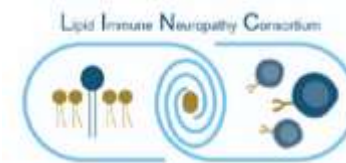
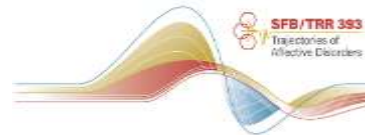


Update Epilepsietherapie

Prof. Dr. Dr. med. Stjepana Kovac

Leiterin des Epilepsiezentrums Münster Osnabrück, Standort Münster



Der Inhalt des folgenden Vortrages ist Ergebnis des Bemühens um größtmögliche Objektivität und Unabhängigkeit. Als Referent weise ich darauf hin, dass es persönliche Verbindungen zu Unternehmen gibt, deren Produkte im Kontext des folgenden Vortrages von Interesse sind. Dabei handelt es sich um die folgenden Unternehmen und Verbindungen:

Unternehmen	Verbindungen (Honorar für Vortrags-, Autoren-, Gutachter- oder Berater Tätigkeiten; Honorar für Vorbereitung von Fortbildungen; Erstattung von Reise- oder Übernachtungskosten; Erstattung von Teilnahmegebühren an Fortbildungen; Patente; Gelder aus Lizenzen/Tantiemen; Honorar für Durchführung von Auftragsstudien; Erhalt von Forschungsgeldern; andere)
Eisai	Vortragshonorar
Jazz Pharmaceuticals	Vortragshonorar
Biogen	Forschungsförderung
Angelini	Reisen, Kongressgebühren, Vortragshonorar
UCB	Vortragshonorar

1. September 2023

Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie

Erster epileptischer Anfall und Epilepsien im Erwachsenenalter

Entwicklungsstufe: S2k

Empfehlungen

1. Bei fokalen, neu aufgetretenen Epilepsien **sollte** in Monotherapie als Mittel der ersten Wahl **Lamotrigin** verwendet werden.*
Starker Konsens; Konsensstärke: 100%
2. Wenn Lamotrigin nicht infrage kommt, **sollten** **Lacosamid** oder **Levetiracetam** in Monotherapie verwendet werden.*
Starker Konsens; Konsensstärke: 96,6%
3. Wenn Lacosamid, Lamotrigin oder Levetiracetam nicht infrage kommen, **können** Eslicarbazepinacetat, Oxcarbazepin (in retardierter Form) oder Zonisamid in Monotherapie erwogen werden.*
Konsens; Konsensstärke: 93,3%
4. Carbamazepin, Gabapentin, Topiramat und Valproinsäure **sollten** bei fokalen Epilepsien **nicht** als initiale Monotherapie verwendet werden.*

Konsens; Konsensstärke: 93,1%

5. Bromid, Phenobarbital, Phenytoin und Primidon **sollen** bei fokalen Epilepsien **nicht** als initiale Monotherapie verwendet werden.*
Konsens; Konsensstärke: 93,1%

*Autor:innen mit moderaten bzw. ein Autor mit hohen Interessenskonflikten zum Thema „Pharmakotherapie“ haben bzw. hat sich bei der Abstimmung zu diesen Empfehlungen enthalten, der Autor mit hohen Interessenskonflikten hat zudem nicht an der Diskussion zu diesen Empfehlungen teilgenommen.

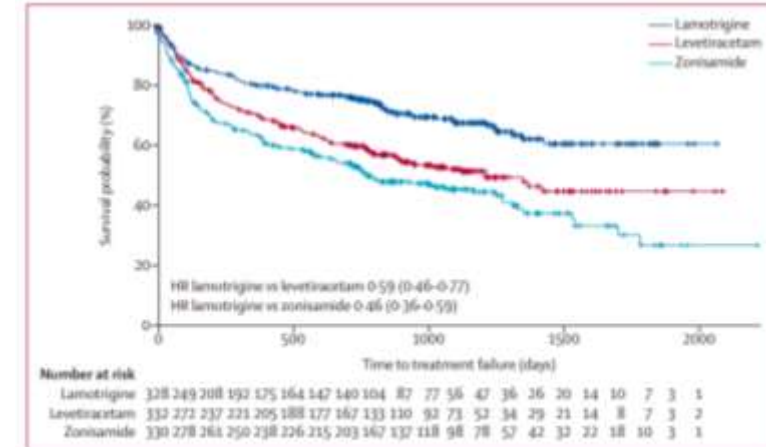


Figure 3: Kaplan-Meier plot of time to treatment failure: lamotrigine versus levetiracetam and lamotrigine versus zonisamide
HR=hazard ratio.

LTG > LEV, ZNS

Marson et al., 2021



Empfehlungen

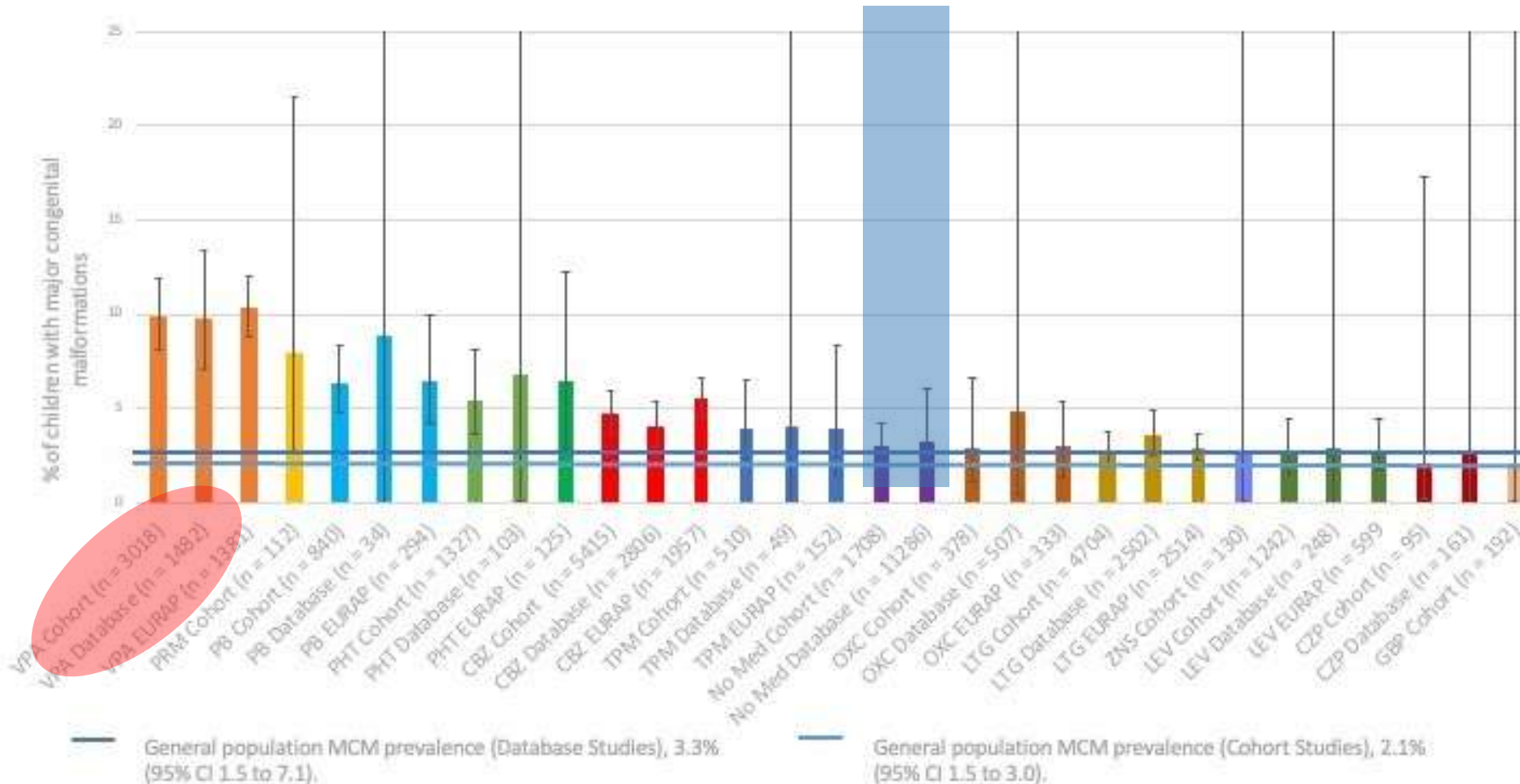
1. Bei Frauen, bei denen eine Konzeption mit einem hohen Maß an Sicherheit ausgeschlossen werden kann, und bei Männern mit genetischen generalisierten Epilepsien und überwiegend Myoklonien und tonisch-klonischen Anfällen, **sollte** in Monotherapie als Mittel der ersten Wahl Valproinsäure eingesetzt werden.*
Starker Konsens; Konsensstärke: 100%
2. Wenn Valproinsäure als Mittel der ersten Wahl bei Patient:innen mit genetischen generalisierten Epilepsien und überwiegend Myoklonien und tonisch-klonischen Anfällen nicht infrage kommt, **sollten** Lamotrigin oder Levetiracetam* in Monotherapie verwendet werden.*
Starker Konsens; Konsensstärke: 96,7%
* Off-Label
3. Bei Frauen, bei denen eine Konzeption mit einem hohen Maß an Sicherheit ausgeschlossen werden kann, und bei Männern mit genetischen generalisierten Epilepsien und ausschließlichen Absenzen, **sollte** in Monotherapie als Mittel der ersten Wahl Ethosuximid verwendet werden.*
Starker Konsens; Konsensstärke: 96,7%
4. Bei Frauen mit genetischen generalisierten Epilepsien, bei denen eine Konzeption nicht mit einem hohen Maß an Sicherheit ausgeschlossen werden kann, **sollte** in Monotherapie Lamotrigin oder Levetiracetam* zum Einsatz kommen, dies gilt auch für Absence-Epilepsien.*
Starker Konsens; Konsensstärke: 96,3%
* Off-Label
5. Topiramat **sollte** bei genetischen generalisierten Epilepsien **nicht** als initiale Monotherapie verwendet werden.*
Starker Konsens; Konsensstärke: 96,7%
6. Bromid, Phenobarbital und Primidon **sollen** bei genetischen generalisierten Epilepsien **nicht** als initiale Monotherapie zum Einsatz kommen.*
Starker Konsens; Konsensstärke: 100%

*Autor:innen mit moderaten bzw. ein Autor mit hohen Interessenskonflikten zum Thema „Pharmakotherapie“ haben bzw. hat sich bei der Abstimmung zu diesen Empfehlungen enthalten, der Autor mit hohen Interessenskonflikten hat zudem nicht an der Diskussion zu diesen Empfehlungen teilgenommen.

Wirkstärke
VPA > LTG, LEV

MCM (major congenital malformation) und Antikonvulsiva

Kontrollen – Schwangere mit Epilepsie ohne
Medikamente



Valproat – gebärfähige Frauen

„Mindestens **eine zuverlässige Verhütungsmethode (vorzugsweise eine anwenderunabhängige Form der Verhütung, wie etwa ein Intrauterinpessar oder Implantat) oder zwei einander ergänzende Formen der Empfängnisverhütung, einschließlich einer Barrieremethode**, sind anzuwenden.“



09.11.2018

Wichtige Arzneimittelinformation für Ärzte und Apotheker

**Valproat:
Neue Anwendungseinschränkungen;
Einführung des Schwangerschaftsverhütungsprogramms**



19.02.2024

Valproat:

Neue Maßnahmen in Bezug auf das mögliche Risiko für neurologische Entwicklungsstörungen bei Kindern von Vätern, die in den drei Monaten vor der Zeugung mit Valproat behandelt wurden

**Retrospektiven Observationsstudie:
Registerdaten aus Dänemark, Norwegen und Schweden**

- **Kinder von Vätern, die 3 Monaten vor Empfängnis VPA einnahmen: Risiko für das Auftreten von neurologischen Entwicklungsstörungen ist erhöht**
(Autismus-Spektrum-Störung, geistige Behinderung, Kommunikationsstörungen, Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörungen, Bewegungsstörungen)

- **Vergleichsgruppe: Väter mit LTG oder LEV**

gepoolte adjustierte Hazard Ratio 1,50

Valproat und Schwangerschaft bzw. Konzeption

	Frauen	Männer
Erste Daten zur Teratogenität	1972	2023
Zahl der Studien	>1000 Studien (PUBMED)	1 (unpubliziert)
Risiko	Strukturell („major malformation“): RR 2-14, dosisabhängig Kognitiv /psychiatrisch: 30-40% (Rote Hand Brief)	Strukturell: kein Risiko Entwicklung allgemein: RR verglichen mit LEV und LTG (methodische Mängel nicht ausgeräumt)
Experimentelle Evidenz	Ja	Nein
Dosisabhängigkeit	Ja	Nicht untersucht
1. Rote Hand Brief	2014	2024

Valproat und Schwangerschaft bzw. Konzeption

	Frauen	Männer
Erste Daten zur Teratogenität	1972	2023
Zahl der Studien	>1000 Studien (PUB)	1 (unpubliziert)
Risiko	Strukturell („major malformations“): RR 2-14, dosisabh. Kognitiv / psychisch: RR 1,5-2,5% (Rote Hand)	Strukturell: RR 1,5-2,5% Entwicklungsverzögerung: RR verglichen mit LEV nicht signifikant Chromosomische Mängel
Experimentelle Evidenz	Ja	Nein
Dosisabhängigkeit	Ja	Nicht untersucht
1. Rote Hand Brief	2014	2024

Zu spät!!!

Zu früh?



Original Investigation | Neurology

Valproate Use During Spermatogenesis and Risk to Offspring

Jakob Christensen, DrMedSci; Betina B. Trabjerg, MSc; Julie Werenberg Dreier, PhD

- **Kohortenstudie Dänemark**
- 1.235.353 Geburten 1997-2017
- 1336 davon von Vätern welche Valproat verschrieben wurde während der Spermatogenese
- adjusted hazards ratios (AHRs)
 - Neurodevelopmental disorders was 1.10 (95% CI,0.88- 1.37)
 - Autism spectrum disorder 0.92 (95% CI,0.65-1.30)



Original Investigation | Neurology

Valproate Use During Spermatogenesis and Risk to Offspring

Jakob Christensen, DrMedSci; Betina B. Trabjerg, MSc; Julie Werenberg Dreier, PhD

- **Kohortenstudie Dänemark**
- 1.235.353 Geburten 1997-2017
- 1336 davon von Vätern welche Valproat verschrieben wurde während der Spermatogenese
- adjusted hazards ratios (AHRs)
 - Neurodevelopmental disorders was 1.10 (95% CI, 0.88- 1.37)
 - Autism spectrum disorder 0.92 (95% CI, 0.65-1.30)

Conclusions and relevance:

„...., results suggest that exposure to **valproate during spermatogenesis was *not* associated with offspring risk of congenital malformations or neurodevelopmental disorders, including autism spectrum disorder.**“

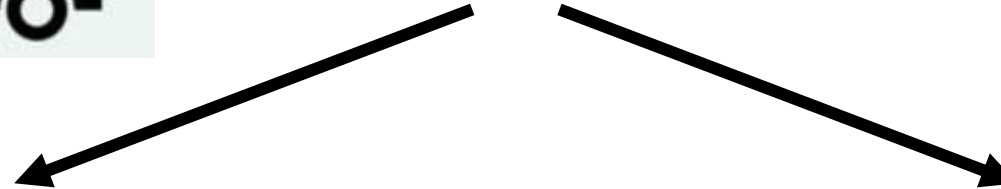
Conclusions and relevance:

- **DGFE (Deutsche Gesellschaft für Epileptologie) Stellungnahme 22.11.2024:**
 - Vor dem Hintergrund dieser Daten gibt es aktuell **keine publizierten Hinweise auf ein teratogenes Risiko von Valproat, wenn Männer dieses Anfallssuppressivum in den 3 Monaten vor Zeugung eingenommen haben**. Zugleich ist Valproat das am besten wirksame Anfallssuppressivum bei genetischer generalisierter Epilepsie. Wir empfehlen daher analog der Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Neurologie „Erster epileptischer Anfall und Epilepsien im Erwachsenenalter“, dass bei **Frauen, bei denen eine Konzeption mit einem hohen Maß an Sicherheit ausgeschlossen werden kann, und bei Männern mit genetischer generalisierter Epilepsie** und überwiegend Myoklonien und tonisch-klonischen Anfällen **Valproat als Mittel der ersten Wahl** eingenommen werden sollte (Holtkamp, May, et al. 2023).
-
- Neurodevelopmental disorders was 1.10 (95% CI,0.88- 1.37)
- Autism spectrum disorder 0.92 (95% CI,0.65-1.30)

Gruppe 1



Erster epileptischer Anfall



Unprovoked Anfall

Acute symptomatic Anfall

Führerscheinkommision der Deutschen Gesellschaft für Epileptologie

Vorschlag an die BAST (Bundesanstalt für Strassenwesen) –Umsetzung 2025 erwartet

Gruppe 1



Erster epileptischer Anfall

Unprovoked Anfall

Akut symptomatischer Anfall

„Epilepsie“

MRT+EEG

„keine Epilepsie“

> 20%iges Risiko
für einen weiteren
Anfall
im nächsten Jahr

12 Monate

< 20%iges Risiko
für einen weiteren
Anfall
im nächsten Jahr

6 Monate

Führerscheinkommision der Deutschen Gesellschaft für Epileptologie

Vorschlag an die BAST (Bundesanstalt für Strassenwesen) –Umsetzung 2025 erwartet

Gruppe 1



Erster epileptischer Anfall

Unprovoked Anfall

Akut symptomatischer Anfall

> 20%iges Risiko
für einen weiteren
Anfall
im nächsten Jahr

12 Monate

< 20%iges Risiko
für einen weiteren
Anfall
im nächsten Jahr

6 Monate

Ohne dauerhaft
nachweisbare zerebrale
Läsion.

NEU!!!

Mit dauerhaft
nachweisbare zerebrale
Läsion.

Was gilt als Auslöser für Akut symptomatische Anfälle?

Tabelle 2: Definition von akut-symptomatischen Anfällen unterschiedlicher Ätiologie

Ätiologie	Zeitfenster
Systemische Störungen und Erkrankungen	
Metabolische Störungen (z.B. Glukose < 36 mg/dl, Natrium < 115 mmol/l)	innerhalb von 24 h nach Beginn
Alkoholentzug	innerhalb von 7–48 h nach Beginn Karenz
Substanzintoxikation (z.B. Kokain)	während der Wirkdauer
Akute Hirnschädigungen	
Zerebrovaskuläre Ereignisse, Schädel-Hirn-Traumata, ZNS-Operationen, globale Hypoxie	innerhalb von 7 Tagen
ZNS-Infektion, Autoimmun-Enzephalitis	während akuter Phase

Nach Beghi et al. 2010

Was gilt als Auslöser für Akut symptomatische Anfälle?

Tabelle 2: Definition von akut-symptomatischen Anfällen unterschiedlicher Ätiologie

Ätiologie	Zeitfenster
Systemische Störungen und Erkrankungen	
Metabolische Störungen (z.B. Glukose < 36 mg/dl, Natrium < 115 mmol/l)	innerhalb von 24 h nach Beginn
Alkoholentzug	innerhalb von 7–48 h nach Beginn Karenz
Substanzintoxikation (z.B. Kokain)	während der Wirkdauer
Akute Hirnschädigungen	
Zerebrovaskuläre Ereignisse, Schädel-Hirn-Traumata, ZNS-Operationen, globale Hypoxie	innerhalb von 7 Tagen
ZNS-Infektion, Autoimmun-Enzephalitis	während akuter Phase

Nach Beghi et al. 2010

Cave: Schlafentzug gilt nicht als Auslösefaktor für akut symptomatische Anfälle!!!!

Führerscheinkommision der Deutschen Gesellschaft für Epileptologie

Vorschlag an die BAST (Bundesanstalt für Strassenwesen) –Umsetzung 2025 erwartet

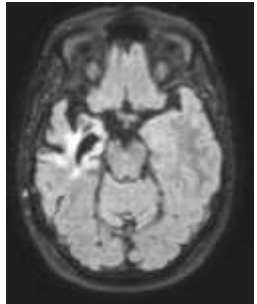
Gruppe 1



Erster epileptischer Anfall

Unprovoked Anfall

Akut symptomatischer Anfall



> 20%iges Risiko
für einen weiteren
Anfall
im nächsten Jahr

12 Monate

< 20%iges Risiko
für einen weiteren
Anfall
im nächsten Jahr

6 Monate

Ohne dauerhaft
nachweisbare zerebrale
Läsion.

3 Monaten

NEU!!!

Mit dauerhaft
nachweisbare zerebrale
Läsion.

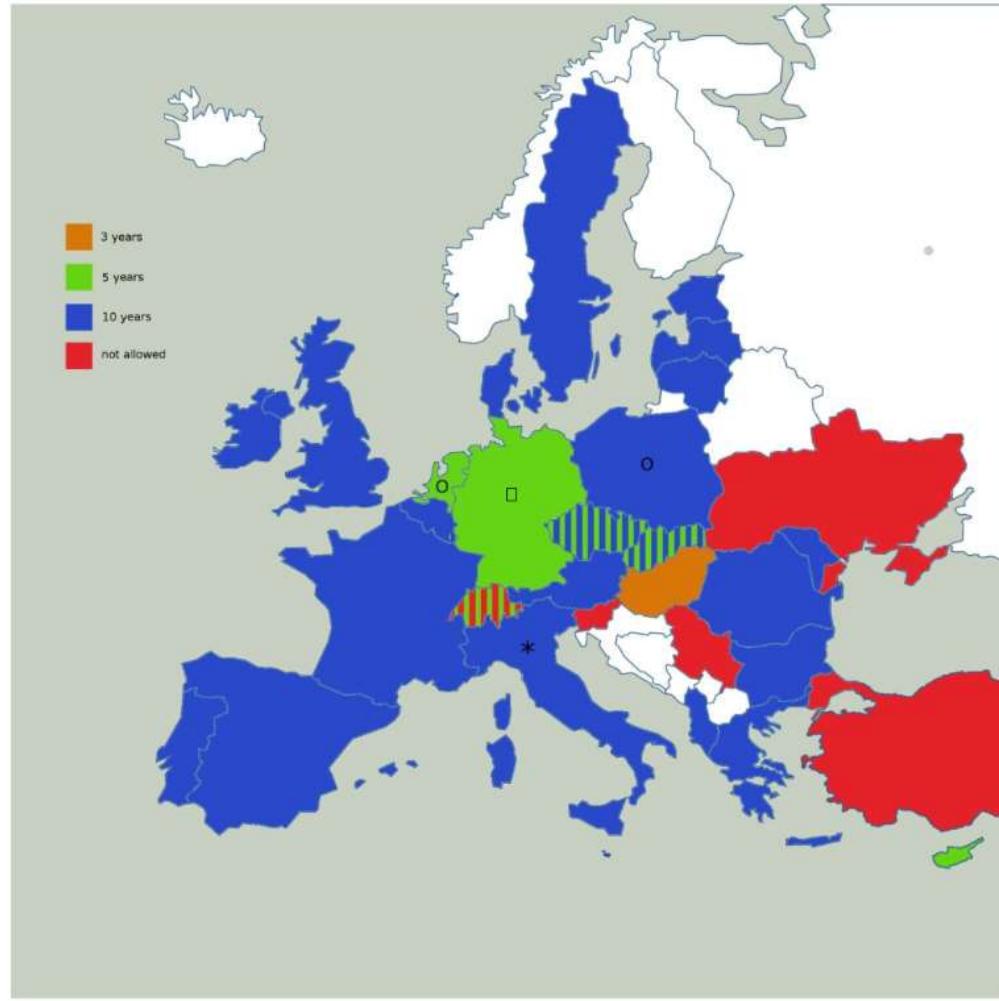
zwischen **3 Monaten** (z.B.
ischämischer Infarkt mit günstiger
Risikokonstellation) **und 12 Monaten**
(z.B. Herpes-Enzephalitis, Abszess)
liegen.

Führerscheinkommision der Deutschen Gesellschaft für Epileptologie

Vorschlag an die BAST (Bundesanstalt für Strassenwesen) –Umsetzung 2025 erwartet



Ab 2025 „Verschärfung“ der Richtlinien für Klasse 2!

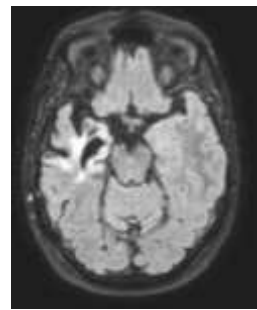
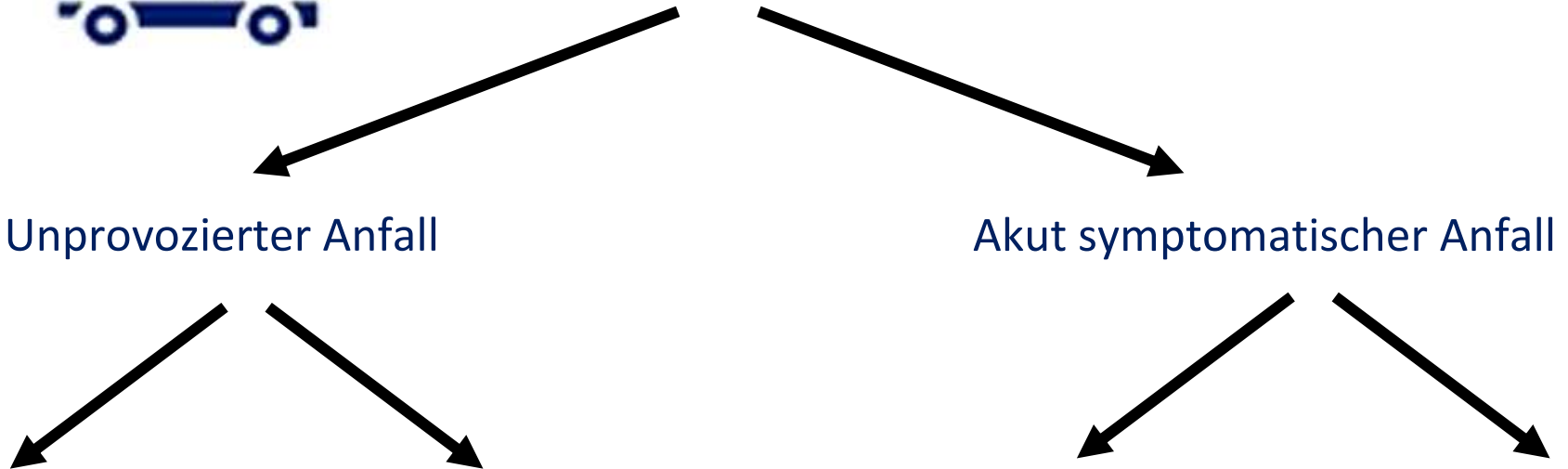


2. Recommendations for Group 2 license holders (Heavy Goods Vehicles, Buses) with epilepsy. * EEG without epileptic abnormalities. * normal MRI, EEG EEG after sleep deprivation. € Changes planed: 10 years.

Gruppe 2



Erster epileptischer Anfall



Einmaliger
Unprovoked
Anfall aufgrund von
Epilepsie

10 Jahre*

Anmerkung: früher 5 Jahre*
* Ohne Antikonvulsiva

Einmaliger
unprovoked
Anfall ohne
Epilepsie

5 Jahre*

Anmerkung: früher 2 Jahre*
* Ohne Antikonvulsiva

Ohne dauerhaft
nachweisbare zerebrale
Läsion.

6 Monate

NEU!!!

Mit dauerhaft
nachweisbare zerebrale
Läsion.

2-10 Jahre*

Anmerkung: früher gab es
diese Kategorie nicht
* Ohne Antikonvulsiva



**Vielen Dank für Ihre
Aufmerksamkeit!**

Stjepana.kovac@ukmuenster.de

