

## Epilepsiebehandlung

# Womit behandeln und wann absetzen?

**Mit der Publikation der SANAD-II-Studien ist es nun etwas klarer, welchen Antikonvulsiva bei fokaler und bei generalisierter Epilepsie der Vorzug gegeben werden sollte. Darüber und wann man es sich allenfalls leisten kann, eine Antikonvulsiva-therapie abzusetzen, diskutierte Prof. Hajo Hamer, Universitätsklinikum Erlangen, Klinik für Neurologie, Epilepsiezentrum, Erlangen (D), am Neuro-Update.**

**E**pilepsien gehören mit einer Prävalenz zwischen 0,5 und 1% zu den häufigsten neurologischen Erkrankungen. Als Folge besserer medizinischer Versorgung scheinen die kindlichen Epilepsien seltener zu werden, dagegen nehmen Altersepilepsien mit der steigenden Lebenserwartung zu (1). Dabei sind unter anderem auch die arterielle Hypertonie sowie ein vorgängiges Schädel-Hirn-Trauma als Risikofaktoren für eine Altersepilepsie zu betrachten, wie epidemiologische Studien zeigen (2, 3).

Die Mortalität ist bei Patienten mit Epilepsie um das 2- bis 3-Fache erhöht. Bei älteren Patienten (> 67 Jahre) hob eine Analyse von dänischen Registerdaten vor allem zugrunde liegende Erkrankungen und weniger rein anfallsassoziierte Todesursachen hervor (4). Bei jüngeren Epilepsiepatienten dagegen waren ein Viertel aller Todesfälle direkt auf Anfälle zurückzuführen, meist infolge von SUDEP (sudden unexpected death in epilepsy) (5). Im Lauf des Lebens scheinen sich die Risiken demnach zu verschieben, so Hamer. In jedem Lebensalter gilt, dass das Mortalitätsrisiko umso mehr sinkt, je besser die Epilepsie eingestellt ist.

Der Verdacht, dass Antikonvulsiva das Suizidrisiko erhöhen könnten – auch eine lang

geführte Diskussion –, wurde durch eine kürzlich publizierte Metaanalyse entkräftet. Die Auswertung ergab keine Hinweise darauf, dass Patienten unter einer Antikonvulsivatherapie mit Eslicarbazepin, Perampanel, Brivaracetam, Cannabidiol und Cenobamat eine höhere Suizidalität aufweisen als unter Placebo (6).

### Welche Antikonvulsiva eignen sich?

Mit Spannung waren die Resultate der SANAD-II-Nichtunterlegenheitsstudien bei fokaler (7) und generalisierter Epilepsie (8) erwartet worden. Dabei wurden initiale Monotherapien mit Levetiracetam oder Zonisamid gegen Lamotrigin bei fokaler Epilepsie, bei generalisierter Epilepsie Valproat vs. Levetiracetam verglichen.

Das Studiendesign bezeichnet Hamer als praxisorientiert: nicht verblindet, aber randomisiert kontrolliert und mit der Möglichkeit, die Dosis der Medikamente zu verändern.

An der Studie zur fokalen Epilepsie nahmen 990 durchschnittlich 40 Jahre alte Patienten mit  $\geq 2$  Anfällen pro Jahr teil. Die Beobachtungszeit lag zwischen 2013 und 2019, das Follow-up dauerte mindestens 2 Jahre. Als primärer Endpunkt war die Zeit bis zur Anfallsfreiheit während 12 Monaten definiert, als sekundäre Endpunkte galten die Anfallsfreiheit

während 24 Monaten sowie die Retentionsrate.

Beim Kriterium der 1-jährigen Anfallsfreiheit schnitten nach Studienende Lamotrigin und Zonisamid besser ab als Levetiracetam, nach 2 Jahren verschwanden die signifikanten Unterschiede aber. Für eine Interpretation der Resultate sei deshalb die Retentionsrate wichtig, so Hamer. Diese reflektiert eine Kombination aus Verträglichkeit und Wirksamkeit und war bei Lamotrigin signifikant höher beziehungsweise besser als bei Levetiracetam und Zonisamid. Die Therapieabbruchrate wegen fehlender Wirkung war zwar bei allen 3 Substanzen etwa gleich, doch jene wegen Nebenwirkungen, vor allem psychiatrischen, war unter Levetiracetam und Zonisamid höher. Damit gab vor allem die Verträglichkeit den Ausschlag für das bessere Abschneiden von Lamotrigin (7). Eine Therapie mit Lamotrigin bedürfte allerdings wegen einer möglichen arrhythmischen Wirkung der Substanz bei Herzerkrankten einer kardialen Überwachung, so Hamer.

An der Studie zur generalisierten Epilepsie nahmen 520 durchschnittlich 14-jährige, zu 65% männliche Patienten teil, sonst war das Studiendesign gleich. Es habe sich gezeigt, dass Valproat das wirkstärkste Mittel bleibe, so Hamer. Die Abbruchraten aufgrund von Nebenwirkungen waren unter Valproat und Levetiracetam etwa gleich, doch jene wegen fehlender Wirkung unter Levetiracetam höher (8).

### Antikonvulsiva bei Anfallsfreiheit absetzen?

Gemäss der neuen Practice Guideline der American Academy of Neurology (AAN) haben Patienten, die nach einer 2- bis 5-jährigen Anfallsfreiheit die Antikonvulsiva absetzen, im Vergleich zur weiteren Einnahme ein doppelt so hohes Rezidivrisiko. Die Evidenzlage dazu ist laut AAN allerdings schlecht (9). Die Patienten sollten nach Ansicht von Hamer in die Entscheidungsfindung einbezogen werden, und dabei sollten die Risiken und Konsequenzen (z. B. Fahreignung) für einen Rezidivanfall sowie die vorhandenen Medikamentennebenwirkungen diskutiert werden. Entschliessen sich Arzt und Patient zum Absetzen der Antikonvulsiva, sollte dies schrittweise innerhalb weniger Monate erfolgen.

### Schlafentzug und Videospiele als Anfallsauslöser?

Als Anfallsauslöser werden immer wieder Schlafentzug und Videospiele diskutiert. Ein Review bei Kindern zeigte, dass es sich bei einem nach Schlafentzug erfolgten Anfall meist um einen (ersten) epileptischen Anfall einer zugrunde liegenden, häufig generalisierten Epilepsie handelt. Videospiele dagegen können einen akut symptomatischen Anfall auslösen, insbesondere Sequenzen mit flackernden Farben oder Lichtblitzen (11). Das Phänomen sei aber so selten, dass von den allermeisten Videospiele deswegen nicht zwingend abgeraten werden müsse, so Hamer.

Als ungünstige Faktoren für ein höheres Rezidivrisiko bezeichnet Hamer folgende Faktoren:

- später Epilepsiebeginn
- generalisierte/bilaterale tonisch-klonische oder myoklonische Anfälle in der Anamnese
- unklare Ätiologie oder in situ verbleibende epileptogene Läsion
- Anfallsfreiheit erst nach mehreren Antikonvulsiva
- kurze Anfallsfreiheit
- pathologisches EEG bei Absetzen.

Als günstige Prädiktoren gelten dagegen eine schnelle Anfallsfreiheit unter der initialen Monotherapie, wenige Anfälle, ausgeheilte Epilepsie, lange Anfallsfreiheit und ein normales EEG.

Kommt es nach Absetzen dennoch zu einem Rezidivanfall, liegt die Wahrscheinlichkeit, dass

unter einer Medikation eine erneute Anfallsfreiheit erlangt werden kann, einer Untersuchung zufolge bei 82 Prozent (10).

Valérie Herzog

Quelle: «Epilepsie», Neuro-Update 2022, 18. März 2022, virtuell.

#### Referenzen:

1. Beghi E. The epidemiology of epilepsy. *Neuroepidemiology*. 2020;54(2):185-191. doi:10.1159/000503831
2. Stefanidou M et al.: Vascular risk factors as predictors of epilepsy in older age: the framingham heart study. *Epilepsia*. 2022;63(1):237-243. doi:10.1111/epi.17108
3. Lolk K et al.: Repeated traumatic brain injury and risk of epilepsy: a Danish nationwide cohort study. *Brain*. 2021;144(3):875-884. doi:10.1093/brain/awaa448
4. Johnson EL et al.: Mortality in patients with late-onset epilepsy: results from the atherosclerosis risk in communities study. *Neurology*. 2021;97(11):e1132-e1140. doi:10.1212/wnl.00000000000012483
5. Kløvgaard M et al.: Comparing seizure-related death and suicide in younger adults with epilepsy. *Annals of neurology*. 2021;90(6):983-987. doi:10.1002/ana.26227
6. Klein P et al.: Suicidality risk of newer antiseizure medications: a meta-analysis. *JAMA neurology*. 2021;78(9):1118-1127. doi:10.1001/jamaneurol.2021.2480
7. Marson A et al.: The SANAD II study of the effectiveness and cost-effectiveness of levetiracetam, zonisamide, or lamotrigine for newly diagnosed focal epilepsy: an open-label, non-inferiority, multicentre, phase 4, randomized controlled trial. *Lancet*. 2021;397(10282):1363-74. doi:10.1016/s0140-6736(21)00247-6
8. Marson A et al.: The SANAD II study of the effectiveness and cost-effectiveness of valproate versus levetiracetam for newly diagnosed generalized and unclassifiable epilepsy: an open-label, non-inferiority, multicentre, phase 4, randomised controlled trial. *Lancet*. 2021;397(10282):1375-1386. doi:10.1016/s0140-6736(21)00246-4
9. Gloss D et al.: Antiseizure medication withdrawal in seizure-free patients: practice advisory update summary: report of the AAN guideline subcommittee. *Neurology*. 2021;97(23):1072-1081. doi:10.1212/WNL.00000000000012944
10. Contento M et al.: Prediction of seizure recurrence risk following discontinuation of antiepileptic drugs. *Epilepsia*. 2021;62(9):2159-2170. doi:10.1111/epi.16993
11. Baumgartner CK et al.: Epileptische Anfälle bei Schlafentzug und Videospiele. *Z Epileptologie*. 2021;34:5-8.