

## Epilepsie

### Mit dem ersten Antiepileptikum erreichen zwei Drittel der Patienten Anfallsfreiheit

In einer englischen Kohortenstudie, in der 1795 Patienten mit neu diagnostizierter Epilepsie über einen 30-Jahres-Zeitraum erfasst wurden, zeigte sich, dass neue Antiepileptika nicht wirksamer sind als ältere Präparate. 64 % der Patienten wurden durch die Therapie anfallsfrei, und davon 90 % mit dem ersten oder zweiten eingesetzten Antiepileptikum.

Mit einem Kommentar von Prof. Dr. Hans-Christoph Diener, Essen

Die Epilepsie ist eine häufig auftretende neurologische Erkrankung, von der schätzungsweise 70 Millionen Menschen weltweit betroffen sind. Die antiepileptische Therapie erfolgte bis in die Mitte der 90er-Jahre des letzten Jahrhunderts mit Carbamazepin, Valproinsäure oder Phenytoin. Dann wurde eine Vielzahl neuer Antiepileptika eingeführt, die die traditionellen Wirkstoffe mit Ausnahme von Valproinsäure verdrängen. Für eine Kohortenstudie zur Evaluation der Antiepileptikawirkung bei neu diagnostizierter Epilepsie zogen die Autoren Daten aus der Epilepsieklinik in Glasgow heran. Diese umfassten 1795 Patienten mit neu diagnostizierter Epilepsie im Zeitraum zwischen 1982 und 2012. Die minimale Beobachtungszeit der Patienten betrug zwei Jahre. Die Autoren erfassten, welche Antiepileptika und gegebenenfalls welche Kombination verwendet wurde. Für jedes der eingesetzten Antiepilep-

tika wurde die Wahrscheinlichkeit berechnet, dass die behandelten Patienten ein Jahr anfallsfrei waren.

#### Ergebnisse

Von den 1795 Patienten waren 964 (53,7%) männlich und das mittlere Alter betrug 33 Jahre. Am Ende der Beobachtungszeit waren 1144 Patienten (63,7%) für ein Jahr oder länger anfallsfrei. Unter den Patienten, die über ein Jahr anfallsfrei waren, verwendeten 993 (86,3%) eine antiepileptische Monotherapie. 1028 (89,9%) erreichten Anfallsfreiheit mit dem ersten oder zweiten eingesetzten Antiepileptikum. 306 Patienten (50,5%) blieben mit dem ersten eingesetzten Wirkstoff langfristig anfallsfrei. Wenn das erste eingesetzte Antiepileptikum nicht ausreichend wirksam war, konnte durch den Einsatz eines zweiten und dritten Wirkstoffs eine zusätzliche Rate an Anfallsfreiheit von 11,6% und 4,6% erreicht

werden. Über den Zeitraum von 30 Jahren ergaben sich keine signifikanten Unterschiede in der Wirksamkeit zwischen alten und neuen Antiepileptika.

#### Kommentar

Diese große Registerauswertung ergab, dass es bei zwei Drittel aller Patienten mit neu diagnostizierter Epilepsie gelingt, mit dem ersten Antiepileptikum Anfallsfreiheit für mindestens ein Jahr zu erzielen. Nach den Erkenntnissen dieses Registers spielt dabei für die Wirksamkeit offenbar die Wahl des Antiepileptikums keine bedeutsame Rolle. Wichtiger ist, die Auswahl anhand zu antizipierender oder erlebter Nebenwirkungen zu treffen. Neue Antiepileptika sind besser verträglich und interagieren meist weniger mit anderen Arzneimitteln. Die Ergebnisse der Studie zeigen aber auch, dass ein Drittel der Patienten langfristig unter antiepileptischer medikamentöser Therapie nicht anfallsfrei wird. Bei diesen Patienten sollte, vor allem wenn eine fokale Epilepsie vorliegt, frühzeitig abgeklärt werden, ob ein epilepsiechirurgischer Eingriff infrage kommt.

#### Quelle

Chen Z, et al. Treatment outcomes in patients with newly diagnosed epilepsy treated with established and new antiepileptic drugs: A 30-year longitudinal cohort study. *JAMA Neurol* 2018;75:279–86.

Prof. Dr. Hans-Christoph Diener,  
Essen

## Delirprävention

### Melatonin verringert nicht das Delirrisiko bei hospitalisierten älteren Patienten

Das Delir ist eine häufige, oft folgenschwere Komplikation bei älteren hospitalisierten Patienten. Schlafentzug wurde als eine Ursache des Krankenhausdelirs vermutet. Melatonin greift zwar in den Schlaf-Wach-Rhythmus ein, konnte in einer vor Kurzem veröffentlichten Studie Delire jedoch nicht verhindern.

Etwa ein Drittel der Patienten auf Intensivstationen erlebt ein Delir [1]. Besonders betroffen sind Personen ab 65 Jahren mit Demenz, Anzeichen

eines Abbaus kognitiver Fähigkeiten oder mit vorangegangenen Schlaganfall. Im Vergleich zu anderen Patienten weisen Patienten mit Delir eine höhere

Sterberate auf, haben oft längere stationäre Aufenthalte und nach ihrer Entlassung häufiger kognitive Beeinträchtigungen.

Schlafentzug wurde als eine Ursache des Krankenhausdelirs vermutet. Nicht-medikamentöse Methoden zur Schlafförderung sind daher Teil der Strategien zur Delirprävention. Es gibt Hinweise, dass Melatonin ein Delir verhindern könnte. In einer kleinen Studie aus La Jolla, Kalifornien/USA, untersuchten Mediziner die Wirkung von Melatonin auf die Delirneigung bei hospitalisierten älteren Patienten.

### Studiendesign

In der randomisierten, doppelblinden, Placebo-kontrollierten klinischen Studie wurde der Einfluss von 3 mg Melatonin pro Nacht auf die Entwicklung eines Delirs und auf objektive und subjektive Schlafparameter von Patienten ab 65 Jahre untersucht. Die Patienten waren auf die innere Station (Nicht-Intensivstationen) aufgenommen worden mit einem voraussichtlichen Aufenthalt von mindestens 48 Stunden. 636 Patienten wurden auf ihre Eignung geprüft. Letztlich wurden 87 Patienten randomisiert und in die Intent-to-treat (ITT)-Analyse einbezogen (Melatonin-Gruppe: 43 Patienten, Placebo-Gruppe: 44 Patienten). Die Per-Protocol-Gruppe (PPG) umfasste 69 Patienten (36 in der Melatonin-Gruppe und 33 in der Placebo-Gruppe). Die Delir-Inzidenz wurde von Krankenschwestern am Krankenbett unter Verwendung der „Confusion Assessment Method“ (CAM) gemessen. Objektive Schlafmessungen (nächtliche Schlafdauer, Gesamtschlafdauer pro

24 Stunden und Schlafragmentierung, Letztere bestimmt anhand der durchschnittlichen Länge der Schlafphasen) wurden mittels Aktigraphie vorgenommen. Die subjektive Schlafqualität wurde mit dem Richards Campbell Sleep Questionnaire bestimmt.

### Studienergebnisse

Ein Delir trat bei 8 von 36 Studienteilnehmern in der Melatonin-Gruppe auf (22,2%); in der Placebo-Gruppe waren es 3 von 33 (9,1%) ( $p=0,19$ ). Melatonin veränderte weder die Ergebnisse der objektiven noch die der subjektiven Schlafmessungen signifikant. Die nächtliche Schlafdauer und die gesamte Schlafzeit unterschieden sich nicht zwischen den Patienten, die ein Delir hatten, und denen ohne Delir. Patienten mit Delir hatten mehr Schlafunterbrechungen (Länge der Schlafphasen  $7,0 \pm 3,0$  vs.  $9,5 \pm 5,3$  min;  $p=0,03$ ).

### Fazit der Studienautoren

Dosis, Dauer und Timing der Melatonin-Gabe sind entscheidend für das

Triggern des endogenen zirkadianen Rhythmus. Die Autoren schreiben, dass eine kleinere Dosis (z. B. 0,5 mg) ausreichend gewesen wäre, um den zirkadianen Rhythmus zu triggern. Basierend auf ihrer Hypothese des Wirkungsmechanismus der Melatonin-verbesserten Schlafdauer wählten die Autoren eine höhere Dosis.

Als nächtliche Dosis von 3 mg gegeben, konnte Melatonin die Entwicklung eines Delirs nicht verhindern. Weder der subjektive noch der objektive Schlaf der Studienteilnehmer verbesserte sich mit der Medikation.

### Quelle

Jaiswal SJ, et al. Melatonin and sleep in preventing hospitalized delirium: a randomized clinical trial. *Am J Med* 2018 May 3. [Epub ahead of print]. doi: 10.1016/j.amjmed.2018.04.009.

### Literatur

1. Salluh JI, et al. Outcome of delirium in critically ill patients: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2015;350:h2538.

Dr. Maja M. Christ,  
Stuttgart

## Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung

### Neue Leitlinie, neue Perspektiven

In Berlin fand Ende April die 12. International Conference on ADHD statt. Zentrales Thema der Veranstaltung war die neue deutsche S3-Leitlinie zu Diagnose und Therapie von Patienten mit Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung (ADHS). Diskutiert wurde darüber hinaus die ADHS-Therapie der Zukunft. Nach Ansicht der Experten geht auch bei dieser Erkrankung die Entwicklung in Richtung personalisierte Medizin.

Die Erstellung der S3-Leitlinie erwies sich als Mammutaufgabe, denn es galt, unter insgesamt 26 Fachgesellschaften, Berufsverbänden und Arbeitsgemeinschaften einen weitestmöglichen Konsens herzustellen in Bezug auf Diagnostik und Therapie der ADHS bei Kindern, Jugendlichen und Erwachsenen, berichtete Prof. Dr. Manfred Döpfner, Köln. Ein wichtiger Punkt in dieser Publikation betrifft die Frage, wer die Diagnose stellen sollte. Nach übereinstimmender

Expertenmeinung sind dies bei Kindern und Jugendlichen die Kinder- und Jugendpsychiater, Kinder- und Jugendpsychotherapeuten beziehungsweise Kinderärzte mit spezieller Expertise. Bei Erwachsenen nennt die Leitlinie Psychiater, Neurologen, Fachärzte für Psychosomatik oder Psychotherapeuten.

Am Beginn des Therapiealgorithmus bei Kindern und Jugendlichen steht die Psychoedukation, das heißt Aufklärung, Beratung, Führung von Patienten,

Eltern und Pädagogen. Im Weiteren orientiert sich das Vorgehen an der Schwere der Erkrankung, wobei Kinder unter sechs Jahren primär psychosozial und Kinder unter drei Jahren in jedem Fall ohne Medikamente behandelt werden sollten. Bei den Älteren wird zwischen leichter, moderater und schwerer Symptomatik unterschieden. Bei leichten Verläufen wird primär zu psychosozialer Intervention auf verhaltenstherapeutischer Basis geraten. Diese Option bietet sich in intensiverer Form auch bei der moderaten ADHS, allerdings kommt hier bereits die Pharmakotherapie als mögliche Alternative oder Ergänzung ins Spiel. Schwere Verläufe bedingen auf jeden Fall die medikamentöse Behandlung.

### Stimulanzien als medikamentöser Goldstandard

In der neuen Leitlinie stehen Stimulanzien an erster Stelle bei allen Formen