

Epilepsie-Liga
Seefeldstrasse 84
CH-8008 Zürich

Inhalt

Redaktionskommission

*Reinhard E. Ganz | Zürich
Martinus Hauf | Tschugg
Hennric Jokeit | Zürich
Christian M. Korff | Genève
Günter Krämer | Zürich (Vorsitz)
Oliver Maier | St. Gallen
Jan Novy | Lausanne
Fabienne Picard | Genève
Stephan Rüegg | Basel
Serge Vulliémoz | Genève
Fred Zubler | Bern*

Beirat

*Alexandre Datta | Basel
Thomas Grunwald | Zürich
Christian W. Hess | Bern
Anna Marie Hew-Winzeler | Zürich
Günter Krämer | Zürich
Theodor Landis | Genève
Malin Maeder | Lavigny
Klaus Meyer | Tschugg
Monika Raimondi | Lugano
Andrea O. Rossetti | Lausanne
Stephan Rüegg | Basel
Markus Schmutz | Basel
Margitta Seeck | Genève
Urs Sennhauser | Hettlingen
Franco Vassella | Bremgarten*

Editorial **167 - 169**

Kosten-Nutzen-Bewertung und Vergütung von Arzneimitteln: eine ethische Betrachtung
Peter Kleist **170 - 176**

The Promising Revolution of Participant-Led Research in Rare Neurological Diseases; Potential Benefits and Pitfalls
Jürg C. Streuli and Effy Vayena **177 - 182**

On Ethical Topics that Come up in Epilepsy Surgery
Christian Korff, Samia Hurst, Anne-Chantal Héritier Barras and Serge Vulliémoz **183 - 187**

Ethical Considerations Concerning the Inclusion of Women with Epilepsy in Pregnancy Registries
Corine Mouton Dorey **188 - 193**

Epilepsie-Liga-Mitteilungen **194 - 199**

Kongresskalender **200 - 201**



Schweizerische Liga gegen Epilepsie
Ligue Suisse contre l'Epilepsie
Lega Svizzera contro l'Epilessia
Swiss League Against Epilepsy

Allgemeines

Epileptologie veröffentlicht sowohl angeforderte als auch unaufgefordert eingereichte Manuskripte über alle Themen der Epileptologie. Es werden in der Regel nur bislang unveröffentlichte Arbeiten angenommen. Die Manuskripte oder wesentliche Teile daraus dürfen auch nicht gleichzeitig anderen Zeitschriften angeboten werden oder anderweitig bereits zur Publikation angenommen worden sein. Alle Manuskripte werden zweifach begutachtet. Von den Beiträgen werden keine Sonderdrucke erstellt, sie werden jedoch als pdf-Datei zusätzlich auf der Liga-Homepage (www.epi.ch) veröffentlicht und können von dort heruntergeladen werden.

Redaktionsanschrift

Unaufgefordert eingereichte Manuskripte (inkl. Briefe an die Herausgeber) sind zu richten an: Frau M. Becker, Redaktion Epileptologie, Schweizerische Liga gegen Epilepsie, Seefeldstr. 84, 8008 Zürich. Tel. 043 477 01 39, Fax 043 488 67 78, e-mail: becker@epi.ch.

Hinweise zur Manuskripterstellung

Manuskripte werden nur akzeptiert, wenn sie den folgenden Kriterien entsprechen. Nicht entsprechend abgefasste Manuskripte werden vor der Begutachtung zurückgesandt.

1. **Sprache:** Neben deutsch auch englisch und französisch möglich.
2. **Schreibweise (deutsch):** Als Schreibweise gilt die deutsche Form mit „z“ und „k“ (also z.B. Karzinom), lateinische Fachtermini behalten aber ihre Schreibweise (also z. B. Arteria carotis).
3. **Form:** Der gesamte Text, einschliesslich Literaturverzeichnis, Tabellen und Abbildungslegenden, ist folgendermassen zu formatieren:
 - DIN-A4-Papier, einseitig (1 1/2- oder 2-zeilig mit max. 30 Zeilen je Seite).
 - Literaturverweise werden gemäss der Reihenfolge, in der sie im Text vorkommen, arabisch nummeriert; im Text erscheinen die Verweiszahlen in eckigen Klammern.
 - Tabellen und Abbildungen haben eine jeweils fortlaufende arabische Nummerierung.
4. **Reihenfolge:** 1. Titelblatt (ggf. inkl. Danksagung, Förderung durch Hilfe anderer oder Drittmittelfinanzierung), 2. Zusammenfassung in Deutsch, Résumé in Französisch und Summary in Englisch sowie je drei bis fünf Schlüsselwörter, 3. Text, 4. Literatur, 5. Tabellen, 6. Abbildungslegenden und 7. Abbildungen:
- Das Titelblatt enthält den vollen Titel der Arbeit (deutsch und englisch), Namen und Titel der Autoren, die Kliniken bzw. Institutionen, an denen alle Autoren arbeiten, sowie die vollständige Adresse des federführenden Autors mit Telefon- und Faxnummer sowie e-mail.
- **Zusammenfassung, Résumé und englischer Ab-**

stract (mit Titel der Arbeit): Ohne Literaturzitate und Akronyme sowie unübliche Abkürzungen (je maximal 250 Wörter).

- **Text:** Dabei bei Originalarbeiten Gliederung in Einleitung, Methode (inkl. Untersuchungsmaterial, Patienten, Versuchstiere etc., ggf. auch Angabe über Einwilligung bzw. Einhaltung der Deklaration von Helsinki inkl. Votum einer Ethikkommission), Ergebnisse und Diskussion. Abkürzungen sind bei ihrem ersten Erscheinen im Text voll auszuschreiben.
- **Literaturverzeichnis:** Am Ende der Arbeit werden die Literaturstellen in der im Text zitierten Reihenfolge aufgeführt und nach untenstehendem Muster zitiert. Persönliche Mitteilungen, unveröffentlichte Befunde oder zur Publikation eingereichte Manuskripte werden nicht aufgenommen, sondern entsprechend im Text vermerkt. Zitierungen „im Druck“ bzw. „in press“ beziehen sich nur auf von einer Zeitschrift bereits angenommene Arbeiten (mit Angabe von Zeitschrift und – soweit bekannt – Band und Erscheinungsjahr. Das Zitieren von Arbeiten als „in Vorbereitung“ oder „in preparation“ ist nicht zulässig. Kongressmitteilungen können nur als zitierbare Abstracts oder Beitrag in Proceedings-Bänden berücksichtigt werden.
- **Tabellen:** Jede Tabelle steht auf einer neuen Seite und hat eine kurze erklärende Überschrift. Abkürzungen oder Zeichen sind in einer Fussnote zu erklären.
- **Abbildungslegenden:** Die Legende für jede Abbildung steht auf einer neuen Seite; alle Abkürzungen oder Zeichen sind darin zu erklären.
- **Abbildungen:** Strichzeichnungen, schattierte Zeichnungen oder Fotografien (SW oder Farbe).
- **Zitierweise:** Zeitschriftenartikel: Daoud AS, Batiha A, Abu-Ekteish F et al. Iron status: a possible risk factor for the first febrile seizure. Epilepsia 2002; 43: 740-743 (bei bis zu vier Autoren werden alle genannt; Abkürzungen der Zeitschriften nach der „List of Journals indexed in Index Medicus“); Bücher: Shorvon S. Status Epilepticus. Its Clinical Features and Treatment in Children and Adults. Cambridge: Cambridge University Press, 1994; Buchkapitel: Holthausen H, Tuxhorn I, Pieper T et al. Hemispherectomy in the treatment of neuronal migrational disorders. In: Kotagal P, Lüders HO (eds): The Epilepsies. Etiologies and Prevention. San Diego, London, Boston et al.: Academic Press, 1999: 93-102

Was ist an die Redaktion einzureichen?

Alle Manuskripte sind inklusive Abbildungen und Tabellen in dreifacher Ausführung einzureichen. Bevorzugt wird eine elektronische Manuskriteinreichung per e-mail (Textverarbeitung: MS Word), alternativ die Zusendung von drei Ausdrucken und einer CD (für Abb. und Tab. ist das verwendete Programm anzugeben).



Oswald Hasselmann

Liebe Kolleginnen und Kollegen

Im klinischen Alltag werden wir täglich konfrontiert mit Entscheidungssituationen, die neben fachmedizinischen und organisatorischen Belangen auch ethische Fragestellungen berühren. Besonders offensichtlich wird dies, wenn es um die Rechtfertigung einer medizinischen Intervention in einer infausten oder in einer risikoreichen Situation geht. In der Betreuung von Menschen mit einer Epilepsie können sich solche Situationen bereits dann ergeben, wenn abgewogen werden muss zwischen den Zielen, eine Anfallsfreiheit zu erreichen, und den möglichen Nebenwirkungen durch eine anfallsunterdrückende Medikation. In dieser Ausgabe der „Epileptologie“ werden Ihnen einige vertraute klinische Fragestellungen aus ethischer Perspektive vorgestellt. Kollegen (Epileptologen und Nicht-Epileptologen) haben ihre Lösungsansätze für ethische Dilemma-Situationen entwickelt. Die Autoren übernehmen in ihren Beiträgen die Rolle eines nicht immer zur Verfügung stehenden Ethikbeauftragten oder die eines klinischen Ethikkomitees ein und folgen hierbei den 2012 publizierten Empfehlungen der Schweizerischen Akademie für medizinische Wissenschaften (SAMW – Ethische Unterstützung in der Medizin). Ihr Ziel ist es, bei Wertekonflikten einen konstruktiven Beitrag für eine transparente und breit abgestützte Entscheidung zu liefern.

P. Kleist weist auf eine potentielle Diskriminierung von Patienten mit seltenen (Epilepsie)-Erkrankungen hin, die auftreten kann, wenn der erwartete „Zusatznutzen“ für neu eingeführte Therapieverfahren primär ökonomisch und nicht wissenschaftlich-therapeutisch definiert wird.

E. Vayena und J. Streuli beschreiben sowohl ethische als auch wissenschaftliche Chancen und Risiken, wenn Patienten auf Internetforen Daten über eigene Krankheitsverläufe unter z.T. nicht zugelassenen Therapieverfahren generieren und diese in selbstverwaltete Forschungsprojekte einbringen.

Die Kollegen der Epilepsiechirurgie aus dem Universitätsspital Genf (Korff et al.) diskutieren an Hand dreier Kasuistiken, welche ethischen Herausforderungen sich ergeben können, wenn die Respektierung der Patientenautonomie bei eingeschränkter Entscheidungskapazität konträr zur wohlmeinenden Einschätzung des medizinischen Personals steht.

C. Mouton Dorey legt überzeugend dar, welche wichtige Rolle Register für eine rationale Behandlung von Schwangeren mit einer Epilepsie unter der Berücksichtigung der gesunden Entwicklung des heranwachsenden Kindes haben. Bei Berücksichtigung der „Vulnerabilität“ von Mutter und Kind bleiben jedoch die bislang erhobenen Daten unvollständig. Sie sind vergleichbar den Daten des „off-label“-Einsatzes von Medikamenten und können demzufolge nur begrenzt als Beratungsgrundlage für weitere Schwangerschaften genutzt werden.

Sämtliche Beiträge berücksichtigen schwerpunkt-mässig eines der Prinzipien der biomedizinischen Ethik. Der Beitrag von P. Kleist kann auf dem Hintergrund von Gerechtigkeitsüberlegungen, die Stellungnahme von J. Streuli und E. Vayena und sowie Korff et al. als Beitrag zur Autonomiediskussion, die Erwägungen von C.M. Dorey als Berücksichtigung des Nicht-Schaden-Prinzips verstanden werden. Dem Leser bleibt es überlassen, sich aus den vorgestellten Ansätzen seine eigene ethische Meinung zu bilden.

Mein Dank geht an alle Autoren, dass sie die Herausforderung angenommen haben, sich in einem ihnen zum Teil fremden Gebiet kompetent zu Fragen der ethisch motivierten Betreuung von epilepsiekranken Menschen zu äussern.

A handwritten signature in blue ink, appearing to read "O. Hasselmann".

Dr. med. Oswald Hasselmann



Oswald Hasselmann

Dear Colleagues,

In everyday clinical practice we are confronted daily with decision-making situations, which besides specialist medical and organisational matters, also concern ethical questions. This becomes particularly apparent if the issue concerns the justification of a medical intervention in an unfavourable situation or in a high risk situation. In the care of people with epilepsy these types of situation may arise if consideration has to be given between the objectives of achieving freedom from seizures and the possible side-effects caused by medication to suppress seizures. In this edition of "Epileptologie" you are presented with some familiar clinical questions from an ethical perspective. Colleagues (epileptologists and non-epileptologists) have developed their approaches to finding solutions for ethical dilemma situations. In their articles the authors assume the role of an ethics representative, who is not always available, or that of a clinical ethics committee and in this connection follow the recommendations of the Swiss Academy for Medical Sciences (SAMS – Ethics support in medicine), published in 2012. In questions where there are conflicts of values it is their objective to make a constructive contribution to decision-making that is transparent and draws on a broad range of support.

P. Kleist shows a potential discrimination of patients with rare (epilepsy) illnesses, which may occur, if the expected "additional benefit" for newly introduced treatment methods is primarily defined in economic terms and not in scientific-therapeutic terms.

E. Vayena and J. Streuli describe both ethical as well as scientific chances and risks, if patients generate on internet forums data about the progress of their own illness with treatment methods, which in some cases are not authorised, and introduce these into self-ad-

ministered research projects.

Our colleagues in epilepsy surgery from the University Hospital of Geneva (Korff et al.) use three case histories as the basis for discussion of the ethical challenges that may result if respecting patient autonomy in the event of limited capacity for decision-making, runs contrary to the well-meaning assessments of the medical staff.

C. Mouton Dorey convincingly demonstrates the important role played by registers for a rational treatment of pregnant women with epilepsy, taking into account the healthy development of the growing child. However, taking into account the "vulnerability" of mother and child, the data recorded to date remains incomplete. It is comparable with data on off-label use and consequently can only be utilised to a limited extent as the basis of advice for further pregnancies.

All articles take as their main focus of consideration one of the principles of biomedical ethics. The article by P. Kleist may be understood on the basis of justice considerations, the comments of J. Streuli and E. Vayena and also Korff et al. may be understood as contributions to the autonomy debate and the reflections of C.M. Dorey may be understood as a consideration of the non-maleficence principle. It is left to the reader to form for himself his own ethical opinion from the approaches presented.

I would like to extend my thanks to all authors for having met the challenge of approaching an area, with which they are to some extent unfamiliar, and providing proficient comment on questions of ethically motivated care of people suffering from epilepsy.

A handwritten signature in blue ink, appearing to read "O. Hasselmann".

Dr. med. Oswald Hasselmann



Oswald Hasselmann

Chères et chers collègues,

Dans le quotidien clinique, nous sommes chaque jour confrontés à des décisions qui, outre les aspects médicaux et organisationnels auxquels elles se rapportent, soulèvent également des questions éthiques. C'est particulièrement flagrant lorsqu'il s'agit de justifier une intervention médicale dans des conditions défavorables ou risquées. Dans le cadre de la prise en charge de patients épileptiques, ce type de situation peut survenir dès lors que les objectifs de l'absence de crise doivent être mis en balance avec la réduction des possibles effets secondaires de la médication destinée à réprimer les crises. Cette édition d'"Epileptologie" vous présente des questions cliniques familiaires dans une perspective éthique. Des collègues (épileptologues ou non) ont mis au point des pistes de solutions à des dilemmes éthiques. Dans leurs articles, nos auteurs endoscent le rôle d'un responsable de l'éthique ou d'un comité d'éthique clinique, qui n'est pas toujours disponible dans la réalité, et suivent dans ce cadre les recommandations de l'Académie Suisse des Sciences Médicales (ASSM – Soutien éthique en médecine) publiées en 2012. Leur but est de contribuer, en cas de conflit de valeurs, à une qualité décisionnelle transparente et bénéficiant d'un vaste appui.

P. Kleist attire l'attention sur une discrimination des patients atteints d'affections (épileptiques) rares, qui peut survenir lorsque le critère d'un « bénéfice supplémentaire » des procédures thérapeutiques nouvellement introduites est prioritairement défini d'un point de vue économique plutôt que thérapeutique et scientifique.

E. Vayena et J. Streuli décrivent les opportunités et risques éthiques, mais aussi scientifiques, liés aux patients qui génèrent sur des forums Internet des données concernant l'évolution de leur propre maladie lors de procédures thérapeutiques parfois non autorisées et les intègrent à des projets de recherche qu'ils gèrent eux-mêmes.

Les collègues de la chirurgie de l'épilepsie des Hôpitaux Universitaires de Genève (Korff et al.) discutent sur la base de trois études de cas des défis éthiques qui peuvent apparaître lorsque le respect de l'autonomie du patient dont la capacité de décision est restreinte va à l'encontre de l'avis bien intentionné du personnel médical.

C. Mouton Dorey expose de manière convaincante le rôle important des registres pour un traitement rationnel des femmes enceintes épileptiques qui permette un développement sain de l'enfant en naître. Compte tenu de la « vulnérabilité » de la mère et de l'enfant, les données recueillies pour l'instant restent toutefois incomplètes. Elles sont comparables aux données d'une utilisation « off-label » et ne peuvent par conséquent être utilisées que de manière limitée en tant que base de conseil pour d'autres grossesses.

Tous les articles insistent en particulier sur l'un des principes de l'éthique biomédicale dans leurs considérations. L'article de P. Kleist peut être entendu comme une contribution à la réflexion sur l'équité, la prise de position de J. Streuli et E. Vayena ainsi que de Korff et al. participe à la discussion sur l'autonomie. Les considérations de C. M. Dorey peuvent être vues comme l'observation du principe de non-malfaisance. Au lecteur de se faire sa propre opinion éthique à partir des approches présentées.

J'adresse mes remerciements à tous les auteurs qui ont relevé le défi de s'exprimer avec compétence sur la prise en charge éthiquement motivée de personnes épileptiques – un domaine qui leur était parfois étranger.

Dr méd. Oswald Hasselmann

Peter Kleist

Kantonale Ethikkommission Zürich

Zusammenfassung

Eine praxistaugliche Ethik der gerechten Verteilung von Gesundheitsleistungen gewichtet die auf Menschenwürde beruhenden individuellen Rechte und Strategien zur Optimierung des gesamtgesellschaftlichen Nutzens. Begrenzte Ressourcen sind so effizient wie möglich einzusetzen. Die Nutzenmaximierung darf jedoch nicht dazu führen, dass legitime moralische Ansprüche des Einzelnen auf eine bedürfnisgerechte Versorgung ausgeklammert oder definierte Patienten diskriminiert werden.

Anhand von drei Aspekten und konkreten Beispielen aus dem Bereich der medikamentösen Therapie wird untersucht, ob diese Gewichtung bei Vergütungsentscheiden der solidarisch finanzierten Krankenversicherungssysteme in der Schweiz und in Deutschland tatsächlich in der Praxis umgesetzt wird: (1) im Zusammenhang mit der Bewertung des Arzneimittel-Zusatznutzens (mit einem Beispiel aus der Epilepsiebehandlung), (2) der Kosten-Nutzen-Bewertung sehr teurer Arzneimittel mit einem unbestritten hohen Nutzen (als Beispiel wurden die neuen Optionen für die Hepatitis C-Behandlung gewählt) und (3) der Kosten-Nutzen-Bewertung von Arzneimitteln ausserhalb ihrer zugelassenen Indikation(en).

In den konkreten Beispielen zeigt sich, dass die Rechte und Ansprüche bestimmter Patienten bzw. Patientengruppen auf eine angemessene, d.h. bedürfnisgerechte Gesundheitsversorgung nicht immer adäquat berücksichtigt werden. Leistungsbegrenzungen im solidarisch finanzierten Krankenversicherungssystem auf Grund von Kosten-Nutzen-Überlegungen lassen sich ethisch legitim jedoch nur so begründen, dass es angesichts limitierter Ressourcen ungerecht wäre, einem Patienten Anspruch auf eine bestimmte Leistung zuzugestehen – und nicht, weil eine bestimmte Leistung es nicht wert ist, finanziert zu werden.

Epileptologie 2015; 32: 170 – 176

Schlüsselwörter: Verteilungsgerechtigkeit, Bedürfnisgerechtigkeit, Nutzenmaximierung, Kosten-Nutzen-Bewertung, Menschenrechte

Analyse coûts-bénéfices et remboursement des médicaments : une réflexion éthique

Une éthique adaptée à la pratique de la juste répartition des prestations de santé évalue l'importance des droits et stratégies individuels fondés sur la dignité humaine et visant une optimisation des bénéfices pour la société tout entière. Les ressources limitées doivent être utilisées de manière aussi efficace que possible. La maximisation des bénéfices ne doit toutefois pas conduire à ignorer le droit moral légitime de l'individu à des soins conformes à ses besoins, ni à la discrimination de patients précis.

Sur la base de trois aspects et exemples concrets du domaine du traitement médicamenteux, on vérifie si cette évaluation de l'importance est mise en pratique dans le cadre des décisions de remboursement des systèmes d'assurance-maladie à financement solidaire en Suisse et en Allemagne: (1) en lien avec l'évaluation de l'utilité supplémentaire du médicament (avec un exemple tiré du traitement de l'épilepsie), (2) l'analyse coûts-bénéfices de médicaments très chers (les nouvelles options de traitement de l'hépatite C ont été prises comme exemple) et (3) l'analyse coûts-bénéfices de médicaments en dehors de leur(s) indication(s) autorisée(s).

Les exemples concrets montrent que les droits à des soins de santé appropriés, c.-à-d. conformes à leurs besoins, de certains patients ou groupes de patients ne sont pas toujours correctement pris en considération. Dans le système d'assurance-maladie à financement solidaire, les limitations des prestations liées à des considérations coûts-bénéfices ne peuvent légitimement être justifiées d'un point de vue éthique que parce qu'il serait injuste, du fait des ressources restreintes, d'accorder à un patient le droit à une prestation définie et non pas parce qu'une prestation définie ne mérite pas d'être financée.

Mots clés : Répartition équitable, égalité des besoins, maximisation des bénéfices, analyse coûts-bénéfices, droits de l'homme

Cost-Benefit Assessment and Reimbursement of Pharmaceuticals: an Ethical View

An applicable ethics for distributive justice has to weight individual rights that are based on human dignity and strategies to optimize utility for the society as a whole. Limited resources need to be used as efficiently as possible. Utility maximization, however, must not exclude legitimate moral entitlements of individuals with respect to needs-based medical services and must not discriminate certain patients.

By means of three aspects and concrete examples related to drug therapy it is assessed whether this prioritization is put into practice by reimbursement decisions of the social health insurance systems of Switzerland and Germany: (1) in the context of the evaluation of an additional benefit with an example of antiepileptic therapy; (2) in the context of the cost-benefit assessment of very expensive pharmaceuticals that provide an undoubtedly high benefit (with the example of new hepatitis C treatment options); and (3) in the context of the cost-benefit assessment of pharmaceuticals outside their approved indication(s).

Based on these examples it can be demonstrated that rights and entitlements of certain (groups of) patients regarding an adequate, i.e. a needs-based health care are not always reasonably considered. A restriction of medical services of the social health insurance system based on cost-benefit considerations can only be ethically justified by arguing that it is unjust to provide a defined service to a patient in view of limited resources – and not because a defined service is not worth being funded.

Keywords: Distributive justice, needs-based justice, utility maximization, cost-benefit assessment, human rights

Ökonomie und Ethik

Kostenintensiven Innovationen und steigenden Anforderungen an die medizinische Versorgung aufgrund der demographischen Entwicklung stehen begrenzte finanzielle Ressourcen gegenüber. Sowohl die Gesundheitsökonomie als auch die Ethik versuchen, Antworten auf die Frage zu geben, wie die vorhandenen Mittel gerecht zu verteilen sind. Im Zentrum ökonomischer Überlegungen steht die Nutzenmaximierung von knappen Gütern im Gesundheitswesen. Ethische Betrachtungen ergeben dagegen kein einheitliches Bild, weil sie in hohem Masse von der jeweils zu Grunde liegenden normativen Theorie und der entsprechenden Begründung von Moral abhängig sind.

Für den anglikanisch geprägten Utilitarismus ist eine moralische Handlung diejenige, die mit den besten Folgen, das heißt dem größten Gesamtnutzen für alle Betroffenen, verbunden ist. Der Effekt in Bezug auf das einzelne Individuum ist dabei ohne Bedeutung. Die

Nähe des Utilitarismus zur Ökonomie ist nicht zu übersehen, da sich beide Ansätze an der Optimierung des Nutzens für das Kollektiv orientieren. Dem gegenüber steht eine durch Kant geprägte Ethik, die die Würde des einzelnen Menschen und, davon abgeleitet, seine individuellen Rechte und legitimen Ansprüche in den Mittelpunkt rückt – in unserem Kontext auf eine angemessene Gesundheitsversorgung. Alle Menschen sind gleich zu behandeln – mit einer kantischen Sichtweise wäre es nicht vereinbar, einem Patienten, dem ein absoluter, nicht aufrechenbarer Wert zukommt, eine medizinisch sinnvolle Massnahme aus Kostengründen vorzuenthalten.

Priorisierung und Gewichtung in einer realitätsnahen Ethik

Unsere westlichen Gesundheitssysteme befinden sich in diesem Spannungsfeld von Individualrecht und Kollektivinteresse. Die beiden genannten Ethik-Theorien sind in ihrer Reinform wenig hilfreich, um diesen Spannungen zufriedenstellend entgegen zu treten; der Utilitarismus widerspricht in vielen Punkten unserem moralischen Empfinden, und die durch Kant geprägte Ethik erscheint uns wie eine Idealvorstellung, die sich in der Realität nicht umsetzen lässt. Eine realitätsnahe und praxistaugliche Ethik der gerechten Verteilung von Gesundheitsleistungen muss sowohl die Achtung der Menschenwürde als auch die Optimierung des gesamtgesellschaftlichen Nutzens berücksichtigen, wobei die Herausforderung in der richtigen Priorisierung und Gewichtung besteht. Zwar sind Leistungsbegrenzungen (Rationierungen) wegen beschränkter finanzieller Ressourcen bereits Wirklichkeit – und letztlich auch ohne Alternative; die Frage ist also nicht, ob eine Rationierung gerechtfertigt ist, sondern wie eine gerechte Verteilung begrenzter Mittel erfolgen soll, d.h. welche inhaltlichen Verteilungskriterien anzuwenden sind [1]. Zu diesen Kriterien gehören auch das Solidaritätsprinzip sowie die Bewertungen des Nutzens und der Kosteneffektivität von medizinischen Massnahmen, die faktisch zu Unterschieden bei der Zuteilung beschränkter Ressourcen führen können [2]. Die absolute Gleichbehandlung aller kann und wird es nicht geben. Strategien zur Nutzenmaximierung dürfen jedoch die Würde des Einzelnen nicht verletzen, die individuelle Bedürftigkeit und Behandlungsdringlichkeit ausklammern oder gar systematisch zu Diskriminierungen führen [3]. Eine alleinige Orientierung am Ziel der Nutzenmaximierung würde zwangsläufig solche Patienten von der Versorgung ausschliessen, für die nur Massnahmen mit einem schlechten Kosten-Nutzen-Verhältnis zur Verfügung stehen.

Ein weitgehender ethischer Konsens besteht heutzutage darin, denjenigen Patienten erste Priorität einzuräumen, die in Bezug auf Behandlungsdringlichkeit und Erkrankungsschweregrad am meisten auf medi-

zinische Hilfe angewiesen sind (Bedürfnisprinzip); der erwartete Nutzen einer Behandlung sowie das Verhältnis von Nutzen und Kosten sind in Bezug auf Leistungsbegrenzungen bei knappen Ressourcen nachrangig zu berücksichtigen [4, 5]. Dieser Prioritätensetzung folgt beispielsweise die Zentrale Ethikkommission der deutschen Bundesärztekammer in ihrer Stellungnahme mit einem Stufenmodell, in dem Lebensschutz und Schutz vor schwerem Leid und Schmerzen (Stufe 1) und der Schutz vor dem Ausfall oder der Beeinträchtigung wesentlicher Organe und Körperfunktionen (Stufe 2) ganz oben stehen [6]. Die Kommission lehnt Schwellenwerte der Kosteneffektivität ab um zu verhindern, dass ab einem bestimmten Schwellenwert die Kosteneffektivität das alleinige Verteilungskriterium wäre; dennoch steigt ihrer Ansicht nach die ethische Begründungslast für eine medizinische Massnahme bei einem zunehmend ungünstigen Kosten-Nutzen-Verhältnis an [6]. Einem Gewichtungsmodell folgend könnte eine Massnahme – trotz schlechtem Kosten-Nutzen-Verhältnis – bei einer schweren Erkrankung und/oder grossem Nutzen dennoch Priorität geniessen.

Neben inhaltlichen Verteilungskriterien gilt es, formalen Kriterien der Prioritätensetzung als Grundlage für die Nachvollziehbarkeit von Entscheidungen und einer fairen Mittelverteilung zu genügen. In erster Linie sind hier die folgenden Kriterien zu nennen: Transparenz im Sinne von klar erkennbaren Kriterien, Konsistenz zur Ermöglichung gleicher Entscheidungen in vergleichbaren Situationen und Legitimität durch Entscheidungen legitimierter Institutionen [5, 6].

Eine ethische Betrachtung der praktischen Umsetzung

Der Nutzen einer medizinischen Massnahme ist ein unklarer Begriff. Er beinhaltet nicht nur objektiv messbare Variablen und ihre angemessene Auswahl, sondern auch die subjektive Wahrnehmung des Erfolgs einer Behandlung. Entsprechend schwierig ist bereits die Bestimmung des Nutzens, was sich in Verfahren überträgt, den Nutzen einer Massnahme zu ihren Kosten in Beziehung zu setzen. Kosten-Nutzen-Bewertungen weisen daher inhärente Probleme auf. In diesem Beitrag soll es jedoch nicht darum gehen, generell die ethische Dimension von unterschiedlichen Kosten-Wirksamkeits- bzw. Kosten-Nutzwert-Analysen zu beleuchten oder gar verschiedene Gesundheitssysteme miteinander zu vergleichen.

Vielmehr geht dieser Beitrag der Frage nach, inwie weit die im vorherigen Abschnitt dargelegten ethischen Überlegungen praktisch in den solidarisch finanzierten Krankenversicherungssystemen in der Schweiz und in Deutschland bei Entscheidungen über die Kostenübernahme von Leistungen umgesetzt werden. Werden die auf Menschenwürde beruhenden individuellen Rechte und legitimen Versorgungsansprüche sowie das Kol-

lektivinteresse an einer Nutzenoptimierung in ethisch gerechtfertigter Weise gewichtet? Wird man den formalen Verteilungskriterien gerecht? Um aufzuzeigen, wo aus ethischer Perspektive theoretische und tatsächliche, korrekturbedürftige Probleme bei Vergütungentscheiden im Zusammenhang mit Kosten-Nutzen-Überlegungen vorhanden sind, wurden drei Aspekte aus dem Bereich der Arzneimitteltherapie ausgewählt: (1) die Ermittlung des Zusatznutzens eines Arzneimittels, (2) die Kosten-Nutzen-Bewertung sehr teurer Arzneimittel mit einem unbestritten hohen Nutzen, (3) die Kosten-Nutzen-Bewertung von Arzneimitteln ausserhalb ihrer zugelassenen Indikation(en).

Die Ermittlung des Zusatznutzens eines Arzneimittels

In Deutschland wird die Nutzenbeurteilung einer medizinischen Massnahme vom Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWIG)¹ vorgenommen. Dabei erfolgt die Beurteilung indikationspezifisch und stets im Hinblick auf den Zusatznutzen im Vergleich zu einer als zweckmäßig angesehenen Vergleichstherapie. Die Beurteilung des IQWIG dient dem Gemeinsamen Bundesausschuss² als Entscheidungsgrundlage hinsichtlich des Ausmasses der Kostenerstattung durch die gesetzliche Krankenversicherung. Mit der Ermittlung des Zusatznutzens soll verhindert werden, dass neue Arzneimittel ohne Mehrwert (Scheininnovationen) teurer sind als die bereits verfügbaren. Auch in der Schweiz werden Stimmen laut, die die Überprüfung eines Zusatznutzens im eigenen Land fordern [7, 8].

Gemäss einer Arbeit aus dem Jahr 2012 geht aus Zulassungsstudien nur in Ausnahmefällen eindeutig hervor, dass ein neu zugelassenes Arzneimittel einen höheren therapeutischen Nutzen aufweist als vorhandene Alternativen [9]. Die Kostenerstattung neuer Arzneimittel mit dem Nachweis eines Zusatznutzens zu verbinden, übt Druck auf die forschenden pharmazeutischen Unternehmen aus, bereits während der Arzneimittelentwicklung Informationen zum therapeutischen Stellenwert zu generieren. Ergibt sich aus der Nutzenbewertung des IQWIG kein Zusatznutzen, wird das betreffende Arzneimittel in eine Festbetragsgruppe eingeordnet.

¹ Das Institut ist fachlich unabhängig und nimmt zu Fragen der Qualität und Wirtschaftlichkeit der im Rahmen der Gesetzlichen Krankenversicherung erbrachten Leistungen Stellung.

² Der Gemeinsame Bundesausschuss wurde als juristische Person des öffentlichen Rechts errichtet und besteht aus den Verbänden der Krankenkassen (als Vertretung der Sozialversicherung) und denen der Vertragsärzte, -zahnärzte, -psychotherapeuten und Krankenhäuser (als Vertretung der Leistungserbringer).

Die alleinige Fokussierung auf den Zusatznutzen ist jedoch insofern problematisch, als sie Patienten in solchen Therapiegebieten nicht gerecht wird, bei denen es primär nicht um den höheren Nutzen gegenüber einer Vergleichstherapie, sondern um die Erweiterung von therapeutischen Optionen geht. Ein repräsentatives Beispiel hierfür ist die Therapie-refraktäre Epilepsie, von der ca. 30 % der anfallskranken Menschen betroffen sind, und bei denen keine der verfügbaren Behandlungsmöglichkeiten zu Anfallsfreiheit oder zu einer deutlichen Reduktion der Anfallshäufigkeit führt. Im Jahr 2012 versagte das IQWIG – und in der Folge der Gemeinsame Bundesausschuss – jedoch zwei neu zugelassenen Antiepileptika zur Zusatztherapie bei fokalen Anfällen, Retigabim (Trobolt®) und Perampanel (Fycompa®), die Aussstellung eines Zusatznutzens gegenüber einer zweckmässigen Vergleichstherapie [10] – obwohl Studien gezeigt haben, dass bei einem signifikanten Anteil der bisher Therapie-refraktären Patienten ein Behandlungserfolg erzielt werden konnte. Als Konsequenz der niedrigen Vergütung haben die Hersteller den Vertrieb der beiden Präparate eingestellt.

Die Beschränkung auf eine einzelne Vergleichstherapie wird allerdings der spezifischen Therapiesituation nicht gerecht. Aus Sicht der Fachgesellschaften kann sich der Zusatznutzen nur über eine sequentielle Betrachtung definieren lassen, d.h. über die Verbesserung einer zuvor unzureichenden Anfallskontrolle [11, 12]. Die Behandlung der Therapie-refraktären Epilepsie ist nicht das einzige Beispiel; ähnliche Situationen kennt man aus der klinischen Onkologie, bei denen es ebenfalls nicht darum geht, ein bisheriges Arzneimittel durch ein neues zu ersetzen, sondern in erster Linie die begrenzten therapeutischen Möglichkeiten zu erweitern.

Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass sich die Forderung eines Zusatznutzens positiv auf das Kosten-Nutzen-Verhältnis von Arzneimitteln in vielen Indikationsbereichen auswirkt, die enge Definition des Zusatznutzens jedoch Innovations-hemmend ist und bestimmte Patientengruppen vom therapeutischen Fortschritt ausschliesst. In den zuvor genannten Indikationsgebieten handelt es sich um Patienten in lebensbedrohenden Zuständen bzw. mit massiven Einschränkungen ihrer Lebensqualität. Berechtigten moralischen Ansprüchen dieser Patienten auf eine Optimierung ihrer Behandlung wird das heutige System nicht gerecht. Im Sinne einer gerechten Verteilung von Gesundheitsleistungen ist die Definition eines Zusatznutzens auszuweiten.

Kosten-Nutzenbewertung sehr teurer Arzneimittel mit einem unbestritten hohen Nutzen

In der Schweiz muss ein kassenpflichtiges Arzneimittel die so genannten WZW-Kriterien erfüllen, d.h. es muss wirksam, zweckmässig und wirtschaftlich sein. Die Überprüfung der Kriterien erfolgt durch die Eidgenössische Arzneimittelkommission (EAK)³, die Entscheidung über die Vergütung (und die entsprechende Aufnahme in die Spezialitätenliste) trifft das Bundesamt für Gesundheit (BAG). Eine systematische Kosten-Nutzenbewertung im Sinne eines Health Technology Assessments nehmen die EAK bzw. das BAG nicht vor, dennoch werden durch die Beurteilung der Kriterien der Zweckmässigkeit und der Wirtschaftlichkeit indirekt Kosten-Nutzen-Evaluationen vorgenommen.

Mit der Beurteilung neuer Therapien einer Hepatitis C-Infektion wurde das System an eine Grenze geführt. Über Jahrzehnte war die Hepatitis C nur in der Hälfte der Fälle heilbar, bei einem Teil der Erkrankten kam es langfristig zum Auftreten einer Leberzirrhose, eines Leberkarzinoms und Tod durch Leberversagen. Neue antivirale Wirkstoffe aus der Gruppe der NS5A- und NS5B-Inhibitoren haben in den vergangenen Jahren jedoch zu einem Quantensprung in der Therapie geführt; plötzlich waren unter Verkürzung der Therapiedauer und mit wesentlich besserer Verträglichkeit Heilungsraten von 80 - 90 % erreichbar – das allerdings zu exorbitant hohen Kosten.

Das BAG nahm das Präparat Sovaldi® (Sofosbuvir) im August 2014 in die Spezialitätenliste auf – da Preisverhandlungen mit dem Hersteller scheiterten, zu einem Preis von fast 60'000 Schweizer Franken für eine 12-wöchige Behandlung, ohne Berücksichtigung der Kosten für Kombinationspräparate und einer unter Umständen notwendigen Ausdehnung der Behandlungsdauer. Bei geschätzten 80'000 Infizierten in der Schweiz wäre das Gesundheitssystem mit über vier Milliarden Schweizer Franken zusätzlich belastet worden, hätte man nicht einer Therapieausweitung durch eine Beschränkung der Vergütung auf Patienten mit einem niedrigen Leberfibrosegrad entgegen gewirkt. Mit anderen Worten: die Vergütung erfolgte nur bei den Patienten mit Fibrosegrad 3 und 4, die bereits einen fortgeschrittenen, irreversiblen Leberschaden aufwiesen [13]. In gleicher Weise wurden im Februar 2015 zwei weitere Hepatitis C-Kombinationspräparate in die Spezialitätenliste aufgenommen.

Hinsichtlich der Folgekosten und der Belastung des Gesundheitssystems sind die Entscheide des BAG

³ Der EAK, die aus Vertretern der Fakultäten für Medizin und Pharmazie, der Ärzte- und Apothekerschaft, der Spitäler, des Schweizerischen Heilmittelinstituts Swissmedic, der Kantone, der Krankenversicherer, der pharmazeutischen Industrie und der Versicherten besteht, kommt eine beratende Funktion zuhanden des BAG zu. Ihre Beurteilungen haben einen rein empfehlenden Charakter.

plausibel. Sehr hohe Kosten können ungerecht werden, wenn sie zu einer Einschränkung der Versorgung anderer Patienten führen. Der Staat darf sich auch nicht erpressbar machen. Aus einer ethischen Perspektive, die das Bedürfnis und den moralischen Anspruch der Betroffenen zu Grunde legt, ist dieses Vorgehen jedoch kritikwürdig. Zwar erhalten Patienten mit dringlicherer Behandlungsindikation die Kosten erstattet – nicht jedoch die Patienten, die sogar besser auf die Therapie ansprechen, und bei denen Aussicht auf eine Heilung ohne Folgeschäden besteht, die also sogar am meisten von der Therapie profitieren würden. Ihnen wird aus Kostengründen der Nutzen einer Therapie vorenthalten, auf die sie bereits seit Jahren gewartet haben – und nun doch nicht erhalten, weil das Ausmass der Leberschädigung nicht gross genug ist [14]. Werden bestimmte, in diesem Fall unbestritten nützliche Leistungen als nicht wert erachtet, finanziert zu werden, kann das auch so ausgelegt werden, dass in der Gesellschaft kein hinreichender Wert auf die Gesundheit bzw. das Überleben der Betroffenen gelegt wird (vgl. [15]). Einer Behörde, die über die Finanzierung entscheidet, kommt jedoch nicht die Aufgabe zu, den Wert des Gesundheitszustands bestimmter Patientengruppen aus gesellschaftlicher Sicht zu bewerten [15].

Hinzu kommt, dass den BAG-Entscheiden rein ökonomische Gesichtspunkte und eine einseitige Auslegung des Begriffs Wirtschaftlichkeit zu Grunde liegen. Im Fokus stehen ausschliesslich der Preis bzw. die Kosten, die auf das Gesundheitssystem zukommen; der Nutzen-Aspekt wurde dagegen gar nicht im Sinne einer differenzierten Kosten-Nutzen-Abwägung einbezogen. Seit Anfang 2015 liegen beispielsweise Daten zur Senkung der Sterblichkeit und Kosteneffektivität einer frühzeitigen Hepatitis C-Behandlung vor [16].

Auf der Basis von Preis-Nachverhandlungen mit verschiedenen pharmazeutischen Unternehmen wurde durch das BAG ab dem 01. August 2015 die Vergütung verschiedener Hepatitis C-Arzneimittel auf den Fibrosegrad 2 ausgedehnt. Mit der Ausdehnung der Behandlung bei gleichzeitiger Senkung des Preises, d.h. der individuellen Therapiekosten, hat das BAG den richtigen Weg eingeschlagen. Adäquate Allokationsentscheide und eine möglichst gerechte Verteilung von Leistungen sollten jedoch zukünftig nicht allein vom (ungewissen) Ausgang von Verhandlungen mit den Herstellern abhängig gemacht werden. Auch in der Schweiz sind eine systematischere Nutzenbewertung von Arzneimitteln sowie, um ungerechtfertigte Ausgrenzungen zu vermeiden, klare inhaltliche und formale Kriterien der Prioritätensetzung notwendig.

Kosten-Nutzen-Bewertung von Arzneimitteln ausserhalb ihrer zugelassenen Indikation(en)

Der Myozyme®-Entscheid des Schweizerischen Bundesgerichts⁴ vom 23. November 2010 [17] löste nicht nur ein breites Echo in den Medien und der Fachwelt aus, sondern hatte auch vielfältige praktische Konsequenzen. So führte der in der ausführlichen Urteilsbegründung diskutierte Finanzierungsschwellenwert von 100'000 Schweizer Franken – abgekoppelt vom Nutzen einer Behandlung – zu einer erheblichen Rechtsunsicherheit, insbesondere im Bereich der seltenen Erkrankungen und Off Label-Behandlungen; etliche Krankenversicherer zogen nach der Urteilsveröffentlichung Kostengutsprachen auch für andere Präparate zurück.

Mit der Aufnahme von Myozyme® in die Spezialitätenliste nur ein Jahr nach dem Gerichtsurteil, wenn auch mit nachvollziehbaren Einschränkungen, hat der Gesetzgeber ein klares Zeichen in eine andere Richtung gesetzt. Bis heute wurde auch keine Maximalgrenze für Gesundheitsleistungen in der Schweiz in Erwägung gezogen oder gar eingeführt; eine solche fixe Grenze wäre – wie einleitend bereits zum Ausdruck gebracht – ethisch auch nicht vertretbar, da Patienten, die nur mit sehr teuren Massnahmen behandelbar sind, systematisch benachteiligt würden [18]. Der Gerichtsentscheid war dagegen ein wesentlicher Anstoss zu konkreten Massnahmen, um die Situation von Patienten mit seltenen Erkrankungen zu verbessern – letztlich einmündend im „Nationalen Konzept Seltene Erkrankungen“, das vom BAG im September 2014 veröffentlicht wurde.

Die unmittelbare politische Auswirkung des Bundesgerichturteils bestand in der Einfügung der Artikel 71a und 71b in die Krankenversicherungsverordnung (KVV), die bereits im März 2011 in Kraft traten und die Vergütung von Arzneimitteln ausserhalb der zugelassenen Indikation oder der Limitation (Spezialitätenliste) regeln sollten. Die wesentlichen inhaltlichen Anforderungen für die Kostenübernahme einer solchen Arzneimittelbehandlung durch die obligatorische Krankenversicherung sind: a) eine tödlich verlaufende Erkrankung oder schwere und chronische gesundheitliche Beeinträchtigung; b) die fehlende therapeutische Alternative; c) die Erwartung eines grossen therapeutischen Nutzens; d) ein angemessenes Verhältnis von Kosten und therapeutischem Nutzen. Die prozeduralen Anforderungen bestehen in a) der vorgängigen Konsultation des Vertrauensarztes; b) der Kostengutsprache des Ver-

⁴ Im Fall einer Patientin mit der adulten Form des Morbus Pompe entschied das Bundesgericht, dass die Krankenkasse nicht verpflichtet sei, die Kosten von mehreren 100'000 Schweizer Franken für das Präparat Myozyme® zu übernehmen. Begründet wurde dieser Entscheid in erster Linie mit dem Fehlen eines hohen therapeutischen Nutzens und unangemessen hohen Kosten von Myozyme®, das zu diesem Zeitpunkt (noch) nicht in der Spezialitätenliste aufgenommen war.

sicherers, welcher c) die Höhe der Vergütung festlegt, wobei der Preis gemäss Spezialitätenliste der Höchstpreis ist.

Das Positive an dieser Regelung ist, dass die Vergütung von Off Label-Behandlungen erstmals auf der Stufe des Gesetzes geregelt wurde. Die Verordnung beinhaltet zudem Spielraum für die verschiedenen Akteure (Behandelnde Ärzte, Krankenversicherer, Vertrauensärzte, pharmazeutische Industrie), um im Sinne eines gut schweizerischen Kompromisses eine Konkretisierung auf Detailebene vorzunehmen. Im Bericht einer vom BAG in Auftrag gegebenen Evaluation der Umsetzung beider KVV-Artikel wird die Schlussfolgerung gezogen, dass „sich die prozessualen Voraussetzungen für einen rechtsgleichen Zugang zu wirksamen Off-Label-Therapien verbessert haben“ [19]. Diese Aussage kann jedoch nicht unwidersprochen bleiben, und aus ethischer Perspektive sind diverse kritische Anmerkungen zu machen.

Erstens ist die Betrachtungsebene zu tief angesetzt, da Kosten-Nutzwert-Analysen auf das Niveau einer einzelnen Erkrankung und eines individuellen Patienten herunter gebrochen werden. Es geht aber nicht nur um wenige Einzelfälle, sondern um Verteilungsgerechtigkeit mit einer gesellschaftspolitischen Dimension [20]; entsprechend hatte ja auch das Bundesgericht für seine erweiterte Begründung des Myozyme®-Urteils eine Betrachtung auf aggregiertem Niveau vorgenommen. Die heutige Regelung wird den Herausforderungen einer gerechten Verteilung daher schon prinzipiell nicht gerecht. Zweitens sind KVV Art. 71a und 71b mit vielen formalen Unzulänglichkeiten verbunden: so bestehen bereits bei den Begriffen eines „grossen Nutzens“ und eines „angemessenen Kosten-Nutzenverhältnisses“ grosse Interpretationsspielräume, die Willkürentscheidungen ermöglichen. Wie der Nutzen bestimmt wird, und wer ihn bestimmt, ist nicht festgelegt. Entscheidungen werden in Bezug auf konkrete Patienten, d.h. bekannte Schicksale getroffen, was ein zusätzliches subjektives Moment einbringt. Ist der Versicherer zur Übernahme nur eines Anteils der Kosten bereit, hängt es von der Einstellung des jeweiligen pharmazeutischen Unternehmens ab, ob die Finanzierungslücke geschlossen wird oder nicht.

Die genannten Unwägbarkeiten verhindern einen gerechten Zugang zu Arzneimitteln, da – in Abhängigkeit von der Nutzeneinschätzung, des Mitleidfaktors, der Kulanz des Versicherers und der Politik des Pharmaunternehmens – eine potenziell nützliche Behandlung in dem einen Fall erstattet und in einem vergleichbaren anderen Fall vorenthalten wird. Eine im Jahr 2014 veröffentlichte Studie belegt die entstehenden Ungerechtigkeiten anhand von konkreten Fallbeispielen im Bereich der onkologischen Therapie [21], in der der Anteil von Off Label-Behandlungen besonders hoch ist. Die zu Beginn des Beitrags aufgeführten formalen Kriterien der Verteilung und Prioritätensetzung können somit nicht als erfüllt betrachtet werden, da die Prozes-

se intransparent und die Entscheidungen inkonsistent sind. Zudem ist die Legitimitätsfrage hinsichtlich der Nutzenbewertung unzureichend beantwortet. Eine aus Sicht des Autors notwendige Revision des KVV-Artikels sollte zumindest die formalen Unzulänglichkeiten adressieren und somit für mehr Rechtssicherheit und bessere Zugangsgerechtigkeit sorgen.

Schlussbemerkungen

Die drei vorherigen Beispiele zeigen auf, dass in der Praxis, d.h. im Rahmen von Vergütungsentscheiden, legitime Rechte und Ansprüche bestimmter Patienten bzw. Patientengruppen auf eine angemessene Gesundheitsversorgung nicht immer adäquat berücksichtigt werden. Die Benachteiligung oder gar Ausgrenzung von Patienten widerspricht nicht nur den auf Würde beruhenden ethischen Prinzipien, sondern gerät auch mit dem in der Bundesverfassung verankerten Grundsatz der Rechtsgleichheit (Art. 8 BV) und dem Grundrecht der Menschenwürde (Art. 7 BV) in Konflikt. Ausschliesslich auf Kosten-Nutzen-Aspekte zurückgreifende Allokationsverfahren adressieren die Herausforderung einer gerechten Verteilung von Leistungen nur unzureichend. Gerechtigkeit ist erst dann verwirklicht, wenn jeder das erhält, worauf er auf Grund seines sozialen Status als Mitglied der Gesellschaft einen gültigen Anspruch hat. Gleichbehandlung muss dabei nicht bedeuten, dass alle gleich viel zugeteilt bekommen (distributive Gleichheit auf Basis eines egalitaristischen Gerechtigkeitsansatzes), sondern dass sie das Notwendige zugeteilt bekommen, worauf sie einen Anspruch haben (non-egalitaristischer Gerechtigkeitsansatz). Indem grundlegende Bedürfnisse für die Erzielung oder den Erhalt von Gesundheit befriedigt werden, soll jeder die Möglichkeit zu einem guten und gelungenen Leben erhalten [22]. Ein solcher Betrachtungsansatz geht über das reine Diskriminierungsverbot hinaus.

Dass heutzutage nicht alles Wünschenswerte finanziert werden kann, liegt auf der Hand und ist aus ethischer Sicht nicht unvertretbar. Im Gegenteil, es ist sogar moralisch geboten, begrenzte Ressourcen so effizient wie möglich einzusetzen. Leistungsbegrenzungen in den solidarisch finanzierten Krankenversicherungssystemen auf Grund von Kosten-Nutzen-Überlegungen lassen sich jedoch nur so in ethisch legitimer Weise begründen, dass es angesichts limitierter Ressourcen ungerecht wäre, einem Kranken Anspruch auf eine bestimmte Leistung zuzugestehen – und nicht, weil eine bestimmte Leistung es nicht wert ist, finanziert zu werden [15]. Daher bedürfen gesundheits- bzw. pharmaökonomische Bewertungen grundsätzlich einer ethischen Reflexion und gegebenenfalls einer Korrektur, um Verteilungsgerechtigkeit zu erzielen und eine Verletzung individueller Grundrechte zu vermeiden [23].

Interessenkonflikt

Der Autor war viele Jahre in der pharmazeutischen Industrie tätig und von 2007 bis September 2015 Medizinischer Direktor der GlaxoSmithKline AG, der Zulassungsinhaberin von Trobalt®(Retigabine). Interessensüberschneidungen bestehen aus der Perspektive des Autors nicht, dennoch ist ein anhaltender Wahrnehmungsbias nicht auszuschliessen. Der folgende Beitrag entstand vor Aufnahme der aktuellen beruflichen Tätigkeit und spiegelt ausschliesslich die persönliche Sichtweise des Autors wider.

Referenzen

1. Marckmann G. Kann Rationierung im Gesundheitswesen ethisch vertretbar sein? *GGW 2010; 10: 8-15*
2. Zimmermann-Acklin M. Gerechte Leistungsbeschränkungen? Ethische Überlegungen zur Kosten-Nutzen-Bewertung in der Medizin. *Bioethica Forum 2013; 6: 75-77*
3. Zimmermann-Acklin M. Nutzenmaximierung – ein notwendiges, aber nicht hinreichendes Prinzip. *Schweiz Ärztezeitung 2011; 92: 1342-1344*
4. Ham C. Priority setting in health care: learning from international experience. *Health Policy 1997; 42: 49-66*
5. Marckmann G. Gesundheit und Gerechtigkeit. *Bundesgesundheitsbl – Gesundheitsforsch – Gesundheitsschutz 2008; 51: 887-894*
6. Zentrale Kommission zur Wahrung ethischer Grundsätze in der Medizin und ihren Grenzgebieten (Zentrale Ethikkommission) bei der Bundesärztekammer. Priorisierung medizinischer Leistungen im System der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV). *Deutsch Ärzteblatt 2007; 104: A2750-2754*
7. Kritik an Zulassungspraxis für Medikamente. *Basler Zeitung vom 28.03.2014.* <http://bazonline.ch/schweiz/standard/Kritik-an-Zulassungspraxis-fuer-Medikamente/story/18834059>
8. Interpellation 15.3191: 60 Prozent der neuen Arzneimittel ohne Zusatznutzen, aber zu höheren Preisen? Eingereicht von Nationalrätin Bea Heim am 18.03.2015. www.parlament.ch/d/suche/seiten/geschaefte.aspx?gesch_id=20153191
9. Ujeyl M, Schlegel C, Walter S, Gundert-Remy U. Neue Arzneimittel: Verfügbarkeit von Daten zum therapeutischen Stellenwert bei Markteinführung. *Deutsch Ärzteblatt Int 2012; 109: 117-123*
10. IQWIG. Kurzfassungen der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V zu Retigabine und Perampanel vom 10.02.2012 bzw. 13.12.2012. www.iqwig.de/download/A11-28_Retigabine_Kurzfassung_Nutzenbewertung_35a_SGB_V.pdf sowie www.iqwig.de/download/A12-12_Perampanel_Kurzfassung_Nutzenbewertung_35a_SGB_V.pdf
11. Gemeinsame Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Epileptologie e. V. (DGfE) und der Deutschen Gesellschaft für Neurologie (DGN). Epilepsie: Neues Medikament mit innovativem Wirkmechanismus (Retigabine) ohne „Zusatznutzen“ eingestuft; 04. Juni 2012. www.dgn.org/presse/pressemittelungen/2077-epilepsie-neues-medikament-mit-innovativem-wirkmechanismus-retigabine-ohne-zusatznutzen-eingestuft
12. Deutsche Gesellschaft für Epileptologie (DGfE). Stellungnahme zur Nutzenbewertung von Perampanel: Beschluss des G-BA geht zu Lasten der Patienten; 10. November 2014. www.epilepsie-vereinigung.de/wp-content/uploads/2014/11/Stellungnahme-DGfE-vom-10.11.2014.pdf
13. Rationierung hilft Medikamente effizient einzusetzen. *Gastkommentar von Pascal Strupler, Direktor des BAG. NZZ vom 30. Oktober 2014.* www.nzz.ch/meinung/debatte/medikamente-effizient-einsetzen-1.18414087
14. Verzweiflungstat einer Behörde. Kommentar von Philip Bruggmann, Präsident Swiss Experts in Viral Hepatitis. *NZZ vom 06. November 2014.* <http://www.genios.de/presse-archiv/artikel/NZZ/20141106/verzweiflungstat-einer-behoerde/LN576.html>
15. Deutscher Ethikrat. Nutzen und Kosten im Gesundheitswesen – Zur normativen Funktion ihrer Bewertung. *Stellungnahme. Sondervotum von Weyma Lübbe. Berlin: Deutscher Ethikrat, 2011; 98-124*
16. Müllhaupt B, Bruggmann P, Bihl F et al. Modeling the health and economic burden of hepatitis C Virus in Switzerland. *PLoS One 2015; 10: e0125214. doi:10.1371/journal.pone.0125214*
17. Bundesgericht. Urteil 9C_334/2010 vom 23. November 2010. www.servat.unibe.ch/dfr/bger/101123_9C_334-2010.html
18. Marckmann G. Kosten-Nutzen-Bewertung auf Abwegen *Bioethica Forum 2011; 4: 112-113*
19. Büro Vatter AG. Off-Label-Use in der obligatorischen Krankenpflegeversicherung. Evaluation der Umsetzung von Artikel 71a und 71b KVV. *Schlussbericht vom 28. Januar 2014.* www.bag.admin.ch/evaluation/01759/02074/13897/index.html?lang=de
20. Kipfer B, Witzmann C. Der Artikel 71 KVV und seine Umsetzung. *Schweiz Ärztezeitung 2011; 92: 1345-1349*
21. Krebsliga Schweiz (KLS). Zugangsgerechtigkeit und -sicherheit bei Krebsmedikamenten im Off-Label-Use. *Schlussbericht, 27. Mai 2013.* https://assets.krebsliga.ch/downloads/130527_bericht_zusammenfassung_off_label_use_infras_d.pdf
22. Schramme T. Verteilungsgerechtigkeit ohne Verteilungsgleichheit. *Analyse & Kritik 1999; 21: 171-191*
23. Widrig D, Tag B. Kosten-Wirksamkeits-Analysen als Grundlage für nachhaltige Versorgungsentscheide? *Bioethica Forum 2013; 6: 52-59*

Korrespondenzadresse:

Dr. med. Peter Kleist, MAE, FFPM
Kantonale Ethikkommission Zürich
Stampfenbachstrasse 121
CH 8090 Zürich
Tel. 0041 43 259 79 70
peter.kleist@bluewin.ch

Jürg C. Streuli^{1,2} and Effy Vayena³

¹ Pediatric Palliative Care, University Children's Hospital Zurich

² Institute of Biomedical Ethics, University of Zurich

³ Health Ethics and Policy Lab, Institute of Epidemiology, Biostatistics and Prevention, University of Zurich

Summary

Increasing access to online sources and social networks are changing the environment of rare diseases research. Patient- and parent-networks use these new resources not only to access health information but also to initiate and conduct research. Using current examples of patient or parent-led research (PLR) beyond clinical research, we summarize and discuss potential benefits and pitfalls of PLR.

Epileptologie 2015; 32: 177 – 182

Keywords: Participant-led research, research ethics, crowd funding, citizen science, best interests of the child, parental autonomy

La révolution prometteur du “participant-led research” sur les maladies neurologiques rares; Avantages et les pièges potentiels

Accroître l'accès aux sources en ligne et les réseaux sociaux sont en train de changer l'environnement de la recherche sur les maladies rares. Réseaux de parents et patients utilisent ces nouvelles ressources non seulement d'accéder aux informations de santé, mais aussi d'initier et de mener des recherches. En utilisant des exemples actuels de recherche conduite par les patients ou parents (participant/parent-led research, PLR) au-delà de la recherche clinique, nous résumons et discutons des avantages et les pièges de PLR.

Mots clés : Participant-led research, éthique de la recherche, financement par la collectivité, citoyen scientifique, autorité parentale, intérêt supérieure de l'enfant

Die vielversprechende Revolution von “Participant-Led Research” in seltenen neurologischen Erkrankungen: Mögliche Chancen und Probleme.

Der deutlich erleichterte Zugang zu Informationen via Internet und Netzwerke verändert das Umfeld für Forschung zu seltenen Krankheiten. Patienten- und Elterngruppen verwenden die neuen Möglichkeiten nicht nur als Tor zu gesundheitsrelevantem Wissen, sondern auch um Forschungsprojekte zu fördern, zu planen und durchzuführen. Mit Hilfe aktueller Beispiele von Patienten- und Eltern geführter Forschung beleuchten und diskutieren wir die daraus entstehenden Chancen und Probleme.

Schlüsselwörter: Participant-led research, Forschungsethik, crowd funding, citizen science, im besten Interesse des Kindes, Elternautonomie

“[The health care service] of the future will be one of patient power, patients engaged and taking control over their own health and healthcare.”

Gordon Brown, Former U.K. Prime Minister (cited from Swan 2008)

Introduction

Epilepsy and epilepsy syndromes belong to the most common neurological disorders. The underlying cause, however, remains obscure for a large portion of patients [1]. The focus on functional and molecular mechanisms in etiologic research shares a common denominator with other rare diseases [2]. While each rare disease is rare, taken together they are common. Estimations range between 27 to 36 million people affected in the EU by a spectrum of 5000 to 8000 distinct rare diseases [3]. These patients are particularly exposed to the global crisis in drug development with exponentially rising costs after the discovery and development of new pharmaceutical drugs has plateaued

(so-called “low hanging fruit” principle). In response to this development, treatment and research centres for rare diseases are being established [4].

However, despite great efforts in forming networks of specialized centres, and despite tremendous general advances in biomedicine, rare diseases and rare neurological disorders in particular remain an area where therapeutic progress has been slow. There is still a great need for basic and translational research in rare diseases. Currently there are six stakeholders, which propose, enforce and initiate research projects on rare disease: The research institution (1), advocacy groups (2), patients and their families (3), health care professionals (4), funding bodies (5) and the state (6). In recent years legislative incentives in both USA and the European Union have stimulated research initiatives and the formation of networks, including projects particularly focusing on rare neurologic diseases (e.g. <http://www.eurordis.org/content/european-network-rare-paediatric-neurological-diseases-neured> or <http://www.epilepsy.com/ren>). However, more consorted efforts are still needed. Our article focuses on the new movement of systematic efforts by patients, their families and advocates in doing research, also called patient or parent-led research (PLR).

Patient or parent-led research (PLR)

Patients, their families and advocates have in the past often come forward to fill the research gap. Advocacy groups typically drew attention to their particular needs and associated research questions; medical professionals and scientists subsequently developed, initiated, and coordinated particular research projects and registries, while patients and their families were involved throughout different phases within this process [5].

Recently, however, the scientific landscape of rare diseases has begun to change: The increasing access to online sources such as social networks and knowledge databases has given rise to the formation of online communities that share common interests [6 - 8]. Today, patients network connect online easily and more globally than ever before [9]. They use new media not only to access health information and exchange experiences, but also to initiate and conduct health research. Approaches by these new communities include self-experimentation, self-surveillance, analyses of genetic information, and genome-wide association studies (GWAS) [10, 11]. As a consequence, there is an increasing number of “crowd sourced”, “citizen-driven”, “participant-centric”, or “participant-led” projects supported by non-profit as well as commercial organizations like CureTogether, DailyStrength, MedHelp, HealthChapter, MDJunction, Experience Project, Peoplejam, and OrganizedWisdom [12, 8, 13]. Health research, initiatives appeal to large numbers of people to

collect funding, which is then dedicated to a particular research project. There is a proliferation of web-based platforms, which aim to facilitate such initiatives [8, 13, 14]. Almost 10'000 persons with epilepsy currently share their data including clinical and therapeutic details on patientslikeme.com (<https://www.patientslikeme.com/conditions/3-epilepsy>).

The parent funded Citizens United for Research in Epilepsy (CURE) has recently launched a patient led project called Epilepsy Genetic Initiative with the aim of uncovering the causes of epilepsy, develop precision treatments and design possible cures (<http://www.cureepilepsy.org/research/>). Such patient- and parent-led research (PLR) has been enabled through crowd-funding.

All these new, so-called bottom-up initiatives are testing the ethical and regulatory limits within which clinical research has traditionally operated [15]. These efforts have yielded some interesting results and at the same time they have raised some ethical questions.

Current examples of PLR beyond clinical research

Research conducted within PLR includes self-surveillance, self-experimentation, analyses of genomic data, and genome-wide association studies (GWAS) [16]. To give an idea of the powerful spectrum of PLR we describe two examples. Although there are currently only few PLR studies concerning epilepsy, we believe that PLR has the potential to support and create similar activities for rare forms of epileptic diseases and it will be only a matter of time before patients with epilepsy or their parents will ask for these emerging possibilities.

Example 1: Amyotrophic Lateral Sclerosis (ALS)

Back in 2007 a little-noticed Italian news report was about a small trial, suggesting that lithium may have a beneficial effect for patients with ALS. A patient translated the story with the help of Google and informed other patients with the help of social networks including the online platform PatientsLikeMe. Within 6 months after publishing a small study of 16 patients treated with lithium 160 patients reported obtaining lithium off-label and tracked their health-related data on Google Spreadsheet including a validated functional rating scale. PatientsLikeMe further added tracking of lithium blood concentrations, data entry reminders, and installed support by nurses to respond to side effects. Results (with negative findings) of this randomized controlled trial were openly available within nine months followed by a longer-term follow-up report (with the entire anonymised dataset as supplementary material) [17]. A formal publication in the journal Nature Biotechnology appeared as well.

Example 2: Niemann-Pick Type C

Researchers and families of young patients with the rare disease Niemann-Pick Type C (NPC) currently face a remarkable problem, which is the fruit of years of adamant patient activism: Three companies are just launching three different clinical trials with new promising therapies at the same time. The current problem is, that the pool of eligible patients is too small to gain significant data for all trials, which again leads to uncontrolled competition between companies, investors and communities. While families fear to “lose out on having an approved treatment”, they have the preference to participate right away in the most promising trial or to choose compassionate use of an unstudied therapy in fear that they won’t be among the randomized or eligible participants to receive the drug. As a result there remain even less patients eligible for one of those trials [18]. In this context the journalist Amy Marcus reported an impressive and compassionate story about 9-year-old twin girls affected by NPC including their parents’ odyssey and efforts as “citizen-scientists” by starting to use, to promote and to test a formerly unapproved therapy (cyclodextrin). While the federal drug administration raised concerns about potential side-effects, the parents started to administer cyclodextrin, analyse and record urine and blood levels of their daughters by themselves and shared their experiences with others. Their efforts finally culminated in a NIH-trial and a subsequent involvement of a pharmaceutical company, which before – due to financial considerations – did not show any interests in such a trial before the parent/patient-led research [19].

Promised benefits of PLR

Several benefits can be derived from PLR with perhaps the most profound being that individuals are enabled to become more actively involved in their own health. The positive effects can be seen from a value-oriented and result-oriented point-of-view (**Table 1**). From the perspective of values PLR promises to realise the basic human right of participation in scientific research [20]. Moreover it fosters an equal and substantial partnership between all stakeholders, such as patients, health care professionals, researchers and industries, which may be less constrained by geographical, financial or cultural barriers than conventional research. Commercial organizations such as PatientLikeMe or 23andMe have the potential to incorporate different roles and aims from all kind of stakeholders by supporting patients in collaboration with advocates, scientists, private donors/investors, industries, governments etc. From an outcome-oriented perspective PLR can help support, generate, personalize as well generalise health knowledge. It can open an innovative marketplace, which fosters new connections (including funding) between previously unrelated sources and, if trials are made transparent, participants and others will be informed faster about positive or negative effects of a certain treatment or intervention independent of other stakeholder’s interests [21]. Especially negative findings like new side effects can be discussed openly and benefits can be judged and weighed by patients or parents in terms of their individual needs and values. Moreover mechanisms like social networks, crowd-funding, and public recruitment of participants can facilitate diagnosis, trial enrolment and treatment for a larger patients group. It also may thereby help

Table 1: Advantages of using and promoting PLR
Promised Benefits

Value-oriented perspective

- Participation by having a greater voice in medicine
- Substantial and equal partnership between all stakeholders
- Foster adequate reflection of perspectives and input of citizens.
- More accurate prioritization of outcomes patients and families truly value
- Translating trial results to the “real world” of patients and families

Outcome-oriented perspective

- Enabling research in unfunded or underfunded areas
- Producing generalisable health knowledge
- Benefit for a bigger number of patients
- Benefit for the wider society
- Easy and better recruiting/enrolment of participants
- Deliver results about positive and negative effects more rapidly
- Greater self knowledge

society at large by supporting patients and families to achieve greater (self) knowledge and increased responsibility for their own health and their health promoting behaviour.

Emerging ethical questions and problems with PLR

While the potential of patients' communities and their involvement in the rare disease research agenda can play a catalytic role in the development of diagnostics and treatments, they certainly do pose a new set of ethical questions: How can PLR comply with rigid scientific standards, which are needed to add relevant and useful data to the standard scientific community? And how can PLR be conducted ethically? **Table 2** gives an overview of identified ethical problems related to PLR. Basically the ethical questions arise from (potentially) harmful decisions or actions (1), failure to render (optimal or necessary) assistance (2), injustice (3) or disrespect of autonomy (4). Different questions and problems do concern stakeholders in different ways. While parents may struggle with multitude of promising but uncertain therapy options, researchers, health care professionals, sponsors and the state have to reason about their responsibility and duty regarding patients and their parents. How should clinical research institutions respond to parental requests about organizing a research project involving their children, i.e. suggesting an off-label use of a drug? How should institutions respond to parental requests for data-sharing with other researchers or bottom-up online research pro-

jects? How should medical professionals, searching for new therapeutic and diagnostic methods, respond to the methodological challenges of these new research forms, including self-selection and self-reporting of symptoms or phenotypic data [16, 22]. In particular, what additional risks may such initiatives carry for children when they are involved in projects that have not gone through the standard research review systems? For example, PLR bypasses control mechanisms, which ensure enough preclinical evidence before launching clinical trials.

PLR changes not only the structure of research but also the relationships between all stakeholders involved. It may undermine current mechanism for protecting patients, researchers and funding bodies including the traditions research system, that are aiming to ensure reliable medical evidence (and subsequent confidence) [23]. So finally the questions culminate in how the energy and the potential of those initiatives can be harnessed and steered to fill the large gaps in clinical rare disease research.

There are currently neither consensus nor common guidelines, which help stakeholders to deal with these questions.

A way forward

Keeping the presented benefits and pitfalls in mind clinicians and standard research institutions have to develop responsive mechanisms to these new initiatives. Such mechanisms should aim to foster partnerships between these communities and the standard

Table 2: Emerging ethical questions and problems with PLR

- Lack of/uncertainty about adequate information and consent/assent in terms of potential harm and alternatives
- Limits of parental authority in enrolment of their child in PLR
- Endangerment of traditional social values such as dignity, privacy and justice
- Inadequate and/or unnecessary risks by self-experimentation
- Peer pressure to participate in trial
- Exploitation of vulnerable individuals in desperate search of help
- Bias and distortion arising from the use of self-reported and self-collected symptoms and data
- Bias by heterogeneity of participants
- Lack of overview and difficult regulation of PLR by heterogeneity of participants
- Blurring boundaries between treatment, self-experimentation and life-style driven enhancement
- Missing acceptance of PLR as an authentic mode of research: obstacles in conducting research and publishing results
- No regulations concerning quality control and security by undermining current state-of-art concerning professionalism and ethics
- Uncertainty how to use results of PLR in terms of validity and evidence in clinical therapy
- Study enrolment with risks of harm in the light of inadequate methodology

Table 3: Accompanying measures and responsive mechanisms

- To („creatively“) apply existing legal frameworks
- To gain a deeper understanding of available possibilities and current practices of PLR
- To comprehend that different activities within PLR may require different procedures
- To accept research issues outside of the scientific mainstream
- To promote shared decision-making amongst stakeholders
- To recognize PLR as a valuable means of contributing to generalizable health knowledge
- To provide material support for PLR, incorporating its outputs in standard research
- To support reciprocal responsibilities of all stakeholders
- To establish uniform ethical and scientific standards
- To distribute publicly accessible set of standards for its oversight
- To support „transparent“ and „open“ manner of communicating about study design, results and their meaning
- To develop an online platform where PLR activities may be publicly registered
- To provide scientific advice on research proposals through publicly funded panels of experts
- To create online tools, including scientific and ethical checklists of relevant considerations
- To develop journal appraisal systems that are known to be receptive to submissions of results from PLR.
- To foster ongoing dialogue about benefits, pitfalls and responsive mechanisms

scientific establishment while ensuring that ethical standards are respected. Scholars have only begun to study these new challenges and recent work has offered recommendations for how participant-led research can be ethically conducted [20, 24]. **Table 3** gives an overview of some accompanying measures to implement PLR. In general PLR seems to have arisen largely in reaction to the seclusion of science in the ‘ivory tower’ of science and regulation that despite its spirit has stifled innovative research [25]. In combination with the lack of a broader research agenda for a specific rare disease and the lack of any treatment, there is a strong interest of parents to seek out research projects, to fund some, some, or to generate research projects involving their sick children. Therefore, a “top down” regulation deriving from established institutions seems unlikely to be successful. The most promising way seems to use the language and culture, which PLR is just establishing by : directly engaging with the affected community [17, 25]. Existing legal and ethical frameworks can help to address some of the ethical challenges in PLR: e.g. Interference with parental authority is justified and required if children were exposed to significant harm [20]. But neither existing ways of communication, nor currently operating ethical and legal review boards seem to be sufficient for this new task. The question of how to define “significant” harm has to be answered on individual basis as most situations in PLR are unique and have no precedent. Second, PLR activities do not have yet a clear control mechanism and may have no incentives to restrict their newly gained possibilities by such a mechanism. Third, existing control mechanisms (such as ethics review committees, IRBs) may have

limited capacities and mandates for providing oversight to PLR activities.

While PLR activities need societal acceptance of their role and of their added value despite being outside of the scientific mainstream, they also need clearly defined standard for high scientific research quality [23]. Mutual responsibilities that address the needs of different stakeholders should be discussed and defined within the public domain[20]. For example, to provide scientific advice on research proposals, existing agencies could foster publicly funded panels of experts [23].

Finally established researches and research institutions should help to develop journal appraisal systems that are receptive to submissions of results from PLR. As a result such journals in addition to existing online communities can help to foster an on-going dialogue about benefits, pitfalls and further responsive mechanisms (more detailed steps listed in **Table 2**).

It is likely to expect that patients and their families dealing with disease will have increased scientific understanding and subsequently will feel confident to take more responsibility for research and implementation of research outcomes in practice [26]. In our opinion there is neither a way nor a reason to suppress this on-going revolution but it is now the time to think critically and creatively about how this can contribute to better scientific research and ultimately to a better and more just health care.

References

1. Annegers JF, Rocca WA, Hauser WA. Causes of epilepsy: contributions of the Rochester epidemiology project. In: Mayo Clinic Proceedings. Ort: Elsevier, 1996: 570-575
2. Shorvon SD. The causes of epilepsy: changing concepts of etiology of epilepsy over the past 150 years. *Epilepsia* 2011; 52: 1033-1044
3. Boat TF, Field MJ. Rare diseases and orphan products: Accelerating research and development. Ort: National Academies Press, 2011
4. Scannell JW, Blanckley A, Boldon H, Warrington B. Diagnosing the decline in pharmaceutical R&D efficiency. *Nat Rev Drug Discov* 2012; 11: 191-200
5. Streuli JC, Köhler B, Werner-Rosen K, Mitchell C. DSD and professionalism from a multilateral view: supplementing the consensus statement on the basis of a qualitative survey. *Adv Urol* 2012; 2012: 185787
6. Puglisi T. Reform within the Common Rule? *Hastings Cent Rep* 2013; 43: S40-S42
7. Swan M. Emerging patient-driven health care models: An examination of health social networks, consumer personalized medicine and quantified self-tracking. *Int J Environ Res Public Health* 2009; 6: 492-525
8. Swan M. Crowdsourced health research studies: An important emerging complement to clinical trials in the public health research ecosystem. *J Med Internet Res* 2012; 14: e46
9. Eriksson N, Macpherson JM, Tung JY et al. Web-based, participant-driven studies yield novel genetic associations for common traits. *PLoS Genet* 2010; 6: e1000993
10. Valente TW. Network interventions. *Science* 2012; 337: 49-53
11. Vayena E, Mastroianni A, Kahn J. Ethical issues in health research with novel online sources. *Am J Public Health* 2012; 102: 2225-2230
12. Ito S. System, crowd, and communal innovation: Can the monks solve the elephant? *Clin Pharmacol Ther* 2013; 93: 369-371
13. Swan M. Health 2050: The realization of personalized medicine through crowdsourcing, the quantified self, and the participatory biocitizen. *J Pers Med* 2012; 2: 93-118
14. Terry SF, Terry PF. Power to the people: Participant ownership of clinical trial data. *Sci Transl Med* 2011; 3: 1-4
15. Brownstein CA, Brownstein JS, Williams DS 3rd et al. The power of social networking in medicine. *Nat Biotechnol* 2009; 27: 888-890
16. Vayena E, Tasioulas J. Adapting standards: Ethical oversight of participant-led health research. *PLoS Med* 2013; 10: e1001402
17. Wicks P, Vaughan T, Heywood J. Subjects no more: what happens when trial participants realize they hold the power? *BMJ* 2014; 348: g368
18. Marcus AD. For a rare disease, drug trials scramble for patients. *Wall Street Journal* 2015; available from: <http://projects.wsj.com/trials/#chapter=1>
19. Marcus AD. Niemann-Pick Type C: A fight to save children with a drug. *Trials* 2015; available from: <http://projects.wsj.com/trials>
20. Vayena E, Brownsword R, Edwards SJ et al. Research led by participants: a new social contract for a new kind of research. *J Med Ethics* 2015; pii: medethics-2015-102663
21. Callaghan CW. Crowdsourced 'R&D'and medical research. *Br Med Bull* 2015; 115: 67-76
22. Janssens AC, Kraft P. Research conducted using data obtained through online communities: Ethical implications of methodological limitations. *PLoS Med* 2012; 9: e1001328
23. Wenner DM, Kimmelman J, London AJ. Patient-funded trials: Opportunity or liability? *Cell Stem Cell* 2015; 17: 135-137
24. Vayena E, Tasioulas J. Adapting standards: Ethical oversight of parti-
- part-led health research. *PLoS Med* 2013; 10: e1001402
25. Wexler A. The practices of do-it-yourself brain stimulation: implications for ethical considerations and regulatory proposals. *J Med Ethics* 2015; pii: medethics-2015-102704
26. Vayena E. The next step in the patient revolution: patients initiating and leading research. *BMJ* 2014; 349: g4318

Address for correspondence:

Dr. Effy Vayena
Health Ethics and Policy Lab
Institute of Epidemiology,
Biostatistics and Prevention
University of Zurich
Hirschengraben 84
CH 8001 Zurich
Tel. 0041 44 634 49 16
effy.vayena@uzh.ch

Christian Korff¹, Samia Hurst², Anne-Chantal Héritier Barras³ and Serge Vulliémoz³

¹ Neuropédiatrie, Dpt de l'enfant et de l'adolescent, HUG

² Institut Ethique Histoire Humanités – Université de Genève et Conseil d'éthique clinique, HUG

³ Unité d'EEG et d'exploration des Epilepsies, Dpt des Neurosciences Cliniques, HUG

Summary

Decision makers involved in the field of epilepsy surgery face a large event of ethical challenges. In particular, the establishment of outcome measures significant to the patient are crucial. Despite important advances in pre-surgical evaluations, these risks and benefits remain difficult to precisely stratify in individual cases. Truthful communication and an ethical attitude with the patient regarding the objective risk-benefit balance and the amount of medical uncertainty is warranted. Three illustrative situations are described and commented from an ethical perspective.

Epileptologie 2015; 32: 183 – 187

Keywords: Epilepsy, surgery, ethics

Aspects éthiques en chirurgie de l'épilepsie

Les personnes en charge du domaine de la chirurgie de l'épilepsie sont confrontées à un large éventail de défis éthiques. L'identification d'éléments pronostiques propres à chaque patient est en effet cruciale. Malgré l'importance des avancées dans les évaluations pré-chirurgicales, ces risques et bénéfices restent difficiles à stratifier de façon précise sur une base individuelle. Une communication basée sur la confiance, une attitude éthique face au patient avec mesure objective du rapport coûts-bénéfices et du degré d'incertitude médicale sont nécessaires.

Trois situations qui illustrent ces aspects sont présentées et commentées sous l'angle des considérations éthiques qu'elles soulèvent.

Mots clés : Epilepsie, chirurgie, éthique

Ethische Fragen bei Epilepsiechirurgie

Entscheidungsträger im Bereich der Epilepsiechirurgie begegnen einer Reihe von ethischen Herausforderungen. Insbesondere ist es unabdingbar, bei jedem Patienten die prognostischen Faktoren zu identifizieren. Trotz grosser Fortschritte in der Epilepsiechirurgie bleibt es schwierig, die individuellen Risiken und Chancen eines Eingriffs bei einem bestimmten Fall genau zu bestimmen. Ehrliche Kommunikation und eine ethische Grundhaltung dem Patienten gegenüber sind bezüglich Risiko – Chancen-Abwägung und der verbleibenden medizinischen Unwägbarkeiten Bedingung. In diesem Artikel werden drei Situationen geschildert und aus ethischer Sicht kommentiert.

Schlüsselwörter: Epilepsie, Chirurgie, Ethik

Introduction

Clinicians and decision makers involved in the field of epilepsy surgery face a large event of ethical challenges. Public health collective issues are naturally at play, and include the availability of resources, the identification and selection of potential candidates, waiting time to evaluation or surgery in a potentially deadly condition. On an individual patient level, medical decisions are taken in the context of an elective procedure that might lead to an immense improvement of quality of life but with unavoidable risks of major complications and often some long lasting deficits. The establishment of outcome measures significant to the patient (e.g. seizure freedom vs global quality of life) are crucial, both at individual level and at population level to assess the efficiency of the therapy. Despite important advances in non-invasive and invasive evaluations, these risks remain difficult to precisely stratify in individual cases. Truthful communication and an ethical attitude with the patient regarding the objective risk-

benefit balance and the amount of medical uncertainty is warranted, particularly with persons who often show cognitive, psychiatric and social comorbidities. In this article, we focus on individual aspects of ethical issues surrounding medical counselling before surgical intervention. Three illustrative situations are described and commented from an ethical perspective.

Case 1

Mr X is a 28 year-old patient referred for presurgical evaluation. Since the age of 18, he suffers from sensory-motor seizures with occasional secondary tonic-clonic generalization. Seizures start with a stereotyped painful feeling in the left leg followed by tonic contraction of the trunk and four limbs. Occasionally, the seizure evolves towards version of the eyes and head to the left followed by tonic-clonic generalization. For the past 4 years, seizures have occurred exclusively during sleep, but have also occurred during wakefulness in the beginning of the disease, causing falls on each occasion. Several interictal EEG recordings have been unremarkable and MRI (3T with epilepsy-specific protocol) revealed no abnormality. Several drug treatments in monotherapy or polytherapy (carbamazepine, levetiracetam, lacosamide, lamotrigine) have failed to control the seizures or have led to side effects.

During the presurgical evaluation, typical seizures were recorded, whereas the ictal EEG only showed late midline rhythmic activity without interictal abnormalities. Interictal FDG-PET and ictal-interictal PET were non localising and imaging techniques based on electrophysiology (electric source imaging and simultaneous EEG-fMRI) were not possible given the absence of interictal spikes.

The conclusion was that the painful seizure onset in the left leg could be a manifestation from the primary or secondary somatosensory cortex or reflect a dystonic contraction related to premotor/supplementary motor involvement. In this context, invasive EEG was proposed to identify the epileptogenic zone.

As a clinician, you are convinced that the uncontrolled seizures with occasional generalizations are associated with increased morbidity and mortality (SUDEP). You think that intracranial EEG focusing on sensory and motor regions has a good chance of identifying the seizure onset but that close proximity or overlap with eloquent sensory or motor areas of the leg are likely, that could either prevent surgical resection after invasive recording or lead to a sensory or motor deficit. You anticipate a 2/3 chance of proceeding to surgery and a 50% chance of seizure freedom if surgical resection is performed. The risk for permanent deficit after electrode implantation is evaluated at <5%. Not knowing the seizure onset zone, prevents you from counselling about the risk of post-operative deficit. You want to balance these numbers with the <5% chance of being

seizure free with continuing best medical therapy and a mortality risk of 0.5-1% per year.

The patient is married and father of 3 young children, drives a car (he has only had nocturnal seizures for >3 years) and works as a skilled watchmaker. He is well aware of the risk of ongoing seizures but anxious about the risks of neurological deficit in case of an invasive procedure (implantation of electrodes and subsequent surgery). In your opinion, he exaggerates the risks and minimizes the chances of a good outcome.

Commentary

How can you best advise this patient regarding surgery, while acknowledging your inability to give him precise predictions of his status after an intervention?

If a patient is capable of decision-making, as we shall assume is the case here, then the question is how to balance two different, and potentially conflicting, concerns. The first is a concern that the patient should make a free and informed decision based on a truthful understanding of the situation. The second is a concern that the patient should accept the intervention: the clinician here is convinced that the intervention is a good idea and may feel that if the patient refuses this reflects an inaccurate understanding of the situation.

The first concern, that the patient should gain a truthful understanding of the situation, reflects the difficulty of telling the truth in a manner that actually helps patients to understand their situation accurately. Respect for autonomy and self-determination require assisting the patient in his understanding of the available options and their consequences [1]. Yet patients regularly do not obtain or understand all the information relevant to their decision [2, 3]. Situations of clinical uncertainty, moreover, present clinicians with added difficulty in disclosing information truthfully and in an understandable manner [4]. Rather than simple disclosure of information, in situations such as this one, truth-telling requires assisting the patient in reaching a truthful understanding of his situation [5]. This requires tailoring the message to the patient's own representations in a manner that is adapted to the physician's relationship to the patient [6] as well as to the cultural and institutional context [7].

In proceeding with this explanation, it can be tempting for the physician to steer the patient towards acceptance of the intervention, rather than towards a decision that is more truly the patient's own. To a degree, it has been argued that this is acceptable. Removing biases that could affect the decision, such a general preference for inaction or fear of hypothetical costs, can assist the patient in reaching his own decision rather than manipulate him towards the one the physician wants [8]. Manipulating the patient, for example by presenting data in a manner that exaggerates the benefits or hides risks, is on the other hand clearly unac-

ceptable.

The main issue here, then, is one of truthfulness. The goal should be to help the patient to attain it, and thus to reach a truly informed decision.

Case 2

A 35 year-old lady is referred for pharmaco-resistant temporal lobe epilepsy. She suffers since the age of 12 from seizures starting with a rising epigastric sensation followed by altered consciousness for about one minute with semi-purposeful manual gestures and deambulation. She is fully amnesic of seizures and her family reports many more than she feels she had. In parallel she complains of worsening memory and executive impairment. She lives alone, on welfare. MRI shows right-sided hippocampal sclerosis and a recent long-term EEG shows multiple daily seizures. Three episodes of poor medical compliance and drug withdrawal due to her cognitive deficits have led to repeated occurrences of secondary convulsive status epilepticus with admission to emergency department, intubation and drug-induced coma in intensive care unit, with durable worsening of cognitive impairment. Moreover, she suffers from depression but with poor adherence to psychiatric follow-up treatment. The patient is partly anosognosic of her condition given the amnesia of the seizures and her mood disorder causes negative anticipation of surgical complications.

You are convinced that the epilepsy is pharmacoresistant and that the situation is repetitively worsened by compliance issues, despite a maximised support from community nurses at home. For you, surgery is the only option in this chronic unsatisfactory management. It could offer a great improvement for the patient and for the use of resources. You estimate that the risks of temporal lobe resection (memory decline, visual field deficit) are largely outbalanced by the potential benefits (risk of seizures/status epilepticus, iatrogenic complications of repetitive emergency admissions).

Commentary

How can you best advise this patient, and how should a decision be reached in her case?

Here too, it can be tempting to attempt to convince the patient to accept the intervention, perhaps even soliciting her family's help in doing so. In a situation such as this one, however, where the patient seems anosognosic of her condition, the first question to address is that of decision-making capacity.

Adult patients are presumed to be competent and able to make their own decisions. Decision-making capacity, however, implies a number of abilities that are not present in all cases. When patients do not sufficiently possess these abilities, then we recognize that

they should sometimes be protected from their own troubled judgment. Decisions will then be made on other grounds than on their currently stated choices [9].

Formally assessing a person's decision-making capacity involves evaluating [10]:

- her understanding of the relevant information,
- her appreciation of the significance of this information for her circumstances,
- her ability to reason with the relevant information and weigh options logically, and
- her ability to express a choice.

Because each of these abilities will exist – or not – as regards choice-specific information, decision-making capacity must be assessed as regards a specific choice at a specific time. These abilities are not required to be perfect. Each should be present to a sufficient degree to consider that a person is capable of making a choice that is truly hers. In determining the necessary threshold of understanding and reasoning ability, clinicians should consider the degree of risk to the patient if her wishes are followed [9]. The higher the risk, the more demanding this threshold can be, but nevertheless perfection will still not be required.

When a patient's assessment of risks and benefits differs from that of the clinical team, as in the previous case, it is correct to ascertain whether or not he has understood the facts. Neither lack of agreement with the team nor even lack of understanding is sufficient to declare a patient incompetent. A patient must show not only lack of understanding but also the inability to understand in order to be considered incapable of decision-making.

In this case, then, the goal cannot be to convince the patient at all costs. Instead, the goal should be to ascertain whether or not she is capable of decision-making, in order to make the final decision appropriately. If she is capable of decision-making, then the purpose will be to help her to come to an informed decision even though she has no subjective experience of her seizures. If she is not capable of decision-making, then a decision must be made based on her previously stated wishes, if they are known, or on her best interests. The purpose would then be to keep the decision centred on the patient's own interests, despite the presence of third party interests (such as her family's, nurses', or social services') that may potentially come into conflict with her own.

Case 3

This previously healthy boy presented with focal seizures at the age of 4 years. These initial events were reported as paroxysmal painful sensations in the eyes. Numerous clinical and subclinical seizures were recorded on EEG and were demonstrated as originating from the right parieto-occipital region. The initial MRI was normal. The frequency of seizures, initially rare and irregular, progressively increased to become refractory to various medical treatments, including valproic acid, vigabatrin, carbamazepine, oxcarbazepine, lamotrigine, clobazam and topiramate. At 6 years, motor seizures involving the left body side were observed, which were still noted on a daily basis one year later. The EEG showed an extended involvement of the right hemisphere, with the presence of numerous focal seizures still starting from the posterior regions, but followed by rapid generalization, and post-ictal slowing and attenuation in the ipsilateral frontal lobe. The boy also exhibited learning difficulties at school, but his neurological examination and repeated cerebral MRI remained normal at that time. A complete pre-surgical evaluation was proposed to the parents, who privileged the option of trying further medications before taking any risks linked to a potential surgical procedure. At 8 years, a third MRI showed a mild cortico-subcortical atrophy and signal abnormalities on FLAIR sequences involving the entire right hemisphere, consistent with the diagnosis of Rasmussen encephalitis. It is only one year later, at 9 years, that for the first time a discrete weakness in the left leg was noted on examination. The boy also had developed epilepsia partialis continua, with continuous seizures involving the entire left side of his body. His school difficulties had markedly increased, and the boy had been transferred to a specialized school for children with cognitive and motor problems. At that time, given that unfavorable evolution, the parents accepted a presurgical evaluation, which confirmed the diagnosis of Rasmussen encephalitis, all of the exams included in the work-up being concordant for a diffuse involvement of the right hemisphere and pointing to an unavoidable functional hemispherectomy. The boy was finally operated a few months later, at 11 years (i.e. 7 years after seizure onset), after two status epilepticus episodes that needed acute management in the intensive care unit. The intervention went without complications, but was followed by a worsening of the boy's hemiplegia and hemianopsia that had been diagnosed previously. The patient has remained seizure-free since, but he is unfortunately entirely dependent from caregivers in his daily activities. He is currently aged 22 years and lives with his mother.

A cognitive deterioration directly caused by refractory seizures, and in particular by a contralateral effect on the "healthy" hemisphere is strongly suspected in that disease. Likewise, a potential cognitive improvement can be expected if seizures are controlled.

Commentary

Considering the fact that the surgical approach adopted in this case is the only curative option in Rasmussen encephalitis, but inevitably leads to motor and visual sequelae, how would you approach the ethical aspects that this patient's history illustrates? In particular, the question is whether such children should be considered for surgical intervention before they develop cognitive and motor difficulties that are very likely to appear at some point during the course of the disease.

One clear difficulty in this case is that a decision will have to be made one way or the other for a child who is not yet able to form his own decision. In other circumstances where life-altering decisions can be made during childhood, or deferred until the child is old enough to reach her own decision, the recommendation is usually to wait for this to happen while remaining aware that decision-making capacity can be attained before adulthood. Examples include sex-assignment surgery in children born with ambiguous genitalia [11], or genetic testing in the case of at-risk families [12, 13]. In the case of Rasmussen encephalitis, however, it is highly unlikely that this will be an option as cognitive decline usually sets in before a child is old enough to make his own decision.

Others, then, will need to step in and make this decision in the best interest of the child. In such situations, parents are usually the primary proxy for young children. They are expected to protect their child's best interests and make decisions based on this concern. Difficulties arise when parents are unable to provide such protection [14], or when parents' assessment of their child's best interest differs from that of health care providers. In such cases, centering the decision-making process on what constitutes a benefit for the child, what constitutes harm, and what actions are likely to bring about benefits and avoid harms, will often result in consensus. More difficult cases are sometimes arbitrated in court, as only judges can authorize clinicians to proceed despite lack of parental consent for a procedure. Even in such cases, however, the same criteria are applied and they raise similar difficulties [15].

In the present case, what constitutes the best interest of the child may be one of the central difficulties in the case. It is plausible to consider that avoiding cognitive decline is sufficiently important to warrant trading off on the risk of other forms of neurological deficits. Cognitive ability, after all, is valued as one of the central components of the human experience, and it also constitutes one of the means through which persons cope with the vagaries of life, including disabilities. The central issue here, then, will be to determine how this trade-off should be handled to respect the best interests of the child.

References

1. Beauchamp TL. Informed consent: its history, meaning, and present challenges. *Camb Q Healthc Ethics* 2011; 20: 515-523. PubMed PMID: 21843382
2. Ellamushi HE, Khan R, Kitchen ND. Consent to surgery in a high risk specialty: a prospective audit. *Ann R Coll Surg Engl* 2000; 82: 213-216. PubMed PMID: 10858689. Pubmed Central PMCID: 2503427
3. Cahana A, Hurst SA. Voluntary informed consent in research and clinical care: an update. *Pain Pract* 2008; 8: 446-451. PubMed PMID: 19000172. Epub 2008/11/13. eng.
4. Parascandola M, Hawkins J, Danis M. Patient autonomy and the challenge of clinical uncertainty. *Kennedy Inst Ethics J* 2002; 12: 245-264. PubMed PMID: 12472078. Epub 2002/12/11. eng.
5. Hurst SA, Baroffio A, Ummel M, Layat Burn C. Helping medical students to acquire a deeper understanding of truth-telling. *Medical education online* 2015; in press
6. Entwistle VA, Carter SM, Cribb A, McCaffery K. Supporting patient autonomy: the importance of clinician - patient relationships. *J Gen Intern Med* 2010; 25: 741-745 PubMed PMID: 20213206. Pubmed Central PMCID: 2881979.
7. Bousquet G, Orri M, Winterman S et al. Breaking bad news in oncology: A metasynthesis. *J Clin Oncol* 2015; 33: 2437-2443. PubMed PMID: 26124489.
8. Shaw D, Elger B. Evidence-based persuasion: an ethical imperative. *JAMA* 2013; 309: 1689-1690. PubMed PMID: 23568671.
9. Buchanan AE, Brock DW. *Deciding for Others; The Ethics of Surrogate Decision Making*. Cambridge: Cambridge University Press, 1990: 422
10. Grisso T, Appelbaum PS. *Assessing Competence to Consent to Treatment. A Guide for Physicians and Other Health Care Professionals*. New York, Oxford: Oxford University Press, 1998
11. Rangecroft L, British Association of Paediatric Surgeons Working Party on the Surgical Management of Children Born With Ambiguous G. Surgical management of ambiguous genitalia. *Arch Dis Child* 2003; 88: 799-801. PubMed PMID: 12937103. Pubmed Central PMCID: 1719635.
12. Mand C, Gillam L, Duncan RE, Delatycki MB. "It was the missing piece": adolescent experiences of predictive genetic testing for adult-onset conditions. *Genet Med* 2013; 15: 643-649. PubMed PMID: 23448724.
13. Clayton EW, McCullough LB, Biesecker LG et al. Addressing the ethical challenges in genetic testing and sequencing of children. *Am J Bioeth* 2014; 14: 3-9. PubMed PMID: 24592828. Pubmed Central PMCID: 3950962.
14. Hurst SA. Clarifying vulnerability: the case of children. *Asian Bioethics Review* 2015; 7: 126-138
15. Birchley G. Harm is all you need? Best interests and disputes about parental decision-making. *J Med Ethics* 2015; epub ahead of print

Address for correspondence:

PD Dr. med. Serge Vulliémoz

Médecin adjoint agrégé

Unité d'EEG et d'exploration de l'épilepsie

Clinique de Neurologie

HUG

Rue Gabrielle-Perret-Gentil 4

CH 1211 Genève 14

Tel. 0041 22 3728352

Fax 0041 22 3728340

serge.vulliemoz@hcuge.ch

Corine Mouton Dorey

**Institute of Biomedical Ethics and History of Medicine
University of Zurich**

Summary

Pregnancy registries are essential sources to gain medical and therapeutic knowledge in women with epilepsy who are pregnant or have the desire to give birth. The benefit of treatment for the mother has to be balanced with the prenatal and postnatal risk for the child. To gain reasonable medical evidence, pregnancy registries have to include an adequate and representative number of pregnant women with epilepsy. They will have to observe women during pregnancy and delivery, as well as the foetus respectively the child during its development. In addition, different health care providers have to coordinate their efforts, sharing data while preserving the mother privacy interests. Given these requirements, the multitude of antiepileptic drugs, and the poor knowledge concerning the important implications of the adopted therapy by potential mothers with epilepsy, the rate of patient inclusion in pregnancy registries is still insufficient to provide reliable recommendations for an appropriate medical management. An ethical approach as outlined here aims to overcome some of these obstacles.

Epileptologie 2015; 32: 188 – 193

Keywords: Pregnancy, epilepsy, antiepileptic drugs, pregnancy registries, ethics

Considérations éthiques en lien avec l'inclusion de femmes épileptiques dans des registres de grossesse

Les registres de grossesse sont des sources essentielles de connaissances médicales et thérapeutiques chez les femmes épileptiques enceintes ou désirant donner naissance. Le bénéfice du traitement pour la mère doit être mis en balance avec le risque pré- et postnatal pour l'enfant. Pour obtenir une preuve médicale raisonnable, les registres de grossesse doivent inclure un nombre adapté et représentatif de femmes enceintes souffrant d'épilepsie. Ces femmes devront être suivies pendant leur grossesse et leur accouchement, et le fœtus, puis l'enfant, dans son développement. De plus, différents prestataires de soins de santé devront

coordonner leurs efforts et partager des données tout en préservant la vie privée de la mère. Face à de telles exigences, à la grande variété de médicaments antiépileptiques et au manque de connaissances sur ce qu'implique le traitement adopté par les mères potentielles souffrant d'épilepsie, le taux de patientes incluses dans les registres est encore insuffisant pour fournir des recommandations fiables pour une prise en charge médicale adaptée. Une approche éthique, telle qu'exposée ici, vise à surmonter certains de ces obstacles.

Mots clés : Grossesse, épilepsie, médicaments antiépileptiques, registres de grossesse, éthique

Ethische Überlegungen zum Einschluss von Frauen mit Epilepsie in Schwangerschaftsregister

Schwangerschaftsregister sind unverzichtbare Quellen zum medizinischen und therapeutischen Wissen bei schwangeren Epilepsie-Patientinnen oder epilepsiekranken Frauen mit Kinderwunsch, wenn es darum geht, den Nutzen einer Behandlung für die Mutter gegen die prä- und postnatale Risiken für das Kind abzuwägen. Für stichhaltige medizinische Evidenz bedarf es einer ausreichenden Zahl an Schwangeren mit Epilepsie in den Schwangerschaftsregistern. Erfasst werden müssen Daten zum Schwangerschaftsverlauf und zur Geburt bei diesen Frauen sowie zur Entwicklung des Fetus bzw. des Kindes. Ferner müssen unterschiedliche medizinische Leistungserbringer ihre Anstrengungen koordinieren und entsprechende Daten unter gleichzeitiger Wahrung der Datenschutzinteressen der Mutter zur Verfügung stellen. Angesichts dieser Anforderungen, der Vielzahl an Antiepileptika und des spärlichen Wissens um die bedeutenden Auswirkungen der jeweiligen Therapie auf potenzielle epilepsiekranke Mütter ist die Zahl der in Schwangerschaftsregister eingeschlossenen Patientinnen noch nicht ausreichend gross, um zuverlässige Empfehlungen bezüglich des angemessenen medizinischen Managements aussprechen zu können. Ein ethischer Ansatz in dem hier aufgezeigten Sinne dient dazu, einen Teil dieser Hindernisse zu überwinden.

Schlüsselwörter: Schwangerschaft, Epilepsie, Antiepi-

Introduction

Epilepsy and pregnancy could have a combined deleterious effect on one another: pregnancy can worsen the evolution of the epilepsy, and epilepsy and antiepileptic drugs (AED) can complicate the normal course of pregnancy and the in-utero foetal development with immediate or more long-term complications for the expected child. Pregnancy registries represent the most utilized research method to better understand and prevent possible harm to the mother and the foetus. The physical risks of participating in these clinical registries is considered minimal and the possibility to gain knowledge about the underlying disease and the safety of different AEDs is very important for the foetus and child, and for future pregnancies for all women sharing the same conditions. Yet, the inclusion of pregnant women in pregnancy registries as well as the necessary long-term follow-up is difficult to achieve, and as a result pregnancy registries may not provide the necessary results to advise and appropriately treat pregnant women with epilepsy. To improve this situation, it is important to understand the ethical issues governing the participation of pregnant women with epilepsy in pregnancy registries.

1. Pregnancy and epilepsy: in search of more medical evidence

Epilepsy is a disorder that might lead to a more complicated course of pregnancy. Pregnancy can lead to an increase in the number of seizures compared to the pre-pregnancy period, irrespective of any treatment modifications [1]. Seizures themselves can affect the foetus and the delivery [2]. About 3 to 5 births per 1000 are from women with epilepsy. Additionally there are women whose first seizure occurs during pregnancy without a prior diagnosis of epilepsy. There is thus a great need to train health care providers to appropriately care for these women during their pregnancy [3]. For the mother, the foetus and the child, epilepsy is indeed a major challenge to be addressed during pregnancy as well as during the neonatal and postnatal periods. In 2008, a first statement on health outcomes of AED use in pregnant women established guidelines to address the risk of teratogenicity and major congenital malformations as well as minor malformations and long-term cognitive disorders. At this time, a lack of medical evidence was already pointed out regarding the underlying mechanisms leading to pathology and the variant findings across different AEDs or combinations of AEDs [4]. A recent systematic review and meta-analysis confirmed that pregnant women with epilepsy, compared to pregnant women without epilepsy, have a

small but significantly higher risk of complications of spontaneous miscarriage, antepartum haemorrhage, post-partum haemorrhage, hypertensive disorders, preterm induction of labour, increased caesarean section, preterm birth and foetal growth restriction [5]. The authors show that most of these complications are found in women taking antiepileptic drugs. This review took into account observational studies published between 1990 and 2015, with old and new AEDs. Meador, commenting on this meta-analysis, has reiterated that knowledge about pregnancy outcomes and adverse outcomes in neonates and children exposed in utero to AEDs is still insufficient [4]. André et al. have also identified the need for more monitoring data as well as randomized controlled studies on newer AEDs [6].

The main limitation for gathering more medical evidence in order to better manage pregnant women with epilepsy lies in the difficulty to include pregnant women in clinical research.

2. Pregnant women and clinical research

Pregnant women are legally considered as “vulnerable persons” for interventional and pharmacologic research concerning AED. This classification was made not primarily because of the risk of the research for the women themselves, but due to the risk for the embryo respectively the foetus (after 9 weeks of pregnancy) and its future development in the neonatal and childhood periods. The interests of the mother and the foetus are obviously closely related, but they could also be in opposition when the necessary treatment of the mother might be harmful for the foetus. The whole situation becomes even more complex because regulatory organs, such as the FDA, EMEA or Swissmedic don't require interventional clinical research in pregnant women or children at the time of a new drug approval. They will ask for complementary monitoring after the drug is approved and marketed. The situation resembles an off-label prescription of AED in a pregnant woman with a moral legitimacy higher than pre-approval interventional research, which could have established the safety profile of the AED in the first place. Some researchers have tried to justify a more invasive approach by advocating that the foetus is a patient holding rights of a person. Their aim was to help the ethical review committee supporting a research that could benefit the foetus with limited infringement of the mother's autonomy [7]. In countries like Switzerland, this approach is difficult to follow, as the foetus is not legally considered a person. In the USA, the National Institute of Health (NIH) has proposed to encourage the development of clinical research in pregnant women and the acquisition of medical evidence for their treatment. The NIH recommendations included 3 major points: identifying specific areas in which clinical research is pressing, supporting ethical committees to accept more

widely research in pregnant women, and reclassifying pregnant women from “vulnerable patients” to a mere scientifically “complex population” [8]. In order to better understand the barriers to perinatal research and randomized controlled research in pregnant women, Brandon et al. have conducted a qualitative research with investigators and members of ethical committees in the field of mental health in pregnant mothers. They identified four issues that are equally relevant to epilepsy and pregnancy: i) the difficulty of identifying a control group with placebo or reference treatment; ii) the safety concerns for the mother at risk of under-treatment, for the foetus concerning congenital and teratogen risks, for the child concerning its cognitive development; iii) the demanding process of inclusion of participants and the conceptual difference between clinical care and clinical research; iv) the possible restriction of the autonomy of pregnant women due to their possible low level of comprehension, the consideration of the relationship between the father and the foetus/child, and the risk of breaches in confidentiality due to the involvement of numerous research stakeholders [9]. Randomised clinical research with pregnant women would be better accepted in the absence of off-label treatment. Yet, in epilepsy and pregnancy, the main research concerns just such off-label research looking for the effects of AEDs on mothers, foetuses and children. Acquiring strong medical evidence in pregnancy and epilepsy is for these reasons difficult, and until today medical research has relied upon observational studies and clinical registries. These pregnancy registries can moreover help facilitate the design of possible future randomised controlled studies.

3. Pregnancy registries

Pregnancy registries have been widely used to learn about pregnant women with epilepsy treated with AEDs. The UK Epilepsy and Pregnancy Register, for example, enabled the identification of the increased risk of major congenital malformations under a combination therapy or a therapy with valproate [10]. The Florida Medicaid registry showed that these types of results could be translated into practice, as the use of valproate decreased significantly favouring second-generation AEDs [11]. Nevertheless, registries have their limitations. Their target population is not always well defined and the findings may not be generalizable. Information on exposure to AED may be only partial or inaccurate, outcomes data can be incomplete as spontaneous abortions or stillbirths might not be reported. Other registries such as the National Swedish Medical Birth Registry, or the European registration of congenital abnormalities and twins (EUROCAT) may provide information that could help identify complications due to the in-utero exposure of AED, but these registries do not provide the basis to assure the best management

of pregnant women with epilepsy [12].

The Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ) published in their user guide for clinical registries a special chapter on pregnancy registries (pp. 135-169). This guide identifies the variables commonly collected and the issues to consider for interpreting the results of these registries [13]. Stating that pregnancy registries are different from other clinical registries, the guide requires that women be enrolled prospectively, a meaningful control group established, sufficient statistical power achieved, and that accurate data on drug exposure be collected. Additionally, to measure reproducible outcomes in pre-and postnatal periods, different sources of information from various health care providers are required.

The AHRQ's definition of pregnancy registries (“Pregnancy registries are prospective observational studies specifically designed to collect clinically relevant data and provide information for treating or counselling not only women who are pregnant but also women of childbearing potential”) concerns both pregnancy registries that collect data on epilepsy treatment, and pregnancy exposure registries required for the post-marketing safety studies of new AEDs. Post-marketing registries are not randomised and may harbour limitations when a pharmaceutical company, only interested in its own product, is funding them. Therefore it is important to identify the different types of pregnancy registries i.e. national registries, independent academic registries or pharmaceutical company registries, and to better understand their purpose, modes of enrolment, types of measured outcomes or possible control groups and duration of follow-up.

The epilepsy Therapy Development Project Work Group on Teratogenicity has reviewed pregnancy registries and methodological aspects [14]. To avoid bias and confounding factors, they recommend that all eligible women be included prospectively and that the included women should accept to provide all information necessary for profiling the risks of complicated pregnancy or foetal problems. Ideally, the participating women would contribute to the regular monitoring of AED exposure concerning the type of drug, dose, and blood levels. In addition, they would be asked to accept to be part of the post-partum follow-up questionnaire, including measurements of pre-defined possible outcomes for the neonate and the child.

These requirements may however be too demanding for women from the control group who will have to balance the burdens of the study with a possible contribution to a common good of research. Additionally, the findings of early malformations or late cognitive disorders will depend upon the length of child observation, the longer the observational period, the higher the possibility to identify these disorders. The assessment of these outcomes thus depends heavily on the rate of women and children lost to follow-up in the registry.

To sum up, the inclusion of epileptic women in preg-

nancy registries requires quite constraining demands from the participants in order for the registry to be scientifically valid. These conditions may dissuade the pregnant women to consent to participate in the pregnancy registry and finally make the registry futile. As a result, and in order to gain the necessary knowledge for the management of pregnant women with epilepsy, ethical issues have to be further explored about the decision process to create and run pregnancy registries in women with epilepsy.

4. Ethical considerations for developing pregnancy registries

The aim of clinical registries in pregnancy and epilepsy is not only to gain scientific knowledge and safety data on the use of AED, but also to provide counselling and support to epileptic women who are pregnant or are considering pregnancy. The previous section shows that creating and managing pregnancy registries is a complex process. The main issues concern the identification of the most appropriate population with epilepsy to be included in pregnancy registries, the information provided to the selected women, and the responsibility of the participating health care providers in the management and communication of the results from these registries.

In contrast to the potential heavy burden of participating in pregnancy registries, the direct benefits for the mothers included in the registry are relatively small. They can expect better information and follow-up care of their epilepsy during this and future pregnancies. The foetus being exposed to possible maternal seizure and AED will have no direct benefit, with the exception of a possible long-term follow up after birth, which could detect and possibly mitigate minor malformations and cognitive disorders. Yet, few studies have followed the children beyond 6 years, and it is still uncertain as to whether negative effects on IQ might be reversible [15]. Other pregnant women with the same kind of epilepsy as well as their foetus may benefit from the findings, if the clinical registries are scientifically valid and powered statistically, and if the pregnant mothers are exposed to the same type and dosage of AED. All these requirements for generalizable and useful clinical registries are still burdened with a high level of uncertainty in terms of measured outcomes and scientific validity. This makes it difficult to include and keep women in the registry.

French et al. have reviewed the ethical issues governing participation in clinical registries and dissemination of their findings [16]. As pregnancy registries aim to generalize knowledge, their design and conduct depends upon the legal requirements of research on human subjects, and informed consent from participants is necessary. However, there are circumstances in which regulatory institutions recognize that AED side effects

can be reported directly by health care providers in a voluntary or even in a mandatory way. The management of pregnancy registries has to balance moral obligations towards respecting the autonomy of the mother and her informed consent with the public health interest to have safe AEDs. As pregnancy registries do not offer the same strength of medical evidence as randomized controlled clinical trials, the public regulatory institutions should communicate rather cautiously. They usually have to consider a bundle of factors for labelling AED in pregnancy, based on the number and seriousness of events reported, the evaluation of a possible causality following the intake of AEDs, and the balance of maternal benefit versus foetal risks. Therefore, the medical and research epilepsy communities are responsible for creating the best possible quality pregnancy registries, including the appropriate women with epilepsy to gain valid scientific information.

In addition to the well established requirements of good clinical practice and legal obligations, **Table 1** proposes an ethical approach to guide the conduct for pregnancy registries, which identifies the balance of powers between mother, other members of the family, healthcare providers and public or private institutions.

The main values are related to autonomy, privacy, trust, common good and justice. Additionally, the concept of agency strengthens the importance of knowledge and information in order for the women to exercise their autonomy and for the health care professionals to act in a responsible way. Agency is considered as the freedom to achieve whatever the individual, as a responsible being, decides to achieve [17].

Education and information are crucial at all levels: i) for women with epilepsy in order for them to consent to participate in the pregnancy registry and to accept a long-term follow-up; ii) for the partner to support the mother's commitment to the registry and the child's medical and psychological follow-up; iii) for the different health care providers to share data and coordinate the care in a transparent and confidential way; iv) for public health administrators publishing guidelines to assure the protection of women and foetus even if they go against commercial interests.

Awareness and knowledge of the impact of epilepsy and AED on pregnancy have been assessed in women with epilepsy. Their knowledge was found to be insufficient [18]. There is a clear demand for more information, especially in women aged less than 35 years [19]. A qualitative approach with focus groups identified this need for information particularly as most of the women concerned had an unintended pregnancy [20]. These findings emphasize the importance to develop preconception counselling for women with epilepsy and their partners, and to foster shared decision-making [21].

Health care professionals are not only accountable for informing women and their partners, but they should also work in a coordinated network to guarantee the confidentiality of the registry data, the informa-

Table 1: Ethical considerations for the inclusion of women with epilepsy in pregnancy registries.

Cluster of data to be collected during the lifespan of the pregnancy registry	Persons concerned in first place	Health care providers involved	Issues for inclusion	Ethical concepts
Epilepsy disease and pregnancy: history, former pregnancies, comorbidities, evolution during pregnancy, complications of pregnancy or epilepsy	Mother	GP Neurologist Obstetrician Mid-wife	Consent: Mother Information Confidentiality Data sharing Coordination	Autonomy Privacy Trust
Exposure to AED: Nature, modification (type or dosage), compliance, combination, other treatment non-AED (e.g. folic acid)	Mother	GP Neurologist Obstetrician Biologist (laboratories)	Consent: Mother Information Coordination Public health interests Private (Pharma) interests	Autonomy Common good Trustworthiness Transparency Conflict of interests
Foetus: development, death, major malformations, minor malformations	(Foetus) (Mother/ Parents)	Obstetrician Paediatrician (Radiologist/images)	Parent Information Data sharing Confidentiality Linkage to birth registries Dissemination of results Compensation of side effects	Agency / accountability Justice
Child: malformations, cognitive disorders, other disorders	Child (Parents, Family)	GP Paediatrician Psychologist School teacher	Parent Information and consent to follow-up Coordination Access to data Dissemination of results Compensation of side effects	Autonomy Agency / accountability Privacy Justice
All	Mother and future mothers with similar conditions	Registry administrator Steering committee (governance)	Confidentiality Transparency Scientific validity Data access Feedback to health care providers and regulators Funding Conflict of interest Publication of results	Trustworthiness Prudence Accountability Conflict of interests Justice

tion given for the benefit of the mother, and to safeguard the scientific value of the registry. The registry steering committee should moreover behave with prudence in the interpretation and dissemination of the registry results. Furthermore, transparency and trust between participants should be maintained during the lifespan of the registry, and facilitate the inclusion and retention of the highest possible number of mothers and children.

In addition to the necessary defence of the common good of managing future pregnancies in women with epilepsy and gaining knowledge about the safety profiles of AEDs, public institutions should respect justice and support social acceptance of the unpredictable future of mothers with epilepsy, their foetus and their child. Justice can be seen as the main argument for sup-

porting inclusion of women in the registry, if they experience the support of the community and feel encouraged to reciprocally contribute to pregnancy registries.

Conclusion

This brief review on epilepsy and pregnancy has identified the difficulty of appropriately balancing the benefit of the epilepsy treatment for pregnant women, whilst at the same time protecting the foetus and preserving a normal development for the new-born. Clinical research is difficult to undertake with pregnant women, who will typically be considered as “vulnerable subjects”. Pregnancy registries offer a good observational research alternative, as long as they not only fol-

low good clinical practice and legal obligations, but also include the appropriate population for a long enough period. This paper proposes ethical considerations able to guide the inclusion of women with epilepsy in pregnancy registries. This approach aims to strengthen the respect for patients' autonomy and privacy, and promotes the common good of future pregnant patients and the foetus. In practice, patients' agency and healthcare professionals' accountability should be developed further. This can be achieved firstly through the education of women with epilepsy, secondly through sharing information in a transparent and confidential way within a coordinated network of healthcare providers. Finally, this will also require just institutions able to react quickly, disseminate findings with prudence and assure social protection in case of deleterious effects of antiepileptic treatment for the mother or foetus.

- Behav* 2007; 11: 277-282
15. Inoyama K, Meador KJ. Cognitive outcomes of prenatal antiepileptic drug exposure. *Epilepsy Res* 2015; 114: 89-97
 16. French JA, Meador K, Cnaan A et al. Ethical and regulatory issues to pregnancy registry and their outcomes. *Epilepsy Behav* 2008; 12: 587-591
 17. A Sen. Well-being, agency and freedom: The Dewey Lectures 1984. *The Journal of Philosophy* 1985; 82: 169-221
 18. Metcalfe A, Roberts JI, Abdulla F et al. Patient knowledge about issues related to pregnancy in epilepsy: A cross-sectional study. *Epilepsy Behav* 2012; 24: 65-69
 19. McGrath A, Sharpe L, Lah S, Parratt K. Pregnancy-related knowledge and information needs of women with epilepsy: A systematic review. *Epilepsy Behav* 2014; 31: 246-255
 20. McAuley JW, Patankar C, Lang C, Prasad M. Evaluating the concerns of pregnant women with epilepsy: A focus group approach. *Epilepsy Behav* 2012; 24: 246-248
 21. Pickrell WO, Elwyn G, Smith PEM. Shared decision-making in epilepsy management. *Epilepsy Behav* 2015; 47: 78-82

References

1. Vajda FJE, O'Brien TJ, Lander CM et al. Does pregnancy per se make epilepsy worse? *Acta Neurol Scand* 2015; DOI: 10.1111/ane.12479
2. Sveberg L, Svalheim S, Tauboll E. The impact of seizures on pregnancy and delivery. *Seizure* 2015; 28: 35-38
3. Hart LA, Sibai BM. Seizures in pregnancy: Epilepsy, eclampsia, and stroke. *Semin Perinatol* 2013; 37: 207-224
4. Meador KJ, Pennell PB, Harden CL et al. Pregnancy registries in epilepsy. A consensus statement on health outcomes. *Neurology* 2008; 71: 1109-1117
5. Viale L, Allotey J, Cheong-See F et al. Epilepsy in pregnancy and reproductive outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2015; pii: S0140-6736(15)00045-8. doi: 10.1016/S0140-6736(15)00045-8. Epub ahead of print
6. André P, Novy J, Decosterd LA et al. Therapeutic drug monitoring of antiepileptic drugs in the 21st century. *Epileptologie* 2015; 32: 78-84
7. McCullough LB, Coverdale JH, Chervenak FA. A comprehensive ethical framework for responsibly designing and conducting pharmacologic research that involves pregnant women. *Am J Obstet Gynecol* 2005; 193: 901-907
8. Blehar MC, Spong C, Grady C et al. Enrolling pregnant women: Issues in clinical research. *Womens Health Issues* 2013; 23: e39-e45
9. Brandon AR, Shivakumar G, Inrig SJ et al. Ethical challenges in designing, conducting, and reporting research to improve the mental health of pregnant women: The voices of investigators and IRB members. *AJOB Empirical Bioethics* 2014; 5/2:25-43. DOI: 10.1080/23294515.2013.851128
10. Morrow J, Russell A, Guthrie E et al. Malformation risks of antiepileptic drugs in pregnancy: a prospective study from the UK Epilepsy and Pregnancy Register. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2006; 77: 193-198
11. Wen X, Meador KJ, Hartzema A. Antiepileptic drug use by pregnant women enrolled in Florida Medicaid. *Neurology* 2015; 84: 944-950
12. Dolk H. EUROCAT: 25 years of European surveillance of congenital anomalies. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2005; 90: F355-F358
13. *Registries for Evaluating Patient Outcomes: A User's Guide. Third edition.* Gliklich R, Dreyer N, Leavy M (eds): Agency for Healthcare Research and Quality, 2014
14. Tomson T, Battino D, French J et al. Antiepileptic drug exposure and major congenital malformations: The role of pregnancy registries. *Epilepsy*

Address for correspondence:

Dr. med. Corine Mouton Dorey

**Institute of Biomedical Ethics and History of Medicine
University of Zurich
Winterthurerstrasse 30
CH 8006 Zürich
Tel. 0041 44 634 57 24
corine.moutondorey@uzh.ch**

Ausschreibung – Forschungsförderung

Förderung der wissenschaftlichen Forschung im Bereich der Epilepsie (vorwiegend Starthilfen) durch die Schweizerische Liga gegen Epilepsie (Epilepsie-Liga)

Die Epilepsie-Liga unterstützt wissenschaftliche Projekte im Bereich der Epileptologie im Gesamtbetrag von

CHF 25'000.–

pro Jahr. Insbesondere soll die Erforschung von Ursachen und Behandlungen der Epilepsie gefördert werden.

Stipendien für Aus- oder Weiterbildung oder Auslandaufenthalte werden nicht ausgerichtet. Hingegen können Reise- und Aufenthaltskosten (ohne Salär) für Kurzaufenthalte (maximal einige Wochen) finanziert werden, sofern sie dem Erlernen von Methoden dienen, welche im Rahmen eines unterstützten Projektes in der Schweiz eingesetzt werden.

Falls der Antragsteller/die Antragstellerin bereits anderswo Anträge für Unterstützung gestellt hat, ist offen zu legen, bei wem und mit welchem Ergebnis.

Termin für die Einreichung von Gesuchen: 31. Dezember 2015

Gesuche sind in elektronischer Form einzureichen an
muehlebach@epi.ch

Siehe Richtlinien http://www.epi.ch/_files/Preise/Richtlinien_FF_2010_d.pdf

Schweizerische Liga gegen Epilepsie
Seefeldstrasse 84
8008 Zürich
Tel. 043 488 67 77 | Fax 043 488 67 78
info@epi.ch

Bitte vormerken

Die nächste Mitgliederversammlung findet am 29. April 2016 um 14 Uhr in Basel statt.

Vorschau Epileptologie 1 | 2016 Epilepsie, Kognition und Psyche

Kognitive Veränderungen bei Kindern mit Epilepsie
Annette Nageleisen-Weiss und Peter Weber / Basel

Neuropsychologische Veränderungen bei Patienten mit Temporallappenepilepsie
Hennric Jokeit und Bettina Steiger / Zürich

Cognitive Outcomes of Different Surgical Approaches in Temporal Lobe Epilepsy
Christoph Helmstaedter / Bonn

Epilepsy-Associated Cognitive Alterations – What can we Learn from Network Theories
Cornelis Jan Stam / Amsterdam

Psychiatrische Ko-Morbidität bei Epilepsie-PatientInnen
Thomas Leyhe / Basel

Non-Epileptic Psychogenic Seizures:
A Neurologist's Perspective
Andrea O. Rossetti / Lausanne

Dissoziative, nicht-epileptische Anfälle – die Sicht der Psychiaterin
Ute Gschwandtner / Basel

Epilepsie und Aggression – schlechte Verwandtschaft oder böses Gerücht?
Stephan Rüegg / Basel

Ausschreibung – Promotionspreis

Die Schweizerische Liga gegen Epilepsie (Epilepsie-Liga) vergibt alle 3 Jahre einen Preis in Höhe von CHF 1'000.–

für die beste Dissertation auf dem Gebiet der Epileptologie.

Bewerbungen sind aus allen Fachbereichen und Berufsgruppen möglich und erwünscht, sowohl aus Grundlagen- als auch klinischen Fächern. Eine Altersbeschränkung erfolgt nicht.

Das Preisrichterkollegium setzt sich aus drei Vorsitzenden der Epilepsie-Liga zusammen, das bei Bedarf zusätzlich externe Gutachter hinzuziehen kann. Es trifft seine Entscheidung in geheimer Wahl.

Falls der Antragsteller/die Antragstellerin bereits anderswo Anträge für Unterstützung gestellt hat, ist offen zu legen, bei wem und mit welchem Ergebnis.

Die Preisverleihung erfolgt jeweils im darauf folgenden Jahr anlässlich der Jahrestagung oder Mitgliederversammlung der Epilepsie-Liga.

Bewerbungen sind bis zum **31.12.2015** an die **Geschäftsstelle der Epilepsie-Liga** (Seefeldstrasse 84, 8008 Zürich) einzureichen und müssen beinhalten: fünf Exemplare der abgeschlossenen und beim Dekanat eingereichten Dissertation, fünf Exemplare einer Stellungnahme des Doktorvaters (dabei kann es sich auch um das entsprechende Gutachten für die Dissertation handeln).

Das Original



Die bewährte Therapie bei Epilepsie^{1,*}

* Indikation:
zur Behandlung von partieller
Epilepsie mit oder ohne sekundär
generalisierte tonisch-klonische
Anfälle und von primär generalisierten
tonisch-klonischen Anfällen.

- Als Monotherapie oder
Zusatztherapie bei Erwachsenen
und Jugendlichen ab 12 Jahren
- Als Zusatztherapie bei Kindern
ab 2-12 Jahren

**Weiterhin
nur 10%
Selbstbehalt
für Patienten²**



Lamictal® wird nicht als initiale Monotherapie
zur Behandlung von Kindern empfohlen

Lamictal®. W: Lamotrigin. N: Epilepsie (partielle und generalisierte tonisch-klonische Anfälle, als Monotherapie ab 12 Jahren und als Add-on Therapie ab 2 Jahren). D: Monotherapie: Übliche Erhaltungsdosis: 100–200 mg/Tag, in 1–2 Dosen. Add-on Therapie: übliche Erhaltungsdosis Erw. und Jugendliche ab 12 Jahren: 100–400 mg/Tag je nach Begleitmedikation. Kinder von 2–12 J.: 1–15 mg/kg KG/Tag je nach Begleitmedikation. (Details inkl. Endosierungsschemata sowie Dosisanpassungen bei mässigen/schwerer Leberinsuffizienz und bei Beginn oder Beendigung diverser Begleitmedikationen, siehe Arzneimittelinformation. K: Überempfindlichkeit gegenüber Inhaltsstoffen, schwere Niereninsuffizienz. WV: Vorsicht bei leichter bis mässiger Niereninsuffizienz. Risiko von (dosisabhängigen) schweren Hautreaktionen: Alle Patienten mit Hautausschlag umgehend untersuchen und Lamictal® sofort absetzen, sofern sich ein Kausalzusammenhang nicht sicher ausschliessen lässt. Hypersensitivitätsreaktionen inkl. Hautausschläge und systemische Symptome (Kontrolle Leberenzyme). Risiko von aseptischer Meningitis, Rebound-Anfälle bei plötzlichem Absetzen von Lamictal. Erhöhtes Risiko für Suizidalität. M: Glukuronidierung induzierende Arzneimittel (u.a. Carbamazepin, Phenytoin, Primidon, Phenobarbital, Rifampicin, gewisse HIV-Medikamente, Ethynodiol/Ethinodiol/Gestrel), verkurzen Eliminationshalbwertszeit von Lamictal®, Glukuronidierung inhibierende Arzneimittel (z.B. Valproat) verlängern diese. Lamotrigin hemmt renale tubuläre Sekretion über OCT2-Proteine. Verminderde Wirksamkeit von Kontrazeptiva unter Lamictal kann nicht mit Sicherheit ausgeschlossen werden. SS: Lamictal soll während SS nicht angewendet werden, es sei denn, dies ist eindeutig erforderlich (tiefstmögliche therapeutische Dosis verwenden). Die physiologischen Veränderungen während der SS können Lamotrigin-

spiegel und/oder therapeutische Wirkung beeinflussen. UW: Sehr häufig: Exanthem, Schwindel, Kopfschmerzen, Ataxie, Schläfrigkeit, Diplopie, Verschwommensehen, Übelkeit, Erbrechen, Durchfall, Müdigkeit. Häufig: Aggressivität, Reizbarkeit, Schlaflosigkeit, Tremor, Nystagmus. Selten oder sehr selten: u.a. Stevens-Johnson-Syndrom, toxische epidermale Nekrose (Lyell-Syndrom), Angioödem, Lupus-ähnliche Reaktionen, aseptische Meningitis, Leberversagen, Überempfindlichkeitssyndrom, hämatologische Auffälligkeiten ju.a. aplastische Anämie), Halluzinationen, Bewegungsstörungen, extrapyramidale Effekte, Zunahme Anfallshäufigkeit. P: Tablettten zu 2 mg; 30. Tablettten zu 5 mg, 25 mg, 50 mg, 100 mg, 200 mg; 56. AK: B. Stand der Information: August 2013. GlaxoSmithKline AG. Ausführliche Angaben finden Sie unter www.swissmedicinfo.ch. Unwunschte Arzneimittelwirkungen melden Sie bitte unter pv.swiss@gsk.com.

Referenzen:

1. Marson AG et al. The SANAD study of effectiveness of carbamazepine, gabapentin, lamotrigine, oxcarbazepine, or topiramate for treatment of partial epilepsy: an unblinded randomised controlled trial. Lancet 2007; 369: 1000-1015.
2. www.silbag.admin.ch, 01.06.2014; Der reguläre Selbstbehalt von 10% ist für alle GSK-Medikamente gewährleistet.



Pregabalin-Mepha®

Bei generalisierten Angststörungen und zur Zusatztherapie bei partieller Epilepsie

neu bei Mepha



kassenzulässig ab 1.11.2015

Pregabalin-Mepha® Z: Kapseln zu 25 mg, 50 mg, 75 mg, 100 mg, 150 mg, 200 mg, 300 mg Pregabalin. I: Erwachsenen: bei Epilepsie als Zusatztherapie von partiellen Anfällen mit oder ohne sekundäre Generalisierung; zur Behandlung von generalisierten Angststörungen. D: Erwachsene: 150 bis 600 mg täglich in zwei bis drei Einzeldosen während oder zwischen den Mahlzeiten. Initial bei Epilepsie: 150 mg pro Tag (2x täglich 75 mg oder 3x täglich 50 mg). Initial bei Wirkstoff oder einem der Hilfsstoffe, Kinder und Jugendliche unter 18 Jahren, Schwangerschaft/Stilzeit, V: Nierenversagen, Herzinsuffizienz, Diabetes mellitus, Überempfindlichkeitsreaktionen, Angioödeme, Sehbeeinträchtigungen, Benommenheit, Schläfrigkeit, Bewusstseinsverlust, Verwirrtheit und geistige Beeinträchtigung, Entzugsymptome, Missbrauchspotential, suizidale Gedanken und suizidales Verhalten, UW: Benommenheit, Schläfrigkeit, Gewichtszunahme, Nasopharyngitis, gesteigerter Appetit, Euphorie, Verwirrung, Reizbarkeit, Depression, Disorientierung, Schlafrigkeit, verringerzte Libido, Ataxie, Koordinationsstörungen, Tremor, Dysarthrie, Amnesie, Gedächtnisstörungen, Aufmerksamkeitsstörungen, Parästhesie, Hypästhesie, Sedierung, Gleichgewichtsstörungen, Lethargie, Kopfschmerzen, verschwommenes Sehen, Diplopie, Schwindel, Vomitus, Obstipation, Flatulenz, Meteorismus, Mundtrockenheit, Muskelkrämpfe, Arthralgie, Rückenschmerzen, Schmerzen in den Extremitäten, zervikale Spasmen, periphere Ödeme, Odeme, Stürze, Gangstörungen, Trunkinkontinenz, Gefäßstörungen, Erschöpfung, IA: Alkohol, Lorazepam, ZNS-dämpfende Arzneimittel, Oxycodon; Arzneimittel die Obstipation verursachen können (z.B. Opioide). Liste: B. [2615]. Weiterführende Informationen: siehe Arzneimittelinformation www.swissmedicinfo.ch



Die mit dem Regenbogen

mepha

NEU – am Bildschirm auszufüllen



Arztzeugnis Fahreignung

Epilepsiebetroffene, die erstmals oder wieder Autofahren wollen, sollten sich von einem Neurologen bestätigen lassen, dass sie dafür geeignet sind. Für das entsprechende Arztzeugnis bieten wir ein unverbindliches Musterformular an, das sich ebenfalls am Bildschirm ausfüllen und abspeichern lässt.

Sie finden es auf www.epi.ch unter Publikationen -> Führerschein und Epilepsie, Publications -> Permis de conduire sowie Pubblicazioni -> Licenza di condurre.



Bild: Pinnwand / photocase.com

Senden Sie mir bitte:

- Flyer „Epilepsie im Alter“
- Flyer „Mann und Epilepsie“
- Flyer „Was ist Epilepsie“
- Flyer „Ursachen von Epilepsien“
- Flyer „Merkmale von Anfällen“
- Flyer „Häufige Anfallsformen bei Kindern“
- Flyer „Medikamentöse Behandlung“
- Flyer „Erste Hilfe bei Epilepsie“
- Flyer „Frau und Epilepsie“
- Flyer „Kinderwunsch und Epilepsie“
- Flyer „Reisen und Epilepsie“
- Programmheft Veranstaltungen der Epilepsie-Liga
- Flyer „Führerschein und Epilepsie“
- Flyer „Sport und Epilepsie“
- Flyer „Arbeit und Epilepsie“
- Fachzeitschrift „Epileptologie“
- Flyer „Ketogene Diäten“
- Einzahlungsschein(e) zur Unterstützung der Epilepsie-Liga
- Ratgeber für Legate
- Ratgeber „Epilepsie und Versicherungen“
- Flyer „Vagusnervstimulation“
- Flyer „Compliance“

DVDs und übrige Publikationen siehe www.epi.ch

Ich (wir) möchte(n):

- Einzelmitglied der Epilepsie-Liga werden und bezahle mindestens 50 Franken jährlich.
- Kollektivmitglied der Epilepsie-Liga werden und bezahlen mindestens 100 Franken jährlich.

Bestellgutschein



NEU – am Bildschirm auszufüllen



Anfallskalender

Name Vorname
Strasse Nr.
PLZ Ort
Telefon
eMail

Absender/in

Bitte frankieren

Schweizerische Liga gegen Epilepsie

**Seefeldstrasse 84
CH 8008 Zürich**

Nachruf Dr. Christoph Pachlatko

Dr. Christoph Pachlatko, seit über 25 Jahren Vorstandsmitglied der Schweizerischen Liga gegen Epilepsie (SLgE), ist am 24. Oktober 2015 völlig unerwartet verstorben.

Christoph Pachlatko wurde am 14. April 1956 in Bülach als viertes von fünf Kindern geboren und wuchs in Riehen bei Basel auf. Schon früh war es sein Wunsch, sich für Menschen mit schwierigen Schicksalen einzusetzen. Vorbild war ihm dabei auch sein Vater, der als Pfarrer das Diakonissenhaus in Riehen geführt hatte. Christoph Pachlatko studierte Theologie in Basel und schloss an der Hochschule St. Gallen ein Zweitstudium in Betriebswirtschaft mit dem Doktortitel ab. Praktisch zeitgleich bewarb er sich erfolgreich für die Stelle des Allgemeinen Direktors der Schweizerischen Epilepsie-Klinik in Zürich, eine Position, die er seit 1987 inne hatte.

Sein Vorgänger im Amt, Herr P. Simmler, war gleichzeitig Vorstandsmitglied der Schweizerischen Liga gegen Epilepsie (SLgE). Da er aufgrund seiner Pensionierung aus dem Vorstand zurücktrat, wurde Christoph Pachlatko angefragt, ob er auch bei der SLgE die Nachfolge von Herrn Simmler antreten würde. Er sagte zu, wurde im April 1988 von der Mitgliederversammlung gewählt und wirkte seit diesem Zeitpunkt als Vorstandsmitglied der SLgE, wo er vor allem auch als Finanzexperte eine wichtige Rolle inne hatte. In seine Zeit als Vorstandsmitglied fielen sowohl die 50. als auch die 100. Vorstandssitzung sowie das 25- und 50-jährige Bestehen der SLgE. Wir haben Christoph Pachlatko als jederzeit kompetenten, klar strukturierten, engagierten, verlässlichen und hilfsbereiten Menschen kennengelernt. Dank seiner Expertise konnte die SLgE einige schwierige finanzielle Klippen umschiffen und zeigt sich heute in bester Verfassung. Seine Fähigkeit, strategisch zu denken, war dem Vorstand stets eine grosse Hilfe. Christoph Pachlatko war massgeblich an der Neuorganisation der SLgE beteiligt, welche im Juli 2002 zur Gründung von Epi-Suisse, dem vorwiegend sozial orientierten Schweizerischen Verein für Epilepsie, führte. Seit dem Gründungsjahr nahm Christoph Pachlatko auch bei Epi-Suisse Einsitz im Vorstand und hier wurde besonders deutlich, wie gross sein Herz für die Anliegen und Sorgen der Betroffenen und ihrer Angehörigen war.

Nicht nur national, sondern auch international war Christoph Pachlatko ein hervorragender Vertreter der Interessen von SLgE und Epi-Suisse, wurde er doch in verschiedene Kommissionen der Internationalen Liga gegen Epilepsie (ILAE) gewählt, wie diejenige für „Epilepsy Care“, „The Burden of Epilepsy“, „Economic Aspects of Epilepsy“ und „Healthcare Policy“. Für sein vielschichtiges Wirken erhielt er 1997 die Auszeichnung als Ambassador for Epilepsy (Botschafter für Epilepsie), welche gemeinsam von der ILAE und dem Internationalen Büro für Epilepsie für aussergewöhnliche Aktivitäten



ten auf dem Gebiet der Epilepsie vergeben wird.

Neben der beruflichen Hingabe war Christoph Pachlatko ein lebensfroher, humorvoller Mensch, der stets einen sorgfältigen Umgang mit der Sprache pflegte. Er lebte sehr gerne in Zürich, blieb aber Basel immer verbunden: über all die Jahre verlor er nie seinen Basler Dialekt, er war ein treuer Fan des FC Basel und besuchte jedes Jahr die Basler Fasnacht. Er freute sich an einem reich gedeckten Tisch und feierte gerne Feste – „auf dass das Fest ohne Ende daure“ war einer seiner Wünsche. Nun können wir nicht mehr mit ihm feiern. Christoph Pachlatko hat nicht nur auf dem Gebiet der Epilepsie, sondern auch in uns bleibende Spuren hinterlassen. Wir vermissen ihn schmerzlich, sind aber dankbar, einen Teil unseres Weges mit ihm gegangen zu sein. Wir werden ihm ein ehrendes Andenken erhalten.

Dr. Markus Schmutz

Laudatio Forschungsförderungspreis 2015



Dr. med. Klaus Meyer (links) und Christian Rummel, Ph. D.

Anlässlich der Jahrestagung der Schweizerischen Neurologischen Gesellschaft in Bern wurde Dr. Christian Rummel am 30. Oktober 2015 für seine Studie „Quantitative Analysis of Simultaneous and Co-localized EEG-fNIRS Recordings in Patients with Interictal Epileptic Discharges – a Pilot Study“ mit dem Forschungsförderungspreis der Schweiz. Liga gegen Epilepsie ausgezeichnet. Die Laudatio hielt Dr. Klaus Meyer, Tschugg:

„Forschungsförderung ist ein wichtiges Anliegen der Schweizerischen Liga gegen Epilepsie. Die Forschungsförderungskommission bestehend aus Günter Krämer, Christoph Michel und meiner Person hat sich dieses Jahr für die Förderung eines Projektes entschieden, das in der nicht-invasiven Lokalisationsdiagnostik von Epilepsie, insbesondere bei prächirurgischen Phase II-Abklärungen, eine wichtige Rolle spielen soll.“

Am Berner Inselspital beschäftigt sich eine interdisziplinäre Gruppe aus Neurologen unter Professor Kaspar Schindler, aus Neuroradiologen, Prof. Roland Wiest, aber auch aus Naturwissenschaftlern, die mit modernen Methoden der Signal- und Datenanalyse arbeiten, schon seit vielen Jahren mit dem EEG-fMRI zur Lokalisation eines epileptogenen Fokus.

In dieser Pilotstudie wird eine weitere nicht-invasive Methode, das sogenannte NIRS (Nahe Infrarot-Spektroskopie), das keine Strahlenbelastung für den Patienten darstellt, sondern mit den unterschied-

lichen Absorptionskoeffizienten von oxydiertem und desoxydiertem Blut arbeitet, mit dem fMRI kombiniert. Dabei besteht der Vorteil, dass diese Methode gewisse Bewegungen toleriert. Die Berner Gruppe wendet NIRS schon seit 2012 an, unter anderem auch bei Patienten mit Schlaganfall und Bewusstseinsstörungen. Interessant ist auch, dass die Elektroden ähnlich wie die EEG-Elektroden positioniert werden können. Bei dieser interdisziplinären Pilotstudie „Quantitative Analysis of Simultaneous and Co-localized EEG-fNIRS Recordings in Patients with Interictal Epileptic Discharges“ wird der Preis dem Physiker Dr. Christian Rummel zugesprochen, der seinen Abschluss 2005 in München gemacht hat, dort promovierte und nach einer Tätigkeit an der Universität von Cuernavaca in Mexiko seit 2008 am Inselspital arbeitet. Seit 2010 ist er Senior Researcher.

Es ist noch wichtig darauf hinzuweisen, dass die Berner Gruppe mit Methoden arbeitet, mit der sie neuronale Ströme bei Epilepsie-Patienten im MRI darstellen und mit Bild-morphometrischen Auswertungen kombinieren will, um hier weitere Grundlagen für nicht-invasive prächirurgische Abklärungen durchzuführen, so dass man in verschiedenen Fällen irgendwann in Zukunft auf die invasiven Abklärungen verzichten kann.

Die Schweizerische Liga gegen Epilepsie gratuliert Dr. Christian Rummel und seinem Team herzlich und hofft, dass dieses Pilotprojekt in die prächirurgische Epilepsiediagnostik Einzug halten wird.“

Mise au concours – Soutien de la recherche

Promotion de la recherche scientifique dans le domaine de l'épilepsie (surtout sous forme d'aide initiale) par la Ligue Suisse contre l'Epilepsie (Ligue contre l'Epilepsie)

La Ligue contre l'Epilepsie soutient les projets scientifiques dans le domaine de l'épileptologie par un montant total de

CHF 25'000.—

par an, la priorité étant accordée aux projets cherchant à élucider les causes et à mettre au point des traitements de l'épilepsie.

Aucune bourse ne sera octroyée pour la formation de base ou continue ou pour des séjours à l'étranger. En revanche, la prise en charge de frais de voyage et de séjour (sans salaire) est possible pour les séjours de courte durée (quelques semaines au maximum) lorsque ces séjours servent à apprendre des méthodes appliquées dans le cadre d'un projet bénéficiant de soutien en Suisse.

Si le requérant a déjà fait une demande de soutien ailleurs, il faut nous en informer en spécifiant où et avec quel résultat.

Délai de remise des demandes :

31 décembre 2015

Les demandes sont à adresser par voie électronique à muehlebach@epi.ch.

Voir instructions : http://www.epi.ch/_files/Forschung/Richtlinien_FF_f.pdf

Ligue Suisse contre l'Epilepsie
Seefeldstrasse 84
8008 Zurich
Tél. 043 488 67 77
Fax 043 488 67 78
info@epi.ch

Mise au concours – Prix de promotion

La Ligue Suisse contre l'Epilepsie (Ligue contre l'Epilepsie) décerne tous les 3 ans un prix d'un montant de

CHF 1'000.—

pour la meilleure dissertation dans le domaine de l'épileptologie.

Tous les domaines spécialisés et tous les groupes professionnels couvrant les disciplines fondamentales ou cliniques sont invités à soumettre leur candidature. Aucune limite d'âge n'a été fixée.

Le jury décernant le prix se compose de trois membres du comité directeur de la Ligue contre l'Epilepsie. Il peut être complété au besoin par des experts externes. La décision est prise par vote secret.

Si le requérant a déjà fait une demande de soutien ailleurs, il faut nous en informer en spécifiant où et avec quel résultat.

Le prix est toujours décerné l'année suivante dans le cadre de l'assemblée annuelle ou générale de la Ligue contre l'Epilepsie.

Les dossiers de candidature doivent parvenir au Secrétariat de la Ligue contre l'Epilepsie (Seefeldstrasse 84, 8008 Zurich) jusqu'au

31.12.2015

et comporter les pièces suivantes :

- cinq exemplaires de la dissertation achevée et remise au décanat,
- cinq exemplaires d'une prise de position du directeur de thèse (il peut par exemple s'agir de l'expertise concernant la dissertation).

A noter s.v.p.

La prochaine assemblée générale aura lieu à Bâle le 29 avril 2016 à 14h00.

Avis de décès du Dr Christoph Pachlatko

Le Dr Christoph Pachlatko, qui était membre du comité de la Ligue Suisse contre l'Epilepsie (LScE) depuis plus de 25 ans, est décédé de manière totalement inattendue le 24 octobre 2015.

Avant-dernier d'une fratrie de 5 enfants, Christoph Pachlatko naquit le 14 avril 1956 à Bülach et grandit à Riehen, près de Bâle. Très rapidement, il souhaita venir en aide aux personnes frappées par un destin tragique. Son père, qui dirigeait la maison des diaconesses de Riehen en tant que prêtre, fut l'un de ses modèles dans ce domaine. Christoph Pachlatko étudia la théologie à Bâle, puis obtint un doctorat en gestion d'entreprise à la haute école de Saint-Gall. Presqu'en même temps, il déposa avec succès sa candidature au poste de directeur général de la Schweizerische Epilepsie-Klinik à Zurich, un emploi qu'il occupait depuis 1987.

Son prédécesseur dans ces fonctions, Monsieur P. Simmler, était simultanément membre du comité de la Ligue Suisse contre l'Epilepsie (LScE). Suite à son retrait du comité à l'occasion de son départ à la retraite, il fut demandé à Christoph Pachlatko s'il serait d'accord pour lui succéder également auprès de la LScE. Christoph Pachlatko accepta, fut élu par l'assemblée générale en avril 1988 et agit dès lors en qualité de membre du comité de la LScE, au sein de laquelle il joua notamment un rôle important en tant qu'expert financier. La période où il siégea au comité fut marquée à la fois par la 50e et la 100e réunion du comité et par le 25e et le 50e anniversaire de la LScE. Nous avons connu en Christoph Pachlatko un homme toujours compétent, ordonné, engagé, fiable et serviable. Grâce à son expertise, la LScE put éviter certains écueils financiers et est aujourd'hui dans une position très favorable. Sa capacité de raisonnement stratégique s'avéra toujours une aide précieuse pour le comité. Christoph Pachlatko participa de manière déterminante à la réorganisation de la LScE qui aboutit en juillet 2002 à la fondation d'Epi-Suisse, l'association suisse pour l'épilepsie, à vocation essentiellement sociale. Il siégea également au comité d'Epi-Suisse à dater de l'année de sa création et montra plus particulièrement à ce poste à quel point il avait bon cœur lorsqu'il s'agissait des soucis et préoccupations des personnes épileptiques et de leur entourage.

Au niveau national, mais aussi international, Christoph Pachlatko se montra un excellent défenseur des intérêts de la LScE et d'Epi-Suisse, puisqu'il fut élu au sein de différentes commissions de la Ligue Internationale contre l'Epilepsie (ILAE), telles que « Epilepsy Care », « The Burden of Epilepsy », « Economic Aspects of Epilepsy » et « Healthcare Policy ». En 1997, son action multidimensionnelle lui valut d'être nommé Ambassador for Epilepsy, un titre décerné conjointement par l'ILAE et le Bureau international pour l'épilepsie en récompense d'activités exceptionnelles dans ce domaine.



En dehors de son dévouement dans le domaine professionnel, Christoph Pachlatko était un homme heureux de vivre, plein d'humour, attaché au bon emploi de la langue. Il aimait beaucoup vivre à Zurich mais conserva toujours des liens forts avec Bâle : son dialecte bâlois ne disparut jamais malgré les années, il était un fidèle supporter du FC Bâle et assistait chaque année au carnaval de la ville. Les tables richement dressées le réjouissaient et il aimait faire la fête – « qu'elle se prolonge indéfiniment » était l'un de ses souhaits. Désormais, nous ne pouvons plus fêter avec lui. Christoph Pachlatko a durablement marqué de son empreinte le secteur de l'épilepsie, mais aussi nos personnalités. Il nous manque douloureusement, mais nous sommes reconnaissants d'avoir pu faire un bout de chemin avec lui. Nous garderons de lui un souvenir ému.

Dr. Markus Schmutz



Dr méd. Klaus Meyer (à gauche) et Christian Rummel, Ph. D.

Le 30 octobre 2015, à l'occasion du congrès annuel de la Société Suisse de Neurologie à Berne, Dr Christian Rummel s'est vu remettre par la Ligue Suisse contre l'Epilepsie le Prix d'encouragement de la recherche pour son étude intitulée « Quantitative Analysis of Simultaneous and Co-localized EEG-fNIRS Recordings in Patients with Interictal Epileptic Discharges – a Pilot Study ». Voici le panégyrique prononcé par Dr méd. Klaus Meyer, à Tschugg :

« Encourager la recherche est une mission essentielle de la Ligue Suisse contre l'Epilepsie. La commission d'encouragement de la recherche, constituée de Günter Krämer, Christoph Michel et moi-même, a décidé cette année de soutenir un projet qui devrait jouer un rôle important dans le diagnostic de localisation non invasif de l'épilepsie, en particulier lors des investigations préchirurgicales de phase II.

A l'Hôpital de l'Île de Berne, un groupe interdisciplinaire de neurologues, sous la direction du professeur Kaspar Schindler, de neuroradiologues, avec le professeur Roland Wiest, et d'autres scientifiques travaillant avec des méthodes modernes d'analyse des signaux et données, se consacre déjà depuis plusieurs années à la localisation d'un foyer épileptogène avec l'EEG-IRMf.

Cette étude pilote associe à l'IRMf une autre méthode non invasive, appelée NIRS (spectroscopie proche infrarouge), qui n'expose pas le patient à des ray-

onnements, mais fonctionne sur les coefficients d'absorption du sang, différents selon l'oxygénation. Cette méthode présente par ailleurs l'avantage de tolérer certains mouvements. Le groupe bernois utilise la NIRS déjà depuis 2012, notamment chez les patients ayant subi un AVC ou présentant des troubles de la conscience. Il est également intéressant de noter que les électrodes peuvent être positionnées à la manière des électrodes de l'EEG. Pour cette étude pilote interdisciplinaire « Quantitative Analysis of Simultaneous and Co-localized EEG-fNIRS Recordings in Patients with Interictal Epileptic Discharges », le prix est décerné à Dr Christian Rummel, physicien diplômé en 2005 à Munich, où il a également obtenu son doctorat, et qui, après être passé par l'université de Cuernavaca au Mexique, travaille depuis 2008 à l'Inselspital de Berne, où il est désormais Senior Researcher depuis 2010.

Enfin, on notera que le groupe bernois travaille avec des méthodes lui permettant de représenter les flux neuronaux sur l'IRM des patients épileptiques et de les combiner aux évaluations d'imagerie morphologique afin de créer d'autres bases pour des évaluations non invasives, avec pour objectif de renoncer un jour complètement aux investigations invasives.

La Ligue Suisse contre l'Epilepsie félicite de tout cœur Christian Rummel et son équipe et espère que ce projet pilote trouvera un écho favorable dans le diagnostic préchirurgical de l'épilepsie. »

2016

28.1.2016 | Lausanne, Hôtel Alpha Palmiers,
13h00-18h00

8ème journée romande d'épileptologie

Information : Dr Jan Novy, CHUV,
Unité d'épileptologie/EEG,
BH07, 1011 Lausanne,
Tél. 0041 / 21 / 3142383
E-mail: Jan.Novy@chuv.ch

2.-5.3.2016 | Jena, Deutschland

53. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Epileptologie e. V.

Information: Conventus Congressmanagement & Marketing GmbH, Mandy Wagner
Carl-Pulfrich-Strasse 1, D 07745 Jena, Deutschland,
Tel. 0049 / 3641 / 3116160,
e-mail: registrierung@conventus.de,
www.conventus.de, www.epilepsie2016.de

15.-16.3.2016 | Jena, Deutschland

II. International Conference on Deep Brain Stimulation (DBS)

Information: Conventus Congressmanagement & Marketing GmbH, Nadia Al-Hamadi / Nora Caune, Carl-Pulfrich-Strasse 1, D 07745 Jena, Deutschland
Tel. 0049 / 3641 / 3116318,
Fax 0049 / 3641 / 3116243,
e-mail: dbs@conventus.de, www.conventus.de, www.dbs-conference.de

16.3.2016 | Bern, Aula der Universität,
Hauptgebäude, 18.30 Uhr

Abendforum Brainweek zu Epilepsie

Information: Epilepsie-Liga, Seefeldstrasse 84,
8008 Zürich,
Tel. 0049 / 43 / 4886777,
Fax 0049 / 43 / 4886778,
E-mail: info@epi.ch
www.epi.ch

16.-19.3.2016 | Düsseldorf, Deutschland

60. Wissenschaftliche Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Klinische Neurophysiologie und Funktionelle Bildgebung (DGKN) mit Richard-Jung-Kolleg, Fortbildungsakademie und II. International Conference on Deep Brain Stimulation

Information: Conventus Congressmanagement & Marketing GmbH, Nadia Al-Hamadi/Nora Caune, Carl-Pulfrich-Strasse 1, D 07745 Jena, Deutschland,
Tel. 0049 / 3641 / 3116318,
Fax 0049 / 3641 / 3116243,
e-mail: dgkn@conventus.de, www.conventus.de, www.dgkn-kongress.de

17.-20.3.2016 | Lissabon, Portugal

10. World Congress Controversies in Neurology (CoNy)

Information: comtecMED,
Medical Congresses, 53 Rothschild Boulevard,
PO Box 68, Tel Aviv, 6100001, Israel,
Tel. 00972 / 3 / 5666166,
Fax 00972 / 3 / 5666177,
e-mail: info@comtecmed.com,
www.comtecmed.com

15.-21.4.2016 | Vancouver, Kanada

68th Annual Meeting American Academy of Neurology (AAN)

Information: www.aan.com/conferences/2016-annual-meeting/

28.-29.4.2016 | Basel

Gemeinsame Jahrestagung der Epilepsie-Liga mit der Schweizerischen Gesellschaft für Schlafforschung, Schlafmedizin und Chronobiologie (SGSSC)

Information: Epilepsie-Liga,
Seefeldstrasse 84, 8008 Zürich,
Tel. 0041 / 43 / 4886777,
Fax 0041 / 43 / 4886778,
e-mail: info@epi.ch,
www.epi.ch

12.5.2016 | Chur

Fachveranstaltung der Epilepsie-Liga

Information: Epilepsie-Liga,
Seefeldstrasse 84, 8008 Zürich,
Tel. 0041 / 43 / 4886777,
Fax 0041 / 43 / 4886778,
e-mail: info@epi.ch,
www.epi.ch

12.5.2016 | Chur
Publikumsveranstaltung der Epilepsie-Liga
Information: Epilepsie-Liga,
Seefeldstrasse 84, 8008 Zürich,
Tel. 0041 / 43 / 4886777,
Fax 0041 / 43 / 4886778,
e-mail: info@epi.ch,
www.epi.ch

13.-16.5.2016 | Hongkong, China
11th Asian & Oceanian Epilepsy Congress (AOLEC)
Information: www.ilae.org, www.ibo-epilepsy.org

18.-21.5.2016 | Gargnano, Italien
28. Praxisseminar Epilepsie und EEG 2016
Information: Stiftung Michael, Münzkamp 5,
D 22339 Hamburg,
Tel. 0049 / 40 / 5388540,
Fax 0049 / 40 / 5381559,
e-mail: post@stiftung-michael.de,
www.stiftungmichael.de

28.-31.5.2016 | Kopenhagen, Dänemark
2nd Congress of the European Academy of Neurology (EAN)
Information: www.eaneurology.org/copenhagen2016

8.9.2016 | Lausanne
Fachveranstaltung der Epilepsie-Liga
Information: Epilepsie-Liga,
Seefeldstrasse 84, 8008 Zürich,
Tel. 0041 / 43 / 4886777,
Fax 0041 / 43 / 4886778,
e-mail: info@epi.ch,
www.epi.ch

8.9.2016 | Lausanne
Publikumsveranstaltung der Epilepsie-Liga
Information: Epilepsie-Liga,
Seefeldstrasse 84, 8008 Zürich,
Tel. 0041 / 43 / 4886777,
Fax 0041 / 43 / 4886778,
e-mail: info@epi.ch,
www.epi.ch

11.-15.9.2016 | Prag, Tschechien
12th European Congress on Epileptology
Information: www.epilepsyprague2016.org
E-mail: prague@epilepsycongress.org

14.-17.9.2016 | New Orleans, Louisiana, USA
63th Annual Meeting of the American Association of Neuromuscular and Electrodiagnostic Medicine (AANEM)
Information: AANEM Office, 2621 Superior Drive NW,
Rochester, Minn 55901, USA,
Tel. 001 / 507 / 2880100,
e-mail: aanem@aanem.org, www.aanem.org
ess.imk.ch/sfcns2016preview/intro

Impressum

Herausgeber | Administration | Schlussredaktion
Schweizerische Liga gegen Epilepsie
Margret Becker, lic. phil. I
Seefeldstrasse 84
CH-8008 Zürich
Tel. 0041 43 477 01 39
Fax 0041 43 488 67 78
becker@epi.ch

Konzeption | Gestaltung | Reinzeichnung
screenblue Büro für Design | Birgit Depping
Gazellenkamp 99, D-22529 Hamburg
bd@screenblue.de, www.screenblue.de

Titelbild
www.istockphoto.com, Fotograf: haydenbird

Belichtung | Druck
Bruns Druckwelt GmbH & Co. KG
D-32423 Minden, www.bruns-druckwelt.de

Auflage
1.100 Exemplare

Versand
Eingliederungs- und Dauerwerkstätte
des Schweiz. Epilepsie-Zentrums
Bleulerstrasse 72, 8008 Zürich

- **André P**
Therapeutic Drug Monitoring of Antiepileptic Drugs in the 21st Century
78 - 84
- André P, siehe Decosterd LA
85 - 89
- Antanarakis SE, siehe Ranza E
122 - 128
- Baumann C, siehe Grunwald T
39 - 42
- Bertholet S, siehe Decosterd LA
85 - 89
- Buclin T, siehe André P
78 - 84
- Buclin T, siehe Decosterd LA
85 - 89
- Decosterd LA, siehe André P
78 - 84
- Decosterd LA
Multiplex Mass Spectrometry Analysis of Latest-Generation Antiepileptic Drugs: A Clinically Useful Laboratory Tool for Improved Real-Time Patients' Care
85 - 89
- Donati F, siehe Mathis J
16 - 24
- Fuhr P, siehe Rüegg S
31 - 38
- Grunwald T
Epileptologie in Zürich: Wege zum Zentrum
39 - 42
- Guerrini R
Malformations of Cortical Development (MCD): Genetic Aspects
129 - 138
- Hauf M
Epilepsie: Diagnostik und Therapie in der Klinik Bethesda Tschugg
25 - 30
- Héritier Barras A-C, siehe Vulliémoz S
4 - 10
- Héritier Barras A-C, siehe Korff C
183 - 187
- Hess CW, siehe Mathis J
16 - 24
- Heyne HO, siehe Strehlow V
147 - 151
- Hurst S, siehe Korff C
183 - 187
- Kleist P
Kosten-Nutzen-Bewertung und Vergütung von Arzneimitteln: eine ethische Betrachtung
170 - 176
- Korff C
On Ethical Topics that Come up in Epilepsy Surgery
183 - 187
- Kurian M
Familial Focal Epilepsies: the Genetic Link
139 - 146
- Lebon S
Newer Anti-Epileptic Drugs in Children
58 - 64
- Lemke JR, siehe Strehlow V
147 - 151
- Makrythanasis P, siehe Ranza E
122 - 128
- Mathis J
Die Geschichte der modernen Epileptologie in Bern
16 - 24
- Mercier T, siehe Decosterd LA
85 - 89
- Meyer K, siehe Hauf M
25 - 30
- Mothersill I, siehe Grunwald T
39 - 42
- Mouton Dorey C
Ethical Considerations Concerning the Inclusion of Women with Epilepsy in Pregnancy Registries
188 - 193

- Novy J
History of Epileptology in Lausanne
11 - 15
- Novy Jan
Long Term Somatic Adverse Events of Antiepileptic Drugs
65 - 69
- Novy J, siehe André P
78 - 84
- Parrini E, siehe Guerrini R
129 - 138
- Picard F, siehe Kurian M
139 - 146
- Ranza E
Genome Analysis for Genetic Diagnosis of Epilepsies and its Challenges in Clinical Practice
122 - 128
- Rodin E
A Review of Cerebral Electromagnetic Infraslow Activity
90 - 107
- Rossetti AO, siehe Novy J
11 - 15
- Rossetti AO
The Tailored Choice of Antiepileptic Drugs in Patients with Epilepsy
70 - 77
- Rossetti AO, siehe Decosterd LA
85 - 89
- Rothuizen LE, siehe André P
78 - 84
- Rothuizen LE, siehe Decosterd LA
85 - 89
- Roulet-Perez E, siehe Lebon S
58 - 64
- Rüegg S
Basel Contributions to Electroencephalography and Epileptology
31 - 38
- Schindler K, siehe Mathis J
6 - 24
- Schmutz M, siehe Rüegg S
31 - 38
- Seeck Margitta, siehe Vulliémoz S
4 - 10
- Strehlow V
The Spectrum of *GRIN2A*-Associated Disorders
147 - 151
- Streuli JC
The Promising Revolution of Participant-Led Research in Rare Neurological Diseases; Potential Benefits and Pitfalls
177 - 182
- Unterberger I
Preference of Newer Versus Older AED: Where is the Evidence?
51 - 57
- Vayena E, siehe Streuli JC
177 - 182
- Vulliémoz S
The History of Electro-Encephalography and Epileptology in Geneva
4 - 10
- Vulliémoz S, siehe Korff C
183 - 187
- Zwahlen E, siehe Hauf M
25 - 30

Nummer 1 – April 2015
Geschichte von EEG und Epileptologie
in der Schweiz

Editorial	1 – 3
The History of Electro-Encephalography and Epileptology in Geneva <i>Serge Vulliémoz, Anne-Chantal Héritier Barres and Margitta Seeck</i>	4 – 10
History of Epileptology in Lausanne <i>Jan Novy and Andrea O. Rossetti</i>	11 – 15
Die Geschichte der modernen Epileptologie in Bern <i>Johannes Mathis, Kaspar Schindler, Filippo Donati und Christian W. Hess</i>	16 – 24
Epilepsie: Diagnostik und Therapie in der Klinik Bethesda Tschugg <i>Martinus Hauf, Elmar Zwahlen und Klaus Meyer</i>	25 – 30
Basel Contributions to Electroencephalography and Epileptology <i>Stephan Rüegg, Markus Schmutz and Peter Fuhr</i>	31 – 38
Epileptologie in Zürich: Wege zum Zentrum <i>Thomas Grunwald, Ian Mothersill und Christian Baumann</i>	39 – 42
Epilepsie-Liga-Mitteilungen	43 – 44
Kongresskalender	45 – 46

Nummer 2 – Juni 2015 Pharmakologie	
Editorial	47 – 50
The Role of EEG for the Prognostication of Patients in the Intensive Care Unit <i>Andrea A. Rossetti</i>	51 – 57
Prognostic Markers for Coma and Disorders of Consciousness <i>Matthias Haenggi, Werner J. Z'Graggen and Roland Wiest</i>	58 – 64
Atlas of Cross-Sectional Imaging of Non-Convulsive Status Epilepticus <i>Elisabeth Springer, Eugenio Abela, Kaspar Schindler, Roland Wiest and Martinus Hauf</i>	65 – 69
Clinical Significance of Yawning in Disorders of Consciousness and Vigilance <i>Adrian G. Guggisberg and Christian W. Hess</i>	70 – 77
Ecstatic Epileptic Seizures – the Role of the Insula in Altered Self-Awareness <i>Markus Gschwind and Fabienne Picard</i>	78 – 84
Multiplex Mass Spectrometry Analysis of Latest-Generation Antiepileptic Drugs: A Clinically Useful Laboratory Tool for Improved Real-Time Patients' Care <i>Laurent A. Decosterd, Thomas Mercier, Pascal André, Sylvie Bertholet, Laura E. Rothuizen, Andrea O. Rossetti and Thierry Buclin</i>	85 – 89
A Review of Cerebral Electromagnetic Infraslow Activity <i>Ernst Rodin</i>	90 – 107
Epilepsie-Liga-Mitteilungen	108 – 112
Kongresskalender	113 – 114

Nummer 3 – Oktober 2015
Genetik

Editorial	115 – 120	Editorial	167 – 169
Genome Analysis for Genetic Diagnosis of Epilepsies and its Challenges in Clinical Practice <i>Emmanuelle Ranza, Periklis Makrythanasis and Stylianos E. Antonarakis</i>	121 – 128	Kosten-Nutzen-Bewertung und Vergütung von Arzneimitteln: eine ethische Betrachtung <i>Peter Kleist</i>	170 – 176
Malformations of Cortical Development (MCD): Genetic Aspects <i>Renzo Guerrini and Elena Parrini</i>	129 – 138	The Promising Revolution of Participant-Led Research in Rare Neurological Diseases; Potential Benefits and Pitfalls <i>Jürg C. Streuli and Effy Vayena</i>	177 – 182
Familial Focal Epilepsies: the Genetik Link <i>Mary Kurian and Fabienne Picard</i>	139 – 146	On Ethical Topics that Come up in Epilepsy Surgery <i>Christian Korff, Samia Hurst, Anne-Chantal Héritier Barras and Serge Vulliémoz</i>	183 – 187
The Spectrum of GRIN2A-Associated Disorders <i>Vincent Strehlow, Henrike O. Heyne and Johannes R. Lemke</i>	147 – 151	Ethical Considerations Concerning the Inclusion of Women with Epilepsy in Pregnancy Registries <i>Corine Mouton Dorey</i>	188 – 193
Epilepsie-Liga-Mitteilungen	152 – 165	Epilepsie-Liga-Mitteilungen	194 – 199
Kongresskalender	166	Kongresskalender	200 – 201

Nummer 4 – Dezember 2015
Ethik

AED	51, 78, 85	DC	90
Alterazioni endocrinologiche	65	DEPDC5	139
Analyse coûts-bénéfices	171	Depression	70
Ängstlichkeit	70	Dépression	70
Ansia	70	Depressione	70
Antiepileptic drugs	31, 188	Dérangements endocriniens	65
Antiepileptika	31, 78, 85, 188	Despland Paul-André	11
Antiépileptiques	79, 85	Diagnostic	122
Anxiété	70	Diagnostik	123
Anxiety	70	Distributive justice	171
Autorité parentale	177	Droits de l'homme	171
Bâle	32	EEG	4, 90
Basel	31	EEG-Monitoring	11
Bedürfnisgerechtigkeit	170	EEG monitoring	11
Behandlungskonzept	25	EEG pédiatrique	11
Benzodiazepine	31	EEG quantitatif	32
Benzodiazépines	32	Effectiveness	85
Bern	16	Effektivität	85
Berne	17	Effets indésirables	58
Best interests of the child	177	Effetti indesiderati	59
Bone metabolism	65	Efficacité	85
 		Egalité des besoins	171
Canal ionique	140	Electroencéphalographie	17
Carbamazepin	31	Elektroenzephalographie	16
Carbamazépines	32	Elternautonomie	117
Cardiovascular risk factors	65	Encéphalopathie épileptique	147
Childhood epilepsies	58	Endocrine disturbances	65
Chirurgie	183	Endokrine Störungen	65
Chronic CNS disorders	31	Epilepsie	4, 16, 51, 90, 122, 183, 188
Chronische ZNS-Krankheiten	31	Epilepsie focale	140
Citizen science	177	Epilepsie Rolandique	147
Citoyen scientifique	177	Epilepsien des Kindesalters	58
Co-morbidities	65	Epilepsies de l'enfance	58
Comorbidità	65, 70	Epilepsy	4, 17, 51, 90, 122, 183, 188
Comorbidités	65, 70	Epilessia	51
Comorbidities	70	Epilessie dell'infanzia	59
Concept thérapeutique	25	Epileptic encephalopathy	147
Cost-benefit assessment	171	Epileptische Enzephalopathie	147
Crowd funding	177	Etat de mal épileptique	11
CSWS	147	Ethics	183, 188
		Ethik	183, 189

Ethique	183, 188	I m besten Interesse des Kindes	177
Ethique de la recherche	177	Infralangsam	90
Evidenz-basierte Medizin	51	Infraslow	90
Exome sequencing	122	Inselspital Bern	16
		Integrativ	25
		Integrative	26
		Intégrative	25
F acteurs de risques cardiovasculaires	65	Intérêt supérieure de l'enfant	177
Familial	139	Ion channel	139
Familiale	140	Ionenkanal	140
Familiär	140		
Fattori di rischio cardiovascolare	65		
Fehlbildungen der Kortexentwicklung	130		
Financement par la collectivité	177	K ardiovaskuläre Risikofaktoren	65
Focal epilepsy	139	Kinder-EEG	11
Fokale Epilepsie	140	Kinderspital Zürich	39
Forschungsethik	177	Knochenmetabolismus	65
		Komaprognoze	11
G en	130	Komorbiditäten	65, 70
Gene	129	Kosten-Nutzen-Bewertung	170
Gène	130		
Genetics	139	L andau-Kleffner Syndrom	147
Genetik	140	Landau-Kleffner syndrome	147
Génétique	140	Lissencéphalie	130
Geneva	4	Lissencephaly	129
Genève	4	Lissenzephalie	130
Genf	4		
Geschichte	4, 16	MAE	51
Gestion thérapeutique	79	Maladies chroniques du SNC	32
Glia	90	Malformations du développement cortical	130
Glie	90	Malformations of cortical development	129
Grossesse	188	Maximisation des bénéfices	171
		Medical treatment	51
H étérotopie nodulaire périventriculaire	130	Médicaments antiépileptiques	32, 188
Hétérotopie sous corticale en bandes	130	MEG	90
High-throughput sequencing	122	Menschenrechte	170
Histoire	4, 17	Métabolisme osseux	65
History	4	Monitoring de l'EEG	11
Hochdurchsatzsequenzierung	123	Monitoring thérapeutique	79
Hôpital de l'Île	17	Mutation	129
Human rights	171		

N ebenwirkungen	58	S chwangerschaft	188
Neue Antiepileptika	51	Schwangerschaftsregister	189
Neuere Antiepileptika	58, 70	Schweizerische Epilepsie-Stiftung	39
Neurointensive care	31	Schweizerisches Epilepsie-Zentrum	39
Neurointensivpflege	31	Séquençage à haut-débit	122
Newer AEDs	70	Séquençage de l'exome	122
Newer anti-epileptic drug	58	Sequenzierung des Exoms	123
Nouveaux antiépileptiques	58, 70	Side effects	58
Nuovi antiepilettici	59, 70	Soins neurointensifs	32
Nutzenmaximierung	170	Status epilepticus	11, 31, 32
O tt Theodor		Subcortical band heterotopia	129
P arental autonomy	11	Subkortikale Bandheterotopie	130
Participant-led research	177	Suivi thérapeutique des médicaments	85
Pediatric EEG	177	Surgery	183
Periventricular nodular heterotopia	11	Syndrome de Landau-Kleffner	147
Periventrikuläre noduläre Heterotopie	129	T DM	78
Perturbazioni della salute ossea	130	Therapeutic drug monitoring	85
Pharmacocinétique	65	Therapeutic management	78
Pharmacothérapie	79	Therapeutisches Management	78
Pharmacokinetics	32	Therapeutisches Monitoring	78, 85
Pharmacotherapy	78	Therapeutisches Netzwerk	25
Pharmakokinetik	31	Therapy concept	26
Pharmakotherapie	78	Tissot Samuel	11
Polymicrogyria	31	Treatment médical	51
Polymicrogyrie	129	Trattamento	51
Polymikrogyrie	130	Treatment network	26
Pregnancy	130	U niversitätsspital Zürich	39
Pregnancy registries	188	Utility maximization	171
Prognosis of coma	11		
Pronostic du coma	11	V erteilungsgerechtigkeit	170
Q uantitative EEG	31		
Quantitatives EEG	31		
R andomisierte Studien	51		
Registre de grossesses	188		
Répartition équitable	171		
Research ethics	177		
Réseau thérapeutique	25		
Rolandic epilepsy	147		
Rolando-Epilepsie	147		