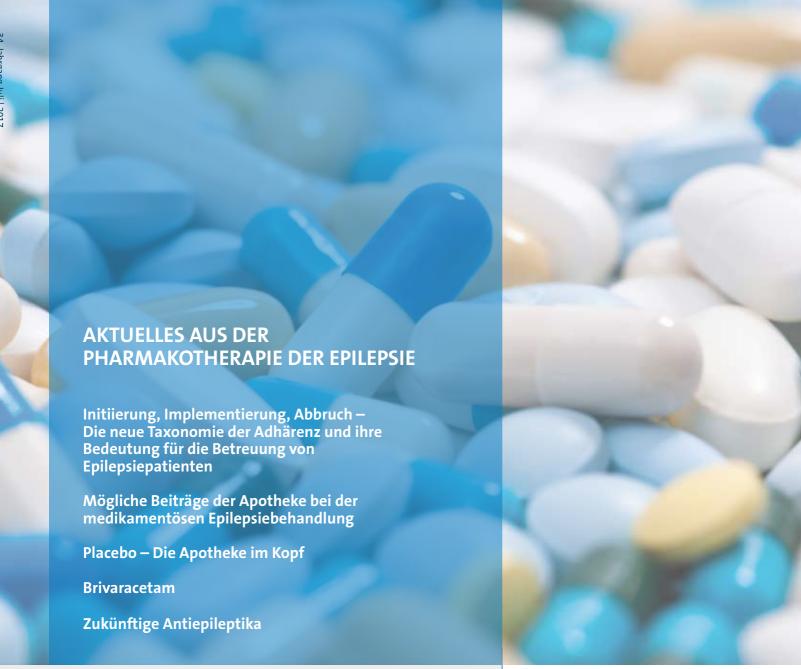
# Epileptologie





## Das Original

## **Lamictal**®

Die bewährte Therapie bei Epilepsie\*,1,2



Lamictal\*. W: Lamotrigin. It: Epilepsie (partielle und generalisierte tonisch-klonische Anfälle), als Monotherapie ab 12 Jahren, als Add-on-Therapie ab 2 Jahren. D: Monotherapie: Übliche Erhaltungsdosis: 100-200 mg/Tag in 1-2 Dosen. Add-on-Therapie: Übliche Erhaltungsdosis. Erwachsene und Jugendliche ab 12 J.: 100-400 mg/Tag je nach Begleitmedikation, Kinder von 2-12 J.: 1-15 mg/kg/Tag je nach Begleitmedikation. Details wie Eindosierungsschemata, Dosisanpassung bei mässiger bis schwerer Leberinsuffizienz und bei Änderungen der Begleitmedikation; siehe Fachinformation. Kl: Überempfindlichkeit gegenüber einem der Inhaltsstoffe, schwere Niereninsuffizienz. W/V: Vorsicht bei leichter bis mässiger Niereninsuffizienz. (Dosisabhängiges) Risiko schwerer Hautreaktionen: alle Patienten mit Hautausschlag umgebend untersuchen und Lamictal® sofort absetzen, sofern Kausalzusammenhang nicht sicher ausschliessbar. Risiko eines Überempfindlichkeitssyndroms (u.a. Kontrolle der Leberfunktionsparameter). Riniko einer aseptischen Meningitis. Rebound-Anfälle bei plötzlichem Absetzen von Lamictal<sup>d</sup>, Erhöhtes Rieiko für Suizidalität, IA: Glukuronidierung-induzierende Medikamente (z.B. Carbamazepin, Phenytoin, Primidon, Phenobarbital, Rifampicin, gewisse HIV-Medikamente, Ethinyfestradiol/Levonorgestrell verkürzen Eliminationshalbwertszeit von Lamictal<sup>es</sup>, Glukuronidierung-inhibierende Medikamente (z.B. Valproat) verlängern diese. Lamotrigin hemmt die renale tubultire Sekretion über OCT2-Proteine. Wirkung von Lamotrigin auf die Pharmakokinetik hormonaler Kontrazeptiva: Eine verminderte Wirksamkeit der Kontrazeptiva kann nicht mit Sicherheit ausgeschlossen werden, St Lamictal® soll während der Schwangerschaft nicht angewendet werden, es sei denn, dies ist eindeutig erforderlich (tiefst mögliche therapeutische Dosis verwenden). Die physiologischen Veränderungen während der Schwangerschaft können Lamotriginspiegel und/oder Wirkung beeinflussen. UW: Sehr häufig: Exanthem, Schwindel, Kopfschmerzen, Ataxie, Schläfrigkeit, Dipfopie, Verschwommensehen, Übelkeit, Erbrechen, Durchfall, Müdigkeit. Häufig: Aggressivität, Reizbarkeit, Schläflosigkeit, Tremor, Nystagmus. Selten oder sehr selten: u.a. Stevens-Johnson-Syndrom, toxische epidermale Nekrolyse (Lyell-Syndrom), Lupus-shriliche Reaktionen, Alopezie, aseptische Meningitis, Leberversagen. Angioödern, Überempfindlichkeitssyndrom, härnutologische Auffälligkeiten (u.a. aplastische Antimie), Halluzinotionen, Albfräume, Bewegungsstörungen, extrapyramidale Effekte, Zunahme der Anfallshäufigkeit. P: Tabletten zu 2 mg. 30 Stk. Tabletten zu 5 mg. 25 mg. 50 mg. 100 mg. 200 mg. 56 Stk. AK: B. Stand der Information: Oktober 2016. GlaxoSmithKline AG. Ausführliche Angaben finden Sie unter www.swissmedicinfo.ch. Unerwünschte Arzneimittelwirkungen melden Sie bitte unter pv.swiss@gsk.com.

#### Referenzen:

- Marson AG et al. The SANAD study of effectiveness of carbamarepine, gabapentin, lamotrigine, oxcarbazapine, or topiramate for treatment of partial epilepsy: an unblinded randomised controlled trial, Lancet 2007; 369: 1000-1015.
- 2. Fachinformation Lamictal®, www.swissmedicinfo.ch
- www.spezialitaetenliste.ch, 01.02.2017; Der reguläre Selbstbehalt von 10% ist für alle GSK-Medikamente gewährleistet.



MALTE-0006/13(3)/22.02.2017/02.2017/

Epilepsie-Liga Seefeldstrasse 84 CH-8008 Zürich

#### Redaktionskommission

Martinus Hauf | Tschugg Christian M. Korff | Genève Günter Krämer | Zürich (Vorsitz) Oliver Maier | St. Gallen Jan Novy | Lausanne Fabienne Picard | Genève Stephan Rüegg | Basel Matthias Schmutz | Zürich Serge Vulliémoz | Genève Frédéric Zubler | Bern

#### Beirat

Pamela Agazzi | Lugano 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 Andrea O. Rossetti | Lausanne Stephan Rüegg | Basel Kaspar Schindler | Bern Markus Schmutz | Basel Margitta Seeck | Genève Urs Sennhauser | Hettlingen Franco Vassella | Bremgarten Elmar Zwahlen | Tschugg

#### Inhalt

Editorial	49 - 51
Initiierung, Implementierung, Abbruch – Die neue Taxonomie der Adhärenz und ihre Bedeutung für die Betreuung von	
Epilepsiepatienten	
Isabelle Arnet, Melanie Haag und	
Kurt E. Hersberger	52 - 59
Mögliche Beiträge der Apotheke bei der medikamentösen Epilepsiebehandlung	
Kurt E. Hersberger, Tamara L. Imfeld-Isenegger	
und Isabelle Arnet	60 -68
Placebo – Die Apotheke im Kopf	
Georg Schönbächler	69 - 76
Brivaracetam	
Günter Krämer	77 - 86
Zukünftige Antiepileptika	
Stephan Rüegg	87 - 99
Epilepsie-Liga-Mitteilungen	100 - 118
Kongresskalender	119 - 120



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

#### Richtlinien für die Autoren

#### 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 Abstract (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, Batieha 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 Manuskripteinreichung per e-mail (Textverarbeitung: MS Word), alternativ die Zusendung von drei Ausdrucken und einer CD (für Abb. und Tab. ist das verwendete Programm anzugeben).



Sehr geehrte Leserinnen und Leser

Die Pharmakotherapie der Epilepsie ist eine Erfolgsgeschichte: Zwei Drittel bis drei Viertel der von Epilepsie betroffenen PatientInnen werden unter einem einzelnen Medikament oder einer Kombination davon anfallsfrei und können damit ein weitgehend uneingeschränktes Leben führen. In den letzten knapp 30 Jahren sind fast 20 neue Substanzen auf den Markt gekommen, die die therapeutischen Möglichkeiten erheblich erweitert haben und sich - besonders wichtig für die Betroffenen - durch geringere Nebenwirkungen und weit weniger Interaktionen auszeichnen. Umgekehrt zeigte keines dieser neueren Medikamente in seiner eigentlichen Wirkung eine Überlegenheit gegenüber den anderen Substanzen (ausser das in mancherlei Hinsicht problematische Valproat bei den idiopathisch generalisierten Epilepsiesyndromen). Zudem bleibt das immense Problem weiterhin bestehen, dass bei fast einem Drittel aller PatientInnen trotz aller Neuerungen die epileptischen Anfälle nicht unterdrückt werden können. Daran haben die vielen neuen Substanzen mit ihren teils auch vollkommen neuen, innovativen Wirkmechanismen nichts ändern können. Dennoch birgt die Einführung eines jeden neuen Medikamentes die Hoffnung bei den PatientInnen, den betreuenden ÄrztInnen und sicher auch dem Hersteller, dass damit zumindest einem Teil der bisher nicht vollständig einstellbaren Epilepsiekranken geholfen werden kann.

Im vorliegenden Heft werden aktuelle Aspekte der medikamentösen Therapie der Epilepsie behandelt. Dabei wird bewusst der Rahmen einer lediglich ärztlich zentrierten pharmakologischen Betrachtungsweise erweitert, in dem einerseits Isabelle Arnet und Kurt Hersberger als Pharmazeutln und Apothekerln in zwei Artikeln die wichtige Funktion der Berufsgruppen bei der optimalen Betreuung und Behandlung von Epilep-

Prof. Dr. med. Stephan Rüegg

siepatientInnen vorstellen. Letztlich kann eine Epilepsietherapie nur erfolgreich sein, wenn die PatientInnen das richtige Medikament in der richtigen Dosierung zur richtigen Zeit zuverlässig und nachhaltig einnehmen. Dies umfasst die wichtigen Begriffe der Adhärenz sowie der Galenik und der optimalen Tablettenversorgung und -darreichung. Jede Medikamentenverabreichung ist mit Erwartungen der Verschreibenden, insbesondere aber der PatientInnen verbunden. Nur schon der Akt des Verschreibens und der Tabletteneinnahme haben eine enorme Auswirkung auf die Krankheitsbeeinflussung. In einem schon fast kulturhistorischen Artikel beleuchtet Georg Schönbächler die wunder- und auch heilsame Welt der Placebowirkung, die seit Jahrtausenden ein mächtiges Therapiemittel in der Hand der Betreuer war und ist. Der Übersichtsbeitrag von Günter Krämer über das neueste zugelassene Antiepileptikum Brivaracetam führt den Bogen wieder zurück in die pharmakologische Epilepsiebehandlung. Abschliessend gewährt die Arbeit von Stephan Rüegg einen kleinen Ausblick, welche neueren (möglicherweise) antiepileptischen Substanzen zurzeit in Erprobung sind und hoffentlich bald auch PatientInnen zur Verfügung stehen werden.

Somit möchte ich Ihnen viel Vergnügen sowie spannende Entdeckungen beim Lesen dieses Heftes wünschen, dies aber nicht tun, ohne vorher meinen lieben KollegInnen für ihre ausgezeichneten Beiträge ganz herzlich gedankt zu haben.

Stephan Ruegg



Dear Reader

The history of pharmacological therapy of epilepsy is a successful one. One single antiseizure drug or a combination of them keeps two thirds up to three quarters of epilepsy patients seizure-free and they are allowed to enjoy their life without any substantial restrictions. Almost 20 new antiseizure compounds were brought to the market in the last 30 years and they markedly improved our armamentarium in treating epilepsy patients who, in turn and of upmost importance, profit from their better tolerability, lesser adverse effects and fewer interactions with co-medications. Conversely, none of these new substances did prove significantly superior in terms of efficacy to each other (except for valproic acid in idiopathic generalized epilepsies, although this drug has other important drawbacks). In addition, it remains the immense and yet unresolved problem that up to one third of all epilepsy patients cannot attain seizure freedom despite all pharmacological innovations. The foray of new compounds did not change this situation although some of these medications have new and sometimes unique modes of action. Nevertheless, every new antiseizure drug on the market fuels the expectations in patients, doctors, as well as in the manufacturers that the substance may help at least a part of the yet refractory patients to control their seizures.

The present issue includes hot topics of contemporary pharmacological treatment of epilepsy. Thereby, we intentionally pass beyond the borders of pure doctor-centered pharmacological drug prescribing. Accordingly, Isabelle Arnet and Kurt Hersberger, both experienced pharmaceutists, underscore the contributions and importance of pharmaceutical care in the optimal treatment of patients with epilepsy. Successful therapy of patients essentially means that she or he realibly

Prof. Dr. med. Stephan Rüegg

and consistently takes the appropriate antiseizure drug with the correct dosing at the right time. This leads to the introduction of the so important terms of "adherence", "persistence" and "galenics", as well as to the importance of an optimal provision chain and delivery of antiseizure drugs to the epilepsy patient. Prescribing and every prescription are closely tied to (high) expectations not only of the prescribing doctor, but also and even more important of the treated patient. Prescribing evokes enormous powers in patients and fundamentally influences the course of the disease. Georg Schönbächler in his almost culture historical contribution introduces the reader in the so helpful up to miraculous effect of placebo which was and is a very potent remedy for doctors and therapists since centuries and millenia. The article of Günter Kämer brings us back to the pharmacological world where he masterly reviews the latest approved antiseizure drug brivaracetam. Eventually, Stephan Rüegg provides a perspective on the antiseizure drugs to come, the compounds in preclinical and clinical evaluation which at some time hopefully will assist patients to live in a world without seizures.

To conclude, it is with deepest gratitude that I want to thank my colleagues for their outstanding contributions to this issue.

And now, dear readers, enjoy this collection of articles on contemporary issues in pharmacotherapy of epilepsy.

With best wishes

Stenhan Rüega



Chères lectrices, chers lecteurs,

La pharmacothérapie de l'épilepsie est une success-story. Entre les deux tiers et les trois quarts des personnes atteintes d'épilepsie sont libérées des crises grâce à un ou plusieurs médicaments et peuvent donc mener leur vie quasiment sans être entravées au quotidien. Sur les 30 dernières années, près de 20 nouvelles substances ont été mises sur le marché. Elles ont considérablement étendu les options thérapeutiques et, aspect très important pour les personnes atteintes d'épilepsie, elles se distinguent par des profils d'effets secondaires et d'interactions nettement plus favorables. En revanche, aucun de ces médicaments plus récents n'a montré, dans son effet réel, une supériorité par rapport aux autres substances (à l'exception du valproate, problématique à bien des égards, contre les syndromes d'épilepsie généralisée idiopathique). En outre, en dépit de toutes les innovations, les crises ne peuvent être réprimées chez près d'un tiers des patientes et patients, ce qui pose un énorme problème. Et les nombreuses nouvelles substances, dont certaines ont des modes d'action totalement neufs et inédits, n'y ont rien changé non plus. Pourtant, l'introduction de chaque nouveau médicament suscite l'espoir, chez les personnes atteintes d'épilepsie, les médecins traitants et certainement aussi les fabricants, que la molécule permettra de venir en aide à une partie au moins des patientes et patients dont les crises n'ont pas pu être totalement supprimées.

Ce magazine évoque des aspects d'actualité du traitement médicamenteux de l'épilepsie. Nous élargissons volontairement la perspective pharmacologique du médecin en intégrant l'approche des pharmaciennes et pharmaciens Isabelle Arnet et Kurt Hersberger, qui précisent dans deux articles le rôle important des catégories professionnelles dans la prise en charge optimale Prof. Dr méd. Stephan Rüegg

et le traitement des personnes atteintes d'épilepsie. Enfin, un traitement de l'épilepsie ne peut être couronné de succès que si les patientes et patients prennent le bon médicament, à la dose et au moment appropriés, de manière fiable et durable. Cela recouvre les notions importantes d'adhésion, de galénique, ainsi que d'approvisionnement et de remise optimaux des cachets. Chaque remise de médicaments crée des attentes de la part du prescripteur, mais aussi et surtout des patientes et patients. Les simples actes de la prescription et de la prise des médicaments ont un énorme impact sur l'influence sur la maladie. Dans un article que l'on pourrait presque qualifier d'historico-culturel, Georg Schönbächler braque les projecteurs sur le monde merveilleux et salutaire de l'effet placebo, qui constitue depuis des millénaires un puissant moyen thérapeutique entre les mains des soignants. L'article synoptique de Günter Krämer sur le brivaracétam, un antiépileptique autorisé très récemment, nous ramène à nouveau au traitement pharmacologique de l'épilepsie. Pour finir, les travaux de Stephan Rüegg donnent un aperçu des nouvelles substances (potentiellement) antiépileptiques actuellement à l'essai et dont on peut espérer qu'elles seront prochainement mises à la disposition des patientes et patients.

Je remercie à présent mes aimables collègues pour leurs excellentes contributions et vous souhaite beaucoup de plaisir et de passionnantes découvertes à la lecture de ce magazine.

Stephan Rüegg

## Initiierung, Implementierung, Abbruch – Die neue Taxonomie der Adhärenz und ihre Bedeutung für die Betreuung von Epilepsiepatienten

Isabelle Arnet, Melanie Haag und Kurt E. Hersberger Pharmaceutical Care Research Group, Dept. Pharmazeutische Wissenschaften, Basel

Für eine bessere Lesbarkeit wird abwechslungsweise die männliche oder die weibliche Form verwendet, selbstverständlich ist das andere Geschlecht mitgemeint.

#### Zusammenfassung

Die Adhärenz ist kein "entweder-oder"-Verhalten, sondern vielschichtig und komplex. Das Wissen alleine über die Krankheit, die Untersuchungen, die Behandlungsmethoden und die Arzneimittel ist unzureichend, um die Therapieempfehlungen zu befolgen und im Alltag umzusetzen. Umfang und Verständlichkeit der erhaltenen Information sowie die eigenen Einstellungen sind mit der Adhärenz eng verknüpft. Um die therapeutischen Empfehlungen erfolgreich in Taten umzusetzen, braucht es seitens des Patienten die Akzeptanz der Diagnose, die Einsicht in den Nutzen der Behandlung und nicht zuletzt ausreichende körperliche und geistige Fähigkeiten. Die Adhärenz wird mit drei Phasen oder Etappen beschrieben: Initiierung, Implementierung und Persistenz. Es ist unmöglich vorauszusagen, welcher Patient adhärent sein wird und welcher nicht. Doch in der Epilepsie lassen sich sechs Risikosituationen für fehlerhaftes Einnahmeverhalten beschreiben: Non-Akzeptanz der neu diagnostizierten Epilepsie bzw. der Therapie (Initiierung); langjährige Anfallsfreiheit bzw. manifeste unerwünschte Wirkungen (Implementierung); Jugendliche bzw. Schwangere (Persistenz). Unterstützende Hilfsmittel in Form von Wochendispensern können die Adhärenz fördern. Ihr primärer Zweck ist die visuelle Rückmeldung über erfolgte bzw. vergessene Einnahmen. Neue elektronische Medikamentendispenser ermöglichen weitere Kontroll- und Alarmfunktionen.

Epileptologie 2017; 34: 52 - 59

**Schlüsselwörter:** Adhärenz mit Medikamenten, Taxonomie, Definition

#### Initiation, implementation, discontinuation – la nouvelle taxonomie de l'adhésion et son implication pour le traitement des patients épileptiques

L'observance thérapeutique (ou adhésion) n'est pas un comportement « c'est tout ou rien » mais bien plus complexe et à facettes multiples. Il ne suffit pas de savoir tout sur la maladie, les examens, les méthodes thérapeutiques et les médicaments pour suivre les recommandations thérapeutiques et les intégrer dans son quotidien. L'observance médicamenteuse est étroitement liée à la quantité d'information obtenue, à sa compréhension et aux convictions propres du patient. Pour mettre avec succès les recommandations thérapeutiques en pratique, le patient doit accepter le diagnostic, reconnaître les bénéfices d'un traitement et posséder des capacités physiques et mentales suffisantes. L'observance est composée de trois phases ou étapes : initiation, implémentation et persistance [note des auteurs : la traduction en Français des termes anglais est actuellement en cours. Si vous êtes intéressé(e) à participer à ce projet de recherche, veuillez contacter l'auteur correspondant]. Il est impossible de prédire qui sera adhérent et qui ne le sera pas. Dans le domaine de l'épilepsie, six situations à risque de comportement déviant peuvent être identifiées : la non acceptation d'une épilepsie nouvellement diagnostiquée ou du traitement (phase d'initiation), une longue période de temps sans crise ou des effets indésirables manifestes (phase d'implémentation), les jeunes et les femmes enceintes (phase de persistance). Des stratégies organisationnelles sous forme de semainier peuvent améliorer l'observance médicamenteuse. Leur but principal est de renseigner visuellement si une dose a été prise ou oubliée. Les nouveaux systèmes électroniques ouvrent d'autres possibilités de notification et de contrôle.

**Mots clés :** Adhésion, observance thérapeutique, taxonomie, définition

#### Initiation, Implementation, Discontinuation – the New Taxonomy of Adherence and its Implication for the Care of Epileptic Patients

Adherence to treatment is not "now or never" but a complex and multifaceted behavior. The sole knowledge of the disease, the examinations, the treatment options and the medication is not sufficient to follow the therapeutic recommendations and to convert them into daily life. The amount and the comprehensibility of the obtained information, and the own beliefs are closely related to adherence. In order to transpose therapeutic recommendations into successful actions, the patient needs to accept the diagnosis, to see the advantages of the treatment and to have sufficient physical and mental skills. Adherence is described with three phases: initiation, implementation and persistence. It is impossible to predict who will be adherent and who will not. In the field of epilepsy, however, six risk situations for deviant behavior can be described: non acceptance of the newly diagnosed epilepsy or the treatment (initiation), long-lasting seizure freedom or manifest side effects (implementation), adolescents or pregnant women

(persistence). Practical aids in form of weekly dispensers are able to promote adherence. Their primary purpose is to provide a visual feedback if a dose has been taken or forgotten. New electronic dispensers offer further functions with alarms and controls.

**Keywords:** Adherence, medication adherence, taxonomy, definition

#### **Einleitung**

Seit der Einführung des Begriffs "Compliance" im Jahr 1974 durch D. L. Sackett [1] wurden viele Erkenntnisse gewonnen, wie ein Patient seine Arzneimitteltherapie im Alltag befolgt. Der Wechsel der Bezeichnung auf Adhärenz in den 80er Jahren, gefolgt vom Versuch in den 90ern mit dem neuen Begriff Konkordanz eine Partnerschaft zwischen Patienten und Arzt zu suggerieren, und schliesslich die Einführung des Begriffs Persistenz für die Ausdauer des Patienten (siehe **Tabelle** 1) deuten auf einen vielseitigen Prozess hin. Wer einen Therapieplan befolgt, hat sich bereit erklärt, eine frem-

**Tabelle 1:** Synonyme und Definitionen der verschiedenen Bezeichnungen für "compliance" seit 1974. \*MeSH: Medical Subject Headings, systematische Schlagwörter für eine effizientere Literatursuche in PubMed (http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed)

Bezeichnung auf Englisch (auf Deutsch)	Synonyme auf Deutsch ⇒ Definition
compliance	Therapietreue, Befolgung, Einwilligung, Unterwürfigkeit, Fügsamkeit.  ⇒ Ausmass, in welchem das Verhalten des Patienten mit den abgesprochenen therapeutischen Empfehlungen übereinstimmt (MeSH* seit 1974)
adherence (Adhärenz)	Einhaltung.  ⇒ gleiche Definition wie Compliance; das neue Wort versucht, sich vom Bild des folgsamen, passiven Patienten zu lösen (MeSH* seit 2009)
concordance (Passung)	Übereinstimmung.  ⇒ partnerschaftliche Kooperation zwischen Medizinalperson und Patient, mit einer vertrauens- vollen Beziehung, eigenverantwortlichen und konsensualen Entscheidungen sowie aktivem Einbezug des Patienten bei der Planung und Realisierung der Behandlungsmassnahmen
persistence (Persistenz)	Beharrlichkeit, Ausdauer. ⇒ Zeitspanne, in der ein Patient adhärent ist

de Arzneimittelpackung in seinen Alltag zu integrieren und eine wiederkehrende Handlung mit korrektem Rhythmus zu planen. Davor hat jedoch ein grundlegender psychologischer Schritt stattgefunden, nämlich die Akzeptanz der Therapieempfehlung und die Bereitschaft, die Therapie wie geplant auszuführen.

Diese unterschiedlichen Phasen wurden 2012 als Grundlage für die Einführung einer neuen Taxonomie der Adhärenz verwendet [2]. Die Autoren des vorliegenden Artikels schlagen hier zum ersten Mal die Begriffe auf Deutsch vor, die jedoch noch nicht validiert sind. Eine internationale Umfrage wird sich dieser Aufgabe demnächst widmen [deutschsprachige Interessenten sind herzlich eingeladen, sich bei der Korrespondenzautorin zu melden]. Im Folgenden werden wir die klinische Relevanz der neuen Begriffe erklären, neueste Forschungsresultate mit Fokus auf Epilepsiepatienten diskutieren und schliesslich Empfehlungen für die Praxis zusammentragen.

#### Die neue Taxonomie

Die neue Taxonomie berücksichtigt u.a. Prinzipien der Verhaltenswissenschaft. Die Adhärenz ist demnach ein Prozess, wonach Patienten ihre Arzneimitteltherapie gemäss Verschreibung anwenden, und wird in die Phasen oder Etappen der *Initiierung, Implementierung* und *Persistenz* unterteilt (siehe **Abbildung 1**). Die Ereignisse müssen sequenziell stattfinden, damit die The-

rapie eine optimale Wirkung erzielen kann. Die erste Etappe, die Initiierung, beginnt, wenn der Patient die erste Dosis seiner verordneten Medikation genommen hat, und ist ein binäres Ereignis (ja/nein). Unter primärer Non-Adhärenz versteht man, wenn ein Patient seine Therapie gar nicht beginnt. Die zweite Etappe, die Implementierung, beschreibt ein longitudinales Verhalten in Abhängigkeit der Zeit und wird definiert als das Ausmass, in welchem das Verhalten des Patienten mit den abgesprochenen therapeutischen Empfehlungen übereinstimmt, von der Initiierung bis zur letzten genommenen Dosis. Die dritte Etappe, die Persistenz, beschreibt die Zeitspanne von der Initiierung bis zum Therapieabbruch, und wird als "Zeit bis zum Ereignis" quantifiziert. Nach dem Abbruch der Therapie beginnt die Non-Persistenz und dauert bis zum Schluss der Verschreibungsperiode. Es kann vorkommen, dass die letzte genommene Dosis schwer zu bestimmen ist. Zum Beispiel wenn eine Therapie bewusst pausiert oder ein Präparat durch ein anderes ersetzt wird, entweder als therapeutischer Austausch (Engl.: «therapeutic switch», wenn ein anderes Präparat im gleichen Indikationsgebiet als Ersatz verschrieben wird) oder als Substitution mit einem Generikum (Engl.: «generic switch», wenn ein bioäquivalentes Präparat als Ersatz verschrieben wird). In klinischen Studien sind Therapiepausen von 90 Tagen [3] oder 180 Tagen [4] als Grenzen für die Bestimmung der Non-Persistenz gesetzt worden. Doch eine Therapiepause geht nicht zwingend mit einem Therapieabbruch einher. Deshalb ist ein zusätzliches

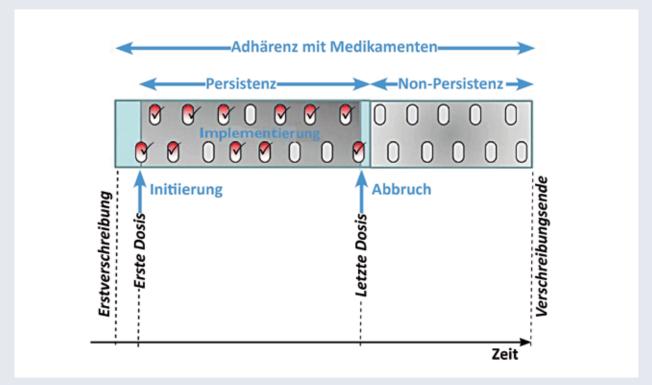


Abbildung 1. Darstellung des Prozesses der Adhärenz mit Medikamenten, eingeteilt in die Phasen Initiierung, Implementierung und Abbruch. Nachbildung mit Genehmigung von B. Vrijens [2].

Tabelle 2: Die 10 Erscheinungsbilder der Non-Adhärenz.

Tabelle 2: Die 10 Erscheinungsbild	ler der Non-Adhärenz.	
NON-		
С	Parkplatzeffekt: der Patient entsorgt kurz nach	
	Beschaffung des Arzneimittels das gesamte Quantum.	
000 000 000	Drug holiday: eine Therapiepause, die ein getreuliches	
	Befolgen für kurze Zeit unterbricht. Hier gehört das	
	"Strecken" einer Packung damit sie länger hält, z.B. bei	
	Patienten in finanziell schwieriger Lage.	
M M M M Arzttermin	Weisskitteladhärenz: der Patient befolgt die sonst	
	weitgehend ignorierte ärztliche Empfehlung kurz vor	
	dem Arzttermin. Dieses Einnahmemuster kann eine	
	Non-Adhärenz verschleiern, weil bei den ärztlichen	
	Verlaufskontrollen der Patient zwar gut eingestellt zu	
	sein scheint, dies im Langzeitverlauf jedoch nicht der	
	Fall ist.	
PQQQQQQQ	Das falsche Arzneimittel perfekt eingenommen ist mit	
	einer fehlenden oder unerwarteten Wirkung verbunden.	
	Überdosierung als erster Dosierungsfehler geht oft mit	
	exzessiver Wirkung einher.	
1 1 1 1	Unterdosierung als zweiter Dosierungsfehler geht oft	
	mit fehlender Wirkung einher.	
AA A AA A AA	Erratische Dosierung als dritter Dosierungsfehler ist	
	oft mit unerwünschten Wirkungen (wie Rebound-Effekt)	
	verbunden.	
NN NN NN NN	Falsche Einnahmefrequenz tritt ein bei z.B. einer	
	zweimal statt wie verordnet dreimal täglichen	
	Einnahme.	
C C C Cstopp	Falsche Einnahmedauer bedeutet meistens einen	
	frühzeitigen Abbruch der Therapie und ist oft mit einer	
	scheinbaren Wirkungslosigkeit verbunden.	
E EX E E Y YE Z	Polymedikation bedeutet hier die Einnahme von	
	zusätzlichen und nicht verordneten Arzneimitteln	
	(Selbstmedikation und verschriebene Medikation) und	
	ist nicht zu verwechseln mit richtlinienkonformer	
	Polypharmazie.	

Konzept vorgeschlagen worden, die *Re-Initiierung*. Dabei sind mehrere Therapieepisoden durch klare Therapiepausen von unterschiedlich langer Zeitdauer (Engl.: «treatment gaps») getrennt.

#### Zwei Typen und zehn Formen der Non-Adhärenz

Die Non-Adhärenz kann willentlich (Engl.: «intentional») oder "unwillentlich" (Engl.: «unintentional») sein [5]. Bei der willentlichen/bewussten Non-Adhärenz verweigert der Patient zum Beispiel die Diagnose oder die Behandlung, und die Therapie wird gar nicht gestartet, oder die Dosierung wird verändert, um die eigenen Bedürfnisse zu decken. Die willentliche Non-Adhärenz kann nur im Dialog aufgespürt und durch motivierende Gesprächsführung verbessert werden. Bei der unwillentlichen/unbewussten Non-Adhärenz ist die Patientin daran gehindert, die Therapie auszuführen [6 - 7]. Ursachen dafür sind oft Vergesslichkeit, Verständigungsfehler, komplexe Therapien oder eingeschränkte Fertigkeiten des Patienten (Geschicklichkeit, Sehvermögen, Kognition). Mischformen sind möglich, und ein Patient kann sowohl willentliche wie auch unwillentliche Non-Adhärenz für verschiedene Arzneimittel zeigen, ja sogar für das gleiche Arzneimittel zu unterschiedlichen Zeitpunkten.

Charakteristika einer optimalen Adhärenz sind die Einnahme des richtigen Arzneimittels, zum verordneten Zeitpunkt, in verordneter Dosierung, für die verordnete Behandlungsdauer und ohne ungewollte Kombinationen [8]. Daraus lassen sich die zehn Erscheinungsbilder der Non-Adhärenz ableiten (siehe **Tabelle 2**).

#### Bedeutung der neuen Taxonomie für die Praxis

Die Behandlung der Epilepsie ist insofern eine Herausforderung, dass sie nicht nur eine Langzeit- bzw. lebenslängliche Therapie ist, sondern auch Empfehlungen zum allgemeinen Lebensstil beinhaltet wie zum Beispiel Alkoholkonsum, Schlafverhalten, Autofahren, Fernsehen/Videospiele. In diesem Artikel haben wir uns auf die Pharmakotherapie beschränkt, doch die dargestellten Prinzipien und Beispiele haben für alle medizinischen Empfehlungen inklusive Lebensstil ihre Gültigkeit.

#### Initiierung

Ein Therapiestart sollte nie als selbstverständlich angenommen werden. In einer Analyse von über 10 Millionen Neuverschreibungen, die an eine US-Apothekenkette im Jahr 2008 elektronisch übermittelt wurden, wurden 3,6 % der Epilepsiemedikation nicht abgeholt [9] (Engl.: «prescription abandonment»). Nicht jeder epileptische Anfall oder jede Epilepsie muss zwin-

gend mit einer Pharmakotherapie behandelt werden. Sieht ein Patient die Notwendigkeit der Pharmakotherapie nicht ein, kann der Beginn der Medikamenteneinnahme erschwert werden, umso mehr, wenn er davor die neu diagnostizierte Krankheit nicht akzeptiert hat. Zwei Themen sollten mit dem Patienten exploriert werden, a) seine Kenntnisse der Diagnose und der Behandlungsmöglichkeiten; b) seine Einstellungen (Engl.: «beliefs») zur Notwendigkeit der Therapie und seine Bedenken hierzu. Eine mögliche Einstiegsfrage lautet: "Fällt es Ihnen schwer, sich mit Ihrer Epilepsie abzufinden?" [10].

Besonders Jugendliche können die Empfehlungen der Ärztin – ähnlich wie bei ihren Eltern – als Bevormundung empfinden und die Therapie ablehnen [11]. Ein Vertrauensmangel in die Fachperson setzt alle ihre Bemühungen ausser Kraft. In der Phase der Initiierung ist generell viel Informations- und Erklärungsbedarf notwendig, denn die medizinischen Zusammenhänge der Epilepsiebehandlung und die Tragweite der Nichtbehandlung müssen vom Patienten und seinem Umfeld verstanden und akzeptiert werden. Erst wenn der Patient von den Vorteilen einer Therapie überzeugt ist, kann eine Pharmakotherapie erfolgversprechend begonnen werden.

#### **Implementierung**

Der Wille und die Fähigkeit jeder Person, einen Therapieplan wie verordnet umzusetzen, kann durch eine Vielzahl von Faktoren beeinflusst werden. Dazu zählen unter anderem persönliche Charaktereigenschaften, Lebensstil, Einstellungen, Fertigkeiten, und die eigene Fähigkeit die regelmässige Medikamenteneinnahme in eine Gewohnheit umzuwandeln und diese in den Alltag zu integrieren. Für die Epilepsiepatientin stellt das Suchen nach der optimalen Medikation und ihrer Dosierung einen weiteren Komplexitäts- und Unsicherheitsfaktor dar. Zwei Themen sollten mit der Patientin exploriert werden, a) die möglichen Schwierigkeiten, die sie bei der konkreten Durchführung der Therapie antreffen könnte; b) die praktische Unterstützung, um diese Probleme zu bewältigen [12]. Eine mögliche Einstiegsfrage lautet: "Ärgern Sie sich darüber, dass Sie regelmässig Medikamente gegen die Anfälle einnehmen müssen?" [10].

Ist eine medikamentöse Therapie indiziert, beginnt sie stets mit einem Monopräparat, das ausdosiert wird, bevor es durch ein anderes Monopräparat ersetzt oder durch ein weiteres ergänzt wird, bzw. bevor ein Kombinationspräparat eingesetzt wird. Das sorgfältige Ausdosieren eines Medikamentes ist zwar eine Grundregel der Epilepsiebehandlung, es beinhaltet aber einen Non-Adhärenz-fördernden Aspekt, indem die Dosis ohne nennenswerte unerwünschte Arzneimittelwirkungen (UAWs) weiter erhöht wird, das heisst bis störende UAWs auftreten. Hier gilt, dem Patienten verständlich

zu machen, dass ein Medikament trotz UAWs nicht voreilig umgestellt wird.

Die Adhärenz wird grundsätzlich unterstützt, wenn die Anzahl Medikamente (Engl.: «pill burden») auf ein Minimum reduziert wird. Doch die Dosisfindungsphase mit ihrer langsamen Dosissteigerung und allfälligem Teilen von Tabletten stellt ein komplexes Schema dar, das ohne klare Anweisungen oft nicht zufriedenstellend umgesetzt wird. Für viele Patienten ist das Teilen von Tabletten mit einer Abnahme der Adhärenz und einem Vertrauensverlust in die Therapie verbunden [13]. Auch junge Patienten sind oft überfordert mit diesen Einnahmevorschriften (siehe dazu den Artikel von Kurt E. Hersberger in diesem Heft). Die komplexen Therapieschemen entstehen auch, weil neue Antiepileptika nur als Zusatztherapie (zum Beispiel Lacosamid) bzw. nur bei Therapieversagen (zum Beispiel Vigabatrin) zugelassen werden. Die Suche nach einer erfolgreichen Wirkstoffkombination wird oft von den persönlichen Erfahrungen der Kinderärzte oder Neurologen geleitet, und die Evidenz ist im Verlauf der Jahre gewachsen. Für den Patienten sind solche Therapieentscheidungen und Begründungen meist nicht bekannt. Versteht der Patient die gewählte Therapieoption nicht, kann sein Vertrauen in die Medikation schwinden und die Adhärenz beeinträchtigt werden. Hinzu kommt, dass Kombinationstherapien oft weniger gut verträglich sind und manifeste UAWs die Motivation zur regelmässigen Einnahme erschweren bzw. die Non-Adhärenz fördern. Hier gilt es, den Patienten über das Vorgehen und die zu erwarteten Ziele zu informieren, ihn aktiv in die Wahl der Therapie einzubinden, und ihm die Verantwortung für seine Behandlung (Engl.: «self care») übernehmen zu lassen [12].

Die Verordnung von 3 oder 4 Einnahmezeitpunkten sollte möglichst vermieden werden, da das Risiko von Einnahmefehlern entsprechend steigt [14]. Die mit Retard-Präparaten mögliche Einmaldosis ist für den Patienten bequem, und vor allem als Morgeneinnahme sicher sehr regelmässig zu befolgen [15]. Generell ist aber zu bedenken, dass beim Vergessen einer Dosis bei einer 1 x täglichen Dosierung die gesamte Tagesdosis, und bei einer 2 x täglichen Dosierung nur die halbe Tagesdosis verloren geht. Um die gleiche Abnahme der Wirkstoffkonzentration im Blut zu erhalten wie nach dem Vergessen einer 1 x täglichen Einnahme, müssten drei konsekutive Einnahmen einer 2 x täglichen Dosierung vergessen werden [16], was sehr selten passiert. Somit kann die Verteilung der Medikation auf 2 Tagesdosen im Hinblick auf mildere Konsequenzen einer Non-Adhärenz als optimaler betrachtet werden.

Um die Implementierung der Medikamenteneinnahme in den Alltag zu erleichtern, sollten Patienten wissen, wie sie bei einer vergessenen Dosiseinnahme vorgehen müssen, insbesondere innerhalb welcher Zeitspanne die Einnahme nachgeholt werden darf. Grundsätzlich sind vergessene Dosierungen so bald wie möglich einzunehmen, ausser der Zeitpunkt für die nächste Dosis ist gekommen (keine doppelte Einnahme).

Der Erfolg von Adhärenzinterventionen bei Epilepsiepatienten konnte nur bedingt gezeigt werden [17], vorwiegend weil die durchgeführten Studien qualitativ minderwertig waren. Gemischte Interventionen aus Wissensvermittlung und praktische Tipps scheinen die Adhärenz am meisten verbessern zu können. Gesichert ist, dass eine Intervention zielgerichtet auf die Probleme eines bestimmten Patienten eingehen und für seine Bedürfnisse massgeschneidert sein muss [18]. Technische Hilfsmittel wie Tages- oder besser Wochendispenser (zum Beispiel wiederverwendbare Plastikboxen [Medi-7®, Dosett®] oder in der Apotheke manuell gerüstete und versiegelte Wochenblister [Pharmisblister®] oder Schlauchbeutel [medifilm®]), telefonische Erinnerungsübermittlung oder Apps haben sich bewährt und können eine unwillentliche Non-Adhärenz verbessern. Primärer Zweck der Verblisterung ist die Vereinfachung des Medikamentenmanagements und die visuelle Rückmeldung über erfolgte bzw. vergessene Einnahmen. Wochenblister sind sehr indiziert bei komplexen Therapieschemas, vielen Arzneimitteln oder verminderten Fertigkeiten (Geschicklichkeit, Sehvermögen, Kognition). Elektronische Monitoringsysteme mit Alarmkaskaden und Feedbackschlaufen werden zurzeit für Forschungszwecke eingesetzt; sie sind noch nicht kommerzialisiert [19]. Ihre Verwendung soll in Zukunft zum Beispiel in Verbindung mit dem elektronischen Patientendossier die Fehlerquellen reduzieren können.

#### Re-Initiierung

Viele Patienten stellen die Diagnose der Epilepsie in Frage, indem sie die Dosierung der Medikamente verringern oder diese zeitweise ganz weglassen. Kommt es zu keinem weiteren Anfall, findet die gefällte Entscheidung ihre Bestätigung. Dieses Einnahmemuster kann eine Non-Adhärenz verschleiern, weil bei den ärztlichen Verlaufskontrollen der Patient zwar gut eingestellt zu sein scheint, dies im Langzeitverlauf jedoch nicht der Fall ist. Weil bei Epilepsie die Anfälle intermittierend und nicht vorhersehbar sind, auch bei nicht behandelten Patienten, und die Anfallsbereitschaft durch individuelle Variablen (wie zum Beispiel Schlafentzug) modifiziert wird, folgt dem Therapieabbruch nicht automatisch ein Anfallsrezidiv.

Hier sollte dem Patienten erklärt werden, dass das Vergessen einer Dosis oft ohne Konsequenzen bleibt, weil die Schutzwirkung der Medikamente ausreichend lang ist (entsprechend den Halbwertszeiten). In der Regel sollte aber eine versäumte Einnahme unbedingt nachträglich eingenommen werden, ausser sie fällt auf die nächstfällige Einnahme (keine doppelte Einnahme).

**Tabelle 3:** Aufstellung der möglichen Barrieren, die eine Epilepsiepatientin während den 3 Phasen der Adhärenz antreffen kann, mit entsprechenden Strategien für eine Beratung in der Praxis.

Phase der Adhärenz	Barrieren für die Epilepsiepatientin	Zu explorierende Themen in der Praxis	Strategie	
Initiierung	<ul> <li>akzeptiert die Diagnose nicht</li> <li>sieht die Notwendigkeit der Therapie nicht ein</li> <li>hat kein Vertrauen in die Fachperson</li> </ul>	<ul> <li>Kenntnisse der Diagnose und der Behandlungs- möglichkeiten</li> <li>Einstellungen zur Notwendigkeit der Therapie und Bedenken</li> </ul>	<ul> <li>Information und Erklärungen (mündlich und schriftlich)</li> <li>Ziele setzen</li> </ul>	
Implementierung	Ausdosierung,     Dosistitration     mit komplexem Plan     halbe Tabletten     viele Tabletten     manifeste unerwünschte     Arzneimittelwirkungen     3 oder mehr Einnahmezeitpunkte pro Tag	<ul> <li>mögliche Schwierigkeiten bei der konkreten Durchführung der Therapie</li> <li>praktische Unterstützung, um diese Probleme zu bewältigen</li> </ul>	<ul> <li>1 – 2 x tägliche Einnahme</li> <li>Wochendosiersysteme</li> <li>weiss, was zu tun ist bei Vergessen einer Einnahme</li> </ul>	
Persistenz	Anfallsfreiheit     Schwangerschaft	Implementierungs- schwierigkeit oder Therapieabbruch	Ausschleichen     Medikamenten- umstellung	

#### Persistenz und Ausschleichen der Therapie

Auch wenn die Persistenz mit der Festlegung einer klinisch relevanten Therapiepause stark zusammenhängt, sollte zwischen flexiblem Therapieplan, "Drug holiday" und echter Non-Persistenz unterschieden werden. Ein kürzliches Auslassen der Medikation sollte als Implementierungsfehler oder Therapieabbruch differenziert werden. Zirka die Hälfte der chronisch Kranken bricht ihre Therapie nach einem Jahr ab, auch bei einem 1 x täglichen Einnahmeschema [20]. Wenn sie längere Zeit anfallsfrei sind, stellen viele Epilepsiepatienten das Fortsetzen der Therapie in Frage, insbesondere wenn ein akzidentelles Vergessen der Einnahme, gegebenenfalls sogar mehrfaches, ohne Konsequenzen geblieben ist. Patientinnen im gebärfähigen Alter setzen oft die Therapie schlagartig ab, wenn sie schwanger werden - insbesondere ungeplant - meistens aus Furcht vor einem teratogenen Effekt des Medikamentes. Dabei realisieren sie nicht, dass durch das abrupte Absetzen das Risiko von Anfallsrezidiven steigt, und dass der Fetus durch Anfälle mehr gefährdet ist. Hier sind alle Medizinalpersonen gefordert, Epilepsiepatientinnen mit Kinderwunsch bzw. schwangere Frauen mit Epilepsie bezüglich der Risiken und dem Bedarf einer Umstellung zu beraten.

Bei Epilepsiepatienten hat die Persistenz eine Sonderposition, da das Absetzen der Medikation nach einer anfallsfreien Zeit, meist 2 Jahren, in Betracht gezogen wird. Globale Empfehlungen können aus klinischen Studien nicht herangezogen werden [21], und jede Empfehlung ist daher individuell. Weil die Antiepileptika grundsätzlich Antikonvulsiva sind, das heisst, sie sind lediglich Anfallsblocker und beseitigen die Ursache der Epilepsie nicht, muss nach Absetzen der Medikation, auch nach langjähriger Anfallsfreiheit, mit einem Rezidiv gerechnet werden. Weil die Adhärenz mit der Therapiedauer nachlässt, ist es umso wichtiger, die Bereitschaft des Patienten für ein kontrolliertes Absetzen bzw. Ausschleichen der Pharmakotherapie zu explorieren, und so einen unabgesprochenen Therapieabbruch zu verhindern. Bei Patientinnen im gebärfähigen Alter steht Aufklärung im Vordergrund, mit rechtzeitiger Umstellung der Medikation auf Wirkstoffe, die während der Schwangerschaft eingenommen werden dürfen. Eine Mutter mit Epilepsie soll ihr Neugeborenes stillen, am besten unmittelbar vor der nächsten Medikamenteneinnahme. Dadurch wird gewährleistet, dass die Konzentration des Medikamentes in der Muttermilch minimal ist und sie auf den Säugling keine Auswirkung hat.

#### Schlussfolgerung

Die Adhärenz ist ein dynamisches Verhalten, das von der ersten Dosis bis zum Therapieabbruch geht. Die Initiierung, Implementierung und Persistenz des Therapieplans sind das Resultat eines kommunikativen Prozesses zwischen dem Patienten und seinem Umfeld (Arzt, Apotheker, Pflegende, Familie, Freunde, Medien) gekoppelt an seine Fähigkeit und Fertigkeit, die Therapie wie geplant auszuführen. Die Verbesserung der Adhärenz soll zum Ziel haben, die korrekte Ausführung des Therapieplans zu gewährleisten und dadurch den Therapieerfolg zu sichern. Eine massgeschneiderte Beratung kann den Erfolg garantieren, wobei sowohl die aktuellen Kenntnisse als auch das Verhalten des Patienten exploriert werden (siehe Tabelle 3). Technische Hilfsmittel wie Wochendispenser müssen auf den Patienten abgestimmt werden und können eine unwillentliche Non-Adhärenz verbessern, zum Beispiel bei einem komplexen Therapieschema, vielen Arzneimitteln oder verminderten Fertigkeiten (Geschicklichkeit, Sehvermögen, Kognition).

#### Danksagung

Die Autoren bedanken sich bei Bernard Vrijens für sein Einverständnis, die Taxonomie übersetzen zu dürfen.

#### Referenzen

- Sackett D, Haynes R. Compliance with Therapeutic Regimens. Baltimore, MD: The Johns Hopkins University Press, 1976
- Vrijens B, De Geest S, Hughes DA et al. A new taxonomy for describing and defining adherence to medications. Br J Clin Pharmacol 2012; 73: 691-705
- 3. Brookhart MA, Patrick AR, Schneeweiss S et al. Physician follow-up and provider continuity are associated with long-term medication adherence: a study of the dynamics of statin use. Arch Intern Med 2007; 167: 847-852
- Korhonen MJ, Helin-Salmivaara A, Huupponen R. Dynamics of long-term statin therapy. Eur J Clin Pharmacol 2011; 67: 925-931
- Clifford S, Barber N, Horne R. Understanding different beliefs held by adherers, unintentional nonadherers, and intentional nonadherers: application of the Necessity-Concerns Framework. J Psychosom Res 2008; 64: 41-46
- Heneghan CJ, Glasziou PP, Perera R. Reminder packaging for improving adherence to self-administered long-term medications. Cochrane Database Syst Rev 2006: CD005025
- Wroe AL. Intentional and unintentional nonadherence: a study of decision-making. J Behav Med 2002; 25: 355-372
- Arnet I, Haefeli W. Gründe für fehlende Arzneimittelwirkung. In: Documed (ed): Grundlagen der Arzneimitteltherapie. Basel, 2001
- Shrank WH, Choudhry NK, Fischer MA et al. The epidemiology of prescriptions abandoned at the pharmacy. Ann Intern Med 2010; 153: 633-640
- May TW, Pfäfflin M, Thorbecke R et al. PESOS-Fragebogen für Menschen mit Epilepsie. Z Epileptol 2004; 17: 287-300
- Zupanc ML, Haut S. Epilepsy in women: special considerations for adolescents. Int Rev Neurobiol 2008; 83: 91-111
- Cushing A, Metcalfe R. Optimizing medicines management: from compliance to concordance. Ther Clin Risk Manag 2007; 3: 1047-1058

- van Santen E, Barends D, Frijlink H. Breaking of scored tablets: a review.
   Eur J Pharm Biopharm 2002; 53: 139-145
- 14. Falagas ME, Karagiannis AKA, Nakouti T, Tansarli GS. Compliance with once-daily versus twice or thrice-daily administration of antibiotic regimens: a meta-analysis of randomized controlled trials. PLoS ONE 2015; 10: e0116207
- Andrejak M, Genes N, Vaur L et al. Electronic pill-boxes in the evaluation of antihypertensive treatment compliance: comparison of once daily versus twice daily regimen. Am J Hypertens 2000; 13: 184-190
- 16. Comté L, Vrijens B, Tousset E et al. Estimation of the comparative therapeutic superiority of QD and BID dosing regimens, based on integrated analysis of dosing history data and pharmacokinetics. J Pharmacokinet Pharmacodyn 2007; 34: 549-558
- 17. Al-aqeel S, Gershuni O, Al-sabhan J, Hiligsmann M. Strategies for improving adherence to antiepileptic drug treatment in people with epilepsy. Cochrane Database Syst Rev 2017: CD008312
- Allemann S, Nieuwlaat R, van den Bemt B et al. Matching adherence interventions to patient determinants using the Theoretical Domains Framework. Front Pharmacol 2016: 7: 429
- Arnet I, Walter PN, Hersberger KE. Polymedication Electronic Monitoring System (POEMS) – a new technology for measuring adherence. Front Pharmacol 2013; 4: 26
- 20. Vrijens B, Vincze G, Kristanto P et al. Adherence to prescribed antihypertensive drug treatments: longitudinal study of electronically compiled dosing histories. Br Med J 2008; 336: 114-117
- 21. Ranganathan LN, Ramaratnam S. Rapid versus slow withdrawal of antiepileptic drugs. Cochrane Database Syst Rev 2006: CD005003

Korrespondenzadresse:
PD Dr. Isabelle Arnet
Pharmaceutical Care Research Group
Klingelbergstrasse 50
CH 4056 Basel
Tel. 0041 61 207 14 26
Fax 0041 61 207 14 28
isabelle.arnet@unibas.ch

#### Mögliche Beiträge der Apotheke bei der medikamentösen Epilepsiebehandlung

Kurt E. Hersberger, Tamara L. Imfeld-Isenegger und Isabelle Arnet

Pharmaceutical Care Research Group, Dept. Pharmazeutische Wissenschaften, Basel

Für eine bessere Lesbarkeit wird abwechslungsweise die männliche oder die weibliche Form verwendet, selbstverständlich ist das andere Geschlecht mitgemeint.

#### Zusammenfassung

In der Betreuung von Epilepsiepatienten ist die Kenntnis der berufsspezifischen Vorgehensweisen, Rahmenbedingungen und auch Optionen für eine intensivierte interprofessionelle Zusammenarbeit unverzichtbar. Aus pharmazeutischer Perspektive präsentiert dieser Artikel Fakten und Überlegungen zu möglichen Beiträgen der öffentlichen Apotheke bei der medikamentösen Epilepsiebehandlung. Diese Auswahl umfasst die Themen Gewährleistung der lückenlosen Versorgung, Beachtung der weltweit akzeptierten Einschränkung der generischen Substitution bei Epilepsiepatienten sowie die nationalen Rahmenbedingungen, Sensibilisierung für die Notwendigkeit eines aktuellen und vollständigen Medikamentenplanes, die möglichen Dienstleistungen der Apotheke zur Unterstützung der Patienten bei der korrekten Ausführung der Therapie (zum Beispiel Polymedikations-Check, Richten von Wochendosiersystemen), die Schwächen der automatisierten Interaktions-Checks und letztlich einige Hinweise zur Beratung in der Apotheke bezüglich Nebenwirkungen und Adhärenz.

Epileptologie 2017; 34: 60 - 68

**Schlüsselwörter:** Pharmaceutical Care, öffentliche Apotheke, Generikasubstitution, interprofessionelle Zusammenarbeit, Adhärenz

## Possibles contributions des pharmaciens au traitement antiépileptique médicamenteux

Lors de la prise en charge des patients atteints d'épilepsie, la connaissance des méthodologies, des conditions-cadres et des options spécifiques aux professions est indispensable pour renforcer la collaboration interdisciplinaire. Cet article présente, sous l'angle pharmaceutique, des faits et réflexions sur les possibles contributions des pharmacies publiques au traitement antiépileptique médicamenteux. Cette sélection couvre

les thèmes suivants : garantie d'un approvisionnement sans faille, prise en compte de la restriction acceptée dans le monde entier de la substitution générique chez les patients atteints d'épilepsie, ainsi que des conditions-cadres nationales, sensibilisation à la nécessité d'un plan de médicaments d'actualité et complet, services que peut proposer la pharmacie pour aider le patient à suivre correctement le traitement (entretien de polymédication, préparation de semainiers), points faibles de la vérification automatisée des interactions et enfin, quelques remarques sur le conseil en pharmacie dans le domaine des effets secondaires et de l'adhésion.

**Mots clés :** Pharmaceutical Care, pharmacie d'officine, substitution des génériques, collaboration interprofessionnelle, l'observance thérapeutique

## Opportunities for Contributions of Community Pharmacies in the Treatment of Epilepsy

For an intensified interprofessional collaboration concerning epilepsy patients, it is essential to know and understand the approaches, the frame conditions and the options of all involved health care professionals. From a pharmacy perspective this paper compiles some facts and figures to opportunities for the contributions of community pharmacies to the treatment of epilepsy. The selected themes cover readiness to deliver antiepileptic drugs at any time, worldwide accepted restriction for generic substitution, sensitisation for the need of an always accurate medication plan, the services community pharmacies offer to support patients in their medicines' management (e.g. medication review, dose-dispensing service as an intervention to improve adherence), limitations of the automated drug-drug interaction alert systems, and information about counselling in the pharmacy related to side effects and adherence issues.

**Key words:** Pharmaceutical Care, community pharmacy, generic substitution, interprofessional collaboration, adherence

#### **Einleitung**

Die Pharmakotherapie ist die wichtigste Säule der Epilepsiebehandlung. In den letzten Jahren wurden zahlreiche neue Wirkstoffe für den Einsatz bei Patienten mit Epilepsie entwickelt, die sich in Wirkmechanismus, Pharmakokinetik und Nebenwirkungsprofil von den so genannten alten Antiepileptika unterscheiden und insbesondere Vorteile bezüglich Interaktionspotenzial, Verträglichkeit und neuen Kombinationsmöglichkeiten zeigen. Ziele der antiepileptischen Therapie sind die Anfallsfreiheit und Vermeidung von Nebenwirkungen. Diese Ziele zusammen mit dem Patienten zu erreichen, gilt gleichermassen für Neurologen, Hausärzte und die Apotheker. Für die interprofessionelle Zusammenarbeit unverzichtbar ist die Kenntnis der jeweiligen Vorgehensweisen, Rahmenbedingungen und auch Optionen für eine intensivierte Zusammenarbeit in der Betreuung von Epilepsiepatienten. Aus pharmazeutischer Sicht erfordern die Antiepileptika, ob alte oder neue Generation, sowohl besondere Beachtung im Hinblick auf die Beratung im Praxisalltag, als auch auf den zunehmenden Druck zur generischen Substitution.

Nachstehend folgt eine kurze Übersicht zu relevanten Aspekten der "Good Pharmacy Practice" und zu möglichen Dienstleistungen der öffentlichen Apotheke für Patienten mit Epilepsie.

#### Sichere Versorgung

Dieses vordergründig banale Ziel wird immer häufiger in Frage gestellt. Versorgungsengpässe entstehen immer häufiger aufgrund sehr eng kalkulierter Produktion der Wirkstoffe und konfektionierten Präparate. Dies betrifft zunehmend alte und billige Wirkstoffe, welche kurzfristig "out-of-stock" sind. Eine laufend aktualisierte Liste der Lieferengpässe für Humanarzneimittel in Deutschland umfasste am 8.3.2017 insgesamt 24 Präparate, darunter auch das Antiepileptikum Lamictal 2 mg [1].

Für Epilepsiepatienten ist eine lückenlose Versorgung mit dem gewohnten Präparat unabdingbar. Die Apotheke kann bei solchen Lieferengpässen notfalls auch Präparate aus dem Ausland beziehen, um diese Lücken zu schliessen. Zudem kann sie bei falscher Planung des erneuten Bezugs auf ein Dauerrezept, bei Abwesenheit des Arztes oder bei einer Versorgungslücke auf einer Reise, auch wenn kein ärztliches Rezept vorliegt, die Kontinuität der Therapie gewährleisten. Für derartige Situationen wurde von der früheren Arzneimittelkommission der Schweizer Apotheker eine Leitlinie zur "Dringlichen Arzneimittelabgabe ohne Rezept" publiziert [2]. Diese Leitlinie basiert auf Art. 24 des Heilmittelgesetzes, wonach Apothekerinnen und Apotheker verschreibungspflichtige Medikamente in begründeten Ausnahmefällen auch ohne ärztliche Verschreibung abgeben dürfen. Somit können Epilepsiepatienten, welche glaubhaft einen Versorgungsengpass darlegen, gemäss dieser Leitlinie unkompliziert ihr gewohntes Präparat erhalten.

Fazit: Ob Lieferengpass oder kurzfristig fehlendes Rezept, in jedem Fall gibt es klar strukturierte Vorgehensweisen für die Apotheke, um die lückenlose Versorgung zu gewährleisten.

#### **Generische Substitution**

Trotz fehlender Evidenz aus prospektiven, doppelblinden oder randomisierten Vergleichsstudien von Originalpräparaten versus Generika oder zwischen verschiedenen Generika, zeigen Studien der Evidenzklasse III (gut angelegte, nicht experimentelle deskriptive Studien) und die Stellungnahmen von Autoritäten und Expertenausschüsse (Evidenzklasse IV) sowie kasuistische Erfahrungen deutlich, dass der unkritische Einsatz von Generika im Bereich der Epilepsiebehandlung hohe Risiken birgt. Eine kürzlich durchgeführte systematische Review gelangt in Übereinstimmung mit den wichtigsten Autoritäten und Expertenausschüssen (zum Beispiel FDA, NICE, SIGN) zum Schluss, dass bei Antiepileptika die Substitution von Original zu Generika, von Generika zum Original und insbesondere von Generikum zu Generikum problematisch ist, weil die Therapieerfolge und die Lebensqualität beeinträchtigt werden können [3].

Diese heute weltweit akzeptierte Einschränkung der generischen Substitution bei Epilepsiepatienten muss aber differenziert betrachtet werden, und es lohnt sich, zum Thema Generika einige Fakten zu kennen.

#### Nachahmer versus Original-Generikum

Das Bundesamt für Gesundheit (BAG) definiert zwei Klassen von Generika [4]:

- 1. Als Generikum gilt ein vom Institut zugelassenes Arzneimittel, das im Wesentlichen gleich ist wie ein Originalpräparat, und das mit diesem aufgrund identischer Wirkstoffe sowie seiner Darreichungsform und Dosierung austauschbar ist.
  - Das heisst, Generika sind «Nachahmer» mit neuer Herstellung, evtl. anderen Hilfsstoffen.
  - Beispiele: Lamotrigin Mepha®, Levetiracetam Desitin®, Gabapentin Sandoz®
- 2. Als Co-Marketing-Arzneimittel gilt ein vom Institut zugelassenes Arzneimittel, das sich von einem anderen vom Institut zugelassenen Arzneimittel (Basispräparat) mit Ausnahme der Bezeichnung und der Packung nicht unterscheidet.
  - Das heisst, «Original-Generika» sind Kopien mit identischer Zusammensetzung und identischem Herstellungsprozess (nur die Verpackung ist anders). Beispiele: Neurontin® = Gabapentin Pfizer®; Lyrica® = Pregabalin Pfizer®; Depakine Chrono® = Valproate Chrono Zentiva®

Die Einschränkung der generischen Substitution gilt streng betrachtet nur für die erste Gruppe an Generika (Nachahmer) und nicht für Co-Marketing-Arzneimittel. Aber für die generische Substitution müssen stets zwei Perspektiven differenziert werden:

- A. Patientenperspektive: Das Generikum präsentiert sich als "anderes" Präparat mit allen möglichen Risiken wie Verwechslung oder Duplikation, Verunsicherung und Angst vor reduzierter Wirkung bzw. Risiko für Anfall. Die Risikoquelle liegt im Wechsel des Präparates und gilt gleichermassen für Nachahmer-Generika wie auch für Co-Marketing-Arzneimittel.
- B. Pharmazeutisch-medizinische Perspektive: Die Bioverfügbarkeit zweier Präparate kann unterschiedlich sein (minus 20 % bzw. plus 25 % im Vergleich zum Originalpräparat (siehe **Box 1**). Diese möglichen Unterschiede gelten nur für Nachahmer-Generika; die Original-Generika/Co-Marketing-Arzneimittel sind zu 100% identisch mit dem Original.

Weil meistens recherchiert werden muss (unter www.swissmedic.ch → Arzneimittel → Zugelassene Präparate → Co-Marketing-Arzneimittel oder im Einzelfall aktiv bei den Herstellern), ob es sich um ein Co-Marketing-Arzneimittel oder ein Original-Generikum handelt, und weil die Patientenperspektive besonders bei Epilepsiepatienten von grosser Relevanz ist, gilt für die Praxis die eingangs dargelegte Einschränkung für jegliche generische Substitution von Antiepileptika. Zudem haben wirtschaftliche Analysen gezeigt, dass Wechsel zu einem preiswerten Generikum wegen der Folgekosten (zum Beispiel für Krankenhausaufenthalte, Notfallversorgung) häufig nicht den erwünschten Spareffekt erzielen [5].

#### **Zulassung und Preisbildung**

Für die Zulassung von Generika gelten in der Schweiz seit 2014 neue Zuständigkeiten: Swissmedic, die gesundheitspolizeiliche Behörde, welche Arzneimittel für den Verkehr in der Schweiz zulässt (www. swissmedic.ch), differenziert nur noch zwischen a) Arzneimittel mit neuen aktiven Substanzen (NAS) oder b) Arzneimittel mit bekannten Wirkstoffen (BWS) mit oder ohne Innovation. Swissmedic kennt demnach seit 2014 den Status "Generikum" nicht mehr, sondern alle früheren Zulassungsverfügungen mit dem Status "Generikum» gelten aus heilmittelrechtlicher Sicht neu als BWS ohne Innovation.

Nur das Bundesamt für Gesundheit (BAG) kann nach heutigem Recht beurteilen, ob das in der Zulassungsdokumentation beigezogene Referenzpräparat mit dem BWS substituiert werden darf oder nicht.

Der Entscheid über den Status Generikum wird durch das BAG nach den krankenversicherungsrechtlichen Kriterien getroffen; Grundlage ist die Zulassung durch Swissmedic als BWS ohne Innovation basierend auf dem Nachweis der Bioäquivalenz zu einem Referenzpräparat.

Ein Generikum enthält dieselben Wirkstoffe und hat dieselben Indikationen wie das Originalpräparat. Die Voraussetzung, dass die obligatorische Krankenpflegeversicherung (OKP, Grundversicherung) ein Generikum vergütet, ist, dass es weniger kostet als das Originalpräparat. Ausschlaggebend für diesen Preisabstand ist jeweils das Marktvolumen des Originals. Der Preis des Generikums wird in einem komplexen gestuften Verfahren festgelegt [6].

#### Generische Substitution durch die Apotheke

In der Schweiz können Apothekerinnen Originalpräparate der Spezialitätenliste durch günstigere Generika dieser Liste ersetzen, ausser wenn die Ärztin aus medizinischen Gründen ausdrücklich das Originalpräparat verordnet (KVG Art. 52a). Die Wahl des passenden Ersatzpräparats (Nachahmer oder Co-Marketing-Arznei-

#### **Box 1:** Bioaquivalenz (Definition Swissmedic)

"Zwei Arzneimittel mit der/den gleichen aktiven Substanz(en) werden nach Verabreichung der gleichen molaren Dosen als bioäquivalent angesehen, wenn die Geschwindigkeit der Absorption ( $C_{max}$  und  $t_{max}$ ) und das Ausmass der systemischen Verfügbarkeit (AUC) vergleichbar sind."

Swissmedic basiert ihre Zulassung auf der aktuellen Europäischen-Bioäquivalenz-Guideline [7], wonach Bioäquivalenz gegeben ist, wenn das 90 % Konfidenzintervall für den Quotienten aus Test- und Referenzprodukt für die Zielgrössen AUC und  $C_{\rm max}$  innerhalb von 80 - 125 % liegt. Für Produkte, die Substanzen mit enger therapeutischer Breite enthalten (zum Beispiel Antiepileptika), werden in der Zulassung engere Akzeptanzkriterien von 90 - 111 % gefordert.

#### Box 2: Differenzierter Selbstbehalt

Der Selbstbehalt, den eine versicherte Person beim Bezug eines Arzneimittels bezahlen muss, beträgt grundsätzlich 10 %. Ein differenzierter Selbstbehalt von 20 % für ein Arzneimittel gilt dann, wenn es auf Basis Höchstpreis den Durchschnitt des günstigsten Drittels aller Arzneimittel mit gleicher Wirkstoffzusammensetzung auf der SL (Spezialitätenliste) um mindestens 20 % übersteigt. In anderen Worten, sofern für das Originalpräparat der Preis vom Hersteller nicht gesenkt wird, müssen Patienten für Originalpräparate den höheren Selbstbehalt von 20% bezahlen. Diese Regel gilt nicht, wenn der Arzt oder die Ärztin ausdrücklich das Originalpräparat verordnet [8].

mittel) erfolgt durch die Apotheke mit Zustimmung der Patientin. Die Freiwilligkeit der generischen Substitution ist zentral, und es ist unbestritten, dass diese liberale Regelung für die Patientensicherheit Vorteile zeigt gegenüber dem in anderen Ländern gültigen Substitutionszwang. Zudem erzeugt das Modell des differenzierten Selbstbehalts (vgl. Box 2) bereits ausreichenden ökonomischen Druck auf die Patienten und Apotheken. Hierbei darf angefügt werden, dass im aktuellen Tarifvertrag LOA IV die aktive Substitution durch die Apotheke tarifiert ist, mit einer Entschädigung von 40 % der Preisdifferenz zwischen dem Originalpräparat und dem Generikum bis maximal 20 TP (1 TP = 1,05 CHF). Dieser Tarif kann einmalig verrechnet werden, bei Dauertherapie ausnahmsweise zweimal (für die Erstabgabe einer Kleinpackung und die nachfolgende Grosspackung), aber nicht bei Repetitionen oder weiteren Abgaben des substituierten Medikamentes. Wenn der Arzt den Wirkstoff verschreibt oder ausdrücklich die Substitution dem Apotheker delegiert (Vermerk "aut idem" oder "aut genericum") kann keine Substitution verrechnet werden [9]. Der finanzielle Anreiz zur Substitution durch die Apotheke ist demnach relativ gering, insbesondere bei Dauertherapien.

**Fazit:** Generische Substitution von Antiepileptika ist mit Risiken verbunden. Entsprechend fordert zum Beispiel die Deutsche Epilepsievereinigung, alle Antiepileptika aus der Substitution herauszunehmen und von der automatischen Austauschpflicht auszuschliessen [10].

Aus pharmazeutischer Perspektive gilt bei Epilepsiepatienten eine generische Substitution durch die Apotheke als Fehler. Nur der behandelnde Arzt soll eine Substitution analog einem Therapiewechsel veranlassen.

#### Medikamentenplan

Ein übersichtlicher und stets aktualisierter Medikamentenplan ist bei Polypharmazie oder komplexen Therapieschemen unverzichtbar und ein zentrales Element der Medikationssicherheit. Leider fehlte bisher eine standardisierte Vorlage eines solchen Therapieplans, welcher auch auf die Patientenbedürfnisse abgestimmt ist. Studien zeigen, dass Medikationspläne für Patienten oft schwer verständlich sind [11]. Insbesondere Abkürzungen sind wahre Fallstricke. Eigene Untersuchungen [12] zeigten, dass bei fiktiven Medikamentenplänen 73 % der Patienten die Abkürzung "Mo" korrekt als Morgen und 24 % fälschlicherweise als Montag interpretierten; "Na" für "auf die Nacht" war für 56 % verständlich, während 11 % der Patienten das Medikament nachmittags angewendet hätten. Abkürzungen wie "ד, "/d", "/24h" oder "ML" sollten vermieden und durch "mal", "pro Tag", "pro 24 Stunden" oder explizit durch Messlöffel oder Milliliter ersetzt werden.

H. E. Krüger-Brand [13] berichtete 2015 aus Deutschland, "dass bislang jeder fünfte Medikationsplan vom Patienten selbst erstellt wird, muss als Hilfeschrei nach strukturierter Information verstanden werden". Eine andere deutsche Studie zeigte, dass nur in 6,5 % der untersuchten 500 Fälle der ärztliche Medikationsplan mit den tatsächlich eingenommenen Medikamenten übereinstimmte, und bei der Analyse aller tatsächlich eingenommenen Arzneimittel in den Studienapotheken ("Brown-Bag-Analyse") wurden durchschnittlich mehr als fünf Abweichungen pro Patient festgestellt, wobei in 78 % der Fälle verschreibungspflichtige Medikamente betroffen waren [14]. Vor diesem Hintergrund wurde in Deutschland per 1. Oktober 2016 festgelegt, dass jeder Patient Anspruch auf einen Medikationsplan hat, sofern er mindestens drei verordnete, systemisch wirkende Medikamente zur Dauertherapie einnehmen muss. Dieser Medikationsplan ist bundesweit einheitlich und enthält alle Informationen nicht nur textlich, sondern auch per 2-D-Matrixcode [15]. Die Verfügbarkeit der elektronischen Form ermöglicht, dass alle Medizinalpersonen Zugriff erhalten können und gemeinsam die Verantwortung für die stete Aktualisierung inklusive Selbstmedikation tragen.

Noch nicht verbindlich, aber als geeignete Vorlage und mit einer nationalen Kampagne unterstützt, hatte im Herbst 2016 die Stiftung für Patientensicherheit Schweiz einen Medikamentenplan als Druckvorlage publik gemacht, welcher die wichtigsten neuen Erkenntnisse zu einem für Patienten verständlichen Medikationsplan erfüllt (Abbildung 1).

Die Apotheke kann bereits heute über einen sogenannten *Polymedikations-Check* (vgl. **Box 3**) einen Medikamentenplan erstellen. Idealerweise wird der auf Verordnungen und Patienteninformationen basierende Plan vom Arzt periodisch validiert. Die Dienstleistung Polymedikations-Check ist auch bestens geeignet,

WAS?	WARUM?		W	NNN?		WIE OFT?	WE?	WAS SONST?
Modikament Name mit Wirkstärke und Form	Grund der Anwendung	тогрега	milibgs	abends	vor dem Schialen	Hinwelse zur Häufigkeit	Anwendungshinweise	Bernerkungen z.B. Behandungsdauer, Lagerung: verordnet von
Medikamente, die ich regeli	nassus nehme							
Lamictal 25 mg	Epilepsie	1	0	0	0		unzerkaut mit Wasser	Neurologie Uni-Spita
Lamictal 50 mg	Epilepsie	1	0	1	0		unzerkaut mit Wasser	Neurologie Uni-Spita
Keppra 500 mg	Epilepsie	1/2	0	1/2	0		mit Tablettenteiler	Neurologie Uni-Spita
Triatec comp 5/25	Bluthochdruck	1	0	0	0		unzerkaut mit Wasser	Dr.A. Müller (Hausarzt
Yasminelle	Verhütungsmittel	0	0	0	1		unzerkaut mit Wasser	Dr. B Meier (Frauenarzt
Medikamente, die ich nur	si Budarf nehme (Reserve)					-		Talestinat made
Irfen dolo 200mg	Schmerzen					Bei Bedart 8-eGndich 1-2 Tableton	unzerkaut mit Wasser	Selbstmedikation
Jarsin 300mg	Erschöpfung	1		1				Selbstmedikation

Abbildung 1. Beispiel Medikamentenplan gemäss Vorlage Stiftung Patientensicherheit [16]

um Anwendungsprobleme (zum Beispiel Halbieren, Schluckprobleme) sowie Adhärenzprobleme aufzudecken und individualisierte Unterstützung anzubieten. Diese tarifierte Dienstleistung kann jede Apotheke erbringen. Die internationale Literatur zeigt den Nutzen von solchen Apotheken-basierten Medikationsanalysen [17]. Eine RCT zum Polymedikations-Check in der Schweiz mit 450 Patienten zeigte, dass im Beratungsgespräch pro Patient 1,2 arzneimittelbezogene Probleme aufgedeckt wurden (zum Beispiel Adhärenz, Wissensdefizite). Dabei war die objektive Adhärenz auf sehr hohem Niveau (88,0 vs 87,5 %), und signifikante Effekte konnten nur in Subgruppen (zum Beispiel Thrombozytenaggregationshemmer, Protonenpumpeninhibitoren) beobachtet werden [18]. Weitere Analysen aus dieser RCT zeigten, dass auch in der Schweiz bei Patienten mit Polypharmazie (6,8 +/- 2,92 Medikamente) nur 47,4 % im Besitz eines Medikamentenplanes waren.

Fazit: Jeder Patient sollte einen stets aktuellen Me-

dikamentenplan mit sich tragen oder elektronisch abfragen können. Für Epilepsiepatienten ist diese Forderung noch imperativer zu verstehen. Mit Blick auf das elektronische Patientendossier besteht die Hoffnung, dass der dringend erforderliche nationale Medikamentenplan auch in der Schweiz flächendeckend zur Anwendung kommt, ob in elektronischer Form oder in gedrucktem Format.

#### Wochendosiersystem

In dieser Ausgabe (siehe Beitrag von I. Arnet) werden eingehend die Problematik der Adhärenz abgehandelt und die vielfältigen Interventionsmöglichkeiten diskutiert. Generell empfiehlt sich für chronische Patienten die Nutzung eines Wochendosiersystems, da die Adhärenz dadurch nachweislich verbessert wird [19, 20]. Dies gilt im besonderen Masse für Epilepsiepatien-

#### **Box 3:** Polymedikations-Check

Mit Hilfe eines strukturiert geführten Gesprächs unterstützt der Apotheker die Patienten, damit sie ihre Medikamente zum richtigen Zeitpunkt und in der richtigen Dosierung einnehmen, und er interveniert bei Handhabungsproblemen sowie Wissenslücken. Diese nach LOA IV [9] tarifierte Dienstleistung der Apotheke ist auf Patienten abgestimmt, die im Rahmen ihrer Therapie mehr als vier Medikamente während mehr als drei Monaten einnehmen müssen. Die Kosten für diese auf die Medikamentenanwendung ausgerichtete Medikationsanalyse (45 TP), wie auch der Einsatz eines Wochendosiersystems für jeweils drei Monate, können mit Einverständnis des Patienten – maximal zweimal jährlich – zu Lasten der Krankenkassen abgerechnet werden.

ten. Der Arzt kann ohne weitere Spezifikation eine sog. "Medikamenten-Dosierbox" verordnen, welche gemäss Mittel- und Gegenständeliste (MiGel) als Pflichtleistung in der Grundversicherung abgerechnet wird. In der Apotheke kann dann aus einer Vielzahl von Modellen das für den Patienten geeignete Wochendosiersystem ausgewählt werden, welches die Patienten in der Regel selbst einmal pro Woche richten. Sobald die Therapie sehr komplex wird und der Patient Unterstützung beim Richten benötigt, kann die Apotheke das Richten der Medikamente übernehmen. Für Patienten, welche mindestens drei unterschiedliche Arzneimittel-Spezialitäten gleichzeitig in einer Woche einnehmen müssen, kann gemäss Tarifvertrag LOA IV [9] die Apotheke für diese Dienstleistung 20 TP verrechnen. Der Arzt kann diese Dienstleistung verordnen mit dem Vermerk "Wochendosiersystem".

Einige Apotheken bieten auch die individualisierte Verblisterung an, welche zum gleichen Tarif verrechnet werden kann. Diese sehr hilfreiche Unterstützung des Patienten ermöglicht die sehr hygienische Verpackung mit exakter Bezeichnung des Inhaltes inkl. Farbe, Form, Grösse und Verfalldatum und neu auch einer Abbildung für jede einzelne Arzneiform.

Eine konkrete Anwendung zeigt das Fallbeispiel der Patientin A (JG 1991). Über mehrere Wochen erfolgt eine Therapieumstellung mit sehr komplexem Therapieplan (Abbildung 2), welche für die Patientin in 2-wöchentlichem Rhythmus verblistert abgegeben wird (Abbildung 3). Die Apotheke hat in diesem Beispiel die 7 Einzeldosen in einem einfacheren und auch kostengünstigeren Therapieplan umgesetzt mit total nur noch 5 Einzeldosen pro Tag (Ersatz von 2 x 25 mg Lamotrigin durch die verfügbare Dosierung 50 mg).

Fazit: Wochendosiersysteme sind äusserst wertvolle Hilfsmittel für die Unterstützung der Adhärenz. Besonders bei Epilepsietherapien ist es wichtig, dass der Therapieplan exakt umgesetzt wird. Das Auslassen einer Dosis oder die irrtümliche doppelte Einnahme sind

20.02 05.03.2017:	Lamotrigin 25mg	2-0-2
	Levetiracetam 500mg	1/2-0-1/2
06.03 19.03.2017:	Lamotrigin 25mg	3-0-2
	Levetiracetam 500mg	16-0-16
20.03 02.04.2017:	Lamotrigin 50mg	2-0-1
	Levetiracetam 500mg	1/2 - 0 - 1/2
03.04 16.04.2017;	Lamotrigin 50mg	2-0-1%
	Levetiracetam 500mg	% - 0 - 1/2
Ab 17.04.2017:	Lamotrigin 50mg	2-0-2
1 1.117	Levetiracetam 500mg	%-0-%

Abbildung 2. Therapieplan für Frau A (JG 1991) mit komplexer Therapieumstellung der Antiepileptika über 8 Wochen.



Abbildung 3. Blister für Woche 6.3.-12.3.17

häufige Fehler, welche einfach zu vermeiden sind. Daher sollen Wochendosiersysteme und allenfalls auch das Richten durch die Apotheke sinnvoll eingesetzt und genutzt werden.

#### Wechselwirkungen

Wechselwirkungen zwischen Antiepileptika und vor allem auch zwischen Antiepileptika und anderen Medikamenten bei Polypharmazie sind sehr häufig und stellen ein relevantes Risiko für den Patienten dar. Jede Schweizer Apotheke nutzt den in die Apothekensoftware integrierten Interaktionscheck basierend auf der Datenbank der ABDATA (ein Unternehmensbereich der Werbe- und Vertriebsgesellschaft Deutscher Apotheker mbH), welche durch HCI Solutions AG für die Schweiz aufbereitet wird. Diese Datenbank teilt Wechselwirkungen 6 Schweregrade zu (vgl. Box 3) mit konkreten Anweisungen zum Management durch die Apotheke.

Einschränkend gelten für alle in Apotheken- oder Verordnungssoftware integrierte Datenbanken

 a) die Software prüft stets nur paarweise auf potenzielle Wechselwirkungen. Die Prüfung auf das Zusammenspiel multipler Wechselwirkungen bei Polypharmazie wird bis jetzt durch keine Software unterstützt. b) automatisierte Interaktions-Checks warnen vor potenziell riskanten Kombinationen bei Therapiestart und während einer Therapie. Jedoch warnt bis jetzt keine automatisierte Software, weder in der Apotheke noch beim Arzt, vor Wechselwirkungseffekten beim Absetzen einer Therapie.

Diese relevanten Einschränkungen gilt es, in der Praxis stets zu beachten. Daher gilt ein automatisierter Interaktions-Check als eventuell hilfreich, aber letztlich muss für jeden Patienten und bei jeder Medikamentenabgabe geprüft werden, ob ein Wechsel in einer bestehenden Therapie erfolgte (zum Beispiel Neubeginn oder Stopp eines Medikaments).

Um die meist nicht relevante Flut an Wechselwirkungsmeldungen und die gut dokumentierte Problematik "override and alert fatigue" [21] zu reduzieren, können Filter bezüglich Schweregrad und Beobachtungszeitraum (meist 6 Monate) konfiguriert werden. Dies führt wiederum zu einer weiteren Schwachstelle, weil zum Beispiel eine Dauertherapie mit ½ Tablette Marcoumar® (Phenprocoumon, Packung zu 100 Stücken) pro Tag eine Reichweite von 200 Tagen ergibt, so dass dieses Medikament in den meisten automatisierten Interaktions-Checks ausserhalb des Beobachtungszeitraumes fällt. Analoges gilt für die hormonelle Kontrazeption mit Packungsgrössen von bis zu 12 Monaten, eine in der Epilepsiebehandlung sehr relevante Wechselwirkung [22].

Fazit: Potenzielle Wechselwirkungen sind unter Antiepileptika häufig, und sie können sehr relevante Auswirkungen zeigen [23]; oft werden Dosisanpassungen bzw. eine Neueinstellung der Therapie erforderlich. Dabei gilt es zu beachten, dass diese Gleichgewichte auch bei Therapiestopp wieder neu eingestellt werden müssen. Der automatisierte Interaktions-Check in der Apotheken- oder Praxissoftware bietet nur ungenügende

Sicherheit – jede Arzneimittelkombination muss individuell beurteilt werden.

#### Nebenwirkungen und Beratung in der Apotheke

Wie bereits zu Beginn erwähnt, sind Anfallsfreiheit, die Vermeidung von Nebenwirkungen und die Lebensqualität die wesentlichen Ziele jeder antiepileptischen Pharmakotherapie. In der ambulanten Praxis sind unerwünschte Arzneimittelwirkungen (UAW) ein häufiges Problem für Epilepsiepatienten. Insbesondere bei Therapiestart gilt es, die Nebenwirkungen zu Beginn der Behandlung wenn möglich zu akzeptieren, da sie sich oft nach wenigen Wochen deutlich mindern oder gar verschwinden. Umstellungen von Antiepileptika der alten Generation, wie zum Beispiel Phenytoin/Carbamazepin auf zum Beispiel Lamotrigin/Levetiracetam sollten bei gleicher Wirksamkeit die Vorteile von geringerem Interaktionspotenzial und geringerer Nebenwirkungsrate ermöglichen. Dennoch sind UAWs ein häufiges Problem und auch eine häufige Befürchtung der Patienten.

Die niederschwellig erreichbaren Apotheken wären als häufige Kontaktpunkte für Epilepsiepatienten eine mögliche Ressource, um diese Patientengruppe noch besser zu betreuen. Eine Beobachtungsstudie in Spitälern in Australien zeigte eine hohe Prävalenz von UAWS (31 %), welche in der Beratung durch klinische Pharmazeuten aufgedeckt wurden, aber durch die Patienten nur selten (5 %) gemeldet werden [24]. Die Literatur ist äusserst spärlich zu Interventionsstudien und Beobachtungsstudien mit Einbezug von Apothekerinnen in die Betreuung von Epilepsiepatientinnen. Eine systematische Review in 2016 ergab nur einige Studien bei hospitalisierten Patienten und nur eine kontrollierte Studie ("before-and-after design") aus der ambulanten Praxis aus dem UK [25]. Diese Studie mit kleiner Fallzahl zeig-

#### Box 4: Management Wechselwirkungen im Fallbeispiel gemäss Abbildung 1

Die Apothekensoftware zeigt 6 verschiedene potenzielle Wechselwirkungen, wobei 2 klinisch relevant sein können:

- Die Kombination Jarsin®-Yasminelle®: Da das Johanniskrautpräparat nicht ärztlich verordnet ist, muss die Apotheke ein Absetzen dieser Selbstmedikation anordnen, um eine Reduktion der kontrazeptiven Wirkung zu verhindern.
- Die Wechselwirkung von Lamotrigin mit Yasminelle®: Die Empfehlung gemäss Box 3 lautet auf "Überwachung/Anpassung" mit der Empfehlung "Hier sind in jedem Fall Massnahmen erforderlich". Hier ist die Umsetzung dieser Handlungsanweisung schwieriger. Entweder die Apothekerin a) vertraut darauf, dass der Neurologe die Verordnung des Kontrazeptivums kennt und die Dosierung von Lamotrigin® entsprechend angepasst hat, b) stützt sich auf die Information der Patientin, dass beide beteiligten Ärzte informiert sind oder c) nimmt Rücksprache mit dem Neurologen. Sehr wichtig ist in diesem Beispiel, dass bei allfälligem Absetzen von Yasminelle® oder bei Umstellung auf ein Desogestrel-Präparat die Dosierung von Lamotrigin wieder angepasst bzw. reduziert werden muss.

**Tabelle 1:** Klassen und Schweregrade der Wechselwirkungen in der Schweizer Apothekensoftware [26].

	Neue Klassifikation	Erläuterungen
1	Kontraindiziert	Die beiden Arzneimittel dürfen nicht gleichzeitig angewandt werden, weil schwerwiegende Folgen dokumentiert sind.
2	Vorsichtshalber kontraindiziert	Die beiden Arzneimittel dürfen nicht gleichzeitig angewandt werden, weil schwerwiegende Folgen auf theoretischer Grundlage angenommen werden müssen.
3	Überwachung/Anpassung	Hier sind in jedem Fall Massnahmen erforderlich: Alternativarzneimittel, zeitliche Trennung der Einnahme, Dosisanpassung, Dosisbegrenzung, Überwachung auf unerwünschte Wirkungen.
4	Bei Risikofaktor Überwachung/Anpassung	Hier sind Massnahmen erforderlich, wenn bestimmte Umstände vorliegen: zum Beispiel Risikofaktoren, hohe Dosierung, bestimmte Reihenfolge der Anwendung, länger dauernde Therapie.
5	Vorsichtshalber überwachen	Die Interaktion ist theoretisch möglich, aber bislang nicht dokumentiert, oder tritt nur in Einzelfällen auf, ohne dass Risikofaktoren bekannt sind, oder führt nur zu etwas verstärkten Ne- benwirkungen.
6	Keine Massnahmen	In der Regel keine Massnahmen erforderlich

te, dass ein 30 Minuten-Beratungsgespräch mit dem Apotheker signifikante Verbesserung der Adhärenz ergab [27].

Fazit: Es bleibt unklar, wie häufig UAWs und Adhärenzprobleme in der Apotheke zur Sprache kommen, welche dem behandelnden Arzt nicht zur Kenntnis gelangen. Zudem führt die Ansprache der Adhärenz eventuell zu unterschiedlichen Antworten in der Apotheke bzw. beim Arzt. Nur eine intensivierte interprofessionelle Zusammenarbeit und Transparenz können diese Problematik entschärfen. Anstrengungen sind von beiden Seiten erforderlich, und gemeinsame Fortbildungen oder interaktive interprofessionelle Workshops wären nötig, um Optimierungen zu erzielen.

#### Referenzen

 Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) [accessed 10-03-2017]; Available from: http://www.bfarm.de/SharedDocs/Downloads/DE/Arzneimittel/Zulassung/amInformationen/Lieferengpaesse/ LieferengpassTabelle.pdf;jsessionid=976E5CA2671ED56E33464C82

- EC673410.1\_cid350?\_\_blob=publicationFile&v=342
- 2. Beutler M, Hersberger KE. Dringliche Arzneimittelabgabe ohne Rezept.
  pharmalournal 2010: 16: 5-8
- Atif M, Azeem M, Sarwar MR. Potential problems and recommendations regarding substitution of generic antiepileptic drugs: a systematic review of literature. SpringerPlus 2016; 5: 182
- 4. Bundesamt für Gesundheit (BAG); Allgemeine Bestimmungen zur Spezialitätenliste [accessed 10-03-2017]; Available from: https://www.bag.admin.ch/dam/bag/de/dokumente/kuv-leistungen/arzneimittel/allgemeine-bestimmungen-zur-sL.pdf.download.pdf/Allgemeine%20Bestimmungen%20zur%20Spezialit%C3%A4tenliste.pdf
- Duh MS, Cahill KE, Paradis PE et al. The economic implications of generic substitution of antiepileptic drugs: a review of recent evidence. Expert Opin Pharmacother 2009; 10: 2317-2328
- Bundesamt für Gesundheit (BAG); Faktenblatt Generika [accessed 10-03-2017]; Available from: https://www.bag.admin.ch/dam/bag/de/dokumente/kuv-leistungen/rev-preisfestsetzung-arzneimittel-einzelfall/ faktenblatt-01.02.2017-generika.pdf.download.pdf/Faktenblatt%20 vom%2001.02.2017%20Generika.pdf
- European Medicines Agency (EMA); Guideline on the investigation
  of bioequivalence [accessed 10-03-2017]; Available from: http://
  www.ema.europa.eu/docs/en\_GB/document\_library/Scientific\_
  guideline/2010/01/WC500070039.pdf

- Bundesamt für Gesundheit (BAG); Selbstbehalt bei Arzneimitteln [accessed 10-03-2017]; Available from: https://www.bag.admin.ch/dam/bag/de/dokumente/kuv-leistungen/arzneimittel/rundschreiben-zum-differenzierten-selbstbehalt-umsetzung-per-01.09.2016.pdf.download.pdf/Rundschreiben%20zum%20differenzierten%20Selbstbehalt%20Umsetzung%20per%201.%20September%202016.pdf
- Schweizer Apothekerverband pharmasuisse, santésuisse, curafutura; Tarifstrukturvertrag LOA IV/1 [accessed 10-03-2017]; Available from: http:// www.pharmasuisse.org/data/Oeffentlich/de/Themen/Strukturtarifvertrag%20LOA%20unterzeichnet%20mit%20Anh%C3%A4ngen\_d.pdf
- Deutsche Epilepsiegesellschaft; Stellungnahme zur Substitution [accessed 10-03-2017]; Available from: http://www.epilepsie-vereinigung. de/wp-content/uploads/2014/07/Stellungnahme-zur-Substitution.pdf
- Botermann L, Monzel K, Krueger K et al. Evaluating patients' comprehensibility of a standardized medication plan. Eur J Clin Pharmacol 2016: 72: 1229-1237
- 12. Brühwiler LD, Schönenberg ST, Hersberger KE, Lutters M. Verständlichkeit und Darstellung von Medikationsplänen: Wird die Patientensicht berücksichtigt? PRAXIS 2016; 105: 1249-1254
- 13. Krüger-Brand HE. Arzneimitteltherapie: Medikationsplan für mehr Sicherheit. Dtsch Arztebl International 2015; 112: 1410-1413
- Waltering I, Schwalbe O, Hempel G. Discrepancies on medication plans detected in German community pharmacies. J Eval Clin Pract 2015; 21: 886-892
- Deutscher Apothekerverband; Bundeseinheitlicher Medikationsplan (BMP) [accessed 10-03-2017]; Available from: http://www.abda.de/file-admin/assets/Medikationsmanagement/DAV\_FAQ\_BMP\_20160629. pdf
- 16. Stiftung Patientensicherheit Schweiz; Medikamentenplan [accessed; Available from: http://www.patientensicherheit.ch/dms/Aktionswo-che/AKW16/Produkte\_MP\_FL/med-plan\_A4\_d\_download/med.plan\_A4\_d\_download.pdf
- Hatah E, Braund R, Tordoff J, Duffull SB. A systematic review and metaanalysis of pharmacist-led fee-for-services medication review. Br J Clin Pharmacol 2014; 77: 102-115
- 18. Messerli M, Blozik E, Vriends N, Hersberger KE. Impact of a community pharmacist-led medication review on medicines use in patients on polypharmacy — a prospective randomised controlled trial. BMC Health Serv Res 2016; 16: 145
- Boeni F, Spinatsch E, Suter K et al. Effect of drug reminder packaging on medication adherence: a systematic review revealing research gaps. Syst Rev 2014: 3: 29
- Hersberger K, Boeni F, Arnet I. Dose-dispensing service as an intervention to improve adherence to polymedication. Expert Rev Clin Pharmacol 2013; 6: 413-421
- Nanji KC, Slight SP, Seger DL et al. Overrides of medication-related clinical decision support alerts in outpatients. J Am Med Informatics Assoc 2014; 21: 487-491
- Reimers A, Brodtkorb E, Sabers A. Interactions between hormonal contraception and antiepileptic drugs: Clinical and mechanistic considerations. Seizure 2015; 28: 66-70
- 23. Zaccara G, Perucca E. Interactions between antiepileptic drugs, and between antiepileptic drugs and other drugs. Epileptic Disord 2014; 16: 409-431
- 24. Manan MM, Rusli RA, Ang WC et al. Assessing the pharmaceutical care issues of antiepileptic drug therapy in hospitalised epileptic patients. J Pharm Pract Res 2014; 44: 83-88

- Reis TM, Campos MS, Nagai MM, Pereira LR. Contributions of pharmacists in the treatment of epilepsy: A systematic review. Am J Pharm 2016; 8: e55-e60
- e-mediat; Einführung neuer Klassifikation für Interaktionen [accessed 10-03-2017]; Available from: http://www.pharmavista.net/down-loads/company/download/D1\_Neue\_Klassifikation\_IA.pdf
- Fogg A, Staufenberg EF, Small I, Bhattacharya D. An exploratory study
  of primary care pharmacist-led epilepsy consultations. Int J Pharm Pract
  2012; 20: 294-302

Korrespondenzadresse:
Prof. Dr. Kurt E. Hersberger
Pharmaceutical Care Research Group
Klingelbergstrasse 50
CH 4056 Basel
Tel. 0041 61 207 14 26
Fax 0041 61 207 14 28
kurt.hersberger@unibas.ch

### Georg Schönbächler Zürich

#### Zusammenfassung

Ein Placebo ist eine nach heutigem Stand der Wissenschaft pharmakologisch inerte Substanz, aber auch eine Scheinoperation oder eine andere therapeutische Intervention ohne bekannte Wirkung auf den Stoffwechsel. Einen wesentlichen Einfluss auf die Wirkung von Placebo hat die mentale Verfassung des Patienten (der Set) zusammen mit der Beziehung zum Therapeuten und anderen Situationsfaktoren (das Setting). Als Mechanismen werden hauptsächlich assoziative (Konditionierung) und mentalistische Erklärungsansätze (Erwartung und Bedeutung) diskutiert. Ein Placebo kann aber auch negative Folgen haben; dies wird Nocebo genannt. Für die schmerzlindernde Wirkung sind die Endorphine verantwortlich. Bildgebende Verfahren konnten zeigen, dass Placebos die neuronale Aktivität im Gehirn modifizieren, sei es bei Schmerz, Parkinson oder Depression. Eine wichtige praxisrelevante Frage ist, wie eine therapeutische Situation gestaltet werden soll, um diese Selbstheilungstendenz des Körpers optimal auszunützen.

**Epileptologie 2017; 34: 69 – 76** 

**Schlüsselwörter:** Placebo, Nocebo, Endorphine, therapeutisches Setting

#### Placebo – The Drug Store in Your Head

A placebo is a — by the current state of scientific knowledge — pharmacologically inert substance, a sham operation or other therapeutic act without an established effect on the metabolism. The mental state of the patient (set) together with the relationship with the therapist and other aspects (setting) are crucial for the placebo effect. But a placebo can also lead to negative reactions: this is called nocebo. Many studies have shown that endorphins are responsible for the analgesic effect of placebos. Evidence from PET and fMRI studies suggests that placebo modifies neural activity in the brain, be it against pain, Parkinson's disease or depression. A relevant question for clinical practice is how to

manage the therapeutic setting in such a way as to optimize the patient's self-healing tendency.

**Key words:** Placebo, nocebo, endorphins, therapeutic setting

#### Placebo – la pharmacie mentale

Un placebo est une substance inerte sur le plan pharmacologique en l'état actuel des connaissances scientifiques, mais aussi une opération fictive ou une autre intervention sans effet connu sur le métabolisme. La disposition mentale du patient (set) et sa relation avec le thérapeute ainsi que d'autres facteurs situationnels (setting) influencent considérablement l'efficacité du placebo. Parmi les mécanismes d'action discutés, les pistes associatives (conditionnement) et mentaliste (attente et importance) sont privilégiées. Un placebo peut également avoir un effet négatif, il est alors appelé nocebo. Les endorphines sont à l'origine de l'effet antalgique. Des processus d'imagerie ont pu montrer que les placebos modifient l'activité neuronale dans le cerveau, que ce soit en cas de douleur, de maladie de Parkinson ou de dépression. Au niveau pratique, il est important de s'interroger sur la manière de structurer le contexte thérapeutique afin de tirer le meilleur parti de cette capacité d'autoguérison du corps.

**Mots clés :** Placebo, nocebo, endorphines, setting thérapeutique

#### **Einleitung**

In ihrem Buch "The Powerful Placebo" [1] schreiben Arthur und Elaine Shapiro, dass die Medizingeschichte eigentlich die Geschichte des Placeboeffekts sei, denn bis zur Entwicklung der modernen Pharmakologie vor etwas über 100 Jahren hätten die meisten medizinischen Interventionen keine spezifische Wirkung auf die zu behandelnden Krankheiten gehabt. Dass die Ärzte ihren hohen sozialen Status als anerkannte Heiler nicht verloren haben, ist einerseits der "vis medicatrix

naturae", der Selbstheilungskraft der Natur, zuzuschreiben, andererseits dem Placeboeffekt, dem Phänomen, dass der Glaube an eine Therapie oder die Erwartung einer Besserung selbst therapeutisch wirksam sein kann.

Die wissenschaftliche Untersuchung des Placeboeffektes begann erst in der Mitte des 20. Jahrhunderts mit der Publikation "The Powerful Placebo" von Henry K. Beecher im Jahre 1955 [2]. Er war im 2. Weltkrieg als Arzt hinter der Front in Italien stationiert, und die Legende geht, dass er begann, Kochsalzlösung zu injizieren, als ihm das Morphin als wirksame Waffe gegen die Schmerzen der Kriegsverletzten ausging – und das mit beachtlichem Erfolg. Nach seiner Rückkehr begann er sich systematisch mit dem Phänomen zu beschäftigen und fasste in seiner Publikation von 1955 die Resultate von 15 Studien mit insgesamt 1082 Patienten zusammen. Dabei errechnete Beecher eine Wirksamkeit von Placebos in 35,2 % der untersuchten Fälle. Die Publikation wurde später aus methodologischen Gründen zu Recht kritisiert [3], nichtsdestotrotz war sie aber der Startpunkt der modernen Placeboforschung.

Es ist eigentlich erstaunlich, dass das Phänomen des Placebos erst so spät in den Fokus der Wissenschaft geriet. Vielleicht hat dies damit zu tun, dass die wissenschaftliche Medizin sich abgrenzen wollte von Quacksalbern und Heilern, deren Erfolge man dadurch erklärte. Heute weiss man, wie wichtig die optimale Nutzung des Placeboeffektes für eine Therapie ist.

Der heute auf den medizinischen und psychologischen Kontext beschränkte Begriff stammt ursprünglich aus der religiösen Praxis, wie ich dies - und auch andere Inhalte dieses Reviews - in einem Kapitel bereits im sehr lesenswerten Buch "Wenn doch nur – ach hätt' ich bloss - Die Anatomie des Wunsches" [4] darlegte: "Placebo domino in regione vivorum", "Ich werde dem Herrn im Gebiet der Lebendigen gefallen" wurde nämlich im Mittelalter als Antiphon der Totenvesper gesungen. Die alte lateinische Formulierung basiert auf der für die ersten Christen verbindlichen, griechischen Bibelversion, der Septuaginta. In der Vulgata, der lateinischen Bibelübersetzung, die für das Abendland grundlegend wurde, ging Hieronymus im 4. Jahrhundert auf den hebräischen Text zurück. Dort lautet Psalm 116,9 nun: "Deambulabo coram domino in terris viventium", "Ich werde vor dem Herrn im Land der Lebenden wandeln". Weil die traditionellen Kirchengesänge aber auf den alten Text abgestimmt waren, liess sich dieser durch die Vulgata nicht verdrängen. Da es bei reichen Verstorbenen üblich war, nach der Trauerfeier ein grosszügiges Mahl zu veranstalten, versuchten auch weit entfernte Verwandte oder unbeteiligte Schmarotzer grosse Trauer vorzutäuschen, indem sie den Psalmvers mitsangen, um dafür mit Speis' und Trank entlöhnt zu werden. Diese weit verbreitete Unsitte führte dazu, dass der Ausdruck "Placebo singen" zum Synonym von "heucheln" und "Speichel lecken" wurde. In den Canterbury Tales von Gauffrey Chaucer am Ende des 14. Jahrhunderts

beispielsweise ist diese pejorative Verwendung des Ausdrucks "sing placebo" bereits literarisch festgehalten. Dieser allgemeine Gebrauch des Ausdrucks Placebo als Vortäuschung und Schmeichelei engte sich im Verlauf der Zeit ein und meinte dann bloss noch die Gefälligkeit, die ein Arzt einem Patienten mit einem wirkungslosen Medikament erweist, dessen Beschwerden er für untherapierbar oder eingebildet hält.

#### **Definition und Typen von Placebo**

Im engeren Sinne ist ein Placebo eine pharmakologisch inerte Substanz, wie Milchzucker bei peroralen Arzneiformen oder isotonische Kochsalzlösung bei Injektabilia. Im weiteren Sinne kann aber auch eine Scheinoperation oder eine andere therapeutische Intervention ohne bekannte Wirkung auf den Stoffwechsel als Placebo bezeichnet werden. Ältere Definitionen bezeichneten Placebo als "nicht spezifisch wirksam" [5] oder als "nicht charakteristisch wirksam" [6]. Dabei kamen aber negative Definitionen zur Verwendung, die wissenschaftslogisch natürlich wenig sinnvoll sind, da etwas, das erklärt werden soll, gerade nicht negativ definiert werden darf. Wenn ich beispielsweise den Begriff Bumerang mit der folgenden negativen Definition festlege: "Wenn ich einen Gegenstand x fortwerfe, und er kehrt nicht zurück, dann ist es kein Bumerang", so hilft mir das natürlich nicht weiter. Aber genauso hilflos erscheinen die obengenannten negativen Placebodefinitionen. Diese negativen Definitionen haben natürlich etwas mit dem zu tun, was man als ein Dogma der klassischen Naturwissenschaften bezeichnen könnte, nämlich ungefähr die folgende These: "Jeder feststellbare Effekt muss eine stoffliche Ursache haben". Diese materialistische These ist schon in der Antike (beispielsweise Lukrez in seinem Lehrgedicht "de rerum natura") bekannt, aber ist natürlich auch heute noch gang und gäbe.

Heute gilt aber als gesichert, dass die mentale Verfassung des Patienten (der Set) zusammen mit der Beziehung zum Therapeuten in seiner Umgebung (dem Setting) einen wesentlichen Anteil an der Placebowirkung haben. Benedetti et al. [7] bezeichnen deshalb den Placeboeffekt als psychosozialen Kontexteffekt und richten somit den Fokus nicht auf die Gabe eines Placebo, sondern auf den Kontext einer therapeutischen Intervention.

Wichtig ist es auch, zwischen Placeboeffekt und Placeboreaktion zu unterscheiden [8]. Wenn man bei einer placebokontrollierten Doppelblindstudie die Wirkung in der Placebogruppe betrachtet, so setzt sich diese einerseits aus der tatsächlichen Placebowirkung zusammen (dem Placeboeffekt), andererseits aus Störeffekten. Zusammen bilden diese beiden Grössen die Placeboreaktion. Üblicherweise wird nicht zwischen Placeboeffekt und den Störeffekten unterschieden, was zu einer Überschätzung des Placeboeffektes führt. Der

Placeboeffekt selbst kann nur mittels einer Vergleichsgruppe bestimmt werden, die keinerlei Intervention erhält ("natural control"). Zu diesen Störgrössen gehört beispielsweise der natürliche Krankheitsverlauf. Da in vielen klinischen Studien Patienten dann aufgenommen werden, wenn ihre Symptome ein Maximum erreicht haben, ist eine Besserung des Symptoms nicht bloss auf die Intervention zurückzuführen, sondern könnte auch Ausdruck des natürlichen Krankheitsverlaufes sein. Ein anderer Störeffekt ist das sogenannte "Regression-to-the-mean"-Phänomen. Viele Schmerzzustände, die chronisch auftreten, wie Kopf- oder Rückenschmerzen, variieren in ihrer Intensität von Episode zu Episode. Fasst man alle Intensitäten der Episoden zusammen, ergibt sich mehr oder weniger eine Normalverteilung der Werte. Die schweren Episoden sind viel seltener, und die Wahrscheinlichkeit, dass die Schmerzintensität zu einem späteren Zeitpunkt nachlässt, ist hoch. Daher sind geringere Schmerzwertewerte bei der zweiten Messung nicht automatisch Ausdruck einer Besserung, sondern es könnte bloss ein statistisches Artefakt sein. Weitere Störeffekte sind Zeit- oder Gewöhnungseffekte (zunehmende Vertrautheit des Patienten mit der klinischen Situation), methodische Fehler bei der Studienplanung, Parallelinterventionen oder Gefälligkeitsauskünfte der Patienten.

Eine weitere wichtige Unterscheidung ist die zwischen reinem *Placebo* und *Pseudoplacebo*. Während ein reines Placebo zum Beispiel aus dem bereits oben erwähnten Milchzucker oder der Kochsalzlösung besteht, beinhalten Pseudoplacebo zwar eine pharmakologisch aktive Substanz, werden aber in zu tiefer Dosis (Homöopathie) oder für die falsche Indikation angewendet. Die Verschreibung von Antibiotika bei viralen Infekten oder von Vitaminpräparaten als "Stärkungsmittel" gehört in diese Kategorie.

Nicht unterschlagen werden darf der Begriff Nocebo. Er leitet sich vom lateinischen "ich werde schaden" ab und ist die Kehrseite der Placebomedaille. Der Noceboeffekt meint die Verschlechterung eines Zustandes bei einem Individuum, das eine Scheinbehandlung erhalten hat. Die Angst vor Nebenwirkungen oder schlechte Erfahrungen mit früheren Therapiemassnahmen können dabei zu diesem Noceboeffekt der medizinischen Intervention führen. Über die physiologischen Korrelate des Noceboeffektes ist noch sehr wenig bekannt. Für die angstinduzierte Hyperalgesie wird der Neurotransmitter Cholecystokinin vermutet, da Proglumid, ein Cholecystokininantagonist, den Noceboeffekt zu neutralisieren vermag [9]. Die Auswirkungen von Noceboeffekten können fatal sein, im Extremfall beim Voodoo-Tod, nicht lebensbedrohend aber immer noch eindrücklich beispielsweise beim Vorfall im Postzentrum Mülligen bei Zürich am 4. September 2012, als 34 Postangestellte aufgrund eines weissen Pulvers hospitalisiert werden mussten, von dem sich später herausstellte, dass es nur Maisstärke war. Einzig die Vorstellung, mit einem möglicherweise giftigen Pulver in Kontakt gekommen zu sein, löste Beschwerden wie Husten, Übelkeit, Erbrechen, Reizung der Atemwege und Kreislaufschwäche aus.

#### **Einsatzbereich**

Ein wichtiger Einsatzbereich für Placebos sind die kontrollierten, randomisierten Doppelblindstudien in der klinischen Forschung. Daneben wurden und werden Placebos auch in der klinischen Praxis eingesetzt. In einer an der Universität Zürich durchgeführten Erhebung bei Hausärzten wurde gefragt, ob und wie Hausärzte Placebos verschreiben [10]. Die Befragung ergab das erstaunliche Resultat, dass 72 % der Ärzte hin und wieder Placebos verschreiben oder verabreichen. 57 % der Ärzte gaben an, in ihrer Praxis unreine Placebos einzusetzen, und 17 % der Ärzte verabreichen auch reine Placebos. Als häufigste Gründe führten die Ärzte dabei an, dass sie dies täten, um dem Wunsch des Patienten nach einem Medikament nachzukommen, oder um einen therapeutischen Vorteil aufgrund des Placeboeffektes zu erzielen. Aus moralischer Sicht stellt sich natürlich die Frage, ob es gerechtfertigt ist, Zuckerpillen zu verabreichen. Die Gabe eines Placebos ist immer mit einer Täuschung verbunden, was einer guten Arzt-Patienten-Beziehung natürlich prinzipiell abträglich ist. In einem traditionellen paternalistischen Modell der Arzt-Patienten-Beziehung, bei dem der Arzt besser weiss als der Patient, was für diesen gut ist, ist die Gabe eines Placebos natürlich ohne Probleme möglich. Heute herrscht aber eher ein Autonomiemodell vor, das davon ausgeht, dass Arzt und Patient gleichberechtigte Partner in der Behandlung des medizinischen Problems des Patienten sind, und innerhalb dieses Modells ist die Täuschung des Patienten mit einem Placebo natürlich moralisch verwerflich. Viele Ethiker verurteilen daher die Gabe von Placebos, da sie neben dem Übergriff auf die Selbstbestimmung des Patienten und der Vorenthaltung wirksamer Arzneimittel auch der Institution Medizin insgesamt schade, indem das Vertrauen in das medizinische Personal erodiert werde. Aus der Perspektive des psychosozialen Kontextes betrachtet, ist auch die Gabe eines Placebos ein Akt des Hilfeleistens. Vor allem vor dem Hintergrund der Wirksamkeit von Placebointerventionen liegt eben gar keine absolute Täuschung vor. Es handelt sich viel eher um eine aufgrund des Rituals der Medikamentenabgabe hervorgerufene Selbstheilung oder, wie der Deutsche Psychosomatiker Wulf Bertram es formulierte, um die Realisierung des "individuell aktivierbaren salutogenetischen Potenzi-

#### Wirkungsmechanismen

Es gibt verschiedene Hypothesen, wie dieses Potenzial aktiviert werden kann. Die Publikation der Deutschen Bundesärztekammer [8] unterscheidet zwischen assoziativen und mentalistischen Erklärungsansätzen, die sich aber keineswegs ausschliessen.

Die assoziative Hypothese sieht im Placeboeffekt das Resultat eines meist unbewussten Lernprozesses. Die Lernerfahrung besteht in der Konditionierung auf eine bestimmte Reaktionsweise, die sowohl mit dem Placebo als auch mit dem Verum auftritt. Der Placeboeffekt ist also operant oder klassisch konditioniert. Bei der Konditionierung im klassischen, Pawlow'schen Sinne besteht der Mechanismus darin, dass ein neutraler Stimulus mit einem unkonditionierten Stimulus (UCS) gepaart wird, der eine unkonditionierte Reaktion (UCR) hervorruft. Mit der Zeit wird der neutrale Stimulus zu einem konditionierten Stimulus (CS), der eine Reaktion hervorzurufen vermag, die der unkonditionierten Reaktion (UCR) ähnlich ist. Beim klassischen Experiment von Pawlow sonderten Hunde auf ein Glockensignal hin Speichel ab, nachdem der neutrale Ton zuvor mit der Fütterung gepaart worden war. Übertragen auf die Placeboreaktion stellt das aktive Medikament den UCR dar, der eine Reaktion auslöst, also beispielsweise eine Schmerzsenkung. Der gesamte Kontext der Arzneimittelanwendung (die Tablette, die Spritze die Anwesenheit eines Arztes, der weisse Kittel; also das, was wir weiter oben als Setting bezeichneten) ist ursprünglich ein neutraler Reiz. Tritt nun eine Besserung immer bei diesem Setting auf, wird es zum CS, der nun alleine in der Lage ist, die Reaktion (CR) auszulösen. Das erste Experiment im Tierversuch veröffentlichten Ader und Cohen [11]. Sie applizierten Ratten das Immunsuppressivum Cyclophosphamid (UCS) gemeinsam mit dem Süssstoff Saccharin. Nach einer Konditionierungsphase hatte Saccharin (CS) alleine immunsuppressive Wirkung (CR). Dass dies nicht bloss im Tierversuch möglich ist, zeigte die Arbeitsgruppe von Schedlowski mit Cyclosporin A, das mit dem gleichen Prozedere die Produktion von IL-2, IFN-γ und die Proliferation von Lymphozyten hemmte [12]. Heute wird vermutet, dass vorwiegend unbewusste Vorgänge, wie die Sekretion von Wachstumshormon oder Cortisol mittels Konditionierungseffekten zustande kommen [13].

Zu den *mentalistischen* Erklärungsansätzen gehören die Erwartungs- und die Bedeutungstheorie. Eine Erwartung ist die Vorwegnahme eines zukünftigen Zustandes. Der Placeboeffekt entsteht gemäss der Erwartungstheorie dadurch, dass ein Patient sich vorstellt, wie eine Intervention wirken wird. Zum Teil kann dadurch sogar die pharmakologische Wirkung einer Behandlung in ihr Gegenteil verkehrt werden. Der Placeboeffekt ist also die direkte Folge der Erwartung, dass die Behandlung wirken wird. Reaktionserwartungen können so Schmerz, Angst, Anspannung oder Entspannung verändern. Die Rolle von Reaktionser-

wartungen bei unwillkürlichen Reaktionen ist mit der Rolle von Absichten bei willentlichen Handlungen zu vergleichen und sie erinnern an die von Merton [14] postulierte selbst erfüllende Prophezeiung. Merton bezieht sich dabei auf das von W. I. Thomas postulierte sozialwissenschaftliche Theorem: "If men define situations as real, they are real in their consequences". Als Beispiel soll hier die Studie von Ikemi und Nakagawa [15] erwähnt werden, bei der dreizehn hypersensitive Versuchspersonen an einem Arm mit den Blättern eines Kastanienbaums berührt wurden, und am anderen Arm mit den Blättern eines Wachsbaums, der Kontaktdermatitis hervorrufen kann. Den Probanden wurde aber die jeweils falsche Erwartung suggeriert. Alle dreizehn Probanden zeigten in der Folge Hautirritationen auf die harmlosen Blätter, und nur zwei reagierten auf die Blätter der giftigen Pflanze.

Die Bedeutungstheorie geht davon aus, dass Menschen gewisse Wahrnehmungsinhalte mit Bedeutung versehen können, und dass diese Bedeutungserteilung ein wichtiges Element darstellt, wie wir die Welt verstehen und in ihr handeln können. Harrington [16] verwendete die Metapher des Theaters, um die Interaktion zwischen Arzt und Patient zu beschreiben. In diesem Drama, dessen Drehbuch die Spieler im therapeutischen Prozess selber schreiben, verwandeln sich Bedeutungen in biologische Reaktionen. Besonders deutlich wird dies in der Chirurgie - Operationssaal heisst englisch "operation theatre" – deren Bühne besonders eindrücklich ist. Green [17] verglich die Chirurgie mit einem schamanistischen Ritual: hier wie dort gibt es Vorbereitungsrituale, wie die Reise zum Ort des Rituals, das Fasten, die rituellen Kleider, die Einnahme psychotroper Substanzen, das Einreiben mit reinigenden Flüssigkeiten, das Treffen mit den maskierten Heilern und die Inhalation von betäubenden Stoffen. Hier wie dort gibt es ein Zentralritual mit Berührung durch den Heiler und Blutvergiessen, und hier wie dort gibt es postrituelle Aktivitäten wie eine gewisse Zeit des Aufenthalts am Ort des Rituals und entsprechende Rehabilitationsmassnahmen vor der Wiedereingliederung des Patienten in den normalen Alltag. Empirische Unterstützung erhält diese Sicht durch eine Studie von Moseley und Mitarbeitern [18]. Moseley wollte die Wirksamkeit von kniearthroskopischen Massnahmen untersuchen und teilte 150 Patienten in drei Gruppen ein, von denen 50 eine arthroskopische Spülung des Kniegelenks, 50 weitere eine Intervention mit Abschaben von Gelenkknorpelmaterial und eine dritte eine blosse Placebointervention mit drei Hautschnitten erhielten. Zu keinem Zeitpunkt in den folgenden zwei Jahren erzielten die chirurgischen Massnahmen eine bessere Wirkung als die Placebointervention. Bei der Schmerzlinderung war die Placebooperation der herkömmlichen Chirurgie sogar überlegen und erreichte auch ein Jahr nach dem Eingriff eine durchschnittliche Verminderung von 15 Punkten auf der 100-teiligen Schmerzintensitätsskala, was eine klinisch relevante Schmerzlinderung darstellt.

Wie wichtig die Bedeutung für das Verständnis des Placeboeffektes ist, zeigt sich auch daran, dass Moerman [19] 2002 vorschlug, den Begriff Placeboeffekt mit "meaning response" zu ersetzen. Auch wenn sich dieser Begriffswandel nicht durchgesetzt hat, ist die Bedeutungserteilung einer therapeutischen Intervention enorm wichtig, wie ich weiter unten mit den Resultaten einer Studie in unserer eigenen Arbeitsgruppe zeigen werde.

#### Neurobiologie

Neurobiologisch gibt es verschiedene Ansätze, um die verschiedenartigen Aspekte des Placeboeffektes zu erklären. Bei der Placeboanalgesie sind es die Endorphine, die für die Wirkung verantwortlich gemacht werden. Der Mensch verfügt über ein sehr effektives System zur Schmerzbehandlung, welches in Notfallsituationen zur Schmerzunterdrückung oder auch bei euphorisierenden Tätigkeiten wie Marathonlaufen (sogenanntes "runner's high"), beim Sex oder Schokoladessen gewisse Substanzen ausschüttet, welche strukturelle Ähnlichkeit mit Morphin oder anderen Opiaten aufweist, die als starke Schmerzmittel eingesetzt werden. Diese "endogenen" Opioide werden auch bei der schmerzstillenden Wirkung von Placebo vermutet. 1978 prüften Levine und Mitarbeiter diese Hypothese, indem sie Naloxon, einen Morphinantagonisten, einsetzten [20]. Den Versuchspersonen wurde ein Placebo gegen Schmerzen verabreicht. Falls dieses Placebo wirksam war, gelang es, diese Wirkung mit Naloxon aufzuheben. Da Naloxon selbst keine Schmerzen erzeugt, wurde dadurch indirekt bewiesen, dass der Placeboeffekt durch eine Endorphinausschüttung zustande gekommen sein musste.

Unterstützung erhielt die Opioidhypothese durch Studien mit bildgebenden Verfahren. Petrovic et al. [21] mit Positronenemissionstomographie (PET) und Wager et al. [22] sowie Zubieta et al. [23] mit funktioneller Magnetresonanz (fMRI) konnten zeigen, dass beim Placeboeffekt Hirnareale eine erhöhte Aktivität aufweisen, die eine hohe Konzentration an µ-Opioidrezeptoren besitzen. Die ausgeprägtesten Aktivitätsunterschiede zeigen sich im dorsolateralen präfrontalen Kortex, im pregenualen rostralen anterioren Zingulum, im anterioren insulären Kortex und im Nucleus accumbens. Da das endogene Opioidsystem neben der Schmerzreduktion mit einer Reihe weiterer Funktionen verbunden ist, wird über eine hypothalamische Regulation beispielsweise auch die Stressreaktion beeinflusst.

Erstaunlicherweise wird auch die Gedächtnisleistung vom endogenen Opioidsystem mitbeeinflusst, wie unsere Forschungsgruppe zeigen konnte [24]. Um den häufig vorgebrachten Einwand zu untersuchen, Placebo wirke bloss auf subjektiv erhobene Parameter wie Schmerz oder Depression, entwickelten wir ein Design im Bereich des Kurzzeitgedächtnisses. Die Leistungs-

veränderung in einem Gedächtnistest kann dabei objektiv gemessen werden. Der einen Hälfte der Probanden gaben wir die Suggestion, dass sie eine Substanz injiziert bekämen, die in Vorversuchen eine stark gedächtnisfördernde Wirkung gezeigt hätte. Der anderen Hälfte wurde die Substanz gespritzt mit der Angabe, man wolle untersuchen, wie sie sich auf die Gedächtnisleistung auswirke. Innerhalb der Gruppen erhielt die eine Hälfte lediglich ein Placebo, nämlich isotonische Kochsalzlösung, die andere Hälfte den Opiatantagonisten Naloxon. Es zeigte sich, dass die Gruppe, die ein Placebo mit der Suggestion erhielt, es handle sich um eine gedächtnisfördernde Substanz, eine signifikante Erhöhung der Gedächtnisleistung zeigte. Dieser Effekt tauchte in der mit Naloxon behandelten Suggestionsgruppe nicht auf, das heisst Naloxon neutralisierte den Suggestionseffekt der Gedächtnisverbesserung. Ohne eine entsprechende Suggestion hatten weder Placebo noch Naloxon einen Einfluss auf die Gedächtnisleistung, das heisst die Placebowirkung kam aufgrund der Suggestion zustande.

Die Placeboanalgesie muss aber nicht opiatvermittelt sein. Wenn nämlich ein Placeboeffekt mit dem nichtsteroidalen Antiphlogistikum (NSAID) Ketorolac konditioniert wird, lässt sich die Wirkung mit Naloxon nur teilweise antagonisieren [25]. Aufgrund dieser Erkenntnis untersuchten Benedetti et al. [26] den Einfluss des CB1 Cannabinoidrezeptorantagonisten Rimonabant auf den Placeboeffekt. Rimonabant hatte keinen Einfluss auf opioidinduzierte Placeboanalgesie mit einer Morphinkonditionierung, während es einen mit Ketorolac induzierten Placeboeffekt vollständig blockierte. Dies weist darauf hin, dass das Endocannabinoidsystem bei Placeboeffekten mit NSAIDs eine wesentliche Rolle spielt. Wie genau und wo eine solche Aktivierung zustande kommt, ist zur Zeit noch nicht bekannt, aber NSAIDs scheinen neben der Inhibierung der Cyclooxygenase und der Prostaglandinsynthese auch den Endocannabinoidstoffwechsel zu beeinflussen [27].

Neben dem Schmerz ist der Placeboeffekt auch bei der Parkinsonkrankheit gut untersucht. De la Fuente-Fernandez et al. [28] konnten nachweisen, dass die Gabe eines Placebos zu einer Dopaminausschüttung im Striatum von Parkinsonpatienten führt, was zu einer Verbesserung der krankheitsbedingten Bewegungsleistungen führt. Die bekannte Rolle des Neurotransmitters Dopamin bei Belohnungsverhalten lässt darauf schliessen, dass eine Belohnungserwartung zu dieser Erhöhung des Dopamins führt, die für die klinische Wirkung verantwortlich ist. Es gibt auch Hinweise, dass eine belohnungserwartungsbezogene Erhöhung der dopaminergen Aktivität nicht nur bei Parkinson, sondern auch bei Placeboanalgesie von Bedeutung ist. Kürzlich wurde in diesem Zusammenhang auch eine erste Publikation veröffentlicht, die eine genetische Modifikation des Placeboeffektes nahe legt, wie ich dies in einer Publikation im Jahre 2007 vermutet hatte [29]: Hall und Mitarbeitende [30] konnten 2012 zeigen, dass Patienten, die eine Mutation in einem Gen aufweisen, das für ein Enzym kodiert, welches für den Dopaminabbau verantwortlich ist, eher auf Placebo ansprechen. Die Mutation führt dazu, dass im präfrontalen Kortex, dessen zentrale Rolle beim Placeboeffekt weiter unten erörtert wird, höhere Dopaminkonzentrationen vorliegen.

Eine dritte Domäne, bei der Placeboreaktionen eine wichtige Rolle spielen, ist die Depression. In zwei Studien aus dem Jahre 2002 wurden sowohl (a) elektrophysiologische als auch (b) metabolische Veränderungen bei depressiven Patienten festgestellt, denen Placebo verabreicht wurden. (a) Leuchter et al. [31] fanden EEG-Veränderungen im präfrontalen Kortex, einer Hirnregion, die mit der Bewertung von Situationen und Bedeutungszuschreibungen in Zusammenhang gebracht wird. (b) Mayberg et al. [32] untersuchten den Glukosestoffwechsel von depressiven Patienten und fanden nach Placeboadministration erhöhte Stoffwechselraten im präfrontalen Kortex, im prämotorischen Kortex, im inferioren parietalen Kortex, in der parietalen Insula und dem posterioren Zingulum, sowie erniedrigte Raten im subgenualen Zingulum, im Hypothalamus und im Thalamus, im Parahippokampus und in der supplementären sensorischen Insula. Es sind dies Regionen, die auch vom selektiven Serotonin-Reuptake-Hemmer Fluoxetin (Fluctine© oder Prozac©) beeinflusst werden, was darauf hindeutet, dass beim Placeboeffekt auch Serotonin eine Rolle spielt. Allgemein sind bei Depressionen die Differenzen zwischen Medikament und Placebo gering, wie Kirsch et al. [33] in einer Metaanalyse von 47 klinischen Studien zeigten. Einen klinisch relevanten Unterschied findet man nur bei sehr schweren Depressionen, wobei die Autoren vermuten, dass dieser dann nicht aufgrund der Medikamentenwirkung zustande kommt, sondern eher auf einen eingeschränkten Placeboeffekt bei schwer Depressiven zurückzuführen ist. Bei leichten Depressionen ist eine Differenz zwischen den selektiven Serotonin-Wiederaufnahme-Hemmern und Placebos statistisch nicht nachweisbar. Diese Studie setzt hinter den manchmal allzu leichtfertigen Einsatz von Antidepressiva ein grosses Fragezeichen.

Sowohl bei der Placeboanalgesie wie auch bei der Placebowirkung gegen Depression hat, wie oben beschrieben, der präfrontale Kortex einen grossen Einfluss. Diese Hirnstruktur wird unter anderem mit der Bedeutungserteilung von Situationen in Zusammenhang gebracht. Diesen versuchten wir in unserer Forschungsgruppe in einem Experiment mit repetitiver transkranieller Magnetstimulation (rTMS) abzuschätzen [34]. Dabei suggerierten wir der Hälfte der Probanden mittels eines vorgetäuschten visuellen Feedbacksystems, dass das TMS selber schmerzlindernd wirkt. In der Tat ertrugen diese Probanden in der Folge höhere Hitzereize als die andere Hälfte der Probanden, denen diese Suggestion nicht gegeben worden war. Dies aber bloss, wenn das TMS-Gerät nicht eingeschaltet war, das heisst die Funktion des dorsolateralen

präfrontalen Kortex (dIPFC) nicht eingeschränkt war. Der Effekt verschwand, wenn das TMS-Gerät tatsächlich ein Magnetfeld erzeugte, das den dIPFC in seiner Funktion störte. Der dorsolaterale PFC scheint also eine notwendige Gehirnstruktur für die Erzeugung einer Placeboanalgesie zu sein [35].

Wie wichtig es ist, zu wissen, dass man therapiert wird, zeigt auch das sogenannte "open-hidden"- Paradigma. Bei diesem Untersuchungsdesign wird ein wirksames Medikament entweder offen durch eine Medizinalperson appliziert oder versteckt über eine Pumpe. Dadurch soll der tatsächliche pharmakologische Effekt einer Substanz von den psychosozialen Kontextfaktoren abgetrennt werden. Metamizol hatte bei der versteckten Applikation überhaupt keine analgetische Wirkung, während es beim Opiat Buprenorphin einen kleinen Unterschied gab zwischen offener und versteckter Gabe [36]. In einer Studie von Benedetti et al. [37] wurde der Einfluss der präfrontalen Aktivität auf den Placeboeffekt bei Alzheimerpatienten mit einem "open-hidden"- Modell untersucht. Bei den Alzheimerpatienten wurde eine verminderte Konnektivität frontaler Hirnareale diagnostiziert. Dabei zeigte es sich, dass die Differenz zwischen offener und versteckter Gabe eines Schmerzmittels bei den Alzheimerpatienten signifikant geringer war, was darauf hinweisen könnte, dass Patienten mit eingeschränkter frontaler Hirnaktivität grössere Dosen von Arzneimitteln benötigen, um von einer wirksamen Schmerztherapie zu profitieren.

In der Behandlung der Epilepsie wurden schon vor der Entwicklung der heute gängigen Medikamente Placebos mit dokumentierter, aber nicht anhaltender Wirkung eingesetzt, seien es Aderlässe, Abführmittel oder Bäder in verschiedensten Temperaturen, oder sei es ein metallischer Nagel, der die Krankheit aus dem Körper ziehen sollte [38]. Bis heute werden placebokontrollierte Doppelblindstudien bei Epilepsie durchgeführt, auch wenn dies ethisch fragwürdig ist, wie die Metaanalyse von Ryvlin et al. [39] zeigt. Die Wahrscheinlichkeit eines plötzlichen Todes durch Epilepsie (SUDEP) war in den Placebogruppen nämlich mehr als siebenmal höher. Sieht man sich die placebokontrollierten Studien bei Antiepileptika genauer an [40] zeigen sich einige interessante Ergebnisse. So scheint beispielsweise der Placeboeffekt in den letzten Jahrzehnten zuzunehmen, da ältere Studien mit Antiepileptika über tendenziell geringere Placebowirkungen berichten. Dies kann dazu führen, dass ein neuer Wirkstoff unter Umständen gar keine signifikante Differenz zu Placebo erzielt, oder dass ein viel grösseres Patientenkollektiv untersucht werden muss, bis sich ein signifikanter Unterschied zeigt. Ebenfalls bemerkenswert ist ein Ergebnis einer Studie, die ihre Patienten in Nord- und Südamerika rekrutierte, wobei der Placeboeffekt in der Südhemisphäre signifikant grösser war [41]. Dies wurde unter anderem damit erklärt, dass die tendenziell medizinisch schlechter versorgten Patienten des Südens eine grössere Erwartung einer Heilung aufgrund der Teilnahme gehabt hätten. Bei all diesen Ergebnissen muss aber bedacht werden, dass es bei keiner dieser Studien eine unbehandelte Kontrollgruppe gegeben hat. Dadurch kann nicht ausgeschlossen werden, dass der Grossteil, wenn nicht der Gesamtanteil der Placebowirkung nicht auf einem Placeboeffekt beruht, sondern aufgrund der oben erwähnten Störgrössen wie "regression to the mean", natürlicher Krankheitsverlauf, Beobachtungseffekte oder Gefälligkeitsauskünfte etc. zustandegekommen sind.

#### Konsequenzen für die Praxis

Die Rolle von Placeboeffekten im klinischen Alltag ist noch wenig untersucht. Sobald die Frage methodisch untersucht wird, handelt es sich strenggenommen gar nicht mehr um ein klinisches, sondern um ein Forschungssetting. Aufgrund der bisherigen Untersuchungen lässt sich aber eindeutig festhalten, dass der Placeboeffekt eine wichtige Komponente jeder ärztlichen Tätigkeit ist, nicht bloss der Pharmakotherapie. Der Behandlungserfolg lässt sich also – neben den spezifischen Wirkfaktoren – steigern, wenn das therapeutische Setting optimal eingesetzt wird. Die Bundesärztekammer listet in ihrer Publikation vier wesentliche Faktoren einer optimalen Placebotherapie auf [8]:

- Steigerung der Qualität der Arzt-Patienten-Beziehung durch Gewinnen des Vertrauens des Patienten, durch Entwickeln von Empathie und durch Kommunikation von Fachkompetenz.
  - Das Vertrauen des Patienten zu gewinnen, ist zwar zeitintensiv, aber ein entscheidender Parameter für einen Placeboeffekt. Auch die Empathie, die ein Therapeut seinem Patienten entgegenbringt, kann dem Patienten helfen, mit seiner Krankheitssituation besser umgehen zu können. Zudem steht bei den Patienten die Fachkompetenz des Behandlers in hohem Ansehen, was sich ebenso positiv auf Erwartungen einer baldigen Besserung auswirkt.
- 2. Adäquates Ausfüllen der Rollen von Arzt und Patient. Je nach Weltsicht des Patienten, die im Einzelfall abgeklärt werden soll, kann ein eher paternalistisches oder partnerschaftliches Verhältnis zwischen Arzt und Patient therapeutisch sinnvoll sein.
- 3. Optimale Ausgestaltung des therapeutischen Settings.

Dazu gehören unter anderem die Einrichtung der Praxis, die dem Patienten das Gefühl vermitteln soll, man gehe auf seine Bedürfnisse ein, das Interesse am Patienten mit seinen Ängsten und Bedürfnissen, das wahrheitsgemässe Erklären von Diagnose und Therapie, das Vermitteln des Gefühls, dass der Patient auch selber etwas gegen die Krankheit unternehmen kann, sowie das Vermeiden von abwertenden Äusserungen.

Verbesserung der verbalen und non-verbalen Kommunikation.

Der Therapieerfolg hängt stark davon ab, wie der Therapeut mit dem Patienten spricht, sei es durch Ausdrücken von Empathie und Sorge, durch Zeigen von Hilfsbereitschaft oder Motivieren zu Eigenverantwortung. Neben diesen verbal ausgedrückten Verstärkern des Placeboeffekts, sind auch die nonverbalen Signale entscheidend wie freundlicher Blickkontakt, Handschlag oder taktvolles Vorgehen bei körperlichen Untersuchungen.

Für viele wissenschaftliche Mediziner grenzt es an einen Skandal, dass es in der heutigen Zeit noch so viele Therapeuten gibt, die mit unwirksamen Zuckerkügelchen oder anderen unspezifischen Therapien Behandlungserfolge erzielen, die aufgrund der verabreichten Substanz nicht erklärbar sind. Man könnte es als Magie bezeichnen. Nun – Pharmazie ist immer auch Pharmagie! Gilt magisches Denken nicht als psychopathologisches Symptom und als Vor- oder Schwundstufe des rationalen Denkens? Magisches Denken wird zum Mythos gezählt und als Vorstufe für rationales Denken bezeichnet und Rationalisten ziehen gerne eine scharfe Trennungslinie zwischen Mythos und Logos, aber vielleicht ist diese radikale Dichotomie zwischen Mythos und Logos selbst ein Mythos zur Selbstlegitimation einer sich selbstüberschätzenden Rationalität. So gesehen hebt die Pharmagie – im Hegel'schen dialektischen Dreifachsinn – die »rationale« Pharmakotherapie auf.

#### Referenzen

- Shapiro AK, Shapiro E. The Powerful Placebo. Baltimore: John Hopkins University Press, 1997
- 2. Beecher HK. The powerful placebo. J Am Med Assoc 1955; 159: 1602-1606
- 3. Kienle GS. Der sogenannte Placeboeffekt. Stuttgart: Schattauer, 1995
- Schönbächler G. Placebo der materialisierte Wunsch nach Heilung. In: Boothe B (Hg): Wenn doch nur – ach hätt ich bloss – Die Anatomie des Wunsches. Zürich: Rüffer & Rub 2013: 141-161
- Shapiro AK, Morris L. The placebo effect in medical and psychological therapies. In: Garfield S, Bergin A (eds): Handbook of Psychotherapy and Behavior Change. New York: Wiley, 1978: 369-410
- 6. Grünbaum A. The placebo concept. Behav Res Ther 1981; 19: 157-168
- 7. Benedetti F, Mayberg HS, Wager TD et al. Neurobiological mechanisms of the placebo effect. J Neurosci 2005; 25: 10390-10402
- Bundesärztekammer. Placebo in der Medizin. Köln: Deutscher Ärzteverlag, 2011
- Benedetti F. Cholecystokinin type A and Type B receptors and their modulation of opioid analgesia. News in Physiological Science 1997; 12: 263-268
- Fässler M, Gnädinger M, Rosemann T, Biller-Andorno N. Use of placebo interventions among Swiss primary care providers. BMC Health Serv Res 2009; 9: 144

- Ader R, Cohen N. Behaviorally conditioned immunosuppression. Psychosom Med 1975; 37: 333-340
- 12. Goebel MU, Trebst AE, Steiner J et al. Behavioral conditioning of immunosuppression is possible in humans. FASEB J 2002; 16: 1869-1873
- Benedetti F, Pollo A, Lopiano L et al. Conscious expectation and unconscious conditioning in analgesic, motor, and hormonal placebo/nocebo responses. J Neurosci 2003; 23: 4315-4323
- 14. Merton R. The self-fulfilling prophecy. The Antioch Review 1948; 8: 193-210
- Ikemi Y, Nakagawa SA. Psychosomatic study of contagious dermatitis.
   Kyosho Journal of Medical Science 1962; 13: 335-350
- Harrington A (Hg): The Placebo Effect: an Interdisciplinary Exploration.
   Cambridge: University Press, 1996
- 17. Green SA. Surgeons and shamans: The placebo value of ritual. Clin Orthop Relat Res 2006; 450: 249-254
- Moseley JB, O'Malley K, Petersen NJ et al. A controlled trial of arthroscopic surgery for osteoarthritis of the knee. New Engl J Med 2002; 347: 81-88
- Moerman D. Meaning, Medicine, and the "Placebo Effect". Cambridge: University Press, 2002
- Levine JD, Gordon NC, Fields HL. The mechanism of placebo analgesia.
   Lancet 1978; 2: 654-657
- 21. Petrovic P, Kalso E, Petersson K, Ingvar M. Placebo and opioid analgesia imaging a shared neuronal network. Science 2002; 295: 1737-1740
- Wager TD, Rilling JK, Smith EE et al. Placebo-induced changes in fMRI in the anticipation and experience of pain. Science 2004; 303: 1162-1167
- Zubieta JK, Bueller JA, Jackson RI et al. Placebo effects mediated by endogenous opioid activity on μ-opioid receptors. J Neurosci 2005; 25, 7754-7762
- Stern J, Candia V, Porchet RI et al. Placebo-mediated, Naloxone-sensitive suggestibility of short-term memory performance. Neurobiol Learn Mem 2011; 95, 326-334
- Amanzio M, Benedetti F. Neuropharmacological dissection of placebo analgesia: expectation-activated opioid systems versus conditioningactivated specific subsystems. J Neurosci 1999; 19: 484-494
- Benedetti F, Amanzio M, Rosato R, Blanchard C. Nonopioid placebo analgesia is mediated by CB1 cannabinoid receptors. Nat Med 2011; 17: 1228-1230
- Fowler CJ. NSAIDs: eNdocannbinoid stimualting anti-inflammotory drugs? Trends Pharmacol Sci 2012; 33: 468-473
- 28. De la Fuente-Fernandez R, Ruth TJ, Sossi V et al. Expectation and dopamine release: mechanism of the placebo effect in Parkinson's disease.

  Science 2001; 293: 1164-1166
- 29. Schönbächler G. Placebo. Schweiz Med Forum 2007; 7: 205-210
- 30. Hall KT, Lembo AJ, Kirsch I et al. Catechol-O-Methyltransferase val-158met polymorphism predicts placebo effect in irritable bowel syndrome. PLoS One 2012; 7: e48135 doi:10.1371/journal.pone.0048135
- Leuchter A, Cook IA, Witte EA et al. Changes in brain function of depressed subjects during treatment with placebo. Am J Psychiatry 2002; 159: 122-129
- Mayberg HS, Silva JA, Brannan SK et al. The functional neuroanatomy of the placebo effect. Am J Psychiatry 2002; 159: 728-737
- 33. Kirsch I, Deacon BJ, Huedo-Medina TB et al. Initial severity and antidepressant benefits: a meta-analysis of data submitted to the Food and Drug Administration. PLoS Med 2008 5: e45 doi:10.1371/journal. pmed.0050045
- 34. Krummenacher P, Candia V, Folkers G et al. Prefrontal cortex modulates placebo analgesia. Pain 2010; 148: 368-374

- 35. Benedetti F. No prefrontal control, no placebo response. Pain 2010; 148: 357-358
- 36. Colloca L, Benedetti F. Placebos and painkillers: is mind as real as matter?

  Nat Rev Neurosci 2005; 6: 545-552
- Benedetti F, Arduino C, Costa S et al. Loss of expectation-related mechanisms in Alzheimer's disease makes analgesic therapies less effective.
   Pain 2006: 121: 133-144
- Krämer G. The enigma of placebo effects in drug refractory epilepies. Epilepsia 2013: 54: 13-15
- 39. Ryflin P, Cucherat M, Rheims S. Risk of sudden unexpected death in epilepsy in patients given adjunctive antiepileptic treatment for refractory seizures: a meta-analysis of placebo-controlled randomised trials. Lancet Neurol 2011; 10: 961-968
- Zaccara G, Giovanelli F, Schmidt D. Placebo and nocebo responses in drug trials of epilepsy. Epilepsy Behav 2015; 43: 128-134
- 41. French JA, Krauss GL, Biton V et al. Adjunctive perampanel for refractory partial-onset seizures. Neurology 2012; 79: 589-596

Korrespondenzadresse:
Dr. sc. nat. Georg Schönbächler
Riedhofstrasse 88
8049 Zürich
Tel. 0041 44 362 64 81
georg@vandecaab.ch

#### Günter Krämer Zürich

#### Zusammenfassung

Mit Brivaracetam (Handelsname Briviact) steht seit 2016 in der EU und Norwegen sowie in den USA und seit 2017 auch in der Schweiz ein weiteres neues Antiepileptikum zur Add-on- bzw. Kombinationsbehandlung von Epilepsien mit fokalen Anfällen mit und ohne sekundäre Generalisierung bei Jugendlichen ab dem 16. Lebensjahr und Erwachsenen zur Verfügung. Es handelt sich wie bei Levetiracetam um einen Wirkstoff aus der "Racetam"-Gruppe, dessen Affinität zu dem in erster Linie mit der Wirkung assoziierten synaptischen Vesikelprotein 2A jedoch deutlich stärker ist. Darauf bezogene Erwartungen einer überlegenen Wirksamkeit von Brivaracetam im Vergleich zu Levetiracetam konnten bei Epilepsiepatienten nicht bestätigt werden. In einer von 2 Phase-IIb- und 2 von 4 Phase-III-Studien konnte mit den vordefinierten primären Wirksamkeitsund Endpunkten die Überlegenheit von Brivaracetam gegenüber Plazebo als Zusatztherapie in einem Dosisbereich zwischen 50 und 200 mg am Tag dokumentiert werden, eine der Phase-III-Studien zielte primär nicht auf einen Wirksamkeits- sondern Verträglichkeitsnachweis. Bei Subgruppenanalysen war bei bestehender Levetiracetam-Therapie kein zusätzlicher Nutzen von Brivaracetam erkennbar. Bei der Verträglichkeit bestanden die häufigsten unerwünschten Wirkungen wie bei Levetiracetam in schon von Natriumkanalblockern bekannten Symptomen wie Schwindel, Somnolenz und Müdigkeit. Im Vergleich zu den Erfahrungen mit Levetiracetam zeigte sich ein niedrigeres Risiko von psychischen und psychiatrischen Nebenwirkungen bzw. Verhaltensauffälligkeiten in Form von u. a. Reizbarkeit und Aggressivität, weshalb bei deren Auftreten unter Levetiracetam eine Umstellung erfolgen kann. Darüber hinaus steht Brivaracetam ebenso wie Levetiracetam auch zur parenteralen Anwendung mit dem Vorteil einer rascheren Überwindung der Bluthirnschranke zur Verfügung. Der klinische Stellenwert von Brivaracetam wird sich erst in einigen Jahren nach zunehmender klinischer Anwendung und entsprechenden Langzeiterfahrungen beurteilen lassen. Auch aufgrund der Pharmakokinetik ist ein Einsatz zur Therapie eines Status epilepticus von Interesse. Während eine Zulassung zur

Statusbehandlung aber in absehbarer Zeit nicht zu erwarten ist, sollte eine solche für eine Monotherapie nach Vorliegen entsprechender Studienergebnisse erfolgen. Dasselbe gilt prinzipiell für eine Anwendung bei Epilepsien mit generalisierten Anfällen.

Epileptologie 2017; 34: 77 – 86

**Schlüsselwörter:** Brivaracetam, neue Antiepileptika, Kombinationstherapie bei Erwachsenen, fokale Anfälle, synaptisches Vesikelprotein 2A

#### **Brivaracetam**

Brivaracetam (trade name Briviact) is a new antiepileptic for add-on- or combination therapy of epilepsies with focal seizures with or without secondary generalization in adolescents above the age of 15 and in adults approved in 2016 in the EU and Norway as well in the USA and in 2017 also in Switzerland. As levetiracetam it is a member of the "racetam" group, but its affinity for the synaptic vesicle protein 2A, which is primarily associated with the action, is markedly stronger. Expectations of a superior efficacy of brivaracetam compared to levetiracetam based on this finding could not be confirmed in patients with epilepsy. In one of 2 Phase IIb and 2 out of 4 Phase III studies, the pre-defined primary efficacy and endpoints demonstrated the superiority of brivaracetam versus placebo as adjunctive therapy in a dose range between 50 and 200 mg per day, one of the Phase III trials did not primarily aim at efficacy but tolerability. Subgroup analyzes did not reveal any additional benefit of brivaracetam in addition to a therapy with levetiracetam. The most common adverse effects were as with levetiracetam those known to occur from sodium channel blockers such as dizziness, somnolence and fatigue. Compared to the experience with levetiracetam there seems to be a lower risk of psychological and psychiatric side effects or behavioral adverse events with symptoms such as irritability and aggressiveness, why after there occurence under levetiracetam a switch can be worthwile. In addition, brivaracetam is also available for parenteral administration with the advantage

Brivaracetam | G. Krämer Epileptologie 2017; 34

of a more rapid overcoming of the blood-brain barrier compared to levetiracetam. The clinical value of brivaracetam will only be known in some years after increasing clinical application and corresponding long-term experience. Pharmacokinetics are also of interest in the therapy of a status epilepticus. While approval for status treatment is not to be expected in the foreseeable future, this should be the case for monotherapy after appropriate study results. The same applies in principle to an application in epilepsies with generalized seizures.

**Key words:** Brivaracetam, new antiepileptic drugs, combination therapy in adults, focal seizures, synaptic vesicle protein 2A

#### **Brivaracétam**

Avec l'arrivée sur le marché du brivaracétam (nom commercial: Briviact) en 2016 dans l'UE, en Norvège et aux Etats-Unis et en 2017 également en Suisse, un autre antiépileptique est désormais mis à la disposition des adultes et des adolescents à partir de 16 ans dans le traitement adjuvant ou combiné de l'épilepsie à crises partielles avec ou sans généralisation secondaire. Tout comme le lévétiracétam, il s'agit d'une substance active appartenant au groupe des racétams dont l'affinité avec la protéine 2A de la vésicule synaptique, associée en première ligne à l'effet, est cependant beaucoup plus forte. On s'attendait donc à une efficacité supérieure du brivaracétam par rapport au lévétiracétam, laquelle n'a toutefois pas pu être confirmée chez les patients épileptiques. Dans une étude de phase IIIb et 2 études de phase III, la supériorité du brivaracétam par rapport au placebo en thérapie adjuvante a pu être documentée avec les critères principaux prédéfinis, notamment d'efficacité, dans une plage posologique comprise entre 50 et 200 mg par jour, une des études de phase III visant en premier lieu à démontrer non pas l'efficacité, mais la tolérance. Le traitement existant par lévétiracétam n'a pas montré de bénéfices supplémentaires par rapport au brivaracétam dans les analyses de sous-groupes. En matière de tolérance, les effets indésirables les plus fréquents étaient, comme pour le lévétiracétam, des symptômes déjà connus des bloqueurs du canal sodique, tels que vertiges, somnolence et fatigue. Par rapport aux expériences acquises avec le lévétiracétam, un risque plus faible d'effets indésirables psychiques et psychiatriques ou de troubles du comportement sous forme notamment d'irritabilité et d'agressivité a été observé, si bien qu'un passage au brivaracétam est possible en cas de survenue de tels symptômes sous lévétiracétam. De plus, tout comme le lévétiracétam, le brivaracétam est disponible en application parentérale avec l'avantage d'un passage plus rapide de la barrière hémato-encéphalique. La valeur clinique du brivaracétam ne pourra être évaluée que dans quelques

années avec une application clinique croissante et une expérience en conséquence sur le long terme. L'utilisation dans le traitement d'un état de mal épileptique présente un intérêt également en raison de la pharmacocinétique. Si une autorisation dans le traitement de cet état n'est cependant pas attendue dans un avenir proche, elle devrait être délivrée pour une monothérapie après mise à disposition des résultats d'études en ce sens. Cela s'applique également en principe à une utilisation dans les formes d'épilepsie à crises généralisées.

**Mots clés :** Brivaracétam, nouvel antiépileptique, thérapie combinée chez l'adulte, crises partielles, protéine 2A de la vésicule synaptique

#### **Einleitung**

Etwa 50 % der im Erwachsenenalter beginnenden Epilepsien werden - ohne Differenzierung nach Syndrom und Ätiologie – in Monotherapie mit dem ersten Antiepileptikum und weitere 10 - 15 % mit einer alternativen Monotherapie anfallsfrei. Die Erfolgschancen einer Add-on- oder Kombinationstherapie sind in den letzten Jahrzehnten nach Einführung vieler neuer Antiepileptika zwar insgesamt nur leicht angestiegen [1, 2], aber dadurch ist eine zunehmend auf die individuellen Besonderheiten jedes Patienten abgestimmte Therapie mit verbesserter Verträglichkeit möglich geworden [3]. Dass auch nach dem Versagen mehrerer Antiepileptika kein genereller Pessimismus gerechtfertigt ist, zeigten mehrere Studien mit systematischem Austausch von Wirkstoffen bei zuvor pharmakoresistenten Epilepsien und Erreichen einer Anfallsfreiheit bei bis zu etwa 15 % [4, 5] und nennenswerten Erfolgschancen bis zum fünften Präparat [6]. Retrospektive Auswertungen zu mit durch Kombinationen schliesslich erreichter Anfallsfreiheit gaben sogar noch höhere Erfolgsraten an [7, 8]. Schon deswegen besteht nach wie vor Bedarf an weiteren Antiepileptika [9], nicht nur mit neuartigen Wirkmechanismen, sondern auch als Weiterentwicklung bzw. Derivat von bewährten Wirkstoffen. Brivaracetam ist ein solches neues Antiepileptikum. Dieser Artikel erhebt nicht den Anspruch einer allumfassenden Darstellung, zu nicht detailliert ausgeführten Aspekten sei auf die zahlreich vorliegenden anderen und unterschiedlich fokussierten Übersichtsarbeiten aus den letzten Jahren verwiesen [10 - 22].

#### Pharmakologie und Pharmakokinetik

Brivaracetam (C<sub>11</sub>H<sub>2</sub>ON<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, UCB 34714, ATC-Code NO3AX23, BRV) ist ebenso wie Levetiracetam ein dem Piracetam verwandtes Medikament der Racetamgruppe mit der Gemeinsamkeit eines Pyrollidonkerns und einer zusätzlichen 4-n-Propylseitenkette (**Abbildung 1**). Bei Levetiracetam hatten sich früh Hinweise auf eine Affinität

Epileptologie 2017; 34

Brivaracetam | G. Krämer

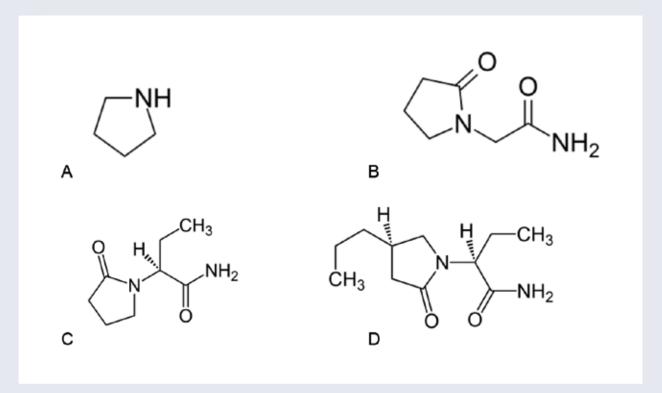


Abbildung 1. Strukturformeln von Pyrrolidon (A), Piracetam (B), Levetiracetam (C) und Brivaracetam (D)

zu einer speziellen Bindungsstelle im Gehirn ergeben, die in Tiermodellen mit der antiepileptischen Wirksamkeit korrelierte und später als synaptisches Vesikelprotein 2A (SV2A) identifiziert wurde. Daraufhin wurden zahlreiche weitere selektive SV2A-Liganden synthetisiert und getestet. Brivaracetam zeigte in präklinischen Studien sowohl eine deutlich höhere (10- bis 30-fache) SV2A-Affinität [23 - 27] als auch Lipophilie. Bei Nagern mit audiogenen Reflexanfällen zeigte sich dementsprechend im Vergleich zu Levetiracetam eine schnellere Überwindung der Bluthirnschranke und Penetration in das Gehirngewebe mit einem deutlich rascheren Wirkungseintritt. Die bessere Permeabilität konnte in vitro auch in menschlichen Zellen nachgewiesen werden. Nach PET-Bindungsstudien bei Rhesusaffen mit einem SV2A-PET-Tracer und pharmakokinetischen Modellrechnungen kann davon ausgegangen werden, dass Brivaracetam sich nach intravenöser Gabe innerhalb von wenigen Minuten im Gehirn anreichert, was bei Levetiracetam erst nach etwa einer Stunde der Fall ist [28].

Nach oraler Einnahme erfolgt die Resorption aus dem Magen-Darm-Trakt schnell und mit geringer interindividueller Variabilität. In der Leber kommt es zu einem mässigen First-pass-Effekt. Die Einnahme mit fettreicher Nahrung führt nur zu einer Verzögerung der Resorption ohne Effekt auf das Ausmass [29]. Die Eliminationshalbwertszeit von 8 bis 10 Stunden ermöglicht eine 2-mal tägliche Dosierung, und es besteht eine lineare Beziehung zwischen Dosis und Serumkonzentration. Im Gegensatz zu Levetiracetam erfolgt die Elimination primär durch eine hepatische Metabolisierung mit primärer Hydrolyse der Acetamidgruppe und sekundä-

rer, durch Cytochrom-P450-2C19(CYP2C19)-vermittelter Hydroxylierung. Zusätzlich werden durch Hydrolyse des Amidanteils saure Metaboliten gebildet, und durch eine CYP-vermittelte Hydroxylierung der n-Propyl-Seitenkette und Hydroxysäuremetabolite entstehen durch die Kombination der zwei bereits genannten Stoffwechselwege Hydroxymetabolite; nur knapp 10 % werden unverändert ausgeschieden [30]. Alle genannten Metabolite sind pharmakologisch inaktiv [31, 32]. Neben CYP2C19 sind auch CYP2C8 und CYP3A4 an der Verstoffwechslung beteiligt [33]. Trotz dieser Metabolisierungswege lag der Anteil unveränderten Brivaracetams im zirkulierenden Blut bei gesunden Probanden nach oraler Applikation von C14-markiertem Wirkstoff bei über 90 % [30, 32]. Die Elimination von Brivaracetam erfolgt fast ausschliesslich (ca. 95 %) renal [34].

Bei Patienten mit einer Leberfunktionsstörung steigt die Eliminationshalbwertszeit entsprechend der Schwere der hepatischen Schädigung mit enstprechender Zunahme der Exposition bzw. Bioverfügbarkeit deutlich um 50 - 60 % an [31], was eine entsprechende Dosisreduktion erfordert. Eine leichte Niereninsuffizienz hat nur einen mässigen Effekt auf die Brivaracetam-Clearance, während die Exposition der inaktiven Metaboliten bis auf das 10-fache erhöht ist [35]. Wahrscheinlich ist bei deutlicher Niereninsuffizienz eine Dosisanpassung nötig. Für dialysepflichtige Patienten liegen bisher keine Erfahrungen vor, es ist aber davon auszugehen, dass wie bei Levetiracetam [36] ebenfalls eine Dosisreduktion erforderlich ist.

79

Brivaracetam | G. Krämer Epileptologie 2017; 34

Zu medikamentösen Interaktionen von und mit Brivaracetam liegen bislang nur wenige Studien und begrenzte Erfahrungen vor. Die niedrige Eiweissbindung schliesst relevante Interaktionen aufgrund einer wechselseitigen Verdrängung aus. Nachdem wie bereits erwähnt verschiedene Cytochrom-P450-Enzyme an der teilweisen Metabolisierung von Brivaracetam beteiligt sind, sind entsprechende Wechselwirkungen mit anderen Medikamenten möglich. Darüber hinaus sind weitere Effekte von Brivaracetam auf Stoffwechselenzyme bekannt. So wird ein hemmender Effekt auf die für die Umwandlung von Epoxid in Epindiol verantwortliche Epoxidhydroxylase für ein Ansteigen von Carbamazepin-Epoxid nach Zugabe von Brivaracetam verantwortlich gemacht [37, 38]. Ein Absinken der Carbamazepin-Serumkonzentration könnte zumindest teilweise CYPC3A4-vermittelt sein, obwohl zumindest für Tagesdosen bis zu 150 mg keine signifikanten Effekte auf die CYP3A-Aktivität beschrieben wurden [39]. Oberhalb der Zulassung liegende Tagesdosen von 400 mg Brivaracetam bewirkten einen mässiggradigen Anstieg der Serumkonzentration von Phenytoin [12], was bei vorbestehend hohen Werten in Anbetracht der sättigbaren, exponentiellen Pharmakokinetik von Phenytoin aber dennoch von hoher klinischer Relevanz sein kann. Während Brivaracetam-Tagesdosen hinsichtlich einer Interaktion mit kombinierten oralen Kontrazeptiva (Ethinylestradiol 0,03 mg, Levonorgestrel 0,15 mg) unproblematisch zu sein scheinen, führten 400 mg/Tag zu einer Abnahme der Östrogen- bzw. Gestagenspiegel um 27 bzw. 23 % [40], was klinisch relevant sein kann. Umgekehrt bewirkten klassische Antiepileptika wie Carbamazepin, Phenobarbital und Phenytoin einen Abfall der Brivaracetam-Serumkonzentration um 29 %, 19 % bzw. 21 % [12]. Dies könnte sich bei einer etablierten Brivaracetam-Kombinationsbehandlung dann bemerkbar machen, wenn einer der genannten Enzyminduktoren abgesetzt oder durch ein nicht enzyminduzierendes Antiepileptikum ersetzt wird.

Brivaracetam ist in der Schweiz in oraler Form (Tabletten mit 10, 25, 50, 75 und 100 mg-Tabletten sowie Lösung mit 10 mg/ml zum Einnehmen) und parenteraler Zubereitungsform (Injektionslösung mit 50 mg/5ml) im Handel [41].

#### Wirksamkeit und Verträglichkeit in plazebokontrollierten randomisierten Doppelblindstudien

Bei 18 Epilepsiepatienten mit bekannter Photosensitivität wurde in einer frühen Studie zur Überprüfung des Therapiekonzepts ("proof of concept", Phase IIa) die Wirksamkeit von verschiedenen Brivaracetam-Einzeldosen (10, 20, 40 und 80 mg) sowie Plazebo auf diesen EEG-Biomarker für Epilepsie untersucht. Brivaracetam führte auch schon in geringen Dosen bei 17 der 18 Patienten zu einer bis zu mehr als 2 Tage anhaltenden Unterdrückung der photoparoxysmalen Reaktion [42].

Bislang wurden 6 plazebokontrollierte, multizentrische randomisierte Doppelblindstudien mit Brivaracetam als Add-on-Therapie bei Epilepsien mit therapierefraktären, überwiegend fokalen Anfällen publiziert, alle im Parallelgruppendesign und mit Zweiteilung der Tagesdosen auf eine morgendliche und abendliche Einnahme. Bei 2 der Studien handelte es sich um Phase-IIb- oder Dosisfindungsstudien, bei den anderen 4 um Phase-III- oder Zulassungsstudien. In die Phase-IIb-Studien wurden 157 bzw. 208 Patienten eingeschlossen, in die Phase-III-Studien zwischen 399 und 768 Patienten. Fünf Studien wurden mit fixen und eine mit variablen Dosen durchgeführt. In allen Studien zeigte sich eine gute Verträglichkeit von Brivaracetam. Eine der Phase-IIb- und 2 Phase-III-Studien konnten bezüglich der vordefinierten primären Wirksamkeitskriterien bzw. -parameter eine signifikante Wiksamkeit von Brivaracetam nachweisen.

Die erste Phase-IIb-Studie (N01193; [43]) wurde bei 208 Patienten im Alter zwischen 16 und 65 Jahren mit trotz Behandlung mit bis zu 2 Antiepileptika mindestens 4 fokalen oder fokal beginnenden Anfällen während einer 4-wöchigen Baseline durchgeführt. Die Patienten erhielten randomisiert (1:1:1:1) entweder Plazebo oder - ohne Auftitrierung - über 7 Wochen Tagesdosen von 5 mg, 20 mg oder 50 mg Brivaracetam. Primärer Wirksamkeitsendpunkt war die Häufigkeit fokal beginnender Anfälle pro Woche während der Behandlungsphase im Vergeich zu Plazebo. 198 der 208 Patienten (= 95,2 %) beendeten die Studie. Die Abnahme der Häufigkeit fokal beginnender Anfälle pro Woche gegenüber Plazebo war für die Tagesdosis von 50 mg Brivaracetam mit 22,1 % statistisch signifikant (p = 0,004), zusätzlich zeigten sich bei mehreren sekundären Wirksamkeitsparametern inklusive der 50 %-Responderraten signifikante Effekte. Die Verträglichkeit von Brivaracetam war gut, ein nebenwirkungsbezogener Therapieabbruch unter Zugabe von Plazebo mit 3,7 % sogar häufiger als unter Brivaracetam mit 2,6 %.

Die zweite Phase-IIb-Studie (N01114, NCT0017 5929; [44]) wurde in 42 Zentren in Europa (Belgien, Deutschland, England, Finnland, Frankreich, Niederlande, Polen, Spanien und Tschechische Republik) bei 157 Patienten im Alter von 16 bis 65 Jahren durchgeführt. Einschlusskriterium waren mindestens 4 fokal beginnende Anfälle während einer 4-wöchigen prospektiven Baseline trotz Einnahme von bis zu 2 Antiepileptika. Die Randomisierung erfolgte 1:1:1 zu einer zusätzlichen Einnahme von Plazebo oder 50 bzw. 150 mg Brivaracetam. Auf eine 3-wöchige Auftitrierungsphase folgte eine 7-wöchige Behandlungsphase mit konstanter Dosis (Maintenance). Von den 157 Patienten (= Intent-totreat-Population) beendeten 148 (= 94,3 %) die Studie. Die prozentuale Abnahme der Anfallsfrequenz pro Woche im Vergleich zur Baseline als vordefinierter primärer Wirksamkeitsparameter war für beide Brivaracetamgruppen mit 14,7 % für 50 mg/Tag (p = 0,093) und 13,6 % für 150 mg/Tag (p = 0,124) im Vergleich zur Plazebo-

80 Epileptologie 2017; 34 Brivaracetam | G. Krämer

gruppe während der 7-wöchigen Maintenance-Phase statistisch nicht signifikant. Bei Einschluss der Auftitrierungsphase war dies jedoch der Fall, und auch andere sekundäre Wirksamkeitsparameter wie die mediane prozentuale Reduktion der Anfallsfrequenz pro Woche im Vergleich zur Baseline oder die 50 %-Responderraten zeigten teilweise nur für die Maintenance-Phase eine signifikante Wirksamkeit von Brivaracetam.

Die erste der vier Phase-III-Studien (N01252, NCT00490035; [45]) wurde in Europa und Indien bei 399 Patienten im Alter zwischen 16 und 70 Jahren mit Brivaracetam-Tagesdosen von 20, 50 und 100 mg und unverändert beibehaltenen maximal 2 Basis-Antiepileptika (bei maximal 20 % der Patienten Levetiracetam) durchgeführt. Einschlusskriterium waren mindestens 2 fokale Anfälle mit oder ohne sekundäre Generalisierung pro Monat während einer 3-monatigen prospektiven Baselinephase. Die Patienten wurden den drei Brivaracetam-Dosen und Plazebo randomisiert (1:1:1:1) zugeteilt. Es erfolgte keine Auftitrierung und Behandlung mit der entsprechenden Dosis ab Tag 1 während der 12-wöchigen Therapiephase, anschliessend entweder ein Abtitrieren oder eine Weiterbehandlung in einer offenen Langzeitstudie. Primärer Wirksamkeitsund Endpunkt der Studie war die um den Plazeboeffekt korrigierte prozentuale Abnahme der Anfallsfrequenz pro Woche gegenüber der Baseline, wobei aufgrund der prädefinierten sequenziellen Vergleiche für die 3 Dosierungen zum Erreichen des primären Wirksamkeits- und Endpunkts der Nachweis einer signifikanten Überlegenheit der 50 mg-Tagesdosis erforderlich war. Sekundäre Wirksamkeitsendpunkte waren die mediane prozentuale Reduktion fokaler Anfälle pro Woche im Vergleich zur Baseline, die 50 %-Responderraten und die Anfallsfreiheit (für alle Formen). Die Verträglichkeitsbewertung beinhaltete behandlungsbezogene unerwünschte Wirkungen. Von 399 randomisierten Patienten konnten 398 für die Intent-to-treat- und Verträglichkeitsanalysen berücksichtigt werden. 367 der 398 Patienten (92,2 %) beendeten die Studie und 345 (86,7 %) führten die Behandlung in der offenen Anschlusstudie fort. Insgesamt verfehlte die Studie ihren vordefinierten primären Wirksamkeits- und Endpunkt des Nachweises einer signifikanten Wirksamkeit von 50 mg Brivaracetam/Tag. Die plazebokorrigierte prozentuale Anfallsreduktion betrug für 20 mg Brivaracetam/ Tag 6,8 % (p = 0,239), für 50 mg Brivaracetam/Tag 6,5 % (p = 0,261), und für 100 mg Brivaracetam/Tag 11,7 % (p = 0,037). Die mediane prozentuale Reduktion fokaler Anfälle pro Woche im Vergleich zur Baseline betrug für 20 mg Brivaracetam/Tag 30,0 % (p = 0,019), für 50 mg Brivaracetam/Tag 26,8 % (p = 0,092) und für 100 mg Brivaracetam/Tag 32,5 % (p = 0,004) gegenüber 17,0 % für Plazebo. Die 50 %-Responderraten lagen für 20 mg Brivaracetam/Tag bei 27,3 % (p = 0,339), für 50 mg Brivaracetam/Tag ebenfalls bei 27,3% (p = 0,372), und für 100 mg Brivaracetam/Tag bei 36,0 % (p = 0,023) im Vergleich zu 20,0 % für Plazebo. Eine Anfallsfreiheit

während der 12-wöchigen Therapiephase wurde bei keinem Patienten der Plazebogruppe und der Gruppe mit 50 mg Brivaracetam/Tag beobachtet, jedoch bei 2 Patienten unter 20 mg und 4 Patienten unter 100 mg Brivaracetam/Tag. Die häufigsten unerwünschten Wirkungen unter Einnahme von Brivaracetam bestanden in Kopfschmerzen, Müdigkeit, Schwindel und Fatigue.

Die zweite Phase-III-Studie (N01253, NCT00464269; [46]) wurde in 5 Ländern (Australien, Brasilien, Kanada, Mexico und USA) bei 400 Patienten im Alter zwischen 16 und 70 Jahren mit Brivaracetam-Tagesdosen von 5, 20 und 50 mg und unverändert beibehaltenen maximal 2 Basis-Antiepileptika (bei maximal 20 % der Patienten war dabei Levetiracetam erlaubt) durchgeführt. Einschlusskriterium waren mindestens 8 fokale Anfälle mit oder ohne sekundäre Generalisierung während einer 2-monatigen prospektiven Baselinephase. Die Patienten wurden den drei Brivaracetam-Dosen und Plazebo randomisiert (1:1:1:1) zugeteilt. Es erfolgte keine Auftitrierung und Behandlung mit der entsprechenden Dosis ab Tag 1 während der 12-wöchigen Therapiephase, anschliessend entweder ein Abtitrieren über eine Woche oder eine Weiterbehandlung in einer offenen Langzeitstudie. Primärer Wirksamkeits- und Endpunkt der Studie war wiederum die um den Plazeboeffekt korrigierte prozentuale Abnahme der Anfallsfrequenz pro Woche gegenüber der Baseline, wobei ebenfalls ein prädefinierter sequenzieller Vergleich für die 3 Dosierungen erfolgte (zunächst für 50, dann 20 und zuletzt 5 mg/Tag). Sekundäre Wirksamkeitsvariablen waren die mediane prozentuale Reduktion fokaler Anfälle pro Woche im Vergleich zur Baseline, die 50 %-Responderraten und die Anfallsfreiheit (für alle Formen). Zusätzlich erfolgten Post-hoc- und exploratorische Wirksamkeits-Subanalysen für verschiedene Anfallsformen. Die Verträglichkeitsbewertung beinhaltete behandlungsbezogene unerwünschte Wirkungen, darüber hinaus u. a. auch Labor- und EKG-Analysen. Von 400 randomisierten Patienten konnten 396 für die Intent-to-treatund 392 für eine modifizierte Intent-to-treat-Analyse (mITT nach Ausschluss von 4 Patienten, davon 3 wegen Noncompliance von Studienzentren und 1 Patient mit einem wahrscheinlichen genetischen Epilepsiesyndrom und sehr vielen primär generalisierten Anfällen) berücksichtigt werden. 361 der 396 Patienten (91,2 %) beendeten die Studie. Die plazebokorrigierte prozentuale Anfallsreduktion in der mITT-Analyse betrug für 5 mg Brivaracetam/Tag -0,9 % (p = 0,885), für 20 mg Brivaracetam/Tag 4,1 % (p = 0,492) und für 50 mg Brivaracetam/Tag 12,8 % (p = 0,025). Auch bei der prozentualen Reduktion fokaler Anfälle pro Monat im Vergleich zur Baseline fand sich für 50 mg Brivaracetam/Tag mit 22,0 % ein statistisch signifikanter Effekt (p = 0,004), nicht jedoch für die beiden niedrigeren Tagesdosen). Dies traf auch auf die Responderraten (mit 32,7 % vs 16,7 %; p = 0,008) und die mediane prozentuale Reduktion fokaler Anfälle pro Woche im Vergleich zur Baseline (mit 30,5 % vs. 17,8 %; p = 0,003) zu. Brivaracetam wurde in der

Brivaracetam | G. Krämer Epileptologie 2017; 34

Regel gut vertragen. Die behandlungsbezogenen unerwünschten Wirkungen ("treatment-emergent adverse events", TEAEs) mit einer Häufigkeit von mindestens 5 % und einer Differenz von mindestens 3 % gegenüber Plazebo waren Somnolenz, Schwindel, Fatigue, grippaler Infekt, Insomnie, Nasopharyngitis, Erbrechen, Diarrhoe, Harnwegsinfektion und Übelkeit.

Die dritte und grösste der Phase III-Studie (N01358, NCT01261325; [47]) wurde bei 768 Patienten aus 5 Kontinenten (Asien, Latein-Amerika, Osteuropa, USA und Westeuropa) im Alter von 16 bis 80 Jahren durchgeführt. Einschlusskriterium waren mindestens 8 fokale Anfälle mit oder ohne sekundäre Generalisierung in der 8-wöchigen prospektiven Baseline unter Einnahme von maximal 2 Antiepileptika. Nachdem sich in den beiden anderen Studien gezeigt hatte, dass bei einer vorbestehenden Levetiracetam-Therapie kein zusätzlicher Nutzen von Brivaracetam zu erwarten ist, wurden entsprechende Patienten mit einer Einnahme in den letzten 3 Monaten ausgeschlossen. Ausserdem wurden deutlich höhere Brivaracetam-Dosen untersucht. Auf die Baseline folgte die 12-wöchige Behandlungsphase, an die sich eine offene Anschlussstudie oder ein 4-wöchiges Abtitrieren von Brivaracetam anschloss. Es erfolgte eine randomisierte Zuteilung (1:1:1) zu Tagesdosen von 100 oder 200 mg Brivarecetam oder Plazebo, wieder ohne Auftitrierung mit der vollen Dosis ab Tag 1. Die beiden primären Wirksamkeits-Zielparameter waren die prozentuale Reduktion der Anfallsfregenz im Vergleich zu Plazebo pro 28 Tage und die 50%-Responderrate im Vergleich von Baseline und Behandlungsphase. Von den 768 randomisierten Patienten wurden 760 in die Wirksamkeitsanalyse einbezogen. Die prozentuale Reduktion der Anfallsfregenz gegenüber Plazebo pro 28 Tage betrug für 100 mg Brivaracetam/ Tag 22,8 % (p < 0,001) und für 200 mg/Tag 23,2 % (p < 0,001). Die 50 %-Responderrate betrug für Plazebo 21,6 %, für 100 mg/Tag 38,9 % (Unterschied gegenüber Plazebo: p < 0,001) und für 200 mg/Tag 37,8 % (Unterschied gegenüber Plazebo: p < 0,001), Nebenwirkungen traten unter Zugabe von Plazebo fast ebenso häufig auf wie unter Zugabe von Brivaracetam, am häufigsten Somnolenz, Schwindel und Fatigue.

Die noch verbleibende vierte Phase-III-Studie (N01254, NCT00504881; [48]) wurde weltweit in 15 Ländern (Belgien, Deutschland, Hong Kong, Indien, Italien, Norwegen, Österreich, Republik Südafrika, Russische Föderation, Schweden, Singapur, Südkorea, Taiwan, Tschechische Republik und Ukraine) bei 480 Patienten mit therapieresistenten Epilepsien durchgeführt, dabei bis zu 20 % mit generalisierten Anfällen. Primäres Zielkriterium war die Beurteilung der Sicherheit und Verträglichkeit von Brivaracetam mit variablen Dosen, der Wirksamkeitsnachweis bei Patienten mit fokalen Anfällen war sekundäres Zielkriterium, und bei Patienten mit generalisierten Anfällen erfolgte lediglich eine explorative Analyse. Nach einer prospektiven 4-wöchigen Baseline wurden die Patienten im Ver-

hältnis 3:1 zu Brivaracetam (359) oder Plazebo (121) randomisiert. Die Startdosis von Brivaracetam lag bei 20 mg/Tag und wurde in einer 8-wöchigen Dosisfindungsphase in Abhängigkeit von Wirksamkeit und Verträglichkeit auf bis zu 150 mg/Tag erhöht. In der anschliessenden ebenfalls 8-wöchigen Maintenance-Phase wurde die jeweils erreichte Dosis unverändert beibehalten, die gesamte Behandlungsphase betrug also 16 Wochen. 431 der Patienten hatten eine fokale und 49 eine generalisierte Epilepsie. 90 % der Brivaracetam-Patienten und 91,7 % der Plazebogruppe beendeten die Studie. Nebenwirkungen traten bei 66,0 % bzw 65,3 % auf, waren in der Maintenance-Phase mit 36,8 % bzw 40,9 % deutlich seltener als in der Dosisfindungsphase und führten bei 6,1 % bzw. 5,0 % zum Studienabbruch. Die häufigsten Nebenwirkungen in der Behandlungspase waren Kopfschmerzen (unter Brivaracetam 14,2 %, unter Plazebo mit 19,8 aber noch häufiger), Somnolenz (11,1 % vs 4,1%) und Schwindel (8,6 % vs 5,8 %). Psychiatrische Nebenwirkungen waren mit 12,3 % vs 11,6 % gleich häufig. Bei den sekundären Zielkriterien eines Wirksamkeitsnachweises bei den Patienten mit fokalen Anfällen war der Unterschied der 50 %-Responderraten mit 30,3 % für Brivaracetam gegenüber 16,7 % für Plazebo statistisch signifikant (p = 0,006), während dies bei der auf die Baseline bezogenen prozentualen Reduktion der Anfallsfrequenz pro Woche nicht der Fall war. Bei den Patienten mit nur generalisierten Anfällen nahm deren durchschnittliche Häufigkeit bei 38 Patienten unter Brivaracetam von 1,42 in der Baseline auf 0,63 in der Behandlungsphase ab, bei 13 Patienten unter Plazebo von 1,47 auf 1,26. Insgesamt belegte die Studie die gute Verträglichkeit einer individuell dosierten Brivaracetam-Therapie.

In der Folge wurden mehrere gepoolte Metaanalysen von Phase-IIb- und III-Studien publiziert, die aber jeweils nur eine Auswahl der vorgestellten Studien berücksichtigten. Eine der Analysen [49] schloss fünf Studien ein und zeigte, dass Brivaracetam in Dosierungen zwischen 20 und 150 mg/Tag mit signifikant höheren 50 %-Responderraten als Plazebo einherging. Weitere gepoolte Metaanalysen an 1639 Patienten [50] bzw. 2399 Patienten [16] belegten eine deutlich erhöhte Erfolgswahrscheinlichkeit des Ansprechens unter Brivaracetam im Vergleich zu Plazebo. Eine Metaanalyse der drei Phase-III-Zulassungsstudien mit fixen Dosen [51] bezog sich bei den fast 1200 zur Wirksamkeitsbewertung verfügbaren Patienten auf die um den Plazeboeffekt verminderte Wirksamkeit. Für eine Tagesdosis von 50 mg (= 2 x 25 mg) ergab sich für den von der US-amerikanischen Zulassungsbehörde (FDA) bevorzugten Zielparameter einer Reduktion der medianen Anfallsfrequenz pro 28 Tage ein Effekt von 19,5 % (95 %-Konfidenzintervall [KI] 8,0 % - 9,6 %; p = 0,0015), für 100 mg (= 2 x 50 mg) 24,4 % (KI 16,8 % - 31,2 %; p = 0,00001) und für 200 mg (= 2 x 100 mg) 24,0 % (KI 15,3 % - 31,8 %). Die von der europäischen Zulassungsbehörde (EMA) bevorzugten 50 % Responderrate waren die Resul-

2 Epileptologie 2017; 34 Brivaracetam | G. Krämer

tate für Tagesdosen von 50 mg 34,2 % (p = 0,0015), für 100 mg 39,5 % (p = 0,00001) und für 200 mg 37,8 % (p = 0,00003) im Vergleich zu nur 20,3 % für Plazebo (p = 0,01).

Eine Metaanalyse der Verträglichkeit von Brivaracetam in acht randomisierten kontrollierten Studien (ausser den vorgestellten 6 auch 2 bei Unverricht-Lundborg-Krankheit [52]) mit insgesamt 2505 Patienten, von denen 1178 mit Brivaracetam behandelt worden waren, wertete die schweren unerwünschten Wirkungen, Abbruchraten und behandlungsbezogenen unerwünschten Wirkungen (TEAEs) aus [53]. Ausser Schwindel und Fatigue fand sich noch eine signikant häufigere Assoziation mit Rückenschmerzen, was auch schon in jeweils einer der Phase-IIb- und Phase-III-Studien [44, 48] aufgefallen war und noch weiterer Analysen bedarf.

#### Erfahrungen seit der Zulassung und Off-label-Anwendungen

Eine Analyse der Postmarketing-Erfahrungen mit Brivaracetam bei 262 zu 90 % u. a. mit Levetiracetam vorbehandelten Patienten deutscher Epilepsiezentren mit überwiegend (87 %) fokalen, darüber hinaus aber auch - ausserhalb der Zulassung - genetischen (idiopathischen) generalisierten (7 %) und symptomatisch generalisierten sowie nicht klassifizierten (jeweils 3 %) Epilepsien und einer Verlaufsbeobachtung bis zu einem Jahr zeigte Retentionsraten von 79,4 % nach 3 und 75,8 % nach 6 Monaten [53]. Die 50 %-Repsonderrate lag nach 3 Monaten bei 41,2 % (14,9 % Anfallsfreiheit) und nach 6 Monaten bei 40,5 % (15,3 % Anfallsfreiheit). Eine Levetiracetam-induzierte Somnolenz besserte sich nach Umstellung auf Brivaracetam bei 17 von 24 Patenten (70,8 %) und verhaltensbezogene unerwünschte Wirkungen bei 20 von 35 Patienten (57,1 %). Allerdings erhöhte ein Auftreten verhaltensbezogener (psychischer und psychiatrischer) unerwünschter Wirkungen unter Levetiracetam auch das entsprechende Risiko

Tabelle 1: Einige Vor- und Nachteile von Brivaracetam aus klinischer Sicht

Vorteile	Nachteile
Derivat von Levetiracetam	Keine direkte Vergleichsstudie
Orale und parenterale Zubereitungsform	Keine Zulassung zur Statustherapie
Gross angelegtes Studienprogramm zum Wirksamkeitsnachweis	Teilweises Verfehlen der primären Wirksamkeitsparameter
Schon niedrige Dosen wirksam	Keine Dosis-Wirkungs-Beziehung
Im Vergleich zu Levetiracetam: - raschere BHS-Passage - weniger psychiatrische Nebenwirkungen - weniger Wirkstoff (kleinere Tabletten)	Im Vergleich zu Levetiracetam: - zusätzlich Natriumkanalblocker - mehr medikamentöse Interaktionen - keine bessere Wirksamkeit

Brivaracetam | G. Krämer Epileptologie 2017; 34

unter einer nachfolgenden Brivaracetamtherapie (Odds ratio 3,48; 95 % Konfidenzintervall 1,53 - 7,95). Die Wirksamkeit von Brivaracetam war bei den nicht mit Levetiracetam behandelten Patienten am besten.

Ergänzend liegt ein monozentrischer Erfahrungsbericht eines weiteren deutschen Epilepsiezentrums mit retrospektiver Auswertung von 101 erwachsenen Patienten mit mindestens 6-monatiger Verlaufsbeobachtung sowie einer Startdosis von Brivaracetam von mindestens 50 mg/Tag und einer medianen Erhaltungsdosis von 200 mg (Bereich 50 - 400 mg; [54]) vor. Sowohl die Retentionsrate als auch die 50 %-Responderrate und die Häufigkeit anfallsfreier Patienten lagen mit 51,5 %, 27,8 % und 7 % deutlich niedriger. Unerwünschte Wirkungen wurden bei 37 Patienten (37 %) beobachtet, am häufigsten Schwindel (16 %) und Somnolenz (11 %). Daneben traten aber auch psychiatrische Nebenwirkungen wie vermehrte Reizbarkeit, Aggressivität, Depression oder Psychosen auf. Bei 43 Patienten erfolgte ein problemloses abruptes Umstellen von Levetiracetam auf Brivaracetam, bei 26 dieser Patienten (60 %) wurde dies jedoch innerhalb von 6 Wochen in erster Linie wegen keiner verbesserten Wirksamkeit wieder rückgängig gemacht. Bei 5 Patienten kam es nach einem Wechsel zu Brivaracetam sogar zu einer Zunahme der Anfallshäufigkeit und -schwere.

Tierexperimentell war Brivaracetam auch bei Nagern mit einem induzierten Status epilepticus wirksam und reduzierte darüber hinaus die Häufigkeit später auftretender spontaner Anfälle, besonders in Kombination mit Diazepam [55]. In Analogie zu dem Einsatz des inzwischen trotz nach wie vor fehlender Zulassung für diese Indikation häufig eingesetzten Levetiracetams war zu erwarten, dass auch Brivaracetam "off label" beim Status epilepticus zum Einsatz kommt. Inzwischen liegt ein erster Erfahrungsbericht aus 2 deutschen Epilepsiezentren (Frankfurt am Main und Greifswald) über 11 erwachsene Status-Patienten mit einem medianen Alter von 64 Jahren und einer medianen Statusdauer von immerhin 5 Tagen vor dem Einsatz von Brivaracetam bei 4 zuvor eingesetzten anderen Antiepileptika vor [56]. Mit Initialdosen zwischen 50 und 400 mg (Median 100 mg) und Tagesdosen zwischen 100 und 400 mg (Median 200 mg) gelang eine Statusdurchbrechung innerhalb der ersten 24 Stunden bei 3 Patienten (= 27 %), ohne dass schwere Nebenwirkungen auftraten.

Wie bei allen neuen Antiepileptika gibt es kurz nach der Zulassung nach viele offene Fragen [57]. Aussage-kräftige Daten zur Sicherheit der Einnahme während einer Schwangerschaft liegen bislang ebensowenig vor wie Studien zur Wirksamkeit- und Verträglichkeit bei Kindern und Jugendlichen bis zum 16. Lebensjahr oder im höheren Lebensalter. Die europäische Arzneimittelzulassungsbehörde hat u .a. auf die folgenden Aspekte hingewiesen [58]:

- einzelne Fallberichte mit Neutropenien in klinischen
  Studien
- keine ausreichenden Erfahrungen mit Intoxikationen.
- keine ausreichenden Erfahrungen zur Langzeitsicherheit und -verträglichkeit.

Eine Zusammenstellung der Vor- und Nachteile von Brivaracetam aus klinischer Sicht findet sich in **Tabelle 1**.

#### Referenzen

- Kwan P, Brodie MJ. Early identification of refractory epilepsy. N Engl J Med 2000; 342: 314-319
- Brodie MJ, Barry SJ, Bamagous GA et al. Patterns of treatment response in newly diagnosed epilepsy. Neurology 2012; 78: 1548-1554
- Elger CE, Berkenfeld R, Bast T et al. S1-Leitlinie Erster epileptischer Anfall und Epilepsien im Erwachsenenalter 2017. In: Deutsche Gesellschaft für Neurologie (Hrsg): Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie. Online: www.dgn.org/leitlinien (abgerufen am 30.05.2017)
- Luciano AL, Shorvon SD. Results of treatment changes in patients with apparently drug-resistant chronic epilepsy. Ann Neurol 2007; 62: 375-381
- Callaghan BC, Anand K, Hesdorffer D. Likelihood of seizure remission in an adult population with refractory epilepsy. Ann Neurol 2007; 62: 382-389
- Schiller Y, Najjar Y. Quantifying the response to antiepileptic drugs: effect of past treatment history. Neurology 2008; 70: 54-65
- Bauer J, Buchmüller L, Reuber M, Burr W. Which patients become seizure free with antiepileptic drugs? An observational study in 821 patients with epilepsy. Acta Neurol Scand 2008; 117: 55-59
- Steinhoff BJ, Staack AM, Wisniewski I. Seizure control with antiepileptic drug therapy in 517 consecutive adult outpatients at the Kork Epilepsy Centre. Epileptic Disord 2012; 14: 379-387
- 9. Rüegg S. Zukünftige Antiepileptika. Epileptologie 2017; 34: 87-99
- 10. Schulze-Bonhage A. Brivaracetam for the treatment of epilepsy. Expert Opin Pharmacother 2011; 12: 1959-1966
- Mula M. Brivaracetam for the treatment of epilepsy in adults. Expert Rev Neurother 2014; 14: 361-365
- Mumoli L, Palleria C, Gasparini S et al. Brivaracetam: review of its pharmacology and potential use as adjunctive therapy in patients with partial onset seizures. Drug Des Devel Ther 2015; 9: 5719-5725; Erratum: Drug Des Devel Ther 2015; 9: 6509
- 13. Ferlazzo E, Russo E, Mumoli L et al. Profile of brivaracetam and its potential in the treatment of epilepsy. Neuropsychiatr Dis Treat 2015; 11:
- Klein P, Tyrlikova I, Brazdil M, Rektor I. Brivaracetam for the treatment of epilepsy. Expert Opin Pharmacother 2016; 17: 283-295
- Strzelczyk A, Klein KM, Willems LM et al. Brivaracetam in the treatment of focal and idiopathic generalized epilepsies and of status epilepticus. Expert Rev Clin Pharmacol 2016; 9: 637-645
- Lattanzi S, Cagnetti C, Foschi N et al. Brivaracetam add-on for refractory focal epilepsy: A systematic review and meta-analysis. Neurology 2016; 86: 1344-1352
- Gao L, Li S. Emerging drugs for partial-onset epilepsy: a review of brivaracetam. Ther Clin Risk Manag 2016; 12: 719-734

84 | Epileptologie 2017; 34 | Brivaracetam | G. Krämer

- 18. Zaccara G. Brivaracetam: new compound approved for the treatment of epilepsy. Drugs Today (Barc) 2016; 52: 219-227
- 19. Hoy SM. Brivaracetam: A review in partial-onset (focal) seizures in patients with epilepsy. CNS Drugs 2016; 30: 761-772
- 20. Brandt C, May TW, Bien CG. Brivaracetam as adjunctive therapy for the treatment of partial-onset seizures in patients with epilepsy: the current evidence base. Ther Adv Neurol Disord 2016; 9: 474-482
- 21. Coppola G, Iapadre G, Operto FF, Verrotti A. New developments in the management of partial-onset epilepsy: role of brivaracetam. Drug Des Devel Ther 2017; 11: 643-657
- Kappes JA, Hayes WJ, Strain JD, Farver DK. Brivaracetam: an adjunctive treatment for partial-onset seizures. J Clin Pharmacol 2017; 57: 811-817
- 23. Kenda BM, Matagne AC, Talaga PE et al. Discovery of 4-substituted pyrrolidone butanamides as new agents with significant antiepileptic activity. J Med Chem 2004; 47: 530-549
- Matagne A, Margineanu DG, Kenda B et al. Anti-convulsive and antiepileptic properties of brivaracetam (ucb34714), a high-affinity ligand for the synaptic vesicle protein, SV2A. Br J Pharmacol 2008; 154: 1662-1671
- Gillard M, Fuks B, Leclercq K, Matagne A. Binding characteristics of brivaracetam, a selective, high affinity SV2A ligand in rat, mouse and human brain: relationship to anti-convulsant properties. Eur J Pharmacol 2011; 664: 36-44
- Kaminski RM, Gillard M, Klitgaard H. Targeting SV2A for discovery of antiepileptic drugs. In: Noebels JL, Avoli M, Rogawski MA et al. (eds): Jasper`s Basic Mechanisms of the Epilepsies [Internet], 4th edition. Bethesda (MD): National Center for Biotechnology Information (US), 2012
- Klitgaard H, Matagne A, Nicolas JM et al. Brivaracetam: Rationale for discovery and preclinical profile of a selective SV2A ligand for epilepsy treatment. Epilepsia 2016; 57: 538-548
- Nicolas JM, Hannestad J, Holden D et al. Brivaracetam, a selective high-affinity synaptic vesicle protein 2A (SV2A) ligand with preclinical evidence of high brain permeability and fast onset of action. Epilepsia 2016; 57: 201-209
- Sargentini-Maier ML, Rolan P, Connell J et al. The pharmacokinetics, CNS
  pharmacodynamics and adverse event profile of brivaracetam after
  single increasing oral doses in healthy males. Br J Clin Pharmacol 2007;
  63: 680-688
- Sargentini-Maier MI, Espie P, Coquette A, Stockis A. Pharmacokinetics and metabolism of 14C-brivaracetam, a novel SV2A ligand, in healthy subjects. Drug Metab Dispos 2008; 36: 36-45
- 31. Stockis A, Sargentini-Maier ML, Horsmans Y. Brivaracetam disposition in mild to severe hepatic impairment. J Clin Pharmacol 2013; 53: 633-641
- 32. Bialer M, Johannessen SI, Levy RH et al. Progress report on new antiepileptic drugs: a summary of the Tenth Eilat Conference (EILATX). Epilepsy Res 2010; 92: 89-124
- 33. Whomsley R, Brochot A, Dell'Aiera S et al. Identification of the cytochrome P450 isoforms responsible for the hydroxylation of brivaracetam. The AAPS Journal (Annual symposium abstract; zitiert von [30])
- Rolan P, Sargentini-Maier ML, Pigeolet E, Stockis A. The pharmacokinetics, CNS pharmacodynamics and adverse event profile of brivaracetam after multiple increasing oral doses in healthy men. Br J Clin Pharmacol 2008; 66: 71-77
- 35. Sargentini-Maier ML, Sokalski A, Boulanger P et al. Brivaracetam disposition in renal impairment. J Clin Pharmacol 2012; 52: 1927-1933

- 36. Hintz M, Schulze-Bonhage A. Antiepileptika-Therapie bei Einschränkuna der Nierenfunktion. Akt Neurol 2015; 42: 86-92
- 37. von Rosenstiel P. Brivaracetam (UCB 34714). Neurotherapeutics 2007;
- Stockis A, Chanteux H, Rosa M, Rolan P. Brivaracetam and carbamazepine interaction in healthy subjects and in vitro. Epilepsy Res 2015; 113: 19-27
- Stockis A, Watanabe S, Scheen AJ. Effect of brivaracetam on CYP3A activity, measured by oral midazolam. J Clin Pharmacol 2015; 55: 543-548
- Stockis A, Watanabe S, Fauchoux N. Interaction between brivaracetam (100 mg/day) and a combination oral contraceptive: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. Epilepsia 2014; 55: e27-e31
- 41. Briviact®. Fachinformation des Arzneimittel-Kompendium der Schweiz®. Online: https://compendium.ch/mpro/mnr/27496/html/de?Platform=Desktop (abgerufen am 30.05.2017)
- 42. Kasteleijn-Nolst Trenité DG, Genton P, Parain D et al. Evaluation of brivaracetam, a novel SV2A ligand, in the photosensitivity model. Neurology 2007; 69: 1027-1034
- French JA, Costantini C, Brodsky A et al. Adjunctive brivaracetam for refractory partial-onset seizures: a randomized, controlled trial. Neurology 2010; 75: 519-525
- 44. van Paesschen W, Hirsch E, Johnson M et al. Efficacy and tolerability of adjunctive brivaracetam in adults with uncontrolled partial-onset seizures: a phase Ilb, randomized, controlled trial. Epilepsia 2013; 54: 89-97
- 45. Ryvlin P, Werhahn KJ, Blaszczyk B et al. Adjunctive brivaracetam in adults with uncontrolled focal epilepsy: results from a doubleblind, randomized, placebo-controlled trial. Epilepsia 2014; 55: 47-56
- 46. Biton V, Berkovic SF, Abou-Khalil B et al. Brivaracetam as adjunctive treatment for uncontrolled partial epilepsy in adults: a phase III randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Epilepsia 2014; 55: 57-66
- 47. Klein P, Schiemann J, Sperling MR et al. A randomized, doubleblind, placebo-controlled, multicenter, parallel-group study to evaluate the efficacy and safety of adjunctive brivaracetam in adult patients with uncontrolled partial-onset seizures. Epilepsia 2015; 56: 1890-1898
- 48. Kwan P, Trinka E, van Paesschen W et al. Adjunctive brivaracetam for uncontrolled focal and generalized epilepsies: results of a phase III, double-blind, randomized, placebo-controlled, flexible-dose trial. Epilepsia 2014: 55: 38-46
- Tian X, Yuan M, Zhou Q, Wang X. The efficacy and safety of brivaracetam at different doses for partial-onset epilepsy: a meta-analysis of placebocontrolled studies. Expert Opin Pharmacother 2015; 16: 1755-1767
- Ma J, Huang S, You C. Adjunctive brivaracetam for patients with refractory partial seizures: A meta-analysis of randomized placebo-controlled trials. Epilepsy Res 2015; 114: 59-65
- 51. Ben-Menachem E, Mameniškienė R, Quarato PP et al. Efficacy and safety of brivaracetam for partial-onset seizures in 3 pooled clinical studies. Neurology 2016; 87: 314-323
- Kalviainen R, Genton P, Andermann E et al. Brivaracetam in Unverricht-Lundborg disease (EPM1): results from two randomized, double-blind, placebo-controlled studies. Epilepsia 2016; 57: 210-221
- 52. Zhu LN, Chen D, Chen T et al. The adverse event profile of brivaracetam: A meta-analysis of randomized controlled trials. Seizure 2017; 45: 7-16
- Steinig I, von Podewils F, Möddel G et al. Postmarketing experience with rivaracetam in the treatment of epilepsies: A multicenter cohort study from Germany. Epilepsia 2017; 58: 1208-1216

Brivaracetam | G. Krämer Epileptologie 2017; 34

- 54. Steinhoff BJ, Bacher M, Bucurenciu I et al. Real-life experience with brivaracetam in 101 patients with difficult-to-treat epilepsy A monocenter survey. Seizure 2017; 48: 11-14
- Niquet J, Suchomelova L, Thompson K et al. Acute and long-term effects of brivaracetam and brivaracetam-diazepam combinations in an experimental model of status epilepticus. Epilepsia 2017; 58: 1199-1207
- 56. Strzelczyk A, Steinig I, Willems LM et al. Treatment of refractory and super-refractory status epilepticus with brivaracetam: A cohort study from two German university hospitals. Epilepsy Behav 2017; 70: 177-181
- 57. French J. Will brivaracetam help my patient? Only time will tell. Epilepsy Curr 2017; 17: 35-36
- 58. Europäische Arzneimittel-Agentur (EMA, englisch European Medicines Agency; ehemals EMEA, European Agency for the Evaluation of Medicinal Products). Summary of the risk management plan (RMP) for Briviact (brivaracetam) (EMA/818067/2015) http://www.ema.europa.eu/docs/en\_GB/document\_library/EPAR\_-\_Risk-management-plan\_summary/human/003898/WC500196680.pdf; abgerufen am 30.05.2017

Korrespondenzadresse:
Dr. med. Günter Krämer
Neurozentrum Bellevue
Theaterstr. 8
CH 8001 Zürich
Tel. 0041 44 295 30 45
g.kraemer@epilepsie-med.de

86 | Epileptologie 2017; 34 | Brivaracetam | G. Krämer

#### **Zukünftige Antiepileptika**

Stephan Rüegg Abteilung für klinische Neurophysiologie, Neurologische Klinik, Universitätsspital Basel

#### Zusammenfassung

Nach dem Marktzugang von fast 20 neuen Antiepileptika in den letzten 25 Jahren, scheint sich nun dieses Tempo etwas zu verlangsamen. Vielfältige Gründe haben dazu geführt, nicht zuletzt die Erkenntnis, dass trotz aller neuen Substanzen immer noch ein (viel zu) grosser Anteil von EpilepsiepatientInnen pharmakoresistent bleiben. Aus diesem Grund müssen einerseits die Ursachen der Pharmakoresistenz noch viel intensiver als bisher erforscht und andererseits auch völlig neue Wirkmechanismen von Antiepileptika entdeckt werden. Dies erfordert vermutlich viel Denken und Forschen "out-of-the-box". Nicht zuletzt eröffnet die zunehmende Erkenntnis der Epilepsie als Netzwerk-Erkrankung ebenfalls neue Therapiewege, sei es durch Stimulationsverfahren oder aber lokale Medikamentenabgabe in Schnittstellen/Knotenpunkten ("Hubs") dieser Netzwerke.

Im nachfolgenden Artikel wird aber nicht auf diese letzteren spannenden Therapieverfahren, sondern ganz konventionell auf die aktuell in Prüfung befindlichen Substanzen – in welchem Stadium auch immer – eingegangen.

Mit einer Einführung in den nächsten Jahren ist bei Cenobamat (YKP-3098), Cannabidiol, und ev. Ganoxolon sowie Brexanolon (Allopregnanolon; SAGE-547) zu rechnen. Vielversprechende Kandidaten für eine spätere Einführung sind: 2-Deoxy-Glucose (2-DG), Beprodon (VLB-01), Belnacasan (VX-765), Fenfluramin (ZX-008), Nalutozan (PRX-023) und Padsevonil (UCB0492). Die Entwicklung anderer sehr spannender Substanzen wie des viel weniger toxischen und teratogenen sowie wirksameren Valproat-Abkömmlings sec-Propyl-Butyl-Acetamid (SPD) kommt leider nur sehr schleppend voran und spiegelt möglicherweise das deutlich schwieriger gewordene Umfeld im Bereich der Antiepileptika-Forschung wider.

Epileptologie 2017; 34: 87 – 99

**Schlüsselwörter:** Antiepileptika, Wirkmechanismus, Pharmakokinetik, präklinisch, Forschung, klinisch

#### **New Antiseizure Drugs**

The last 25 years saw the introduction of about 20 new antiseizure drugs (ASDs) into the market. This speed currently seems to slow down remarkably. There may be many reasons for this decline not to forget that so (much too) many patients with epilepsy remain pharmacoresistant despite this wealth of new compounds. It follows, on the one hand, that the causes and mechanisms of pharmacoresistance have to be elucidated much more in detail and, on the other hand, new modes of action for ASDs are still strongly needed and implying break-outs of conventional research with thinking "out-of-the-box". Eventually, research approaches have to take in account that epilepsy is a paradigmatic neuronal network disorder what opens the door to new avenues of treatments like stimulations or local drug delivery at network hubs important for ictogenesis.

This article will not focus on these fascinating therapeutic options, but on the "conventional", on the classical antiseizure substances currently under research and in development for clinical use at different stages of progress whatsoever.

The next years may see the introduction of the most promising and widest developed compounds cenobamate (YKP-3098), cannabidiol, and probably ganoxolone and brexanolone (allopregnanolone; SAGE-547). Promising candidates for future ASDs coming to market in 5 - 10 years are 2-deoxy-glucose (2-DG), beprodone (VLB-01), belnacasan (VX-765), fenfluramine (ZX-008), nalutozan (PRX-023) und padsevonil (UCB0492). The development of other fascinating future drugs like the much less toxic and teratogenic as well as much more potent derivative of valproic acid, sec-butyl-propyl acetamide (SPD), is unfortunately delayed and this may reflect the current immense challenges faced by all those investigators still devoted to the research and development of ASDs.

**Key words:** Antiseizure drugs, mode of action, pharmacokinetics, pre-clinical, research, clinical

#### Antiépileptiques du futur

Après la mise sur le marché de près de 20 nouveaux antiépileptiques ces 25 dernières années, le rythme semble à présent un peu ralentir. Il y a de multiples raisons à cela et notamment le constat qu'en dépit de toutes les nouvelles substances, l'épilepsie est pharmacorésistante chez une (bien trop) grande proportion de patientes et patients. Il convient donc d'une part d'étudier de manière nettement plus approfondie les causes de la pharmacorésistance et d'autre part de découvrir des antiépileptiques au mode d'action totalement nouveau. Cela nécessitera sans doute beaucoup de réflexion et de recherches non conventionnelles. La reconnaissance progressive de l'épilepsie en tant qu'affection des réseaux neuronaux ouvre en particulier de nouvelles perspectives thérapeutiques, que ce soit grâce aux processus de stimulation ou à l'administration localisée de médicaments au niveau des interfaces/noyaux (« hubs ») de ces réseaux.

L'article ci-après ne traite toutefois pas de ces dernières options thérapeutiques passionnantes, mais de façon tout à fait conventionnelle des substances en cours d'examen – à quelque stade que ce soit.

Une mise sur le marché au cours des prochaines années est probable dans les cas du cénobamate (YKP-3098), du cannabidiol ainsi éventuellement que de la ganaxolone et de la brexanolone (alloprégnanolone ; SAGE-547). Les candidats prometteurs à un lancement ultérieur sont : le 2-déoxyglucose (2-DG), la béprodone (VLB-01), le belnacasan (VX-765), la fenfluramine (ZX-008), le nalutozan (PRX-023) et le padsevonil (UCB0492). Le développement d'autres molécules très intéressantes, comme l'acétamide de sec-propyle-butyle (SPD), un dérivé du valproate bien plus efficace mais bien moins toxique et tératogène, ne progresse malheureusement que très lentement, ce qui reflète peut-être la complexité croissante de l'environnement de la recherche antiépileptique.

**Mots clés :** Antiépileptiques, mode d'action, pharmacocinétique, préclinique, recherche, clinique

#### **Einleitung**

Die Pharmakotherapie der Epilepsie befindet sich in einem Umbruch. Weitgehend unwidersprochen blieb die Beobachtung, dass trotz mehr als 10 neuen wirksamen Medikamenten nach wie vor zwischen 30 - 40 % aller Epilepsie-PatientInnen pharmakoresistent sind. Dies führte u.a. zur bedenkenswerten Hypothese, dass diese PatientInnen nicht nur pharmakoresistent werden, sondern dies von Beginn der Epilepsie an – zumindest teilweise und vermutlich genetisch-konstitutionell – schon sind [1]. Nach den bewegten Zeiten der Jahrzehnte um die Jahrtausendwende mit der Einführung von fast 20 neuen Antiepileptika, hat sich diese

Entwicklung in den letzten Jahren deutlich abgekühlt. Nur noch in Mehrjahresabständen gelangen neue Antiepileptika auf den Markt, und viele pharmazeutische Unternehmen haben sich gänzlich aus der Forschung und Entwicklung von Antiepileptika zurückgezogen. Fachleute haben diesen Prozess schon vor Jahren exakt analysiert [2 - 4] und auch konkrete Verbesserungsvorschläge präsentiert [5]. Wenige Gründe seien hier exemplarisch angeführt: einerseits hat sich kein einziges Antiepileptikum den anderen gegenüber als signifikant besser wirksam erwiesen. Deshalb liess sich keines mit einem überlegenen Wirksamkeitsargument verkaufen, sondern neue Medikamente mussten sich geradezu eine Verkaufsnische erkämpfen. Die Durchführung von Zulassungsstudien wurde immer anforderungsreicher, (über-)regulierter und damit horrend teuer. In zusätzlicher Erwartung zunehmend, zum Teil behördlich verordnet, reduzierter Erlöse stellt sich somit pharmazeutischen Unternehmen immer drängender die Frage, ob sie im Epilepsie-Segment weiter innovativ tätig sein wollen und können [6]. Für die kommenden klinischen Zulassungsstudien muss auch die Erkenntnis zu denken geben, dass der meist verwendete primäre Endpunkt auf einer Reduktion der Anfallshäufigkeit um mehr als 50 % gegenüber der Vorbehandlungsphase beruht. Diesen von PatientInnen berichteten Anfallsfrequenzen wird weitgehend unkontrollierbar vertraut, obwohl wiederholt schon ältere Arbeiten [7 - 10] und insbesondere 2013 die Arbeit von Cock et al. zeigten, dass PatiientInnen einen beträchtlichen Anteil (teils 80 - 95 %, auch abhängig von der Lokalisation des Fokus) ihre Anfälle gar nicht wahrnehmen und dementsprechend auch nicht korrekt angeben können [11]. Diese Erkenntnisse haben weitreichende Implikationen für die Durchführung zukünftiger klinischer Antiepileptika-Studien [4, 6]. Im Bereich der präklinischen Epilepsie-Forschung zeigte sich andererseits das extensive Screening und die Testung von potenziell antikonvulsiven Susbstanzen zwar als erfolgreich, jedoch ergaben sich auch zunehmend Diskrepanzen zwischen den Tier- und humanen Resultaten. Als Beispiele möge hier das Levetiracetam gelten, das in den klassischen Screeningtests keine Wirkung zeigte, sich später aber in klinisch humanähnlicheren Tiermodellen und vor allem im Menschen als erstaunlich wirksam erwies [12]. Umgekehrt schnitt Retigabin in den vorklinischen Tests ausgezeichnet ab, im Menschen hingegen war seine Wirkung absolut nicht besser als diejenige von anderen Antiepileptika [13]. Diese "Unzuverlässigkeit" bei der Vorhersehbarkeit des potenziellen Nutzens eines zukünftigen Antiepileptikums hat zu einem vertieften Nachdenken über die zukünftige Vorgehensweise in der Antiepileptika-Forschung geführt. Diskutiert werden die Vor- und Nachteile der bereits bestehenden Tiermodelle, Anforderungen an zu entwickelnde neue Versuchsanordnungen, Definitionen von Endpunkten und die Etablierung einer zunehmend der humanen Epilepsie nahekommenden Testsituation [14, 15]. Dies

ist nur in einem gemeinsamen Effort zwischen experimenteller und klinischer Forschung zu erreichen [4, 16].

#### Zukünftige Antiepileptika

Somit geht die Suche nach innovativen Wirkprinzipien weiter; mögliche therapeutisch nutzbare Wege sind in Tabelle 1 erfasst. Angaben zu den aktuell in Abkärung/Erprobung befindlichen Substanzen und einige ihrer wichtigsten Parameter (Wirkungsmechanismen, gewisse klinisch bedeutsame Daten zur Pharmakokinetik, etc.) sind – soweit überhaupt zugänglich - in der umfangreichen Tabelle 2 hoffentlich einigermassen übersichtlich dargestellt. Eine ausführliche Beschreibung aller dieser Substanzen würde den geplanten Umfang dieses Artikels bei weitem sprengen. Nachfolgend sind dennoch ein paar allgemeine Beobachtungen zu diesen Substanzen mit dem Ziel angeführt, generelle Abläufe bei der aktuellen Entwicklung neuer antikonvulsiver und antiepileptischer Substanzen kurz aufzuzeigen. Werden die letzten 10 - 15 Jahre überschaut, so fallen verschiedene Substanzen-Schicksale und -Strategien auf:

- Gewisse neue Substanzen scheinen auf und verschwinden dann plötzlich ohne weitere kommunizierte Erklärungen wie beispielsweise der Lamotrigin-Abkömmling JZP-4, der eigentlich als die Nebenwirkungs-freie, sofort eindosierbare und mindestens so wirksame Substanz wie Lamotrigin galt [17]. Andere schaffen sogar die Phase-III-Studien, werden aber bei einem zwar signifikanten Resultat dennoch nicht kommerziell auf den Markt gebracht, wie dies bei Carisbamat der Fall war [18, 19].
- Gegenüber den ursprünglichen Substanzen Lamotrigin und Felbamat "verbesserte" Substanzen werden nicht weiterverfolgt wie die Beispiele JZP-4 (siehe oben) und Fluorofelbamat aufzeigen [20].
- Die Entwicklung an sich konzeptionell sehr vielversprechender antiepileptischer Substanzen benötigt übermässig viel Zeit, wie dies z. B. bei Ganoxolon (1998 Phase-I-Studie [21] und 2000 als potenzielles Mittel vor allem bei der katamenialen Epilepsie angekündigt [22]) oder bei den Valproinsäure-Abkömmlingen der Fall ist, die schon 2003 in den Current Opinion of Neurology prominent vorgestellt worden waren [23]. Während es das Ganoxolon bisher doch noch zu Phase-II- und -III-Studien gebracht hat, sind nach wie vor keine klinischen Studien hinsichtlich Epilepsie bei Valrocemide und dem insbesondere noch verheissungsvolleren sec-Butyl-Propyl-Acetamid (SPD) bisher durchgeführt worden. Eine besser wirksame, nicht teratogene und erst noch beim Status epilepticus erfolgversprechendere Valproat-Variante wäre wirklich äusserst willkommen [24].

- Gewisse Probleme neuerer Substanzen sind auch auf Galenik-Probleme und zu kurze Trials, die mittelbis langfristige Nebenwirkungen nicht detektieren konnten, zurückzuführen. So wurde die Substanz Retigabin mit ihrem neuartigen Wirkprinzip eines Öffners eines spannungsabhängigen Kalium-Kanals [25] trotz kurzer Eliminations-Halbwertszeit unretardiert auf den Markt gebracht, was eine dreimal tägliche Einnahme erforderte, was kaum einen Vorteil für eine rasche Markteroberung darstellte. Bei derselben Substanz traten in der post-Marketing-Phase auch Blauverfärbungen von Haut, Nägeln, Skleren und der Retina auf, die nicht nur kosmetisch ungünstig waren, sondern bezüglich Augen regelmässige ophthalmologische Kontrollen notwendig machten, was einem breiteren Einsatz der Substanz nicht förderlich war [26]. Interessanterweise bildet Retigabin in entsprechendem Milieu durch Dimerisierung einen Indigo-Farbstoff, der die Blauverfärbung erklärt und an sich medizinisch-biologisch harmlos ist (persönliche Mitteilung: Prof. E.C. Cooper, Baylor College of Medicine, Houston (TX), USA).
- Auch Marketing-Entscheide können über das Schicksal einer Substanz oder ihre Verfügbarkeit gegenüber von Epilepsie-Betroffenen bestimmen. So entschlossen sich die Hersteller von Eslicarbazepin, für dieses Medikament im vergleichsweise kleinen Markt der Schweiz keinen Zulassungs-Antrag zu stellen; umgekehrt wurde die Substanz wie auch Perampanel in Deutschland nach ursprünglicher Einführung aufgrund von Preisauflagen wieder vom Markt genommen. Ebenso erfolgt jetzt per Sommer der weltweite Rückzug der oben erwähnten Substanz Retigabin.
- Mitten in der Entwicklung einer an sich bisher erfolgreichen Substanz können auch unerwartete wirtschaftliche Probleme deren Weiterentwicklung be- oder gar verhindern, wie dies beim Caspase-1-/ Interleukin converting enzyme (iCE-)Hemmer Belnecasan (VX-765) [27, 28] der Fall war, als die Firma nach erfolgreicher Phase-IIa-Studie [29] nicht mehr die Finanzierung der bereits minutiös geplanten Phase-IIb-Studie sicherstellen konnte.

Nicht zuletzt interessant in dieser Hinsicht sind natürlich Substanzen, die bereits in anderer Indikation beim Menschen zugelassen sind [30 - 32], wie das tetrazyklische Antibiotikum Minocyclin oder die bestbekannten und breitest eingesetzten Statine. Grosse Hoffnungen werden gerade auch in antiinflammatorische oder gar immunmodulierende Medikamente gesetzt [33]. Dazu gehören die schon breitest bezüglich pharmakologischer Eigenschaften und (Lang-)zeit-Sicherheit getesteten Substanzen wie Steroide, Natalizumab, Rituximab, Bortezomib, Thalidomid, etc. Diese Substanzen zeigten in der klinischen, meist off-label-Anwendung bei Patienten-Serien mit umschriebenen Krankheitsbildern (zum Beispiel Epilepsie im Rahmen

### **Tabelle 1:** Neue pharmakologische Therapiemöglichkeiten in der Epilepsie

Mechanismus	in Testung befindliche Substanzen
weitere Natrium-Kanal-Blocker	YKP-3089 (Cenobamat) FV-082
Kalium-Kanal-Öffner	IOP-2198
(spannungsabhängige) Calcium- Kanal-Modulatoren	?
Co-Transporter-Blocker (z.B. NKCC2)	Bumetanid und mehrere Abkömmlinge
synaptisch wirksame Moleküle (z.B. SV2A; Synaptotagmin, etc.)	(Selectracetam; nicht weiter verfolgt)
Verstärker monoaminerger (v.a. serotoninerger) Transmission	Fenfluramin FV-082 (allgemein: SSRI >> NSSRI)
Beeinflussung des Endocannabinoid-Systems	Cannabidiol, Canabidivarin
Optimierung bereits eingeführter Medikamente	2. Generation-Valproinsäure-Derivate: Valnoctamid, SPD
ketogene Substanzen/Carbohydrat-Blocker	2-Deoxy-Glucose
Carboanhydrase-Hemmer	Acetazolamid (Topiramat/Zonisamid)
hyperpolarisierende Ströme verstärkende Substanzen/HCN-Modulatoren	(Lamotrigin)
Ionen-Kanal-Stabilisatoren	?
prä- und postsynaptische Inhibitoren (PPSI); Wirkungsweise bisher nicht näher beschrieben	Padsevonil (UCB0492)
anti-Connexine	Carbenoxolon
Adenosin-Kinase-Hemmer	5-iodotubercidin (5-ITU), GP-3269
positive allosterische Modulation des mGluR2	ADX-71149 (starke Synergie mit Levetiracetam); früher: JNJ-40411813
spezifische Frontalhirn-AMPA-Rezeptor-Blockade durch Blockade des assoziierten Proteins TARP-γ	LY-3130481
post-translationale Glutamat-Decarboxylase65- Verstärker/-Induktoren	PLP (Proteinkinase C-Aktivatoren)
präsynaptische GABA-A-Rezeptor-Beeinflussung	Huperzin A (BIS-001)
selektive partielle BZD-Bindungsstellen-Aktivatoren	Imepitoin
GABA-A-Rezeptoren-Untereinheiten-Stabilisatoren	?
synaptische-extrasynaptische GABA-A-Rezeptoren- Stimulatoren	Neurosteroide: - Ganaxolon - weitere 16,17-Allopregnanolon- Derivate (SAGE-xyz, zB: SAGE-547, SAGE-217, SAGE-689)
GABA-B-Rezeptoren-Inhibitoren (vermutlich nur bei Absencenepilepsie)	CGP 55845-HCl; 35348, 46381, 52432, SCH 50911, 2-OH- Saclofen, Phaclofen
Modulation des Melatonin-Rezeptors-3/Ribosyl- Dihydronicotinamide Dehydrogenase (NQO-2)	Beprodon/Remegal® (VLB-01)
Galanin-Rezeptor-Agonisten	NAX-810-2

Dynorphin-Rezeptor-Agonisten U-50488; fast alle zentral wirksamen Substanzen: stark psycho-

(ĸ-Opioid-Rezeptor-Agonisten) trope und halluzinogene Wirkungen

NPY<sub>2</sub>- und NPY5-Rezeptor-Agonisten Y<sub>2</sub>: [ahx5-24]-NPY/ Y5: Ala31Aib32-NPY

NPY<sub>1</sub>-Rezeptor-Antagonisten GW1292 (1229U91)/ J-115814

Immunmodulation:

unspezifische/polymodale Steroide, IVIG, Cyclophosphamid

Immunmodulatoren

spezifische Blockierung auto-Antikörper- Rituximab

produzierender Zellen Bortezomib

mTORC1-Hemmer Sirolimus (Rapamycin), Everolimus

anti-Tytokine anti-TNF $\alpha$ : Adulimumab (Humira®)

anti-IL-1Ra: Anakinra (Kineret®)

Caspase-1-Inhibitor: VX-765 (Belnacasan)

Blut-Hirn-Schranken schliessende Medikamente Natalizumab

Neurosteroide - Ganaxolon

- weitere 16,17-Allopregnanolon-

Derivate (SAGE-xyz)

Blockierung der Isoprenylierung der GTPase Statine

Antiangiogenese Thalidomid

CysLT1-Rezeptor-Antagonisten Montelukast

antiapoptotische Substanzen (u.a. HDI) Valproat

andere, teilweise futuristische Therapien:

Antioxidantien Vitamin C, E, Selen, Glutathion, Acetylcystein, etc.

Impfung ?

«drug-targeting»: - lokale Verabreichung

- in situ-Aktivierung v. Medikamenten/ (pro-)drugs

Pharmakogenetik/Pharmakogenomik ?

Abkürzungen:

AMPA: α-Amino-3-Hydroxy-5-Methyl- NKCC2: [Natrium-Kalium-2-Chlorid-Ionen]-

4-Isoxazolpropionsäure Co-Transporter

BZD: Benzodiazepin NPY: Neuropeptid-Y

CystT1R: Cystein-Leukotrien-1-Rezeptor NQO-2: Ribosyl-Dihydronicotinamid-Dehydrogenase GABA:  $\gamma$ -Amino-Buttersäure NSRI: Noradrenalin-Serotonin-Wiederaufnahme-

GTPase: Guanidino-Triphosphatase Hemmer
HCN-Kanäle: Hyperpolarisations-aktivierte zyklische PLP: Pyridoxal-5'-Phosphat

Nucleotid- gesteuerte Kationen-Kanäle PPSI: prä- und postsynaptische Inhibitoren

HDI: Histon-Deacetylase-Inhibitor SSRI: selektiver Serotonin-Wiederaufnahme-Hemmer

IL-1Ra: Interleukin-1-Rezeptor-Antagonist SV2A: synaptisches Vesikel-Protein-2A

IVIG: intravenöse Immunglobuline TARP- γ8: transmembranöses AMPA Regulations-

mGluR2: metabotroper Glutamat-Rezeptor-2 Protein gamma-8

mTORC1: mammalian target-of-rapamycin complex-1 TNFα: Tumor-Nekrose-Faktor-alpha

Tabelle 2: Tabellarische Übersicht über die Eigenschaften zukünftiger Antiepileptika [17,24,29,30-32,34-39]

2-Deoxy-Glucose unphysical control of the control o	unphysiologisches Glucose- Derivat		P-68						
iin J-4041813)		eunbrauchbare - Glucose; biockiert normale Glucose-Stoffwechselwege: Głykolyse-Inhibitor -> verwandt mit Wirkmechanismus der ketogenen Diät	r-	HWZ 7,3-8,2 h	CYP450 keine Induktion/Inhibition	Metabolismus	klinisch	ja, Phase-I- und -II-Studien	ev. betrachtich; je nach NW-Profil (Kondichwizität?)
	Sulfonsaure-Derivat von Bactolen: 3-Amino-2-(4- chlorophenyl)-2-hydroxypropan Sulfonsaure	GABA-B-Rezeptor-Blocker: eventuell virksam bei Absencenspilepsie	c	6	g.	c	noch nicht bei Epilepsie	nein	unbekannt
$\vdash$	5-lodo-7-β-D-skoluranosyl-7H- pymolo[2,3-d]pyrimidin-4-amine	substituiertes, unphysiologisches Adenosin-Derivat, als Adenosin-Knase- Hemmer, enhört Verfügbarkeit von Adenosan, das sonst eine extrem kurze Lebensdauer hat, hemmt auch den ERK-2-Stoffwechselweg sowie de Proteinkinase A.			٠	c	e.	nein	unbekannt
uadd	1-butyl-3-chloro-4-(4-phenyl-1- piperidinyl)-2(1H)-pyridinone	positiver all osterischer Modulator des metabotropen Glutamat-Rezeptors 2 (mGluR2)		2.7 h	,	mehrere oxidierte Metaboliten	ja – stark syn- ergistisch mit Leveliracetam	rein	vorhanden für Epilepsie, Angst, Schizophrenie
Adulmumab TNFo	TNF o-Blocker (monoklonaler lgG+-Antikörper)	blockiert drekt bei Entzündungen das hochregulierte Cytokin TNFn		max. Konz. nach 5 d	keine Induktion/Inhilbition	kein Metaboismus	nein	preliminare Fall- serie (n=11) in Rasmussen's Enzephalitis	weitere «autoimmune Epilepsien»?
AMP-X-0079 riicht	nicht eruierbar	keiner der bisher bekannten 140 Wirkmechanismen sehr rasch (innert 15 Minuten) wirksam	c	-clang» (?)	keine Induktion/Inhibition	oxidert, v.a. durch CYP2C19	ja; in vielen Modellen wirksam	nein	gut, ev. v.a beim Status epilepticus
Anakinra rekom Rezeg 17 kD	rekombinanter Interleukin-1- Rezeptor-Antagonist, Protein 17 kD	blockiert drekt den Rezeptor des bei Entzündungen hochregulierten Cytokin IL-1(β); (+)Methionin-Analog zum natürlichen IL-1R-Antagonisten		4-6 h	keine Induktionfinhibition	kein Metabolismus	nein	ein Kind mit FIRES erfolg- reich behandelt	weitere «auto- immune Epilep- sien»? SRSE?
Beinacasan (VX-765) N-(4- 3-mat Retrain furany	N-(4-Amino-3-chlorobenzoyl) 3-methyl-L-valyk-N-{(3S)- tetrahydro-2-hydroxy-5-oxo-3- furanyl-L-prolinamide	blockiert Caspase-1 (IL-1-converting enzyme (ICE)), wodurch die Synthese von pro-Interfeukin-1 in IL-16 verhindert wird					<u>a</u>	Phase-Ila-Studie pos. abgeschios- sen; danach Geldmangel (III)	erheblich; sowohl in autoimmunen Epilepsien, als auch nichtentz. E.
Remegaliti) 3-ben pymol	3-benzilaminometilen- pyrrolidine-2,4-dione	bindet an den Meiatorin-Rezeptor-3/ Ribosyf-Ditydronico@namide Defrydrogenase (NGC-2)	c	40.0	[34, 35]	[34, 35]	e,	Phase-Ila-Studie vor Abschluss 2017; adjuvante P-III-Studie (in Russland)	offen, weit fortgeschrittene klinische Erprobung
Bortezomib (1R)-c planty carbo amino	(1R)-3-Methyl-1-(((2S)-3- phenyl-2-((2-pyrazinyl- carboryl)-arrinojpropanoyl) aminojbulylocensaure	Proteasomen-lehibilior, interferiert/ blockiert Vorgitinge in metabolisch hochatrinen, v.a. Eiweiss-produzierenden Zellen, wie dies die Antikorper-produzierenden Pfasmazellen sind	*	76-108 h	keine Induktion/Inhibition	v.a. via CYP3A4, 2C19, 1A2, weniger CYP 2D6 und 2C19	bezüglich Epilepsie: nein; orkologisch: extensiv	bisher 2 Fall- Serien (n=8) von Pat mit anti- NMDA-R-AK- Enzephalitis	Potenzial vorderhand wohl nur bei Entzün- dungs-assozierten Epilepsien
Burnetanid 3-Buty suffar	3-Butytamino-4-phenoxy-5- suffamoylbenzoesáure	Schleifen-Diuretikum, hennnt den renalen Na+,Rv,2Cl-Co-Transporter-2 (NKCC2) sowie den Ungulatiere (Labor Ziretarien) NKCC-Co-Transporter-1; sowie der Bluchtim-Schranken-Passage (max. 1-2%) >- verschiedenere lipophilere, weniger ionisiernde Derivative in Testung	97. \$6 86	Minuten Minuten	keine Induktionfreibition	Oxydation & Glu- curoridierung; 50% n. metabol.	·a.	2 Phase-III- Studien: 1 ge- stoppt vg. Wir- kungstosigkeit & Otekoziztat: 1 unterwege (NCT 000003051) - 1 Fallberie (n=3)	höchstens in spezif. Syndromen; Derivative vermut- tich bessere Ver- fügbarkeit im Him und veniger toxisch
Cannabidiol (CBD) Cannabidiol (CBD) sativa propper	Cennabinoid aus Cennabis sativa; 2-{(1R,6R)-3-Methyl-6- prop-1-en-2-yl-1-cydohex-2- enyl}-5-pentylbenzo-1,3-diol	Bindet nicht an CB1-und CB2-Rezepboren; multiple aktivierende und blockkeirende Wirkungen auf verschliedere multighe?-Transpenibrane Resepboen, Lonenkanile sowie Neurotransmitter-Transporter, vermutlich stanker Einfluss auf Adencein-Wederaufmahrne-Blockierung via G-	~	18-32 h	Inhibiert CYP2C19 -> erhöht z. B. Clobazam- Spiegel	Oxidation d. CYP2C19 (7- OH-CBD), dann durch CYP3A4	e.	Phase-III-St. f. Dravet, Lennox- Gastaut, West- Syndrom & tube-	sehr günstig. vermulich auch für häufigere Epilepsie-Formen;

	gekoppelten-Rezeptor 55 (GPR55)				ги 7-СООН- СВО		ribse Sklerose unterwegs/ publiziert	in Offentichkeit oft unrealistische Erwartungen («Hype»)
Cannabrool aux Cannaba sativo: Propy-fuxalizan von CBD: 2-(fr.6.07)-3-Metry-6- prop-1-en:2-yr-1-cyclohax-2- enyl-5-propytherizo-1,3-diol	Bindet nieft an CB+- und CB2-Rezeptoren sowie auch sonst ningends im Endocamabioidsystem Ev. Erimsse auf transiert receptor potential (TRP-)Kanalie, um inhazelhularec Calculua voi reguleren (Agonist an TRPA1, TRPV1 und TRPV2 sowie Adriagonist an TRPA8) Hermit di-Gâyoerol-Lipase-ci, das hauptsächliche abbauende Enzym des Endocamabinoid-Liganden 2-Arachidoroy(glycerol	noch nicht publi- ziert	noch nicht publiziert	noch nicht publiziert	noch nicht publiziert	e.	Phase-II-Studie (A+B) für fokale Erwachsenen- Epidepsie unterwegs (NCT02369471/ NCT02365610)	s. Cannabidiol
36-hydroxy-11-oxoolean-12- en-30-oische-Säure 3- Hemisuccinst. Sössholz-vurzel-Substanz; Giyoyrthicinsäure-Abkömmling	Inhibitor der Umwandlung von Cortisol zu Cortison durch Hemmung der 11g-hydroxystereid-Dehydrogenase; im Zusammenhang mit Epilepsie: mässig wirksamer wassenfoslicher gap- jamotion-Blooker Kalluretisch, Nahrum-resorptiv -> Buthochdruck + Hypokaliamie als NVV		~			e.	keine; früher: häufig b. ulcus ventriculi eingesetzt (Biogastrone®)	bisher nur Tierversuche; ungünstiges NW- Profil?
(R)-1-(2-chloropheny)-2-(2H- betrazol-2-yl jedný Carbamat	sekkitiver Biocker des inaktivierten Zustands des Natrium-Kanak; blockiert v.a. den dauerhalten Natrium-Strom (I <sub>las.)</sub> ; verstlarkt synaptische Herrenung durch Enleichterung der präsynaptischen GABA-Freisetzung	e-	30.75 h	6-	e-	<u>a</u>	Phase IIIIII Studen schon adpreschoseen; 3 Studien voen; 5 Studien voen; (INCTUSS-35091/I) NCT01367868)	welfest, an welfester congestration von allen Studenzer; 20% Antalis-freien sonst refraktiven 95j vorgestellt
Baclofen-Derivate	GABA <sub>U</sub> -Rezeptor-Antagonisten		٠	,	۲	œ.	bisher noch nicht	fraglich, ev. für Absencenepilepsie oder IGE?
Serigas-Derivat; (RS)-M/N- bis(2-Chlorethyl)-1,3,2-oxaza- phosphinan-2-amin-2-oxid; Prodrug	Anti-Metabolit; produziert Sentgas-Phosphoramid; in Zellen mit tiefer Aktehyd-Dehydrogenase-Aktivität (wie Krebszellen) verlinkt dieses mit den Interstrang-N-7-Verbindungsstellen von Guanin -> Zell-Apoptose Produg	\$	6-8 h	keine Induktion/Inhibition bekannt	via CYP286 & 3A4 zu 4-0H- Cyrylophos	nicht zu Epilepsie	Falkerien zu entzündlichen Epilepsien/St. epilepticus (SE)	aufgrund Toxizität nur in Ausnahme- fallen bei Epilepsie/ SE einsetzbar
Raparrycin-Derivat: Dihydroxy- 12-{(28)-1-(15.28)-4(1-4.2- hydroxyethoxy)-3-methoxy- hydroxyethoxy)-3-methoxy- derivenory-15.17.21.23.29.35. hozamethy-11.36-dioxa-a- azatrioxiolgo 31.04.9[hexatia coefa-16.22.20.22-lettraen- 2.3.10,14.20-penton	mammalian target-of-rapamycin complex-t (mTORCT)-Inhibitior, wirksam als. Zytostatinum (Metinost), v. a. beiin Nieenzell-Carchom - immussuppressivum (Certicang) in der Transplantationennedizin - als ursächniche Bahandlung (Volubiaß) bei der tuberösen Skierose-Complex (TSC)-Erkrankung	74 %	8.30 9.00	keine Induktion/Inhibition bekannt	via CYP3A4	a.	EXIST-III (Class- I-E/Meter2); Frühere unkontrollierte, grössere Faltserien	an sich beträcht. ider mit ORC1 andere Epidesie anderen Epidesie kontikale Dyspla- sien) wichtig ABER prohibitiver Preist
Fluoriertes Amphetamin- Dervat, (AS), W.Emyd-1-(3- trifluomethyljphenyljpropan-2- amin	aktiver Metabolit Norferifluramin starker Serotonin-Freisetzer, Agonist am 5- HT <sub>SC</sub> -Rezeptor, auch aktiv am u.a. am Herzen vorhandenen 5-HT <sub>SP</sub> - Rezeptor (-A sardale Nebenwirkungen (pulmonale Hypertoniel Rappenriten)) epileptrisch getestet im Dravet-Syndrom; keine eigentliche Rationale, kein direkter Zusammenhang mit SCN1A-Mutation-LDystunktion		20 h/ 30 h für Norfen- fluramin	keine Induktion/Inhibition bekannt	zu Norfenflur- amin via CYP1A2, 288, 2D6; welber via CYP2C9, 2C19 und 3A4	ja (eher wenig; Zebrafisch- Modell von Dravet)	Fallserien, z.T. Langzeit- Beobachfung (n=11; n=21)	fraglich; Mechanismus unklar; Nebenwir- kungsprofi vernutt. ungünstig
? fluorierles Molekul; Formel	Multiple Wirkmechanismen, kein sehr dominanter. Beeinflusst werden die spannungsabhänggen Na-Karalie Na <sub>2,1</sub> und Na <sub>2,18</sub> (~ neuropalbischer Schmerz!) sowie der Androgen-Razeptor und die Moncoxidase B (MAO-B)	c	14 h (3)		٠	FDA ASD screening program	kein Einsatz bei Menschen bisher	nicht abschätzbar, sehr kurze Halbwertszeit
Neurosteroid, 3-β-methyl- Alopregnanolon-Derivat, 3-α- hydroxy-3-β-methyl-5-α- pregnan-20-on	Wie die meisten Neurosteroide: ZNS-selektiver, positiver allostenscher Modulater von soweit synaptischen und auch extrasynaptischen (ö- Untereinheiten enthaltenden) GABA <sub>A</sub> -Rezeptoren	stark lipo- phil	7 -10 h	schwacher CYP3A4- Induktor	metabolisiert durch CYP3A4/5	extensiv	Phase-II (n=147) und Phase-III (n=405) beendet (NCT01963208)	mogischerweise gul (katameniale Epilepsie?); lange Entwicklung (> 15 Jahre)
Diaryi-Tubericidin; 7H- Pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4- amine, 7-(5-deoxy-β-D-	Adenosin-Kinase-Imhbilor	٤	۷	7	7	erste Teste	keine	unidar

	nein Aktueil Gentherapie mit rAAV-NPY- Überexpfirmerung weiter verfolgt	Phase-1-Studie potenziell hoch; appeschlossen scheint wenig Retard-Form noxisch zu sein; Entwicklung, dann P.IIIII-St.	ja: Pitot-Studie an sich gut – aber fotoperoxysmale gleichre Schicksal Reaktion; wie Retgabin? publiziert keine Epilepsie-1 Schmerz- Studie unterwegs Studie	Nein; an sich gut, da weit ausgedehntes besseres pharma- Programm kologisches Profil geplant als Redgabin	nur Fallserien in haben Platz in entzündlichen/ akuten nachgewie- autoimmunen senen autoimmu- Epilepsien nen Epilepsien	ja: Pitot-Studie sehr gut, falls fotoparoxysmale weniger NW und Reaktion; besser wirksam als publiziert Topiramat	noch nicht unklar; theoretisch selektiver wirksam -> weniger Neben-wirkungen (?)	Phase-I-Studie vorhander; Phase-I-Studie vorhander; Phase-I-Studie Substanz gut Angelman- bekanst. Ensatz Syndrom ausserhalb entzündlichen Epfetpsierr?	noch nicht potenziell vorhan- den: Substanz gat bekannt. Einsatz aussenhalb entzündlichen Epilepsien?	Pilot-Studie in ev. gut. v.a. fokaler Epilopsie hinsichtlich ev. (m=24) laufend Verhinderung des (NCT01281956) SUDEP interessant	keine bisher potenzieli interes- santas Wingrinzio, nicht nur in entzündlichen Epilepsien, sonden auch bei frierspie-
	٠.	e.	<u>a</u> .	e e	œ.	et.	er os:	our.	<u>s</u>	u de	<u>e</u>
		nicht bekannt	e	P. nicht bekannt	keiner	c	möglicherweise erheblich über CYP1A2 abgebaut	keine Angaben; es entstehen eartrinkrobiell inaktives Metaboliten	Substrat von CYP2CB, 2CB und 3A4	Hydrolyse via CYP3A4, weniger durch CYP 2D6	kein Metabolismus
	٠	keine Induktion/ Inhibition bekannt	e	keine CYP-Inhibition; CYP- Induktion und Interaktionen noch nicht geprüft	keine	c	nicht bekannt	nicht bekannt	Inhibitor von CYP2C8	keine Inhibition/Induktion	keine Inhibtion/Induktion
	~	8,8 H	5	4 h in Ratten 18,5 h in Affen	30 ± 13 Tage	40-70 h	د	11-13 h		4,8-10,4 h	16 ± 4 Tage
	~		~		keine			82 1.%	\$ 68.	# # #	keine
	Neuropeptid Y-Rezeptor-1 (NPY-)-Vertagonist, NPY und NPYAgonist, auch wern vermutlich stark antkonvutaiv wirksam, bisher v.a. appestivermindernde Wirkung untersucht	Acehjricholin-Estenzee/AchE-Inhibitor (3 x starker als Physiostigimin, 30 x potenter als Galantanin).  Potenter als Galantanin).  GABAergen Torus über präsynaptische primär AchE-lefnibilions-vermittelte Mechanismen	selektiver spannungsabhängiger K <sub>47,203,ust7,203</sub> s/Kallum-Kanal-Offner (KCNG2/3 und KCNG3/5)	hochseleikhver spannungsabhängiger K <sub>r2 2/3 und 1 3/2 5</sub> -Kallum-Kanal-Offher (KCNQ2/3 und KCNQ3/5), Aktiviert den langsam aktivierenden und de-aktivierenden spannungsabhängigen M-Strom, Keine GABAerge Wirkung	ca. 10 verschiedene Wirkmachanismen; v.a. anti-idiotypische IgG und Modulation von Antigen-präsentierenden Zellen	Topiramai-Nachfolger olmo Carboarthydrase-Hemmung-Wirkung; mulliple Wirkmechanismen (wie Topiramat)	eister selektiver AMPA-Rezeptor-Antagonist, der abhängig ist vom co- modulierenden Prolein TARP-18 (transmembrandses AMPA-Regulations- Protein-18)	Antibiotisum mit hoher Gehirmgänggiseit, mit entzündungshemmender, immunmondularindeber und antibioptolosidere Wikhung, benamm miborhond-immundularindeber und antibiotolosidere Wikhung, benamm miborhond-immundularindeber down-streem-pathways (Rh-4B, LPS-simulierte LOX+1, LPS-induzierte TNF-o-streeming NarT7-, p38 NAPK-, und PISK/Ast-pathways). Interaplert mit MMPs, INOS, und COX-2, Vermindert CD4 "Zeil-Aktivierung und moduliert Mikrogiia-1-Zeil-Interaktion	Leukotrien-Rezeptor-Antagonist (Cys-LT-Rezeptor); herrent die Wirkung von LTCs, LTDs, und LTEs	hochaffiner Serotonin SHT <sub>kx</sub> -Agonist, kein Effektitkeine Bindung auffan GABA- oder adrenerge Rezeptoren	bindet an das ouß-inkegrin und unterbindet Interaktion mit seinem Rezeptor VCAM-1, den Liganden Obleoponin oder dem Ehbonekhus assezzierten VCAM-1, den Liganden Obleoponin oder dem Ehbonekhus assezzierten orn onder State obleoponin oder auß Interpination ans muccessie addressin eel adhesion molecule-1 (MadCAM-1). Unterhindet dem Triammgrafion von Leikozykind kurch die Gaftese andere als Enrichtet die Gaftese noden als Enrichtet des Gaftese noden als Enrichtet des Gaftese noden als Enrichtet des Catteses andere automatical der Cattese noden als Enrichtet des Catteses andere automatical cattes andere automatical cattes and cattes an
amine, 7-(5-deoxy-β-D- riboturanosy/)-N-(4- fluorophenyl)-5-phenyl-	Di-Peptid aus 2 x 10 identi- schen AS-Ketten, über 2- Diamino-Propionalure-Amid- Brücken verbunden	aus Huperzia serratia (Barlapp- Gewächse, Lycopodien); gewornenes Alkaloid		chemische Struktur bisher nicht veröffentlicht	polyklonales humanes hochgereinigtes IgG	S)-N-(6-Chloro-2,3-dihydro- berzo(1,4) dioxin-2-yl)methyl) Suffamid	(S)-8-(1-(1-(5-(2-hydroxy- ethoxy)pyrnán-2-yl)-1H- pyrazol-3-ylethylbenzo (b)thiazol-2(3H)-on	Tetracyclin Derivat: 4β,7. Bis(Ginethylamino)- 14.4a,5.5a,6.11,12a- octahyloro,3,10,12.12a- tetrahydrov,1,11-dioxo.2. naghthacencarboxamid	{1-{\(\)\(\)\(\)\(\)\(\)\(\)\(\)\(\)\(\)\(\	(N-{3-{4-(4-cyclohexyl-methan- sulfory/amino-butyl)-piperazin- 1-yli-phenyl-acetamid- dihydrochlorid;	humanislerter monoklonaler IgG <sub>4</sub> -Antikörper gegen das o <sub>4</sub> 8-Erlegrin
	GW1292 (1229U91)/ J-115814	Huperzin A (BIS-001)	ICA 105665	IOP-2198	MG	JNJ-26489112	LY-3130481	Minocyclin	Montelukast	Nalutozan (PRX 0023)	Natalizumab

and the bediever of the bediev			In chronischer Epilepsie/ Status epilepticus/ autoimnun-entzündlicher Integrität der Blut-Him-Schranke und Leukozyten-Invasion herabgesetzt							refraktåren chroni- schen Epilepsien
Section modification of National Policy Relation (1 No.1) Antigonic, 197, and 197, Aprillation, 197, A	NAX-810-2	komplexes Motekül: 16-AS. Peptid; modifiziertes Galanin	relativ selektiver Agoriet am Galanin-Rozeptio-2 (GaIR2), Galanin eines der am stärksten wirksamen endogenen antikonvulsiven Paptibe (mit entsprechenden Rozeptionen Gallitt und GaIR2), auch starke Wirksamkeit bei neuropathischen Schmerzen		1,4 h (!) In Maus	nicht bekannt	nicht bekannt	e.	nein	potenziell sehr interessent, da neues Wirkprinizip. Kurze HWZI NW?
Septical and Plannia backgroups and American State	[ahx <sup>124</sup> ]-NPY	spezifisch modifiziertes NPY für bessere Affinität, Rezeptor- Spezifität und Pharmakologie	Neuropegiid Y-Rezeptor-I (NPY,)-Antagonist, NPY,-und NPY-Agonist; auch wenn vermulich stark anfikonvulsiv wirksam, bisher v.a. appetivermindernde Wirkung untersucht;	c	ć	٠	4	c	nein	Aktuell Gentherapie mit rAAV-NPY- Übenexprimierung weiter verfolgt
Comparison of the Comparison	Ala <sup>21</sup> Aib <sup>22</sup> -NPY	spezifisch modifiziertes NPY für bessere Affinität, Rezeptor- Spezifität und Pharmakologie	Neuropegid Y-Rezeptor-1 (NPY <sub>1</sub> )-Antagonist, NPY <sub>4</sub> - und NPY <sub>2</sub> -Agonist, auch wenn vermulich stark anfikomvlikiv wirksam, beher v.a. appetivermindernde Wirkung untersucht;		2	٤	٠	٠.	nein	Aktuell Gentherapie mit rAAV-NPY- Überexprimierung weiter verfolgt
Particle Calcinopherory   Selektiver CARBA,-Rezeptor-Antiagenist   Particle Calcinopherory   Selektiver CARBA,-Rezeptor-Antiagenist   Particle Calcinopherory   Selektiver CARBA,-Rezeptor-Antiagenist   Particle Calcinopherory	Padsevonii (UCB0492)	(4R)-4 (2-chloro- 2_adiahooethyl)-1-4[2- (methosymethyl)-6. (irfluoromethyl)midazo[2,1- [8][1,3-4]midazoe-5- yl]methyl[pyrrolidin-2-on	pra- und postsynaptischer Inhibitor (PPSI); Wirkungsweise bisher von der Herskeller-Firma noch nicht veröffentlicht	e-	٠	c	e	ei.	2 humane Phase-II-Studien add-on fokale Epilepsie (NCT02495844/ NCT02625090)	ja, sehr gut, falls NW-arm und breit wirksam
1-12-64 chlorocychy) ester for receive and Mediatrik Spacers (J. 18.4), ester in this bloom food and a full feet collection, and a full feet collection, and a full feet collection, and a full feet collection and a full feet collection. The full feet collection and a full feet collection and a full feet collection. The full feet collection and full feet collection and full feet collection. The full feet collection and full feet collection for the full feet collection and feet collection. The full feet collection full feet collection for full feet collection. The full feet collection full feet collection full feet collection full feet collection full feet collection. The full feet collection full feet collection full feet collection full feet collection full feet collection. The full feet collection full feet feet full feet collection full feet feet feet feet feet feet feet fe	Phactofen	[3-amino-2-(4-chlorophenyl) propy([phosphonic acid	selektiver GABA <sub>II</sub> -Rezeptor-Antagonist		4	٤	٠	unklar	bisher noch nicht	fraglich: ev. für Absencenepilepsie oder IGE?
All Marine Bild in a de Co- Fairbeite d'alb. Get n'enem Schrift des woldsgeles neutralises d'alb. Get n'enem Schrift des woldsgeles neutralises (SAD, Get n'enem Schrift des woldsgeles neutralises (SAD, Marine) Bild in American and Colland in	Pitolisant (BF 2.649/ Tripolisant)	1-(3-(3-(4-chlorophenyl) propoxyjpropyl-piperidine monohydrochlorid	enster hochselektiver, inverser anti-Histamin-3- (anti-Hy, Rezeptor-Agonist. Modulent Neurobransmitter-Systeme (GABA, Serotonin, Doparmin und Glutamat), Gute Wirkung auf Lernen, Gedächtnis, und v.a. Wachheit. Orphan-Dna	c	‡	keine Inhibition/Induktion	ć	.e.	Pilot (n=14) photoparoxys- male Reaktion	
complement oder Antièrére busines Programment des Des Vortes un richte de Des Cardes un richte de Des Vortes und richte de Des Vortes	Pyridoxal-5-Phosphat (PLP)	aktive Form von Vitamin B6			ca. 30 Tage	keine Inhibition/Induktion	Hydrotyse in der Leber, CYP. unabhängig. FMM-abhängige Kinase aktiviert PLP	e.	Fallserien in den Stoffwechsel- bedingten Epilepsien	wichtig, wenn vitaler Mangel/ Enzym-Defekt. Einsatz auch bei refraktäre Epilepsien?
Neurosteroid, modifiziertes  We die meisten Neurosteroide: ZNS-seiektiver, positiver allosterischer  Allogregnandon; Stucktur nicht Modulater von sowehl synaplisischen und auch extrasynaplisischen (ö- Sopregnan-So-ol-20-on or Solo-seiektiver, positiver allosterischen (ö- Solo-seiektiver, positiver allosterischer (ö- Solo-seiektiver, positiver allosterischer, positiver allosterischer (ö- Solo-seiektiver, positiver allosterischer, positiver allosterischer, positiver allosterischer, positiver allosterischer (ö- Solo-seiektiver, positiver allosterischer, positiver allosterischer, positiver allosterischer, positiver allosterischer (ö- Solo-seiektiver, positiver allosterischer, positiver a	Rituximab	chimater (humanes F, munites (Fa.); Fragment) monoklonaler anti-CD20- Antikörper	bindet an CDQD-Antigen auf pra-B-Zeilen und reifen B-Lymphozyten, nicht aber an frühere B-Zeil-Vorstufen oder Plasmazellen. Zeil-Lyse darch Compiement oder Antikörper-abhäingige zeilsuläre Zylotoxizität (ADCC)		20-24 Tage (6-52 Tage)	keine	keine	nein	nur Falserien in Antikorper- assozierten Epidepsien und v.a. imbischer Enzephalitis	unverzichtbare Zweit (Erst-7)- Linien-Therapie bei Antikorper-assozi- ierten Epilepsien und v.a. imbischer Enzephalitis
Neurosteroid, Allopregamolon; Wie die meisten Neurosteroide: ZNS-selektiver, positiver allosterischer 7 7 Neme Induktion bekannt. Inicht erhältlich ja Sacks-terioride: ZNS-selektiver, positiver allosterischer (%).  Neurosteroid, Allopregamolon; Wie die meisten Neurosteroide: ZNS-selektiver, positiver allosterischer (%).  Neurosteroid, Allopregamolon; Wie die meisten Neurosteroide: ZNS-selektiver, positiver allosterischer 7 Neme Indukton bekannt. Inicht erhältlich ja Christian Neurosteroide: ZNS-selektiver, positiver allosterischer 7 Neme Indukton bekannt.	SAGE-217	Neurosteroid, modifiziertes Allopregnanolon, Struktur nicht erhältlich	Wie die meisten Neurosteroider ZNS-seriektiver, positiver allosterischer Modulator von sovorbt synaptischen und auch extrasynaptischen (ö-Untereinheiten enthaltenden) GABA <sub>u</sub> -Rezeptoren		10-25 h	minime Induktion CYP3A4 und 286; keine CYP.	nicht erhaltlich	e.	Phase-I algeschlossen; Phase-II nur in anderen Indikationen	theoretisch hoch fur v. a. Kathaneniale Epilepsie und (super-jrefraktaren SE; momentan aber Prutung bei Tremor, Parkinson, postpartafer Depr.
Neurosteroid, Allopreganolon; Wie die meisten Neurosteroide: ZNS-selektiver, positiver allosterischer ? ? keine Induktion bekannt. nicht erhältlich ja	SAGE-647 (Brexanolone)	Neurosterost, Atepregamolon, So-pregam-Jou-20-on or 3o, 5o- fetahydropogesteron (3o, 5o- THP); spezif, Galenik	We die meisten Neurosteroide: ZNS-seiektiver, positiver allosterischer Modulater von soweit synaptischen und auch extrasynaptischen (ö-Untereinheiten enthaltenden) GABA <sub>4</sub> -Rezeptoren		e.	kern Indukton bekannt. Starker Inhibitor von CYP2CB	nicht erhaltlich	<u>e</u> ,	Phase-tril im super-refrakta- ren SE (SRSE) abgeschlossen (NCT02052739) Phase-till-Studie zum SRSE laufend (NCT02477618)	s. SAGE-217; Minisch aber viel welter fortgeschritten
Modulator von sowoni synaptischen und auch extrasynaptischen (o-	SAGE-689	Neurosteroid; Allopreganolon; 5a-pregnan-3a-ol-20-on or	Wie die meisten Neurosteroide: ZNS-selektiver, positiver alkosterischer Modulator von sowoh synaptischen und auch extrasynaptischen (ö-	2	2	keine Induktion bekannt. Starker Inhibitor von	nicht erhältlich	ej.	Phase-I geplant	s. SAGE-217

	bisher noch nicht fraglich; ev. für Absencerepilepsie oder (3E?	abor Mante potenziell sehr hock, wirksamer, wenget bosied, wenget bosied, kaum terdogen = «Super-Valproat»		EXIST-III (Clase- an sich bebracht- in-Endenz); inch- mTORC1 scheint auch bei unkontrollierte, Unzerber (Ekahe Unzerber (Ekahe Kontkale Dysplansieren seen) wichtig ABER: prohibitiver Preist	Fallserien – Gross; ubquillare, poststoke interniv geleside poststoke interniv geleside Epidepsie: Substanzen mit Statine protektiv bekannlem sicherheits-Profil [37]	Fallserien in, v.a. beträchtlich, ev. inkndischen auch aussenhab entzindischen/ der klassischen auteimmunen eertzindischen» Epidepsien. Epidepsien. immer Abwagen von Nutzen&Resiko.	jer, Ende Soer, Jehrer Effekt, Jehrer Effekt, deschalb wieder everfassen. everfassen. everfast. Epit. Phrase-lill, gude Wirkung, nie repkziert [38]	in zwiespättig, keine humanen Daten, ev ungünstiges Profit der NW	aber Manie potenziell sehr hock: wirksamer, weniger toxisch, kaum teralogen =
	unklar bis	ge et		æ Ø ਜ ⊊ 2 8 €	Ja Post Post Epika Stant (37)	e 2 8 8 9 3 5 €	ja: seht ja: starker Effekt jv (i) in gewissen de Modellen red Ph WWW	ja nein	Si de
	4	¢.		via CYP3A4	je ilpophiler, desto eher von CYPSAAIS abgebaut, Fluvastatin via 2C19, weniger 2D6	Abbau via CYP 3A4/5; vai Dehydratase und Glucu- ronidierung	Nicht-enzyma- tische Hydroxy- liscung, kann hepatisch über CYP2C19 und 2C9 zu Pirthalat abgebaut werden	<i>~</i>	٠
	·	unklar, CYP-Inhibitor wie Valproat		Neine Indiation/Inhibition	keine Induktion/Inhibition Dekannt	CYP-Induktion leicht	keine Induktion/Inhibition bekannt	keine Induktion/Inhibition bekannt	unklar, CYP-Inhibitor wie Valproat
	٠	e.		8 8	1-19 h	30-120 Min. i. Plasma	e E	2-3 h (Ratte)	~
		c		74 84	>95%, aus- ser Prava stafin (60%)	. % %	c	٠.	c-
	selektiver GABA <sub>b</sub> -Rezeptor-Artagonist	ahnliche und analoge Wirkmechanismen wie Valproinsäure, aber weit besseres Wirkungs. Nebenwirkungs- und Teratogentälts-Profit scheen besondes wirksam an nichl-Benzodiazepn-Bindungsstelle am eXBA-, Rezeptor zu sein → ausgeprägte rasche und starke Wirkung beim experimentellen SE	oraler kompetitiver AMPA (GluRS). Antagonist	mammalian target-of-rapamycin complex-1 (mTORCI)-Inhibitor, wirksam alks Zyłoszkiwi (Affarcis) v a. beim Nierenzeli-Carcinom - Immunsuppressivan (Certicarke) in der Transplantationsmedizin - als ursächliche Behandlung (Vohbia®) bei der buberösen Sklerose-Complex (TSC)-Erkrankung	Hydroxy-Methyl-Glutanst-Acetyl-Co-Enzym A-Reduktase-Herrner. Biockieven hepatische endogene Cholestenis-Sylmbese dunch feblende Umwandlung in Merstene Sterbs verschiedene Substanzen auf dem Markt, die sich durch unterschiedliche Wasserlicklickkeit und Halbwertszeiten auszeichnen. Daneben üben Statin e eine nicht unbetadsluche ansi-affanmatorische Akkritikt durch die Herrnung der nicht-steroklaten GTPasse-vermittelten Roperen/ferung	Multipeliste entzündungshemmende Wirkungen, nicht Rezeptor-abhängig, sondern auf zellulär-nüldearer Transkriptions- (und Translokations-)Ebene	abgewandelkes Barbturat-> initial als Antiepilepikum (I) eingeseltzt, keine eindeutige Wikkung, Aber gutes Bernflagungs- und Schlafmitel (R-fanationen). Einem berandsgenes SEnantionen (-3-Contergands-Kalsatopole). Späke anfi-filmamentorische, sytostalssiche und anti-panipogene Wirkung endleckt Bindet an Protein Cereblon (CRBN: lat Teil des Ubsquärn-Ligase-Komplexes E3 -> Polyubiquifination vieler Substratprotein- (PRBN: lat Teil des Ubsquärn-Ligase-Komplexes E3 -> Polyubiquifination vieler Substratprotein- (PRBN: lat Teil des Ubsgraffen ein Permet und mischondnale Cytostron CF-reisestzung). Durch II2. Produktions-Stimulation -> NK-Zeil-Zahl und Aktivität erhöht	selektiver kOpioid-Razapkor-Agonist nicht-Peptid-Dynorphin-ähnliche antikonvulsive Virkung in verschiedenen Tiermodellen. Revertiert Gedächtnisschweingkeiten unter Anticholinergika. Antalgetische, diuterische, antilussive und depressiogene und remyelinisierende Wirkungen.	ahriiche und analoge Wirkznechanismen wie Valproinsäure, aber weit besseres Wirkungs Nebenwirkungs und Teraopentäks-Profid besseres Wirkungs Nebenwirkungs und Teraopentäks-Profid Gescherb besonders wirksam an nicht-Berzoidszepin-Bindungsstelle am GABA,-Rezeptor zu sein -> ausgeprägle rasche und starke Wirkung beim
(3n So. THP): snepit Galenik	2-((2S)-5,5-dimetry/morpholin- 2-yil-Essigsaure	Valproinsaure-Abkömmling, sec-Butyl-Propyl-Acetamid («Caproin-Saure», ist ein C-Akom langer (n=6, Caproinsaure-re-Derivat als Valproinsaure)	N-I7-Isopropyl-6-(2- methylograzoli-3-yl)-2,4-dioxo- 1/f-quinazolin-3- yf)methanesutkonamide	(35,6R, 7E,9R,10R,12R,145,15 4459, 10, 21,31,44,21,22,324 25,26,27,32,33,44,34 25,26,27,32,33,44,34 25,26,27,32,33,44,38 25,26,27,32,33,34,38 25,26,27,32,33,34,38 25,26,27,32,33,48 25,26,27,32,33,48 25,24,27,24 21,24,27,27 21,24,27,28 21,24,20,28 21,24,26 21	kompëleze, polyzyklische, Fettlaure-Derivate	Cholesterin-Derival-Hormone	3-Phthaimidopiperidin-2,6-dion	"3.4-dichloro-n-mettyt-n-(2-(1- pyrrolidinyl)-cyclohexyl)- berzeneacetamide	Valproinsaure-Abicomuling = Valproinsaure-Amid
	SCH-50911	sec-Butyl-Propyl-Acetamid (SPD)	Selurampanel (BCG492)	Sirolimus (Rapamycin)	Statine	Steroide	Thalidomid	U-50488	Vairocemid

ERK: extracelular-signal related kinase; FDA: Food and Drug Administration; FIRES: febrile infection responsive epilepsy syndrome; GABA: y-Amino-Buttersaure; GAD: Glutamat-Decarboxylase; GallK1/2: GAlanin-Rezeptor-1 MadCAM-1: mucosal addressin cell adhesion molecule-1; MAO-8: Monoamino-Daydase-8; mGluR2: metabotroper Giutatmal-Rezeptor-2; MMP: Matrix-Metalloproteinase; mTORC1: mammalian target of rapamycin complex. MF.xB: nukleiere Transkriptionsfaldstr-xB; NK.Zellen: natural killer cells; NMDA: N-Methy-D-Aspartat; NQO-2: Ribosyl-Dihydronicotinamide Dehydrogenase; Nur77; nuclear receptor subfamily 4 group A Member-1; NW: Net BB12: Cannabinoid-Rezeptor-1/2; CD: cluster of differentiation; COX-2: Oyclooxygenase-2; CS-1: fibronectin-associated connecting segment-1; CSWS: continuous spike-waves during slow-wave-sleep; CYP: Cytochrom F IgG: Immunglobulin G; IL-18:Interleukin-18; IL-18: Interleukin-1-Rezeptor; INOS; induzierbare Nitroxid-Sy RPV1/2: transient receptor potential cation channel family member V1/2 (auch VR1/2: Vanilloid-Rezeptor-1/2); TRPM8: transient receptor potential cation channel family member M8; (auch: CMR1; cold and menthor receptor potential cation channel family member M8; (auch: CMR1; cold and menthor receptor potential). UDEP: sudden urexoplained death in epilepsy patients; TARP+8; transmembrances AMPA-Regulations-Protein-v8; TMFa: Tumor-Netrose-Faktoru; TRPA1; translent receptor potential cation channel family member A1; Serotorin; ACHE: Acetycholin-Esterase; ADCC; antibody-dependent cellular cytotoxicity; AX: Antikotper; AMPA; o-Amino-3-Hydroxy-5-Methyl-4-soxazolpropionsiure; AS: Aminosaure(n); ASD: Antikotper; ASD: AN kD; kilo Dalton LOX-1: Lectin-like oxidized low density lipoprotein receptor-1; LPS: Lipopolysaccharid; LTC4/LTD\_LTE2; LeukotrienC\_/D\_rE2; NPY1/2/5: Neuropeptid-Y1/2/5; -OH: Hydroxy-: p38MAPK: p38 mitogen-activated protein kinase; P-B: Plasmaprotein-Bindung; Pl3Kf-Akt: HWZ: Halbwertszeit; ICE: Interleukin converting enzyme (=Caspase=1); IGE: idiopathische generalisierte Epilepsie; KCNQ2/3/5: spannungsabhängiger Kalium-Kanal 2/3/5;

von paraneoplastischen und nicht-paraneoplastischen limbischen Enzephalitiden, Rasmussen's Enzephalitis oder bei der kontinuierlichen Spike-Wave-Aktivität im Tiefschlaf (CSWS/ESES)) eine ermutigende antikonvulsive Aktivität [40]. Dennoch bleibt offen, ob diese Substanzen auch ausserhalb der Indikation "inflammatorische" Epilepsie eingesetzt werden können und sollen. Dabei ist selbstverständlich vor allem das Risiko-Nutzen-Preis-Verhältnis dieser (abgesehen von den Steroiden) meist sehr teuren Medikamente klinisch-pharmakoökonomisch gut abzuwägen.

Konkret sind bezüglich der möglichen nächsten Zulassungen folgende Substanzen in aussichtsreicher Position: Das den Natrium-Kanal-beeinflussende Cenobamat (YKP-3098), könnte bald als add-on-Antiepileptikum für fokale Anfälle auf den Markt kommen. Ebenso könnten bald die Zulassungen von Cannabidiol im Bereich Dravet- [41] und Lennox-Gastaut-Syndrom (ev. auch West-Syndrom und bei tuberöser Sklerose) sowie eventuell von den beiden Neurosteroiden Ganoxolon (add-on fokale Epilepsie) sowie Brexanolon (Allopregnanolon; SAGE-547) (super-refraktärer Status epilepticus) [34] erwartet werden. Vielversprechende Kandidaten für eine spätere Einführung sind: 2-Deoxy-Glucose (2-DG), Beprodon (VLB-01), Belnacasan (VX-765), Fenfluramin (ZX-008), Nalutozan (PRX-023) und Padsevonil (UCB0492). Die Entwicklung anderer sehr spannender Substanzen wie des viel weniger toxischen und teratogenen sowie wirksameren Valproat-Abkömmlings sec-Propyl-Butyl-Acetamid (SPD) kommt leider nur sehr schleppend voran und spiegelt möglicherweise das deutlich schwieriger gewordene Umfeld im Bereich der Antiepileptika-Forschung wider [35].

Der Sinn der Forschung nach neuen Antikonvulsiva und Antiepileptika ergibt sich nicht nur aus der Verpflichtung gegenüber allen den vielen bisher pharmakoresistent gebliebenen Epilepsie-PatientInnen, sondern auch aus der Tatsache heraus, dass die Einführung jeder neuen Substanz die Anzahl pharmakoresistent bleibender PatientInnen doch spürbar vermindert, wie dies in einer kürzlich erschienenen eleganten Studie aus Finnland gezeigt werden konnte [42].

Zusammenfassend gehen wir sehr spannenden Zeiten im Hinblick auf die kommenden Antiepileptika entgegen. Die Goldgräber-Stimmung der 90er und früheren 2000er Jahre ist zwar verflogen, aber dies führte zu einer radikalen Rückbesinnung und Situationsanalyse, aber auch zu neuen, unkonventionellen, "out-of-the-box" Denkansätzen beim Screening und der Erprobung zukünftiger Antikonvulsiva oder wirklicher Antiepileptika.

#### Referenzen

- Dichter MA. Emerging concepts in the pathogenesis of epilepsy and epileptogenesis. Arch Neurol 2009; 66: 443-447
- Löscher W, Schmidt D. Modern antiepileptic drug development has failed to deliver: ways out of the current dilemma. Epilepsia 2011; 52: 657-678
- Friedman D, French JA. Clinical trials for therapeutic assessment of antiepileptic drugs in the 21st century: obstacles and solutions. Lancet Neurol 2012; 11: 827-834
- 4. Shorvon S, Schmidt S. The right and the wrong with epilepsy and her science. Epilepsia Open 2016; 1: 76-85
- Löscher W, Klitgaard H, Twyman RE, Schmidt D. New avenues for antiepileptic drug discovery and development. Nat Rev Drug Discov 2013; 12: 757-767
- Perucca E, Wiebe S. Not all that glitters is gold: A guide to the critical interpretation of drug trials in epilepsy. Epilepsia Open 2016; 1: 1-13
- 7. Blum DE, Eskola J, Bortz JJ, Fisher RS. Patient awareness of seizures. Neurology 1996; 47: 260-264
- Tatum WO 4th, Winters L, Gieron M et al. Outpatient seizure identification. Results of 502 patients using computer-assisted ambulatory EEG. J Clin Neurophysiol 2001; 18: 14-19
- 9. Hoppe C, Poepel A, Elger CE. Accuracy of patients' seizure counts. Arch Neurol 2007; 64: 1595-1599
- 10. Heo K, Han SD, Lim SR et al. Patient awareness of complex partial seizures. Epilepsia 2006; 47: 1931-1935
- 11. Cook MJ, O'Brien TJ, Berkovic SF et al. Prediction of seizure likelihood with a long-term, implanted seizure advisory system in patients with drugresistant epilepsy: a first-in-man study. Lancet Neurol 2013; 12: 563-571
- 12. Klitgaard H. Levetiracetam: the preclinical profile of a new class of antiepileptic drugs? Epilepsia 2001; 42(Suppl 4): S13-S18
- 13. Blackburn-Munro G, Dalby-Brown W, Mirza NR et al. Retigabine: from chemical synthesis to clinical application. CNS Drug Rev 2005; 11: 1-20
- Simonato M, Brooks-Kayal AR, Engel J Jr et al. The challenge and promise of anti-epileptic therapy development in animal models. Lancet Neurol 2014; 13: 949-960
- 15. Galanopoulou AS, Mowrey WB. Not all that glitters is gold: A guide to critical appraisal of animal drug trials in epilepsy. Epilepsia Open 2016; 1: 86-101
- Franco V, French JA, Perucca E. Challenges in the clinical development of new antiepileptic drugs. Pharmacol Res 2016; 103: 95-104
- Bialer M, Johannessen SI, Levy RH et al. Progress report on new antiepileptic drugs: A summary of the Ninth Eilat Conference (EILAT IX). Epilepsy Res 2009; 83: 1-43
- Faught E, Holmes GL, Rosnefeld WE et al. Randomized, controlled, doseranging trial of carisbamate for partial-onset seizures. Neurology 2008; 71: 1586-1593
- 19. Sperling MR, Greenspan A, Cramer JA et al. Carisbamate as adjunctive treatment of partial onset seizures in adults in two randomized, placebo-controlled trials. Epilepsia 2010; 51: 333-343
- Roecklein BA, Sacks HJ, Mortko H, Stables J. Fluorofelbamate. Neurottherapeutics 2007; 4: 97-101
- Monaghan EP, Navalta LA, Shum L et al. Initial human experience with ganaoxolone, a neuroactive steroid with antiepileptic activity. Epilepsia 1997; 38: 1026-1031

- 22. Reddy DS, Rogawski MA. Enhanced anticonvulsant activity of ganoxolone after neurosteroid withdrawal in a rat model of catamenial epilepsy. J Pharmacol Exp Ther 2000; 294: 909-915
- 23. Isoherranen N, Yagen B, Bialer M. New CNS-active drugs which are second-generation valproic acid: can they lead to the development of a magic bullet? Curr Opin Neurol 2003; 16: 203-211
- Bialer M, Johannessen SI, Levy RH et al. Progress report of new antiepileptic drugs: A summary of the Thirteenth Eilat Conference on new antiepileptic drugs and devices (EILAT XIII). Epilepsia 2017; 58: 181-221
- 25. Orhan G, Wuttke TV, Nies AT et al. Retigabine/Ezogabine, a KCNQ/K(V)7 channel opener: pharmacological and clinical data. Expert Opin Pharmacother 2012; 13: 1807-1816
- Clark S, Anteil A, Kaufman K. New antiepileptic medication linked to blue discoloration of the skin and eyes. Ther Adv Drug Saf 2015; 6: 15-19
- Ravizza T, Lucas SM, Balosso S et al. Inactivation of caspase-1 in rodent brain: a novel anticonvulsive strategy. Epilepsia 2006; 47: 1160-1168
- 28. Noe FM, Polascheck N, Frigerio F et al. Pharmacological blockade of IL-1β/IL-1 receptor type 1 axis during epileptogenesis provides neuroprotection in two rat models of temporal epilepsy. Neurobiol Dis 2013; 59: 183-193
- Bialer M, Johannessen SI, Levy RH et al. Progress report on new antiepileptic drugs: a summary of the Eleventh Eilat Conference (EILAT XI). Epilepsy Res 2013; 103: 2-30
- 30. Mula M. Emerging drugs for focal epilepsies. Expert Opin Emerg Drugs 2013: 18: 87-95
- 31. Kaminski RM, Rogawski MA, Klitgaard H. The potential of antiseizure drugs and agents that act on novel molecular targets as antiepileptogenic treatments. Neurotherapeutics 2014; 11: 385-400
- Zaccara G, Schmidt D. Do traditional anti-seizure drugs have a future? A review of potential anti-seizure drugs in clinical development. Pharmacol Res 2016: 104: 38-48
- Vezzani A, Rüegg S. Introduction to the 2nd meeting on Immunity and Inflammation in Epilepsy (IIE 2016). Epilepsia 2017; 58(Suppl 3): 7-10
- 34. Bialer M, Johannessen SI, Levy RH et al. Progress report on new antiepileptic drugs: Summary of the Twelfth Eilat Conference (EILAT XII). Epilepsy Res 2015; 111: 85-141
- 35. Golyala A, Kwan P. Drug development for refractory epilepsy: The past 25 years and beyond. Seizure 2017; 44: 147-156
- Krauss G, French J, Kamin M, Ilankumaran P. Seizure freedom with YKP3089 as adjunctive therapy for refractory partial-onset seizures in double-blind placebo-controlled trials. Neurology 2016; 86(Suppl): P2.019
- Guo J, Guo J, Li J et al. Statin treatment reduces the risk of poststroke seizures. Neurology 2015; 85: 701-707
- 38. Palencia G, Martinez-Juraez IE, Calderon A et al. Thalidomide for treatment of refractory epilepsy. Epilepsy Res 2010; 92: 253-257
- Bialer M, Johannessen SI, Levy RH et al. Progress report on new antiepileptic drugs: a summary of the Tenth Eilat Conference (EILAT X). Epilepsy Res 2010; 92: 89-124
- Melvin JJ, Huntley Hardison H. Immunomodulatory treatments in epilepsy. Semin Pediatr Neurol 2014; 21: 232-237
- 41. Devinsky O, Cross JH, Laux L et al. Trial of cannabidiol for drug-resistant seizures in the Dravet syndrome. New Engl J Med 2017; 376: 2011-2020
- 42. Mäkinen J, Rainesalo S, Raitanen J, Peltola J. The effect of newer antiepileptic drugs in combination therapy. Epilepsy Res 2017; 132: 15-20

Korrespondenzadresse: Prof. Dr. med. Stephan Rüegg Abteilung für klinische Neurophysiologie **Neurologische Klinik Universitätsspital Basel** Petersgraben 4 **CH 4031 Basel** Tel. 0041 61 265 47 57 Fax 0041 61 265 56 38 Stephan.Rueegg@usb.ch





## forscht - hilft - informiert

Werden Sie Mitglied der Epilepsie-Liga. Unterstützen Sie Menschen mit Epilepsie.

Adhérez en tant que membre de la Ligue Suisse contre l'Epilepsie. Aidez les personnes atteintes d'épilepsie.

Sostenete le persone affette da epilessia. Associandovi alla Lega contro l'Epilessia.



#### Tag 1

- · Therapeutische Dosis ab Tag 11
- Ohne Aufdosierung<sup>1</sup>

#### Vertrauen

- · Starke Wirksamkeit1
- Gute Verträglichkeit¹
- Wirkmechanismus SV2A<sup>1</sup>

#### Unkompliziert

- · Verschiedene Darreichungsformen!
- Einfache 1:1 Umstellung!
- Geringes Interaktionspotential<sup>1</sup>

Referenzer: 1. BRIVIACT\* Fachinformationen Stand Mai 2016, Detaillierte Informationen siehe www.swissmedicinfo.ch.

ren potenziell gefährlichen Maschinen zu bedienen, bis sie die Auswirkung von Briveracetam auf ihre Fähigkeit, solche Handlungen durchzuführen, konnen. Während der Schwangerschaft darf Brivaracetam nicht angewendet werden, es sie denn, dies ist eindeutig erforderlich. Es ist nicht bekannt, ob Briveracetam in die emenschiehe Muttermöch übergeheit. Unter Brücksichtigung des Nutzens des Azzeleintbleis für die Mutter sollte entschieden werden, ob das Stillen oder die Gabe von Brivaracetam abgebrochen wird. IA: Eine Einnahme von Brivaracetam mit Alkohol wird nicht empfohlen. Es ist keine Dosisanpassung erforderlich, wenn Brivaracetam pro Tag kann nicht ausgeschlossen werden. Es solltun daher nicht-hormonelle Verhütungsmehhoden vervendet werden. UW. Sehr häufig: Schwindel, Somnoleraz. Packungent Filmtabletten: 10 mg. 141; 25 mg. 55°, 50 mg. 56°, 75 mg. 56° und 100 mg. 56°, Klinikpackung 100 mg. 100° übsung zum Einnehmen (10 mg/ml); 300 ml². Injektionsiösung (50 mg/S ml); 5 ml² (10 Durchstechflaschen). Abgabekategorie B. Kassenzulässig (Limitatio: Zusatztherapie bei der Behandlung von fokalen Anfällen mit oder ohne sekundäre Generalisierung bei erwachsenen Epitepsie-Patienten). Stand der Information Mai 2016. Ein Original-Präparat von UCB-Pharma AG, 1630 Bulle, Tel. +41 58 822 31 80. © UCB-Pharma AG, all rights reserved, 2016.



#### **UCB-Pharma AG**

Chemin de Croix Blanche 10; CH-1630 Bulle © 2016 All rights reserved www.ucb.com



Kollektivmitglied der Epilepsie-Liga werden (100 Franken jährlich) Gönner/in der Epilepsie-Liga werden (min. 100 Franken jährlich).

Einzelmitglied der Epilepsie-Liga werden (50 Franken jährlich).

Ich (wir) möchte(n):

## Epilepsie-Informationen neu auf Portugiesisch und Albanisch

Behandeln oder kennen Sie Menschen mit Epilepsie, die oder deren Angehörige Portugiesisch oder Albanisch als Muttersprache haben?

Wir wollen Betroffene und Angehörige in ihrer ersten Sprache zum Thema Epilepsie informieren und haben deshalb zunächst drei Informationsflyer in diese beiden wichtigen Migrationssprachen übersetzt.

Sie können uns helfen, damit unsere Flyer ihre Zielgruppe erreichen: Weisen Sie gezielt auf das neue Angebot hin. Die Flyer sind auf unserer Website www.epi.ch verfügbar und lassen sich mit je 4 A4-Seiten leicht ausdrucken. Wie gewohnt versenden wir sie innerhalb der Schweiz auch auf Bestellung.



Foto: www.photocase.de, Urheberrecht: Rawpixe

100 m	en?*
*	ilensien?*

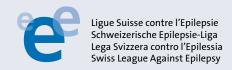
Senden Sie mir bitte:

Anzahl

۵

**ZUTREFFENDES BITTE ANKREUZEN** 

Erste Hilfe bei epileptischen Anfällen*	Was sind epileptische Anfälle und Epilepsien?*	Führerschein und Epilepsie*	Wichtige Merkmale von Anfällen	Häufigste Ursachen von Epilepsien	Medikamentöse Behandlung	Reisen und Epilepsie	Sport und Epilepsie	Arbeit und Epilepsie	Epilepsie im Alter	Häufige Anfallsformen bei Kindern und Jugendlichen	Kinderwunsch und Epilepsie	Frau und Epilepsie	Mann und Epilepsie	Zusammenarbeit mit dem Arzt	Vagusnervstimulation	Ketogene Diäten	Nichtepileptische Anfälle	* Flyer auch auf Portugiesisch und Albanisch verfügbar.	Fachzeitschrift «Epileptologie»	«Epilepsie News»	SOS-Karte	Ratgeber für Legate	Programmheft Veranstaltungen der Epilepsie-Liga	Einzahlungsschein(e) zur Unterstützung der Epilepsie-Liga	
	Ш			Ш	Ш	Ш		Ш	Ш		$\square$										Ш				



## Informations sur l'épilepsie désormais disponibles en portugais et albanais

Soignez-vous ou connaissez-vous des personnes atteintes d'épilepsie dont la langue maternelle est le portugais ou l'albanais ou dont les proches parlent ces langues?

Nous souhaitons renseigner les personnes atteintes d'épilepsie et leurs proches dans leur langue principale sur la maladie et avons pour ce faire traduit dans un premier temps trois dépliants d'information dans ces deux langues importantes.

Vous pouvez nous aider à faire en sorte que nos dépliants parviennent à leur groupe-cible : attirez l'attention sur la nouvelle offre. Les dépliants sont disponibles sur notre site Web www.epi.ch et sont faciles à imprimer sur 4 pages A4 chacun. Nous les envoyons en outre par courrier en Suisse.



Absender/in

Bitte frankieren

Schweizerische Epilepsie-Liga

Seefeldstrasse 84 CH 8008 Zürich

#### **Epilepsie-Liga-Mitteilungen**

#### Forschungsförderungspreis

Förderung der wissenschaftlichen Forschung im Bereich der Epilepsie (vorwiegend Starthilfen) durch die Schweizerische 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 2017

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

Siehe Richtlinien www.epi.ch/forschungsfoerderung

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

#### Vorschau Epileptologie 3 | 2017 Mortality in Epilepsy

Overall Mortality in Epilepsy *Josemir W. Sander | London* 

Sudden Unexpected Death in Epilepsy

Christina Ciumas and Philippe Ryvlin | Lausanne

Somatic Co-Morbidities in Epilepsy

Aikaterini Serkedaki and Jan Novy | Lausanne

Somatic Co-Morbidities in Epilepsy and Mortality Jan Novy | Lausanne

Mortality in Status Epilepticus Aidan Neligan | London

#### **Promotionspreis**

Die Schweizerische 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 Vorstandsmitgliedern 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 elektronisch oder in fünf Exemplaren bis zum **31.12.2018** 

an die Geschäftsstelle der Epilepsie-Liga (Seefeldstrasse 84, 8008 Zürich, info@epi.ch) einzureichen und müssen beinhalten:

die abgeschlossene und beim Dekanat eingereichte Dissertation und die Stellungnahme des Doktorvaters (dabei kann es sich auch um das entsprechende Gutachten für die Dissertation handeln).

#### Laudatio anlässlich der Vergabe des Alfred-Hauptmann-Preises 2017



Die Empfänger des Alfred Hauptmann-Preises 2017, Professor Dr. rer. nat. Carola Haas und PD Dr. med. Gian Marco de Marchis (rechts), mit dem Vorsitzenden der Jury, Dr. med. Günter Krämer (links), (Frau Dr. med. Deborah Pugin konnte nicht nach Wien kommen)

Der Alfred-Hauptmann-Preis ist bekanntermassen nach dem gleichnamigen deutschen Neurologen und Psychiater benannt, der – noch als Assistent während seiner Freiburger Zeit - 1912 mit einer kurzen Veröffentlichung in der Deutschen Medizinischen Wochenschrift auf die antiepileptische Wirkung von Phenobarbital aufmerksam machte und damit ein auch heute weltweit noch häufig eingesetztes Antiepileptikum "entdeckte". Zuvor war zwar schon 1903 durch den Göttinger Neurologen und Psychiater Ludwig Wilhelm Weber auf die antiepileptische Wirkung von Diäthylbarbitursäure oder Barbital (Handelsname Veronal) hingewiesen worden [1], Hauptmann kommt aber unbestritten und weiterhin das Verdienst einer ersten systematischen Anwendung und Auswertung von Barbituraten speziell bei Epilepsiepatienten zu.

Der Preis wird seit 1980 in der Regel alle zwei Jahre vergeben, anfänglich durch das deutsche Epilepsie-Kuratorium. Seit 2009 ist er ein gemeinsamer Preis der Deutschen und Österreichischen Gesellschaften für Epileptologie und der Schweizerischen Epilepsie-Liga, und das Preisgeld in Höhe von inzwischen 10.000 € wird von der Firma UCB Deutschland zur Ver-

fügung gestellt. Ausgezeichnet wird die beste eingereichte wissenschaftliche Arbeit aus dem deutschsprachigen Raum auf dem Gebiet der experimentellen und klinischen Epileptologie aus den beiden letzten, der Verleihung vorangegangen Jahren. Der Preis kann aufgeteilt werden, die bisherigen Preisträger sind in der nachfolgenden Tabelle aufgelistet.

#### Empfänger des (Alfred-)Hauptmann-Preises:

Jahr	Ausgezeichnete Personen
2015	Bernhard Jochen Steinhoff und
	Anne-Sophie Wendling, Kehl-Kork
2013	Yvonne G. Weber, Tübingen
2011	Ingmar Blümcke, Erlangen; Claudia Brandt,
	Hannover
2009	Hans-Jürgen Huppertz, Zürich;
	Jörg Wellmer, Bonn; Anke Maren Staack,
	Kehl-Kork; Dirk-Matthias Altenmüller,
	Freiburg; Horst Urbach, Bonn;
	Judith Kröll-Seger, Zürich
2008	Christoph Hübner, Jena
2006	Ying Wang-Tilz, Christian Tilz,
	Elisabeth Pauli und Hermann Stefan,
2002	Erlangen Christian Bien, Bonn; Ulrich Ebert,
2002	Hannover
2000	Heinz Beck, Bonn; Alois Ebner,
2000	Bethel-Bielefeld und Hennric Jokeit, Zürich
1998	Ortrud Steinlein, Bonn und
	Thomas J. Jentsch, Hamburg;
	Rüdiger Köhling, Anne Lücke und
	Heidrun Straub, Münster
1996	Claus Brühl und Otto W. Witte, Düsseldorf;
	Christoph Helmstaedter, Bonn
1994	Rainer Wolf, Franz Strehle und
	Hinderk M. Emrich, Hannover
1992	Hermann Stefan, Peter Schüler,
	Cornelia Hummel, Klaus Abraham-Fuchs
	und Siegfried Schneider, Erlangen;
1000	Andreas Bayer, München
1990	Andreas Hufnagel, Christian E. Elger,
	Dieter-Karsten Böker, Detlef B. Linke,
1988	Martin Kurthen und Laszlo Solymosi, Bonn Uwe Heinemann, Köln und
1700	Istvan Mody, München;
	Jörg Walden und Otto W. Witte, Münster
1986	Hans-Dieter Oldigs, Kiel
1984	Christian E. Elger und
	Erwin-Josef Speckmann, Münster;
	Dieter Schmidt, Berlin
1982	keine Preisvergabe
1980	Hans-Hasso Frey und
	Wolfgang Löscher, Berlin;
	Helmut Fichsel, Bonn

Das Preisrichterkollegium mit Herrn Professor Dr. Wolfgang Löscher (Hannover), Herrn Professor Dr. Rudolf Korinthenberg (Freiburg), Herrn Professor Dr. Günther Sperk (Innsbruck) und mir verleiht den 2017 zum 18. Mal vergebenen Alfred-Hauptmann-Preis je zur Hälfte an Frau Professor Dr. Carola Haas aus Freiburg sowie an Herrn PD Dr. Gian Marco de Marchis aus Basel und Frau Dr. Deborah Pugin aus Genf.

Frau Professor Dr. Haas wurde 1958 geboren und hat das Biologiestudium in Ulm 1983 mit dem Diplom abgeschlossen. Anschliessend war sie in der Abteilung für Neurochemie des Max-Planck-Instituts (MPI) für Psychiatrie in Martinsried bei München tätig, wo sie 1988 promovierte. 1987 - 1988 war sie Forschungsstipendiatin der Max-Planck-Gesellschaft in der Sektion Neuroanatomie des MPI für Psychiatrie in München, von 1989 bis 1993 hatte sie eine Post-Doctoral Forschungsstelle in der Abteilung für Neuromorphologie des MPI für Psychiatrie inne. 1994 wechselte sie nach Freiburg im Breisgau, bis 2000 zunächst als wissenschaftliche Mitarbeiterin, dann bis 2003 als Hochschulassistentin am Anatomischen Institut I der Universität. 2001 habilitierte sie sich an der Medizinischen Fakultät und hat seit 2004 eine C3-Forschungsprofessur "Grundlagen epileptischer Erkrankungen" mit Leitung der Arbeitsgruppe Experimentelle Epilepsieforschung an der Neurochirurgischen Universitätsklinik bei Professor Josef Zentner inne.

Die Arbeit von Frau Haas wurde im hochrangigen Journal "Cerebral Cortex" publiziert [2]. Sie untersuchte epilepsiechirurgisch entferntes Temporallappengewebe von 19 Patienten mit fokalen kortikalen Dysplasien (FCD Ia, IIa oder III) und von acht Epilepsiepatienten ohne kortikale Dysplasie mit einer umfassenden Transkriptomanalyse inklusive der Verwendung verfeinerter bioinformatischer Methoden zur Erfassung funktionell verbundener Gen-Cluster. Es zeigte sich, dass eine grosse Zahl von Genen betroffen war, deren mRNA entweder herab- oder heraufreguliert war. Diese Befunde liefern einen Katalog von Genen, die möglicherweise an der Pathogenese von FCDs beteiligt sind. Durch die Verwendung von Kontrollpräparaten von Epilepsiepatienten ohne FCD war es möglich, auf einem chronisch epileptischen Geschehen basierende Veränderungen auszuschliessen und vor allem Veränderungen darzustellen, die pathophysiologisch mit der Dysplasie assoziiert sind. Interessanterweise war insbesondere die Expression von Genen reduziert, die an der Ausbildung von Myelin und Myelinscheiden beteiligt sind. Frau Haas und ihre Mitarbeiter gingen nun einen Schritt weiter und zeigten mit Hilfe von in situ-Hybridisierung und Immunhistochemie die Veränderungen auch an den einzelnen Hirnproben. Bei der Studie ist besonders die fundierte Methodik der Probengewinnung für die Transkriptomanalyse hervorzuheben. So wurden die Proben eingehend auf ihre Vergleichbarkeit, wie etwa pathologisches Bild oder kortikale Laminierung untersucht, bevor sie der molekular-biologischen Untersuchung zugeführt wurden. Insgesamt liefert die Arbeit neuartige Erkenntnisse zur Pathophysiologie fokaler kortikaler Dysplasien und stellt eine wichtige Grundlage für weitere neuropathologische Untersuchungen dar.

Die andere Preishälfte teilen sich Herr Privatdozent Dr. med. Gian Marco Gabriele Giorgio de Marchis und Frau Dr. med. Deborah Pugin. Herr de Marchis wurde 1979 im Tessin, dem landschaftlich und klimatisch schönsten Teil der Schweiz, geboren. Von 1994 bis 2004 hat er in Bern Medizin studiert, dabei 2003 zwei Aufenthalte in US-amerikanischen Kliniken eingeschoben, zunächst der Radiologie der University of California in San Francisco 2003 und dann in der Neurologie und Hämatologie des Mount Sinai Hospitals in New York. Von Mitte 2012 bis Ende 2013 war er mit einem Stipendium des Schweizer Nationalfonds an der Mailman School of Public Health der Columbia University in New York tätig. Während dieser Zeit entstand auch die preisgekrönte Arbeit. Seit 2012 ist er Facharzt, 2015 hat er sich in Basel habilitiert. Frau Dr. Deborah Pugin wurde 1973 in Genf geboren und hat dort 1998 ihr Medizinstudium abgeschlossen. Es folgten Facharztweiterbildungen in Neurologie bis 2004 und Intensivmedizin bis 2009. Seitdem ist sie bevorzugt im Bereich der neurologischen Intensivmedizin tätig, seit 2010 mit Unterbrechung durch den Forschungsaufenthalt 2012 - 2013 an der Columbia University in New York an der Universitätsklinik in Genf. Die Forschungsaufenthalte von Herrn de Marchis und Frau Pugin an der New Yorker Columbia-Universität wurden durch unterschiedliche Stipendien ermöglicht, und sie lernten sich erst dort kennen.

In ihrer in der Zeitschrift "Neurology" publizierten Arbeit [3] haben Herr de Marchis und Frau Pugin erstmals die klinische Relevanz eines nonkonvulsiven Status epilepticus (NKSE) bei Patienten mit einer Subarachnoidalblutung (SAB) untersucht. Ausgangspunkt ihrer mittels der an der New Yorker Columbia Universität über viele Jahre dokumentierten standardisierten Datenbank durchgeführten Studie war, dass SAB-Patienten mit einem NKSE eine erschreckend hohe Mortalität von über 90 % innerhalb von 3 Monaten aufweisen. Dennoch war der Wert einer aggressiven antiepileptischen Therapie bisher umstritten. Die Autoren untersuchten daher bei 402 Patienten (70 % Frauen; medianes Alter 58 Jahre) den Zusammenhang zwischen der Verschlechterung kognitiver und funktioneller Parameter mit der "Belastung" durch einen NKSE. Im kontinuierlichen EEG-Monitoring mit einer mittleren Dauer von 96 Stunden waren bei 50 der 402 SAB-Patienten (= 12 %) im EEG ausnahmslos nichtkonvulsive Anfälle dokumentiert worden, davon bei 46 (= 11 %) ein NKSE und bei den verbleibenden acht kürzere Anfälle. Anhand der Follow-up-Daten (für 308 oder 77 % der Patienten) konnten die Autoren mit einer aufwändigen Analyse unter Berücksichtigung zahlreicher potenzieller konfundierender Variablen und Bias-Effekte nachweisen, dass Patienten mit einem NKSE ein signifikant erhöhtes Risiko für eine bleibende Schädigung aufwiesen,

speziell für schwere Behinderungen oder einen letalen Ausgang. Jede Stunde Dauer eines NKSE ging mit einer linearen signifikanten Verschlechterung des Outcomes einher! Auch wenn aufgrund des retrospektiven Studiendesigns (mit Einschluss von Patienten über einen Zeitraum von 17 Jahren) keine aussagekräftige Bewertung einer erfolgten Antiepileptikatherapie möglich war, stellt sie dennoch einen wichtigen Ausgangspunkt für weitere Untersuchungen über den präventiven Wert aggressiver antikonvulsiver oder auch entzündungshemmender Therapien dar. Insbesondere die verwendeten Tests können eine wichtige Grundlage für solche Studien darstellen.

Im Namen des Preisrichterkollegiums sowie der Deutschen und Österreichischen Gesellschaften für Epileptologie und der Schweizerischen Epilepsie-Liga gratuliere ich Frau Professor Haas, Herrn PD de Marchis und Frau Dr. Pugin ganz herzlich zu ihrer Auszeichnung!

#### Günter Krämer

- Krämer G. Erste Barbituratanwendung bei Epilepsie bereits 1903 durch den Göttinger Neurologen und Psychiater Ludwig Wilhelm Weber. Z Epileptol 2017; 30: im Druck
- Donkels C, Pfeifer D, Janz P, Huber S, Nakagawa J, Prinz M, Schulze-Bonhage A, Weyerbrock A, Zentner J, Haas CA. Whole transcriptome screening reveals myelination deficits in dysplastic human temporal neocortex. Cerebral Cortex 2017; 27: 1558-1572
- de Marchis GM, Pugin D, Meyers E, Velasquez A, Suwatcharangkoon S, Park S, Falo MC, Agarwal S, Mayer SA, Schmidt JM, Connolly ES, Claassen J. Seizure burden in subarachnoid hemorrhage associated with functional and cognitive outcome. Neurology 2016; 86: 253-260

#### Laudatio zum Forschungsförderungspreis 2017



Preisverleihung durch Dr. Günter Krämer am 4. Mai 2017 in Wien an Herrn Dr. Charles Quairiaux (Dr. Abbas Khani und Professor Dr. Christoph Michel waren nicht anwesend)

Seit 2004 vergibt die Schweizerische Epilepsie-Liga jährlich einen inzwischen mit 25.000 CHF dotierten Preis zur Förderung der experimentellen oder klinischen Forschung im Bereich der Epileptologie. Damit sollen wissenschaftliche Projekte zur Erforschung von Ursachen und Behandlungen der Epilepsie gefördert werden. In Betracht kommen Projekte, welche in der Schweiz oder während eines Auslandaufenthaltes eines oder einer in der Schweiz tätigen Wissenschaftlers, Wissenschaftlerin oder Klinikers durchgeführt werden.

Die Vergabekriterien sind herausragende wissenschaftliche Qualität, die Gelegenheit zum Erlernen neuartiger Methoden und Techniken, die Etablierung oder Festigung internationaler Zusammenarbeit sowie die Machbarkeit des Projektes. Die bisherigen Preisträger sind in der nachfolgenden Tabelle aufgelistet.

# Empfänger des Forschungsförderungspreises der Schweizerischen Epilepsie-Liga:

Jahr	Preisträger
2016	Jean-Marc Fritschy und Tilo Gschwind, Zürich
2015	Christian Rummel, Bern
2014	Christophe Lamy, Fribourg
2013	Jean-Yves Chatton, Lausanne
	Benjamin Stöcklin, Basel
2012	Bernhard Schmitt, Zürich
2011	Johannes Lemke, Bern
2010	Pierre Lavenex, Fribourg
2009	Jean-Marc Fritschy und Michela Zattoni,
	Zürich
2008	Alexandre Datta, Basel
2007	Anne-Chantal Héritier Barras,
	Mary Kurian und Margitta Seeck, Genf
2006	Svenja Landweer, Basel;
	Andrea Rossetti, Lausanne
2005	Reinhard Ganz und
	Matthias Schmutz, Zürich
2004	Susanne Müller, Zürich / San Francisco

Das Preisrichterkollegium mit Professor Dr. Stephan Rüegg, Dr. Markus Schmutz, Dr. Klaus Meyer und mir (Professor Christoph Michel ist als Mitbewerber in den Ausstand getreten) hat – unterstützt durch ein zusätzlich eingeholtes externes Gutachten – den Forschungsförderungspreis 2017 der Schweizerischen Epilepsie-Liga vergeben an

Dr. Charles **Quairiaux**, Dr. Abbas **Khani** und Professor Dr. Christoph **Michel** aus Genf für ihr Projekt

Decreasing susceptibility of the epileptic networks by suppression of fast ripples in a mouse-model of temporal lobe epilepsy.

Dieses Projekt ist eine wissenschaftlich anspruchsvolle Grundlagenforschung mit bereits erbrachten umfangreichen Vorarbeiten und der Perspektive einer translationalen Medizin, also einer Umsetzung präklinischer Forschung in die klinische Entwicklung und Medizin. Es nutzt das etablierte Maus-Modell der Temporallappenepilepsie nach intrahippokampaler Kainat-Injektion und stützt sich auf die sehr interessante Beobachtung der Genfer Arbeitsgruppe, dass sich nach einer solchen Läsion die epileptogenen Netzwerke in der Grosshirnrinde anscheinend entsprechend der Ausbreitung hochfrequenter Oszillationen im EEG entwickeln, die ihrerseits vom Schlaf-Wachzyklus reguliert werden. Das Ziel des beantragten Projektes ist es, die Bedeutung dieser Oszillationen besser zu verstehen und zu klären, ob sie an der Entstehung von chronisch auftretenden fokalen Anfällen, einem typischen Merkmal der humanen Temporallappenepilepsie, beteiligt sind. Die erste Fragestellung soll mittels EEG untersucht werden um zu bestimmen, in welchem Teil des Schlaf-Wach-Zyklus Hochfrequenz-Oszillationen entstehen, insbesondere ob sie durch Tiefschlaf begünstigt werden. Die zweite Frage soll mit "closed-loop"-tiefer Hirnstimulation angegangen werden. Dabei sollen solche Hochfrequenz-Oszillationen im läsionierten Hippokampus mittels EEG-Ableitungen automatisch von einer Software detektiert werden, welche dann eine elektrische Stimulation im Gehirn zu ihrer Unterdrückung auslöst. Es wird erwartet, dass die Suppression dieser Oszillationen während der Epileptogenese die Ausbreitung pathologischer Vorgänge in der Grosshirnrinde unterdrückt und damit die Entstehung chronischer Anfälle bzw. einer Epilepsie blockiert. Diese wissenschaftlichen Hypothesen sind mit soliden Daten untermauert und das vorgeschlagene Verfahren ist gut nachvollziehbar und durchführbar. Die Versuche können unser Verständnis der Mechanismen der Epileptogenese und der Therapieresistenz bei der Temporallappenepilepsie wesentlich vertiefen.

Charles Quairiaux wurde am 5. Juni 1972 in Brüssel geboren und ist Schweizer Staatsbürger. Auf das Studium der Biologie in Louvain-la-Neuve mit Diplomab-

schluss 1997 folgte ein zweijähriges Diplomstudium in Biotechnologie an der Universität Lüttich (Liège). Seit 1999 ist er in der Schweiz tätig, zunächst bis 2005 als Ph.D.-Student und Lehr-Assistent an der Abteilung für zelluläre Biologie und Morphologie der Fakultät für Biologie und Medizin der Universität Lausanne mit Promotion in Biologie. Seit 2006 ist er Forschungsassistent an der Abteilung für grundlegende Neurowissenschaften bei Professor Christoph Michel in Genf, wo er in den letzten 10 Jahren ein elektrophysiologisches Labor u.a. mit "high-density"-EEG bei wachen Mäusen sowie elektrischen und optogenetischen Stimulationsmethoden aufbaute und inzwischen die experimentelle Tierforschungsgruppe bei Christoph Michel leitet. Er ist bereits (Ko-)Autor von 14 pubmed-gelisteten Publikationen und wurde u.a. bei 2 Jahrestagungen der Swiss Society for Neuroscience mit dem Preis für das beste Poster ausgezeichnet.

Abbas Khani wurde am 20. Dezember 1979 im Iran geboren. Er hat an der Universität von Täbris im Iran Pharmazie studiert und nach dem Diplom drei Jahre in Teheran als wissenschaftlicher Mitarbeiter gearbeitet, bevor er 2009 an der Universität Fribourg seine Doktorarbeit in Neurowissenschaften begann. Seine 2015 abgeschlossene Promotion beschäftigte sich mit dem Gedächtnis und Entscheidungsprozessen in Tiermodellen. Nach der Promotion begann er als Postdoc an der Universität Genf in der Gruppe von Prof. Christoph Michel unter der Leitung von Dr. Quairiaux. Er ist bereits (Ko-) Autor von 20 wissenschaftlichen Publikationen.

Christoph Michel wurde am 27. August 1959 in Reitnau im Aargau geboren und hat an der ETH Zürich Biologie studiert sowie dort 1988 promoviert. Nach einem Postdoc-Auftenthalt an der New York University war er wissenschaftlicher Mitarbeiter an der Neurologischen Klinik des Universitätsspitals Zürich. 1994 wechselte er an die Universität Genf, wo er an der Neurologischen Klinik ein Forschungslabor für funktionelle EEG-Bildgebung aufbaute. Nach der Habilitation 1998 wurde er zunächst Associate Professor und ist seit 2012 ordentlicher Professor am Departement für Neurowissenschaften der Universität Genf. Er ist zudem Direktor des EEG-cores des Zentrums für Biomedizinische Bildgebung Lausanne und Genf. Von 2013 - 2015 war er Präsident der Schweizer Neurowissenschaftlichen Gesellschaft und von 2009 - 2015 Vorstandsmitglied der Schweizerischen Epilepsie-Liga. Er ist (Ko-)Autor von über 300 Publikationen und Buchkapiteln und Editorin-Chief der Fachzeitschrift "Brain Topography".

Im Namen des Preisrichterkollegiums und der Schweizerischen Epilepsie-Liga gratuliere ich Charles Quairiaux, Abbas Khani und Christoph Michel ganz herzlich zu der Auszeichnung!

Günter Krämer

# Laudatio zur Vergabe der Tissot-Medaille 2017 an Prof. Paul-André Despland



Professor Paul-André Despland mit der Tissot-Medaille der Schweizerischen Epilepsie-Liga, welche ihm am 4. Mai 2017 in Wien von Herrn Professor Stephan Rüegg überreicht wurde.

"Liebe Kolleginnen und Kollegen Lieber Professor Despland Lieber Paul-André

Es ist mir eine grosse Freude und Ehre, Dir, meinem guten Kollegen und Freund, im Namen der Schweizerischen Epilepsie-Liga heute Abend die Tissot-Medaille zu überreichen.

Die Schweizerische Epilepsie-Liga verleiht diesen Ehrenpreis alle 2 Jahre für das Lebenswerk herausragender Schweizer Epilepsie-Fachleute.

Der Preis trägt den Namen von Samuel Auguste David Tissot, der von 1728 – 1797 lebte und zu seiner Zeit auch "le prince des médecins" genannt wurde. 1771 veröffentlichte er das damals bahnbrechende, erste eigentliche Lehrbuch zur Epilepsie ("traité sur l'épilepsie"), das enorme Verbreitung in Europa fand. Unter anderem geht die Unterscheidung in "idiopathische" und "sympathische" (heute würden wir sagen: "symptomatische") Epilepsien auf ihn zurück.

Nie fiel es leichter, zwischen dem Namensgeber der Medaille und dem heutigen Preisträger eine Brücke zu bauen, stammen doch beide aus derselben Region, dem Kanton Waadt, Auguste Samuel Tissot in Grancy, und Paul-André Despland am 17. März 1942 in Lausanne, der Hauptstadt des Kantons Waadt.

Prof. Paul-André Despland besuchte die Schulen in Lausanne und studierte an der dortigen Universität, wo er 1969 das Arztdiplom erhielt sowie auch 1973 mit einer Arbeit zu den klinischen, radiologischen und neurophysiologischen Resultaten operierter lumbaler Diskushernien promovierte.

Nach der Ausbildung zum Neurologen war er in den Jahren 1977 und 1978 Postdoctoral Research Fellow UCSD in La Jolla bei Prof. Bickford im Bereich Neurosciences, und bei Prof. Galambos am Speech, Hearing, and Neurosensory Center im Kinderspital UCSD sowie später wiederum in den Neurosicences bei Prof. Starr in LICLA.

Er kehrte 1978 als leitender Arzt des EEG-EMG's und des neurophysiologischen Abklärungszentrums ans Universitätsspital (CHUV) Lausanne zurück, unternahm aber 1981 ein weiteres Research Fellowship bei Prof. Celesia in Chicago.

1983 habilitierte er, 1986 wurde er bereits ausserordentlicher Professor und seit 2001 war er ordentlicher Professor.

Ab 1985 war er Chefarzt der gesamten Neurophysiologie und bei der Wahl von Prof. Bogousslavsky 1998 zum Chefarzt der Neurologischen Klinik wurde er Chefarzt-Stellvertreter und übernahm alle administrativen und logistischen Verpflichtungen der Klinik, sowie nach dem Ausscheiden von Prof. Bogousslavsky war er in den Jahren 2006 und 2007 bis zu seiner Emeritierung Chefarzt der Klinik für Neurologie.

Langjährig war Prof. Despland auch für die Schweizer Liga gegen Epilepsie (heute: Schweizerische Epilepsie-Liga) im Vorstand tätig. Als Präsident stand er ihr von 1997 - 2001 vor.

## Prof. Despland war ein innovativer Gründergeist und schuf:

- im Oktober 1971 die erste EEG-Abteilung für Frühund Neugeborene
- im März 1972 eine Doppler-US-Untersuchungseinheit zusammen mit Kollegen in Tours
- 1981 gründete er eine Abteilung zur Untersuchung des Schlafes hinsichtlich Schlaf-Apnoen und nächtlichen Epilepsien
- 1997 schlossen sich die prächirurgischen Abklärungseinheiten Genf und Lausanne zusammen
- 1998 etablierte er eine Abteilung zur neurophysiologischen Kognitions-Abklärung zusammen mit den Universitäten Brüssel und Leuven

In wissenschaftlichen Publikationen besass er oftmals eine Vorreiterrolle. So schrieb er bereits 1994 einen warnenden Artikel über die Folgen von Valproat auf den Fetus, lange bevor jetzt diese Tatsache auch von den Regulationsbehörden und – zumindest in Frankreich und der Schweiz – den Medien erfasst worden sind. Gegenüber neuen Medikamenten zeigte er sich immer sehr neugierig und offen. So führte er eine grosse internationale Studie zu Vigabatrin durch, nahm an der Lamotrigin-Studie zu den myoklonischen Epilepsien teil, organisierte eine multizentrische Keppra-Studie in der Schweiz und nahm an der Lacosamid-Zulassungsstudie teil.

Unzählige Studentinnen und Studenten, Ärztinnen und Ärzte wurden von Prof. Despland ausgebildet und gefördert und nicht wenige nehmen bedeutende Positionen in der Epilepsiewelt ein.

Ganz besonders lagen und liegen auch heute noch Prof. Despland die einzelnen Patientinnen und Patienten, junge und alte, zu früh geborene und hochbetagte tagtäglich am Herzen. Für sie schlagen sein ganzes Herzblut und seine Neugierde, jeden Tag die richtige Diagnose zu stellen, die beste Therapie zu finden und den PatientInnen zu helfen, ein möglichst durch die Epilepsie unbeeinträchtigtes Leben führen zu können.

Zum Schluss ist es mir ein Anliegen, ein paar Worte in der so poetischen und eleganten Muttersprache des Geehrten zu sagen sowie mit einem kurzen Abschnitt aus einem Gedicht von François Fabié abschliessen zu dürfen:

Cher Paul-André,

C'est un grand honneur et un plaisir extraordinaire de te remettre la Médaille Tissot en reconnaissance de ton œuvre immense dans le domaine de l'épilepsie, de tes soins et de ton engagement continu en faveur de tes patients et de leurs proches, de ton enseignement à des milliers d'étudiants et de médecins tout au long de ta vie, de tes contributions innombrables à l'avancement de l'épileptologie, et surtout de ton travail au service de la Ligue Suisse contre l'Epilepsie.

Mille fois merci!

De tout cœur, la Ligue Suisse contre l'Epilepsie et moi te félicitons pour la Médaille Tissot et te souhaitons aujourd'hui une merveilleuse soirée de fête avec ta charmante épouse. Nous te présentons nos meilleurs vœux de santé, bonheur et satisfaction pour l'avenir.

J'aimerais conclure par un extrait d'un poème de François Fabié :

#### savoir vieillir

François Fabié (1846-1928)

Vieillir, se l'avouer à soi-même et le dire, Tout haut, non pas pour voir protester les amis, Mais pour y conformer ses goûts et s'interdire Ce que la veille encore on se croyait permis.

Avec sincérité, dès que l'aube se lève, Se bien persuader qu'on est plus vieux d'un jour. À chaque cheveu blanc se séparer d'un rêve Et lui dire tout bas un adieu sans retour. Aux appétits grossiers, imposer d'âpres jeûnes, Et nourrir son esprit d'un solide savoir ; Devenir bon, devenir doux, aimer les jeunes Comme on aima les fleurs, comme on aima l'espoir.

Et enfin, un vœu de Gérard de Nerval :

#### Le Temps

Gérard de Nerval Le Temps ne surprend pas le sage ; Mais du Temps le sage se rit, Car lui seul en connaît l'usage ; Des plaisirs que Dieu nous offrit, Il sait embellir l'existence ; Il sait sourire à l'espérance, Quand l'espérance lui sourit."

Stephan Rüegg

#### Laudatio anlässlich der Vergabe des Sibylle-Ried-Preises 2017 an Herrn Dr. med. Bernd Huber



Der Empfänger des Sibylle Ried-Preises 2017, Dr med. Bernd Huber (Mitte), mit dem Vorsitzenden der Jury, Dr. med. Günter Krämer (links), und dem Vorstand der Stiftung Michael, Dr. jur. Heinz Bühler (rechts)

Der seit 2001 ein Jahr nach dem allzu frühen Tod von Frau Ried im 44. Lebensjahr hiermit zum neunten Mal vergebene Preis ist mit 2.500 Euro dotiert, darüber hinaus erhalten die ausgezeichneten Personen eine Urkunde. Das Preisgeld wird durch Zinserträge der Sibylle-Ried-Zustiftung bei der Stiftung Michael generiert, was aktuell aufgrund des niedrigen Zinsniveaus einer Ergänzung bedarf. Zu dem Stiftungsvermögen haben neben verschiedenen Pharmafirmen der frühere Blackwell Wissenschafts-Verlag (der "Haus"-Verlag von Sibylle Ried), die Familie Ried und andere Privatpersonen sowie die Stiftung Michael beigetragen. Der Preis wird alle zwei Jahre anlässlich der gemeinsamen Jahrestagungen der Deutschen und Österreichischen Gesellschaften für Epileptologie und Schweizerischen Epilepsie-Liga vergeben und richtet sich an alle Berufsgruppen und alle Formen von Publikationen, dokumentierten Aktivitäten und Methoden im deutschsprachigen Raum, deren Ziel eine Verbesserung der Betreuung von Menschen mit Epilepsie und ihrer Lebensbedingungen ist. Die bisherigen Preisträger und Projekte sind in der nachfolgenden Tabelle aufgelistet:

#### Bisherige Empfänger des Sibylle-Ried-Preises:

Jahr	Ausgezeichnete Personen bzw. Projekte
2015	Marion Witt und Hans König für das Theaterstück "Steile Welle".
	Ein Solotheaterstück über Fallsucht und Sehnsucht mit Schauspiel, Objektspiel
2013	und Musik. Kristin Fahrtmann für den eingetragenen Verein Youth on the Move Germany e.V.
	(DVD-Video "Es gibt nur ein Ich und im Ich verweilt meine Seele")
2011	Gerd Heinen und Silke Kirschning, Berlin
	("Bei Tim wird alles anders"; verschiedene Medien) sowie
	Mechthild Katzorke und Volker Schöwerling,
	Berlin ("Epilepsie leben – Epilepsie verstehen" und andere Videoproduktionen)
2009	Susanne Rudolph und ihr Autorenteam, Ulm
	(Buch "Ein beinahe fast normales Leben.
	Junge Menschen mit Epilepsie erzählen aus ihrem Alltag mit Epilepsie")
2007	Susanne Rinnert und Projektteam (famoses – Modulares Schulungsprogramm Epilepsie
	für Familien)
2005	Hansjörg und Hans-Martin Schneble
	(Deutsches Epilepsiemuseum Kork), Kehl-Kork
2003	Selbsthilfezeitschrift "einfälle", Berlin
2001	Margarete Pfäfflin und Theodor W. May,
	Bethel-Bielefeld (Evaluation des Modularen
	Schulungsprogramms für Menschen mit
	Epilepsie [MOSES])

Im Namen der weiteren Mitglieder des Preisrichterkollegiums, Frau Ingrid Coban aus Bielefeld und Herrn Dr. phil. Gerd Heinen aus Berlin, sowie in beratender Funktion Herrn Dr. med. Matthias Ried, dem Bruder der Namensgeberin des Preises, und der durch Herrn Dr. jur. Heinz Bühler vertretenen Stiftung Michael, freue ich mich sehr, Ihnen Herrn Dr. med. Bernd Huber als Empfänger des Sibylle Ried Preises 2017 vorstellen zu dürfen.

Herr Dr. Huber wurde 1955 geboren. Nach dem Medizinstudium in Erlangen und Berlin bis 1985 folgte die Facharztweiterbildung in Bielefeld für Neurologie bis 1992 und für Psychiatrie bis 1993. Seit diesem Jahr ist er Oberarzt im Stiftungsbereich Behindertenhilfe der von Bodelschwinghschen Stiftungen Bethel in Bielefeld. Er ist (Ko-)Autor zahlreicher Artikel in nationalen und internationalen Zeitschriften und hat sich u.a. intensiv mit der Wirksamkeit und Verträglichkeit von neuen Antiepileptika bei erwachsenen Menschen mit intellektueller Behinderung und Epilepsie beschäftigt. So hat er auch bei den 2009 veröffentlichten internationalen Konsensus-Richtlinien zur Behandlung dieser oft vernachlässigten Patientengruppe mitgearbeitet.

Ein weiterer Schwerpunkt seiner Arbeit ist seit vielen Jahren das Programm PEPE, ausführlich Psycho Edukatives Programm Epilepsie für Menschen mit Lern- oder geistigen, gegebenenfalls auch zusätzlichen körperlichen Behinderungen. Es richtet sich insbesondere an alle Menschen mit Epilepsie, die im Vergleich zur Durchschnittsbevölkerung eine verminderte Fähigkeit haben, Informationen aufzunehmen, zu verstehen und zu behalten. Zielsetzungen von PEPE sind unter anderem eine Unterstützung von grösstmöglicher Selbst- und Eigenständigkeit, Förderung eines Selbstverständnisses als eigenverantwortlicher Partner bei der Behandlung sowie eine Förderung von krankheitsgerechtem und gesundheitsförderndem Verhalten inklusive des erforderlichen Basiswissens und der entsprechenden Kompetenz.

Die Entwicklung des Konzepts und der 2000 veröffentlichten ersten deutschen Fassung von PEPE erfolgte unter fachlicher Leitung von Herrn Huber und wurde seinerzeit durch eine grosszügige Unterstützung der Firma GlaxoSmithKline ermöglicht. Die künstlerische Leitung und didaktisch-methodische Beratung erfolgte durch Herrn Professor Kurt Johnen von der Fachhochschule Bielefeld, die künstlerische Gestaltung lag für das Grafik-Design bei Frau Dagmar Dunkelau und Herrn Roald Gramlich, für die Filmrealisation bei den Herren Frank Spreen-Ledebur und Kai Kather, Letzterer war auch für die Animation und Powerpoint-Präsentation zuständig. An der Aktualisierung und Überarbeitung 2016 waren Frau Andrea Diekötter, Herr Dr. Michael Endermann, Herr Jens Reichel, Frau Hedwig Sudbrock und Herr Jan Verwold beteiligt.

PEPE wurde seit dem Jahr 2000 mit bislang über 150 Kursen an deutschsprachigen Epilepsie-Zentren und Epilepsie-Beratungsstellen, in geringerem Masse auch an anderen Einrichtungen für Menschen mit leichten bis mittelgradigen kognitiven Einschränkungen eingesetzt. In den Jahren 2003 bis 2005 wurde zusammen mit der britischen National Society for Epilepsy eine englische Version erarbeitet.

Ziel des Programms ist – vergleichbar mit den von Sibylle Ried gestalteten bzw. angeregten MOSES- und famoses-Schulungsprogrammen – die Vermittlung von Wissen und der Informations- und Erfahrungsaustausch untereinander mit dem Ziel eines besseren Krankheitsmanagements und vermehrter Selbstständigkeit. Im Vergleich zu MOSES und famoses mussten Methoden und Inhalte der insgesamt 8 Kursstunden bei PEPE an die spezielle, oftmals geradezu im Schatten stehende und dazu noch schwierige Zielgruppe angepasst werden. Komplizierte Inhalte werden auf das Wesentliche reduziert und methodisch so vermittelt, dass sie die Zielgruppe im Sinne einer Einbeziehung wirklich interessieren und somit auch erreichen. Die Struktur des Programms ist schlüssig, die Didaktik kreativ und von hoher Empathie für die Zielgruppe geprägt. Überall werden die Teilnehmenden als Partner angesprochen und mit ihren Problemen erst genommen. Die Sprache ist verständlich, geschlechtssensibel und gut auf die Zielgruppe abgestimmt, Wiederholungen stützen und vertiefen den Aufbau nützlichen Wissens.

Ausgezeichnet wird neben dem hohen fachlichen Niveau auch das persönliche Engagement, das die Erstellung, fortwährende Überarbeitung und Verbreitung eines solchen Programms erfordert. Es ist für die Macherinnen und Macher sicher eine erfüllende Lebensaufgabe auf der einen Seite. Das spiegelt sich in dem Programm wieder. Andererseits wird mit einer solchen Aufgabe auch viel Verantwortung übernommen, die getragen werden muss. Sich eine solche Aufgabe aufzuladen ist aller Ehren wert.

Insgesamt ist PEPE unseres Erachtens ein herausragender Meilenstein für gelingende Inklusion und enthält auch viele emanzipatorische Elemente. Es ist ein Mut machendes Projekt gegen Vorurteile und ein konkretes, gesundheitsförderndes Unterstützungsangebot für eine oftmals vernachlässigte Zielgruppe. Mit ausschlaggebend für unsere – nach ausführlicher Diskussion im Elternhaus von Sibylle Ried in Frankfurt am Main – einstimmige Entscheidung war auch die grosse Nähe des Projektes zu den Zielen und Interessen von Sibylle Ried, an deren Arbeit mit dieser Preisverleihung ja erinnert wird.

Herzlichen Glückwunsch, lieber Herr Huber!

Günter Krämer

auch im Namen von Ingrid Coban und Gerd Heinen als Mitglieder des Preisrichterkollegiums, Matthias Ried als Vertreter der Familie Ried und beratendes Mitglied sowie Heinz Bühler als Vertreter des Stiftungsrates der Stiftung Michael

#### Panégyrique à l'occasion de la remise du Prix Alfred Hauptmann 2017



Les lauréats du Prix Alfred Hauptmann 2017, la Professeure Dr rer. nat. Carola Haas et le privat-docent Dr méd. Gian Marco de Marchis (à droite) avec le président du jury, Dr méd. Günter Krämer (à gauche) (le Dr méd. Deborah Pugin n'avait pas pu faire le déplacement à Vienne)

Comme on le sait, le Prix Alfred Hauptmann doit son nom au neurologue et psychiatre allemand éponyme qui, en 1912, alors qu'il était encore médecin assistant à Fribourg, avait attiré l'attention sur l'effet antiépileptique du phénobarbital dans un bref article paru dans le magazine médical « Deutsche Medizinische Wochenschrift » et ainsi « découvert » l'antiépileptique aujourd'hui encore fréquemment utilisé dans le monde. Si, avant cela, le neurologue et psychiatre Ludwig Wilhelm Weber, de Göttingen, avait déjà évoqué l'effet antiépileptique de l'acide diéthylbarbiturique, ou barbital (nom commercial : Véronal) [1] en 1903, c'est à Hauptmann que revient sans conteste le mérite de la première application systématique et de l'évaluation des barbituriques chez les patients épileptiques en particulier.

Le prix est décerné depuis 1980, généralement tous les deux ans, initialement par l'organisme allemand « Epilepsie-Kuratorium e.V ». Depuis 2009, il est parrainé conjointement par les Sociétés allemande et autrichienne d'Epileptologie et par la Ligue Suisse contre l'Epilepsie; les 10 000 euros dont il est désormais doté proviennent de la société UCB, Allemagne. Il récompense le meilleur travail scientifique de l'espace ger-

manophone dans le domaine de l'épileptologie expérimentale et clinique publié au cours des deux dernières années précédant sa remise. Le prix peut être partagé. Le tableau ci-après liste les lauréats précédents.

#### Récipiendaires du Prix (Alfred) Hauptmann:

Année	Lauréats
2015	Bernhard Jochen Steinhoff et Anne-Sophie Wendling, Kehl-Kork
2013	Yvonne G. Weber, Tübingen
2011	Ingmar Blümcke, Erlangen ; Claudia Brandt, Hanovre
2009	Hans-Jürgen Huppertz, Zurich; Jörg Wellmer, Bonn; Anke Maren Staack, Kehl-Kork; Dirk-Matthias Altenmüller, Fribourg; Horst Urbach, Bonn; Judith Kröll-Seger, Zurich
2008	Christoph Hübner, Iéna
2006	Ying Wang-Tilz, Christian Tilz, Elisabeth Pauli et Hermann Stefan, Erlangen
2002	Christian Bien, Bonn ; Ulrich Ebert, Hanovre
2000	Heinz Beck, Bonn ; Alois Ebner, Bethel-Bielefeld et Hennric Jokeit, Zurich
1998	Ortrud Steinlein, Bonn et Thomas J. Jentsch, Hambourg ; Rüdiger Köhling, Anne Lücke et Heidrun Straub, Münster
1996	Claus Brühl et Otto W. Witte, Düsseldorf ; Christoph Helmstaedter, Bonn
1994	Rainer Wolf, Franz Strehle et Hinderk M. Emrich, Hanovre
1992	Hermann Stefan, Peter Schüler, Cornelia Hummel, Klaus Abraham-Fuchs et Siegfried Schneider, Erlangen; Andreas Bayer, Munich
1990	Andreas Hufnagel, Christian E. Elger, Dieter-Karsten Böker, Detlef B. Linke, Martin Kurthen et Laszlo Solymosi, Bonn
1988	Uwe Heinemann, Cologne et Istvan Mody, Munich ; Jörg Walden et Otto W. Witte, Münster
1986 1984	Hans-Dieter Oldigs, Kiel Christian E. Elger et Erwin-Josef Speckmann, Münster ; Dieter Schmidt, Berlin
1982 1980	Pas de remise de prix Hans-Hasso Frey et Wolfgang Löscher, Berlin ; Helmut Fichsel, Bonn

Le jury, composé des Professeurs Dr Wolfgang Löscher (Hanovre), Dr Rudolf Korinthenberg (Fribourg), Dr Günther Sperk (Innsbruck) et de moi-même, décerne le 18e Prix Alfred Hauptmann 2017 pour moitié à la Professeure Dr Carola Haas de Fribourg, et pour moitié au privat-docent Dr Gian Marco de Marchis, de Bâle, et au Dr Deborah Pugin, de Genève.

La Professeure Dr Haas est née en 1958. Après avoir obtenu son diplôme de biologie à Ulm en 1983, elle intègre le département de neurochimie de l'Institut Max-Planck de psychiatrie à Martinsried, près de Munich, où elle obtient son doctorat en 1988. En 1987 - 1988, elle est chercheuse-boursière de la Société Max-Planck au sein de la section de neuroanatomie de l'Institut Max-Planck de psychiatrie à Munich puis occupe, de 1989 à 1993, un poste de recherche post-doctorat dans le département de neuromorphologie de l'Institut Max-Planck de psychiatrie. En 1994, elle poursuit sa carrière à Fribourg-en-Brisgau, tout d'abord en tant que collaboratrice scientifique jusqu'en 2000, puis en tant qu'assistante d'université à l'Institut d'anatomie I jusqu'en 2003. En 2001, elle obtient son habilitation à la faculté de médecine et occupe depuis 2004 une chaire de recherche de niveau C3 intitulée « Fondements des affections épileptiques » dans le cadre de laquelle elle dirige le groupe de travail Recherche expérimentale sur l'épilepsie à la clinique universitaire de neurochirurgie, auprès du Professeur Josef Zentner.

Les travaux de Madame Haas ont été publiés dans la prestigieuse revue « Cerebral Cortex » [2]. Elle a étudié les tissus de lobe temporal prélevés par chirurgie épileptique chez 19 patients atteints de dysplasies corticales focales (DCF de type Ia, IIa ou III) et chez huit patients épileptiques sans dysplasie corticale avec une vaste analyse du transcriptome incluant l'utilisation de méthodes bio-informatiques de pointe pour détecter le clustering fonctionnel de gènes. Il s'est avéré qu'un grand nombre de gènes dont l'ARNm était régulé soit à la hausse, soit à la baisse était concerné. Ces résultats fournissent un catalogue de gènes éventuellement impliqués dans la pathogenèse des DCF. L'utilisation de préparations témoins issues de patients sans DCF a permis d'exclure des altérations reposant sur un événement épileptique chronique, et surtout de représenter des altérations associées à la dysplasie sur le plan physiopathologique. Il est intéressant de noter que c'est en particulier l'expression de gènes impliqués dans la formation de la myéline et de la gaine de myéline qui était réduite. Madame Haas et ses collaborateurs ont à présent fait un nouveau pas en avant et ont également démontré les altérations sur les différents échantillons cérébraux à l'aide d'hybridation in situ et d'examens immunohistochimiques. Dans cette étude, il faut souligner en particulier la solide méthodologie utilisée pour obtenir les échantillons destinés à l'analyse transcriptomique. Les chercheurs ont ainsi analysé minutieusement la comparabilité des échantillons, notamment le tableau pathologique ou la lamination corticale, avant

de les soumettre à l'examen biologique moléculaire. Dans l'ensemble, ces travaux fournissent de nouvelles connaissances sur la physiopathologie des dysplasies corticales focales et représentent une base importante pour les analyses neuropathologiques ultérieures.

L'autre moitié du prix est attribuée conjointement au privat-docent Dr méd. Gian Marco Gabriele Giorgio de Marchis et au Dr méd. Deborah Pugin. Monsieur de Marchis est né en 1979 au Tessin, la plus belle région de Suisse sur le plan du climat et des paysages. Il suit ses études de médecine de 1994 à 2004 à Berne et, parallèlement, travaille à deux reprises dans des cliniques américaines en 2003, tout d'abord au service de radiologie de l'University of California à San Francisco, puis dans le service de neurologie et hématologie du Mount Sinai Hospital à New York. De mi-2012 à fin 2013, il intègre la Mailman School of Public Health de la Columbia University à New York à la faveur d'une bourse du Fonds national suisse. C'est d'ailleurs pendant cette période que les travaux ici récompensés ont vu le jour. Médecin spécialiste depuis 2012, il a obtenu son habilitation à Bâle en 2015. Madame Deborah Pugin est née en 1973 à Genève où elle termine ses études de médecine en 1998. Elle se spécialise par la suite en neurologie jusqu'en 2004 et en soins intensifs jusqu'en 2009. Elle travaille ensuite essentiellement dans le domaine des soins intensifs neurologiques, depuis 2010 aux Hôpitaux Universitaires de Genève, avec une interruption en 2012 - 2013 pour son séjour de recherche à la Columbia University à New York. Les séjours de recherche de Monsieur de Marchis et de Madame Pugin à la Columbia University de New York ont été financés par différentes bourses et ont permis aux deux chercheurs de se rencontrer.

Dans leurs travaux publiés dans la revue « Neurology » [3], Monsieur de Marchis et Madame Pugin ont analysé pour la première fois la pertinence clinique d'un état de mal épileptique non convulsif (EMNC) chez des patients présentant une hémorragie sous-arachnoïdienne (HSA). Le point de départ de leur étude réalisée au moyen de la base de données standardisée documentée sur de nombreuses années à l'université newyorkaise de Columbia était que les patients souffrant d'une HSA associée à un EMNC présentent une mortalité effroyablement élevée de plus de 90 % en l'espace de 3 mois. Malgré tout, le bénéfice d'un traitement antiépileptique agressif était jusque-là contesté. Les auteurs ont donc étudié chez 402 patients (70 % de femmes ; âge médian : 58 ans) le lien entre l'aggravation des paramètres cognitifs et fonctionnels et la « contrainte » induite par un EMNC. Le monitoring EEG en continu d'une durée moyenne de 96 heures a enregistré chez 50 des 402 patients HSA (= 12 %) des crises exclusivement non convulsives à l'EEG, avec un EMNC chez 46 d'entre eux (= 11 %) et des crises plus courtes chez les 8 restants. Sur la base des données de suivi (pour 308 ou 77 % des patients), les auteurs ont pu démontrer, à l'aide d'une analyse complexe prenant en compte de nombreux

biais et variables confondantes potentiels, que les patients souffrant d'un EMNC présentaient un risque significativement élevé de lésion permanente, en particulier de handicaps lourds ou d'issue fatale. Chaque heure supplémentaire dans la durée d'un EMNC s'accompagnait d'une aggravation linéaire significative du résultat! Même si, en raison du déroulement rétrospectif de l'étude (avec inclusion de patients sur une période de 17 ans), aucune évaluation fiable d'un traitement antiépileptique réalisé n'était possible, cette étude représente tout de même un point de départ intéressant pour d'autres analyses sur la valeur préventive de traitements anticonvulsifs ou également anti-inflammatoires agressifs. Les tests utilisés peuvent en particulier représenter une base importante pour de telles études.

Au nom du jury, des Sociétés allemande et autrichienne d'Epileptologie et de la Ligue Suisse contre l'Epilepsie, je félicite très chaleureusement Madame Haas, Monsieur de Marchis et Madame Pugin pour cette distinction!

#### Günter Krämer

- Krämer G. Erste Barbituratanwendung bei Epilepsie bereits 1903 durch den Göttinger Neurologen und Psychiater Ludwig Wilhelm Weber. Z Epileptol 2017; 30: en cours d'impression
- Donkels C, Pfeifer D, Janz P, Huber S, Nakagawa J, Prinz M, Schulze-Bonhage A, Weyerbrock A, Zentner J, Haas CA. Whole transcriptome screening reveals myelination deficits in dysplastic human temporal neocortex. Cerebral Cortex 2017; 27: 1558-1572
- de Marchis GM, Pugin D, Meyers E, Velasquez A, Suwatcharangkoon S, Park S, Falo MC, Agarwal S, Mayer SA, Schmidt JM, Connolly ES, Claassen J. Seizure burden in subarachnoid hemorrhage associated with functional and cognitive outcome. Neurology 2016; 86: 253-260

## Panégyrique pour le Prix d'encouragement de la recherche 2017



Remise du prix au Dr Charles Quairiaux (le Dr Abbas Khani et le Professeur Dr Christoph Michel n'étaient pas présents) par le Dr Günter Krämer, le 4 mai 2017 à Vienne

La Ligue Suisse contre l'Epilepsie décerne chaque année depuis 2004 un prix doté désormais de 25 000 CHF afin de promouvoir la recherche expérimentale ou clinique dans le domaine de l'épileptologie. Ce prix est destiné à soutenir des projets scientifiques sur l'étude des causes et des traitements de l'épilepsie. Les projets éligibles sont ceux réalisés en Suisse ou menés pendant un séjour à l'étranger par des scientifiques ou cliniciens exerçant en Suisse. Les critères d'attribution sont la qualité scientifique exceptionnelle, la possibilité d'apprendre de nouvelles méthodes et techniques, l'établissement ou le renforcement d'une collaboration internationale ainsi que la faisabilité du projet. Le tableau ci-après liste les lauréats précédents.

#### Récipiendaires du Prix d'encouragement de la recherche de la Ligue Suisse contre l'Epilepsie

Année	Lauréats
2016	Jean-Marc Fritschy et Tilo Gschwind, Zurich
2015	Christian Rummel, Berne
2014	Christophe Lamy, Fribourg
2013	Jean-Yves Chatton, Lausanne
	Benjamin Stöcklin, Bâle
2012	Bernhard Schmitt, Zurich
2011	Johannes Lemke, Berne
2010	Pierre Lavenex, Fribourg
2009	Jean-Marc Fritschy et
	Michela Zattoni, Zurich
2008	Alexandre Datta, Bâle
2007	Anne-Chantal Héritier Barras,
	Mary Kurian et Margitta Seeck,
	Genève
2006	Svenja Landweer, Bâle ;
	Andrea Rossetti, Lausanne
2005	Reinhard Ganz et
	Matthias Schmutz, Zurich
2004	Susanne Müller, Zurich /
	San Francisco

Le jury, constitué du Professeur Dr Stephan Rüegg, du Dr Markus Schmutz, du Dr Klaus Meyer et de moi-même (le Professeur Christoph Michel s'est retiré, étant lui-même candidat) a, avec le soutien d'une expertise extérieure sollicitée, décerné le Prix d'encouragement de la recherche 2017 de la Ligue Suisse contre l'Epilepsie à

#### Dr Charles **Quairiaux**, Dr Abbas **Khani** et Professeur Dr Christoph **Michel**, de Genève pour leur projet

#### Decreasing susceptibility of the epileptic networks by suppression of fast ripples in a mouse-model of temporal lobe epilepsy.

Ce projet est une recherche fondamentale exigeante sur le plan scientifique avec de larges travaux préalables déjà accomplis et la perspective d'une médecine translationnelle, c'est-à-dire d'une mise en œuvre de la recherche préclinique dans le développement clinique et la médecine. Il utilise le modèle établi de la souris dans l'épilepsie du lobe temporal après injection intrahippocampique d'acide kaïnique et s'appuie sur l'observation très intéressante du groupe de travail genevois indiquant qu'après une telle lésion, les réseaux épileptogènes dans le cortex cérébral se développent vraisemblablement selon la propagation d'oscillations à haute fréquence à l'EEG qui sont quant à elle régulées par le cycle circadien. L'objectif du projet déposé est de mieux comprendre l'importance de ces oscillations et de clarifier si elles sont impliquées dans l'apparition de crises focales de survenue chronique, une caractéristique typique de l'épilepsie du lobe temporal chez l'homme. Pour répondre à la première interrogation, un EEG sera utilisé afin de déterminer dans quelle partie du cycle circadien les oscillations à haute fréquence apparaissent, et en particulier si elles sont favorisées par le sommeil profond. La deuxième question sera abordée avec une stimulation cérébrale profonde en « closed loop » (boucle fermée). Il est ici prévu que lesdites oscillations à haute fréquence survenant dans l'hippocampe lésé soient, au moyen de dérivations EEG, automatiquement détectées par un logiciel qui déclenche alors une stimulation électrique dans le cerveau pour les réprimer. On suppose que la suppression de ces oscillations pendant l'épileptogénèse va empêcher la propagation des processus pathologiques dans le cortex cérébral et ainsi bloquer la survenue de crises chroniques ou d'une épilepsie. Ces hypothèses scientifiques sont étayées par de solides données et le procédé proposé est bien préparé et réalisable. Les essais pourront approfondir considérablement notre compréhension des mécanismes de l'éliptogénèse et de la résistance au traitement dans l'épilepsie du lobe temporal.

Charles Quairiaux, né le 5 juin 1972 à Bruxelles, est citoyen suisse. Après des études de biologie à Louvain-la-Neuve et l'obtention de son diplôme en 1997, il suit une formation diplômante de deux ans en biotechnologie à l'Université de Liège. Il travaille en Suisse depuis 1999, jusqu'en 2005 sur sa thèse et en tant qu'assistant d'enseignement au département de biologie cellulaire et morphologie de la faculté de biologie et de médecine de l'Université de Lausanne où il passe son doctorat de

biologie. Depuis 2006, il est assistant de recherche au département des neurosciences fondamentales auprès du Professeur Christoph Michel à Genève, où il a mis en place ces 10 dernières années un laboratoire électrophysiologique, notamment avec un EEG « high density » chez des souris éveillées, ainsi que des méthodes de stimulation électriques et optogénétiques, et où il dirige désormais le groupe de recherche expérimentale animale auprès de Christoph Michel. Il est déjà (co-) auteur de 14 publications répertoriées sur pubmed et a notamment reçu le prix du meilleur poster lors de 2 congrès annuels de la Swiss Society for Neuroscience.

Abbas Khani est né le 20 décembre 1979 en Iran. Après des études et un diplôme de pharmacie à l'Université de Tabriz puis 3 années au poste de collaborateur scientifique à Téhéran, il rejoint l'Université de Fribourg en 2009 pour commencer sa thèse en neurosciences portant sur la mémoire et les processus décisionnels dans les modèles animaux. Promu en 2015, il commence un postdoc à l'Université de Genève dans le groupe du Professeur Christoph Michel, sous la direction du Dr Quairiaux. Il est déjà (co-)auteur de 20 publications scientifiques.

Christoph Michel est né le 27 août 1959 à Reitnau dans le canton d'Argovie. Il étudie la biologie à l'ETH de Zurich où il obtient également son doctorat en 1988. Après un séjour postdoctoral à la New York University, il devient collaborateur scientifique à la clinique de neurologie de l'Hôpital Universitaire de Zurich. En 1994, il est nommé à l'Université de Genève, où il développe un laboratoire de recherche pour l'imagerie EEG fonctionnelle à la clinique de neurologie. Après son habilitation en 1998, il est tout d'abord nommé professeur associé puis, à partir de 2012, professeur titulaire au département de neurosciences de l'Université de Genève. Il est par ailleurs directeur de la facilité EEG du centre d'imagerie biomédicale de Lausanne et Genève. Il a été président de la Société suisse pour la neuroscience de 2013 à 2015 et membre du comité de la Ligue Suisse contre l'épilepsie de 2009 à 2015. Il est (co-)auteur de plus de 300 publications et chapitres de livre et rédacteur en chef de la revue spécialisée « Brain Topography ».

Au nom du jury et de la Ligue Suisse contre l'Epilepsie, je félicite très chaleureusement Charles Quairiaux, Abbas Khani et Christoph Michel pour cette distinction!

Günter Krämer

## Panégyrique à l'occasion de la remise de la Médaille Tissot 2017 au Prof. Paul-André Despland



Le Professeur Paul-André Despland avec la médaille Tissot de la Ligue Suisse contre l'Epilepsie, qui lui a été remise le 4 mai 2017 à Vienne par le Professeur Stephan Rüegg.

« Chers collègues, Cher Professeur Despland, Cher Paul-André,

Mon cher collègue et ami, c'est pour moi un grand plaisir et un grand honneur que de te remettre ce soir la Médaille Tissot au nom de la Ligue Suisse contre l'Epilepsie.

Celle-ci décerne ce prix honorifique tous les deux ans à des spécialistes suisses de l'épilepsie en récompense de leur œuvre hors du commun.

Le prix porte le nom de Samuel Auguste David Tissot (1728 - 1797), surnommé de son temps « le prince des médecins ». En 1771, il a publié son « Traité de l'épilepsie » révolutionnaire pour l'époque. Il s'agissait du premier ouvrage pédagogique sur le sujet et il a été largement diffusé en Europe. C'est entre autres à lui que l'on doit la distinction entre épilepsies « idiopathiques » et « sympathiques » (ou « symptomatiques », comme on dirait de nos jours).

Il n'a jamais été aussi simple qu'aujourd'hui de tracer un parallèle entre Samuel Tissot et le récipiendaire de la médaille éponyme, puisque tous deux sont originaires de la même région, à savoir le canton de Vaud. Le premier est né à Grancy et Paul-André Despland a vu le jour le 17 mars 1942 à Lausanne, la capitale cantonale.

Le Prof. Paul-André Despland a effectué sa scolarité à Lausanne et étudié à l'université de la ville. Il y a obtenu son diplôme de médecin en 1969 et soutenu sa thèse sur les résultats cliniques, radiologiques et neurophysiologiques des opérations des hernies discales lombaires en 1973.

En 1977 et 1978, après sa formation de neurologue, il a été Postdoctoral Research Fellow à l'UCSD à La Jolla auprès du Prof. Bickford du département Neurosciences, puis du Prof. Galambos au Speech, Hearing and Neurosensory Center de l'Hôpital pédiatrique de l'UCSD et enfin du Prof. Starr à l'UCLA, à nouveau dans les neurosciences.

Il est revenu en 1978 en tant que médecin-adjoint au laboratoire de neurophysiologie clinique du Centre hospitalier universitaire vaudois (CHUV) avant d'occuper à nouveau un poste de Research Fellow auprès du Prof. Celesia à Chicago en 1981.

Il a passé son habilitation en 1983, été nommé professeur extraordinaire dès 1986 et il est professeur ordinaire depuis 2001.

A partir de 1985, il a été médecin-chef de toute la clinique de neurophysiologie et lorsque le Prof. Bogousslavsky a été nommé médecin-chef de la clinique de neurologie en 1998, il est devenu médecin-chef adjoint et a assumé toutes les tâches administratives et logistiques de la clinique. Après le départ du Prof. Bogousslavsky, il a été médecin-chef de la clinique de neurologie en 2006 et 2007 jusqu'à sa retraite.

Le Prof. Despland a également longtemps siégé au comité de la Ligue Suisse contre l'Epilepsie, dont il a été président de 1997 à 2001.

## Doté d'un esprit pionnier innovant, le Prof. Despland a créé :

- en octobre 1971 le premier service d'EEG pour les prématurés et les nouveau-nés
- en mars 1972 une unité d'examen écho-Doppler, en collaboration avec des collègues de Tours
- en 1981 un service d'étude du sommeil spécialisé dans les apnées du sommeil et les épilepsies nocturnes
- en 1997, les unités d'examen préopératoire de Genève et Lausanne ont fusionné
- en 1998, il a créé un service d'examen neurophysiologique cognitif avec les universités de Bruxelles et de Louvain

Il a également souvent joué un rôle pionnier dans les publications scientifiques. Ainsi, il a dès 1994 publié un article mettant en garde contre les effets du valproate sur le fœtus, longtemps avant que ce sujet soit évoqué par les autorités de régulation et, du moins en France et en Suisse, par les médias. Il a toujours fait preuve de beaucoup de curiosité et d'ouverture d'esprit au regard des nouveaux médicaments. Il a par exemple dirigé une grande étude internationale sur la vigabatrine, participé à l'étude de la lamotrigine au regard des épilepsies myocloniques, organisé une étude multicentrique sur le Keppra en Suisse et pris part à l'étude d'autorisation du lacosamide.

D'innombrables étudiantes et étudiants et de nombreux médecins ont été formés et encouragés par le Prof. Despland et bon nombre d'entre eux occupent aujourd'hui des postes importants dans le secteur de l'épilepsie.

Aujourd'hui comme hier, le Prof. Despland accorde une grande attention au quotidien à ses patients jeunes ou vieux, prématurés ou très âgés. C'est à eux que vont sa passion et sa curiosité, sa volonté de poser jour après jour le bon diagnostic, de trouver le meilleur traitement, afin de les aider à mener une vie aussi peu affectée par l'épilepsie que possible.

Pour finir, je tiens à prononcer quelques mots dans la langue maternelle si élégante et poétique du lauréat et à terminer par un bref passage d'un poème de François Fabié:

#### Cher Paul-André,

C'est un grand honneur et un plaisir extraordinaire de te remettre la Médaille Tissot en reconnaissance de ton œuvre immense dans le domaine de l'épilepsie, de tes soins et de ton engagement continu en faveur de tes patients et de leurs proches, de ton enseignement à des milliers d'étudiants et de médecins tout au long de ta vie, de tes contributions innombrables à l'avancement de l'épileptologie, et surtout de ton travail au service de la Ligue Suisse contre l'Epilepsie.

#### Mille fois merci!

De tout cœur, la Ligue Suisse contre l'Epilepsie et moi te félicitons pour la Médaille Tissot et te souhaitons aujourd'hui une merveilleuse soirée de fête avec ta charmante épouse. Nous te présentons nos meilleurs vœux de santé, bonheur et satisfaction pour l'avenir.

J'aimerais conclure par un extrait d'un poème de François Fabié :

#### Savoir vieillir

François Fabié (1846-1928)

Vieillir, se l'avouer à soi-même et le dire, Tout haut, non pas pour voir protester les amis, Mais pour y conformer ses goûts et s'interdire Ce que la veille encore on se croyait permis.

Avec sincérité, dès que l'aube se lève, Se bien persuader qu'on est plus vieux d'un jour. À chaque cheveu blanc se séparer d'un rêve Et lui dire tout bas un adieu sans retour. Aux appétits grossiers, imposer d'âpres jeûnes, Et nourrir son esprit d'un solide savoir ; Devenir bon, devenir doux, aimer les jeunes Comme on aima les fleurs, comme on aima l'espoir.

Et enfin, un vœu de Gérard de Nerval :

#### Le Temps

Gérard de Nerval
Le Temps ne surprend pas le sage;
Mais du Temps le sage se rit,
Car lui seul en connaît l'usage;
Des plaisirs que Dieu nous offrit,
Il sait embellir l'existence;
Il sait sourire à l'espérance,
Quand l'espérance lui sourit. »

Stephan Rüegg

#### Panégyrique à l'occasion de la remise du Prix Sibylle Ried 2017 au Dr méd. Bernd Huber



Le lauréat du Prix Sibylle Ried 2017, le Dr méd. Bernd Huber (au centre) avec le président du jury, Dr méd. Günter Krämer (à gauche) et le président de la Fondation Michael, Dr jur. Heinz Bühler (à droite)

Ce prix doté de 2 500 euros et accompagné d'un certificat est remis depuis 2001, un an après le décès prématuré de Madame Ried à l'âge de 44 ans. Il est attribué pour la neuvième fois cette année. Son montant est normalement financé par les intérêts de la donation Sibylle Ried à la fondation Michael. Toutefois, compte tenu des faibles taux d'intérêt actuels, un complément est nécessaire. Diverses entreprises pharmaceutiques, l'ancienne maison d'édition « attitrée » de Madame Ried, Blackwell Wissenschafts-Verlag, la famille Ried et d'autres particuliers ont contribué au patrimoine de la fondation Michael. Le prix est remis tous les deux ans lors du congrès annuel commun des Sociétés allemande et autrichienne d'Epileptologie et de la Ligue Suisse contre l'Epilepsie. Il est ouvert à toutes les catégories professionnelles et toutes les formes de publications, d'activités et méthodes documentées dans l'espace germanophone dont l'objectif est d'améliorer le suivi et les conditions de vie des personnes atteintes d'épilepsie. Le tableau ci-après liste les lauréats et projets précédents :

#### Anciens récipiendaires du Prix Sibylle Ried

Année	Lauréats et projets récompensés
2015	Marion Witt et Hans König pour la pièce de théâtre « Steile Welle » (Onde abrupte. Un one woman show sur l'épilepsie et la nostalgie, avec comédie, théâtre d'objets et musique).
2013	Kristin Fahrtmann pour l'association enregistrée Youth on the Move Germany e.V. (DVD vidéo « Es gibt nur ein Ich und im Ich verweilt meine Seele »)
2011	Gerd Heinen et Silke Kirschning, Berlin (« Bei Tim wird alles anders » ; différents médias) ainsi que Mechthild Katzorke et Volker Schöwerling, Berlin (« Epilepsie leben – Epilepsie verstehen » et autres productions vidéo)
2009	Susanne Rudolph et son équipe d'auteurs, Ulm (livre « Ein beinahe fast normales Leben. Junge Menschen mit Epilepsie erzählen aus ihrem Alltag mit Epilepsie »)
2007	Susanne Rinnert et son équipe de projet (famoses – programme éducatif modulaire épilepsie pour familles)
2005	Hansjörg et Hans-Martin Schneble (Musée allemand de l'épilepsie à Kork), Kehl-Kork
2003 2001	Revue d'entraide « einfälle », Berlin Margarete Pfäfflin et Theodor W. May, Bethel- Bielefeld (évaluation du programme éducatif modulaire pour personnes atteintes d'épilepsie [MOSES])

Au nom des autres membres du jury, Ingrid Coban de Bielefeld, Dr phil. Gerd Heinen de Berlin, ainsi que du Dr Matthias Ried, frère de Sibylle Ried, agissant ici en qualité de consultant, et de la fondation Michael, représentée par le Dr jur. Heinz Bühler, je me réjouis vivement de vous présenter le Dr méd. Bernd Huber, lauréat du Prix Sibylle Ried 2017.

Monsieur Huber est né en 1955. Après ses études de médecine à Erlangen et Berlin jusqu'en 1985, il a poursuivi à Bielefeld par une spécialisation en neurologie jusqu'en 1992 et en psychiatrie jusqu'en 1993. Depuis la même année, il est chef de clinique du département aide aux personnes handicapées de la fondation Bethel von Bodelschwinghschen à Bielefeld. (Co-)Auteur de nombreux articles dans des revues nationales et internationales, il a entre autres beaucoup étudié l'efficacité et la tolérance des nouveaux antiépileptiques chez les adultes atteints d'un handicap mental et d'épilepsie. Il a également participé à la rédaction des directives internationales de consensus publiées en 2009 sur le traitement de ce groupe souvent négligé de patients.

Un autre axe essentiel de son travail depuis de nombreuses années est le PEPE ou Psycho Edukatives Programm Epilepsie (programme psycho-éducatif épilepsie) pour les personnes atteintes de déficiences d'apprentissage ou mentales, ainsi éventuellement que physiques. Il s'adresse en particulier à toutes les personnes atteintes d'épilepsie qui présentent, par rapport à la population moyenne, une capacité moindre d'assimiler, de comprendre et de mémoriser des informations. Les objectifs de PEPE sont entre autres de soutenir la plus grande indépendance et autonomie possible, d'encourager les patients à se considérer comme un partenaire responsable dans le cadre du traitement et de promouvoir des comportements adaptés à la maladie et bons pour la santé, y compris en apportant les connaissances de base et la compétence nécessaires.

La mise au point du concept et de la première version allemande de PEPE publiée en 2000 a eu lieu sous la direction technique de Bernd Huber et été rendue possible à l'époque par une généreuse contribution de la société GlaxoSmithKline. La direction artistique et le conseil didactique méthodologique ont été assurés par le Professeur Kurt Johnen de l'Université des sciences appliquées de Bielefeld, la conception artistique a été confiée à Dagmar Dunkelau et Roald Gramlich en ce qui concerne le design graphique, à Frank Spreen-Ledebur et Kai Kather pour la réalisation cinématographique. Ce dernier était également chargé de l'animation et de la présentation PowerPoint. Andrea Diekötter, le Dr Michael Endermann, Jens Reichel, Hedwig Sudbrock et Jan Verwold ont participé à l'actualisation et à la révision 2016.

Depuis 2000, PEPE a été utilisé lors de plus de 150 cours à ce jour dans des centres et des services de conseils germanophones spécialisés dans l'épilepsie et, dans une moindre mesure, également dans d'autres institutions pour personnes atteintes de déficiences cognitives légères à moyennes. Une version anglaise a été rédigée de 2003 à 2005 en collaboration avec la National Society for Epilepsy britannique.

L'objectif de PEPE, comparable à celui des programmes éducatifs MOSES et famoses, respectivement créé et inspiré par Sibylle Ried, est la transmission de savoirs et l'échange d'informations et d'expériences en vue d'une meilleure gestion de la maladie et d'une plus grande autonomie. Comparés à ceux de MOSES et famoses, les méthodes et contenus des 8 heures de cours au total que compte PEPE ont dû être adaptés au groupe-cible particulier, souvent relégué dans l'ombre et en outre difficile. Les contenus complexes sont réduits à l'essentiel et, au niveau méthodologique, transmis de manière à ce que le groupe-cible se sente vraiment intéressé et impliqué, donc en sorte de toucher véritablement leur public. La structure du programme est concluante, la didactique créative et caractérisée par une forte empathie vis-à-vis du groupe-cible. Les participants sont systématiquement abordés en tant que partenaires et leurs problèmes sont pris au sérieux.

Le langage est compréhensible, sensible au genre et bien adapté au groupe-cible ; des répétitions favorisent et renforcent la constitution d'un savoir utile.

Outre le haut niveau technique, l'autre aspect récompensé est le fort engagement personnel que l'élaboration, le perfectionnement permanent et la diffusion d'un tel programme exigent. Pour les créatrices et créateurs, il s'agit sans aucun doute d'une mission dans la vie gratifiante. Cela se reflète d'ailleurs dans le programme. D'un autre côté, se lancer dans une entreprise de cette envergure implique de lourdes responsabilités, qu'il faut ensuite assumer. Ce sacerdoce mérite tous les honneurs.

De notre point de vue, PEPE est dans l'ensemble une formidable étape sur la voie de l'inclusion réussie et contient par ailleurs de nombreux éléments émancipateurs. C'est un projet encourageant contre les préjugés et une offre de soutien concrète, favorisant la santé, pour un groupe-cible souvent négligé. Notre décision — unanime après une discussion approfondie dans la maison parentale de Sibylle Ried à Francfortsur-le-Main — a également été influencée par la grande proximité de ce projet avec les objectifs et intérêts de Madame Ried. Or cette remise de prix doit aussi rendre hommage à son œuvre.

Félicitations cher Monsieur Huber!

#### Günter Krämer

au nom également d'Ingrid Coban et de Gerd Heinen, membres du jury, de Matthias Ried en tant que représentant de la famille Ried et que membre consultatif, ainsi que de Heinz Bühler en qualité de représentant du conseil de la fondation Michael

#### Prix d'encouragement 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 2017

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

Voir instructions : www.epi.ch/soutien\_recherche

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

#### Prix de la meilleure thèse

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 général de la Ligue contre l'Epilepsie (Seefeldstrasse 84, 8008 Zurich, info@epi.ch), sous forme électronique ou en cinq exemplaires, jusqu'au

#### 31 décembre 2018

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).

#### 11.-12.8.2017 | Zürich, Uni Campus Irchel

#### **1st SFCNS Summer School**

Information: Institute for medicine and communications Ltd., Münsterberg 1, 4001 Basel, Tel. 0041 / 61 / 2713551, Fax 0041 / 61 / 2713338,

e-mail: congress@imk.ch, www.imk.ch

#### 30.8.-2.9.2017 | Budapest, Ungarn

#### **16st European Congress of Clinical** Neurophysiology (ECCN 2017)

Information: Professor Dr. Anita Kamondi, President of HSCN, National Institute of Clinical Neurosciences, Amerikai ut 57, H-1145 Budapest, Ungarn, e-mail: eccn2017hungary@gmail.com,

#### 2.-6.9.2017 | Barcelona, Spanien

www.eccn2017.com

#### **32th International Epilepsy Congress**

Information: ILAE/IBE Congress Secretariat, 7 Priory Office Park, Stillorgan Road, Blackrock, Co. Dublin A94 FN26, Ireland, Tel. 00353 / 1 / 2056720, Fax 00353 / 1 / 2056156,

e-mail: barcelona@epilepsycongress.org

#### 16.-21.9.2017 | Kyoto, Japan

#### XXIII World Congress of Neurology - WCN 2017

Information: Kenes International, WCN 2017, Rue François-Versonnex 7, 1207 Genf, Tel. 0041 / 22 / 9080488, Fax 0041 / 22 / 9069140, e-mail: info@kenes.com,

www.2017.wcn-neurology.com

## 17.-20.9. 2017 | Gargnano am Gardasee, Italien

#### 29. Praxisseminar der Stiftung Michael **Epilepsie und EEG**

Information: Stiftung Michael, Alsstrasse 12, D 53227 Bonn, Deutschland, Tel. 0049 / 228 / 94554540, Fax 0049 / 228 / 94554542, e-mail: post@stiftung-michael.de, www.seminargargnano.de

#### 28.-29.9.2017 | Interlaken

#### Jahrestagung der Schweizerischen Neurologischen Gesellschaft (SNG)

Information: MK Institut für Medizin und Kommunikation AG, Münsterberg 1, 4001 Basel, Tel. 0041 / 61 / 2713551, Fax 0041 / 61 / 2713338, e-mail: congress@imk.ch, https://sng2017.congress-imk.ch

#### 29.-30.9.2017 | Berlin

#### **3rd International Epilepsy Symposium** "New Insights into Epilepsy"

e-mail: j.berger@keh-berlin.de

### **5.10.2017** | Lugano, Ospedale civico, 16 - 19.30 Uhr

#### Simposio Epilessia

Information: Dr. Pamela Agazzi, pamela.agazzi@eoc.ch

#### 6.10.2017 | Zürich, Karl der Grosse, 19 Uhr

#### Tag der Epilepsie

#### Theater "Steile Welle"

Information: Epilepsie-Liga, Seefeldstrasse 84, 8008 Zürich,

Tel. 0041 / 43 / 4886777, Fax 0041 / 43 / 4886778, e-mail: info@epi.ch, www.epi.ch

#### 4.11.2017 | Zürich, Gründerhaus, Klinik Lengg, 10 Uhr

#### **Patiententag**

#### Epilepsie – eine unsichtbare Erkrankung

Information: Epilepsie-Liga, Seefeldstrasse 84, 8008 Zürich, Tel. 0041 / 43 / 4886777,

Fax 0041 / 43 / 4886778, e-mail: info@epi.ch, www.epi.ch

#### 9.-11.11.2017 | Münster, Deutschland

#### 25. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Schlafforschung und Schlafmedizin e.V.

Information: Conventus Congressmanagement & Marketing GmbH, Julia Gruner / Tina Markert, Carl-Pulfrich-Strasse 1, D 07745 Jena, Deutschland, Tel. 0049 / 3641 / 31 / 16360/-367, Fax 0049 / 3641 / 31 / 16243, e-mail: info@dgsm-kongress.de, www.conventus.de, www.dgsm-kongress.de

#### **23.11.2017** | Basel, Kantonsspital, 14.15 Uhr

#### Fachveranstaltung der Epilepsie-Liga Neuigkeiten zur Epilepsiebehandlung

Information: Epilepsie-Liga, Seefeldstrasse 84, 8008 Zürich.

Tel. 0041 / 43 / 4886777, Fax 0041 / 43 / 4886778, e-mail: info@epi.ch, www.epi.ch

**23.11.2017** | Basel, Kantonsspital, 19 Uhr

#### Publikumsveranstaltung der Epilepsie-Liga Neuigkeiten zur Epilepsiebehandlung

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

#### 2018

#### 22.-25.3.2018 | Warschau, Polen

## 12th World Congress on 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/Cony

#### 1.-6.5.2018 | Washington, D.C., USA

# 31st International Congress of Clinical Neurophysiology (ICCN) of the International Federation of Clinical Neurophysiology (IFCN)

Information: International Congress of Clinical Neurophysiology, 555 E. Wells St., Suite 1100, Milwaukee, WI 53202-3823, USA, Tel. 001 / 414 / 9189803, Fax 001 / 414 / 2763349, e-mail: ICCN2018@acns.org, http://iccn2018.acns.org/

#### 13.-16.6.2018 | Fürth, Deutschland

# 54. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Epileptologie e.V.

Information: Conventus Congressmanagement & Marketing GmbH, Juliane Schönau, Carl-Pulfrich-Strasse 1, 07745 Jena, Deutschland, Tel. 0049 / 3641 / 31 / 16347, Fax 0049 / 3641 / 31 / 16243, e-mail: juliane.schoenau@conventus.de, www.conventus.de, www.epilepsie-tagung.de

#### 21.-24.6.2018 | Bali, Indonesien

# 12th Asian & Oceanian Epilepsy Congress Information: ILAE/IBE Congress Secretariat, 7 Priory Office Park, Stillorgan Road, Blackrock, Co. Dublin, A94 FN26, Irland, Tel. 00353 / 1 / 2056720, Fax 00353 / 1 / 2056156, e-mail: bali@enilepsycongress.org

e-mail: bali@epilepsycongress.org, www.epilepsybali2018.org/

#### Impressum

#### Herausgeber | Administration | Schlussredaktion

Schweizerische Epilepsie-Liga 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, Urheber: AlexRaths

#### 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

# Levetiracetam DESITIN®

EPILEPSIE-THERAPIE IN INTELLIGENTER FORM.

Komplett: Mit allen Darreichungsformen

Flexibel: Durch patientengerechte Lösungen

Bewährt: Starke Wirkung und gut verträglich<sup>1</sup>



#### Minitabletten

250 mg | 500 mg | 1000 mg

#### Filmtabletten

250 mg | 500 mg | 1000 mg

#### **Orale Lösung**

100 mg/ml

#### Infusionskonzentrat

500 mg/5 ml

#### Referenzen

1. Privitera M., Efficacy of Levetiracetam: A Review of Three Pivotal Clinical Trials: Epilepsia, 42 (Suppl. 4):31-35; 2001

Gekürzte Fachinformation Levetiracetam DESITIN® 250 mg, 500 mg und 1000 mg Filmtabletten / Levetiracetam DESITIN® Minipacks mit Mini-Filmtabletten und Lösung (100 mg/mi, Flasche zu 300 ml) / Levetiracetam DESITIN® Infusionskonzentrat (500 mg/5 ml)







W: Levetiracetam (Antioptepticum): I. Zur Monotherspie: bei der Behandung von partiellen Anfallen mit oder ohne sekundäre Generalisierung bei Patienten ab 16 Jahren mit Epilepsie; zur Zusatzbehandung: von partiellen Anfallen mit oder ohne sekundäre Generalisierung bei Erwachsenen und Kindern ab 4 Jahren (Inf.korz.: bei Patienten ab 16 Jahren) mit Juvenlär myokionischen Anfallen bei Erwachsenen und Jugendischen ab 12 Jahren (Inf.korz.: bei Patienten ab 16 Jahren) mit Juvenlär myokionischen Erwachsenen und Jugendischen bei Behandung sollte mit 2 x 250 mg/Tag gestarlet nach werden und nach 2 Wochen auf 2 x 500 mg/Tag gestarlet werden. Jenach kilnischen Ansprechen kann die Dosis in Schritten von 2 x 250 mg/Tag alle 2 Wochen auf max. 2 x 1500 mg/Tag gesterigert werden. Zusafzfherapie: Erwachsene (>18 Jahre) und Jugendische (12 bis 17 Jahre) ab 40 kg: Die brerapeutische Dosis beträgt bei Zusafztherapie 1000 mg/Tag. Mit dieser Dosis kunn ab dem ersten Behandungstag begonnen werden. Je nach klinischem Ansprechen und Verträglichkeit kann die Tagesdosis bis auf 3000 mg gesteigert werden. Dosisenbühungen bzw. -reduzierungen konnen in Schritten von 100 mg/Tag. Bis Kindern sollte die Behandlung mit Levetirscotam DESHTNLösung begonnen werden. Bei Kindern beträgt die initiale Iherapeutische Dosis dim g/Kepergewicht zweimal pro Tag alle 2-4 Wochen vorgenommen in Schritten von 10 mg/Kg zweimal pro Tag alle 2-4 Wochen vorgenommen in Schritten von 10 mg/Kg zweimal pro Tag alle 2-4 Wochen vorgenommen in Schritten von 10 mg/Kg zweimal pro Tag alle 2-4 Wochen vorgenommen werden.

Die niedrigste wirksame Dosts sollte angewendet werden. Kinder und Jugendliche > 40 kg werden mit derseibem Dosts behandelt wie Erwachsene. Grundslitzlich muss sowohl bei der Mond- wie auch bei der Zusatzbehandlung bei Steren Patienten und solichen mit eingeschränkter Nierenfunktion die Tagesdosis individuali ertsprechend der Nierenfunktion angepasst werden; Kit Überempfindlichkeit gegenüber Levetiracetam bzw. verwandter Substanzen oder einem der Hilfsstoffe; VM: Sufzidpotential, Schwere Hautreaktionen, Hypersensbirtitätsreaktionen mit systemischer impfikation; Beim Fahrzeugen und Bedenen von Maschinen ist Versicht geboten. IX: keine klinisch relevanten Interaktionen beobachtetet: SS/SZ; SS: nicht anwenden; SZ: nicht empfotien; UW: Sehr /hävlig: Somnolenz, Astherie, Müdigkeit, Müufig: Infektionen, Blutblidstotrungen, Gewichtsveränderungen, Agitation, emotionale Labilität und andere verhaltensbezogene oder psychopathologische oder zentralnorwise Symptome (s. vollständige Fachinformation), Sehstörungen, Schwindel, Husten, Verdauungsbeschwerden, Hautausschlag und Mystigen, AK: B; Stand der Information: September 2014; Weitere Informationen: vollständige Fachinformation unter www.swissmedicintorh.oder Desitin Pharma Gmitist, Hammerstr. 47, 4410 Liestal BL.





# Ihr ZNS-Partner

## Erweitern Sie Ihr Portfolio mit Sandoz.

Wir können Ihnen ein ständig breiter werdendes Sortiment mit mehr als 30 Molekülen in den Bereichen Antidepressiva, Neuroleptika, Epilepsie, Demenz, Parkinson, sowie Hypnotika und Psychostimulantien anbieten. Dazu bieten wir ein umfassendes Angebot an Serviceleistungen. Die idealen Voraussetzungen für eine noch effizientere Partnerschaft im Bereich ZNS.



Erfahren Sie mehr über gemeinsame Erfolgslösungen mit Generika in Schweizer Originalqualität.



Sandoz Pharmaceuticals AG Suurstoffi 14, 6343 Rotkreuz | Tel. 0800 858 885 www.sandoz-pharmaceuticals.ch | www.mysandoz.ch