

Epilepsie

Was gibt es Neues?

An der neurologischen Fortbildungsveranstaltung Expanda hat Prof. Susanne Knake, Universitätsklinikum für Neurologie, Giessen und Marburg, zur Epilepsiebehandlung neue Daten zur Frage des Zeitpunkts einer ersten anfallssuppressiven Behandlung, zu einer möglicherweise tieferen Dosierung von Cenobamat und zur Karzinogenität von hochdosierter Folsäure vorgestellt. Zudem stehen neue Guidelines zur Verfügung.

Im letzten Jahr hat die Deutsche Gesellschaft für Neurologie in Zusammenarbeit mit der Österreichischen Gesellschaft für Neurologie und der Schweizerischen Neurologischen Gesellschaft eine komplett überarbeitete sk2-Leitlinie «Epilepsie und erster Anfall» herausgegeben. Darin werden Praxisempfehlungen zu verschiedenen Bereichen abgegeben. Unter anderem auch dazu, dass bei Patienten mit Verdacht auf einen ersten Anfall in etwa der Hälfte der Fälle andere Ursachen zum Anfall geführt haben. Dazu gehören beispielsweise, Synkopen, psychiatrische Störungen oder Bewegungsstörungen, die eine Epilepsie vortäuschen können (epilepsy mimics). Für eine Diagnose sind Angaben aus Anamnese plus Fremdanamnese, zeitnahe (> 24h) Elektroenzephalogramm (EEG) und aus der Magnetresonanztomografie (MRT) (HARNES-Protokoll) erforderlich. Bei einem ersten akut-symptomatischen Anfall soll nicht direkt ein Anfallssuppressivum verabreicht werden. Denn das Risiko sei hoch, dass Patienten damit langfristig behandelt würden, obwohl sie es vielleicht nicht bräuchten, so Knake. Kommt es aufgrund von individuellen Erwägungen doch zur Therapie, soll die Medikation aufgrund des niedrigen langfristigen Rezidivrisikos für einen erneuten unprovokierten Anfall nach Ende der akuten Phase, in der Regel bei der Entlassung oder bei Verlegung des Patienten, wieder abgesetzt werden (1). Beträgt das Risiko für einen weiteren Anfall in den nächsten 10 Jahren > 60%, ist eine Behandlung angezeigt (1). Schlafentzug gilt zudem neu nicht mehr als Ursache, sondern als Auslöser für einen Anfall und als anfallsfördernder Faktor (1).

Therapieempfehlungen der neuen Guideline

Bei neu aufgetretenen fokalen Epilepsien empfehlen die Guidelines Lamotrigin als Mittel der ersten Wahl. Sollte Lamotrigin individuell nicht infrage kommen, sollten Lacosamid oder Levetiracetam in Monotherapie verwendet werden.

Bei generalisierten oder unklassifizierbaren Epilepsien wird eine Monotherapie mit Valproat empfohlen. Ist das nicht möglich, kommen Lamotrigin oder Levetiracetam in Monotherapie als Ersttherapie zum Einsatz. Frauen mit genetisch generalisierten Epilepsien, bei denen eine Empfängnis nicht ausgeschlossen werden kann, dürfen keine Erstlinientherapie mit Valproat erhalten. In diesem Fall werden Lamotrigin oder Levetiracetam in Monotherapie als Anfallssuppressivum empfohlen. Sollte dies individuell nicht möglich sein, kann eine Therapie mit Oxcarbazepin oder alternativ mit Eslicarbazepinacetat, Lacosamid oder Zonisamid erwogen werden (1).

Bei Frauen, die mit der Pille verhüten, muss beachtet werden, dass die Wirkung bestimmter Antiepileptika (Lamotrigin) vermindert werden kann und bei anderen Antiepileptika umgekehrt die kontrazeptive Wirkung eingeschränkt ist (Tabelle).

Die Leitlinie ist als «Wegweiser Epilepsie» in Form von Lernvideos und zum Nachlesen aufgearbeitet und auf der Website der Deutschen Gesellschaft für Epileptologie (www.dgfe.org) abrufbar (QR-Link).

Wann behandeln?

Im letzten Jahr wurden unter anderem Studien zur Frage publiziert, ob ein früherer Beginn einer anfallssuppressiven Therapie das Rezidivrisiko senkt.

Dazu wurden während mehr als 7 Jahren > 1000 Patienten über 16 Jahre, die sich mit dem Verdacht auf Vorliegen eines ersten epileptischen Anfalls vorgestellt hatten, untersucht.

Unter diesen wurde bei 487 Patienten eine neu aufgetretene Epilepsie diagnostiziert und mit Anfallssuppressiva behandelt, bei 80% innerhalb von 48 Stunden. Die Anfallsfreiheitsrate nach zwei Jahren sowie nach fünf Jahren wur-

Tabelle:

Beeinflussung der kontrazeptiven Wirkung durch Antiepileptika (1)

| Kontrazeptive Wirkung eingeschränkt | Kontrazeptive Wirkung vermutlich nicht eingeschränkt |
|-------------------------------------|--|
| Brivaracetam (dosisabhängig) | Ethosuximid |
| Carbamazepin | Clobazam |
| Cenobamat | Gabapentin |
| Eslicarbazepinacetat | Lacosamid |
| Felbamat | Levetiracetam |
| Lamotrigin (geringfügig) | Pregabalin |
| Oxcarbazepin | Valproat |
| Perampanel (dosisabhängig) | Vigabatin |
| Phenobarbital/Primidon | Zonisamid |
| Phenytoin | |
| Rufinamid | |
| Topiramamat (dosisabhängig) | |

den von beiden Gruppen (sofortige vs. spätere medikamentöse Therapie) verglichen. Es zeigte sich, dass Patienten mit einer unmittelbaren Behandlung eine grössere Chance auf Anfallsfreiheit nach 5 Jahren hatten (61 vs. 33%) (2). Die Ergebnisse scheinen einen positiven Effekt einer frühen anfallssuppressiven Medikation auf die Rezidivrate nahezulegen, sodass weitere Studien, die diesen möglicherweise erkrankungsmodifizierenden Effekt einer frühen Therapie erklären können, zu erwarten seien, so Knake.

Tief dosiertes Cenobamat scheint auszureichen

Eine weitere Studie wurde zur Dosierung von Cenobamat publiziert. Cenobamat ist das neueste der zur Therapie fokaler Epilepsien zugelassenen Anfallssuppressiva. Es hat einen dualen Wirkmechanismus, und Zulassungsstudien haben einen dosisabhängigen Effekt bei Therapie von Patienten mit behandlungsresistenten fokalen Epilepsien bis 400 mg/Tag gezeigt (3). Das Präparat muss langsam und über Wochen aufdosiert werden, beginnend bei 12,5 mg/Tag mit einer Dosisverdoppelung zirka alle 14 Tage (4). Weil Praxisbeobachtungsstudien jedoch gezeigt haben, dass auch tiefere Dosierungen als die zugelassene von 400 mg/Tag einen therapeutischen Effekt haben (5), wurde der Dosisseffekt bei hochtherapierefraktärer fokaler Epilepsie in einer weiteren Studie mit 112 Patienten prospektiv untersucht. 3 Monate nach Therapiebeginn und bei einer ersten mittleren Cenobamat-Dosis von 100 mg/Tag zeigte sich eine erste, bereits signifikante Reduktion der Anfallshäufigkeit für alle Anfallstypen: 46% der Patienten waren Responder mit einer $\geq 50\%$ -

igen Anfallsreduktion, 26% hatten eine $\geq 75\%$ -ige Anfallsreduktion, und 9% wurden anfallsfrei. Nach 12 Monaten lagen die Responderraten bei 55, 35 und 19%. Die tägliche Cenobamat-Dosis unterschied sich bei Respondern und Nonrespondern zu keinem Zeitpunkt. Eine weitere Erhöhung der Dosis brachte auf individueller Ebene eine teilweise Verbesserung der Anfallsraten (6). Damit scheint Cenobamat auch im niedrigen Dosisbereich wirksam zu sein. Ein langsames Eindosieren und Abwarten bei einer Tagesdosis von 100 mg könne klinisch erwogen werden, bevor weiter auftritt wird, das Fazit von Knake aus dieser Studie.

Zu viel Folsäure kann schädlich sein

Weil Anfallssuppressiva zu einem Folsäuremangel führen können, kann eine Folsäuregabe vor und während einer Schwangerschaft helfen, Fehlbildungen beim ungeborenen Kind zu verhindern. Bis vor Kurzem wurden hohe Dosen von 4 bis 5 mg pro Tag empfohlen. Hohe Folsäuredosen gelten jedoch als prokazinogen. Eine skandinavische Kohortenstudie hat nun anhand von Registerdaten untersucht, ob Kinder von epilepsiekranken Müttern, die 90 Tage vor und während der Schwangerschaft hoch dosierte Folsäure (Durchschnitt 4,3 mg/Tag) eingenommen hatten, ein höheres Risiko für die Entwicklung von Krebserkrankungen im Verlauf von 10 Jahren aufweisen. Die Analyse zeigte, dass diese Kinder in der Beobachtungszeit ein 2,7-fach höheres Krebsrisiko hatten im Vergleich zu Kindern, deren Mütter vor und während der Schwangerschaft keine Hochdosis-Folsäure-Behandlung erhalten hatten (7). Diese Daten geben Anlass, die Dosis der Folsäureprophylaxe zu

überdenken, folgert Knake. In der Schweiz hat die Epilepsie-Liga aufgrund dieser Ergebnisse ihre Dosis-Empfehlungen von 4 bis 5 mg/Tag auf 1 bis 3 mg/Tag gesenkt. ●

Valérie Herzog

Quelle: «Epilepsie», expanda, 26. bis 27. Januar 2024, virtuell.

Referenzen:

- Holtkamp M et al.: Erster epileptischer Anfall und Epilepsien im Erwachsenenalter, S2k-Leitlinie, 2023; in: Deutsche Gesellschaft für Neurologie (Hrsg.), Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie. www.dgn.org/leitlinien. Letzter Abruf: 14.2.24.
- Ménétré E et al.: Antiseizure medication ≤ 48 hours portends better prognosis in new-onset epilepsy. Eur J Neurol. 2024 Feb;31(2):e16107. doi: 10.1111/ene.16107.
- Krauss GL et al.: Safety and efficacy of adjunctive cenobamate (YKP3089) in patients with uncontrolled focal seizures: a multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled, dose-response trial. Lancet Neurol. 2020;19(1):38–48. https://doi.org/10.1016/S1474-4422(19)30399-010.
- Fachinformation Cenobamat. www.swissmedic.ch. Letzter Abruf: 14.2.24.
- Villanueva V et al.: Real-world safety and effectiveness of cenobamate in patients with focal onset seizures: outcomes from an expanded access program. Epilepsia Open. 2023;8(3):918–929. https://doi.org/10.1002/epi.12757.
- Novitskaya Y et al.: Add-on treatment with cenobamate is already effective at low doses in refractory focal epilepsy: A prospective observational study. Epilepsia. 2023 Dec 22. doi: 10.1111/epi.17874.
- Vegrim HM et al.: Cancer risk in children of mothers with epilepsy and high-dose folic acid use during pregnancy. JAMA Neurol. 2022 Nov 1;79(11):1130–1138. doi: 10.1001/jamaneuro.2022.2977.
- Schweizerische Epilepsie-Liga: Neue Folsäure-Dosis für Frauen mit Epilepsie. August 2023. www.epi.ch. Letzter Abruf: 14.2.24.

QR-Link:

Deutsche Gesellschaft für Epileptologie: Wegweiser Epilepsie
www.rosenfluh.ch/qr/wegweiser-epilepsie

