



Update Epilepsitherapie

PD Dr. Dr. med. Stjepana Kovac

02.12.2023

Leiterin Epilepsiezentrum Münster Osnabrück, Standort Münster
Klinik für Neurologie mit Institut für translationale Neurologie

Uniklinikum Münster



Der Inhalt des folgenden Vortrages ist Ergebnis des Bemühens um größtmögliche Objektivität und Unabhängigkeit. Als Referent weise ich darauf hin, dass es persönliche Verbindungen zu Unternehmen gibt, deren Produkte im Kontext des folgenden Vortrages von Interesse sind. Dabei handelt es sich um die folgenden Unternehmen und Verbindungen:

Unternehmen	Verbindungen (Honorar für Vortrags-, Autoren- Gutachter- oder Beratertätigkeiten; Honorar für Vorbereitung von Fortbildungen; Erstattung von Reise- oder Übernachtungskosten; Erstattung von Teilnahmegebühren an Fortbildungen; Patente; Gelder aus Lizenzen/Tantiemen; Honorar für Durchführung von Auftragsstudien; Erhalt von Forschungsgeldern; andere)
Eisai, UCB	Vortragshonorar
Jazz Pharmaceuticals	Vortragshonorar
Biogen	Forschungsförderung

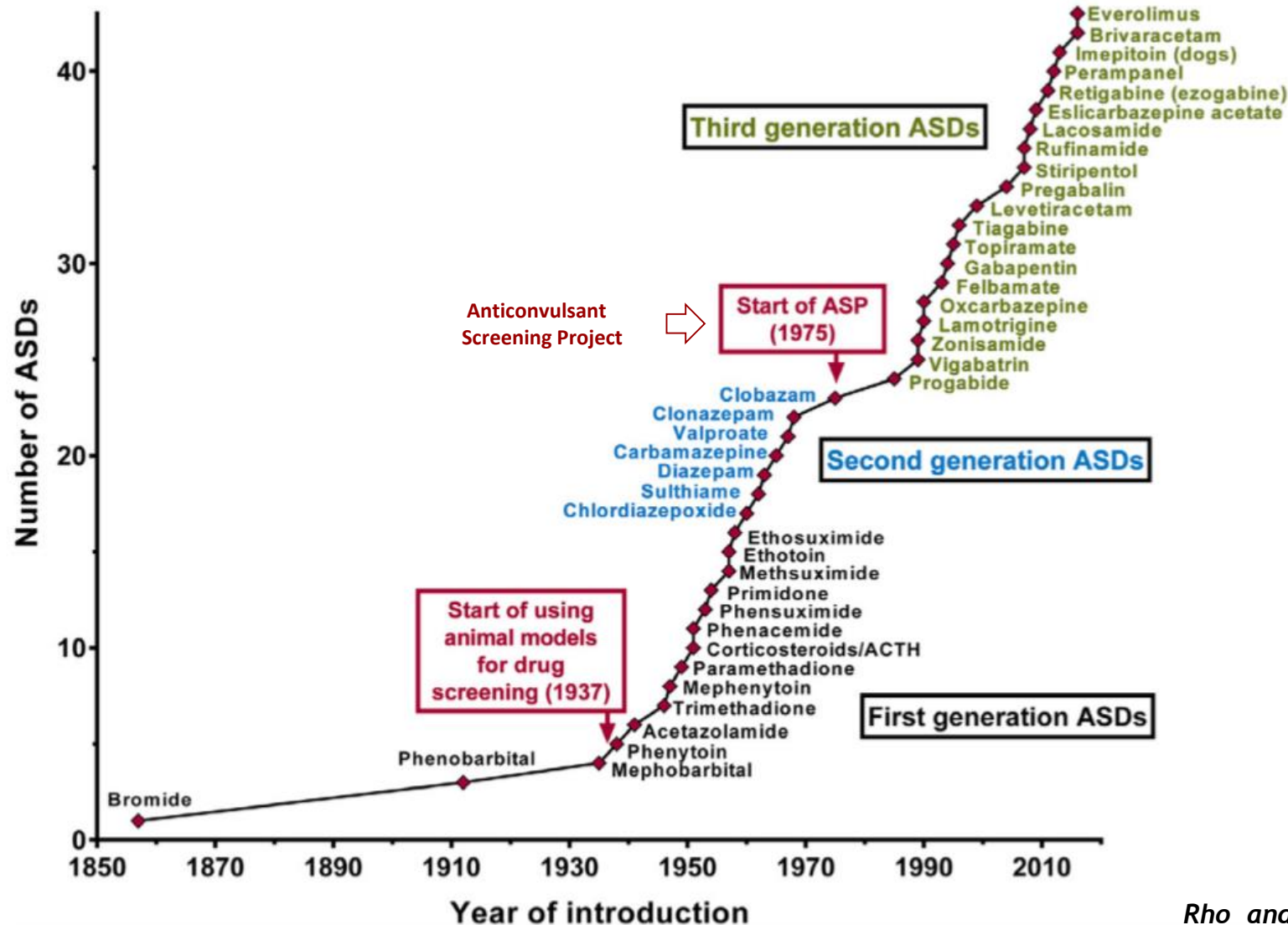
1. September 2023

Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie

Erster epileptischer Anfall und Epilepsien im Erwachsenenalter

Entwicklungsstufe: S2k

Antianfallsmedikamente (AAM) = Antikonvulsiva (anti seizure drugs; ASD)



**Cenobamate (Ontozry®) –
04/2021**

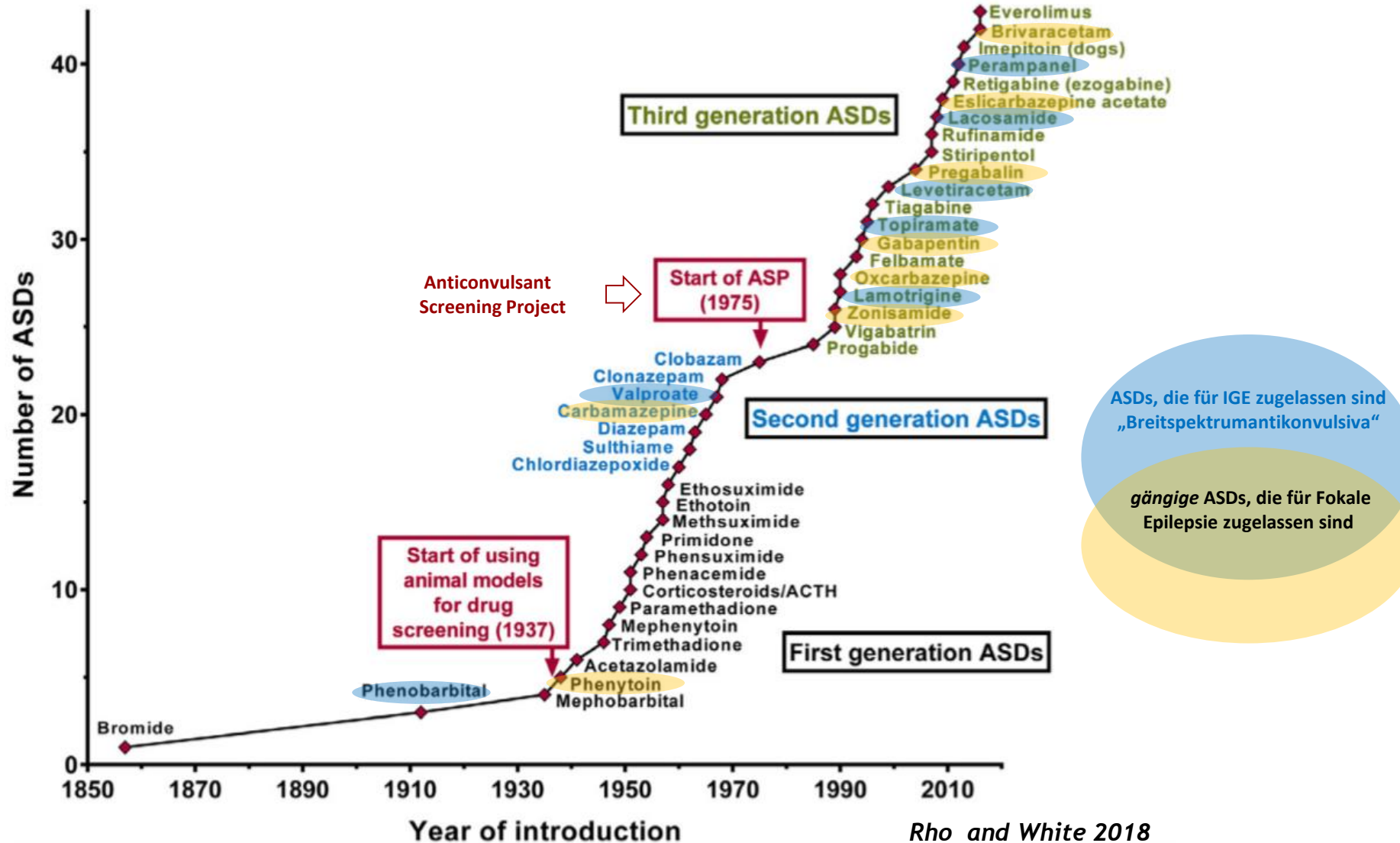
Fenfluramin (Fintepla®)- ab dem am
18.12.2020 zugelassen und am 01.02.2021 in
Deutschland erhältlich; add on Dravet

Ab dem 8 Februar 2023: Zulassung als add on für das LGS

Cannabidiol (Epidyolex®)- ab dem am
15.10.2019 zugelassen; add on Dravet Syndrom und
Lennox Gastaut Syndrom; 2021 Zulassung TSC

Antikonvulsiva (anti seizure drugs; ASD)

„fokale Epilepsien“



Fokale Epilepsien

The SANAD II study of the effectiveness and cost-effectiveness of **levetiracetam**, zonisamide, or lamotrigine for newly diagnosed focal epilepsy: an open-label, non-inferiority, multicentre, phase 4, randomised controlled trial

Anthony Marson, Girvan Burnside, Richard Appleton, Dave Smith, John Paul Leach, Graeme Sills, Catrin Tudur-Smith, Catrin Plumpton, Dyfrig A Hughes, Paula Williamson, Gus A Baker, Silviya Balabanova, Claire Taylor, Richard Brown, Dan Hindley, Stephen Howell, Melissa Maguire, Rajiv Mohanraj, Philip E Smith, on behalf of the SANAD II collaborators*



Generalisierte Epilepsien

The SANAD II study of the effectiveness and cost-effectiveness of valproate versus **levetiracetam** for newly diagnosed generalised and unclassifiable epilepsy: an open-label, non-inferiority, multicentre, phase 4, randomised controlled trial

Anthony Marson, Girvan Burnside, Richard Appleton, Dave Smith, John Paul Leach, Graeme Sills, Catrin Tudur-Smith, Catrin Plumpton, Dyfrig A Hughes, Paula Williamson, Gus A Baker, Silviya Balabanova, Claire Taylor, Richard Brown, Dan Hindley, Stephen Howell, Melissa Maguire, Rajiv Mohanraj, Philip E Smith, on behalf of the SANAD II collaborators*



SANAD II - 2021

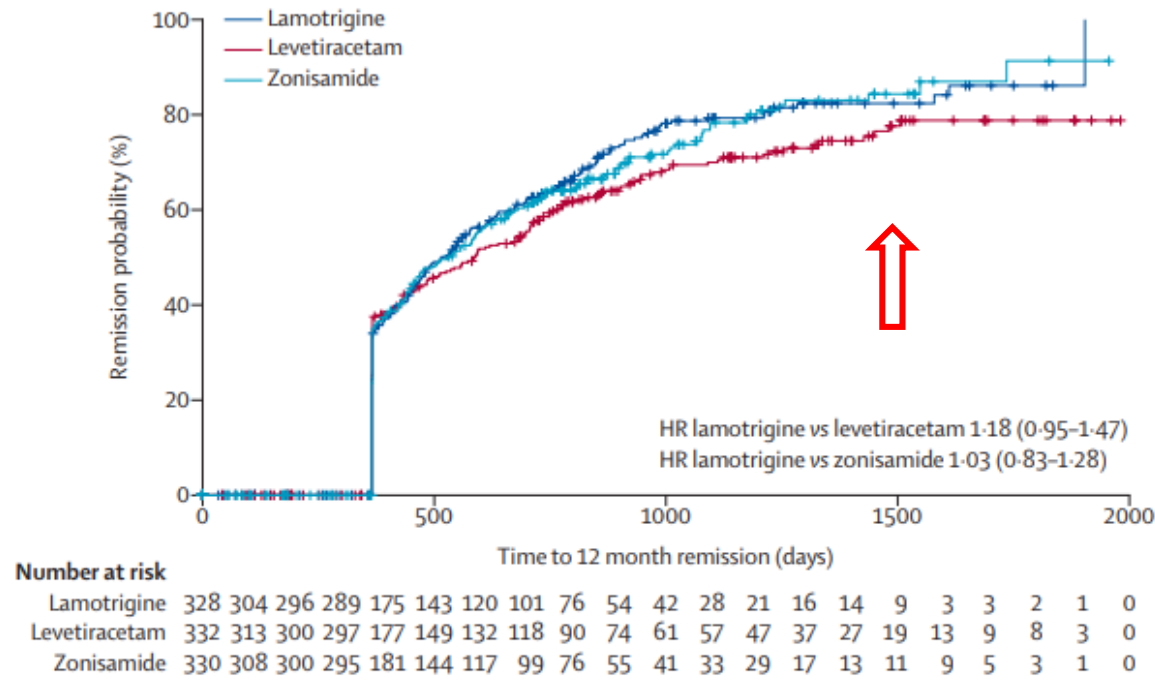
2013- 2019; Follow up >2J, n=990

Randomisiert, kontrolliert, open label, >=2 Anfälle

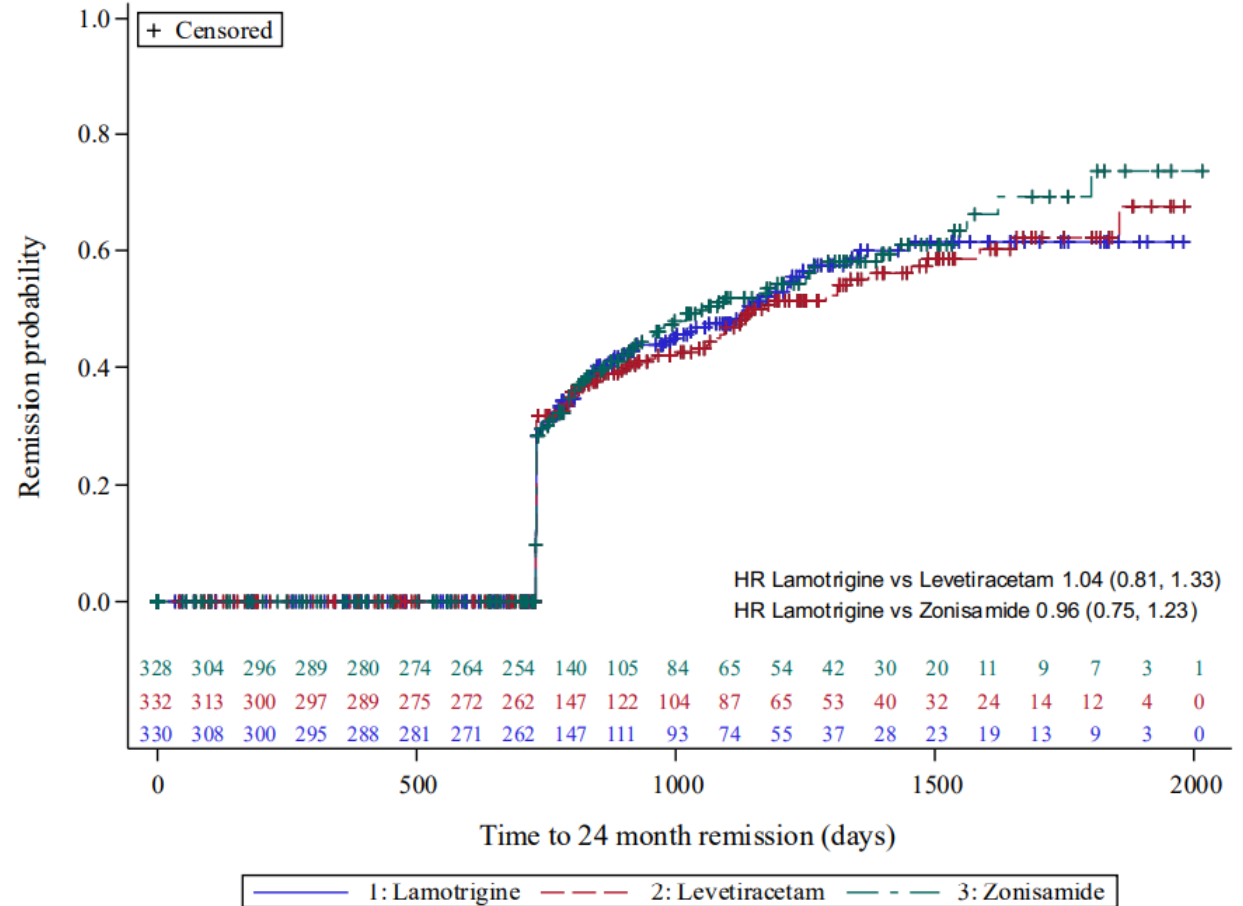
- **Primärer Outcome: Zeit bis 12 Monate anfallsfrei**
- **Sekundärer Outcome: Zeit bis 24 Monate anfallsfrei**
- **Zeit bis zum Therapieversagen**
- **Tagesdosis: LTG 150mg, LEV 1000mg, ZNS 200mg**
- **Non-inferiority design:**
 - **Äquivalenz +/-10% -> entspricht HR1,329**

standard and new antiepileptic drug trial

SANAD II - 2021



Zeit bis 1 Jahr Anfallsfrei
LTG = ZNS > LEV



Zeit bis 2 Jahr Anfallsfrei
LTG = LEV = ZNS

Zeit bis zum Therapieversagen: Retentionsrate

Umfasst: (1) Absetzen wegen Therapieversagen (und Ansetzen eines weiteren Medikaments) oder (2) Absetzen wegen NW

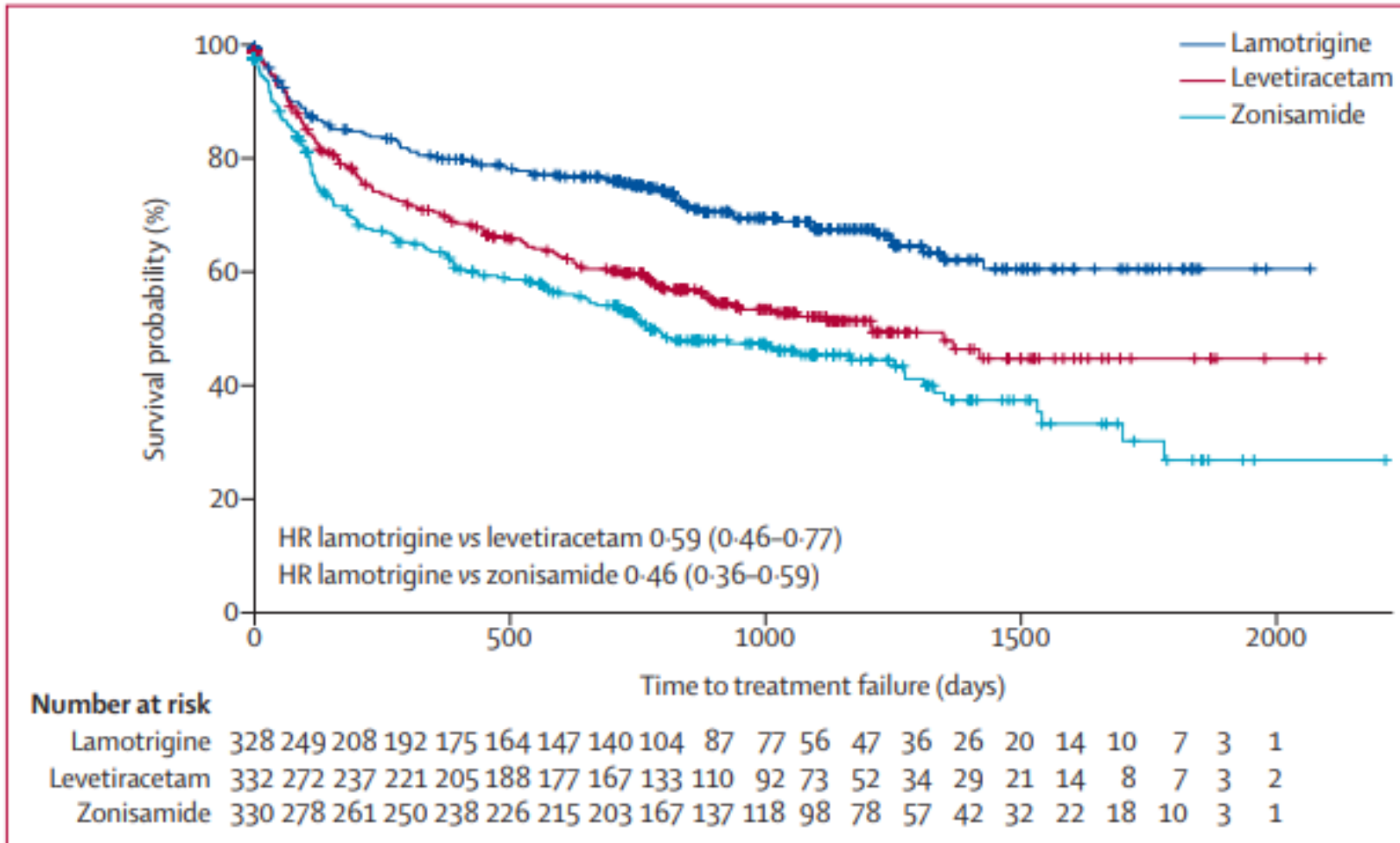


Figure 3: Kaplan-Meier plot of time to treatment failure: lamotrigine versus levetiracetam and lamotrigine versus zonisamide
HR=hazard ratio.

Zeit bis zum Therapieversagen: Retentionsrate

Umfasst: (1) Absetzen wegen Therapieversagen (und Ansetzen eines weiteren Medikaments) oder (2) Absetzen wegen NW

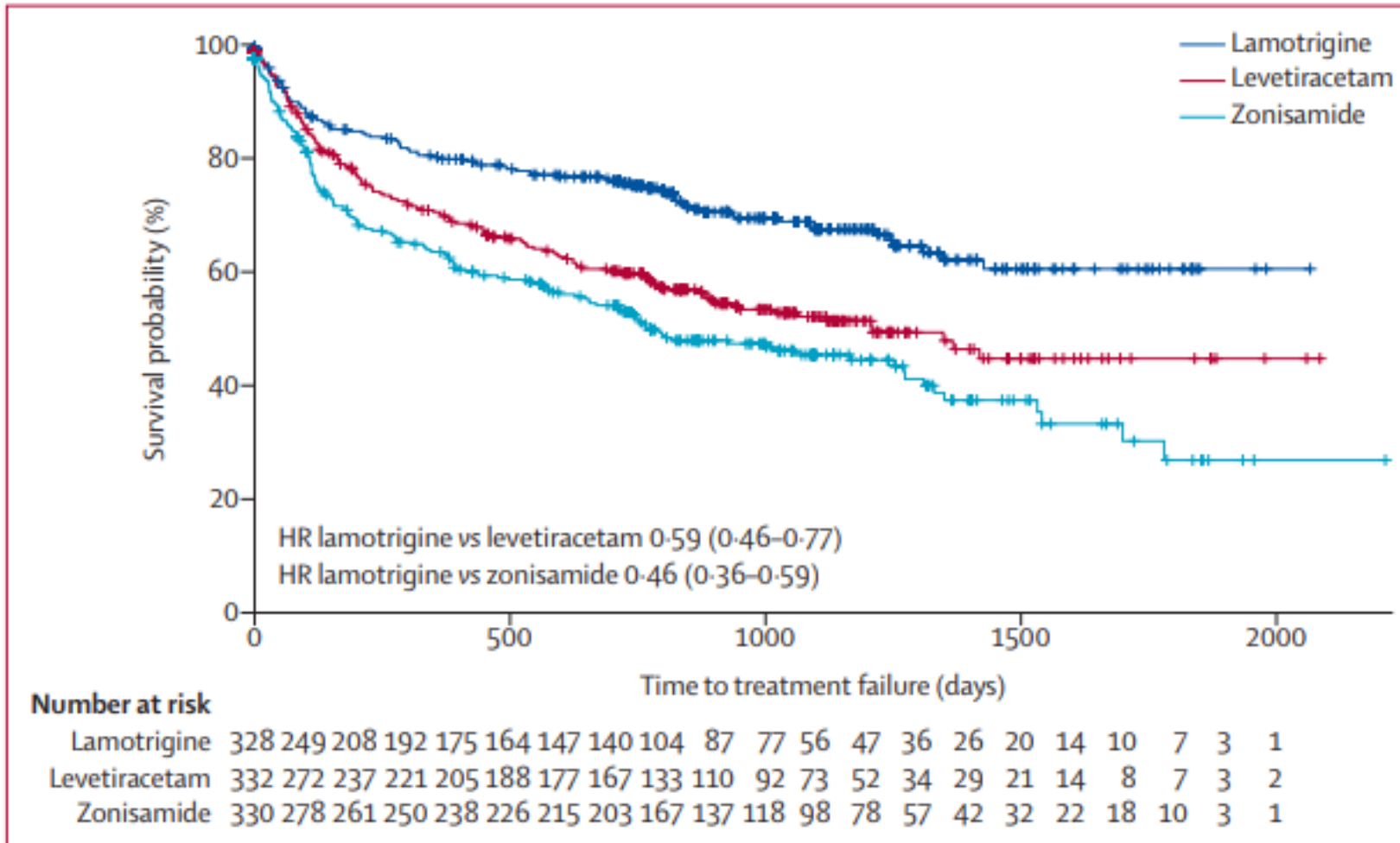
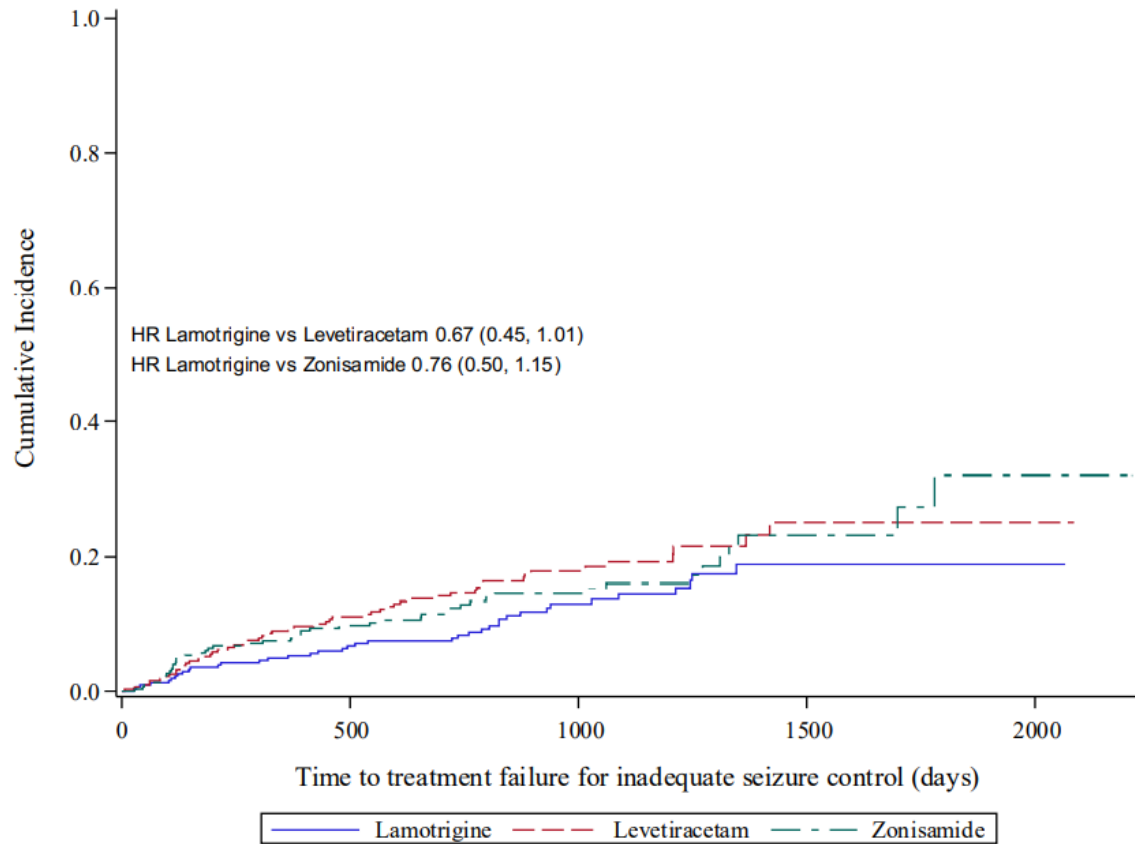


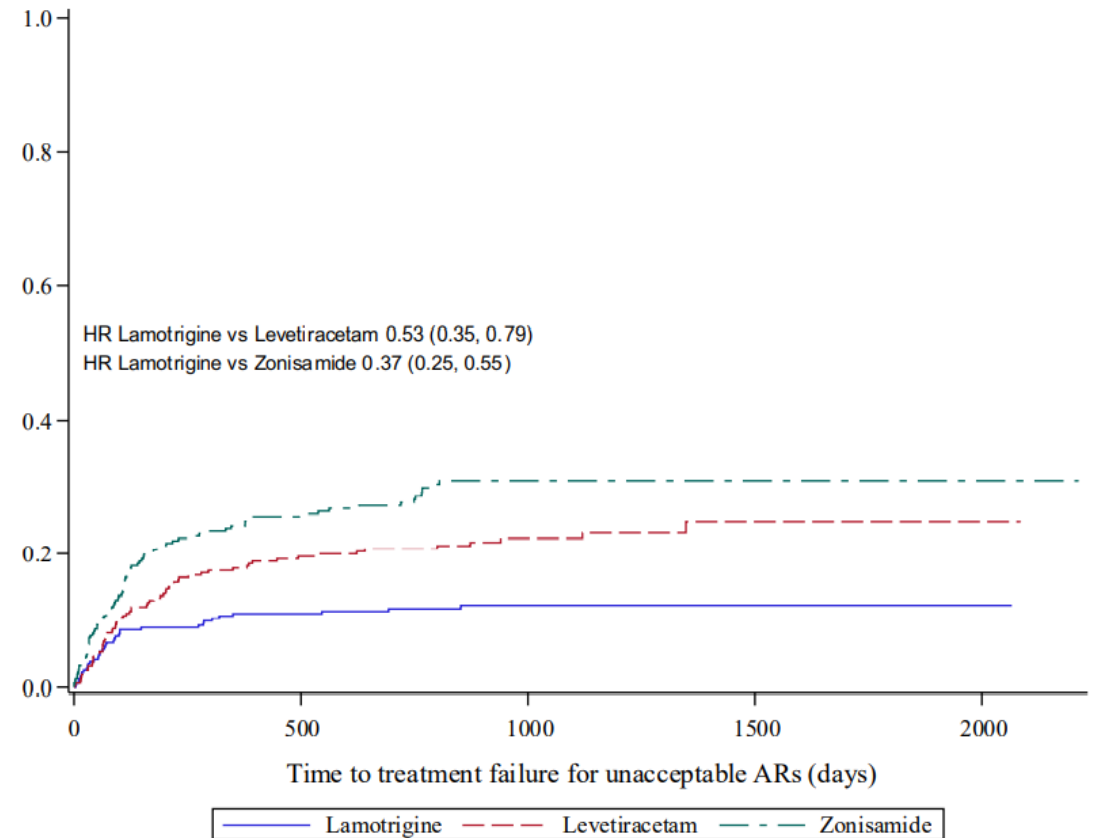
Figure 3: Kaplan-Meier plot of time to treatment failure: lamotrigine versus levetiracetam and lamotrigine versus zonisamide
HR=hazard ratio.

LTG > LEV, ZNS

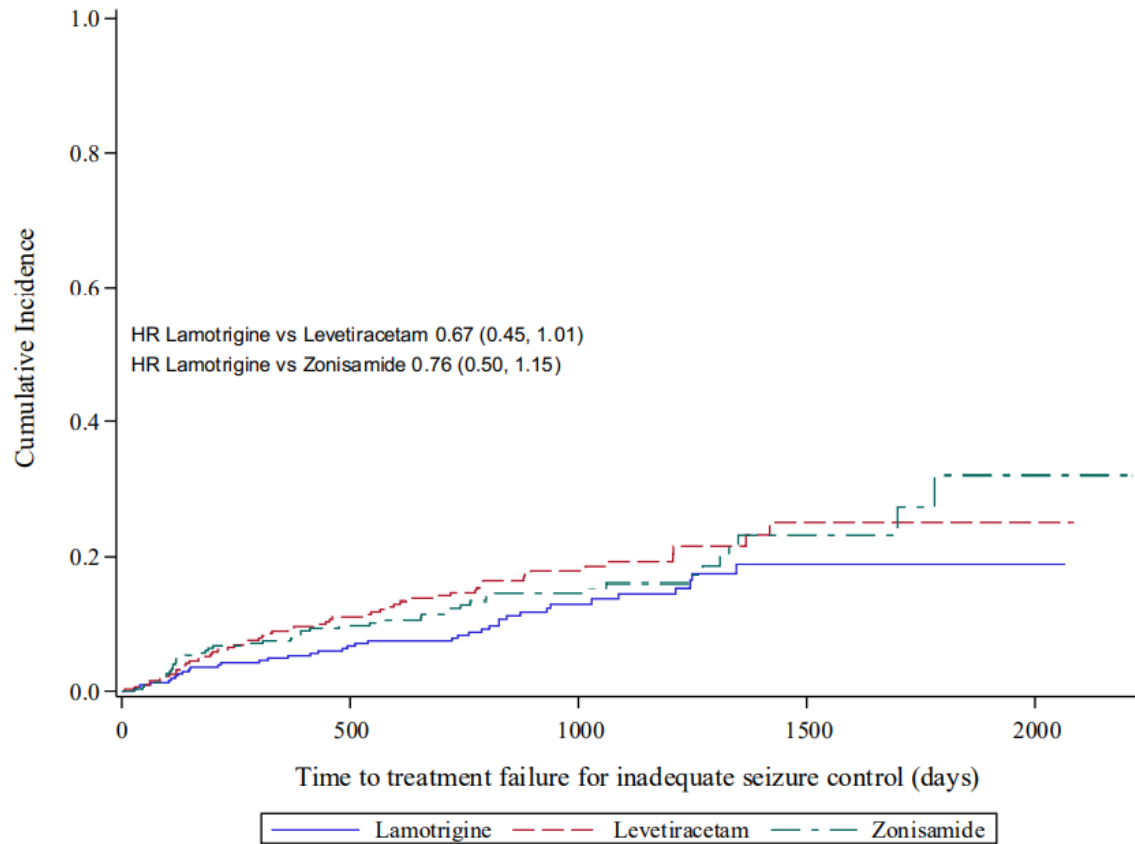
(1) Absetzen wegen Therapieversagen



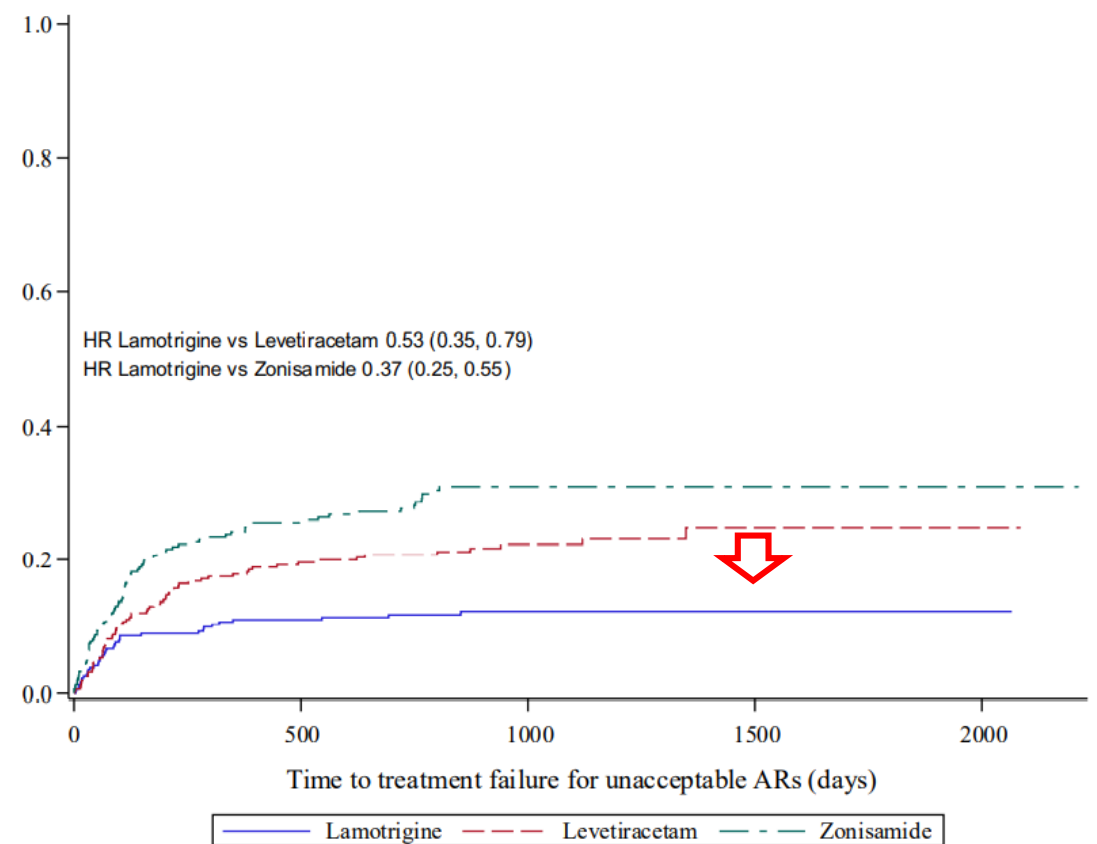
(2) Absetzen wegen NW



(1) Absetzen wegen Therapieversagen



(2) Absetzen wegen NW



Fokale Epilepsie

Empfehlungen

1. Bei fokalen, neu aufgetretenen Epilepsien **sollte** in Monotherapie als Mittel der ersten Wahl **Lamotrigin** verwendet werden.*
Starker Konsens; Konsensstärke: 100%
2. Wenn Lamotrigin nicht infrage kommt, **sollten** **Lacosamid oder Levetiracetam** in Monotherapie verwendet werden.*
Starker Konsens; Konsensstärke: 96,6%
3. Wenn Lacosamid, Lamotrigin oder Levetiracetam nicht infrage kommen, **können** Eslicarbazepinacetat, Oxcarbazepin (in retardierter Form) oder Zonisamid in Monotherapie erwogen werden.*
Konsens; Konsensstärke: 93,3%
4. Carbamazepin, Gabapentin, Topiramaten und Valproinsäure **sollten** bei fokalen Epilepsien **nicht** als initiale Monotherapie verwendet werden.*

**Wenn schnelle Aufsättigung notwendig*

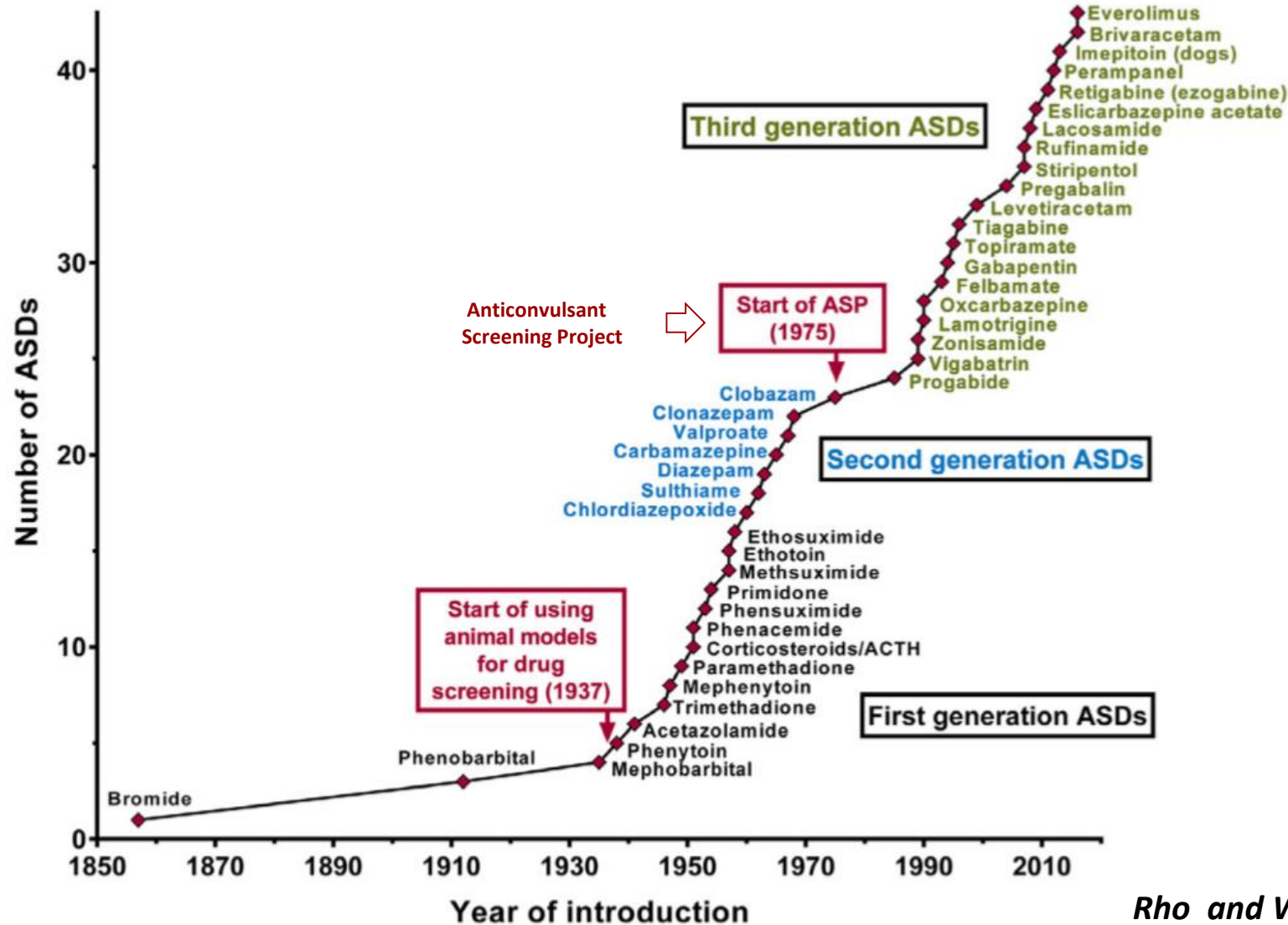
Konsens; Konsensstärke: 93,1%

5. Bromid, Phenobarbital, Phenytoin und Primidon **sollen** bei fokalen Epilepsien **nicht** als initiale Monotherapie verwendet werden.*
Konsens; Konsensstärke: 93,1%

*Autor:innen mit moderaten bzw. ein Autor mit hohen Interessenskonflikten zum Thema „Pharmakotherapie“ haben bzw. hat sich bei der Abstimmung zu diesen Empfehlungen enthalten, der Autor mit hohen Interessenskonflikten hat zudem nicht an der Diskussion zu diesen Empfehlungen teilgenommen.

*DGN Leitlinie „Erster epileptischer Anfall und Epilepsien im Erwachsenenalter“
Sept, 2023*

Antianfallsmedikamente (AAM) = Antikonvulsiva (anti seizure drugs; ASD)



Cenobamate (Ontozry®) – 04/2021

Fenfluramin (Fintepla®)- ab dem am 18.12.2020 zugelassen und am 01.02.2021 in Deutschland erhältlich; add on Dravet

Ab dem 8 Februar 2023: Zulassung als add on für das LGS

Cannabidiol (Epidyolex®)- ab dem am 15.10.2019 zugelassen; add on Dravet Syndrom und Lennox Gastaut Syndrom; 2021 Zulassung TSC

Zulassung:

Ontozry wird angewendet zur adjunktiven Behandlung fokaler Anfälle mit oder ohne sekundäre Generalisierung bei erwachsenen Patienten mit Epilepsie, die trotz einer vorangegangenen Behandlung mit mindestens 2 antiepileptischen Arzneimitteln nicht ausreichend kontrolliert sind.

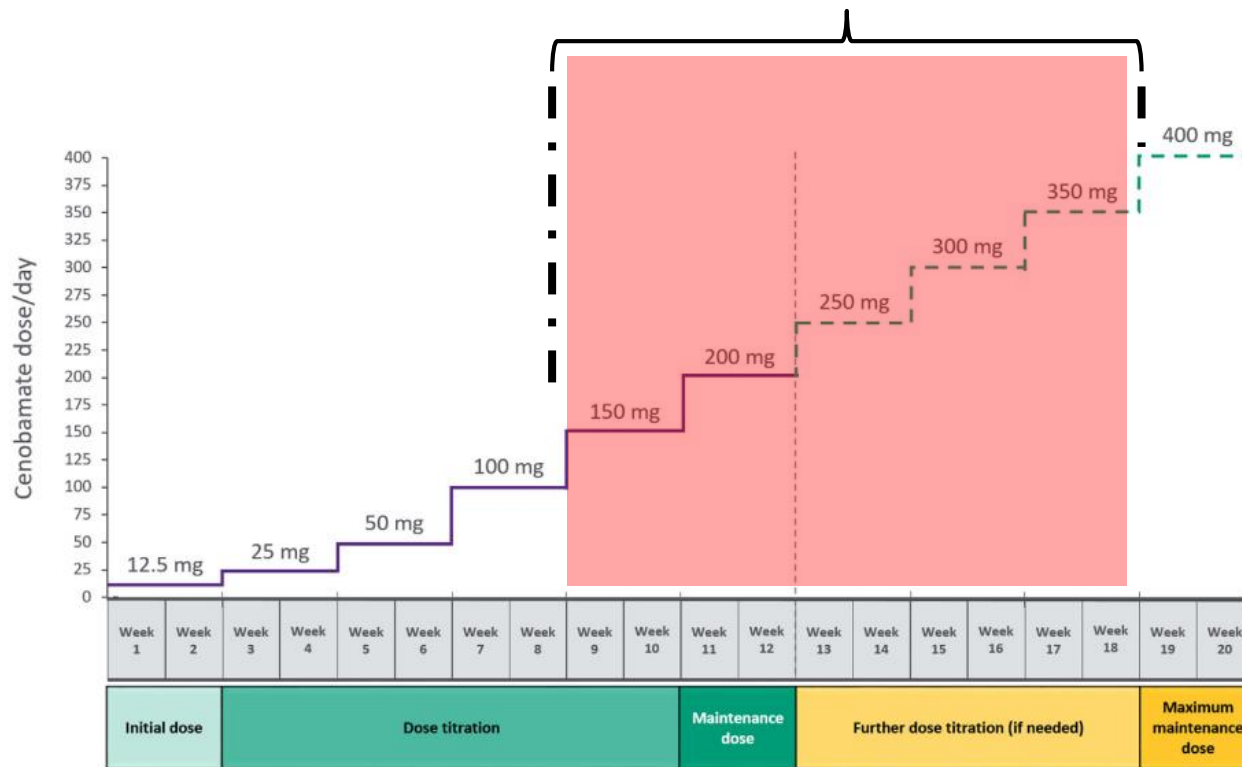
Cenobamate (Ontozry®)

GABA Rezeptor Modulator und Natrium Kanal Hemmer
("persistent" Sodium channel)

HWZ: 50-60d

Gabe: 1x pro Tag

Beste Effektivität /Tolerabilität



CAVE:

Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS) Syndrom:

- Bei Startdosis 50mg/d
- Patienten mit Hypersensitivitätssyndromen in der Anamnese

„Start low slow“

Zulassung:

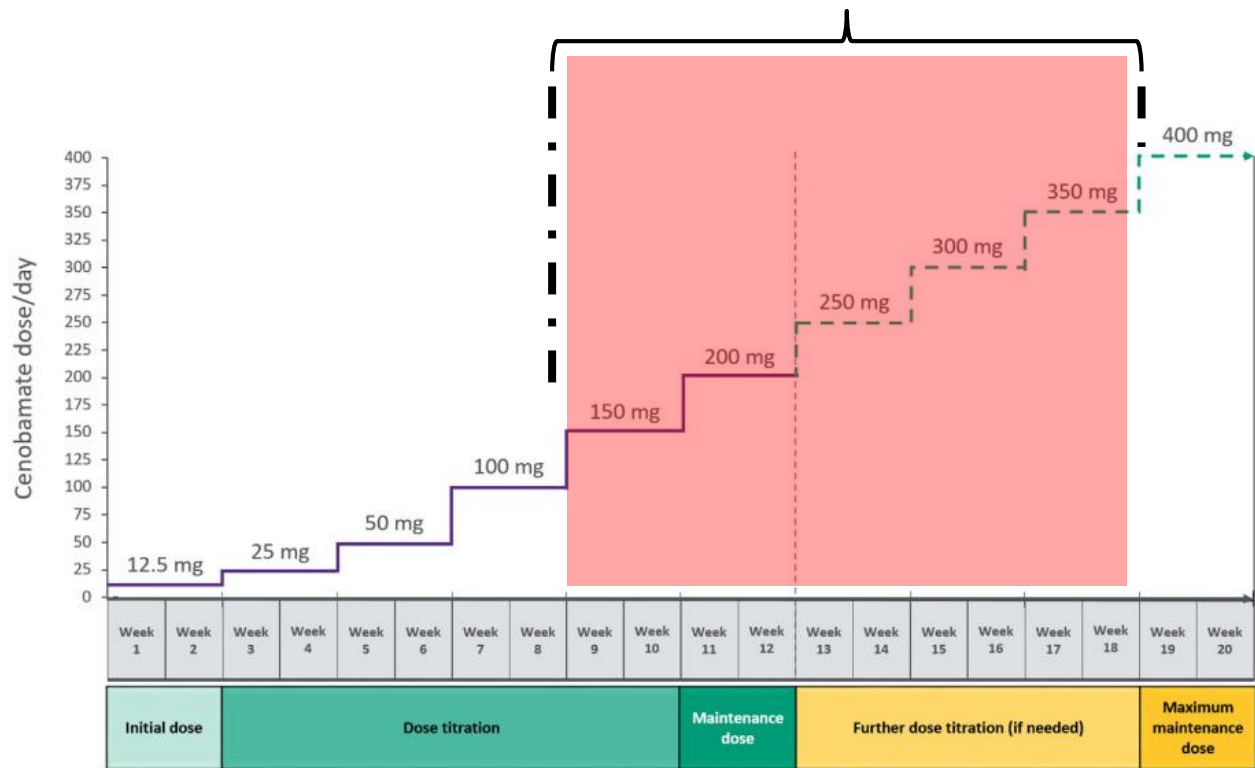
Ontozry wird angewendet zur adjunktiven Behandlung fokaler Anfälle mit oder ohne sekundäre Generalisierung bei erwachsenen Patienten mit Epilepsie, die trotz einer vorangegangenen Behandlung mit mindestens 2 antiepileptischen Arzneimitteln nicht ausreichend kontrolliert sind.

Cenobamate (Ontozry®)

GABA Rezeptor Modulator und Natrium Kanal Hemmer
 ("persistent" Sodium channel)



Beste Effektivität /Tolerabilität



HWZ: 50

Gabe: 1x

CAVE:

Drug reaction with systemic symptoms (DRESS) Syndrome

- Bei Startdosis
- Patienten mit Hypersensitivität der Anamnese

ADJUNCTIVE CENOBAMATE POCKET GUIDE: Adjusting concomitant ASM dosing

Clobazam	≤40 mg/day	>40 mg/day
Proactive:	↓ 5-10 mg/day at start of cenobamate	Proactive: ↓ 10-20 mg/day at start of cenobamate
Proactive:	↓ 5-10 mg/day at 50 mg/day and at 100 mg/day cenobamate	Proactive: ↓ 10-20 mg/day at 25 mg/day cenobamate
Reactive:	↓ 5-10 mg/day for adverse effects (eg, sleepiness)	Reactive: ↓ 10 mg/day for adverse effects (eg, sleepiness)

Lacosamid	≤400 mg/day	>400 mg/day
Reactive:	↓ 100 mg/day for adverse effects (eg, dizziness; repeat as needed every 2 weeks); ↓ may be needed starting at low cenobamate doses	Proactive: ↓ 100 mg/day at 50 mg/day cenobamate
		Proactive: ↓ 100 mg/day at 100 mg/day cenobamate
		Reactive: ↓ 100 mg/day for adverse effects (eg, dizziness)

Phenytoin	<15 µg/mL blood level	≥15 µg/mL blood level
Reactive:	↓ ~25% for adverse effects (eg, dizziness; repeat as needed every 2 weeks); usually starts at 50-100 mg/day cenobamate	Proactive: ↓ 100 mg/day (25%) at 25 mg/day cenobamate
		Proactive: ↓ 100 mg/day at 50 mg/day cenobamate
		Reactive: ↓ 25% for adverse effects (eg, dizziness; repeat as needed every 2 weeks)

Phenobarbital	
Proactive:	↓ 25% at 50 mg/day cenobamate
Reactive:	↓ 25% for adverse effects (eg, sleepiness; repeat as needed every 2 weeks)

Other antiseizure medications
 ↓ 25% as needed if any adverse effects
All: Repeat dose ↓ every 2 weeks as needed for adverse effects. At cenobamate 200 mg/day, consider ↓ dosages to lessen polypharmacy.

„Start low go slow“

Vademecum Antiepilepticum

2023/2024



Pharmakotherapie der Epilepsien
27. überarbeitete Auflage

von: B. J. Steinhoff · Th. Bast

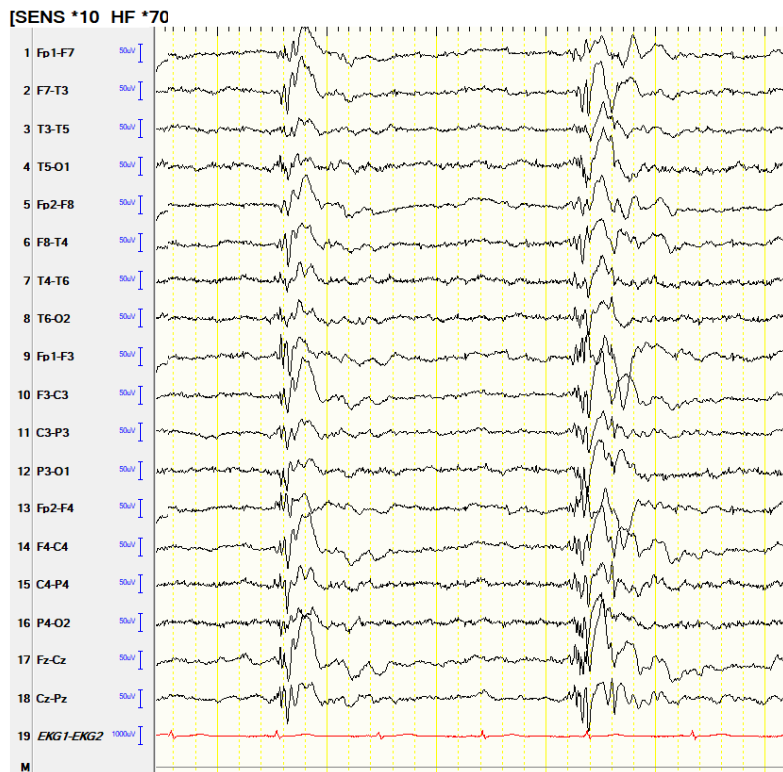


Zugabe von	Effekt auf fortbestehende Therapie																											
	BRV	CBD	CBZ	CLB	CNB	ESL	ESM	EVR	FBM	GBP	LCM	LTG	LEV	MSM	OXC	PER	PB	PHT	PGB	PRM	RUF	STP	STM	TGB	TPM	VPA	VGB	ZNS
Brivaracetam (BRV)	x		E+	O								O	O					O/(+)	O						O	O		
Cannabidiol (CBD)	+	x		++	+							+				+					+				+			+
Carbamazepin (CBZ)	(-)		x	-	O	-		--	--	(+)/O	-	--	-		-	-	(+)/-	+/-	-	-(PB+)	-		-	--	--	O/(-)	--	
Cenobamat (CNB)			(-)	++							O	-	O				+	+										
Clobazam (CLB)		++	+/--(E+)	x						O	O	O	O		O	O	(+)/O	+	O	(+)/O			O			+		O
Eslicarbazepin (ESL)			O/(-)	O/(-)	x		--			O	O	-	O		O	-	(+)/O	+	O	(+)/O	-		-		-	O/(-)	O/(-)	
Ethosuximid (ESM)						x						O					O			O						--		
Everolimus (EVR)							x																					
Felbam at (FBM)			--(E+)						x			O			O		++	++								++	O	
Gabapentin (GBP)			O	O	O					x		O	O		O	O	O	(+)/O	O/(-)				O		O	O	O	+
Lacosamid (LCM)			O		O	O					x				O	O	O/(-)		O					O		O	O	O
Lamotrigin (LTG)	O		O/(-)	O	(-)				O	O	O	x				+/-	O	O	O	O			O		(+)/O	O/(-)	+/O	
Levetiracetam (LEV)	O		O	O	O					O	O	O	x					O	O	O	O	O	O	O	O	O	O	O
Mesuximid (MSM)			+		+							--		x	+		++	++					+		--	--		
Oxcarbazepin (OXC)	O		O/(-)	-	O		--			O	O	--	-		x		+	+	-	O	-		-	-	-	O/(-)	O/(-)	
Perampanel (PER)			O		+			--				O			+	x		O/(-)					O	--	O	O	O	
Phenobarbital (PB)	(-)		--(E+)	--	O	-		--	--	O/(-)	-	--	-		+	-	-	x	+/-	O	-(PB+)	-	--	--	--	--	--	
Phenytoin (PHT)	(-)		--	--	(-)	-		--	--	O/(-)	-	--	-		+	-	-	+	x		-(PB+)		--	--	--	--	O	--
Pregabalin (PGB)			O	O	O					O/(-)	O/(-)	O/(-)	O/(-)		O	O	O	O	x				O	--	O	O	O	
Primidon (PRM)			--(E+)	-	--			--	O/(-)	-	--	-			-	--	(+)/O	+/-		x			--	--	--	O	--	
Rufinamid (RUF)												O					O	+			x			O	O			
Stiripentol (STP)			+	++	+							+		+	+	+	++	++		++	+	x			+			
Tiagabin (TGB)			O														O	O		O			x		O			
Sultiam (STM)			+		+							+			+		+	++		+/-				x				
Topiramat (TPM)	O		O/(+)		-							(+)/-	O		-	-	O	+	O	O			--		x			
Valproat (VPA)	O		(+)/-(E+)	O	O	O/(-)		(+)/O	O/(-)	O	++	+			O/(-)	(+)	++	+/--(FA+)	O	+/--(PB+)	+		+	O	-	x	+/-	
Vigabatrin (VGB)			(+)/O														--	--		O/(-)						x		
Zonisamid (ZNS)			O/-(E+)		O					O	O	O			O	O	O	O/(-)	O	O			--			O	x	

E = Epoxid
 FA = freier Anteil
 O = keine Beeinflussung der Serumkonzentration
 (-) bzw. (+) = leichte Senkung/Erhöhung der Serumkonzentration
 - bzw. + = mittelmäßige Senkung/Erhöhung der Serumkonzentration
 -- bzw. ++ = starke Senkung/Erhöhung der Serumkonzentration

O/(-) bzw. O/(+) = sowohl keine Beeinflussung als auch leichte Senkung bzw. leichte Erhöhung der Serumkonzentration möglich
 O/- bzw. O/+ = sowohl keine Beeinflussung als auch Senkung bzw. Erhöhung der Serumkonzentration möglich
 -/+ = sowohl Senkung als auch Erhöhung der Serumkonzentration möglich
 Leeres Feld = keine Informationen vorhanden

Genetisch generalisierte Epilepsie



Empfehlungen

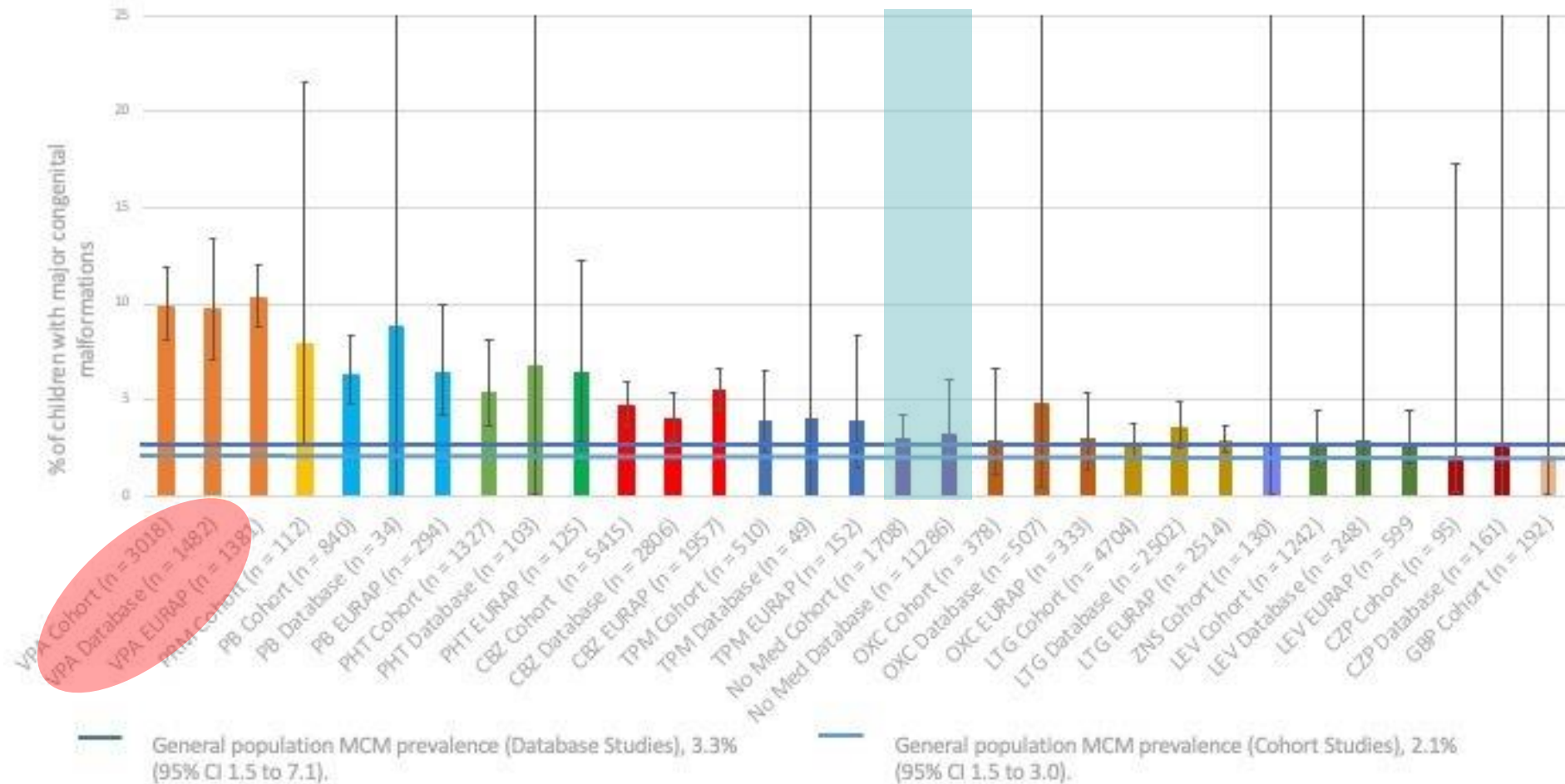
1. Bei Frauen, bei denen eine Konzeption mit einem hohen Maß an Sicherheit ausgeschlossen werden kann, und bei Männern mit genetischen generalisierten Epilepsien und überwiegend Myoklonien und tonisch-klonischen Anfällen, **sollte** in Monotherapie als Mittel der ersten Wahl Valproinsäure eingesetzt werden.*
Starker Konsens; Konsensstärke: 100%
2. Wenn Valproinsäure als Mittel der ersten Wahl bei Patient:innen mit genetischen generalisierten Epilepsien und überwiegend Myoklonien und tonisch-klonischen Anfällen nicht infrage kommt, **sollten** Lamotrigin oder Levetiracetam[#] in Monotherapie verwendet werden.*
Starker Konsens; Konsensstärke: 96,7%
[#] Off-Label
3. Bei Frauen, bei denen eine Konzeption mit einem hohen Maß an Sicherheit ausgeschlossen werden kann, und bei Männern mit genetischen generalisierten Epilepsien und ausschließlichen Absencen, **sollte** in Monotherapie als Mittel der ersten Wahl Ethosuximid verwendet werden.*
Starker Konsens; Konsensstärke: 96,7%
4. Bei Frauen mit genetischen generalisierten Epilepsien, bei denen eine Konzeption nicht mit einem hohen Maß an Sicherheit ausgeschlossen werden kann, **sollte** in Monotherapie Lamotrigin oder Levetiracetam[#] zum Einsatz kommen, dies gilt auch für Absence-Epilepsien.*
Starker Konsens; Konsensstärke: 96,3%
[#] Off-Label
5. Topiramat **sollte** bei genetischen generalisierten Epilepsien **nicht** als initiale Monotherapie verwendet werden.*
Starker Konsens; Konsensstärke: 96,7%
6. Bromid, Phenobarbital und Primidon **sollen** bei genetischen generalisierten Epilepsien **nicht** als initiale Monotherapie zum Einsatz kommen.*
Starker Konsens; Konsensstärke: 100%

*Autor:innen mit moderaten bzw. ein Autor mit hohen Interessenskonflikten zum Thema „Pharmakotherapie“ haben bzw. hat sich bei der Abstimmung zu diesen Empfehlungen enthalten, der Autor mit hohen Interessenskonflikten hat zudem nicht an der Diskussion zu diesen Empfehlungen teilgenommen.

Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie
Erster epileptischer Anfall und Epilepsien im Erwachsenenalter

Cocrane review – MCM (major congenital malformation) und Antikonvulsiva

Kontrollen – Schwangere mit Epilepsie ohne Medikamente



Individual cases may be represented more than once (i.e., in a cohort and database study). Valproate (VPA), primidone (PRM), phenobarbital (PB), phenytoin (PHT), carbamazepine (CBZ), topiramate (TPM), Untreated women with epilepsy (No Med), oxcarbazepine (OXC), lamotrigine (LTG), zonisamide (ZNS), levetiracetam (LEV), clonazepam (CZP), gabapentin (GBP).

Topiramamat – Rote Hand Brief 02.11.2023



Zusammenfassung

- Topiramamat kann bei Anwendung während der Schwangerschaft schwere angeborene Fehlbildungen und fetale Wachstumsbeeinträchtigungen verursachen. Aktuelle Daten deuten auch auf ein möglicherweise erhöhtes Risiko für neurologische Entwicklungsstörungen, einschließlich Autismus-Spektrum-Störungen, geistiger Behinderung und Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitätsstörung (ADHS), nach der Anwendung von Topiramamat während der Schwangerschaft hin.
- Für die Behandlung von Epilepsie gelten neue Kontraindikationen:
 - in der Schwangerschaft, es sei denn, es gibt keine geeignete alternative Behandlung;
 - bei Frauen im gebärfähigen Alter, die keine hochwirksame Empfängnisverhütung anwenden. Die einzige Ausnahme ist eine Frau, für die es keine geeignete Alternative gibt, die aber eine Schwangerschaft

plant und die umfassend über die Risiken der Einnahme von Topiramamat während der Schwangerschaft informiert worden ist.

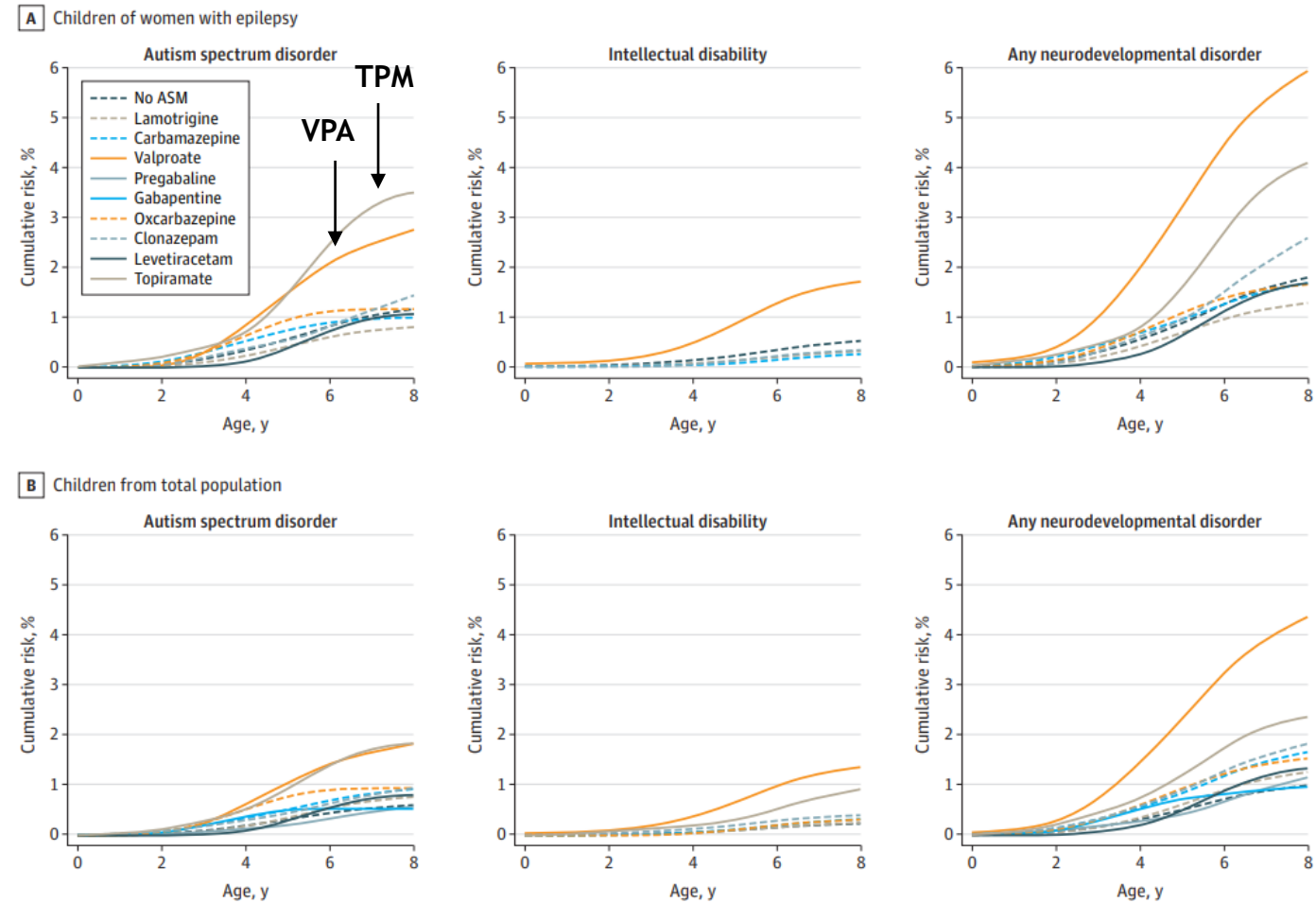
- Topiramamat zur Migräneprophylaxe ist bereits in der Schwangerschaft und bei Frauen im gebärfähigen Alter, die keine hochwirksame Empfängnisverhütung anwenden, kontraindiziert.
- Die Behandlung von Mädchen und von Frauen im gebärfähigen Alter sollte von einem in der Behandlung von Epilepsie oder Migräne erfahrenen Arzt eingeleitet und überwacht werden. Die Notwendigkeit einer Behandlung sollte mindestens einmal jährlich neu beurteilt werden.
- Aufgrund einer möglichen Wechselwirkung sollte Frauen, die systemische hormonelle Kontrazeptiva anwenden, geraten werden, zusätzlich eine Barrieremethode anzuwenden.
- Bei Frauen im gebärfähigen Alter, die derzeit Topiramamat anwenden, sollte die Behandlung neu bewertet werden, um sicherzustellen, dass das Schwangerschaftsverhütungsprogramm eingehalten wird.

Association of Prenatal Exposure to Antiseizure Medication With Risk of Autism and Intellectual Disability

Marte-Helene Bjark, MD, PhD; Helga Zoega, PhD; Maarit K. Leinonen, MD, PhD; Jacqueline M. Cohen, PhD; Julie Werenberg Dreier, PhD; Kari Furu, PhD; Nils Erik Gilhus, MD, PhD; Mika Gissler, PhD; Óskar Hálfánarson, PhD; Jannicke Igland, PhD; Yuelian Sun, PhD; Torbjörn Tomson, MD, PhD; Silje Alvestad, MD, PhD; Jakob Christensen, MD, PhD

Topiramate

Figure 1. Cumulative Incidence of Neurodevelopmental Disorders After Prenatal Exposure to Antiseizure Medication (ASM)



A, Children of women with epilepsy. B, Children from total population. The graphs are shown for exposures with sufficient numbers for the estimation.

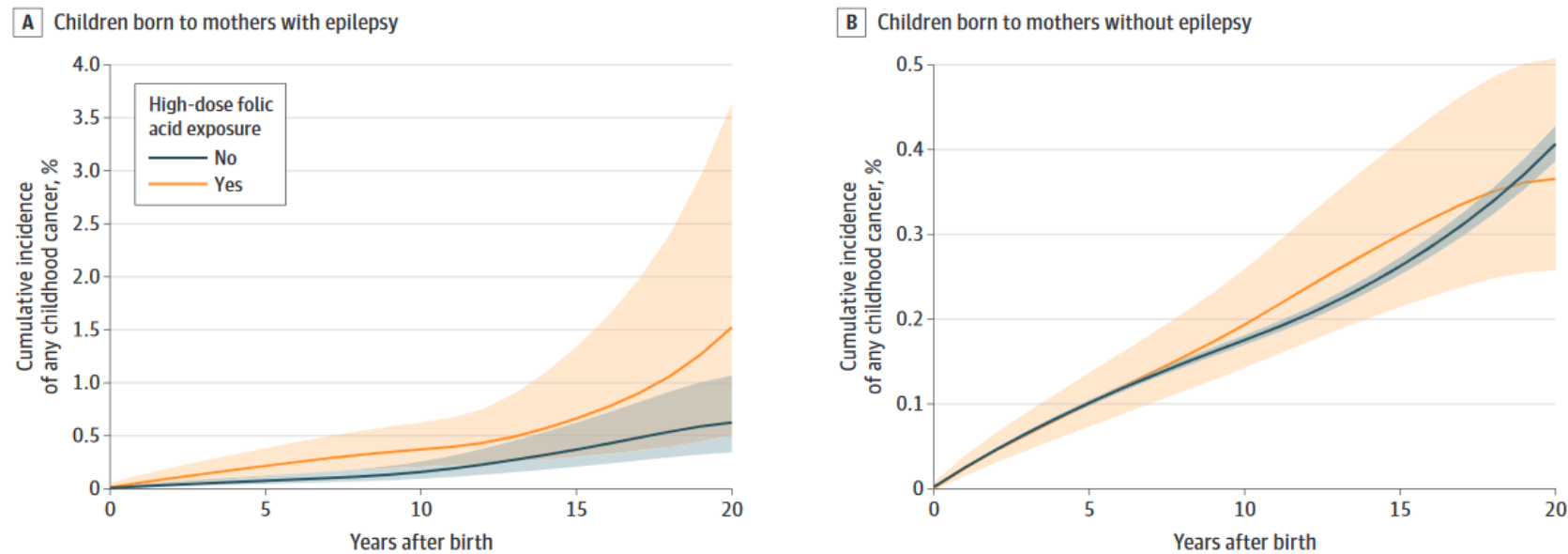
Folsäuredosierung in der Schwangerschaft - Epilepsie

JAMA Neurology | Original Investigation

Cancer Risk in Children of Mothers With Epilepsy and High-Dose Folic Acid Use During Pregnancy

Håkon Magne Vegrim, MD; Julie Werenberg Dreier, PhD; Silje Alvestad, MD, PhD; Nils Erik Gilhus, MD, PhD; Mika Gissler, PhD; Jannicke Igland, PhD; Maarit K. Leinonen, MD, PhD; Torbjörn Tomson, MD, PhD; Yuelian Sun, MD, PhD; Helga Zoega, MA, PhD; Jakob Christensen, MD, PhD, DrMedSci; Marte-Helene Bjørk, MD, PhD

Figure 2. Cumulative Incidence of Childhood Cancer



Cumulative incidence of first onset of childhood cancer recorded from birth until 20 years of age with or without maternal prescription fill for high-dose folic acid for mothers with or without a diagnosis of epilepsy. The graph lines were

smoothed owing to the Danish Data Protection Act to prevent identification of individuals.

JAMA Neurology | **Original Investigation**

Cancer Risk in Children of Mothers With Epilepsy and High-Dose Folic Acid Use During Pregnancy

Håkon Magne Vegrim, MD; Julie Werenberg Dreier, PhD; Silje Alvestad, MD, PhD; Nils Erik Gilhus, MD, PhD; Mika Gissler, PhD; Jannicke Igland, PhD; Maarit K. Leinonen, MD, PhD; Torbjörn Tomson, MD, PhD;

Yu
Ma

Empfehlungen

1. Frauen mit Epilepsie **sollen** Folsäure einnehmen, sobald ein Schwangerschaftswunsch besteht und bevor eine Kontrazeption abgesetzt wird.
Starker Konsens; Konsensstärke: 96,6%
2. Die Dosis von Folsäure **sollte** 0,4 bis 0,8 mg täglich betragen.
Konsens; Konsensstärke: 93%
3. Die Einnahme **soll** mindestens bis zum Ende des ersten Trimenons fortgeführt werden.
Starker Konsens; Konsensstärke: 100%

DGN Leitlinie „Erster epileptischer Anfall und Epilepsien im Erwachsenenalter“ Sept, 2023

Years after birth

Cumulative incidence of first onset of childhood cancer recorded from birth until 20 years of age with or without maternal prescription fill for high-dose folic acid for mothers with or without a diagnosis of epilepsy. The graph lines were

Years after birth

smoothed owing to the Danish Data Protection Act to prevent identification of individuals.



Vielen Dank für die Aufmerksamkeit!

Stjepana.kovac@ukmuenster.de