

Stuttgart, 29.2. – 3.3.2012

51. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Epileptologie

Schwerpunkthemen des diesjährigen Kongresses der Deutschen Gesellschaft für Epileptologie waren Epileptogenese, bildgebende Verfahren, Hirnstimulation zur Behandlung von Epilepsie sowie soziale Aspekte.

Ein auch für die Neurorehabilitation interessantes Thema wurde in der von Dr. Peter Frommelt, Berlin, und Prof. Peter Wolf, Dianalund, geleiteten Sitzung »Narratives zählt – Erzählen als Instrument in der Epilepsitherapie« angesprochen. Frommelt hob in seinem Vortrag die Bedeutung der persönlichen und unreduzierten Erzählung des Patienten als Ergänzung zum datenbasierten Fachwissen hervor: »Evidenzbasiert therapieren heißt Studien lesen und der Stimme des Patienten zuhören«. Dr. Martin Schöndienst, Bielefeld-Bethel, arbeitete eine Differentialtypologie narrativer For-

men bei Patienten mit epileptischen, dissoziativen und Panikerkrankungen heraus, die als diagnostisches Instrument eingesetzt werden kann. Prof. Gabriele Lucius-Hoene, Freiburg, stellte das neue Modul »Epilepsie« der Website »www.krankheitserfahrungen.de« vor, die in Anlehnung an die englische Seite »www.healthtalkonline.org« der Arbeitsgruppe DIPEX (Database of Individual Patient's Experiences) konzipiert wurde. Im Unterschied zu gängigen Patientenforen werden die Erzählungen hier in strukturierten Interviews systematisch erhoben und ausgewertet. Nutzer erhalten zahlreiche Informationen zur subjektiven Seite des Lebens mit Epilepsie, Entscheidungshilfen, Unterstützung und Empowerment, darüber hinaus werden die Daten auch für qualitative Sekundäranalysen zum Leben mit der Krankheit genutzt.

Ein *Neuropsychologisches Symposium* ging unter anderem der Frage nach Ursachen, Beginn und prognostischer Bedeutung interiktaler kognitiver Gedächtnisstörungen von Epilepsiepatienten nach. Für solche Störungen werden zugrundeliegende strukturelle Hirnläsionen, genetische Faktoren, die Charakteristika der Epilepsieerkrankung selbst, Einflüsse der antiepileptischen Medikation, psychische Fehlhaltungen und nicht zuletzt der natürliche Alterungsprozess verantwortlich gemacht. Kognitive Defizite am Beginn einer Epilepsie im Erwachsenenalter wurden insbesondere im Bereich des verzögerten Abrufs im Verbalgedächtnis sowie für die selektive Aufmerksamkeit und die psychomotorische Geschwindigkeit beschrieben. In einer von Dr. Dr. Johannes Rösche, Rostock, vorgestellten prospektiven Untersuchung an bislang 40 Patienten nach einem ersten unprovokierten Anfall wurden bei 65% der Patienten verbale Gedächtnisdefizite, bei 35% visuelle räumliche Gedächtnisdefizite und bei 37,5% Auffälligkeiten im Farbwortinterferenztest gefunden. Möglicherweise können aus der Art der kognitiven Defizite demnächst prognostische Hinweise für die Entwicklung einer Epilepsie abgeleitet werden.

B.B.

Lacosamid im Praxisalltag

Auf der Suche nach der optimalen Kombination

Bei der Kombination von Antiepileptika (AE) sollten Kenntnisse über die Wirkmechanismen berücksichtigt werden. Der langsame Natriumkanalinhibitor Lacosamid scheint in der frühen Kombination mit Nicht-Natriumkanalinhibitoren besonders wirksam zu sein.

Antikonvulsiva wirken über eine Wiederherstellung der Balance zwischen Exzitation und Inhibition, d. h. die gesteigerte Erregbarkeit wird über die Beeinflussung der Natrium-, Calcium- und Kaliumkanäle oder von Neurotransmittern wie Glutamat und GABA reduziert, erläuterte die Pharmakologin Prof. Heidrun Potschka, München. Bei der Kombination von AE sollte bzgl. der Wirkung eine größtmögliche Synergie und bzgl. der Nebenwirkungen eine Minimierung erzielt wer-

den. Noch nicht restlos geklärt ist die Frage, ob dies besser durch Addition unterschiedlicher Wirkmechanismen erreicht wird oder versucht werden sollte, das gleiche Zieltarget zu beeinflussen und somit eine »supraadditive« Wirkung zu erzielen. Experimentelle Daten sprechen eher für die erste Hypothese, so Potschka.

Lacosamid ist ein untypischer Natriumkanalinhibitor. Im Gegensatz zu den klassischen Natriumkanalblockern greift es nicht in den schnellen, sondern in den langsamen Inaktivierungsmechanismus der Natriumkanäle ein. Eine retrospektive Analyse der Zulassungsstudien ergab, dass Lacosamid (400 mg/die) sowohl in Kombination mit klassischen Natriumkanalinhibitoren als auch mit Nicht-Natriumkanalinhibitoren zu einer signifikant höheren Anfallsreduktion führte, wobei die letztgenannte Kombination noch besser wirksam und verträglich war [1].

Erste Ergebnisse der sechsmo-

natigen prospektiven Praxisstudie VITOBA (Vimpat added to baseline AED) [2] bestätigen diese Daten. Traten drei Monate vor Beginn der Studie im Median noch zwei Anfälle pro Monat auf, so waren bei der Abschlussvisite 43% der Patienten anfallsfrei und weitere 36% zeigten eine über 50%ige Anfallsreduktion, berichtete Dr. Thomas Mayer, Radeberg. Bei Patienten, die Lacosamid bereits nach der ersten Monotherapie add-on erhielten, lag der Anteil der anfallsfreien Patienten sogar bei 66,7% (s. Abb.).

Auch die VITOBA-Studie zeigt im Trend, dass die Kombination von Lacosamid mit Nicht-Natriumkanalblockern besonders gut wirksam ist. Dr. Stephan Arnold, München, zieht daraus für sich die Konsequenz, bei Patienten, die unter add-on Lacosamid eine Besserung, aber keine Anfallsfreiheit erzielen, das Basis-AE allmählich zu reduzieren und durch einen Nicht-Natriumkanalblocker zu ersetzen (»Cross-titration«) – in bislang 16 von 30 Fällen mit gutem Erfolg. |BB|

1. Sake et al. CNS Drug 2010; 24: 1055-68.
2. Noack-Rinck et al. Poster UCB Scientific Exhibit, 65th Ann AES Meeting 2011.

Quelle: UCB-Satellitensymposium bei der 51. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Epileptologie am 2. März 2012 in Stuttgart

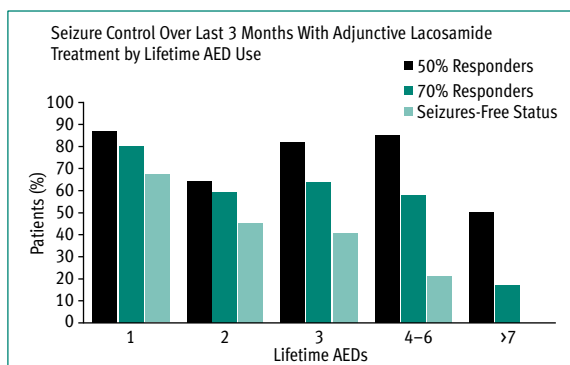


Abb.: In der VITOBA-Studie erreichten 66,7% der Patienten Anfallsfreiheit, wenn Lacosamid als erstes Add-on gegeben wurde [2].

Bei Anfallsfreiheit und vertretbaren Nebenwirkungen

»Never change a winning team!«

100 Jahre Phenobarbital, die neue Epilepsie-Leitlinie, Adhärenz bei Epilepsie – das Desitin-Satellitensymposium bei der 51. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Epileptologie bot ein breites Themenspektrum. Gemeinsamer Nenner der Vorträge war die Erkenntnis, dass Anfallsfreiheit nicht durch vorschnelles Umsetzen der Medikation aufs Spiel gesetzt werden sollte.

Vor 100 Jahre synthetisierte der Freiburger Psychiater Emil Fischer den Wirkstoff Phenobarbital. Wie *Prof. Bernhard J. Steinhoff*, Epilepsiezentrum Kork, verriet, hatte Fischer ein eher persönliches Motiv: Er lebte über der Epilepsiestation und wollte nachts seine Ruhe haben. Das von der Firma F. Bayer & Co. auf den Markt gebrachte »Luminal« war bis zur Entdeckung der antikonvulsiven Eigenschaften von Phenytoin durch T. Putnam und H. Merritt im Jahr 1938 das wirksamste Antikonvulsivum.

Trotz seiner sedierenden und enzyminduzierenden Eigenschaften wird Phenobarbital auch heute noch sowohl in Mono- als auch in Kombinationstherapie eingesetzt. Steinhoff berichtete über seine Erfahrungen mit 519 Epilepsiepatienten, die länger als ein Jahr wegen ihrer Epilepsie im Epilepsiezentrum Kork in Behandlung waren. Von diesen 519 waren 248 (49 %) nach einem Jahr nicht anfallsfrei, 168 (33 %) wurden mit einer Monotherapie innerhalb des ersten Jahres anfallsfrei und 103 (20 %) mit einer Kombinationstherapie. Von den 200 Patienten, die eine Monotherapie erhielten, wurden 8 mit Phenobarbital behandelt, 7(!) davon (88 %) wurden mit der Phenobarbital-Monotherapie anfallsfrei. Von 52 mit Phenobarbital-Kombinationstherapie behandelten Patienten wurden 18 anfallsfrei (35 %).

Steinhoff machte an Kasuistiken deutlich, dass ein mit Phenobarbital gut eingestellter Patient durchaus auf diesem Medikament bleiben könne, da jeder Wechsel des Antiepileptikums zu einer Destabilisierung der Anfallssituation führen könne. Voraussetzung sei, dass kritische Parameter wie z. B. die Knochenichte bei älteren Patienten streng überwacht würden und unbedenklich seien.

Was bringen die neuen Leitlinien?

Auch die Epilepsie-Leitlinie der DGN mahnt vor dem Umsetzen gut eingestellter altwerdender Epilepsiepatienten zur Vorsicht: »...Bei ihnen wird die über Jahre eingenommene Substanz, auch wenn dies z. B. Phenobarbital ist, oft gut vertragen. Ein Umsetzen auf theoretisch besser verträgliche Substanzen sollte daher gründlich überlegt werden, da es häufig zu erneuten Anfällen kommt«. *Dr. Dieter Dennig*, Stuttgart, informierte über Neuerungen der voraussichtlich im Herbst 2012 erscheinenden Neuauflage der Epilepsie-Leitlinie:

- Neu aufgenommen wurden die Substanzen Lacosamid, Eslicarbazepinacetat und Rufinamid als Add-on bei Fokaler Epilepsie.
- Die Leitlinie weist jetzt explizit auf die problematische Situation von Valproat in der Schwangerschaft hin und betont die bessere Verträglichkeit der retardierten Form von Oxcarbazepin, ein Umstand, den Dennig aus seiner eigenen klinischen Erfahrung bestätigte. Bei den fokalen Epilepsien gilt wie bisher Levetiracetam als Mittel der ersten Wahl.
- Pharmakoresistenz wird neu definiert als Situation, »wenn nach adäquaten Behandlungsversuchen mit zwei vertragenen, geeigneten und angemessenen angewandten Antiepileptika (entweder als Monotherapie oder in Kombination) keine anhaltende Anfallsfreiheit erzielt wird«, die Abklärung epilepsiechirurgischer Optionen kann also deutlich früher erfolgen.
- Die tiefe Hirnstimulation, in der letzten Version der Leitlinie noch als experimentelles Verfahren bezeichnet, ist nach der neuen Version als weiteres Stimulationsverfahren bei schwer behandelbaren Epilepsien einsetzbar.

Hinsichtlich der Gabe von Generika hat sich der Standpunkt der Leitlinie nicht verändert: Obwohl Generika wesentlich zum Einsparpotenzial beitragen, sollten wegen der variablen Bioverfügbarkeit und des damit verbundenen Rückfallrisikos (Fahrtauglichkeit!) vor allem bei anfallsfreien Patienten vor einem Wechsel eine sorgfältige Risikoabwägung und Aufklärung erfolgen. Die Neu- und Dauereinstellung auf ein bestimmtes Generikum ist hingegen medizinisch unproblematisch.

Non-Adhärenz verursacht mehr Anfälle, mehr Einweisungen, höheres Verletzungsrisiko und Mehrkosten

Die Problematik der Umsetzung auf Generika in der Epilepsiebehandlung wurde auch von *Prof. Dr. Hajo Hamer*, Leiter des Epilepsiezentriums am Universitätsklinikum Erlangen, in seinem Vortrag zur Adhärenz bei Epilepsiepatienten thematisiert. Er hob hervor, dass die Switch-back-Raten bei Antikonvulsiva wesentlich höher sind als bei anderen Medikamentengruppen (s. Abb. 1). Da ein solches Switch-back immer auch mit zusätzlicher Inanspruchnahme ärztlicher

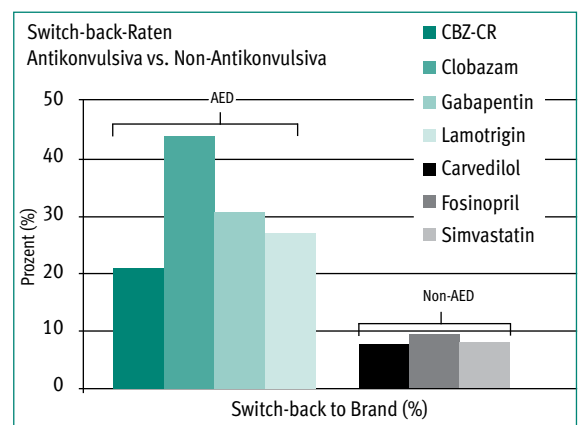


Abb. 1: Switch-back to Brand bei Antiepileptika und anderen Medikamentengruppen. Inanspruchnahme von ärztlichen Leistungen und Veränderung der Medikation und Kosten steigen häufig nach Wechsel vom Original auf Generikum an (nach Prof. Hamer).

Leistungen verbunden ist, führt es zu Kosten, die teilweise höher sind als die Einsparung, die durch den Wechsel auf das Generikum erzielt wurde.

Die Non-Adhärenz ist nach Hamer nicht nur teuer, sie ist bei Epilepsie-Patienten auch gefährlich: In mehreren Studien konnte nachgewiesen werden, dass das Risiko für Anfälle, Stürze, Unfälle, Krankenhauseinweisungen und besonders die Mortalität bei Non-Adhärenz erhöht ist (Abb. 2).

Bei Anfallsrezidiven unter antikonvulsiver Medikation steht die Non-Adhärenz mit 58% an erster Stelle der zugrundeliegenden Ursachen (vor Schlafentzug und unbekannter Ursache mit jeweils 20%). Neben dem Primat der Anfallsfreiheit seien daher die Reduktion von Nebenwirkungen

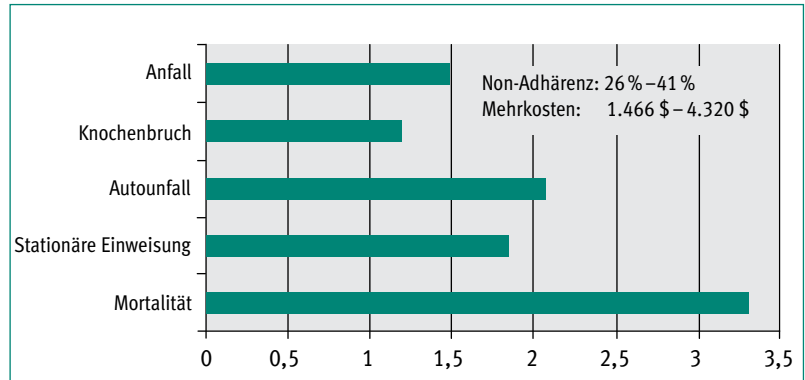


Abb. 1: Relative Risiko-Erhöhung von Non-Adhärenz [Faught et al. 2008, 2009, Ettinger et al. 2009, Davis et al. 2008, Majunath et al. 2009] (nach Prof. Hamer)

und die Lebensqualität der Patienten in der Epilepsiebehandlung wichtig, nicht zuletzt, um die Adhärenz zu verbessern und so Anfallsfreiheit zu erhalten, schloss Hamer. |B.B.]

Quelle: Satellitensymposium »Vom Medikament zum Behandlungsregime« bei der 51. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Epileptologie am 1. März 2012 in Stuttgart, Veranstalter: Desitin Arzneimittel GmbH, Hamburg

Patienten mit therapierefraktärer Epilepsie

Therapiemodifikation immer wieder einen Versuch wert

Weiterbestehende Anfallsaktivität trotz angemessener Behandlung ist kein Grund für therapeutischen Nihilismus. Denn auch bei langjährig refraktären Patienten besteht immer eine Chance, dass sich ihre klinische Situation durch Modifikation des medikamentösen Regimes unter Einbeziehung neuer Optionen verbessert.

»Wir sind unseren Patienten gegenüber verpflichtet, alles zu versuchen, was möglich ist«, gab Prof. Bernhard Steinhoff, Kehl-Kork, seiner Überzeugung Ausdruck. Es gebe immer wieder neue medikamentöse Optionen, die müsse man kritisch prüfen. Wenn man eine individuell gute Perspek-

tive erkenne, sollte man auf keinen Fall zögern, diese auch zu nutzen – egal wie lange und wie oft man zuvor gescheitert sei. Dass es sich dabei nicht um reines Wunschdenken handelt, demonstrierte Steinhoff anhand einer prospektiven Untersuchung in Großbritannien. Bei 155 Patienten mit langjährig nicht kontrollierter Epilepsie hatten ein- oder mehrfache Modifikationen der ineffizienten Medikation in 28% der Fälle zur länger als zwölf Monate anhaltenden Anfallsfreiheit geführt, in weiteren 36% war eine Reduktion der Anfallsfrequenz zwischen 50 und 99% erreicht worden [1]. Ebenso vielsprechend sind die Ergebnisse von anderen, mit gleicher Intention durchgeführten Untersuchungen.

Was in kontrollierten Studien häufig unerwähnt bleibt oder nicht differenziert erfasst wird, nach Erfahrung von Steinhoff im klinischen Alltag jedoch häufig beobachtet wird, sind die positiven Einflüsse einer Therapieumstellung auf die Anfallssemiotik. Denn in puncto psycho-

sozialer Integration, Stigmatisierung oder Verletzungsrisiko kann es für einen Betroffenen von erheblicher Bedeutung sein, wenn die Anfälle nur noch auf die Nacht beschränkt sind oder nicht mehr mit Bewusstseinsstörungen bzw. Stürzen einhergehen.

Bessere Chancen auf Erfolg einer Therapiemodifikation erhofft man sich von der Kombination von Antikonvulsiva mit unterschiedlichen molekularen »Targets«. In Ermangelung klinischer Daten stützt man sich dabei auf Untersuchungen an Epilepsiemodellen [2]. Die Ergebnisse deuten darauf hin, dass bei Kombination von Substanzen mit unterschiedlichen Wirkprinzipien ein stärkerer antikonvulsiver Effekt zu erwarten ist und dass die Kombination von Substanzen mit gleichem Wirkprinzip der Verträglichkeit abträglich ist. |bl-ki|

1. Luciano AL, Shorvon SD. Ann Neurol 2007; 62: 375-381.
2. Czuczwar SL et al. Expert Opin Drug Metab Toxicol 2009; 5: 131-136.
3. French JA et al. Neurology 2011; 76: 1555-1563.
4. Brodie MJ et al. Neurology 2010; 75: 1817-1824.

Quelle: Satellitensymposium »Moderne Strategien bei gescheiterten Monotherapien« bei der 51. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Epileptologie am 2. März 2012 in Stuttgart, Veranstalter: GlaxoSmithKline GmbH & Co KG, München

Kaliumkanalöffner erweitert das Spektrum für die rationale Polytherapie

Vor dem Hintergrund, dass die Kombination unterschiedlicher antikonvulsiver Wirkmechanismen Synergien erwarten lässt, hat die Einführung von Retigabin (Trobalt®) einen besonderen Stellenwert. Denn es handelt sich dabei um eine Substanz, die als Kaliumkanalöffner mit molekularen Zielstrukturen interagiert, die man sich bisher in der Epileptologie noch nicht zunutze gemacht hat. Neben dem komplementären Wirkprinzip empfiehlt sich Retigabin auch durch die unkomplizierte Pharmakokinetik mit linearer Dosis-Wirkungs-Beziehung und geringem Interaktionspotential als interessanter Kombinationspartner. In den zulassungsrelevanten Studien war der Newcomer add-on zur Basistherapie mit bis zu drei anderen Antikonvulsiva verabreicht worden. Das führte dosisabhängig in bis zu 56% der Fälle zur dauerhaften Response (50%ige Reduktion der Anfallsfrequenz). Bis zu 8% der Patienten wurden anfallsfrei. Nebenwirkungen – vorwiegend die typischerweise mit der Dämpfung der neuronalen Feuerungsrate assoziierten Beschwerden – traten vor allem in den ersten acht Wochen auf und waren in der Regel von leichter bis mittelschwerer Ausprägung [3,4].