



Können wir unsere Ziele für den Umgang mit Anfällen bei arzneimittelresistenter fokaler Epilepsie erreichen?

Transkript aus touchEXPERT OPINIONS

*Finanziert durch ein unabhängiges medizinisches Ausbildungsersuchen von Arvelle Therapeutics.
Diese Aktivität wird von touchIME bereitgestellt.*

DIE EXPERTEN



DR CHRISTIAN BRANDT

*Epilepsiezentrum Bethel,
Bielefeld-Bethel, Deutschland*



DR MANUEL TOLEDO

*Vall d'Hebron Universitätskrankenhaus,
Barcelona, Spanien*



PROFESSOR LOUISE TYVAERT

*Universitätskrankenhaus von Nancy,
Frankreich*

Datum der Erstveröffentlichung: 15. Dezember 2020

EINLEITUNG

Sehen Sie sich drei führende Experten an, die Aspekte der Diagnose und Behandlung von arzneimittelresistenter Epilepsie diskutieren, einschließlich der Auswirkungen persistenter Anfälle auf die Lebensqualität der Patienten, der Herausforderung, Patienten mit arzneimittelresistenten Erkrankungen zu behandeln, und die neuesten Daten von klinischen Studien.

Diese Aktivität richtet sich an Neurologen und Epilepsie-Spezialisten in Europa.

LERNZIELE

Nachdem Sie sich diese touchEXPERT OPINIONS angeschaut haben, sollten Sie in der Lage sein:

- die Auswirkungen wiederkehrender Anfälle bei Patienten mit arzneimittelresistenter Epilepsie zu erkennen
- die Herausforderungen zu erläutern, die mit aktuellen Standardansätzen im Umgang mit Patienten mit arzneimittelresistenter Epilepsie verbunden sind
- zu bewerten, wie neue Antiepileptika den unerfüllten Behandlungsbedarf bei Patienten mit arzneimittelresistenter fokaler Epilepsie decken könnten

DISKUTIERTHE THEMEN:

- Arzneimittelresistente Epilepsie: Was bedeutet das für Patienten?
- Aktuelle Ansätze zur arzneimittelresistenten Epilepsie: Haben wir unser Ziel erreicht?
- Optimierung der Behandlung von arzneimittelresistenten Patienten: Ist die Anfallsfreiheit ein realistisches Ziel?

Nicht zugelassene Produkte oder nicht zugelassene Verwendungen von zugelassenen Produkten können von der Fakultät diskutiert werden; diese Situationen können den Zulassungsstatus in einer oder mehreren Rechtsordnungen widerspiegeln. Die präsentierende Fakultät wurde von touchIME beraten, um sicherzustellen, dass sie alle Hinweise auf eine nicht gekennzeichnete oder nicht zugelassene Verwendung offenlegt. Die Billigung nicht zugelassener Produkte oder nicht zugelassener Verwendungen durch touchIME wird durch die Erwähnung dieser Produkte oder Verwendungen in touchIME-Aktivitäten weder gemacht noch impliziert. touchIME übernimmt keine Verantwortung für Fehler oder Auslassungen.

Diese Inhalte sind nur für medizinisches Fachpersonal bestimmt.

ARZNEIMITTELRESISTENTE EPILEPSIE: WAS BEDEUTET DAS FÜR DIE PATIENTEN?

Dr Christian Brandt

Mein Name ist Christian Brandt. Ich arbeite am Epilepsie-Zentrum Bethel in Bielefeld, einem riesigen, spezialisierten Zentrum für Epilepsie und verwandte Krankheiten, und bin dort Abteilungsleiter für Allgemeine Epileptologie.

Wie häufig kommt arzneimittelresistente Epilepsie vor?

Prävalenz von arzneimittelresistenter Epilepsie

- DRE ist eine bedeutende klinische Herausforderung
- Die Prävalenz von DRE bei Epilepsiepatienten beträgt ungefähr 30 %
- Die Inzidenz von DRE unterscheidet sich geographisch nicht

DRE, arzneimittelresistente Epilepsie; Kalliani, et al. Epilepsia. 2018;59:2179-83.

Arzneimittelresistente Epilepsie kommt sehr häufig vor und stellt eine signifikante klinische Herausforderung dar. Etwa 70% Patienten mit Epilepsie werden früher oder später anfallsfrei werden, aber das bedeutet natürlich auch, dass die übrigen 30 % der Patienten mit Epilepsie weiterhin Anfälle haben oder, anders gesagt, eine arzneimittelresistente Epilepsie haben. Sie haben wahrscheinlich schon von Studien gehört, die zeigen, dass Sie eine sehr gute Chance haben, den Patienten anfallsfrei zu bekommen, wenn Sie das erste Antiepileptikum starten, und wenn das erste Antiepileptikum, das der Patient einnimmt, nicht den gewünschten Erfolg bringt, haben Sie eine gute Chance mit dem zweiten Medikament, doch nach dem zweiten Medikament wird die Chance für den Patienten, anfallsfrei zu werden, drastisch sinken.

Wir haben seit den frühen 1990er Jahren etwa 15 bis 17 neue Antiepileptika gehabt, die neu auf den Markt gekommen sind, und wir haben die überraschende Erkenntnis gewonnen, dass die Zahl oder der Prozentsatz der Personen mit arzneimittelresistenter Epilepsie nach der Einführung dieser neuen Antiepileptika nicht signifikant abgenommen hat. Sie werden also sicher weiterhin daran interessiert sein zu hören, dass die Inzidenz von arzneimittelresistenter

Epilepsie auf der ganzen Welt geografisch nicht variiert. Sie können daran auch sehen, dass wir nach wie vor neue Optionen brauchen, um unsere arzneimittelresistenten Patienten zu behandeln.

Wie wird arzneimittelresistente Epilepsie definiert?

ILAE-Definition der arzneimittelresistenten Epilepsie

DRE bezieht sich auf das Misslingen von **adäquaten** Studien mit **zwei angemessenen AED-Regimes** zur Erreichung von **Anfallsfreiheit**¹

- Angemessene Dosis und Häufigkeit eines gut verträglichen AED über eine ausreichende Zeitdauer (Mono- oder Kombinationstherapie)
- AED, das sich zuvor bei der Art von Epilepsieanfällen des Patienten als wirksam erwiesen hat, vorzugsweise bei RCT
- Keine Anfälle oder Auren über \geq das Dreifache des längsten anfallsfreien Intervalls in den 12 Monaten vor der AED-Studie

Allgemeine Abweichungen von der ILAE-Definition bei der DRE-Berichterstattung:²

- Größere oder kleinere Anzahlen von fehlgeschlagenen AEDs
- Kürzere oder längere Nachfassperioden
- Nicht alle Komponenten der Adäquanz der AED-Behandlung (Studie) eingeschlossen

AED, anti-epileptisches Arzneimittel; DRE, arzneimittelresistente Epilepsie; ILAE, Internationale Liga gegen Epilepsie; RCT, randomisierte kontrollierte Studie. 1. Hauser P, et al. Epilepsia. 2003;51:1049-72. 2. Kalliani L, et al. Epilepsia. 2018;59:2179-83.

Der aktuelle Begriff der arzneimittelresistenten Epilepsie wurde von einer Task Force der ILAE, der Internationalen Liga gegen Epilepsie, geprägt, und die Definition wurde im Jahr 2010 veröffentlicht. Demnach definiert man eine arzneimittelresistente Epilepsie als das Versagen aller adäquaten Studien mit zwei geeigneten Anti-Epileptika-Behandlungen, eine anhaltende Anfallsfreiheit zu erreichen. Was ist ein geeignetes anti-epileptisches Medikamentenregime? Es bedeutet, dass Sie ein geeignetes Antiepileptikum wählen müssen. Ich will Ihnen ein Beispiel geben. Wenn Sie versuchen, einen Patienten mit einer fokalen Epilepsie mit Ethosuximid, einem Medikament gegen generalisierte Epilepsie, zu behandeln, dann ist dies kein geeignetes Antiepileptikum. Nachdem Sie das geeignete Anti-Epileptikum gewählt haben, müssen Sie als Nächstes die geeignete Dosis bestimmen. Wenn der Antiepileptikum unterdosiert ist, dann können Sie dies als einen nicht geeigneten Versuch abhaken. Und natürlich muss das Medikament gut verträglich sein und die Beobachtungszeit muss lang genug sein, um die Wirkung zu beurteilen.

Ein weiteres Kriterium für ein geeignetes Medikament ist, dass es sich zuvor bei der Art der Epilepsie und der Art der Anfälle des Patienten als wirksam erwiesen haben muss, vorzugsweise im Rahmen einer randomisierten kontrollierten Studie. Dies ist bei vielen der älteren Antiepileptika nicht der Fall, aber RCTs sind natürlich der Goldstandard der modernen Epilepsiebehandlung. Und was ist eine anhaltende Anfallsfreiheit? Nun, Sie erhalten einen Hinweis darauf, dass das Medikament funktioniert, wenn über einen Zeitraum, der mindestens dem dreifachen längsten Intervall

zwischen den Anfällen in den 12 Monaten vor der Studie mit dem Anti-Epileptikum entspricht, keine Anfälle auftreten. Am wichtigsten ist für den Patienten aber die anhaltende Anfallsfreiheit. Diese wird normalerweise als eine Anfallsfreiheit über 12 Monate hinweg definiert.

Welche Faktoren tragen zur arzneimittelresistenten Epilepsie bei?



Für die arzneimittelresistente Epilepsie sind viele Risikofaktoren identifiziert worden und dies ist sehr wichtig, da wir dadurch den Patienten eine Prognose für ihre Epilepsie geben können. Die Risikofaktoren, die auf dieser Folie dargestellt werden, stammen hauptsächlich aus einer Art Metaanalyse von Studien zur arzneimittelresistenten Epilepsie. Nicht alle diese Studien verwendeten die gleiche Definition, aber das spielt hier keine Rolle in Bezug auf die Identifizierung von Risikofaktoren. Werfen wir also zuerst einen Blick auf die Abbildung auf der linken Seite der Folie. Fieberige Anfälle sind also ein Risikofaktor für die Entwicklung einer arzneimittelresistenten Epilepsie, was bedeutet, dass in der Geschichte des Patienten Anfälle in Verbindung mit Fieber aufgetreten sind. Das Auftreten des Status epilepticus ist ein Risikofaktor und auch die Anzahl der Anfälle im Jahr vor der Behandlung ist sehr wichtig, was bedeutet, wenn jemand eine hohe Anfallshäufigkeit innerhalb des Jahres vor der Behandlung hatte, dies ein Risikofaktor für die Arzneimittelresistenz ist. Neurologische Anomalien, das bedeutet Befunde in der neurologischen Untersuchung oder beim Neuroimaging und schließlich eine symptomatische Ätiologie im Gegensatz zu einer idiopathischen oder kryptogenen Ätiologie, wie sie in der vorherigen ILAE-Klassifikation der Epilepsie genannt wurde, sowie ein abnormales EEG sind ebenfalls Risikofaktoren.

Diese Risikofaktoren kann man als krankheitsbedingt bezeichnen. Zudem gibt es auch noch patientenbedingte Risikofaktoren, die auch auf der rechten Seite angezeigt werden. Dazu gehören gelegentlicher Drogenkonsum, eine Familiengeschichte der Epilepsie ersten Grades und ein früher Epilepsiebeginn. Ich möchte Ihre Aufmerksamkeit insbesondere auf einige weitere Risikofaktoren lenken. Eine davon ist die geistige Behinderung. Personen mit geistiger Behinderung stellen eine große Gruppe unter den Patienten mit Epilepsie dar, und wie Sie wahrscheinlich aus Ihrer eigenen klinischen Erfahrung wissen, ist es zwar möglich, bei Personen mit geistiger Behinderung eine Anfallsfreiheit zu erreichen, aber die Wahrscheinlichkeit ist geringer als bei Gesamtheit aller Patienten mit Epilepsie. Ein weiteres Risiko ist vorhanden, wenn der Patient eine psychiatrische Komorbidität hat. Da möchte ich besonders Depressionen und Angstzustände erwähnen, die beide zu einer schlechteren Prognose der Epilepsie beitragen.

Wie beeinflussen wiederkehrende Anfälle die Lebensqualität bei Patienten mit arzneimittelresistenter Epilepsie?

Arzneimittelresistente Anfälle beeinträchtigen die Lebensqualität des Patienten sehr stark. Sie können sich vorstellen, dass jemand, der immer wieder Anfälle hat, Probleme haben dürfte, seinen Führerschein zu behalten, wobei es Ausnahmen gibt, die sich von Land zu Land unterscheiden, wenn zum Beispiel die Anfälle nur während des Schlafes auftreten, aber im Allgemeinen gilt, dass der Führerschein für einen Menschen wichtig ist und von wiederkehrenden Anfällen gefährdet wird. Patienten können Einschränkungen bei der Arbeit ausgesetzt sein. Selbst in der modernen Gesellschaft gibt es immer noch eine Stigmatisierung von Menschen mit Epilepsie. Und natürlich besteht je nach der Art der Anfälle auch eine Verletzungsgefahr, und vor allem bei anhaltenden und häufigen starken Anfällen während des Schlafes besteht auch die Gefahr von SUDEP, des plötzlichen unerwarteten Todes bei Epilepsie.



Welche Faktoren beeinträchtigen also die Lebensqualität erheblich? Dazu gehören eine hohe Anfallshäufigkeit und das Stigma, das der Patient fühlt, und dann gibt es einige psychosoziale Faktoren wie Angst, den wahrgenommenen Mangel an Selbstbeherrschung und Depression. Gehen wir ein wenig mehr ins Detail in Bezug auf Angst und Depression. Depression und Angstzustände werden bei Epilepsiepatienten mit persistenten Anfällen oft unterdiagnostiziert. In den letzten Jahren gab es jedoch viele Verbesserungen vor allem in Bezug auf Depressionen. Angstzustände werden manchmal als die vergessene Komorbidität bezeichnet, weil sie noch seltener als Depressionen diagnostiziert werden. Wie ich bei der Beantwortung der vorherigen Frage bereits gesagt habe, tragen Depression und Angst zur Entwicklung von arzneimittelresistenter Epilepsie bei, und das sind veränderbare Faktoren. Daher müssen wir Angst und Depression erkennen und da Neurologen jeden Tag viel zu tun haben, brauchen wir dafür geeignete Untersuchungsinstrumente. Es gibt validierte Screening-Tools wie das NDDIE, was für Neurological Disorders Depression Inventory in Epilepsy steht und mittlerweile in viele Sprachen übersetzt wurde. Das bedeutet also, dass die medikamentöse Behandlung mit Antiepileptika zwar das wichtigste Instrument zur Behandlung von Epilepsie ist, aber auch psychosoziale Interventionen neben der pharmakologischen Therapie erforderlich sein können. Es ist immer wichtig, im Gedächtnis zu behalten, dass Epilepsie eine Krankheit mit sehr vielen Gesichtern ist.

AKTUELLE ANSÄTZE ZUR ARZNEIMITTELRESISTENTEN EPILEPSIE: HABEN WIR UNSER ZIEL ERREICHT?

Dr Manuel Toledo

Hallo, ich bin Manuel Toledo. Ich bin Neurologe/ Epileptologe in Barcelona, Spanien. Ich bin zurzeit der Leiter der Epilepsieabteilung im Vall d'Hebron-Krankenhaus, einem großen Universitätskrankenhaus hier in Barcelona. Ich habe viel Erfahrung mit der Entwicklung von verschiedenen Antiepileptika und der medizinischen Behandlung von Epilepsie.

Was ist eine pseudo-arzneimittelresistente Epilepsie und warum ist es wichtig, sie zu berücksichtigen?

Pseudo-arzneimittelresistente Epilepsie umfasst Patienten, die trotz der Verwendung verschiedener Antiepileptika immer noch häufige Anfälle haben. Wenn wir pseudo sagen, dann deshalb, weil die Behandlung nicht immer gut an den Patienten angepasst ist und dies kann aus der Perspektive der Patienten oder aus medizinischer Sicht und Behandlungsperspektive der Fall sein.

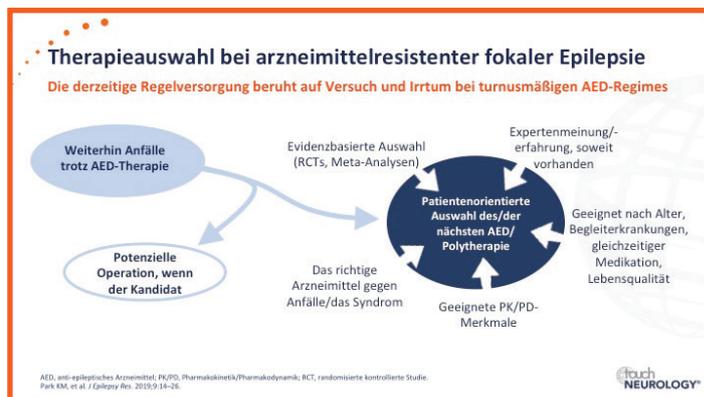


Es gibt also wahrscheinlich einige Faktoren, die mit der Diagnose zusammenhängen: falscher Anfallstyp (statt von einem falschen Anfallstyps zu sprechen, würde ich eher sagen, dass die Diagnose des epileptischen Syndroms oft verwechselt wird, wobei eine Verwechslung zwischen generalisierten und fokalen anfallenden Anfällen vorliegt). Bei anderen Patienten mit nicht epileptischen Ereignissen sind psychogene nicht-epileptische Anfälle wahrscheinlich die

häufigste Diagnose, und natürlich jede andere Art von Störungen, die wichtigsten epileptischen Störungen. Ich glaube, dass es aus der Sicht der medizinischen Behandlung Aspekte im Zusammenhang mit dem Medikament selbst gibt: dass ein falsches Medikament gewählt wurde, um dieses epileptische Syndrom zu behandeln, oder dass es falsch dosiert wird, was ziemlich oft vorkommt, so dass die regelmäßige Einnahmedosis des Patienten nicht ausreicht. Eine der Hauptursachen für durchbrechende Anfälle und Status epilepticus in unserer Population ist die unzureichende Dosis von Medikamenten. Auch schlechte Behandlungstreue tritt ziemlich oft auf, denn manchmal gibt es einen Mangel an Kommunikation oder schlechte Kommunikation zwischen Ärzten und Patienten und es kommt vor, dass die Ärzte den Patienten nicht klar machen, dass sie dieses Medikament jeden Tag nehmen müssen, um Anfälle zu vermeiden. Es ist also für die Behandlung der Epilepsie oder einer bestimmten Art von epileptischen Anfällen nicht ausreichend, sie nur einem einzigen Tag zu behandeln, sondern es ist eine chronische Behandlung nötig, um wiederkehrende Anfälle zu verhindern.

Was ist der Standard der Pflege bei echter arzneimittelresistenter Epilepsie?

Nun, sobald wir echte arzneimittelresistente Epilepsie haben, überprüfen wir doppelt, ob der Patient wirklich die entsprechenden Medikamente in den richtigen Dosen in der richtigen Posologie einnimmt. Patienten, die dann immer noch Anfälle haben, ihre Therapieauswahl zu diesem Zeitpunkt macht klar, dass dies definitionsgemäß Kandidaten für einen chirurgischen Eingriff sind. Sie müssen sich einer Bewertung für eine mögliche Operationen unterziehen. Das häufigste Szenario ist allerdings, dass die Patienten keine guten Kandidaten für einen chirurgischen Eingriff sind, und an diesem Punkt hängt es von der persönlichen Sicht oder der persönlichen Erfahrung des behandelnden Arztes ab, eine Entscheidung zu treffen.



Ich denke, die Herausforderung mit dem Standard der Pflege, nicht nur auf nationaler, regionaler, sondern auch auf internationaler Ebene, besteht darin, zu wissen, welche therapeutischen Linien wir verfolgen müssen, sobald wir die Diagnose der arzneimittelresistenten Epilepsie haben. Wir wissen nach dem ersten Einsetzen von Anfällen, wie Epilepsie zu behandeln ist, wir wissen, dass wir eine oder zwei Linien von Anti-Epileptika mit unterschiedlichen Behandlungsregimes haben, je nachdem, was im konkreten Land zugelassen ist oder nicht, aber an dritter Stelle gibt es einige Verwirrung. Manche Patienten unterziehen sich einem chirurgischen Eingriff und manche Patienten einer medizinischen Behandlung, doch das Problem ist, dass es für die medizinische Behandlung keine spezifische Indikation für ein bestimmtes anti-epileptisches Medikament gibt, und es hängt jeweils von der Wahl des Arztes entsprechend den Bedürfnissen der Patienten ab, eine andere Behandlung zu beginnen.

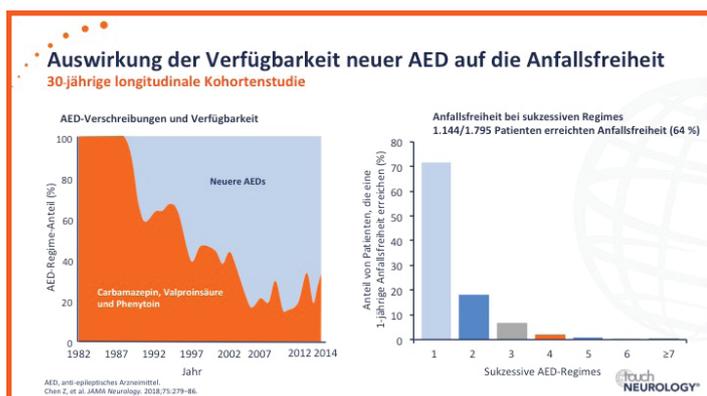
Was sind die Herausforderungen einer Polytherapie bei arzneimittelresistenter Epilepsie?



Wenn wir ein Antiepileptikum wählen müssen, betrachten wir immer zuerst die primäre Erkrankung, das epileptische Syndrom, an dem der Patient leidet, und dann die Komorbiditäten des Patienten. Wir schauen also, ob der Patient irgendeine Art von psychiatrischer Störung, systemischer Störung, Adipositas usw. hat. Daraufhin wählen wir das beste anti-epileptische Medikament je nach den Komorbiditäten der Patienten aus, um zu vermeiden, dass eine Zunahme oder Induktion einer Verschlechterung dieser potenziellen Komorbidität auftritt. Zudem ist es wichtig, die verschiedenen Antiepileptika und alle anderen Medikamente zu berücksichtigen, die der Patient bereits nimmt, um Wechselwirkungen zwischen Medikamenten oder sogar pharmakodynamische Wechselwirkungen zu vermeiden, die bei der Einnahme des Antiepileptikums zu einer Zunahme seiner Nebenwirkungen führen können.

Hat die zunehmende Zahl der verfügbaren Antiepileptika die Epilepsie-Ergebnisse beeinflusst?

In den letzten 10 Jahren wurden mehr als 10 Antiepileptika auf den Markt gebracht, und die Wirksamkeit wurde immer als die gleiche bezeichnet: Etwa 60–70 % der Patienten reagieren auf die Erstlinientherapie. Aber es ist offensichtlich, dass Epilepsie heutzutage nicht mehr dieselbe Krankheit ist wie die Epilepsie vor 40, 30 oder 20 Jahren, und wahrscheinlich ist einer der Hauptfaktoren dafür die Weiterentwicklung der antiepileptischen Medikamente. So sind wir in der Lage, mindestens eine ebenso gute Anfallkontrolle wie mit älteren Anti-Epileptika zu erreichen, aber offensichtlich mit weniger unerwünschten Ereignissen und weniger medikamentöser Überlastung. Wir haben damit die Lebensqualität der Patienten stark verbessert, zumindest aus meiner Sicht, da es nach meinen eigenen Erfahrungen in der täglichen klinischen Praxis schwierig ist, diese Art von Verbesserung nachzuweisen.



Es gibt also einige bekannte Faktoren, die die Reaktion auf medizinische Behandlung bei Patienten mit arzneimittelresistenter Epilepsie vorhersagen. Einer davon ist die vorherige Verwendung von Antiepileptika. Wenn wir in ein, zwei, drei, manchmal vier Regimes mit Antiepileptika einleiten, haben wir wahrscheinlich eine gute Gelegenheit, diese Patienten anfallsfrei zu halten. Wir bemühen uns, einen Patienten anfallsfrei zu halten, aber nach fünf vorherigen gescheiterten Studien sinkt die Wahrscheinlichkeit auf Null. Natürlich gibt es einige andere Faktoren wie die Ätiologie, die Ursache der Epilepsie und die Dauer der Epilepsie selbst, aber ich denke, einer der Faktoren, die wir kontrollieren können, ist die Anzahl der Antiepileptika, die der Patient in der Vergangenheit verwendet hat und die einen Mangel an Reaktion in der Zukunft vorhersagen können.

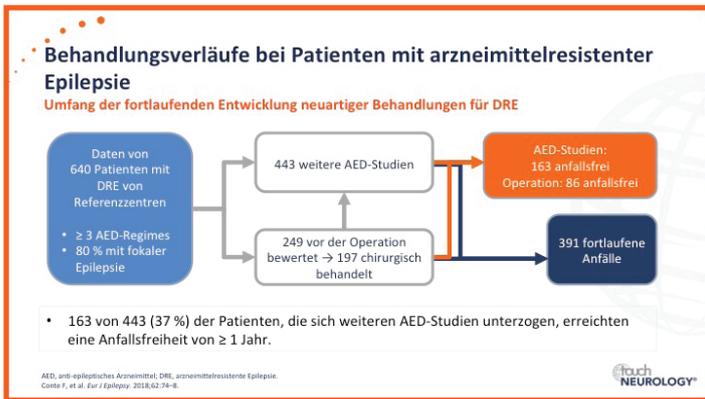
OPTIMIERUNG DER BEHANDLUNG VON ARZNEIMITTELRESISTENTEN PATIENTEN: IST DIE ANFALLSFREIHEIT EIN REALISTISCHES ZIEL?

Prof. Louise Tyvaert

Hallo, ich heiße Louise Tyvaert. Ich bin Professorin für Neurologie an der Universität Nancy im Osten Frankreichs. Mein medizinisches Spezialgebiet ist die Epileptologie und auch die klinische Neurophysiologie und allgemeine Neurologie.

Können Patienten mit arzneimittelresistenter Epilepsie eine Anfallsfreiheit erreichen?

Ja, das hat sich mittlerweile sehr gut etabliert. Die Anfallrate bei der Behandlung mit Antiepileptika nimmt bei den nachfolgenden Antiepileptika-Studien ab. Leider können neuere Antiepileptika im Vergleich zu älteren Antiepileptika-Medikamenten keine Überlegenheit in Bezug auf die Wirksamkeit nachweisen. Wir wissen, dass nach zwei erfolglosen Antiepileptika-Studien die Wahrscheinlichkeit, anfallsfrei zu werden, sehr stark abzunehmen beginnt, aber in der Tat bedeutet eine geringe Wahrscheinlichkeit nicht null Chance.



Es ist sehr interessant, die Studie von Francesca Conte in der Fachzeitschrift *Epilepsia* zu lesen, die eine Datenbank von mehr als 600 Patienten mit arzneimittelresistenter, meist fokaler Epilepsie angesammelt hat. Die Autorin untersucht das langfristige Ergebnis bei Patienten, die sich verschiedenen Arten von pharmakologischen oder chirurgischen Behandlungen unterzogen haben. Alle diese Patienten wurden bereits mit mindestens drei verschiedenen Medikamentenregimes behandelt; von denen, die sich einer voroperativen Bewertung unterzogen hatten, erhielten weniger als 200 tatsächlich eine chirurgische Behandlung. Von den restlichen 443 Patienten, die sich keiner chirurgischen Behandlung unterzogen, sondern die nur mit antiepileptischer medikamentöser Behandlung weiterbehandelt wurden, waren 163 Patienten mehr als ein Jahr lang anfallsfrei. Das bedeutet, dass 37 Patienten das Ziel erreichen konnten, nur mit pharmakologischer Behandlung anfallsfrei zu werden. Es gibt also eindeutig einen bedeutenden Teil von arzneimittelresistenten epileptischen Patienten, die immer noch auf Versuche mit anderen Antiepileptika ansprechen können. Daher gibt es einen klaren Spielraum für eine Verbesserung des medikamentösen epileptischen Patientenmanagements: erstens bei der Definition spezifischer Untergruppen von Patienten mit einer höheren Wahrscheinlichkeit, anfallsfrei zu werden, und zweitens bei der Entwicklung neuer Behandlungen.

Wann sollten Patienten an ein spezialisiertes Epilepsiezentrum verwiesen werden?



Dies ist in den klinischen Leitlinien von NICE sehr gut definiert. Sie zeigen, dass es klare Kriterien gibt, gemäß denen Patienten an ein spezialisiertes Epilepsiezentrum verwiesen werden sollten. Dies ist der Fall, wenn der Patient ein Kind unter zwei Jahren ist; wenn die Epilepsie nicht über zwei Jahre hinweg medikamentös kontrolliert wurde; auch wenn die Kontrolle nach zwei medikamentösen Behandlungen nicht erfolgreich war, was bedeutet, dass der Patient arzneimittelresistent ist; und auch, wenn der Patient ein Risiko von unakzeptablen medikamentösen Nebenwirkungen aufweist; zudem, wenn der Patient eine unilaterale strukturelle Läsion oder psychologische oder psychiatrische Komorbiditäten hat; und schließlich, wenn Sie Zweifel an der Diagnose haben, entweder hinsichtlich der Anfälle oder des epileptischen Syndroms.

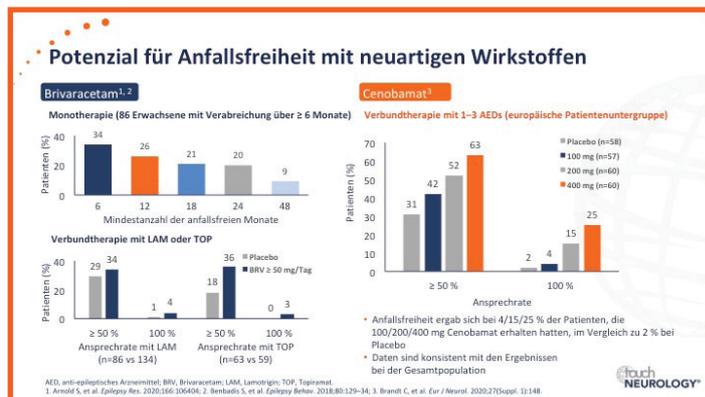
Wie wirkt sich Anfallsfreiheit auf die Lebensqualität und die Sterblichkeit der Patienten aus?



Es ist also klar, dass ein arzneimittelresistenter epileptischer Patient, der anfallsfrei wird, seine Lebensqualität deutlich verbessert. Das hat eine Studie von Sheik et al. nachgewiesen, die im Jahr 2019 in *Epilepsia* veröffentlicht wurde. In dieser Studie wurden Daten über präoperative und postoperative Registerdaten von 550 Patienten verglichen; 67 Patienten waren anfallsfrei. Parallel dazu verbesserte sich ihre Lebensqualität auf Basis der QOLIE-10-Scores, und sie verzeichneten auch eine deutliche Abnahme der Depression-Scores. Ein wichtiger Aspekt war es, die Fähigkeit zum Autofahren wiederzuerlangen; dies ist eines der wichtigsten Elemente, um die Lebensqualität dieser Patienten weiter zu verbessern. Um es noch weiter fortzuführen, wird die Anfallsfreiheit bei diesen Patienten mit arzneimittelresistenter Epilepsie auch einen sehr hohen Einfluss auf ihre Sterblichkeit haben. Wir alle wissen, dass das Risiko von plötzlichen und unerwarteten Todesfällen oder SUDEP bei Epilepsie ziemlich hoch ist, aber wenn jemand eine arzneimittelresistente Epilepsie hat, ist dieses Risiko noch viel höher, konkret bis zu 4.7-fach höher. Wenn man dagegen eine Anfallsfreiheit erreicht, ist dieses Risiko wirklich gering. Der Anfallsfreiheit ist demnach wirklich mit einem verringerten Todesrisiko verbunden und dies ist sehr wichtig. Es bedeutet, dass Sie diese Anfallsfreiheit für diese Patienten wirklich ins Visier nehmen müssen, um die Sterblichkeit zu senken und auch ihre Lebensqualität zu verbessern.

Erhöhen neue Wirkstoffe die Chancen der Patienten, anfallsfrei zu werden?

Wie ich bereits erwähnte, gibt es Raum für die kontinuierliche Entwicklung neuartiger Behandlungen. Während neue Antiepileptika, die in den letzten Jahrzehnten eingeführt wurden, eine bessere Verträglichkeit und weniger Wechselwirkungen mit Medikamenten aufweisen, zeigten sie keine signifikant bessere Wirksamkeit im Vergleich zu anderen Antiepileptika. Es gibt aber zwei neuere Antiepileptika, die ermutigende Daten aufzeigen, in erster Linie bei ihrer Wirksamkeit in Bezug auf Anfallsfreiheit in dieser Bevölkerungsgruppe von arzneimittelresistenten Patienten.



Zum Beispiel wurde für Brivaracetam nachgewiesen, dass, wenn Brivaracetam als Monotherapie verwendet wurde, 20 % der Patienten über mehr als 6 Monate Anfallsfreiheit erreichen konnten. Die Verwendung von Brivaracetam als Zusatztherapie könnte auch dazu beitragen, die Anfallsfreiheit bei etlichen anderen Patienten zu erreichen.

Die ermutigendsten Daten zeigt jedoch Cenobamat. Wenn Sie Cenobamat als Hilfstherapie anwenden, gibt es eine hohe Anzahl von Patienten, die diese Anfallsfreiheit erreichen können. Etwa 25 % der Patienten bleiben mit 400 mg Cenobamat anfallsfrei. Diese Rate ist wirklich hoch im Vergleich zu anderen Medikamentenstudien mit einem ähnlichen Placebo-Effekt, und das ist wirklich, wirklich ermutigend. Aus all diesen Gründen sollten Neurologen daher auch bei arzneimittelresistenten Epilepsiepatienten immer die Erreichung der Anfallsfreiheit als Hauptziel betrachten.

Welche klinischen Auswirkungen haben die jüngsten Daten über neue Wirkstoffe für die arzneimittelresistente Epilepsie?

Es ist sehr wichtig, dass neue Medikamente, die eventuell auf den Markt kommen, in erster Linie eine gute Verträglichkeit und weniger Wechselwirkungen zwischen verschiedenen Medikamenten aufweisen und in zweiter Linie mehr Möglichkeiten bieten, Medikamente mit synergistischer Wirkung zu kombinieren. Aber ich denke auch, dass es sehr wichtig ist, dass die neuen Medikamente, wie wir es bei Cenobamat gesehen haben, erstmals die Wirkung zeigen, eine Anfallsfreiheit herbeizuführen, die viel länger andauert als es bei den anderen Medikamenten der Fall ist. Das bedeutet, dass die Entwicklung neuer Medikamente mit neuen pharmakologischen Wirkungen und deren Kombination dem Patienten wahrscheinlich die Chance bietet, anfallsfrei zu werden oder zumindest seine Epilepsie besser unter Kontrolle zu bekommen.

Nicht zugelassene Produkte oder nicht zugelassene Verwendungen von zugelassenen Produkten können von der Fakultät diskutiert werden; diese Situationen können den Zulassungsstatus in einer oder mehreren Rechtsordnungen widerspiegeln. Die präsentierende Fakultät wurde von touchIME beraten, um sicherzustellen, dass sie alle Hinweise auf eine nicht gekennzeichnete oder nicht zugelassene Verwendung offenlegt. Die Billigung nicht zugelassener Produkte oder nicht zugelassener Verwendungen durch touchIME wird durch die Erwähnung dieser Produkte oder Verwendungen in touchIME-Aktivitäten weder gemacht noch impliziert. touchIME übernimmt keine Verantwortung für Fehler oder Auslassungen.

Diese Inhalte sind nur für medizinisches Fachpersonal bestimmt.

Startdatum: 15. Dezember 2020