



Schwer behandelbare Epilepsie

Autoren: Walter Fröscher, Theodor W. May, Juni 2016

079

Zusammenfassung

- Epilepsien gelten als schwer behandelbar, wenn mehrere Antiepileptika weder in Monotherapie noch in Kombinationstherapie innerhalb eines Jahres zur Anfallsfreiheit führen.
- „Schwer behandelbar“ wird oft mit „pharmakoresistent“ gleichgesetzt. „Pharmakoresistenz“ wird von der Internationalen Liga gegen Epilepsie definiert als Versagen von 2 geeigneten Behandlungsversuchen mit vertragenen sowie angemessen ausgewählten und eingesetzten Antiepileptika.
- 20 – 40% der Epilepsiepatienten gelten zurzeit als pharmakoresistent.
- Die Ursachen der Schwerbehandelbarkeit liegen vor allem in der Art der Erkrankung (vor allem in der Art von Anfallstyp und Epilepsie-Syndrom und dem Bestehen einer Hirnläsion) und den Grenzen der Wirksamkeit der zurzeit verfügbaren Antiepileptika.
- Die Pharmakoresistenz kann schon zu Beginn der Epilepsie bestehen oder sich im Verlaufe der Erkrankung entwickeln.
- „Einmal pharmakoresistent“ bedeutet nicht „für immer pharmakoresistent“.
- Eine schwer behandelbare Epilepsie führt nicht nur zu Problemen im täglichen Leben sondern auch zu einer erhöhten Sterblichkeit.
- Beim Bestehen einer Pharmakoresistenz müssen frühzeitig andere Behandlungsoptionen, insbesondere die Möglichkeit eines epilepsiechirurgischen Eingriffs, geprüft werden.
- Die Behandlung pharmakoresistenter Epilepsien erfordert spezielle epileptologische Kenntnisse.

Definition

Der Begriff der Schwerbehandelbarkeit wird unterschiedlich definiert, meist spricht man von einer schwer behandelbaren Epilepsie, wenn mehrere Antiepileptika weder in Monotherapie noch in Kombinationstherapie innerhalb eines Jahres zur Anfallsfreiheit führen.

Der Begriff „schwer behandelbare Epilepsien“ wird oft gleichgesetzt mit „Therapieresistenz“, die das Fehlschlagen aller anwendbaren Behandlungsmethoden bezeichnet, oder mit „Pharmakoresistenz“. Die Gleichsetzung von „Therapieresistenz“ und „Pharmakoresistenz“ ist nicht korrekt. „Pharmakoresistenz“ bedeutet, dass trotz geeigneter antiepileptischer Therapie weiterhin Anfälle oder intolerable Nebenwirkungen (auch bei Anfallsfreiheit) auftreten. „Pharmakoresistenz“ schließt nicht aus, dass mit anderen Behandlungsmethoden ein Erfolg zu erzielen ist (z. B. durch eine Epilepsie-Operation).

Für den bis 2010 sehr unterschiedlich definierten Begriff „Pharmakoresistenz“ liegt jetzt eine Definition der Internationalen Liga gegen Epilepsie (International League Against Epilepsy = ILAE) vor. Nach diesem Vorschlag liegt beim derzeitigen Wissensstand eine „pharmakoresistente Epilepsie“ vor beim Versagen von adäquaten Behandlungsversuchen mit 2 vertragenen, geeigneten und angemessen angewendeten Antiepileptika (sei es als Mono- oder als Kombinationstherapie) zur Erzielung einer anhaltenden Anfallsfreiheit. Unter einer angemessenen Behandlung werden eine ausreichende Dosierung und eine für eine Beurteilung ausreichende Behandlungsdauer verstanden. Anfallsfreiheit wird als Freiheit von Anfällen über mindestens die 3-fache Länge des längsten Intervalls zwischen 2 Anfällen vor der Intervention (ausgehend von Anfällen, die innerhalb der letzten 12 Monate auftraten) bzw. über 12 Monate definiert, je nachdem, welcher Zeitraum länger ist.

Die Klassifizierung der Epilepsie eines Patienten als „pharmakoresistent“ zu einem bestimmten Zeitpunkt ist nur zum Zeitpunkt der Untersuchung gültig und bedeutet nicht, dass der Patient bei weiterer Anpassung der antiepileptischen Medikation nicht anfallsfrei werden könnte.

Im deutschen Schrifttum werden statt „schwer behandelbar“ oder „pharmakoresistent“ auch folgende Begriffe verwendet: Arzneimittelresistent, medikamentös refraktär, pharmakorefraktär, schwer einstellbar, therapieschwierig, unkontrolliert. Im englischsprachigen Schrifttum werden folgende Begriffe verwendet: Difficult, drug-resistant, intractable, long-standing intractable, medically intractable, medically refractory, pharmacoresistant, refractory (seizures, epilepsy), treatment-resistant, unsatisfactory controlled.

Die größte Gruppe der „schwer behandelbaren“ Epilepsien sind die „pharmakoresistenten“ Epilepsien. Außerdem ist - wie angegeben - „pharmakoresistent“ besser definiert als „schwer behandelbar“. Die folgenden Angaben beziehen sich daher vor allem auf die pharmakoresistenten Epilepsien.

Häufigkeit

Sowohl nach der neuen Definition einer „pharmakoresistenten Epilepsie“ als auch nach früheren Angaben sind bei Zusammenfassung der unterschiedlichen Epilepsieformen des Kindes- und Erwachsenenalters 20 – 40 % der Patienten pharmakoresistent. Der Prozentsatz der pharmakoresistenten Patienten hat trotz der Einführung zahlreicher neuer Antiepileptika in den letzten Jahrzehnten nicht wesentlich abgenommen.

Wenn die epileptischen Anfälle nach Zahl und Schwere überhaupt nicht durch Antiepileptika gebessert werden, spricht man auch von einer „absoluten“ Pharmakoresistenz. Bei vielen Patienten, die durch Antiepileptika nicht anfallsfrei werden, ist eine Verminderung der Anfallshäufigkeit oder eine Abschwächung des Anfallsablaufs oder eine Unterdrückung wenigstens eines Anfallstyps möglich (z.B. Unterdrückung von Grand mal-Anfällen bei weiterhin auftretenden komplex-fokalen Anfällen). Ein solches teilweises Ansprechen auf Antiepileptika wird auch als „relative“ Pharmakoresistenz bezeichnet.

Ursachen und Einflussfaktoren

Es gibt zahlreiche Faktoren, die zu einem schlechteren Ansprechen epileptischer Anfälle auf Medikamente und auch auf andere Behandlungsmöglichkeiten führen.

Folgende Faktoren können eine Epilepsie pharmakoresistent (und meist auch schwer behandelbar) machen oder korrelieren mit der Entwicklung dazu:

- Form und Verlauf der Epilepsie:

Prognostisch ungünstig sind Neugeborenenkrämpfe oder Fieberkrämpfe in der Vorgeschichte, BNS-Krämpfe, Lennox-Gastaut-Syndrom, Sturzanfälle, fokale Anfälle, progressive Myoklonus-Epilepsie, Auftreten mehrerer Anfallstypen, clusterartiges Auftreten der Anfälle, früher Beginn der Epilepsie, lange Dauer der Epilepsie, hohe initiale Anfallsfrequenz, Status epilepticus in der Vorgeschichte. Positive Familienanamnese für Epilepsie.

- Weitere patientenabhängige Faktoren:
Symptomatische Ätiologie, strukturelle Hirnschäden (z.B. Mikrozephalie, Hippokampus-Sklerose, kortikale Dysplasie, Hirnverletzung, Enzephalitis-Narben) oder metabolische Störungen, progrediente Hirnkrankheit (z.B. Tumor, Speicherkrankheit), abnormes Intervall-EEG (z.B. Verlangsamung der Grundaktivität, Herdstörung, epilepsietypische Aktivität), psychiatrische Co-Morbidität (Bestehen einer Depression, intellektuelles Defizit, Drogenkonsum, psychogene nicht-epileptische Anfälle). Lebensalter (höherer Prozentsatz von Anfallsfreiheit bei alten Patienten als bei jungen Patienten).

Nichtberücksichtigung von anfallsprovozierenden Faktoren wie Schlafmangel und übermäßigem Alkoholkonsum

- Faktoren der Diagnose und Behandlung:

Zahl der bereits erfolgten, vergeblichen Behandlungsversuche mit Antiepileptika. Dauer der Pharmakoresistenz. - Falsche Diagnose, falsche Medikamente, unzureichende Dosierung oder auch Überdosierung, unregelmäßige Einnahme können zu einer scheinbaren Pharmakoresistenz führen.

Verlauf, Prognose

Epidemiologische Studien sprechen für 3 Muster der Pharmakoresistenz:

- Pharmakoresistenz schon zu Beginn der Epilepsie.
- Pharmakoresistenz im Verlauf der Behandlung (nach initialem Ansprechen auf Antiepileptika)
- Wechsel von pharmakoresistenten und „pharmakoresponsiven“ Perioden.

Bei den meisten Patienten zeigt sich der Behandlungsverlauf - Erreichen von Anfallsfreiheit oder Pharmakoresistenz - schon in den ersten 1 - 2 Behandlungsjahren. „Einmal pharmakoresistent“ bedeutet aber nicht „immer pharmakoresistent“. Durch Änderung der antiepileptischen Medikation kann bei einem Teil der zunächst pharmakoresistenten Patienten zeitweilig oder sogar dauerhaft Anfallsfreiheit erreicht werden. Die Pharmakoresistenz kann im Verlauf abnehmen.

Mehrere neuere Studien sprechen dafür, dass auch bei zunächst pharmakoresistenten Patienten durch den Einsatz weiterer, neuerer Antiepileptika (s.u.) noch eine 10 – 20 %ige Chance besteht, Anfallsfreiheit zu erreichen.

Wenn nach langer Anfallsfreiheit wieder Anfälle auftreten, muss neben anderen Gesichtspunkten, wie z.B. einem Wirkungsverlust eines Antiepileptikums, eine zusätzliche Erkrankung, die zu Anfällen führen kann, bedacht (und ausgeschlossen) werden (z.B. zerebrale Durchblutungsstörungen, Hirntumor).

Mechanismen der Pharmakoresistenz

Zur Ursache der Unwirksamkeit oder des Unwirksamwerdens von Antiepileptika bei einem Teil der Patienten gibt es mehrere Hypothesen:

- Transporter-Hypothese:
Es kann zu einer Überfunktion von Arzneimittel-Transportsystemen an der Blut-Hirnschranke mit verstärktem Auswärtstransport von Antiepileptika kommen mit dem Ergebnis einer zu niedrigen Antiepileptika-Konzentration an den Zielstrukturen. Multidrug-Transporter wie P-Glycoprotein sind als Efflux-Pumpen in vielen Zellmembranen lokalisiert und schützen Zellen vor „Vergiftung“ durch körperfremde Substanzen, indem sie die Substanz vor Eintritt in das Zellinnere binden und wieder aus der Zelle transportieren.

- Zielstrukturen- oder Target-Hypothese:
Diese Hypothese geht davon aus, dass eine genetisch bedingte oder krankheitsassoziierte Modifikation der Empfindlichkeit der Zielstrukturen für Antiepileptika zu dieser verminderten Wirksamkeit führt. Zu den bedeutenden Zielstrukturen von Antiepileptika gehören spannungsabhängige Ionenkanäle, Rezeptoren für Überträger-substanzen (Neurotransmitter, z.B. GABA = Gamma-Amino-Buttersäure) sowie Transporter oder Enzyme, die an der Freisetzung, der Wiederaufnahme oder der Verstoffwechslung von Neurotransmittern beteiligt sind.
- Weitere Hypothesen beziehen sich auf die genetische Varianz von Proteinen, die in die Pharmakokinetik und Pharmakodynamik von Antiepileptika eingeschaltet sind, auf eine gestörte Energieproduktion in den Mitochondrien in der epileptogenen Zone und auf eine Auto-Antikörper-Bildung gegen Enzyme u.a..

Grundsätzlich ist davon auszugehen, dass die Pharmakoresistenz ein komplexes, multifaktorielles Geschehen darstellt. Die verschiedenen Hypothesen schließen sich nicht gegenseitig aus; sie müssen für jede Substanz einzeln bewertet werden.

Folgen

Patienten mit behandlungsresistenter Epilepsie haben eine kürzere Lebenserwartung als die Allgemeinbevölkerung. Vor allem junge Personen sind gefährdet. Ein plötzlicher unerwarteter Tod (SUDEP = sudden unexpected death in epilepsy) ist eine der epilepsiebezogenen Haupt-Todesursachen. Auch das Risiko, zu ertrinken, ist größer als in der Allgemeinbevölkerung.

Außer der erhöhten Mortalität geht die Behandlungsresistenz epileptischer Anfälle einher mit einer erhöhten Verletzungsgefahr, mit neuropsychiatrischen Co-Morbiditäten wie Depression, Angst und kognitiven Störungen (durch Anfälle und/oder durch Antiepileptika) und mit negativen sozialen Konsequenzen wie Problemen bei der Berufswahl, erhöhter Arbeitslosigkeit, Partnerschaftsproblemen, Isolation und verminderter Mobilität bei fehlender Fahrerlaubnis.

Behandlung

Bei pharmakoresistenter Epilepsie sollten die Bemühungen um eine möglichst wirksame und verträgliche Medikation nie aufgegeben werden. Außerdem muss aber frühzeitig geprüft werden, ob ein epilepsiechirurgischer Eingriff in Betracht kommt. Die Operationsergebnisse liegen für sogenannte läsionelle Epilepsien zwischen 60 und 90% Anfallsfreiheit, wobei jedoch im Langzeitverlauf über 10 Jahre und länger die Zahl der völlig anfallsfrei gebliebenen Patienten bei etwa 50% liegt. Die Zahl derer, die ohne Medikamente anfallsfrei bleiben, liegt zwischen 25 und 30%.

Falls eine Operation nicht angezeigt ist, kommen der Einsatz weiterer Antiepileptika einschließlich der neuesten Substanzen (wie z.B. Perampanel oder Brivaracetam), die Vagusstimulation und vor allem im Kindesalter die ketogene Diät und ihre Varianten in Betracht. 5 – 6% der Patienten mit pharmakoresistenten fokalen Anfällen werden durch die Vagusstimulation anfallsfrei, bei bis zu 70% der Patienten wird eine Anfallsreduktion um 50% oder mehr erreicht. Bei pharmakoresistenter Epilepsie im Kindesalter wird die Zahl der Patienten, die durch eine ketogene Diät eine Anfallsreduktion um mehr als 50% erreichen, mit 20 – 60% angegeben; 7 – 15% der Patienten sollen anfallsfrei werden.

Die Verfügbarkeit der neuesten, zugelassenen Antiepileptika wird allerdings seit Inkrafttreten des Arzneimittelmarktneuordnungsgesetzes (ANMOG) sehr erschwert, wenn diesen ein Zusatznutzen – wie bei Retigabin und Perampanel geschehen (und voraussichtlich beim Brivaracetam ebenso) – als nicht belegt abgesprochen wird. Davon betroffen sind insbesondere Menschen mit schwer therapierbaren Epilepsien, bei denen bisher verfügbare Antiepileptika nicht hinreichend wirksam waren, denn die klinische Erfahrung zeigt, dass in Einzelfällen auch diese Patienten von den neuesten Antiepileptika deutlich profitieren können.

Bei speziellen Ursachen der Schwerbehandelbarkeit, wie z.B. der zunehmend besser erforschten „Autoimmun-Epilepsie“ durch Antikörper gegen körpereigene neuronale Antigene wird eine Immuntherapie (Steroide, Immunglobuline, Plasmapherese u.a.) eingesetzt.

Weitere Behandlungsoptionen sind die rasch an Bedeutung gewinnende „Tiefe Hirnstimulation“ und in geeigneten Fällen auch neuropsychologische Behandlungsverfahren (Biofeedback, Selbstkontrolle).

Entscheidend im Umgang mit schwer behandelbaren Epilepsien sind spezielle epileptologische Kenntnisse. Die Vermittlung und Anwendung dieser speziellen Kenntnisse stellt eine wichtige Aufgabe der Schwerpunktpraxen für Epilepsie, der Epilepsie-Ambulanzen, der Epilepsie-Abteilungen und Epilepsie-Zentren dar.

Weiterführende Materialien

- Beck, H., Uebachs, M.: „Target“-Mechanismen der Pharmakoresistenz bei Epilepsiepatienten. *Z. Epileptol.* 23 (2010) 161-165
- Ebner, A.: Epilepsiechirurgie – Indikation, Methoden, Ergebnisse. *Z. Epileptol.* 23 (2010) 171-178
- Fröscher, W., Auner, M., Kirschbaum, J.: Behandlungsergebnisse bei pharmakoresistent erscheinenden Patienten. *Akt. Neurol.* 16 (1989) 1 – 8
- Iorio, R., Assenza, G., Tombini, M. et al.: The detection of neural autoantibodies in patients with antiepileptic-drug-resistant epilepsy predicts response to immunotherapy. *Europ. J. Neurol.* 22(2015) 70 - 78
- Janz, D.: Was ist eine schwere Epilepsie? *Nervenarzt* 60 (1989) 1-9 (ebenfalls: Sonderdruck der Stiftung Michael)
- Klepper, J., Leiendecker, B.: Ketogene Diät bei refraktärer Epilepsie im Kindesalter. *Monatsschr. Kinderheilkd.* 159 (2011) 739 - 744
- Kotchoubey, B., Strehl, U., Uhlmann, C. et al.: Modification of slow cortical potentials in patients with refractory epilepsy. A controlled outcome study. *Epilepsia* 42 (2001) 406 - 416
- Krämer, G.: Zur Neudefinition der pharmakoresistenten Epilepsie. *Akt. Neurol* 37 (2010) 369 - 371
- Kwan, P., Arzimanoglou, A., Berg, A.T. et al.: Definition of drug resistant epilepsy: consensus proposal by the ad hoc Task Force of the ILAE commission on therapeutic strategies. *Epilepsia* 51 (2010) 1069 - 1077 (Übersetzung von Krämer, G.: Definition der pharmakoresistenten Epilepsie: Konsensusvorschlag der ad hoc Task Force der ILAE-Kommission für therapeutische Strategien. *Akt. Neurol.* 37 (2010) 372 - 381)
- Kwan, P., Schachter, S.T., and Brodie, M.J.: Drug-resistant epilepsy. *N. Engl. J. Med.* 365 (2011) 919 – 926
- Löscher, W.: Mechanismen von Pharmakoresistenz: Die Bedeutung von Blut-Hirn-Schranke und Multidrug-Transportern. *Z. Epileptol.* 17 (2004) 147 - 148
- Löscher, W. and Schmidt, D.: Modern antiepileptic drug development has failed to deliver: Ways out of the current dilemma. *Epilepsia* 52 (2011) 657 - 678
- Neligan, A., Bell, G.S., Sander, J.W. et al.: How refractory is refractory epilepsy ? Patterns of relapse and remission in people with refractory epilepsy. *Epilepsy Res.* 96(2011) 225 - 230
- Pati, S., Alexopoulos, A.V.: Pharmakoresistente Epilepsie: From pathogenesis to current and emerging therapies. *Cleveland Clin. J. Med.* 77 (2010) 457 - 467
- Pohlmann-Eden, B.: Pharmakoresistenz. In: Fröscher, W., Vassella, F., Hufnagel, A. (Hrsg.): *Die Epilepsien*. Schattauer, Stuttgart - New York 2004, 511 - 523
- Potschka, H.: Transporterhypothese der Pharmakoresistenz von Epilepsien. *Z. Epileptol.* 23 (2010) 152 - 160
- Schmidt, D.: Efficacy of new antiepileptic drugs. *Epilepsy Curr.* 11 (2011) 9 - 11
- Schmidt, D. and Löscher, W.: Drug resistance in epilepsy: Putative neurologic and clinical mechanisms. *Epilepsia* 46 (2005) 858 - 877
- Schröder, M.: Pharmakoresistente Epilepsien. *Z. Epileptol.* 23 (2010) 146 - 151
- Schulze-Bonhage, A., Nikkah, G.: Tiefe Hirnstimulation. Neue Entwicklungen in der Epilepsiebehandlung. *Z. Epileptol.* 23 (2010) 179 – 184
- Steinhoff, B.J., Hamer, H., Trinka, E. et al. A multicenter survey of clinical experiences with perampal in real life in Germany and Austria. *Epilepsy Res.* 108 (2014) 986-988

Video

- Epilepsie leben – Epilepsie verstehen. Von M. Katzorke und V. Schöwerling, Prof. Dr. B. Schmitz und Prof. Dr. B. Steinhoff. DVD, hrsg. von der Deutschen Gesellschaft für Epileptologie e.V.

Dieses Informationsblatt enthält keine individuellen Behandlungshinweise. Besprechen Sie es gegebenenfalls mit Ihrem behandelnden Arzt.

Herausgeber: Deutsche Gesellschaft für Epileptologie