

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

# Haftungsausschluss

- *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.*



# Arzneimittelresistente Epilepsie: Was bedeutet das für die Patienten?

**Dr. Christian Brandt**

Epilepsie-Zentrum Bethel  
Krankenhaus Mara, Bielefeld, Deutschland



# 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

# ILAE-Definition der arzneimittelresistenten Epilepsie

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

Angemessene Dosis und Häufigkeit eines gut verträglichen AED über eine ausreichende Zeitdauer (Mono- oder Kombinationstherapie)

AED, das sich zuvor bei der Art von Epileptanfällen des Patienten als wirksam erwiesen hat, vorzugsweise bei RCT

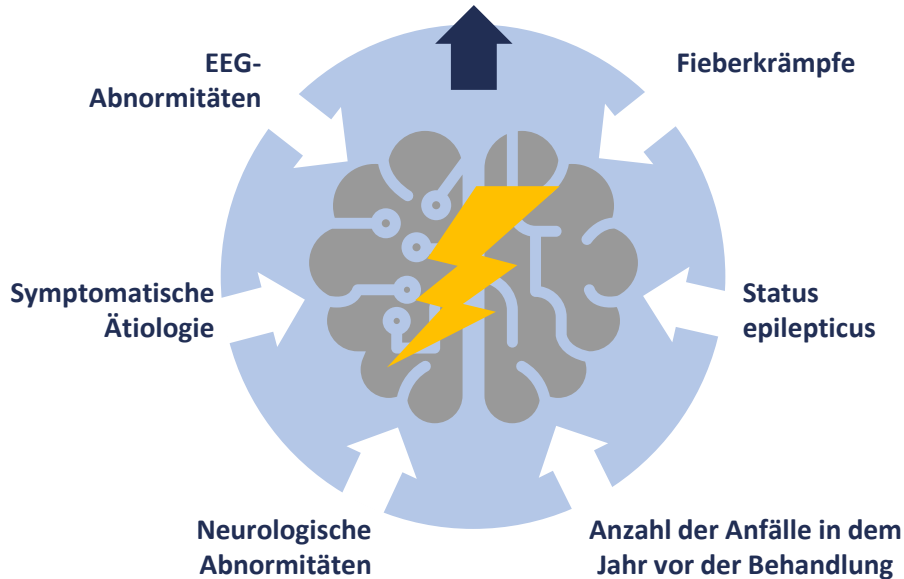
Keine Anfälle oder Auren über  $\geq$  das Dreifache des längsten anfallsfreien Intervalls in den 12 Monaten vor der AED-Studie

Allgemeine Abweichungen von der ILAE-Definition bei der DRE-Berichterstattung:<sup>2</sup>

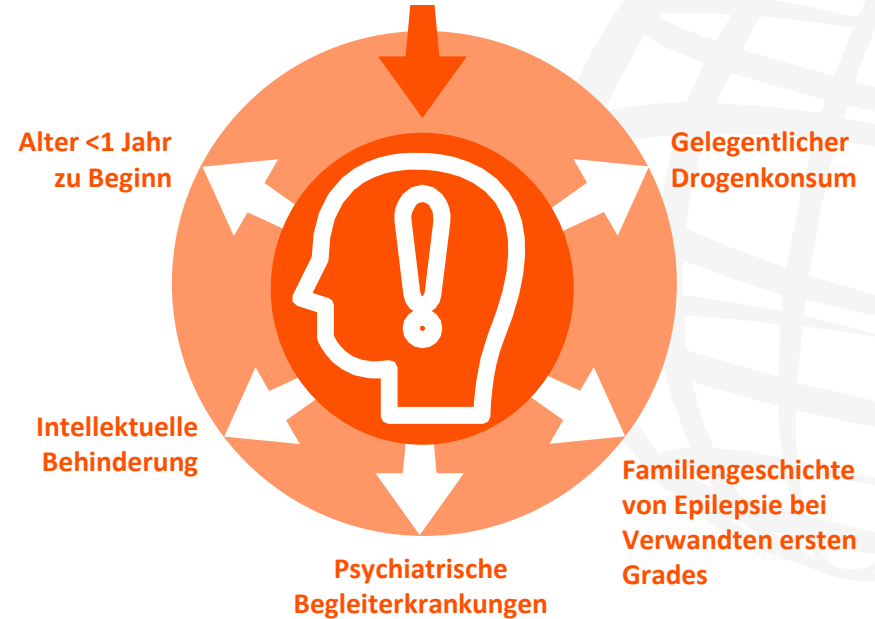
- Größere oder kleinere Anzahlen von fehlgeschlagenen AEDs
- Kürzere oder längere Nachfassperioden
- Nicht alle Komponenten der Adäquanz der AED-Behandlung (Studie) eingeschlossen

# Potenzielle Risikofaktoren für arzneimittelresistente Epilepsie<sup>1,2</sup>

## Krankheitsbezogen



## Patientenbezogen



EEG, Elektroenzephalographie.

1. Kalilani L, et al. *Epilepsia*. 2018;59:2179–93; 2. Löscher W, et al. *Pharmacol Rev*. 2020;72:606–38.

# Lebensqualität von Menschen mit Epilepsie

Anforderung an Untersuchungsgeräte zur Bestimmung von Faktoren mit einem negativen Einfluss auf die Lebensqualität

## Beeinträchtigung der Lebensqualität



Depression

Mangel an empfundener Selbstbeherrschung

Angstzustände

Empfundenes Stigma

Hohe Anfallshäufigkeit

- Depression und Angstzustände werden bei Epilepsie mit persistenten Anfällen oft unterdiagnostiziert

- Aufklärende, psychologische und soziale Interventionen könnten neben der pharmakologischen Therapie erforderlich sein

# Aktuelle Ansätze zur arzneimittelresistenten Epilepsie: Haben wir unser Ziel erreicht?

**Dr. Manuel Toledo**

Vall d'Hebron Universitätskrankenhaus  
Barcelona, Spanien





# Potenzielle Ursachen der Pseudo-Resistenz gegenüber AEDs

Diagnostische Unsicherheit und das Versäumnis, die Patienten zu klassifizieren, können zur Pseudo-Resistenz beitragen<sup>1</sup>



## Diagnose-bezogen<sup>1-3</sup>

- **Falsche Art von Anfall**
  - **Nicht-epileptische Syndrome/Diagnosen**  
Synkope, Herzarrhythmie, Migräne, TIA
  - **Psychogene nicht-epileptische Anfälle**
  - **Potenzieller Kandidat für chirurgische Behandlung**
- **Gründliche Neubewertung ist erforderlich**



## AED-bezogen<sup>1,2</sup>

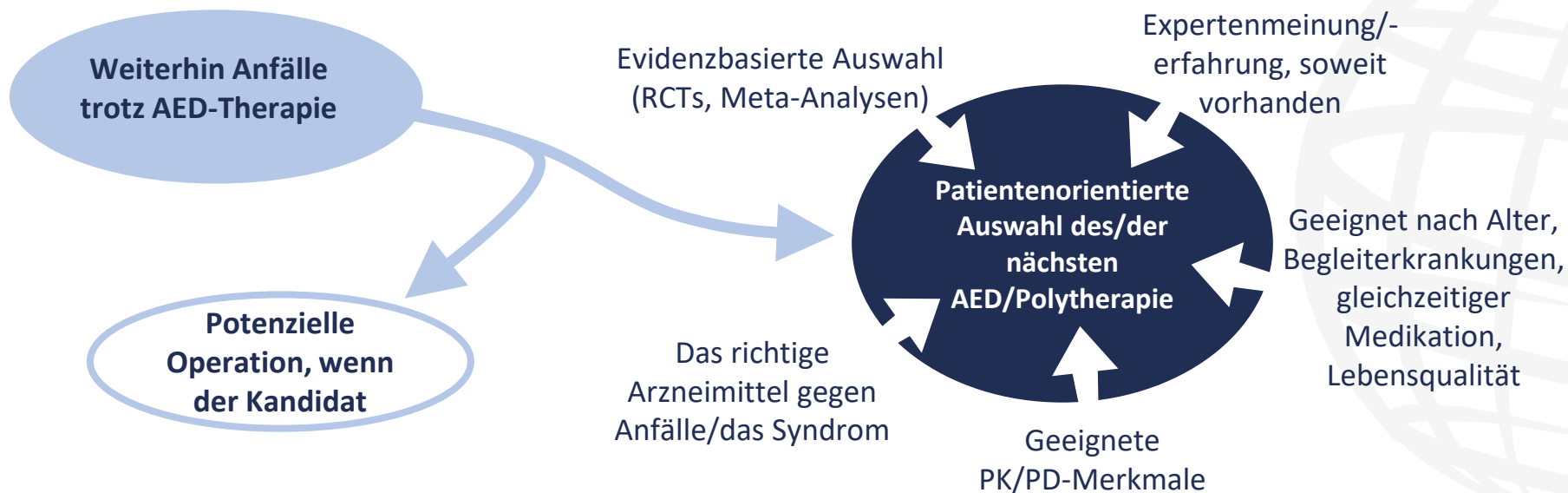
- **Falsches Medikament für diese Art von Anfall**
  - **Unzureichende Dosis/Häufigkeit**
  - **Mangelhafte Therapietreue**
- **Rationelle Versuchsreihen mit Arzneimitteln empfohlen**

AED, anti-epileptisches Arzneimittel; TIA, transienter ischämischer Anfall.

1. Park KM, et al. *J Epilepsy Res.* 2019;9:14–26; 2. Dalic L, Cook MJ. *Neuropsychiatric Dis Treat.* 2016;12:2605–16; 3. Anzellotti F, et al. *Front Neurol.* 2020;11:461.

# Therapieauswahl bei arzneimittelresistenter fokaler Epilepsie

Die derzeitige Regelversorgung beruht auf Versuch und Irrtum bei turnusmäßigen AED-Regimes



# Herausforderungen bei der Polytherapie und dem Management

Gleichzeitige Nutzung von AEDs erhöht das Risiko von unerwünschten Wirkungen und von Wechselwirkungen zwischen Arzneimitteln

Faktoren, die sich auf die Auswahl von gleichzeitigen Therapien auswirken

Bevorzugte AEDs in der Klinik  
Frühere Wirksamkeit beim Patienten  
Begleiterkrankungen des Patienten



PK-Wechselwirkungen mit AEDs  
Arzneimittelwechselwirkungen mit anderen  
Medikamenten als AEDs  
Hoher therapeutischer Index

Vorteilhafte/synergistische MOA  
Verschiedene AEs bei der aktuellen Therapie



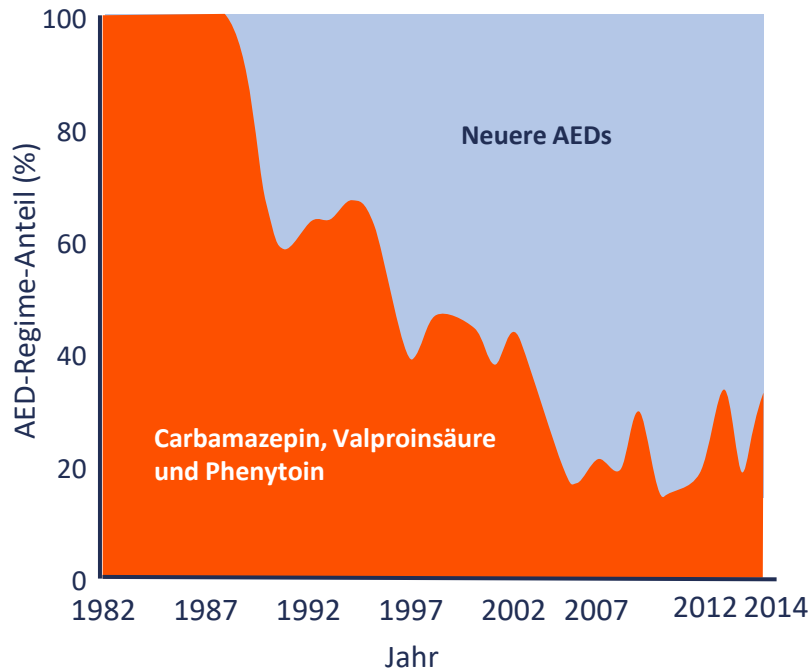
Zu berücksichtigende Begleiterkrankungen

- Psychiatrische Erkrankungen
- Angstzustände/Depression
- Kognitive Dysfunktion
- Zittern/Parkinsonismus
- Migräne
- Obesitas
- Hautausschlag
- Neuropathie
- Leber-/Nierenfunktion
- Herzarrhythmie
- Atherosklerose
- Krebs

# Auswirkung der Verfügbarkeit neuer AED auf die Anfallsfreiheit

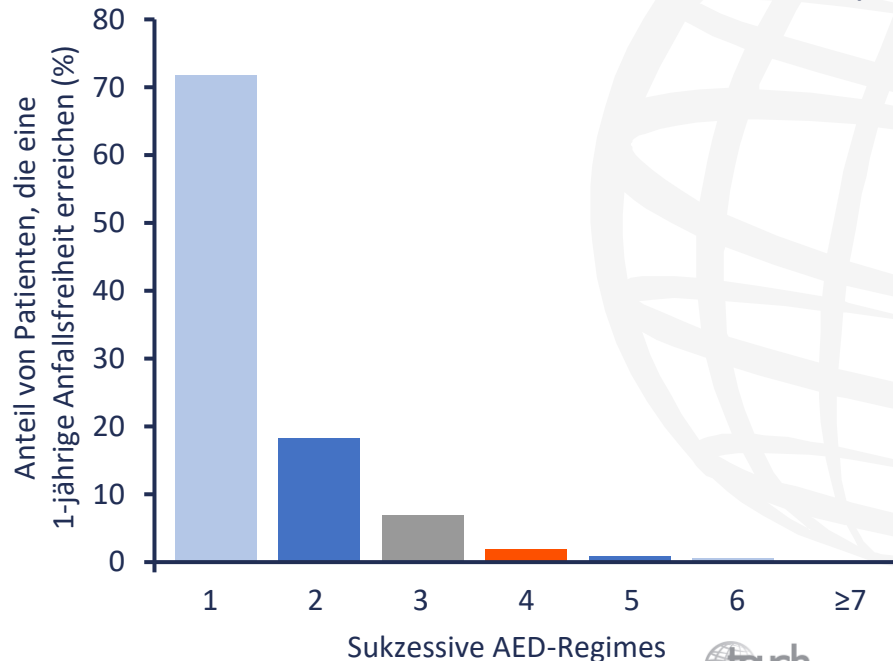
30-jährige longitudinale Kohortenstudie

AED-Verschreibungen und Verfügbarkeit



Anfallsfreiheit bei sukzessiven Regimes

1.144/1.795 Patienten erreichten Anfallsfreiheit (64 %)



# Optimierung der Behandlung von arzneimittelresistenten Patienten: Ist die Anfallsfreiheit ein realistisches Ziel?

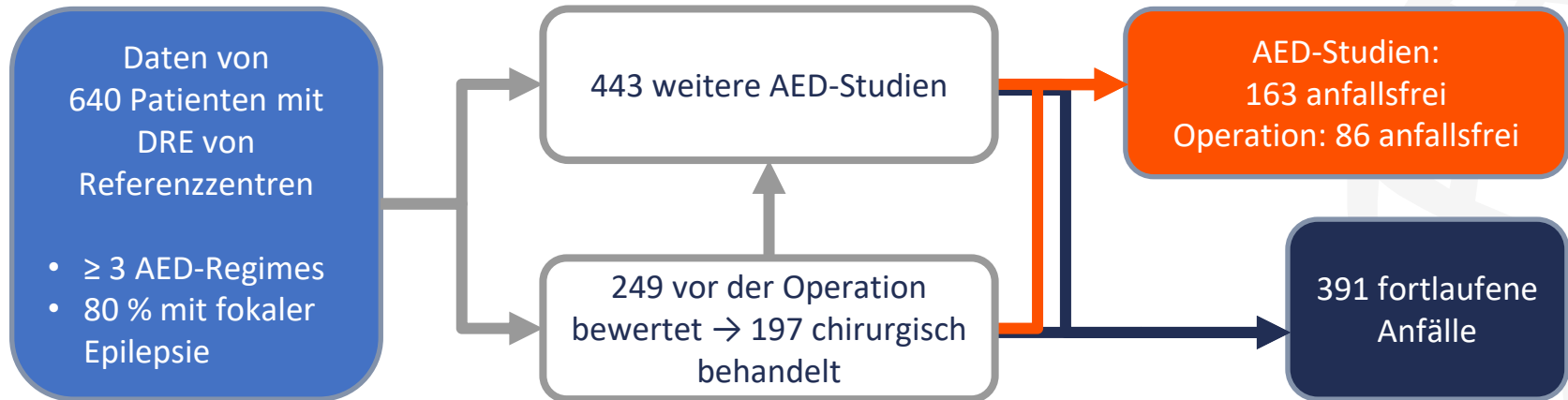
**Prof. Louise Tyvaert**

Universitätskrankenhaus von Nancy  
Nancy, Frankreich



# Behandlungsverläufe bei Patienten mit arzneimittelresistenter Epilepsie

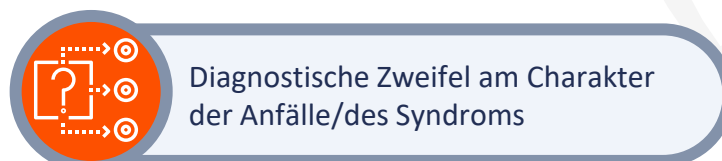
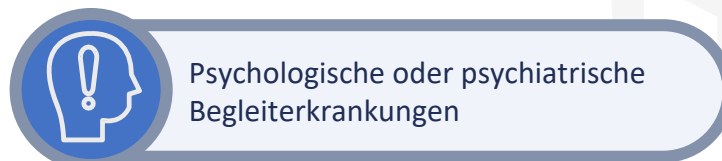
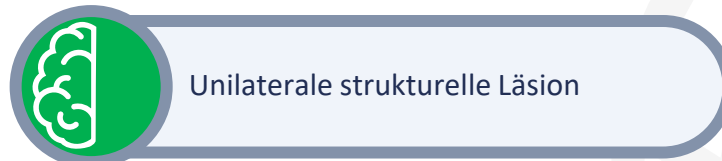
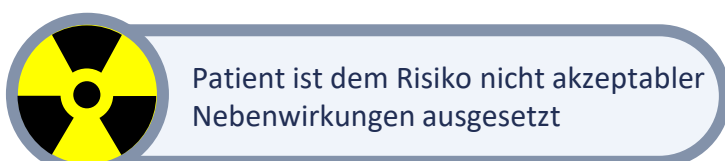
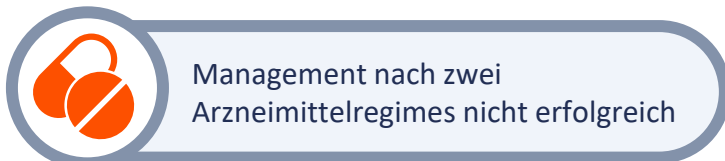
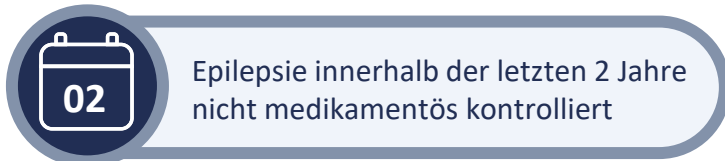
## Umfang der fortlaufenden Entwicklung neuartiger Behandlungen für DRE



- 163 von 443 (37 %) der Patienten, die sich weiteren AED-Studien unterzogen, erreichten eine Anfallsfreiheit von  $\geq 1$  Jahr.

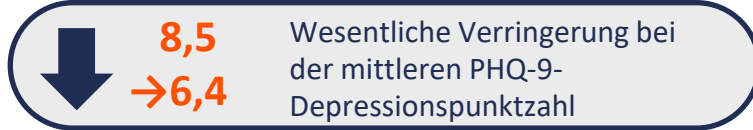
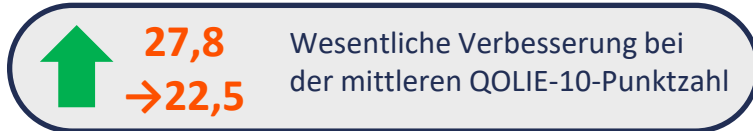
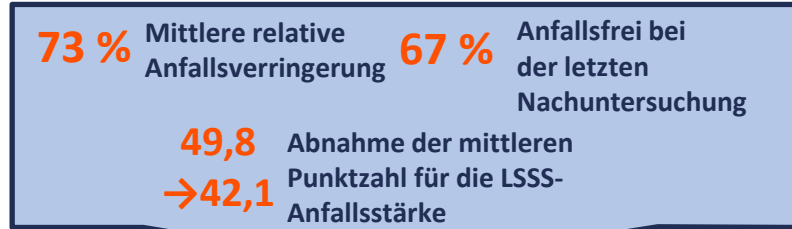
# Überlegungen hinsichtlich einer Überweisung an ein fachärztliches Zentrum für Epilepsie

## Ein oder mehr Kriterien sind vorhanden



# Auswirkungen einer verringerten Anfallshäufigkeit auf die Lebensqualität und Mortalität

Registerdaten von 550 Patienten vor und nach der Operation<sup>1</sup>



Richtlinien der American Epilepsy Society<sup>2</sup>

Risiko des plötzlichen, unerwarteten Todes bei Epileptikern, basierend auf 12 Studien der Klasse I

Kinder  
≤17 Jahre alt

**0,22**

pro 1000 Patientenjahre  
95 % CI 0,16–0,31

Erwachsene

**1,20**

pro 1000 Patientenjahre  
95 % CI 0,64–2,32

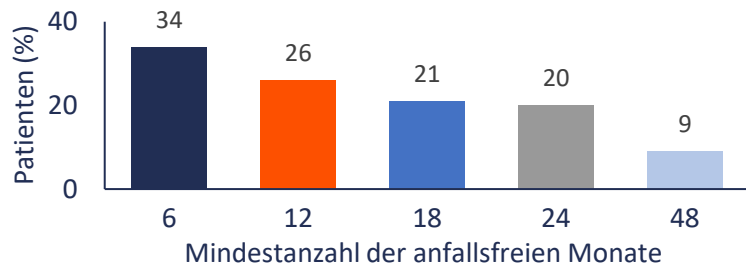
- Anfallsfreiheit hängt in starkem Maße mit einem verringerten Risiko des plötzlichen, unerwarteten Todes zusammen
- Nicht anfallsfrei über 1–5 Jahre erhöhte das Risiko des plötzlichen, unerwarteten Todes **4,7-fach**



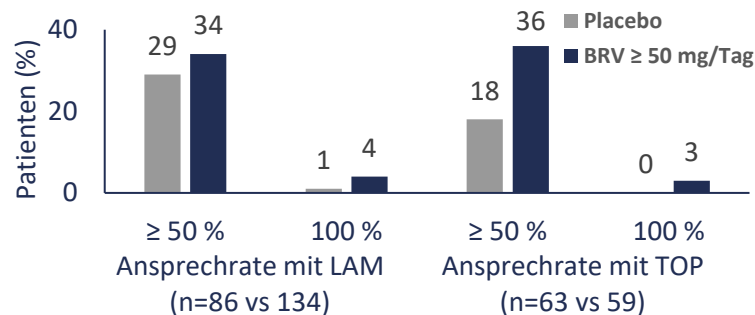
# Potenzial für Anfallsfreiheit mit neuartigen Wirkstoffen

## Brivaracetam<sup>1, 2</sup>

Monotherapie (86 Erwachsene mit Verabreichung über ≥ 6 Monate)

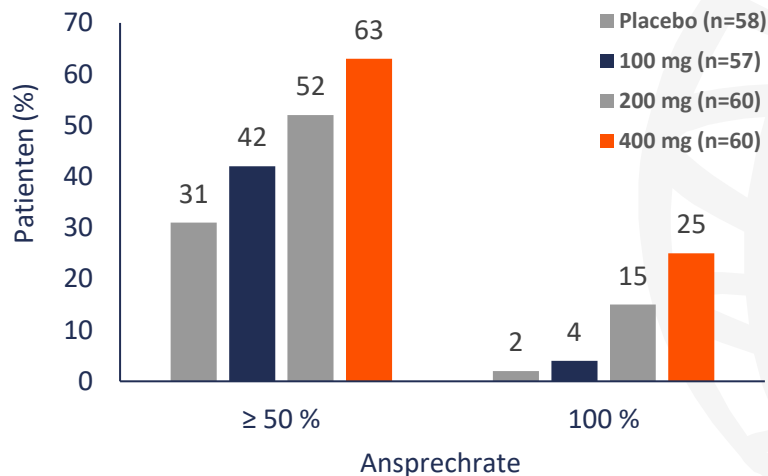


Verbundtherapie mit LAM oder TOP



## Cenobamat<sup>3</sup>

Verbundtherapie mit 1–3 AEDs (europäische Patientenuntergruppe)



- Anfallsfreiheit ergab sich bei 4/15/25 % der Patienten, die 100/200/400 mg Cenobamat erhalten hatten, im Vergleich zu 2 % bei Placebo
- Daten sind konsistent mit den Ergebnissen bei der Gesamtpopulation

AED, anti-epileptisches Arzneimittel; BRV, Brivaracetam; LAM, Lamotrigin; TOP, Topiramate.

1. Arnold S, et al. *Epilepsy Res.* 2020;166:106404; 2. Benbadis S, et al. *Epilepsy Behav.* 2018;80:129–34; 3. Brandt C, et al. *Eur J Neurol.* 2020;27(Suppl. 1):148.