



Foto: koto_feja/gettyimages

16. Valentinsymposium® 2023, Hybrid-Veranstaltung vom 27.–28. Januar 2023; Veranstalter: Eisai GmbH

§Die Verwendung des generischen Maskulinums zur besseren Lesbarkeit bezieht neben weiblichen und männlichen Personen weitere Geschlechtsidentitäten mit ein.

Aktueller Stand der Epilepsitherapie

Neueste wissenschaftliche Erkenntnisse und klinisch-praktische Erfahrungen

Für die Behandlung von Menschen mit Epilepsie steht eine breite Palette anfallssuppressiver Medikamente (ASM) zur Verfügung. Im Rahmen des 16. Valentinsymposiums® gaben internationale Experten⁵ den insgesamt 800 Teilnehmenden ein Update über die aktuelle wissenschaftliche Datenlage und einen ersten Ausblick auf die neue S2K-Epilepsie-Leitlinie der DGN.¹ Ein besonderer Schwerpunkt der interaktiven, zertifizierten Fortbildungsveranstaltung lag in diesem Jahr auf der Behandlung von Epilepsien in verschiedenen Altersgruppen und schwierigen klinischen Konstellationen.

Das therapeutische Ziel bei der Behandlung von Menschen mit Epilepsie ist eine adäquate Anfallskontrolle durch geeignete medikamentöse oder nicht-medikamentöse Interventionen, so Prof. Bernhard Steinhoff, Kehl-Kork. Die genaue Kenntnis der verfügbaren Behandlungsoptionen und ihrer leitliniengerechten Verwendung sowie

neuer Entwicklungen in der Therapie von Epilepsien ermögliche eine personalisierte Behandlung unter besonderer Berücksichtigung der Lebensqualität und des Lebensalters.

Fundierte Hilfestellung für die Entscheidungsfindung und die Umsetzung einer erfolgreichen Epilepsitherapie bei Erwachsenen wird die in Erstellung befindliche konsensusbasierte S2k-Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Neurologie (DGN) „Management erster epileptischer Anfall und Epilepsien bei Erwachsenen“ geben, aus der Prof. Martin Holtkamp, Berlin, Ausschnitte auf dem Valentinsymposium® vorstellte.¹ Neue Empfehlungen werde es unter anderem zum Management des ersten Anfalls geben:¹ Nach einem akut-

symptomatischen Anfall struktureller oder systemischer Ursache soll keine langfristige anfallssuppressive Therapie erfolgen. Neuerungen zeichnen sich auch im Bereich Pharmakotherapie ab: Bei fokalen Epilepsien sollte hinsichtlich Anfallsfreiheit und unerwünschter Wirkungen Lamotrigin als Mittel der ersten Wahl eingesetzt werden.¹ Bei genetischen generalisierten Epilepsien spricht sich die neue Leitlinie mit einer „sollte“-Empfehlung für eine Monotherapie mit Valproinsäure als Mittel der ersten Wahl aus – sofern eine Schwangerschaft mit hoher Sicherheit ausgeschlossen werden kann. Lässt sich aber bei Frauen im gebärfähigen Alter eine Konzeption nicht ausschließen, sollte Lamotrigin oder Levetiracetam in Monotherapie verwendet werden.¹

Auf das Design und die Details achten

Wenn es um die Betrachtung der wissenschaftlichen Evidenz für oder gegen die Gabe bestimmter anfallssuppressiver Medikamente geht, gelten kontrollierte, randomisierte

klinische Studien als Goldstandard. Dass bei der Interpretation der Studienergebnisse ein tiefer Blick in die Details der Studie, einschließlich der Methodik und der Endpunkte, sinnvoll sein kann, verdeutlichte die renommierte Epileptologin Prof. Jacqueline A. French, New York, in ihrem Vortrag. „Klinische Studien können nur die Fragen beantworten, die gestellt wurden.“ Zu den wichtigsten Fallstricken, die es bei der Planung, Durchführung und Auswertung von Head-to-Head-Studien mit zwei Wirkstoffen zu vermeiden gilt, gehören nach den Worten der Expertin unterschiedliche Einnahmeschemata, unterschiedliche Darreichungsformen (retardiert vs. schnell freisetzend), eine Studiendauer von weniger als 12 Monaten, zu geringe Patientenzahlen sowie nicht eindeutig definierte Einschlusskriterien. Doch gerade wegen dieser engen Einschlusskriterien sei die Aussagekraft randomisierter, kontrollierter Studien für heterogene Patientenpopulationen im klinischen Alltag limitiert.

1. Vortrag Prof. Martin Holtkamp im Rahmen des 16. Valentinsymposiums®

INHALT

Frühzeitig und effektiv behandeln

Auch in der klinischen Praxis können durch Kombinationstherapien mit effektiven und gut verträglichen anfallssuppressiven Medikamenten eine gute Anfallskontrolle und hohe Retentionsraten erreicht werden. Günstig kann ein früher Beginn der Zusatztherapie sein. Seite 2

Epilepsie im Globalen Süden

Die Prävalenz von Epilepsie im Globalen Süden ist hoch, die Therapie häufig mangelhaft. Globale Epileptologie hat die Vision, allen Betroffenen weltweit eine suffiziente Versorgung zu ermöglichen. Seite 2

Kinder und Jugendliche mit Epilepsie

Effektive Anfallsreduktion ohne Beeinträchtigung der Lebensqualität und kognitiver Funktionen ist das vorrangige Therapieziel bei Kindern und Jugendlichen mit Epilepsie. Aktuelle Studien zeigen, wie sich dieses Ziel in der klinischen Praxis umsetzen lässt. Seite 3

Klassifikation von Epilepsie-Syndromen

Die ILAE hat spezifische Kriterien für die Definition und Klassifikation von Epilepsie-Syndromen vorgenommen, welche die Diagnose und Therapie betroffener Patienten vereinheitlichen könnten. Seite 3

Epilepsie im Alter

Altersbedingte Stoffwechselferänderungen, Komorbiditäten und Polymedikation – diese Trias kann die Behandlung einer Altersepilepsie erschweren. Dennoch ist es bei Auswahl einer geeigneten anfallssuppressiven Medikation auch im Alter möglich, eine erfolgreiche Anfallskontrolle zu erzielen. Seite 4

Epilepsie und Demenz

Menschen mit der Alzheimer-Krankheit haben ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung von epileptischen Anfällen. Ein Grund dafür könnten Amyloidplaques sein. Seite 4

Für eine adäquate Anfallskontrolle ist es oft zielführend, moderne ASM frühzeitig entsprechend ihres Wirkprofils einzusetzen. Prof. Steinhoff

Implantate eröffnen neue Wege zur Vorhersage und Therapie von Anfällen

Der Einsatz intrazerebraler Implantate hat das Ziel, epileptische Aktivität kontinuierlich aufzuzeichnen und das Auftreten neuer Anfälle vorherzusagen. Auch in der medikamentösen Therapie sind große Hoffnungen mit neuartigen minimalinvasiven Verfahren verbunden.

Der Anteil von Patienten mit unkontrollierter Epilepsie sei immer noch zu hoch, berichtete Prof. Mark Cook, Melbourne/Australien. Hinzu komme, dass viele epileptische Anfälle, vor allem nachts auftretende, von den Patienten und ihren Angehörigen nicht bemerkt würden. Um das Therapiemanagement weiter optimieren und den Betroffenen die größtmögliche Sicherheit und Unabhängigkeit im Alltag geben zu können, wäre eine präzise Vorhersage jeglicher Anfallsaktivität erforderlich. Im Rahmen des Valentinsymposiums® stellte Prof.

Cook innovative technologische Entwicklungen vor, die es künftig ermöglichen sollen, epileptische Anfälle über lange Zeit zu messen und zu dokumentieren, um dem ultimativen Ziel der verlässlichen Anfallsprädiktion näher zu kommen. Dies wäre wiederum die Grundlage für eine rationale Entscheidung, wann eine Therapie begonnen und beendet werden sollte.

Schon in der Neurovista-Studie ist es durch kontinuierliche intrakranielle EEG-Ableitungen gelungen, epileptische Anfälle rund 90 Minuten vor ihrem Auftreten vorherzusagen.¹ Zudem hat sich herausgestellt, dass Anfallsaktivität oft einen zyklischen Rhythmus hat² – mit einer Zu- bzw. Abnahme im Tages-, Wochen- oder sogar Monatsverlauf.³ Diese Zyklen sind patientenspezifisch.³ Sie modulieren die Anfallsaktivität und können laut Prof. Cook Aufschluss über die Wahrscheinlichkeit des Auftretens

eines Anfalls geben. Auch für ein stärker personalisiertes Krankheitsmanagement könnten solche Zyklen künftig bedeutsam sein.

Moderne Sensorsysteme zur genauen Vorhersage von epileptischen Anfällen sind bereits in der klinischen Erprobung.⁴ Sie bestehen aus EEG-Elektroden, die direkt unter die Kopfhaut platziert werden und die Hirnaktivität aufzeichnen, sowie einem tragbaren Prozessor, der die Daten via Bluetooth auf das Smartphone des Patienten überträgt und in eine Cloud einspeist, wo sie von KI-Algorithmen kontinuierlich analysiert werden. Der behandelnde Neurologe erhält die ausgewerteten Berichte für seinen Patienten, ohne dass er Zeit aufwenden müsste für die Auswertung und Interpretation der Daten.

In der Behandlung von Patienten mit schweren, therapierefraktären Epilepsien zeichnen sich ebenfalls neue Entwicklungen ab. Ein vieler-

sprechender Ansatz sei die gezielte Verabreichung von anfallssuppressiven Medikamenten am Anfallsfokus durch ein implantiertes intrazerebroventrikuläres Applikationssystem, erläuterte der Experte. Eine kleine Pilotstudie (n = 5) mit intraventrikulärer Valproat-Applikation zeigte, dass bereits mit geringen Valproat-Dosierungen eine adäquate Anfallskontrolle ohne klinisch relevante systemische Nebenwirkungen erreicht werden kann. Ein Nachteil war das häufige Auffüllen der subkutan im Bereich von Abdomen oder Clavicula angebrachten Infusionspumpe im Abstand von 30 bis 90 Tagen.⁵

1. Cook M et al. Lancet Neurol 2013; 12: 563-571
2. Karoly PJ et al. Brain 2016; 139 (4): 1066-1078
3. Karoly PJ et al. Lancet Neurol 2018; 17: 977-985
4. Stirling RE et al. Front Neurol 2021; 12: 713794
5. Cook M et al. EclinicalMedicine 2020; 22: 100326

Effektive Anfallskontrolle und hohe Retentionsraten im Praxisalltag

Real-World-Daten untermauern Nutzen einer frühen Zusatztherapie mit Perampanel

Der selektive, nicht-kompetitive AMPA-Rezeptorantagonist Perampanel ermöglicht auch im klinischen Alltag hohe Responder- und Anfallsfreiheitsraten bei allgemein guter Verträglichkeit – insbesondere bei frühem Einsatz als erste Zusatztherapie.^{1,2}

Mittlerweile steht eine Vielzahl anfallssuppressiver Medikamente zur Behandlung von verschiedenen Epilepsieformen zur Verfügung, darunter auch eine Reihe neuerer Wirkstoffe. Um das therapeutische Potenzial der modernen Wirkstoffe optimal zu nutzen, sollten sie rechtzeitig im Krankheitsverlauf eingesetzt werden, riet Prof. Bernhard Steinhoff, Kehl-Kork. Dass es sich lohnt, neuere anfallssuppressive Medikamente frühzeitig einzusetzen und nicht für spätere Phasen bzw. schwierigere klinische Konstellationen „aufzusparen“, verdeutlichte der Experte anhand von Studiendaten zu Perampanel (Fycompa®). Der selektive, nicht-kompetitive AMPA-Rezeptorantagonist ist zugelassen als Zusatztherapie bei fokalen Anfällen mit oder ohne sekundäre Generalisierung bei Patienten ab 4 Jahren sowie als Zusatztherapie bei primär generalisierten tonisch-klonischen Anfällen bei Patienten ab 7 Jahren mit idiopathischer generalisier-

ter Epilepsie.¹ Neben dem einzigartigen Wirkmechanismus bietet Perampanel den Vorteil einer täglichen Einmalgabe.¹ Eine umfassende Datenlage und klinische Erfahrungen sprechen laut Prof. Steinhoff für die Effektivität und Verträglichkeit von Perampanel im klinischen Alltag sowie für einen frühen gegenüber einem späteren Einsatz.²⁻⁴

PERADON: Vorteil der frühen Zusatztherapie

Dass es von Vorteil sein kann, Perampanel bereits als erste oder zweite Zusatztherapie nach initialer Monotherapie anzuwenden, zeigen die Ergebnisse der multizentrischen, prospektiven, nicht-interventionellen Beobachtungsstudie PERADON.² In die Studie wurden 113 Patienten (mittleres Alter 40,3 Jahre, 12–79 Jahre) mit fokaler Epilepsie mit oder ohne sekundäre Generalisierung eingeschlossen. Sie erhielten Perampanel entweder als erste Zusatztherapie (37,2 %) oder als zweite Zusatz-

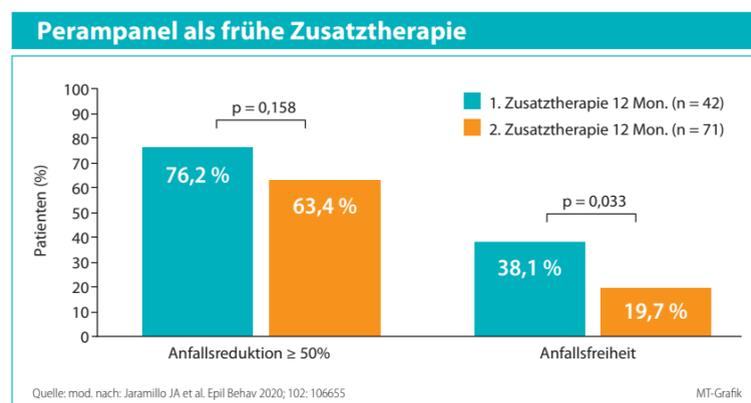


Abb. 1: PERADON-Studie: Anfallsfreiheits- und Responderaten unter Perampanel als erste vs. zweite Zusatztherapie.

therapie (62,8 %).² Zu Monat 12 betrug die mittlere Dosis 6,3 mg/Tag und die Retentionsrate 80,5 %.² Diejenigen Patienten, die Perampanel als erste Zusatztherapie erhalten hatten, schnitten im Vergleich zu jenen, die es als zweite Zusatztherapie erhielten, deutlich besser ab: Bei früherer Perampanel-Gabe lag die Responderate (Anteil der Patienten mit einer Anfallsreduktion um ≥ 50 %, primärer Endpunkt) zu Monat 12 bei 76,2 % im Vergleich zu 63,4 % bei Einsatz der Substanz als zweiter Zusatztherapie (Abb. 1). Der Anteil der anfallsfreien Patienten zu Monat 12 war nahezu doppelt so hoch, wenn

Perampanel als erste versus zweite Zusatztherapie verabreicht wurde (38,1 % bzw. 19,7 %; p = 0,033).²

Die Ergebnisse der PERADON-Studie untermauern die Beobachtungen, dass eine frühe Zusatztherapie moderner anfallssuppressiver Medikamente den betroffenen Patienten bessere Chancen auf eine erfolgreiche Anfallskontrolle bieten kann als im späteren Einsatz. „Moderne anfallssuppressive Medikamente wie Perampanel sollten nicht deswegen spät eingesetzt werden, weil sie später eingeführt wurden, sondern entsprechend der Behandlungssituation und des Arzneimittelprofils“,

betonte Prof. Steinhoff. Zugleich wies der Experte darauf hin, dass auch Epilepsie-Patienten mit frustranter Therapieanamnese – trotz des Einsatzes mehrerer anfallssuppressiver Substanzen – durchaus noch von der Zusatztherapie mit Perampanel profitieren können, was durch die Ergebnisse einer weiteren multizentrischen Beobachtungsstudie bestätigt wird.³

Im Rahmen der derzeit laufenden multizentrischen, prospektiven, deutschen, nicht-interventionellen Studie PERPRISE (NCT04202159)⁵ wird unter verschiedenen Aspekten untersucht, ob sich die neuen Erkenntnisse zu den Vorteilen einer frühzeitigen Zusatztherapie mit Perampanel bereits in der Behandlungspraxis widerspiegeln. Die Studienteilnehmer dieser Studie weisen eine aktive Epilepsie mit Grand mal-Anfällen auf und erhalten Perampanel als einzige Zusatztherapie.⁶

1. Fachinformation Fycompa®; Stand: April 2023
2. Jaramillo JA et al. Epilepsy Behav 2020; 102: 106655
3. Canas N et al. Seizure 2021; 86: 109-115
4. Villanueva V et al. J Neurol 2022; 269: 1957-1977
5. <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04202159?term=NCT04202159&draw=2&rank=1>
6. Vortrag Prof. Steinhoff im Rahmen des 16. Valentinsymposiums*

Globale Epileptologie

Wie sich die Versorgung von Menschen mit Epilepsie verbessern ließe

Die Versorgung der von Epilepsie betroffenen Menschen in den Ländern des Globalen Südens zu verbessern, ist die Intention der Globalen Epileptologie.

Epilepsie ist eine weltweit auftretende neurologische Erkrankung – mit einem ungleichen Verteilungsmuster: „Vier von fünf Epilepsiepatienten leben in Entwicklungsländern“, so PD Dr. Theodor Rüber, Bonn. Epidemiologische Daten deuten darauf hin, dass die jährliche Inzidenz der Epilepsie im Globalen Süden mit 81,7 pro 100.000 doppelt so hoch

ist wie im Globalen Norden mit 45,0 pro 100.000.¹

Die Datenbasis ist insgesamt gering. Große populationsbasierte Studien aus dem Globalen Süden gibt es kaum. Ein Grund für die hohe Inzidenz von Epilepsien in ärmeren Ländern sei laut Dr. Rüber die Konstellation aus einem häufigen Auftreten von infektiösen (vor allem Neurozystizerkose), nicht-infektiösen und traumatischen Erkrankungen sowie die mangelnde Verfügbarkeit anfallssuppressiver Medikamente.

Über 80 % der Epilepsiepatienten im Globalen Süden erhalten keine spezifische Therapie.² Erschwert

wird die Situation von Menschen mit epileptischen Anfällen durch Stigmatisierung – ein Problem, das laut PD Dr. Rüber im Globalen Süden noch deutlich größere Ausmaße habe als im Globalen Norden. Die Globale Epileptologie habe das Ziel, die diagnostischen und therapeutischen Lücken weltweit zu verkleinern und den Epilepsiepatienten in einkommensschwachen Ländern wirksame und kosteneffiziente Therapien anzubieten, die möglichst viele Pathologien abdecken.

1. Ba-Diop A et al. Lancet Neurol 2014; 13: 1029-1044
2. Pironi V et al. Epilepsia 2022; 63: 335-351

Flashlight COVID-19

Coronainfektion und neue Epilepsien

Im Zusammenhang mit der COVID-19-Pandemie trat die Frage auf, ob eine Infektion mit SARS-CoV-2 eine erhöhte Inzidenz von Epilepsien zur Folge haben könnte.

Prof. Rainer Surges, Bonn, stellte aktuelle Daten einer retrospektiven Kohortenstudie mit rund 1,3 Millionen Patienten vor, die diesen Zusammenhang bestätigen.¹ Das Risiko für die Entwicklung einer Epilepsie stieg bei einer Coronainfektion im Vergleich zu anderen Atemwegsinfektionen statistisch signifikant um 14 % (Hazard Ratio [HR] 1,14; p < 0,0001).¹ Haupttreiber war die Delta-Variante. Die Inzidenz

epileptischer Anfälle war nicht nur in den ersten Tagen nach der Infektion erhöht, sondern auch über einen Nachbeobachtungszeitraum von bis zu 800 Tagen. Kinder hatten das höchste Risiko (HR 1,44), gefolgt von älteren Patienten (HR 1,17).¹

Die genauen Pathomechanismen sind noch nicht bekannt. Als mögliche Ursachen werden der Eintritt der Coronaviren in das ZNS via Bulbus olfactorius, autoimmune Mechanismen sowie Defekte in der Blut-Hirn-Schranke diskutiert.^{2,3}

1. Taquet M et al. Lancet Psychiatry 2022; 9: 815-827
2. Xydakis MS et al. Lancet Neurol 2021; 20: 753-761
3. Balcom EF et al. Brain 2021; 144: 3576-3588

Digital statt analog – neue Wege in der Patientenedukation

„Begrenzt Patientwissen über Epilepsie und Non-Adhärenz sind ein relevantes Problem bei Epilepsie“, so PD Dr. Nils Margraf, Kiel. Mangelnde Therapietreue gefährdet den Erfolg einer anfallssuppressiven Behandlung, kann zu unnötigen Dosisanpassungen führen, Medikamentenwechsel erforderlich machen und sogar die Sterblichkeit erhöhen.^{1,2}

Dem unzureichenden Wissensstand und daraus resultierenden Problemen im Umgang mit der Erkrankung wollen die Kieler Epileptologen mit

ihrer Initiative „Digitale Epilepsieberatung Nord“ nun etwas entgegensetzen. Über die Webseite www.digitale-epilepsieberatung-nord.de kann direkt ein Termin für die Online-Schulung vereinbart werden.

Das Epilepsie-Schulungsprogramm EpilepsON (Epilepsie Online) erlaubt eine umfangreiche Patientenedukation. Ziel ist es, die Betroffenen im Umgang mit Epilepsie zu unterstützen und sie zu einer aktiven Mitarbeit bei der Therapie zu bewegen. In sechs aufeinander aufbauenden Modulen

mit jeweils etwa 60 Minuten Dauer vermitteln Sozialpädagogen und Ärzte des Epilepsiezentrums Kiel in Kleingruppen von ca. 5 Teilnehmenden digital und interaktiv Basisinformationen zur Diagnose, Therapie und Therapietreue sowie alltagsrelevanten Aspekten der Erkrankung. Die Teilnahme an der Schulung ist kostenlos. Es besteht kein Behandlungsverhältnis; eine Überweisung ist nicht erforderlich. Für die Teilnahme sind ein Computer bzw. Tablet mit Kamera und Mikrofon sowie eine stabile Internetverbindung ausreichend.

EpilepsON soll laut Dr. Margraf keine Konkurrenz zu etablierten Schulungsprogrammen darstellen, sondern ein ergänzendes niedrigschwelliges digitales Angebot, welches die noch bestehende Lücke in der Patientenedukation bei Epilepsie schließen und zu einer Förderung der Therapietreue beitragen soll.

1. Malek N et al. Acta Neurol Scand 2017; 135: 507-515
2. Faught E et al. Neurology 2008; 71: 1572-1578
3. Michaelis et al. Epilepsia 2018; 1282-1302

Pädiatrische Patienten: Epilepsie behandeln, Lebensqualität erhalten

Effektivität und Verträglichkeit von Perampanel* in der klinischen Praxis bestätigt

Verlässliche Wirksamkeit, einfache Einnahmeschemata und gute Verträglichkeit ohne zusätzliche Beeinträchtigungen der Lebensqualität seien wesentliche Anforderungen an eine Epilepsitherapie bei Kindern und Jugendlichen, so Prof. Ingo Borggräfe, München. Neue Daten aus dem klinischen Alltag untermauern den Nutzen von Perampanel in dieser Altersgruppe und zeigen, dass eine gute Anfallskontrolle und der Erhalt der Lebensqualität möglich sind.²⁻⁴

Nach den klinischen Erfahrungen von Prof. Borggräfe bietet die Gabe von Perampanel für pädiatrische Patienten gleich mehrere Vorteile: Die tägliche Einmalgabe könne sich positiv auf die Compliance auswirken und Perampanel sei in der Darreichungsform einer Suspension auch bei niedrigem Körpergewicht gut titrierbar.¹ Auch die aktuelle Datenlage stütze den Einsatz des AMPA-Rezeptor-Antagonisten: Mehrere aktuelle Studien zeigten, dass Perampanel eine ausgeprägte Anfallsreduktion herbeiführen kann mit nur geringen Effekten hinsichtlich Verhaltensveränderungen oder kognitiver Funktionen.²⁻⁴

Im Rahmen einer Subanalyse der PROVE-Studie, einer großen retrospektiven Phase-4-Studie, wurden die Langzeitwirksamkeit und

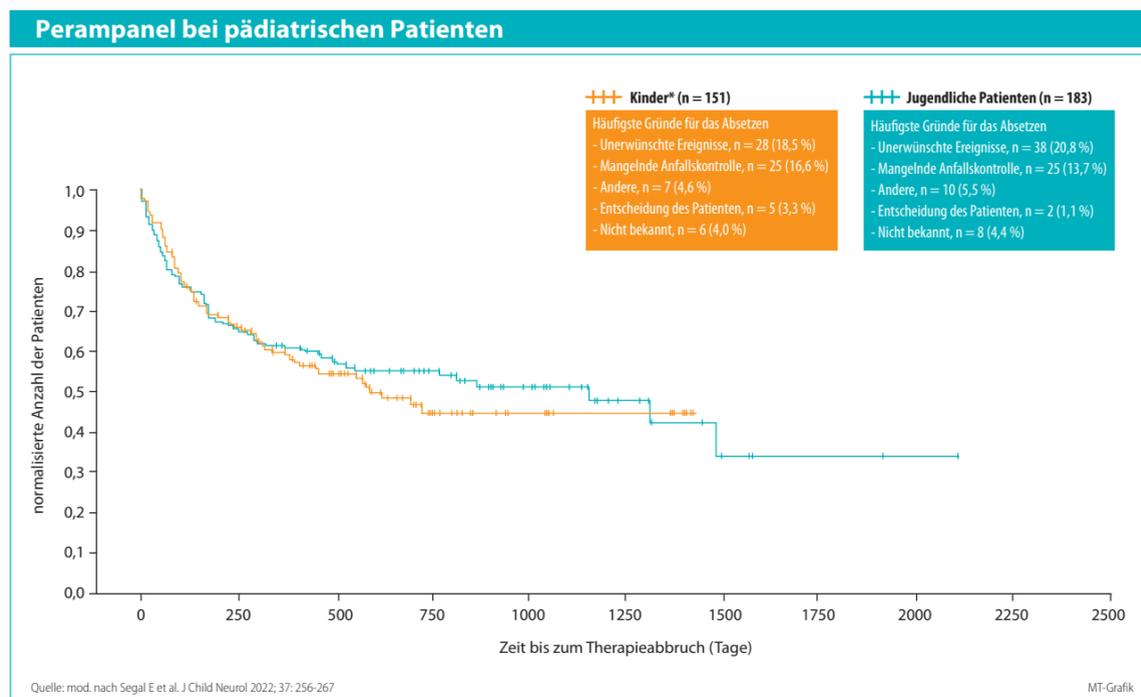


Abb. 2: PROVE-Studie: Retentionsrate von Perampanel* und Gründe für einen Therapieabbruch.

-sicherheit von Perampanel bei pädiatrischen Patienten mit fokaler Epilepsie (mit und ohne sekundär generalisierte Anfälle) und/oder idiopathisch generalisierter Epilepsie in der klinischen Praxis untersucht.² In die Auswertung wurden im Zeitraum 2014 bis 2018 151 Kinder (< 12 Jahre*) und 183 Jugendliche (12–17 Jahre) von 29 Zentren in den Vereinigten Staaten einbezogen.²

PROVE: Hohe Retentionsraten, gute Anfallskontrolle

In beiden Altersgruppen waren nach 4 Jahren noch etwa die Hälfte der Patienten auf Perampanel (Abb. 2). Häufigste Ursache für einen Thera-

pieabbruch war das Auftreten unerwünschter Ereignisse (18,5 % der Kinder und 20,8 % der Jugendlichen), gefolgt von mangelnder Anfallskontrolle (16,6 % bzw. 13,7 %).² Nach rund 12 Monaten lag die 50%-Responseerrate bei 54,5 % (Kinder, n = 6/11) bzw. 72,2 % (Jugendliche, n = 13/18).² Rund die Hälfte der Patienten (45,5 % bzw. 50,0 %) erreichte sogar die 75%-Response-Kriterien.² Bemerkenswert ist laut Prof. Borggräfe auch der Anteil der Patienten, die nach bis zu 12 Monaten vollständig anfallsfrei waren – 27,3 % der Kinder (n = 3/11) und 22,2 % der Jugendlichen (n = 4/18). Die gute Anfallskontrolle unter Perampanel

war mit einem insgesamt günstigen Nebenwirkungsprofil verbunden. Therapieassoziierte unerwünschte Ereignisse (TEAEs) traten bei 35,1 % (n = 53/151) der Kinder und bei 42,6 % (n = 78/183) der Jugendlichen auf. Häufigste Nebenwirkungen (≥ 3 % der Patienten) waren Aggressivität, Reizbarkeit und Somnolenz sowie Schwindelgefühl und abnormales Verhalten. Schwerwiegende TEAEs waren mit 2,6 % (n = 4/151) bzw. 2,2 % (n = 4/183) selten.²

Kognition und Lebensqualität bleiben erhalten

Weitere Studien bestätigen die gute Verträglichkeit von Perampanel im

Kindes- und Jugendalter.^{3,4} Eine monozentrische Beobachtungsstudie untersuchte retrospektiv einen möglichen Einfluss von Perampanel bei 37 Jugendlichen (12–18 Jahre) mit fokaler Epilepsie mit oder ohne sekundär generalisierte Anfälle auf die Exekutivfunktionen (erfasst mit dem EpiTrack® Junior-Test) und das Verhalten (mittels Child Behavior Checklist, CBCL).³ Wichtigstes Ergebnis: Über einen Behandlungszeitraum von bis zu 12 Monaten wurden keine signifikanten Veränderungen im EpiTrack®-Score und im CBCL-Score festgestellt – ein Hinweis darauf, dass die Zusatztherapie mit Perampanel in dieser Altersgruppe keine negativen Auswirkungen auf exekutive Funktionen und Verhalten hat.³

Darüber hinaus deuten die Ergebnisse einer Post-hoc-Analyse einer unverbundenen Phase-3-Studie mit insgesamt 115 Epilepsiepatienten im Alter zwischen 4 und 12 Jahren* darauf hin, dass die gesundheitsbezogene Lebensqualität unter einer Zusatztherapie mit Perampanel stabil bleibt, vor allem bei den Patienten, die eine gute Anfallskontrolle erreichten.⁴

*Perampanel (Fycompa®) ist zugelassen zur Zusatzbehandlung fokaler Anfälle mit/ohne sekundäre Generalisierung für Patienten ab 4 Jahren und zur Zusatzbehandlung primär generalisierter tonisch klonischer Anfälle bei idiopathischer generalisierter Epilepsie für Patienten ab 7 Jahren.¹

1. Fachinformation Fycompa®; Stand: April 2023
2. Segal E et al. J Child Neurol 2022; 37: 256-267
3. Operto FF et al. Epilepsy Behav 2020; 103: 106879
4. Trigg A et al. Epilepsy Behav 2021; 118: 107938

Update Neuropädiatrie

Neue Definition und Klassifikation von Epilepsie-Syndromen

Was charakterisiert Epilepsie-Syndrome? Die Internationale Liga gegen Epilepsie (ILAE) hat insgesamt 39 Epilepsie-Syndrome definiert und klassifiziert.²⁻⁶ Im klinischen Alltag kann die neue Einteilung den Epileptologen helfen, die richtige Diagnose zu treffen und eine passende Therapie einzuleiten.

Seit der letzten Klassifikation epileptischer Anfälle aus dem Jahr 2017¹ haben neue wissenschaftliche Erkenntnisse und die zunehmende Zahl an syndrombezogener Studien die Frage aufgeworfen, was eigentlich ein Epilepsie-Syndrom ausmacht und wie sich verschiedene Syndrome voneinander abgrenzen lassen. „Immer mehr Studien orientieren sich heute an einzelnen Syndromen und nicht mehr nur an

Anfallsarten“, gab Dr. Tilman Polster, Bielefeld, zu bedenken. Angesichts der Tatsache, dass es bislang keine formal akzeptierte Klassifikation von Syndromen gab, hat die ILAE eine Task Force eingerichtet. Diese hat im Jahr 2022 erstmals klare Kriterien zur Definition und Klassifikation von insgesamt 39 verschiedenen Epilepsie-Syndromen veröffentlicht.²⁻⁶ Sie umfassen ein breites Spektrum von Epilepsie-Syndromen:

- im Neugeborenen- und Säuglingsalter³
- im Kindesalter⁴
- mit variablem Ersterkrankungsalter⁵
- idiopathisch-generalisierte Epilepsie-Syndrome⁶

Diese Publikationen²⁻⁶ stehen auf der Webseite der ILAE zum Download zur Verfügung (www.ilae.org/guidelines/definition-and-classification/

classification-and-definition-of-epilepsy-syndromes).

Elektroklinische Merkmale von Epilepsie-Syndromen

Nach Definition der ILAE ist ein Epilepsie-Syndrom ein charakteristisches Cluster von gemeinsam auftretenden klinischen und EEG-Merkmalen, oftmals gestützt auf ätiologischen Befunden, also auf strukturellen, genetischen, metabolischen, immunologischen und infektiologischen Faktoren.² „Ein Epilepsie-Syndrom bleibt also im Kern eine Konstellation charakteristischer elektroklinischer Merkmale“, erläuterte Dr. Polster. „Hinzu kommen aber weitere Punkte, die mehr oder weniger spezifisch für die einzelnen Syndrome sein können.“ Hintergrund ist, dass einige – aber nicht alle – Syndrome in einem bestimmten Alter auftreten, mit psy-

chiatrischen Komorbiditäten oder intellektueller Behinderung einhergehen und in manchen Fällen sogar remittieren können.² Bei der Definition und Klassifikation der Epilepsie-Syndrome hat sich die Task Force daher sowohl an der Epidemiologie als auch an den für den Epileptologen relevanten Aspekten orientiert.² Dazu zählen die klinischen Befunde zu Anfallsbeginn und Anamnese (einschließlich relevanter prä- und perinataler Faktoren), Kognition, Entwicklungsstand und neurologische Diagnosen. Darüber hinaus werden der natürliche Verlauf, ein möglicher Syndrom-Wechsel, Therapieansprechen sowie Komorbiditäten für die Klassifikation herangezogen. Weiterhin sind Angaben zum Anfallstyp, EEG-Befunde, Bildgebung und gegebenenfalls Genetik für die Definition der Epilepsie-Syndrome

erforderlich.² Die Experten der ILAE weisen ausdrücklich darauf hin, dass die Diagnose eines Syndroms für Menschen mit einer Epilepsie wichtige prognostische und therapeutische Implikationen haben kann.²

Mit dem neuen Klassifikationschema der ILAE verbindet sich laut Dr. Polster die Hoffnung, dass es für Epileptologen in Zukunft einfacher möglich sein wird, Patienten mit einem Epilepsie-Syndrom frühzeitig zu diagnostizieren und gezielt zu behandeln, um ein Auftreten von Komorbiditäten und Behinderung zu vermeiden.

1. Scheffer IE et al. Epilepsia 2017; 58: 512-521
2. Wirrel E et al. Epilepsia 2022; 63: 1330-1332
3. Zuberi SM et al. Epilepsia 2022; 63: 1349-1397
4. Specchio N et al. Epilepsia 2022; 63: 1398-1442
5. Riney K et al. Epilepsia 2022; 63: 1443-1474
6. Hirsch H et al. Epilepsia 2022; 63: 1475-1499

Welche anfallssuppressiven Medikamente im Alter?

Verträglichkeit und Interaktionspotenzial – wichtige Faktoren für die Therapieauswahl

Epilepsien bei Älteren sind mitunter eine diagnostische und therapeutische Herausforderung. Was bei der Auswahl geeigneter anfallssuppressiver Medikamente zu beachten ist und was sich im klinischen Alltag mit Perampanel erreichen lässt, erläuterte Prof. Eugen Trinka, Salzburg.

Im Alter ist die Prävalenz und Inzidenz von Epilepsie besonders hoch.¹ Etwa 25 % aller neuen Epilepsien treten nach dem 65. Lebensjahr auf – oftmals in Zusammenhang mit kardio- oder zerebrovaskulären Grunderkrankungen.¹ Wegen des stetig wachsenden Anteils der älteren Bevölkerung² sei in den nächsten Jahren mit einer weiteren Zunahme von Altersepilepsien zu rechnen, so Prof. Trinka. Eine sichere Diagnose und eine möglichst gut verträgliche, interaktionsarme Therapie seien unabdingbar. „Ein erster Anfall, der nicht akutsymptomatisch ist, muss immer auf vaskuläre Risikofaktoren und Demenzen abgeklärt werden.“

Potenzielle Komplikationen bei der Anfallskontrolle

Eine Vielzahl altersassoziierter Faktoren kann eine erfolgreiche Anfallskontrolle in dieser Altersgruppe erschweren.¹ Altersbedingte physiologische Effekte mit Einfluss auf die Pharmakokinetik sowie Komorbiditäten, Polymedikation und erhöhte Suszeptibilität gegenüber Nebenwirkungen erfordern ein vorsichtiges Vorgehen.¹ Nicht zuletzt seien ältere Patienten laut Prof. Trinka durch die Konsequenzen eines unbehandelten epileptischen Anfalls, wie Verletzungen oder Stürze – insbesondere unter Antikoagulation –, stärker gefährdet. Deshalb sollte die Therapie im Alter mit besonderem Blick auf ihre Verträglichkeit ausgewählt werden, riet der Experte. Allerdings gebe es nur

wenige direkte Vergleichsstudien zur Sicherheit und Verträglichkeit anfallssuppressiver Medikamente im höheren Lebensalter. In einer randomisierten Studie bei über 60-jährigen Patienten mit Erstmanifestation einer Epilepsie zeigte sich nach 58 Wochen eine signifikant höhere Retentionsrate (primärer Endpunkt) unter Levetiracetam als unter Carbamazepin retard (61,5 % vs. 45,8 %; $p = 0,002$), unter Lamotrigin lag die Retentionsrate dazwischen (55,6 %; nicht signifikant).³ Zwar waren die beiden Substanzen ähnlich gut wirksam, aber die Rate der Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Wirkungen war unter Carbamazepin retard doppelt so hoch wie in der Levetiracetam-Gruppe (32,2 % vs. 17,2 %, Odds Ratio 2,28, 95%-Konfidenzintervall [KI] 1,25–4,19; $p = 0,007$).³

Perampanel bei ≥ 65-Jährigen

Mittlerweile gibt es eine zunehmende Evidenz zu Perampanel in dieser Altersgruppe. U.a. aus einer multizentrischen Beobachtungsstudie aus Italien mit 92 Patienten ≥ 65 Jahre, unter der die Zusatztherapie mit Perampanel in niedriger Dosis (median 6 mg/Tag) hätte sich eine mit anderen Altersgruppen vergleichbare Wirksamkeit und Verträglichkeit gezeigt, erläuterte Trinka.⁴ Untermuert wird der klinische Benefit durch eine aktuelle gepoolte Auswertung der internationalen PERMIT-Studie mit der retrospektiven Phase-4-Studie

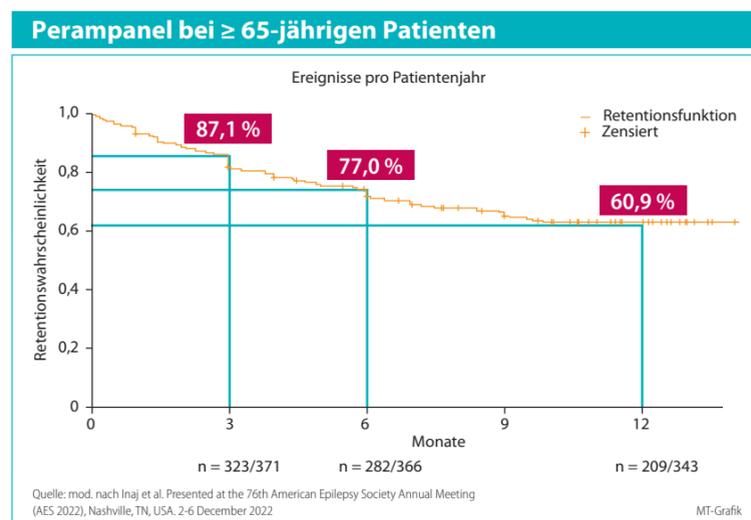


Abb. 3: Retentionsrate von Perampanel* als Zusatztherapie fokaler und generalisierter Epilepsie bei älteren Patienten (≥ 65 Jahre) in der klinischen Praxis – Subanalyse aus PERMIT und PROVE.

PROVE.⁵ In die altersspezifische Subanalyse flossen die Daten von 394 Patienten (Durchschnittsalter 72,5 Jahre; median 70,0 Jahre) ein. Die Erkrankungsdauer betrug im Mittel 27,1 Jahre (median 18,0).⁵ In der Mehrzahl der Fälle lag eine fokale Epilepsie (90,8 %; $n = 337/371$) vor, in 6,5 % ($n = 24/371$) eine generalisierte Epilepsie.⁵ Mehr als jeder Vierte (26,9 %, $n = 73/271$) hatte eine psychiatrische Komorbidität. Die Patienten erhielten im Mittel 1,7 (median 2,0) zusätzliche anfallssupprimierende Medikamente, am häufigsten Levetiracetam und Lamotrigin. Nach einem Jahr lag die Retentionsrate (kombinierter Endpunkt für Wirksamkeit und Verträglichkeit) unter Perampanel bei 60,9 % (Abb. 3).⁵ Häufigste Gründe für einen Therapieabbruch waren unerwünschte Ereignisse (22,4 %) und mangelnde Wirksamkeit (6,1 %).⁵ Bei generalisierten Anfällen lag die

Anfallsfreiheitsrate bei 52,6 %, bei fokalen Anfällen 39,0 %; die Responderraten waren ähnlich (70,0 % bzw. 69,1 %).⁵ „Perampanel zeigt bei älteren Patienten unter Praxisbedingungen – insbesondere in niedrigen Dosierungen – eine gute Wirksamkeit und Verträglichkeit“, resümierte Prof. Trinka.

*Perampanel (Fycopan®) wird angewendet als Zusatztherapie bei fokalen Anfällen mit oder ohne sekundäre(n) Generalisierung bei Patienten ab 4 Jahren sowie primär generalisierten tonisch-klonischen Anfällen bei Patienten ab 7 Jahren mit idiopathisch generalisierter Epilepsie.

- Trinka E. Acta Neurol Scand 2003; 108 (Suppl. 180): 33-36
- Eurostat. Population structure and ageing. May 2018. http://ec.europa.eu/eurostat/statistics-explained/index.php/Population_structure_and_ageing
- Werhahn KJ et al. Epilepsia 2015; 56: 450-459
- Lattanzi S et al. Drugs Aging 2021; 38: 603-610
- Inaj M et al. Presented at the 76th American Epilepsy Society Annual Meeting (AES 2022), Nashville, TN, USA, 2-6 December 2022
- Villanueva V et al. J Neurol 2022; 269: 1957-1977
- Wechsler RT et al. Epilepsia Open 2022; 7: 293-305

Alzheimer-Krankheit und Epilepsie: ein möglicher Zusammenhang

Epileptische Anfälle sind eine oftmals übersehene Komorbidität bei Menschen mit einer Alzheimer-Krankheit und können die Progression der Erkrankung noch weiter vorantreiben.^{5,6}

Altersepilepsien gehen oft mit einer breiten Palette von neuropsychiatrischen Symptomen einher.¹ Sie werden häufig nicht erkannt oder als unklare mentale Veränderungen eingeordnet. „Bei Verwirrtheit oder Gedächtnisstörungen sollte man hellhörig werden“, mahnte Prof. Matthias Riepe, Ulm. „Gerade bei Menschen mit einer Alzheimer-Krankheit sind epileptische Anfälle keine Randerscheinung.“ Mitunter ist eine kurze Episode mit gestörtem

Bewusstsein oder starrem Blick sowie ein anschließender minutenlanger Verwirrheitszustand das einzige klinische Zeichen eines epileptischen Anfalls.¹ Die postiktalen Symptome können bei Älteren mehrere Stunden bis Tage dauern.¹ „Manche Symptome, die zu einer Einweisung in ein Pflegeheim führen, sind also möglicherweise auf einen epileptischen Anfall zurückzuführen“, gab der Experte zu bedenken. Im klinischen Alltag könne es jedoch schwierig sein, kognitive oder neuropsychiatrische Symptome fokaler Anfälle von denen einer Alzheimer-Demenz abzugrenzen. Mit dem Fortschreiten der Alzheimer-Demenz werde es sogar noch schwieriger, eine komorbide Epilepsie zu erkennen. Umso

wichtiger sei es, überhaupt daran zu denken.

Amyloidplaques als Ursache epileptischer Anfälle?

Schon seit Jahren verdichten sich die Hinweise auf einen Zusammenhang zwischen Alzheimer-Pathologie und Epilepsie: Bei Patienten mit Temporallappenepilepsie finden sich häufiger Amyloidplaques als bei altersgleichen Kontrollen.² Im Tiermodell wurde in der Nähe von Amyloidplaques erhöhte elektrische Aktivität beobachtet.³ Außerdem ist eine Hyperphosphorylierung von Tau-Protein mit einer Übererregbarkeit neuronaler Netzwerke bis hin zur Epilepsie assoziiert.⁴ „Zusammenfassend legen die Daten nahe, dass

die typischen pathologischen und biochemischen Veränderungen im Verlauf der Alzheimer-Krankheit auch epileptische Anfälle auslösen können“, so Prof. Riepe. Überdies scheinen epileptische Anfälle für die Progression der Alzheimer-Krankheit mitverantwortlich zu sein.^{5,6} Regelmäßige Langzeit-EEG-Ableitungen bei Patienten mit Demenz könnten helfen, Anfallsaktivität nachzuweisen.⁵

- Werhahn K et al. Dtsch Arztebl Int 2009; 106: 135-142
- Mackenzie IR, Müller LA. Acta Neuropathol 1994; 87: 504-510
- Busche MA et al. Science 2008; 321: 1686-1689
- Hwang K et al. Front Aging Neurosci 2022; 14: 903973
- Horvath A et al. Alzheimer Dis Assoc Disord 2016; 30: 186-192
- Vossell K et al. Ann Neurol 2016; 80: 858-870

Kardiovaskuläres Risiko und Epilepsie

Nachdem die Food and Drug Administration (FDA) wegen des Risikos von Reizleitungsstörungen im März 2021 eine Warnung gegen die Anwendung von Lamotrigin ausgesprochen hatte, ging eine populationsbasierte Studie dem kardialen Risiko von Lamotrigin genauer auf den Grund.¹ In die Auswertung wurden 91.949 Patienten ≥ 15 Jahre (ca. 40 % männlich, medianes Alter 45,7 Jahre) einbezogen. Die meisten Patienten ($n = 86.769$) hatten keine bekannte Herzerkrankung; 25 % ($n = 23.004$) hatten Epilepsie (davon 9,2 % mit bekannter Herzerkrankung) und 46 % eine psychiatrische Erkrankung.

Keine erhöhte Mortalität

Überraschendes Ergebnis: Die Autoren fanden keinen Hinweis für ein Auftreten kardialer Reizleitungsstörungen bei Patienten ohne anamnestisch bekannte Herzerkrankungen und auch keinen Hinweis auf eine erhöhte Gesamtmortalität bei den Patienten mit bekannter Herzerkrankung. Bei herzgesunden Patienten ohne Synkopen/Arrhythmien seien regelmäßige EKGs meist nicht erforderlich, ein EKG vor Therapiebeginn mit Lamotrigin sollte individuell erwogen werden, so Dr. Staack, Kehl-Kork. Nach den vorliegenden Daten sind bei herzgesunden Patienten keine negativen Auswirkungen einer Lamotrigin-Therapie zu erwarten. Bei Polytherapie mit Natriumkanalblockern oder anderen anfallssuppressiven Medikamenten (in hoher Dosis) und herzwirksamen Medikamenten seien regelmäßige EKG-Untersuchungen jedoch sinnvoll, und zwar vor Therapiebeginn, nach Aufdosierung und weiteren Dosiserhöhungen sowie bei Auftreten von Synkopen.

Epilepsie nach Schlaganfall

Die Ergebnisse einer weiteren aktuellen Kohortenstudie deuten darauf hin, dass anfallssuppressive Medikamente in Monotherapie unterschiedliche Auswirkungen auf das Überleben von Patienten mit Epilepsie nach Schlaganfall haben.² Unter Lamotrigin war die Gesamtmortalität im Vergleich zu Carbamazepin reduziert (Hazard Ratio 0,75), unter Valproat [HR 1,65] und Phenytoin [HR 1,62] hingegen deutlich erhöht. Auch in Bezug auf die kardiovaskuläre Mortalität schnitt Lamotrigin am besten ab.²

- Christensen J et al. Epilepsia 2022; 63: 2371-2380
- Larsson D et al. JAMA Neurol 2022; 79: 169-175