KG eingesetzt wurde, lagen die Responderraten bei 71,2 % (SCN1A positiv) bzw. 94,4 % (SCN1A-negativ). In beiden Gruppen wurde Brom immer add-on zu 1–4 Antiepileptika eindosiert, am häufigsten zusammen mit Valproat. Bromid war das wirksamste Antiepileptikum, das bei einer mittleren Behandlungsdauer von 29,5 Monaten eine gute Verträglichkeit zeigte. Schubert-Bast et al. (2019) konnten zeigen, dass KBr in Deutschland bei der Behandlung des Dravet-Syndroms nach Valproat an zweiter Stelle steht.

Klinische Ergebnisse

Von den eigenen Patienten mit unterschiedlichen Epilepsiesyndromen wurden 15 Kinder mit generalisierten tonisch-klonischen und schwer klassifizierbaren Anfällen unter KBr-add on zu Valproat, Phenobarbital, Topiramal oder Levetiracetam in einer Dosis von 60–80 mg/kg KG mit zwei Einzelgaben täglich behandelt. 10 Kinder wurden anfallsfrei, bei 5 Kindern zeigte sich kein überzeugender Effekt. Als unerwünschte Wirkungen traten Müdigkeit und bei jeweils einem Kind Bromakne und Bromhusten auf, die nach Beendigung der Bromtherapie sofort sistierten. Bei 12 Kindern mit Dravet-Syndrom wurde KBr ebenfalls als add-on zu Valproat, Clobazam, Stiripentol, Levetiracetam oder Ethosuximid eingesetzt. Unter dieser Therapie traten bei 7 Kindern keine großen Anfälle mehr auf, bei 2 Kindern zeigte sich ein mäßiger Effekt und bei den verbleibenden 3 Kindern blieb auch KBr wirkungslos. Myoklonien wurden nicht verbessert! Nebenwirkungen traten bei Kindern mit Dravet-Syndrom in den verwendeten Tagesdosen von 40–65 mg/kg KG verteilt auf 2 Einzelgaben nicht auf. KBr ist ein unverzichtbares Medikament zur Behandlung der Epilepsie beim Dravet-Syndrom.

Weitere Indikationen

Malignant Migrating Partial Seizures in Infancy

In kasuistischen Mitteilungen wird seit 2000 über einen z. T. herausragenden positiven Effekt von Brom in der Behandlung der Malignant migrating partial seizures in infancy (MMPSI) berichtet.

Zusammenfassung

KBr ist das älteste heute immer noch verwendete Antiepileptikum, welches nicht vergessen werden darf. Es hat bei der therapieschwierigen Grand-mal-Epilepsie und beim Dravet-Syndrom einen wichtigen Platz in der Behandlung der Grand-mal-Anfälle. Bei korrekter Anwendung sind Nebenwirkungen selten und nicht häufiger und gravierender als bei anderen Antiepileptika. Die mögliche Hauptnebenwirkung einer begleitenden Müdigkeit zu Therapiebeginn muss mit dem Patienten bzw. den Eltern besprochen werden. Die Bestimmung von Serumspiegeln erleichtert eine Steuerung der Therapie. Bei fehlender Wirksamkeit kann KBr wegen seiner langen Halbwertszeit rasch abgesetzt werden. Beim Dravet-Syndrom hat Brom einen nicht unerheblichen Stellenwert – gerade in der Kombinationsbehandlung auch mit den neu zugelassenen Medikamenten wie Cannabidiol oder Fenfluramin. Kasuistische Mitteilungen weisen zudem darauf hin, dass ein frühzeitiger Therapieversuch mit Brom – add-on oder auch in Monotherapie – bei Kindern mit therapieresistenter MMPSI lohnend sein kann.

Literatur beim Verfasser

Informationen

■ Prof. Dr. med. Gerhard Kurlemann

Bonifatius Hospital Lingen
Kinderklinik, Neuropädiatrie
Epilepsieambulanz
Wilhelmstraße 13
49808 Lingen
www.bonifatius-hospital-lingen.de

■ Weitere Informationen

Dt. Gesellschaft für Epileptologie e.V.
Reinhardtstr. 27 c
10117 Berlin
www.izepilepsie.de
www.dgfe.info