

Editorial

Sehr geehrte Leserinnen und Leser,

es ist gut belegt, dass Menschen mit Epilepsie ein erhöhtes Risiko aufweisen, zusätzlich an psychischen Erkrankungen zu leiden. Leider wird dies in der Behandlung nicht immer berücksichtigt, und auch psychische Nebenwirkungen der Antiepileptika werden in der Sprechstunde oft zu wenig thematisiert. Wir wollen in dieser Ausgabe diesen und weiteren Aspekten psychischer Komorbiditäten bei Patienten mit Epilepsie mehr Aufmerksamkeit widmen. Darüber hinaus berichten wir über einen innovativen gentherapeutischen Ansatz zur Epilepsiebehandlung, dessen Wirksamkeit im Tiermodell bereits belegt wurde. Zudem beschäftigen wir uns mit dem Thema SUDEP, dem plötzlichen unerklärlichen Tod bei Epilepsie, dessen Bedeutung erst seit den letzten Jahren ins Bewusstsein der Fachöffentlichkeit dringt.

Wir wünschen Ihnen eine informative Lektüre sowie ein gutes und erfolgreiches Jahr 2020.

Mit freundlichen Grüßen,

Martin Holtkamp, Berlin // Hans-Beatus Straub, Bernau



Epilepsie und psychische Komorbidität

Obwohl Patienten mit Epilepsie ein erhöhtes Risiko für psychische Erkrankungen aufweisen, werden diese bei ihnen häufig nicht oder zu spät diagnostiziert.

Der Zusammenhang zwischen psychischen Erkrankungen und Epilepsie ist komplex. Auswirkungen der Epilepsie auf die Lebensgeschichte spielen ebenso eine Rolle wie Effekte der Anfälle und Einflüsse der Epilepsiebehandlung – sei sie medikamentös, operativ, neuromodulativ oder diätetisch. Daher stellen Diagnostik und Therapie psychischer Begleiterkrankungen bei Epilepsie stets eine besondere Herausforderung dar.

Dass Menschen mit Epilepsie ein erhöhtes Risiko aufweisen, zusätzlich an einer psychiatrischen Erkrankung zu leiden, ist gut belegt. Die Angaben zur Häufigkeit reichen von 20 bis 60%, je nach Auswahl der Patientengruppe. Häufiger betroffen sind Menschen mit schwer behandelbaren Epilepsien mit häufigen Anfällen und medikamentöser Polytherapie sowie mit Epilepsien, die das limbische System einbeziehen (z.B. Tempo-

rallappenepilepsien). Bemerkenswerterweise – aber selten – kann aber auch ein Behandlungserfolg mit plötzlichem Ausbleiben der Anfälle vorübergehend zu psychischen Problemen führen (sog. Alternativpsychose).

Im Vordergrund stehen affektive Störungen, also depressive Syndrome und Angststörungen. Gelegentlich geht dem Beginn einer Epilepsie auch eine depressive Symptomatik voraus – ein Hinweis auf gemeinsame ätiologische Faktoren. Grundsätzlich



Therapeutisches Arbeiten auf der Station für psychosomatische Epileptologie der Epilepsieambulanz Tabor

muss das gesamte Spektrum psychiatrischer Erkrankungen bis hin zu dissoziativen Anfällen berücksichtigt werden, einige Störungsbilder wie die Interictal Dysphoric Disorder oder postiktale psychotische Episoden sind nur bei Epilepsien zu finden.

Die allgemeine neurologische Diagnostik von Epilepsien umfasst zunächst nicht die eingehende Erhebung psychiatrischer Symptome. Psychische Komorbiditäten werden daher oft zu spät oder gar nicht diagnostiziert. Patienten haben oft auch Angst, ihre Probleme anzusprechen und bagatellisieren die Beschwerden. Schwierig kann auch die Zuordnung von psychiatrischen Symptomen sein, die im Zusammenhang mit epileptischen Anfällen zeitlich begrenzt (prä-/postiktal) auftreten. Auch psychische Nebenwirkungen der antiepileptischen Therapie werden oft übersehen. Die Diagnostik muss all diese Aspekte integrieren, die Therapie weit über rein psychopharmakologische Maßnahmen hinausgehen.

Auf der Station für psychosomatische Epileptologie der Epilepsieambulanz Tabor in Bernau steht die Diagnostik und Therapie psychischer Begleiterkrankungen bei Epilepsie im Mittelpunkt, ein spezielles Angebot besteht für Menschen mit dissoziativen Anfällen. Die Patienten werden durch ein Team von Neurologen und Epileptologen, Psychiatern, Psychotherapeuten sowie speziell geschulten Pflegenden betreut. Nach Diagnosestellung wird individuell ein Krankheitskonzept vermittelt und in ein psychotherapeutisches Setting integriert. Wenn erforderlich, wird auch eine Psychopharmakotherapie initiiert oder die antiepileptische Behandlung umgestellt. Oft sind Angehörigengespräche und die Etablierung ambulanter Maßnahmen erforderlich, um den Patienten wieder größtmögliche Autonomie zu verschaffen.

Patricia Fonseca // OÄ Station Psychosomatische Epileptologie // EZBB, Standort Bernau, Epilepsieambulanz Tabor

Gentherapie bei Epilepsie in vorklinischer Studie wirksam

Wissenschaftler aus Berlin und Innsbruck haben einen innovativen gentherapeutischen Ansatz zur Behandlung der Temporallappenepilepsie entwickelt und seine Wirksamkeit im Tiermodell belegt. Klinische Studien sollen folgen.

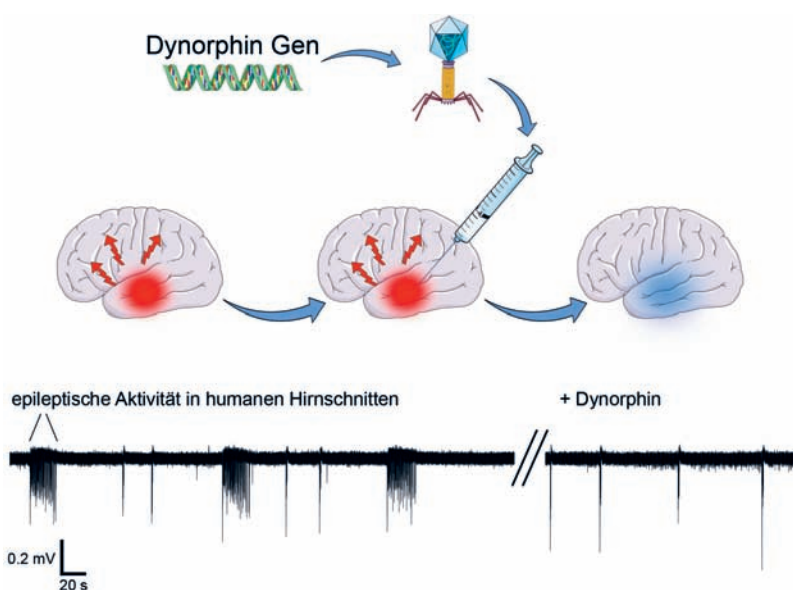


Zu Beginn eines epileptischen Anfalls kommt es in der anfallsauslösenden Region zu überschießender Nervenzellaktivität. Weil die hemmenden Zellen diese Aktivität nicht unterdrücken können, breitet sich der Anfall aus. Prof. Christoph Schwarzer (Medizinische Universität Innsbruck) und Prof. Regine Heilbronn (Charité – Universitätsmedizin Berlin) fanden nun einen Weg, die unzureichende Hemmung mit Hilfe genetischer Werkzeuge zu überwinden. Sie fokussierten dabei auf den körpereigenen Hemmstoff Dynorphin, der bei hochfrequenter Nervenzellaktivität freigesetzt wird. Durch eine einmalige, minimalinvasive Behandlung wird mittels spezieller Viren die „Bauanleitung“ für Dynorphin in das anfallsauslösende Hirngewebe gebracht. Dadurch werden die Nervenzellen zur Überproduktion von

Dynorphin angeregt und schütten den Hemmstoff bei Beginn eines epileptischen Anfalls in ausreichender Menge aus, um die Anfallsausbreitung zu unterdrücken.

Dieser „drug on demand“ Ansatz zeigte Erfolg bei behandelten Tieren, die Entwicklung einer Epilepsie blieb aus. Auch bereits an Epilepsie leidende Tiere wurden nach der Gentherapie anhaltend anfallsfrei. Nebenwirkungen konnten die Wissenschaftler bislang nicht beobachten.

Die Ergebnisse wurden in der Fachzeitschrift EMBO Molecular Medicine publiziert. Das EZBB war an der Studie beteiligt und konnte durch Messungen an Resektaten aus der Epilepsiechirurgie die Wirksamkeit des erhofften antiepileptischen Mechanismus auch im



Das Dynorphin-Gen wird mittels Viren an die Stelle des Anfallsfokus injiziert (oben). Dynorphin wird in den Nervenzellen im Überschuss produziert und nur bei Anfallsaktivität freigesetzt, es verhindert dann Anfälle (Mitte). In menschlichem Hirngewebe konnte gezeigt werden, dass Dynorphin epileptische Aktivität unterdrückt (unten).

menschlichen Hirngewebe belegen. Nach Gabe von Dynorphin kam es in Hirnschnitten zur deutlichen Reduktion der zuvor ausgelösten krankhaften Netzwerkaktivität.

Im nächsten Schritt müssen nun aufwendige klinische Studien mit Patienten geplant und durchgeführt werden. Bis das Therapieverfahren zugelassen werden kann, kann es daher noch einige Jahre dauern. Die Weiterentwicklung wird von der Gründungsoffensive GO-Bio vom Bundesministerium für Bildung und Forschung unterstützt.

Gentherapien gewinnen in der Neurologie an Bedeutung, als Beispiele seien spinale Muskelatrophie oder die Parkinson-Erkrankung genannt. Auch für Patienten mit schwer behandelbaren Epilepsien wäre eine effektive Gentherapie als Alternative bzw. ergänzende Behandlungsoption zur Epilepsiechirurgie wünschenswert.

Pawel Fidzinski (Leiter) & Larissa Kraus (PhD-Studentin) // EZBB // Experimentelle Epileptologie // Klinik für Neurologie // Charité – Universitätsmedizin Berlin

Herstellerwechsel von Antiepileptika

Herstellerwechsel führen bei einigen Patienten zu erneuten oder vermehrten epileptischen Anfällen, insbesondere bei Wechseln von Originalpräparaten auf Generika. Wir sprachen darüber mit Prof. Holtkamp.

Prof. Dr. Martin Holtkamp ist Medizinischer Direktor des Epilepsie-Zentrums Berlin-Brandenburg. Er hat sich kürzlich in zwei Übersichtsarbeiten mit diesem Thema auseinandergesetzt. Wir haben ihn getroffen.

Herr Holtkamp, ist es für Patienten gefährlich, wenn der Hersteller von Antiepileptika gewechselt wird?

Eine im letzten Jahr vom Epilepsie-Zentrum Erlangen durchgeführte Studie hat genau dies gezeigt; wenn von einem Originalpräparat auf ein Generikum oder von einem Generikum auf das eines anderen Herstellers umgestellt wird, steigt das Risiko für Patienten, nach langer Anfallsfreiheit wieder



Anfälle zu erleiden. Und dies kann für die Patienten erhebliche Auswirkungen haben, z.B. auf die Eignung, selbst Auto zu fahren, und somit unabhängig zu sein.

Wie kann man dies erklären? Unterscheidet sich die Menge an Wirkstoff, die letztlich im Gehirn des Patienten ankommt?

Nach allem, was wir aus Studien wissen, unterscheidet sich die Bioverfügbarkeit zwischen den verschiedenen Präparaten des gleichen Antiepileptikums nicht. Untersuchungen haben aber gezeigt, dass ein Wechsel des Herstellers, bei dem die Packung und die Tabletten anders aussehen können, zu einer geringeren Therapietreue führt; die Patienten nehmen die Tabletten weniger gewissenhaft ein. Und diese mangelnde Adhärenz führt zu vermehrten Anfällen.

Warum wird eigentlich der Hersteller gewechselt?

Zunächst einmal gibt es nur sehr wenige Gründe, den Hersteller von Antiepileptika zu wechseln. Dies ist nur notwendig, wenn die Krankenkassen die zum Teil deutlich teureren Originalpräparate nicht bezahlen wollen und die günstigeren Generika eingesetzt werden müssen oder wenn Antiepileptika von bestimmten Herstellern plötzlich nicht mehr lieferbar sind.

Wie kann man im Alltag als Arzt und als Patient mit einem Herstellerwechsel umgehen?

Wir erklären den Patienten, warum im Einzelfall gewechselt werden muss und dass der Wirkstoff und dessen im Körper verfügbare Menge sich nicht von dem bisherigen Präparat unterscheiden. In der Regel bleiben wir aber bei einem individuellen Patienten bei dem gleichen Hersteller und legen auf dem Rezept fest, dass der Apotheker dies auch nicht eigenmächtig ändern darf. Somit gibt es für die allermeisten Patienten keine Probleme.

Herr Holtkamp, wir danken Ihnen für das Gespräch.

Das Gespräch führte Norbert van Kampen.

Sudden unexpected death in epilepsy (SUDEP)

Das Risiko eines plötzlichen unerklärlichen Todes bei Epilepsie ist zwar insgesamt niedrig, dennoch sollten Patienten zu gegebener Zeit darüber aufgeklärt werden.

Dass epileptische Anfälle für Betroffene mit Gefahren verbunden sind, liegt auf der Hand – schon eine kurze Bewusstseinsstörung oder ein Verlust der Haltungskontrolle kann schlimme Folgen haben. Dass epileptische Anfälle aber auch ohne gefährdende äußere Umstände und außerhalb eines Status epilepticus lebensbedrohlich sein können, dringt erst in den letzten Jahren mehr ins Bewusstsein der Öffentlichkeit. Der plötzliche unerwartete Tod bei Epilepsie (SUDEP) ist insgesamt zwar ein seltenes Ereignis (0,5-1/1.000 Patientenjahre), aber doch für etwa 5-10% der vorzeitigen Todesfälle durch Epilepsie verantwortlich.



Beim SUDEP kommt es kurz nach dem Anfall zu einem Zusammenbruch der Atmungs- und Kreislauffunktion. Die zugrundeliegenden Mechanismen sind bisher nicht geklärt, u. a. werden akute Funktionsstörungen im Bereich zentraler vegetativer Regulationsstrukturen vermutet. Das Risiko ist erheblich niedriger bei Kindern und gut behandelbaren Epilepsien, ein Zusammenhang zwischen SUDEP-Risiko und einzelnen Antiepileptika besteht nicht. Jüngere Erwachsene und Männer, Menschen mit weiteren neurologischen Erkrankungen oder einer Mehrfachbehinderung sind öfter betroffen, häufig treten die Todesfälle bei Anfällen aus dem Schlaf und unbeobachtet auf. Am deutlichsten erhöht ist das Risiko bei Pharmakoresistenz und häufigen bilateral tonisch-klonischen Anfällen (Grand mal).

Alle Maßnahmen zur Verbesserung der Anfallsituation sind daher wichtig: regelmäßige Medikamenteneinnahme, kontinuierliche spezialisierte Betreuung, Ausschöpfung aller therapeutischen Optionen. Sind die ersten konsequenten medikamentösen Behandlungen fehlgeschlagenen (Pharmakoresistenz), so sollten früh epilepsiechirurgische Therapieoptionen an Epilepsie-Zentren abgeklärt werden. Eine erfolgreiche epilepsiechirurgische Behandlung minimiert das SUDEP-Risiko signifikant. Liegen Grand mal vor, so ist deren Kontrolle entscheidend zu Senkung des SUDEP-Risikos. Bei Therapieresistenz sind deshalb auch Zusatzverfahren wie die Vagus-Nerv-Stimulation und die Ausschöpfung aller medikamentösen Möglichkeiten von großer Bedeutung (z.B. Einsatz neuester Antiepileptika im Rahmen von Studien an Epilepsie-Zentren).

Die Aufklärung über SUDEP sollte unter Berücksichtigung des individuellen Risikos erfolgen. Ein vertrauensvolles Arzt-Patienten-Verhältnis wird helfen, zur rechten Zeit ein Gespräch mit Betroffenen und Angehörigen zu führen. Hilfreich dabei kann die Broschüre „SUDEP“ der Stiftung Michael sein (kostenloser Download von www.stiftung-michael.de).

Hans-Beatus Straub

Lieferengpässe auch bei Antiepileptika

Immer häufiger kommt es auch bei Antiepileptika zu Lieferengpässen, die aus Sicht der pharmazeutischen Industrie letztlich nicht vermeidbar sind.

In der Zeitschrift „einfälle“ (Hefte 3 und 4/2019) der Deutschen Epilepsievereinigung (DE) wurde ausführlich über Lieferengpässe bei Antiepileptika berichtet. Immer häufiger erhalten Patienten mit Epilepsie in der Apotheke nicht das ihnen verordnete Antiepileptikum von einem bestimmten Hersteller, sondern das von einem anderen Hersteller. Werden Antiepileptika nur von einer Firma produziert (wie Frisium®) sind diese ggf. über Monate nicht erhältlich. Die Nicht-Verfügbarkeit kann zu mehr Anfällen führen und im schlimmsten Fall einen Status epilepticus zur Folge haben.



Die DE hat sich deshalb mit einem offenen Brief an für die Epileptologie relevante pharmazeutische Unternehmen und deren Dachverbände gewandt. Sie forderte die Industrie auf, ihrer sozialen Verantwortung gerecht zu werden und wieder eine zuverlässige Versorgung mit Antiepileptika (und anderen Medikamenten) sicherzustellen, denn behoben werden kann das Problem schließlich nur von den Herstellern.

Die Reaktion der Industrie: Eher ernüchternd. In der Regel wird darauf hingewiesen, dass es bei der Herstellung hochwertiger Medikamente aus Gründen der Qualitätssicherung zu Lieferengpässen kommen könne, die letztlich nicht vermeidbar seien.

Auch die Reaktionen des Bundesministeriums für Gesundheit (BMG) und des Spitzenverbandes der Gesetzlichen Krankenversicherungen (GKV) – die das Schreiben zur Kenntnisnahme erhalten haben – sind nicht ermutigend. Beide weisen darauf hin, dass Lieferengpässe nicht zwangsläufig zu Versorgungsengpässen führen müssten, da oft alternative Arzneimittel zur Verfügung ständen. Demnach gab es „nur“ beim Frisium® einen „echten“ Versorgungsengpass; ein häufiger Wechsel auf ein wirkstoffgleiches Antiepileptikum also kein Problem? Die Erfahrungen der Patienten sprechen eine andere Sprache.

Immerhin weist der GKV-Spitzenverband darauf hin, dass sich die Ursache von Lieferengpässen häufig auf unternehmerische Entscheidungen zurückführen lasse. Allein die freiwillige Meldung von Lieferengpässen an das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) sei nicht ausreichend, um das Problem zu lösen. Vielmehr müssten Nicht-Verfügbarkeiten auf allen Ebenen erfasst werden, um zum Beispiel eine stärkere Bevorratung in der Handelskette zu erreichen. Das BMG sieht nur begrenzte Einflussmöglichkeiten des Gesetzgebers, und aus Sicht der Industrie sind Lieferengpässe nicht vermeidbar.

Norbert van Kampen

Berlin-Brandenburger Epilepsie-Kolloquium

Heinrich-Böll-Stiftung // Schumannstr. 8, 10117 Berlin // jeweils 17.30–19 Uhr

12.2.2020: Topografische Zuordnung von Frontallappenanfällen auf Basis der Semilogie // Victoria San Antonio Arce (Freiburg)

18.3.2020: Die neuen Leitlinien zum Management des Status epilepticus // Felix Rosenow (Frankfurt a. M.)

29.4.2020: PET bei Epilepsie – klinischer Nutzen und wissenschaftliche Perspektiven // Alexander Hammers (London)

13.5.2020: Arzt-Patienten-Dialog: Aktuelle Einstellungen zur Epilepsie // Margarethe Pfäfflin (Bielefeld)

3.6.2020: Autismus, geistige Behinderung und Epilepsie // Tanja Sappok (Berlin)

1.7.2020: Aktuelle Regelungen für Fahrerlaubnis bei Epilepsie // Günter Krämer (Zürich)

5.5.2020 // 10–16 Uhr

Technik-Epilepsie-Arbeit (TEA) // KEH, Herzbergstraße 79, 10365 Berlin, Haus 22, Clubraum // **Anmeldung erbeten:** n.kampen@keh-berlin.de

15.6.2020 // 17–19 Uhr

Montagsvisite im KEH: Erster epileptischer Anfall – und jetzt? (für Patienten, Angehörige und Interessierte) // KEH, Herzbergstraße 79, 10365 Berlin, Haus 22, Festsaal

17.6.2020 // 17–18.30 Uhr

27. Bernauer Epilepsie-Seminar // Epilepsieklinik Tabor, Ladeburger Str. 15, 16321 Bernau

Weitere Infos finden Sie auf www.ezbb.de.

Impressum

Epilepsie-Report Berlin-Brandenburg // Auflage 2.300 // Erscheinungsweise halbjährlich // Ausgabe 1/2020

Herausgeber Institut für Diagnostik der Epilepsien gGmbH // Epilepsie-Zentrum Berlin-Brandenburg // Herzbergstr. 79 // 10365 Berlin

Kontakt n.kampen@keh-berlin.de, Tel.: 030.5472 3512

Redaktion Martin Holtkamp // Hans-Beatus Straub // Norbert van Kampen

Bildnachweise Reinhard Elbracht // Christian Weische // Gehirn: duncan1890 // Apothekenschild + Sonnenuntergang: Norbert van Kampen // Pillen: AdobeStock_cassis // Apotheke: AdobeStock_Anke Thomass

Vi.S.d.P.: Martin Holtkamp