

Dreiländertagung 2023:

Therapieresistente Epilepsien bei Kindern und Erwachsenen – Therapieziel sollte eine Anfallsreduktion sein

- *Die Genetik spielt eine zunehmend wichtige Rolle für die Diagnostik und Therapie, insbesondere bei therapieresistenter Epilepsie.*
- *Die Ziele einer Epilepsitherapie sollten erreichbar sein - bei therapieresistenten Epilepsien sollte der Fokus auf der Reduktion der Anfallsfrequenz und -schwere liegen.*
- *Das zur Therapie des Dravet-Syndroms (DS), des Lennox-Gastaut-Syndroms (LGS) und der Tuberosen Sklerose (TSC) zugelassene Medikament Epidyolex[®], das zusammen mit Clobazam als Zusatztherapie ab zwei Jahren bei DS und LGS und ohne Clobazam bei TSC zugelassen ist, reduzierte im Vergleich zu Placebo die Anfallsfrequenz signifikant.¹⁻³*

München, 18. April 2023 – „Anfallsfreiheit – Wunsch oder Wirklichkeit?“ Dieser Frage gingen im Rahmen der Dreiländertagung in Berlin vom 15. bis 18. März 2023 zwei Neuropädiater und drei Neurologen nach. Eine Anfallsfreiheit könne angestrebt werden, wenn die Ätiologie der Epilepsie bekannt und eine kausale Therapie möglich seien. Deshalb solle die Suche nach der Ätiologie so früh wie möglich, auch in der Frühkindheit, nach dem ersten Anfall erfolgen, forderte Prof. Anastasia Male-Dressler, Wien. Ob strukturelle, genetische oder metabolische Ätiologie – häufig könnten sie sich überlappen.

Ebenso wie Dr. Sabine Linnquist, Neurologin aus Magdeburg, die sich in ihrem Vortrag mit der Diagnostik der Epilepsie bei Erwachsenen beschäftigte, kam die Neuropädiaterin Prof. Male-Dressler zu dem Schluss, dass die genetische Diagnostik einen hohen Stellenwert einnehmen sollte. Beide Expertinnen konnten von Fällen mit seltenen genetischen Mutationen berichten, deren Entdeckung Einfluss auf die Therapie hatte. So berichtete Prof. Male-Dressler von einem Fall, bei dem erst nach 16 Jahren die genetische Ursache für das vorliegende Lennox-Gastaut-Syndrom gefunden werden konnte. Bis dahin wurde als Ursache für das LGS von einem hypoxischen Schaden durch die Geburt ausgegangen. Die Therapie mit Cannabidiol führte letztendlich zu einer 40 %igen Anfallsreduktion.

Je jünger die Kinder beim ersten Anfall sind, desto häufiger wird ein Syndrom gefunden und die Ätiologie geklärt, so Prof. Male-Dressler weiter. Das Epilepsiesyndrom könne in bis zu 42 % der Fälle klassifiziert werden, die Ätiologie in 54 %, ergänzte die Expertin.⁴ Sie zitierte eine Untersuchung, in der frühe mit späten Ätiologie-Aufklärungen verglichen wurden: Bei frühkindlichen Epilepsien handele es sich bei einem Drittel um genetische Ätiologien, die zu 12,7 % zielgerichtet therapiert werden können. Eine frühe Diagnosestellung sei häufiger mit epileptischen Enzephalopathien verknüpft.⁵

Prof. Bernd Neubauer, Neuropädiater aus Gießen, fokussierte sich ebenso wie der Neurologe Dr. Frank Bösebeck, Rotenburg, in seinem Vortrag auf die Lebensqualität der Patienten mit Epilepsie. Die Lebensqualität, die schwer zu definieren sei, könne bei Menschen mit

Epilepsien im Kindesalter und bei solchen mit Behinderungen maßgeblich durch die Epilepsie selbst, aber auch durch die Therapie beeinträchtigt werden.⁶

Bei Kindern kämen bidirektionale Epilepsie-assoziierte Komorbiditäten hinzu. Prof. Neubauer zielte insbesondere auf das Aufmerksamkeits-Defizit-Syndrom (ADS), spezifische Lernstörungen, Angst- und Schlafstörungen sowie Depressionen ab. Das Risiko für ADS sei bei Kindern mit Epilepsie um das bis zu fünffache höher.⁷ Anders als bei Kindern ohne Epilepsie käme es bei beiden Geschlechtern gleich häufig vor.⁷ Bidirektionale Epilepsie-assoziierte Komorbiditäten haben einen erheblichen Einfluss auf den Schulerfolg, so Prof. Neubauer weiter. Dieser sei bei Kindern und Jugendlichen mit Epilepsie ohnehin gefährdet: Während 10 % der Kinder mit normaler Intelligenz in der Vergangenheit eine Schule für Lernhilfe besuchten, waren es unter den Kindern mit Epilepsie und normaler Intelligenz 30 %.⁸ Prof. Neubauer gab als Gründe hierfür u.a. Verhaltensprobleme an. Er konnte auch Vorurteile nicht ausschließen.

Bei Erwachsenen mit Behinderungen spielen noch weitere Faktoren eine große Rolle für die Lebensqualität. Dr. Bösebeck ging insbesondere auf die Kommunikationsfähigkeit, das Alter und das Geschlecht ein. In Bezug auf die Therapie empfahl er, deren Last auf die Lebensqualität im Auge zu behalten. Sei sie höher als durch die Erkrankung selbst, müsse die Therapie überdacht werden.

Insgesamt bei Epilepsie gelinge es therapeutisch, bei über 60 % der Betroffenen eine Anfallsfreiheit zu erzielen, verglich Dr. Frank Kerling, Neurologe aus Schwarzenbruck.⁹ Allerdings könne dies bei den seltenen Epilepsien wie dem Dravet-Syndrom, dem Lennox-Gastaut-Syndrom oder bei Tuberöser Sklerose keinesfalls erreicht werden, so der Experte. Die Patienten seien mehrheitlich therapierefraktär. Ziel sei hier die Reduktion der Sturzanfälle oder der bilateral tonisch-klonischen Anfälle, besonders im Schlaf. Gerade zur Reduktion von Sturzanfällen zeigte der Experte Daten zum Cannabidiol-Fertigarzneimittel Epidyolex[®] sowie zu Felbamat und Rufinamid, die alle eine Reduktion um etwa 30 % bis 40 % erzielten.¹⁰⁻¹³ Dr. Kerling empfahl, in Fällen, in denen keine Anfallsfreiheit erzielt werden könne, realistische Therapieziele zu formulieren.

Der Experte ging auf praktische Tipps bei der Gabe von Epidyolex[®] ein: Er empfahl, die Dosis des Arzneimittels, langsam zu steigern. Das Cannabidiol werde in Sesamöl gelöst angeboten. Eine sehr häufige Nebenwirkung ist Diarrhoe. Dies könne jedoch in vielen Fällen durch langsames Auftitrieren umgangen werden, so die Erfahrung von Dr. Kerling. Er riet ebenso, das Arzneimittel zusammen mit einer Mahlzeit einzunehmen. Das sei verträglicher und führe zudem zu einer besseren Resorption des Cannabidiols.

Fazit: Anfallsfreiheit ist derzeit nicht für alle Menschen mit Epilepsie erreichbar. Verbesserte diagnostische Möglichkeiten, allen voran die genetische Analyse, könnten deutlich mehr Menschen einen Weg dorthin ebnen, besonders, wenn zielgerichtete Therapien zur Verfügung stehen. Bis dies soweit ist, steht bei den seltenen und therapierefraktären Epilepsien nicht die Anfallsfreiheit, sondern die Anfallsreduktion im Fokus.

INFORMATIONEN FÜR DIE REDAKTION

Quelle

Symposium von JAZZ Pharmaceuticals zum Thema „Anfallsfreiheit – Wunsch oder Wirklichkeit? Ziele bei Therapie-refraktärer Epilepsie in der Neuropädiatrie und in der Behindertenmedizin“ anlässlich der Dreiländertagung 2023 vom 15. bis 18. März 2023 in Berlin.

Referenzen

1. Thiele EA, et al. Cannabidiol in patients with seizures associated with Lennox-Gastaut syndrome (GWPCARE4): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet* 2018;391:1085–1096.
2. Devinsky O, et al. Cannabidiol in Dravet syndrome study group. Trial of cannabidiol for drug-resistant seizures in the Dravet syndrome. *N Engl J Med* 2017;376(21):2011–2020.
3. Thiele EA, et al. Add-On Cannabidiol Treatment for Drug-Resistant Seizures in Tuberous Sclerosis Complex: A Placebo-Controlled Randomized Clinical Trials; *JAMA Neurol* 2021;78(3):285–292.
4. Zuberi SM, Wirrel E, Yozawitz E, et al. ILAE classification and definition of epilepsy syndromes with onset in neonates and infants: Position statement by the ILAE Task Force on Nosology and Definitions. *Epilepsia* 2022;63(6):1349–1397.
5. Demos M, Guelle I, DeGuzman C, et al. Diagnostic Yield and Treatment Impact of Targeted Exome Sequencing in Early-Onset Epilepsy. *Front Neurol* 2019; doi: 10.3389/fneur.2019.00434
6. Holmes GL. Drug Treatment of Epilepsy Neuropsychiatric Comorbidities in Children. *Paediatr Drugs* 2021;23(1):55–73.
7. Brikell I, Chen Q, Kuja-Halkola R, et al. Medication treatment for attention-deficit/hyperactivity disorder and the risk of acute seizures in individuals with epilepsy. *Epilepsia* 2019;60(2):284–293.
8. Seidenberg M, Beck N, Geisser M, et al. Academic achievement of children with epilepsy. *Epilepsia* 1986;27(6):753–759.
9. Chen Z, Brodie MJ, Liew D, et al. Treatment Outcomes in Patients With Newly Diagnosed Epilepsy Treated With Established and New Antiepileptic Drugs: A 30-Year Longitudinal Cohort Study. *JAMA Neurol* 2018;75(3):279–286.
10. Huber B, Hauser I, Horstmann V, et al. Seizure freedom with different therapeutic regimens in intellectually disabled epileptic patients. *Seizure* 2005;14(6):381–386.
11. Devinsky O, Patel AD, Cross JH, et al. Effect of Cannabidiol on Drop Seizures in the Lennox-Gastaut Syndrome. *N Engl J Med*. 2018;378(20):1888–1897
12. Montouris GD, Wheless JW, Glauser TA. The efficacy and tolerability of pharmacologic treatment options for Lennox-Gastaut syndrome. *Epilepsia* 2014;55(Suppl 4):10–20.
13. Vanstraten AF, Ng YT. Update on the management of Lennox-Gastaut syndrome. *Pediatr Neurol* 2012;47(3):153–161.

Über Jazz Pharmaceuticals plc / GW Pharmaceuticals

Jazz Pharmaceuticals plc (NASDAQ: JAZZ) ist ein globales biopharmazeutisches Unternehmen, dessen Ziel es ist, durch Innovationen das Leben von Patienten und ihren Familien zu verbessern. Wir haben uns der Entwicklung von lebensverändernden Medikamenten für Menschen mit schweren Krankheiten verschrieben, für die es oft nur begrenzte oder gar keine therapeutischen Optionen gibt. Wir verfügen über ein breit gefächertes Portfolio an vermarkteten Medikamenten und neuartigen Produktkandidaten in den Bereichen Neurowissenschaften und Onkologie, die sich im frühen bis späten Entwicklungsstadium befinden. Wir forschen an biologisch und chemisch hergestellten Wirkstoffkandidaten, innovativen Verabreichungstechnologien und Cannabinoiden, um neue Therapieoptionen für Patienten zu finden. Jazz hat seinen Hauptsitz in Dublin, Irland, und beschäftigt Mitarbeiter, die sich für Patienten in fast 75 Ländern weltweit engagieren. Für weitere Informationen besuchen Sie bitte www.jazzpharmaceuticals.com.

Über EPIDYOLEX® (Cannabidiol Fertigarzneimittel)

Epidiolex®/Epidyolex® (Cannabidiol), das erste von der US-amerikanischen Food and Drug Administration (FDA) für die USA und von der Europäischen Kommission für Europa zugelassene verschreibungspflichtige Medikament auf pflanzlicher Cannabisbasis, ist eine orale Lösung, die hochreines Cannabidiol (CBD) enthält. In den USA ist Epidiolex® als Therapie bei Krampfanfällen in Verbindung mit dem Lennox-Gastaut-Syndrom (LGS), dem Dravet-Syndrom (DS) oder Tuberöser Sklerose (TSC) bei Patienten ab einem Alter von einem Jahr zugelassen. In der Europäischen Union ist Epidyolex® als Zusatztherapie von Krampfanfällen in Verbindung mit Clobazam bei Patienten ab zwei Jahren mit dem Lennox-Gastaut-Syndrom (LGS) oder dem Dravet-Syndrom (DS) zugelassen sowie für die Zusatztherapie von Krampfanfällen im Zusammenhang mit Tuberöser Sklerose (TSC), für Patienten ab 2 Jahren. Epidyolex® wurde von der Europäischen Arzneimittel-Agentur (EMA) der Orphan Drug-Status für die Behandlung von Krampfanfällen im Zusammenhang mit DS, LGS und TSC zuerkannt.

Ihr Kontakt für Presseanfragen:

Volker Barkmann
Jazz Pharmaceuticals Germany GmbH
Public Affairs & Public Relations Germany
c/o Design Offices, Einsteinstr. 174, 81677 München, Tel: +49 162 7651781
volker.barkmann@jazzpharma.com

Epidyolex 100 mg/ml Lösung zum Einnehmen

Wirkstoff: Cannabidiol

Zusammensetzung: Arz. wirks. Bestandteil: Jeder ml der Lsg. zum Einnehmen enthält 100 mg Cannabidiol; Sonst. Bestandteile: Raffiniertes Sesamöl, Ethanol, Sucralose (E955), Erdbeer-Aroma (enth. Benzylalkohol).

Anwendungsgebiete: Epidyolex wird als Zusatztherapie v. Krampfanfällen i. Zusammenhang m. dem Lennox Gastaut Syndrom (LGS) o. dem Dravet Syndrom (DS) in Verbind. m. Clobazam b. Pat. ab 2 Jahren angewendet.

Epidyolex wird als Zusatztherapie v. Krampfanfällen i. Zusammenhang m. Tuberöser Sklerose (TSC) b. Pat. ab 2 Jahren angewendet.

Dosierung: Anfangsdosis: 2x tgl. 2,5 mg/kg (5 mg/kg/Tag) über eine Woche. Erhaltungsdosis: 2x tgl. 5 mg/kg (10 mg/kg/Tag). Dosissteigerung: kann wöchentl. um 2x tgl. 2,5 mg/kg (5 mg/kg/Tag) erhöht werden. Höchstdosis: LGS u. DS: 2x tgl. 10 mg/kg (20 mg/kg/Tag); TSC: 2x tgl. 12,5 mg/kg (25 mg/kg/Tag). Einhaltung des vollst. Überwachungsplans! Absetzen: Dosis schrittweise verringern. Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion: in Abhängigkeit d. Einschränkung Dosisanpassung erforderlich: Child-Pugh B: Anfangsdosis: 2x tgl. 1,25 mg/kg (2,5 mg/kg/Tag), Erhaltungsdosis: 2x tgl. 2,5 mg/kg (5 mg/kg/Tag), Höchstdosis: LGS u. DS: 2x tgl. 5 mg/kg (10 mg/kg/Tag); TSC: 2x tgl. 6,25 mg/kg (12,5 mg/kg/Tag). Child-Pugh C: Anfangsdosis: 2x tgl. 0,5 mg/kg (1 mg/kg/Tag), Erhaltungsdosis: 2x tgl. 1 mg/kg (2 mg/kg/Tag), Höchstdosis: LGS u. DS: 2x tgl. 2 mg/kg (4 mg/kg/Tag); TSC: 2x tgl. 2,5 mg/kg (5 mg/kg/Tag). Einnahme: konsequent mit Nahrung (ähnl. Zusammensetzung) o. ohne Nahrung.

Gegenanzeigen: Überempfindlichk. ggn. Wirkstoff o. sonst. Bestandteile. Pat. m. erhöhten Transaminasewerten (Dreifaches d. oberen Normgrenze (ULN)) u. Bilirubinwerten (Zweifaches der ULN).

Nebenwirkungen: Sehr häufig: Verminderter Appetit, Somnolenz (Somnolenz, Sedierung), Diarrhö, Erbrechen, Fieber, Müdigkeit. Häufig: Pneumonie (Pneumonie, Pneumonie RSV, Mykoplasmen-Pneumonie, Adenovirus-Pneumonie, virale Pneumonie, Aspirationspneumonie), Harnwegsinfektion, Reizbarkeit, Aggression, Lethargie, Krampfanfälle, Husten, Übelkeit, AST erhöht, ALT erhöht, GGT erhöht, Hautausschlag, vermindertes Gewicht. Ohne Häufigkeit: Verringerung d. Hämoglobins (Anämie) u. Hämatokrit, Erhöhung d. Serumkreatinins.

Warnhinweise: Enthält raffiniertes Sesamöl, Ethanol, Erdbeer-Aroma (enth. Benzylalkohol). Siehe Packungsbeilage für weitere Informationen. Hepatozelluläre Schädigung. Hochrisikogruppe Pat. m. Lebererkrankungen.

Pharmazeutischer Unternehmer: GW Pharma (International) B.V., Amersfoort A1, Databankweg 26, 3821AL Amersfoort, Niederlande.

Jobcode: VV-MED-27447. Weitere Informationen siehe Fachinformation und Packungsbeilage. Verschreibungspflichtig. GW Pharma ist Teil von Jazz Pharmaceuticals

Jobcode: VV-MED-2300075, April 2023