

Aktuelle Studienlage zur Pharmakotherapie bei Epilepsie

Klinik für Epileptologie
Universität Bonn



Köln, 09.09.10

www.epileptologie-bonn.de

Anfälle und Epilepsien

Epileptischer Anfall

Vorübergehende akute Funktionsstörung des Gehirns aufgrund exzessiver synchroner neuronaler Aktivität

Epilepsie

Zustand des Gehirns mit erhöhter Epileptogenität

Häufigkeit

Gelegentlichsanfälle: bei ca. 10 % der Bevölkerung
Epilepsie: ca. 1% der Bevölkerung

Leitlinien 2008 *Epilepsie*

Neue Epilepsiedefinition

Für die Diagnose Epilepsie ist nur ein Anfall notwendig, wenn zusätzlich durch einen entsprechenden EEG Befund (z. B. 3/sec spike waves) oder einen MRT-Befund (z.B. Ammonshornsklerose) eine erhöhte Epileptogenität als wahrscheinlich angenommen werden kann.



Behandlungsempfehlung

www.epileptologie-bonn.de

EPI3879/3

Die Definition der *Epilepsie*



www.epileptologie-bonn.de

Fisher et al., ILEA-Com.; Epilepsia, 2005

Weitere Fakten zur **Epilepsie**

Das Phänomen **Epilepsie** kann sein:

eine "Kanalopathie"
 eine "Synaptopathie"
 eine "Entwicklungsopathie"
 eine "Hirnschadensopathie"

Ein "a priori" Zustand
 Ein "erworbener" Zustand

Eine Mischung von Teilen oder Allem

Terminologie und Klassifikation 2010 - Anfälle: Änderungen -

| Alt | Neu |
|--|--|
| Partieller Anfall | Fokaler Anfall |
| Einfach-fokaler Anfall | - Fokal motorischer Anfall - Autonomer Anfall - Aura |
| Komplex-fokaler Anfall | - Dyskognitiver Anfall |
| Primär generalisierter <i>tonischer, klonischer, tonisch-klonischer</i> Anfall | Generalisierter Anfall <i>mit tonischen, klonischen oder tonischen und klonischen Komponenten</i> |
| Sekundär generalisierter <i>tonischer, klonischer oder tonisch-klonischer</i> Anfall | Fokaler Anfall mit Entwicklung zu einem bilateralen, konvulsiven Anfall <i>mit tonischen, klonischen oder tonischen und klonischen Komponenten</i> |

Terminologie und Klassifikation 2010 - Epilepsien: Änderungen -

| Alt | Neu |
|-------------------------|--|
| Idiopathisch | Genetisch bedingte Epilepsien (Anfälle nach bestem derzeitigem Wissen das direkte Ergebnis eines /mehrerer bekannten/r oder vermuteten/r genetischen Defekts/Defekte UND epileptische Anfälle sind das führende Symptom) |
| Symptomatisch/kryptogen | Strukturell bedingte Epilepsien |
| | Epilepsien unbekannter Ursache |

Differentialdiagnose

Umfangreiche Differentialdiagnose zwingt zur sorgfältigen Abklärung

- Synkope, insbesondere konvulsive Synkope
- TIA, Transiente Globale Amnesie (TGA)
- psychogene Anfälle
- Panikattacken
- Tics
- Migräne
- Narkolepsie
- Sonambulismus, REM- Schlaf-Verhaltensstörung
- Vertigo anderer Ursache
- paroxysmale Bewegungsstörungen

Therapeutische Entscheidung - Teil I -

Therapieregimen abhängig von:

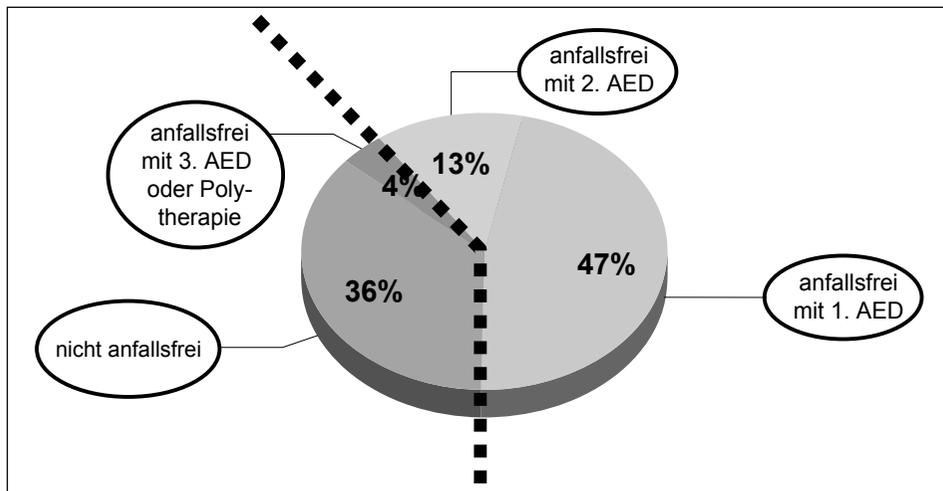
- Epilepsie-Syndrom
- Anfallsart und -häufigkeit
- Alter, Geschlecht
- Begleiterkrankungen und -medikation
- Sozialer Situation/Leidensdruck des Patienten
- vorherige Therapien

Therapeutische Entscheidung - Teil II -

Antiepileptika-Charakteristika:

- Pharmakokinetik
- Darreichungsform
- Zulassungsindikation

Therapieerfolg der AED - Zuvor unbehandelte Patienten (n= 470) -



„Alte“ und „Neue“ Antiepileptika

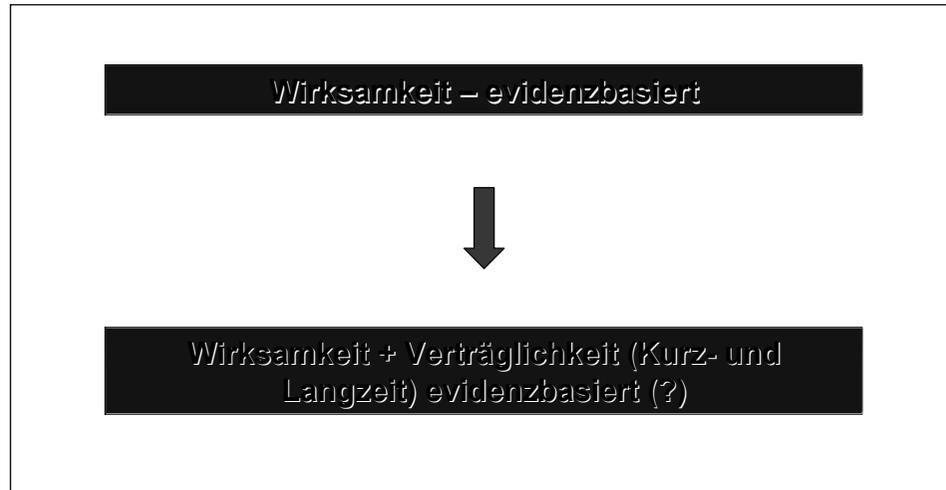
Alte (8) 75%

1857 Bromid (BR)
1912 Phenobarbital (PB)
1938 Phenytoin (PHT)
1951 Ethosuximid (ESM)
1952 Primidon (PRM)
1960 Clobazam (CLB)
1962 Carbamazepin (CBZ)
1963 Valproinsäure (VPA)

Neue (13) 25%

1991 Vigabatrin (VGB)
1992 Oxcarbazepin (OXC)
1993 Lamotrigin (LTG)
1994 Gabapentin (GBP)
1996 Felbamat (FBM)
1996 Tiagabin (TGB)
1997 Topiramat (TPM)
2000 Levetiracetam (LEV)
2004 Pregabalin (PGB)
2005 Zonisamid (ZNS)
2007 Rufinamid (RUF)
2008 Lacosamid (LCM)
2009 Eslicarbazin (ESL)

Moderne medikamentöse Epilepsitherapie - Paradigmenwechsel -

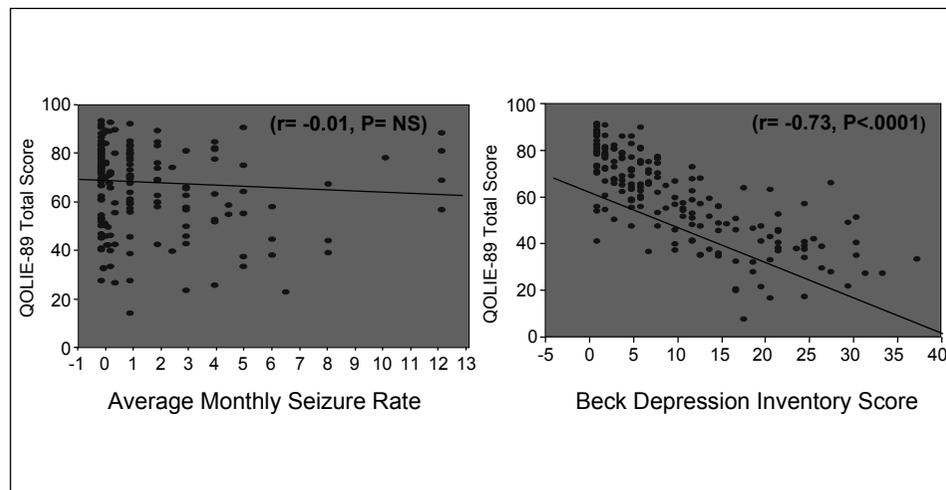


Antikonvulsiva

relevante Parameter

- Wirksamkeit (Anfallsreduktion)
- Sicherheit (Nebenwirkungen: transient, irreversibel, dosisabhängig/ -unabhängig, Langzeitverlauf)
- Quality of life
- Kosten

Comorbidity in Epilepsy - HRQoL and Depression -



Epilepsitherapie - Add on-Therapie -

„Add on“ in „drug resistant epilepsy“

265 „Add on“s in 155 Patienten:
16 % Anfallsfreiheit > 1 Jahr
21 % 50 – 99% Reduktion

Luciano AL and Shorvon SD, Ann Neurol, 2007

„Add on“ in 246 Patienten:
19% Remission > 6 Monate

Callaghan BC et al., Ann Neurol, 2007

„Alte“ und „Neue“ Antiepileptika

Alte (8) 75%

Neue (13) 25%

Antikonvulsiva

Zulassungsstudien

- Therapierefraktäre Patienten
- Add on
- Fokale Epilepsien
- Evaluation von Wirksamkeit und Sicherheit
- Placebokontrollierte Randomisierte doppelblinde (Multicenter)-Studien

Behandlungserfolg

Anfallsfreiheit über mind. ein Jahr

bzw

Das Dreifache der Zeit des längsten anfallsfreien Intervalls in der letzten aktiven Phase der Epilepsie

(das längere von beiden)

Definition der Pharmakotherapie-Refraktärität

Failure of adequate trials of two tolerated and appropriately chosen and used antiepileptic drug schedules (whether as monotherapies or in combination) to achieve sustained seizure freedom

Antikonvulsiva

Übliche Wirksamkeitseinschätzung

Primär: Änderung der Anfallsfrequenz
Responderate

Sekundär, z. B.: Anteil anfallsfreie Patienten
Anteil anfallsfreier Tage/Zeit bis zum
Rezidiv
prozentuale Änderung der
Anfallshäufigkeit

Epilepsitherapie - Anfallserfassung -

Videodokumentiert vs. Patientendokumentation; n =91

Hoppe et al., Arch Neurol, (2007)

„Gute Aufzeichner“

| | |
|-------------|---------------------|
| Total (91): | 38% (w: 39 – s: 21) |
| KPA (71): | 25% (w: 38 – s: 14) |
| sGTKA (28): | 50% (w: 59 – s: 50) |

2/3 aller Anfälle werden nicht registriert !!!

Epilepsie

- „optimales Antikonvulsivum“ -

- geringe/fehlende Proteinbindung
- lange Halbwertszeit
- fehlende Lebermetabolisierung/aktive Metaboliten und fehlender Einfluß auf die Leberenzyme
- große therapeutische Breite
- definiertes geringes Nebenwirkungsprofil
- verschiedene Darreichungsformen
- fehlende Notwendigkeit von Laborkontrollen

Antiepileptika

- Auswirkungen der Enzyminduktion -

Zytostatika

CBZ, PHT, PB

El vs. keine Therapie – sign. erhöhte Überlebensrate
(hazard ratio 2.67 [95% CI 1.50-4.76]; p=0.0009)
bei leukämischen Kindern
(Relling et al, Lancet, 2000)

Ob eine neue Erkrankung auf den Patienten zu kommt ist nicht vorhersehbar

Zonisamid I – Grundlagen-

- Viele Wirkmechanismen (Blockade spannungsabhängiger Ionenkanäle, Glutamat-, GABA-System, Carboanhydraseinhibition, Einfluß auf verschiedene weitere Systeme)
- Optimaler Dosisbereich: 300 – 500 mg/d (verteilt auf 1-2 Dosen/d). Bei einigen Patienten sind bereits 100 mg/d wirksam

Zulassungsstudien

Pivotal Studie

Studie 302 2000 - 2002

Zusatzstudien

Studie 922 1994 - 1997

Studie 912 US 1983 - 1986

Studie 912 EUR 1984 - 1986

4 PBO-kontrollierte, doppel-blinde Studien.

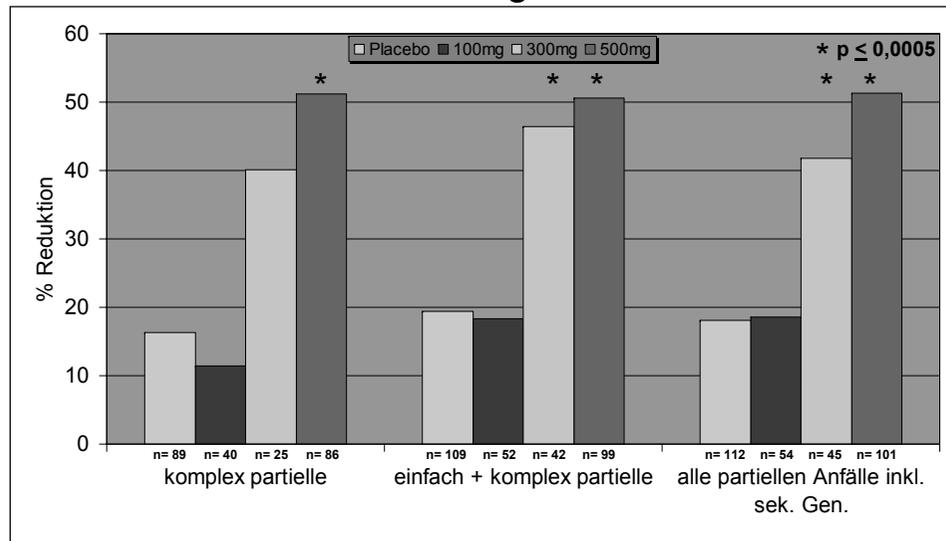
Insgesamt 848 Patienten

Zielparameter:

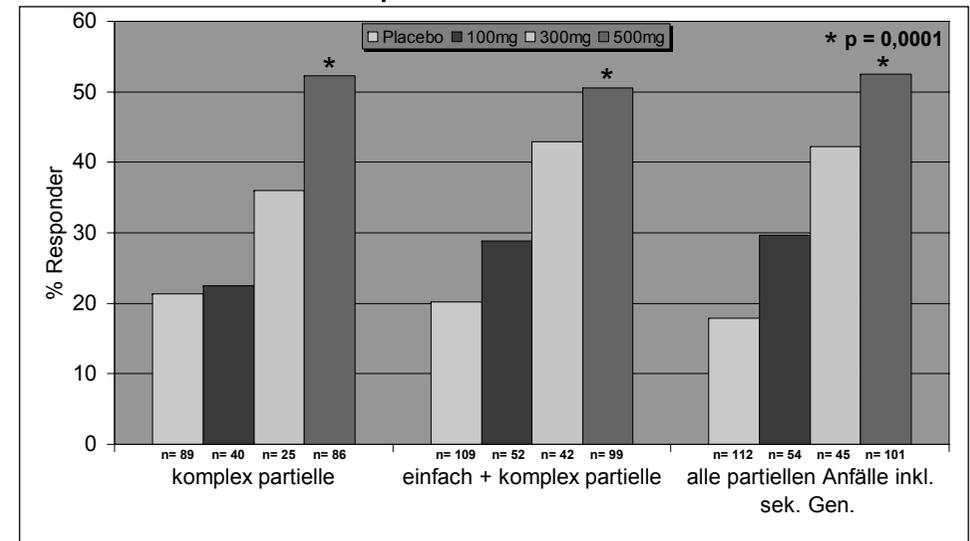
Anfallsreduktion
Responderrate

Definition der wirksamen Dosis

Anfallshäufigkeit 302



Responderraten 302



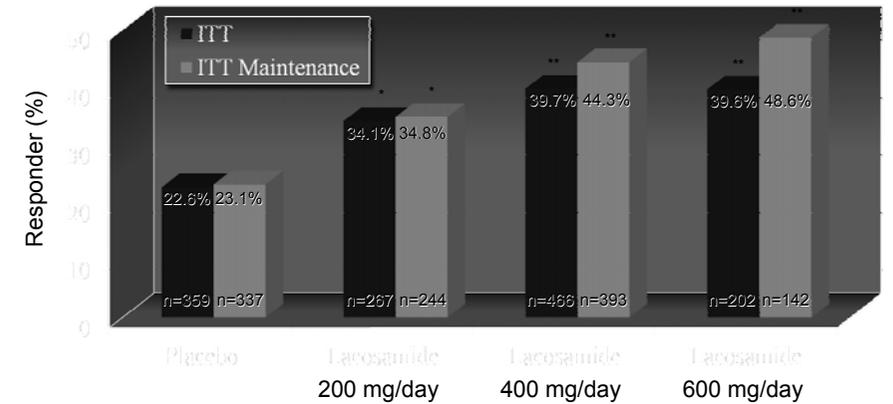
Die neuesten Antikonvulsiva - Lacosamid I- Vimpat®- UCB

- Zulassung 8/2006 als Zusatztherapie für fokale Epilepsien mit und ohne sekundärer Generalisierung für Patienten ab dem 16. Lebensjahr
- Keine WW mit OK, CBZ, VPA, LEV, LTG, TPM, OXC, PHT
- Wirksamkeit in Studien belegt:
bei pharmakotherapieresistenten Patienten: Responderraten von > 40 %

Mechanismus:

Verstärkung der langsamen Inaktivierung spannungssabhängiger Natriumkanäle, Bindung an das CRMP-2 (Collapsin Response Mediator Protein-2)

Lacosamid - 50%-Responder Rate (ITT, ITT in der Erhaltungsphase; Gepooled SP667, SP754, SP755)



600 mg/Tag ist keine empfohlene Dosierung in der EU

[†]ITT – Intent To Treat Set: Patienten, die Studienmedikation erhielten und bei denen mindestens eine Wirksamkeitsbestandsaufnahme möglich war

*p<0,05; **p<0,01

Die neuesten Antikonvulsiva - Lacosamid II-

- In Studien belegte Sicherheit und Verträglichkeit, Einordnung der NW als leicht bis mäßig, meist transient, dosisabhängig.
- Definiertes Nebenwirkungsprofil: typische ZNS-NW, Schwindel u. Erbrechen führten am häufigsten zum Therapieende
- Keine Gewichtszunahme; keine Veränderung der Laborparameter
- kein Einfluß auf QT-Intervall; PR Intervall dosisabhängig verändert
- Oral und parenteral verabreichtes LCM ist vergleichbar gut verträglich

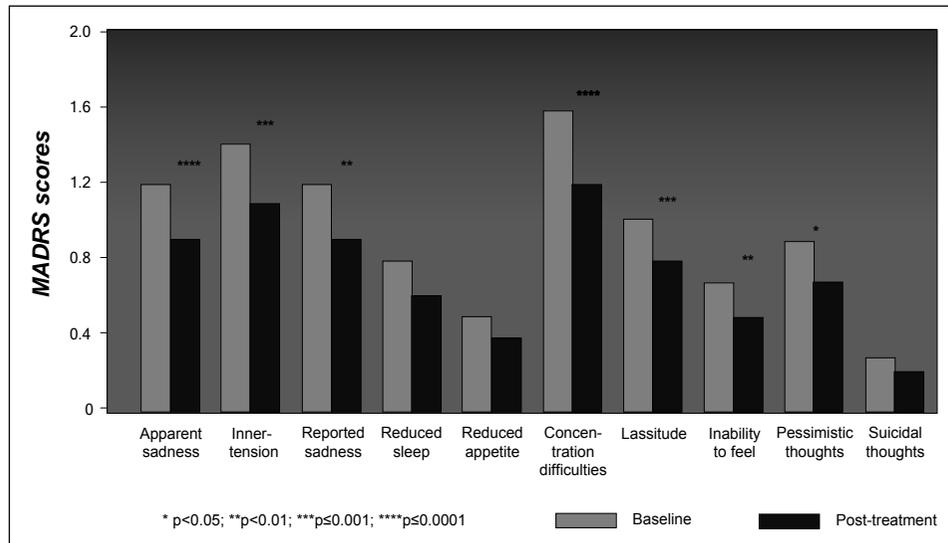
Moderne medikamentöse Epilepsitherapie - Paradigmenwechsel -

Wirksamkeit – evidenzbasiert



Wirksamkeit + Verträglichkeit (Kurz- und Langzeit) evidenzbasiert (?)

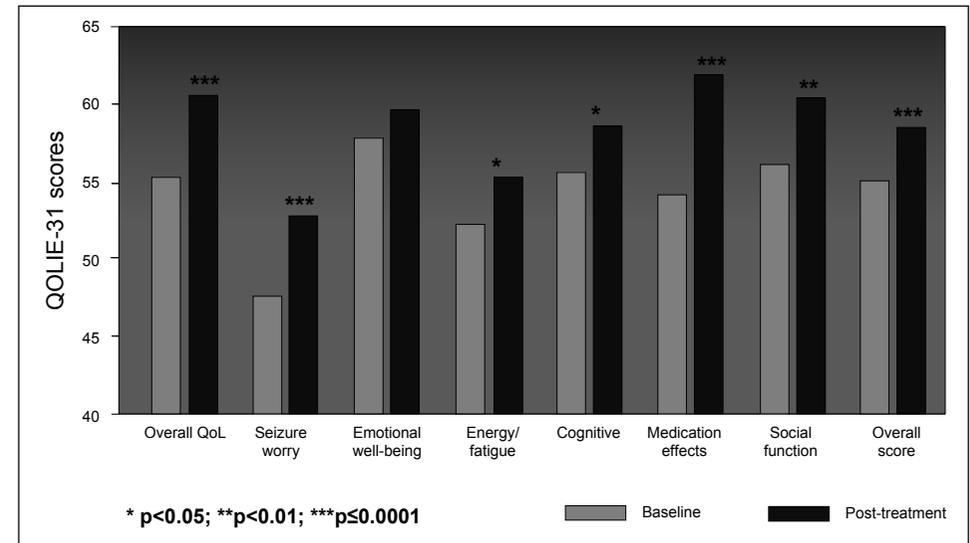
ESL - Depressive Symptoms



www.epileptologie-bonn.de

Data on file – Phase III – integrated analysis studies 301, 302 and 303

ESL - Quality of Life



www.epileptologie-bonn.de

Data on file – Phase III – integrated analysis studies 301, 302 and 303

Innovationen

Zulassungsstudien

Durchführung an therapierefraktären Epilepsien führt ggf. zu schlechteren Erfolgsergebnissen als im früheren Einsatz oder Monotherapie

Problematik

- Langzeitwirksamkeit, -sicherheit
- Seltene Nebenwirkungen
- Keine ausreichenden Daten zur Teratogenität
- Vergleich zu Placebo nicht zu „Goldstandard“

Innovationen

Zulassungsstudien: Durchführung an therapierefraktären Epilepsien führt zu

- Unterrepräsentation generalisierter Epilepsien
- Unterrepräsentation bestimmter Patientengruppen
- Fehlende Ätiologie Stratifizierung

Problematik

Plazebokontrollierte Monotherapiestudien ethisch nicht vertretbar (etablierte Therapien vorhanden, widerspricht der Deklaration von Helsinki)

Aktive Kontrollen

- Äquivalenzstudien (=non-inferiority design)
- Überlegenheitsstudien (=superiority design)

Innovationen

post-Marketing

1. Etablierung im Präparate Spektrum
2. Definition des „unique selling point“
3. Seltene Nebenwirkungen, Nebenwirkungen nach langfristiger Einnahme
4. Head to head Studien
5. Therapeutischer Mehrwert zur Rechtfertigung hoher Tagesbehandlungskosten

Bekannte Persönlichkeiten mit Epilepsie

| | | | | |
|---------------------|------|---|------|---------|
| Sokrates | 470 | - | 399 | v. Chr. |
| Alexander der Große | 356 | - | 323 | v. Chr. |
| Julius Cäsar | 100 | - | 44 | v. Chr. |
| Karl V. | 1500 | - | 1558 | n. Chr. |
| Isaak Newton | 1643 | - | 1727 | n. Chr. |
| Fr. M. Dostojewski | 1821 | - | 1881 | n. Chr. |
| Alfred Nobel | 1833 | - | 1886 | n. Chr. |
| Vincent van Gogh | 1853 | - | 1890 | n. Chr. |

Aktuelle Studienlage zur Pharmakotherapie bei Epilepsie

Vielen Dank Ihre Aufmerksamkeit

