

Epilepsien – Absetzen von Antikonvulsiva

Matthias D. G. Lindenau, Hamburg*

Epilepsien gehören zu den häufigsten neurologischen Erkrankungen. Bei den meisten Patienten ist eine langfristige Therapie mit Antikonvulsiva erforderlich. Die vielfältigen Ursachen der Epilepsien bedingen sowohl unterschiedliche Therapien als auch eine differenzierte Prognose. Da randomisierte prospektive Studien zum Absetzen von Antikonvulsiva im Erwachsenenalter fehlen, kommt eine aktuelle Cochrane-Analyse zu dem Schluss, dass eine individualisierte Beratung anhand der bisher verfügbaren Daten erforderlich ist.

Drei typische Patientenbeispiele im Artikel sollen dies illustrieren.

Schlüsselwörter: Epilepsie, Antikonvulsiva, Absetzen

Psychopharmakotherapie 2017;24:100–6.

Häufigkeit und Krankheitsdefinition

Epilepsie ist eine der häufigsten neurologischen Erkrankungen weltweit mit einer geschätzten Lebenszeitprävalenz von 1% [28]. Neben der herkömmlichen Definition von Epilepsie als Krankheit mit rezidivierend unprovokiert auftretenden epileptischen Anfällen wurde die Erkrankung inzwischen umfassender definiert [5]:

Es handelt sich um eine Hirnerkrankung mit abnorm synchronisierter elektrischer Exzitabilität mit mindestens einem epileptischen Anfall und zudem einem über 60%igen Risiko, weitere Anfälle zu bekommen.

Außerdem wurden seltenere Formen wie Reflexepilepsien und die Voraussetzungen für die Feststellung einer Ausheilung festgelegt. Demnach gilt ein Epilepsiesyndrom wie beispielsweise die häufig im Kindesalter auftretende Rolando-Epilepsie als ausgeheilt, wenn Anfälle aufhören und das typische Lebensalter überschritten wurde. Für Epilepsien des Erwachsenenalters wird hingegen angenommen, dass eine Ausheilung nach zehn Jahren kompletter Anfallsfreiheit, hiervon fünf Jahre ohne Medikation, erreicht ist.

Durch die Änderungen der Alterspyramide der Gesellschaft in Deutschland und anderen Industrienationen wird die Häufigkeit von Epilepsien weiter zunehmen, da neben dem Erkrankungsgipfel

im ersten bis zweiten Lebensjahrzehnt ein zweiter Häufigkeitsgipfel jenseits des 65. Lebensjahres zu beobachten ist [19]. Die maßgebliche Epilepsieursache im höheren Lebensalter sind vaskuläre Hirnerkrankungen. Erst danach folgen Tumoren, entzündliche oder neurodegenerative ZNS-Erkrankungen. Trotz der steigenden gesellschaftlichen Bedeutung stehen seit einigen Jahren praktisch keine neuen pharmakologische Therapieoptionen zur Verfügung (**Exkurs: Marktrücknahmen**).

Epilepsierisiken und Fahreignungsregeln in Deutschland

Epilepsie ist durch Unfälle und den plötzlichen unerklärten Tod bei Epilepsie (SUDEP) eine potenziell lebensbedrohliche Erkrankung. Durch eine erfolgreiche antikonvulsive Therapie kann das Risiko erheblich reduziert werden. In einem aktuellen Cochrane-Review wird die SUDEP-Inzidenz mit 1 bis 2 pro 1000 Patientenjahre angegeben [15]. Das Risiko eines SUDEP wird durch eine erfolgreiche Therapie deutlich reduziert. Es wurden allerdings Einzelfälle von SUDEP nach Beendigung einer antikonvulsiven Therapie beschrieben, beispielsweise nach als erfolgreich eingeschätzter epilepsiechirurgischer Operation [16].

Anfallsfrei eingestellte Epilepsiepatienten dürfen in Deutschland entsprechend der Fahrerlaubnis-Verordnung

Exkurs: Marktrücknahmen

Den Arzneimitteln Perampanel (Fycompa®) und Retigabin (Trobalt®) wurde von Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) kein Zusatznutzen bescheinigt. Da aus Sicht der Hersteller auf dieser Basis kein angemessener Erstattungsbetrag ausgehandelt werden konnte, werden die Präparate von den Firmen nicht mehr in Deutschland vertrieben. Sie müssen aufwendig als Einzelimport bezogen und von der Krankenkasse genehmigt werden.

Ende Juni 2017 wird Retigabin weltweit vom Markt genommen.

Brivaracetam (Briviact®) wurde ebenfalls kein Zusatznutzen bescheinigt. Die Befürchtung, dass auch hier eine Marktrücknahme drohen könnte, hat sich aber nicht bestätigt: Der pharmazeutische Unternehmer teilte am 8. Mai mit, dass er sich mit dem GKV-Spitzenverband auf einen Erstattungsbetrag verständigt hat und Brivaracetam somit weiterhin erhältlich bleibt und im zugelassenen Indikationsbereich verordnet werden kann.

*Modifizierter Nachdruck aus *Arzneimitteltherapie* 2017;35:104–11.

Dr. Matthias D. G. Lindenau, Praxis Bredow & Partner, Neurologie, Neuer Wall 19, 20354 Hamburg, und Oberarzt Evangelisches Krankenhaus Alsterdorf, Abteilung Neurologie & Epileptologie, Elisabeth-Flügge-Straße 1, 22337 Hamburg
E-Mail: lindenau@neurologie-neuer-wall.de

Exkurs: Klassifikation

Bei Epilepsien wird unterschieden, ob die Anfälle aus epileptogenen Netzwerken einer Hemisphäre (fokale Epilepsien) oder aus epileptogenen Netzwerken *beider* Hemisphären (generalisierte Epilepsien) entspringen. Zudem wird eine weitere Gruppe epileptischer Spasmen abgegrenzt [1].

Zu den genetisch generalisierten Epilepsien mit Persistenz bis ins Erwachsenenalter zählen die *juvenile Myklonusepilepsie (JME)*, die *generalisierte Epilepsie mit ausschließlich generalisiert-tonisch-klonischen Anfällen* (teils in Form morgendlicher Aufwach-Grand-Mal) sowie die *juvenile Absenceepilepsie (JAE)*. Hinzu kommen einige Patienten mit *kindlicher Absenceepilepsie*, die seit der Kindheit bis ins Erwachsenenalter therapiert wurden. Sie können zum Teil während Adoleszenz und Erreichen des Erwachsenenalters einen Syndromwandel mit Auftreten zusätzlicher Myklonien oder Grand-Mal durchlaufen.

Neben der syndromalen Klassifikation werden die Epilepsien zudem hinsichtlich ihrer Ätiologie klassifiziert [1]. Bisher als *idiopathisch* bezeichnete Formen sollen nun *genetisch* genannt werden. In der Praxis erweist sich dieser Begriff jedoch teilweise als problematisch, da die Krankheiten beispielsweise nicht geklärten oder multiplen genetischen Einflussfaktoren unterworfen sind. Dies ist in der Patientenaufklärung komplizierter, als wenn eine klar definierte monogenetische Erkrankung festgestellt werden kann.

Bei den bisher *symptomatisch* genannten Epilepsien soll nun zwischen *strukturell* (z. B. infolge Tumor, vaskulärer Läsion, fokaler Dysplasie) und *metabolisch* (z. B. entzündlich) unterschieden werden. Dagegen wird empfohlen, die bisherige Ursache *kryptogen* (vermutete, aber mit bisherigen Methoden nicht nachweisbare epileptogene Läsion) zugunsten *ungeklärte Ätiologie* fallenzulassen.

Akut-symptomatische (epileptische) Anfälle

Der Begriff akut-symptomatisch gilt für Anfälle, die bei Hirnerkrankungen wie Trauma, Infarkt, Blutung oder auch Raumforderung beziehungsweise durch Provokationen auftreten. Darunter fallen Drogenkonsum, Alkohol- oder Medikamentenentzug. Die Definition erstreckt sich auf einen Zeitraum von einer Woche ab dem Akutereignis [4]. Durch Schlafmangel provozierte Anfälle sind oft, besonders bei Jugendlichen und jungen Erwachsenen, Erstmanifestation einer generalisierten Epilepsie.

Psychogene nicht-epileptische Anfälle (PNEA)

Eine relevante Gruppe von Patienten mit Anfällen stellen Menschen mit nicht-epileptischen Attacken dar. Sie werden oft mit Epilepsie verwechselt und die entsprechenden Patienten daher häufig fälschlicherweise antikonvulsiv behandelt. Bei diesen Patienten sollte in der Regel eine Video-EEG-Diagnostik und stationäre Klassifikation der Anfälle erfolgen (wenn möglich auch mit begleitender Psychopathologie). Patienten mit ausschließlich PNEA sollen nicht antikonvulsiv behandelt werden. Hiervon ist keinerlei Wirkung zu erwarten, jedoch sehr wohl potenzielle Nebenwirkungen und unrealistische Erwartungen hinsichtlich der Medikation.

[27] bzw. der Begutachtungsleitlinien zur Fahreignung [6] Fahrzeuge der Gruppe 1 (u. a. Führerscheinklasse B für Pkw <3,5 t) führen, wenn es keine weiteren neurologischen oder neuropsychologischen Einschränkungen der Fahreignung gibt. Dazu zählen unter

anderen Ursachen auch Nebenwirkungen der Antikonvulsiva-Therapie. Bei Ausschleichen der Therapie mit dem letzten Medikament und drei Monate nach Therapiebeendigung sollen Patienten nicht fahren, da in diesem Zeitraum das Rückfallrisiko erhöht ist.

Abkürzungsverzeichnis

CAE	Childhood absence epilepsy
EEG	Elektroenzephalogramm
GTCS	Generalisierte Epilepsie mit generalisiert tonisch-klonischen Anfällen
JAE	Juvenile Absenceepilepsie
JME	Juvenile Myklonusepilepsie
MRT	Magnetresonanztomographie
PNEA	Psychogene nicht-epileptische Anfälle
SUDEP	Plötzlicher unerklärter Tod bei Epilepsie

Anfallsfreiheit

Ziel einer medikamentösen Epilepsie-therapie ist die komplette Anfallsfreiheit von allen individuellen Anfallstypen ohne relevante Nebenwirkungen der Therapie. Das gilt ebenso für operative Eingriffe nach Versagen medikamentöser Strategien bei Herdepilepsien. Mit der Bonner Studie von Hoppe und Kollegen [9] gibt es publizierte Daten, dass Patienten systematisch die Zahl und Schwere ihrer Anfälle unterschätzen. Jeder behandelnde Arzt sollte diese Möglichkeit vom Patienten völlig unbemerkter Anfälle in Betracht ziehen und sorgfältig nach Hinweisen anhaltender Anfälle fahnden. Aufschluss gibt oft die Einbeziehung fremdanamnestischer Angaben. Eine Alternative stellt die Langzeit-Video-EEG-Diagnostik dar, wenn begründete Zweifel an der angegebenen Anfallsfreiheit bestehen (z. B. bei anhaltendem Fokus oder epilepsietypischer Aktivität im Routine-EEG). Anfallsfreiheit bei genetisch generalisierten Epilepsien (siehe **Exkurs: Klassifikation**) bedeutet Freiheit von Absencen, epileptischen Myklonien und generalisierten tonisch-klonischen Anfällen. Diese sollte seit mindestens zwei bis fünf Jahren bestehen. Zudem sollten elektroenzephalographisch mit üblichen Provokationsmethoden (verringertes Schlafpensum vor einem EEG mit Hyperventilation und Fotostimulation) keine epilepsietypischen Muster nachweisbar sein [20]. Bei ausdrücklichem Patientenwunsch und auch unter Berücksichtigung fahreignungsrelevanter und beruflicher Aspekte kann bei einem derart günstigen Verlauf ei-

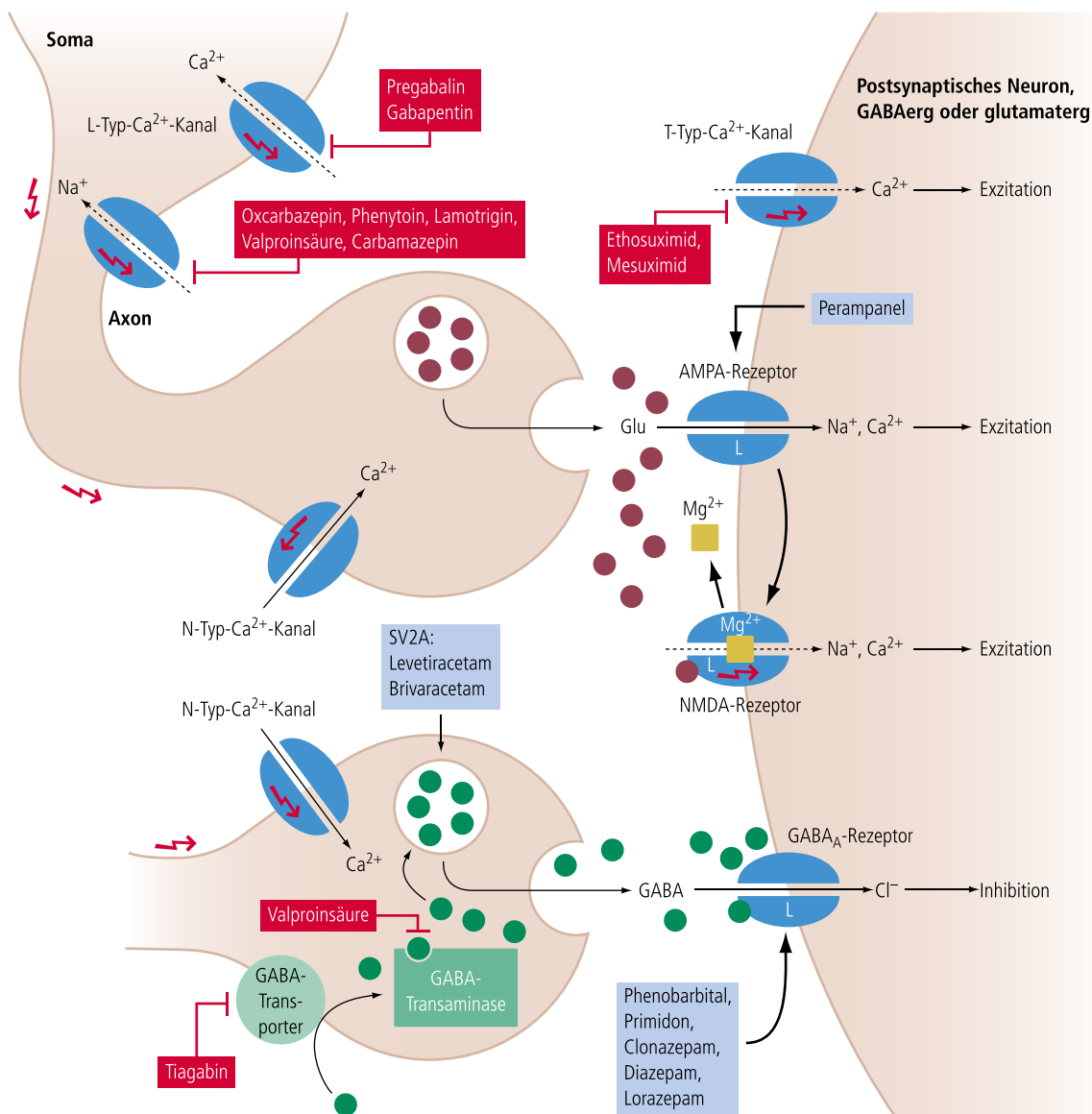


Abb. 1. Angriffspunkte von Antiepileptika [mod. nach Mutschler Arzneimittelwirkungen kompakt. Wiss. Verl.-Ges., 2005]
SV2A: Synaptic vesicle glycoprotein 2A

ne Dosisreduktion und Absetzen erwogen werden. Bisherige Untersuchungen gingen bei der JME allerdings von einem Rezidivrisiko von etwa 90% aus. Eine Untersuchung von Schneider-von Podewils und Kollegen [23] legt nahe, dass auch bei JME Heilungen vorkommen und damit ein Absetzen einer potenziell nebenwirkungsbehafteten Dauertherapie bei lange anfallsfreien Patienten indiziert sein kann. Bei generalisierten Epilepsien und Anfallsrezidiven nach Medikamentenreduktion gelingt meist die erneute Einstellung mit der bewährten Medikamentendosis [22]. Von Anfallsfreiheit bei fokaler Epilepsie ist auszugehen, wenn weder Auren

noch fokale oder generalisierte Anfälle vom Patienten oder fremdanamnestic über mehrere Jahren zu eruieren sind. Ein EEG ohne Fokus und ohne epilepsietypische Aktivität stützt die anamnestic Angaben. Eine verlängerte Ableitung mit Aufzeichnung von Schlafphasen kann zudem hilfreich sein, vor allem bei Patienten mit Prädominanz von Anfällen im Schlaf. Nach einem epilepsiechirurgischen Eingriff gelten folgende Faktoren als prognostisch günstig bezüglich anhaltender Anfallsfreiheit: Prompt nach OP tritt vollständige Anfallsfreiheit ein, postoperative EEGs sind unauffällig, es bestand histologisch eine nachweisbare und vollständig entfernte epileptogene

Läsion (Tumor, Hippokampussklerose, umschriebene fokale kortikale Dysplasie).

Gründe zum Absetzen der antikonvulsiven Therapie

Viele Patienten hegen Befürchtungen, eine wirksame, aber eventuell auch durch langfristige Nebenwirkungen gekennzeichnete Medikamententherapie auf unbestimmte Zeit nehmen zu müssen. Langfristige mögliche Nebenwirkungen sind Auswirkungen auf Körpergewicht, Organfunktionen (u. a. Leber, Niere, Blutbild), kognitive Prozesse, Stimmung und Knochengesundheit. Aber auch potenzielle Wech-

selwirkungen (u. a. mit hormonellen Kontrazeptiva) sowie Auswirkungen auf Fertilität und das teratogene Risiko bei Einnahme in der Schwangerschaft müssen bedacht werden. Mehrere Schwangerschaftsregister zeigen allerdings inzwischen übereinstimmend im Vergleich zur jeweils herangezogenen Normalpopulation für niedrige Dosierungen von Carbamazepin (bis 400 mg/Tag) und Lamotrigin (bis 300 mg/Tag) bei Empfängnis allenfalls gering erhöhte Fehlbildungsraten (von 1 bis 2% Hintergrundrisiko auf 2 bis 4% unter Therapie). Dies scheint auch für Levetiracetam und Oxcarbazepin bei allerdings noch geringeren Fallzahlen zu gelten. Deutlich erhöhte Fehlbildungsraten von 5 bis 24% für Valproinsäure sowie der Nachweis kognitiver Entwicklungsverzögerungen [18] haben in Deutschland in diesem Fall zu einem Rote-Hand-Brief und einer verschärften Risikoauflärung von Mädchen und Frauen im gebärfähigen Alter geführt. Auch das in Deutschland weniger oft während der Schwangerschaft eingesetzte Phenobarbital ist mit einem deutlich erhöhten Fehlbildungspotenzial von etwa 8% intrauterin exponierter Kinder ungünstig.

Eine Beendigung der Antikonvulsiva-Therapie sollte typischerweise bei Kindern frühestens nach zwei Jahren, bei Erwachsenen frühestens nach vier bis fünf Jahren jeweils vollständiger Anfallsfreiheit erwogen werden [8].

Bei Erwachsenen sind Faktoren wie eine längere Epilepsiedauer, ein abnormer neurologischer Befund, ein verringerter IQ oder ein abnormes EEG sowie bestimmte Epilepsiesyndrome (z. B. JME) mit einer höheren Rückfallrate verbunden. Bei Kindern sind die Diagnose einer symptomatischen Epilepsie, Epilepsiebeginn in der Adoleszenz und eine längere Dauer bis zum Erreichen von Anfallsfreiheit prognostisch ungünstige Faktoren.

Selbst bei Patienten mit günstiger Prognose sind die Rückfallraten von Anfällen während des Absetzens oder nach Beendigung der Therapie mit 20 bis 25% nennenswert. Daher sollten alle Patienten bzw. Eltern/Betreuer vor Re-

duktion und Beendigung der Therapie eingehend über die potenziellen Auswirkungen aufgeklärt werden. Dazu gehören auch fahreignungsrelevante oder berufliche Aspekte eines Rückfalls.

Schnelles oder langsames Absetzen

Einige Antikonvulsiva weisen entweder wegen Gewöhnung (Barbiturate, Benzodiazepine) oder aufgrund ihres Wirkungsmechanismus (Vigabatrin als irreversibler Hemmstoff der GABA-Transaminase) bei schneller Reduktion oder schnellem Absetzen ein Risiko von sogenannten Entzugsanfällen auf. Bei solchen sollte eine langsame Reduktion und Beendigung über einige Monate hinweg erfolgen [8].

In Veröffentlichungen verschiedener pädiatrischer Studien war hingegen kein Unterschied zwischen schnell (4 bis 6 Wochen) oder langsam (9 bis 12 Monate) beendeter Antikonvulsiva-Therapie bezüglich der Rückfallhäufigkeit festzustellen [24, 26].

Ausreichende Daten für Erwachsene zum zeitlichen Verlauf der Reduktion und Absetzen fehlen bislang.

Ausgewählte Epilepsiesyndrome und Empfehlungen zum Absetzen der Therapie

Pädiatrische Epilepsien

CAE (childhood absence epilepsy). Bei typischem Beginn mit ausschließlich pyknoleptischen (pyknos: dicht; hier: häufig) Absencen im Schulkindalter und kompletter 2-jähriger Remission unter Antikonvulsiva-Therapie ist eine Therapiebeendigung meist erfolgreich. Nur einer von 16 Patienten in der Studie von Pavlovic und Kollegen [20] hatte einen Rückfall.

Rolando-Epilepsie. Eine Therapiebeendigung bei dieser fokalen altersgebundenen Epilepsie ist bei erfolgreich therapierten Patienten zu empfehlen, sobald sie dem typischen Alter erwachsen und anfallsfrei sind.

Juvenile Epilepsien

Juvenile Absenceepilepsie. Solange Patienten mit JAE nie einen Grand-Mal-Anfall hatten, kann eine Antikonvulsiva-Beendigung nach 2-jähriger Anfallsfreiheit erwogen werden. Es ist jedoch mit lediglich 50% anfallsfrei bleibender Patienten eine Ermessensfrage, ob der Versuch einer Therapiebeendigung unternommen wird. EEG-Kontrollen mit Provokationen sind sinnvoll, um beim Wiederauftreten epilepsietypischer Aktivität gegebenenfalls noch vor Auftreten erneuter Anfälle das Vorgehen nochmals zu bewerten.

Generalisierte Epilepsie mit generalisiert tonisch-klonischen Anfällen (GTCS). Die Rückfallrate betrug in der Untersuchung von Pavlovic [20] bei zehn eingeschlossenen Patienten 80%.

Juvenile Myklonusepilepsie. Nur wenige Patienten mit JME haben ausschließlich Myklonien. Sobald Grand-Mal-Anfälle vorgekommen sind, ist das Risiko einer erfolglosen Therapiebeendigung erhöht. Daher wurden beispielsweise in der doppelblinden und randomisierten Akershus-Studie [14] JME-Patienten ausgeschlossen. In der Arbeit von Pavlovic [20] hatten alle JME-Patienten Anfallsrezidive bei Therapiebeendigung. Schneider-von Podewils [23] berichtete über eine longitudinal über Dekaden verfolgte JME-Population mit 33 Patienten. Insgesamt mehr als die Hälfte erreichte Anfallsfreiheit – vier davon mit langfristig erfolgreicher Therapiebeendigung. Prognostisch günstig schien dabei das Auftreten von weniger Grand-Mal-Anfällen und rasch erreichter Anfallsfreiheit zu sein. Dagegen war das spätere Auftreten von GTCS (> 12 Lebensjahre) mit anhaltender Therapie-notwendigkeit assoziiert.

Epilepsiechirurgie

Operationen erfolgen zunehmend im Kindesalter. Da in diesem Abschnitt der Hirnreifung nachteilige kognitive Effekte einer prolongierten Antikonvulsiva-Therapie noch mehr als bei Er-

wachsenen befürchtet werden, stellen Boshuisen und Kollegen [3] 2012 nach einer ersten retrospektiven Untersuchung 2015 eine weitere nun prospektive TimeToStop(TTS)-Studie als randomisierte multizentrische europäische Studie vor. Nach kurativer OP erfolgt die Randomisierung in einen Arm mit einer schnellen Antikonvulsiva-Reduktion (4 Monate nach der OP über maximal 8 Monate) gegenüber einem zweiten Arm, in dem erst zwölf Monate nach der OP eine bis acht Monate dauernde Reduktion erfolgt. Beide Gruppen werden 12 und 24 Monate nach der OP neuropsychologisch untersucht. Die Outcome-Bewertung der zweiten Gruppe mit der später begonnenen Antikonvulsiva-Reduktion erfolgt acht Monate nach der früher begonnenen Gruppe.

Erwachsene mit akut-symptomatischen Anfällen

Bei Anfallsfreiheit und beispielsweise nach Sinusthrombose ohne Anhalt für Stauungsblutungen in der MRT-Kontrolle und normalem EEG-Befund kann nach drei Monaten meist die Antikonvulsiva-Prophylaxe ausgeschlichen und beendet werden. Auch bei akuten Anfällen aufgrund eines raumfordernden gutartigen Hirntumors wie eines Meningeoms kann bei Anfallsfreiheit und unauffälligen Befunden in EEG und MRT ein Absetzen erwogen werden.

Epilepsien mit Beginn im Erwachsenenalter

Die Autoren einer aktuellen Cochrane-Analyse stellen zusammenfassend fest, dass hinreichende Daten zum Absetzen von Antiepileptika im Erwachsenenalter mangels ausreichender kontrollierter randomisierter Studien nicht vorliegen [25].

Bei Erwachsenen mit unauffälligem MRT, nur wenigen Anfällen vor Therapiebeginn, unter Therapie normalisiertem EEG sowie regelrechtem neurologischen Befund und IQ, kann nach zwei bis fünf Jahren vollständiger Anfallsfreiheit eine Medikamentenreduktion und -beendigung erwogen werden [22]. Jedoch selbst bei günstigen prognostischen Faktoren beträgt die Rezidivrate

Patientenbeispiel 1

28-jährige sonst gesunde Frau mit Kinderwunsch und Valproat-Therapie (750 mg/Tag). Lediglich drei generalisiert tonisch-klonische Anfälle nach Schlafentzug und Alkoholkonsum als Jugendliche. Vor Ersteinstellung generalisierte epilepsietypische Aktivität im EEG. Anfallsfreiheit seit elf Jahren, trotz gelegentlicher nicht sichergestellter Adhärenz. Schläft regelmäßig (23:00 bis etwa 7:00 Uhr). Büroangestellte in Industriebetrieb, nicht auf PKW angewiesen. Beendigung der Valproat-Therapie in 250-mg-Schritten alle vier Wochen. Auch ohne Medikation anhaltend normales EEG, inklusive früh morgens nach nur sechs Stunden Schlaf und Hyperventilation sowie Fotostimulation. Intensive Begleitung in der Schwangerschaft und in der Postpartalperiode, um bei Verschlechterung des EEG oder sogar bei einem Rezidivanfall zum Schutz des Säuglings und der Patientin beispielsweise mit rasch aufdosierter Levetiracetam-Monotherapie zu reagieren (bisher nicht erforderlich, anhaltende Anfallsfreiheit seit Lebensstilanpassung inzwischen auch ohne Medikation).

20 bis 25% und aufgrund der Fahreignungsregelungen müssen Wartezeiten von mehreren Monaten in Kauf genommen werden. Daher sollte die Entscheidung für oder wider eine Therapiebeendigung sorgfältig mit Patienten besprochen und abgewogen werden.

Nach erfolgreicher Epilepsiechirurgie. Mehrere Untersuchungen widmeten sich in den letzten Jahren der Frage einer Beendigung der Antikonvulsiva-Therapie nach erfolgreicher epilepsiechirurgischer Operation. Sie waren jedoch alle als nicht randomisierte kontrollierte doppelblinde Studien angelegt [2, 10]. Übereinstimmung herrscht über eine im ersten postoperativen Jahr fortgesetzte Therapie. In einer indischen Studie [21] hingegen werden eine frühere Reduktion und ein schnelleres Absetzen beschrieben. Auch sozioökonomische Probleme wie Medikamentenkosten führten zu dieser Untersuchung. Es handelte sich sowohl um erwachsene als auch pädiatrische Patienten mit mesiotemporalen Eingriffen bei Hippokampussklerose. Bei Anfallsfreiheit wurde bereits drei Monate postoperativ eine Umstellung von einer Zweifach- auf eine Monotherapie begonnen und nach einem Jahr vollständiger Anfallsfreiheit nach OP ein Absetzen begonnen. Auch nach ausschließlich frühen postoperativen Anfällen in den Wochen nach OP oder Auren ohne Beeinträchtigung des Bewusstseins konnte nach zwei Jahren ei-

ne Reduktion begonnen werden: Insgesamt 83% der 310 operierten Patienten wurden einem Absetzversuch unterzogen. Am Ende des Follow-up (8 ± 2 Jahre) waren 163 Patienten (52,6%) durchgehend anfalls- und medikamentenfrei. Prognostisch ungünstige Faktoren in dieser Untersuchung wie auch in anderen waren eine lange Epilepsiedauer, ein höheres Lebensalter bei Operation und das Fehlen histologischer Veränderungen im entfernten Gewebe. In anderen Untersuchungen (z. B. [2]) wird nach Anfallsfreiheit ohne Auren (Engel-Klassifikation Ia) im ersten postoperativen Jahr von einer Remission ausgegangen und dann je nach Patientenwunsch nach 12 bis 24 Monaten eine Vereinfachung oder das Ausschleichen beschrieben [29]. Gemittelt über die verschiedenen Ätiologien und Lokalisationen von Eingriffen ist die Chance einer erfolgreichen postoperativen Antikonvulsiva-Beendigung bei Temporallappen- oder Parietookzipitallappeneingriffen besser bei Vorhandensein einer definitiven und vollständig entfernten epileptogenen Läsion im Resektat. Dazu gehören das Kavernom, gutartige Hirntumoren, fokale Dysplasien oder die Hippokampussklerose. Weitere positive Prädiktoren für ein erfolgreiches Absetzen sind umgehend postoperativ eingetretene Anfallsfreiheit, postoperativ normalisiertes EEG und jüngeres Lebensalter. Allerdings ist selbst bei günstiger Konstellation obiger Faktoren die Prognose eini-

Patientenbeispiel 2

30-jähriger Patient mit Hippokampusklerose links und therapieresistenten fokalen und sekundären generalisiert tonisch-klonischen Anfällen zwischen dem 4. und 26. Lebensjahr. Zustand nach links temporaler Polresektion und Amygdalohippokampektomie mit unmittelbar eingetretener Anfallsfreiheit nach Operation. Absolvierte eine großhandelskaufmännischen Ausbildung. Vereinfachung der Lacosamid-Lamotrigin-Kombinationstherapie auf Lamotrigin-Monotherapie ein Jahr nach OP. In postoperativen EEG-Kontrollen zunächst einzelne Sharp-Waves links temporal, die jedoch noch im ersten postoperativen Jahr verschwanden. Beendigung der Lamotrigin-Therapie ausschleichend über vier Monate im zweiten postoperativ anfallsfreien Jahr, da er sich „noch solange nicht gesundet fühle, solange er noch Tabletten nehmen müsse“. Führerscheinwerb erst nach Therapiebeendigung erfolgt. Verlaufskontrolle seither über sechs Jahre postoperativ, davon über drei Jahre unmediziert ohne Rezidivanfälle.

Patientenbeispiel 3

19-jährige Abiturientin, die nun ein Studium beginnen will. Bisher vier schlafgebundene rasch generalisierte Anfälle zwischen 13. und 15. Lebensjahr, vor Therapiebeginn. Mit Oxcarbazepin 600 mg als Einmaldosis abends seit vier Jahren anfallsfrei. EEG unauffällig. MRT als unauffällig in Radiologiepraxis bewertet, bei Nachbeurteilung in der Epilepsieschwerpunktpraxis (durch Epilepsie-optimiertes Dünnschicht-MRT später bestätigt) jedoch noduläre Heterotopien in beiden Seitenventrikel-Hinterhörnern mit Ausdehnung entlang des rechten Unterhorns bis auf Höhe des Hippokampuskopfs. Da bei dieser ausgedehnten neuronalen Migrationsstörung Anfallsfreiheit oft nicht leicht zu erreichen ist und operative Möglichkeiten nicht in Betracht kommen, wird der Patientin gegebenenfalls zur Umstellung von Oxcarbazepin auf Levetiracetam geraten, mit dem ihr hormonelles Kontrazeptivum sicher wirksam wäre, nicht jedoch zur Antikonvulsiva-Beendigung.

ger Patienten nach Durchbruchsanfällen schlechter im Vergleich mit einer unveränderten postoperativen Therapie. Daher sollte die postoperative Therapie sorgfältig anhand der Patientenwünsche und eingehend abgewogener Risiken und Chancen individualisiert erfolgen [29]. Epilepsiechirurgische Eingriffe außerhalb des Temporallappens sind mit teils geringeren Aussichten auf vollständige Anfallsfreiheit (Frontallappenresektionen) verbunden oder aber werden seltener durchgeführt (parietale oder okzipitale Operationen).

Auch in den Industriestaaten mit seit Jahrzehnten bestehenden Epilepsie-Chirurgie-Programmen vergehen weiterhin noch fast 20 Jahre zwischen Epilepsiediagnose und operativem Eingriff [7]. Erst muss dieser enorme Zeitverzug und die damit fortgesetzte Epileptogenese verkürzt werden, bevor die Erfolge der Epilepsie-Chirurgie für mehr

operierte Patienten nicht nur zur Anfalls-, sondern auch Medikamentenfreiheit führen.

Entzündliche („metabolische“) Epilepsie. Bei einer kurativ behandelbaren Epilepsie wie beispielsweise der Steroid-responsiven Enzephalopathie mit Antikörpern gegen Schilddrüse (SREAT) kann bei kompletter Remission zum Teil die Antikonvulsiva-Prophylaxe ausgeschlichen und beendet werden [13].

Oft benötigen Patienten mit antikörpervermittelten Epilepsien (autoimmun und paraneoplastisch) jedoch sowohl eine langfristige Immuntherapie als auch Antikonvulsiva zur Rezidivprophylaxe von Anfällen.

Interessenkonflikterklärung

Matthias D. G. Lindenau hat Honorare für Vorträge, Stellungnahmen oder Artikel von den folgen-

den Firmen erhalten: Merck KGaA, UCB Pharma GmbH, Desitin Arzneimittel Hamburg, Actelion.

Epilepsy: withdrawal of antiepileptic drugs

Epilepsy is one of the most common neurological diseases. Most patients need continuous therapy with antiepileptic drugs. The manifold etiologies lead to different therapy strategies as well as prognoses. Because of lacking randomized controlled studies a recent Cochrane analysis summarizes that an individualized consultation concerning antiepileptic drug withdrawal is appropriate.

Key words: Epilepsy, antiepileptic drugs, withdrawal

Literatur

1. Berg AT, Berkovic SF, Brodie MJ, Buchhalter J, et al. Revised terminology and concepts for organization of seizures and epilepsies: report of the ILAE Commission on Classification and Terminology, 2005–2009. *Epilepsia* 2010;51:676–85.
2. Berg AT, Vickrey BG, Langfitt JT, Sperling MR, et al. Reduction of AEDs in postsurgical patients who attain remission. *Epilepsia* 2006;47:64–71.
3. Boshuisen K, Lamberink HJ, van Schooneveld MM, Cross JH, et al. Cognitive consequences of early versus late antiepileptic drug withdrawal after pediatric epilepsy surgery, the TimeToStop (TTS) trial: study protocol for a randomized controlled trial. *Trials* 2015;16:482.
4. Elger CE, et al. Anfälle und Bewusstseinsstörungen: Erster epileptischer Anfall und Epilepsien im Erwachsenenalter. In: Diener H-C, Weimar C (Hrsg.). Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie. 5. Auflage. Stuttgart, New York: Thieme, 2012.
5. Fisher RS, Acevedo C, Arzimanoglou A, Bogacz A, et al. ILAE official report: a practical clinical definition of epilepsy. *Epilepsia* 2014;55:475–82.
6. Gräcmann N, Albrecht M. Begutachtungseleitlinien zur Kraftfahrereignung: [Bericht zum Forschungsprojekt F 1100.4388001]. 1. Auflage. Berichte der Bundesanstalt für Straßenwesen. Mensch und Sicherheit. Heft M 115. Bremen: Fachverl. NW, 2014.
7. Haneef Z, Stern J, Dewar S, Engel J, JR. Referral pattern for epilepsy surgery after evidence-based recommendations: a retrospective study. *Neurology* 2010;75:699–704.
8. Hixson JD. Stopping antiepileptic drugs: when and why? *Curr Treat Options Neurol* 2010;12:434–42.
9. Hoppe C, Poepel A, Elger CE. Epilepsy: accuracy of patient seizure counts. *Arch Neurol* 2007;64:1595–9.
10. Kerling F, Pauli E, Lorber B, Blumcke I, et al. Drug withdrawal after successful epilepsy surgery: how safe is it? *Epilepsy Behav* 2009;15:476–80.
11. Kwan P, Arzimanoglou A, Berg AT, Brodie MJ, et al. Definition of drug resistant epilepsy: consensus proposal by the ad hoc task force of the ILAE Commission on Therapeutic Strategies. *Epilepsia* 2010;51:1069–77.

12. Kwan P, Brodie MJ. Early identification of refractory epilepsy. *N Engl J Med* 2000;342:314–9.
13. Laurent C, Capron J, Quillerou B, Thomas G, et al. Steroid-responsive encephalopathy associated with autoimmune thyroiditis (SREAT): Characteristics, treatment and outcome in 251 cases from the literature. *Autoimmun Rev* 2016;15:1129–33.
14. Lossius MI, Hessen E, Mowinckel P, Stavem K, et al. Consequences of antiepileptic drug withdrawal: a randomized, double-blind study (Akershus Study). *Epilepsia* 2008;49:455–63.
15. Maguire MJ, Jackson CF, Marson AG, Nolan SJ. Treatments for the prevention of sudden unexpected death in epilepsy (SUDEP). *Cochrane Database Syst Rev* 2016;7:CD011792.
16. Mansouri A, Alhadid K, Valiante TA. Sudden unexpected death in epilepsy following resective epilepsy surgery in two patients withdrawn from anticonvulsants. *J Clin Neurosci* 2015;22:1505–6.
17. Marson AG, Al-Kharusi AM, Alwaidh M, Appleton R, et al. The SANAD study of effectiveness of valproate, lamotrigine, or topiramate for generalised and unclassifiable epilepsy: an unblinded randomised controlled trial. *Lancet* 2007;369:1016–26.
18. Meador KJ, Baker GA, Browning N, Clayton-Smith J, et al. Cognitive function at 3 years of age after fetal exposure to antiepileptic drugs. *N Engl J Med* 2009;360:1597–605.
19. Neligan A, Hauser WA, Sander JW. The epidemiology of the epilepsies. *Handb Clin Neurol* 2012;107:113–33.
20. Pavlovic M, Jovic N, Pekmezovic T. Antiepileptic drugs withdrawal in patients with idiopathic generalized epilepsy. *Seizure* 2011;20:520–5.
21. Rathore C, Panda S, Sarma PS, Radhakrishnan K. How safe is it to withdraw antiepileptic drugs following successful surgery for mesial temporal lobe epilepsy? *Epilepsia* 2011;52:627–35.
22. Schmidt D, Loscher W. Uncontrolled epilepsy following discontinuation of antiepileptic drugs in seizure-free patients: a review of current clinical experience. *Acta Neurol Scand* 2005;111:291–300.
23. Schneider-von Podewils F, Gasse C, Geithner J, Wang ZI, et al. Clinical predictors of the long-term social outcome and quality of life in juvenile myoclonic epilepsy: 20–65 years of follow-up. *Epilepsia* 2014;55:322–30.
24. Sirven JI, Sperling M, Wingerchuk DM. Early versus late antiepileptic drug withdrawal for people with epilepsy in remission. *Cochrane Database Syst Rev* 2001;(3):CD001902.
25. Strozzi I, Nolan SJ, Sperling MR, Wingerchuk DM, et al. Early versus late antiepileptic drug withdrawal for people with epilepsy in remission. *Cochrane Database Syst Rev* 2015;(2):CD001902.
26. Tennison M, Greenwood R, Lewis D, Thorn M. Discontinuing antiepileptic drugs in children with epilepsy. A comparison of a six-week and a nine-month taper period. *N Engl J Med* 1994;330:1407–10.
27. Verordnung über die Zulassung von Personen zum Straßenverkehr (Fahrerlaubnis-Verordnung – FeV): FeV, 2015.
28. World Health Organization (editor). *Atlas – Epilepsy Care in the World*. Geneva: World Health Organization, 2005.
29. Yardi R, Irwin A, Kayyali H, Gupta A, et al. Reducing versus stopping antiepileptic medications after temporal lobe surgery. *Ann Clin Transl Neurol* 2014;1:115–23.

PPT – Bücherforum

Alkoholabhängigkeit

Ein Leitfaden zur Gruppentherapie

Von Stefan Gutwinski, Thorsten Kienast, Johannes Lindenmeyer, Martin Löb, Sabine Löber und Andreas Heinz. Kohlhammer Verlag, 2016. 2., überarbeitete Auflage. 222 Seiten, 17 Abbildungen, 1 Tabelle. Auch als E-Book (PDF oder EPUB) erhältlich. Kartoniert 49,00 Euro. ISBN 978-3-17-030090-3. E-Book 43,99 Euro. ISBN 978-3-17-030092-7 (EPUB), ISBN 978-3-17-030091-0 (PDF).

Mit der zweiten, überarbeiteten Auflage des Leitfadens zur Gruppentherapie bei Alkoholabhängigkeit liegt ein fundiertes und praxisorientiertes Manual für die tägliche psychotherapeutische Arbeit vor. Auch wenn der Leitfaden für die Durchführung einer Gruppenpsychotherapie angelegt ist, können Teile des Manuals sehr gut im Einzeltherapeutischen Setting eingesetzt

werden. Positiv ist die gute Lesbarkeit und Gliederung des Buches: Der Leitfaden gliedert sich insgesamt in drei Teile. Im ersten Teil werden theoretische Grundlagen der Alkoholabhängigkeit inkl. Berücksichtigung neurobiologischer Erkenntnisse, der aktuellen S3-Leitlinien „Screening, Diagnose und Behandlung alkoholbezogener Störungen“ sowie dem Einsatz medikamentöser Möglichkeiten zur Rückfallprophylaxe dargestellt. Erwähnenswert ist hier auch der Abschnitt „Hierarchisierung der Therapieziele“, in welchem sehr praxisorientiert auf dieses häufig den Therapieerfolg einschränkende Thema eingegangen wird. Im zweiten Teil folgt dann das modular aufgebaute Therapiemanual, welches auf drei Module mit jeweils vier Therapie-sitzungen angelegt ist.

Im ersten Modul steht die Vermittlung von Grundlagen des Umgangs mit Alkohol und der Abhängigkeitsentwicklung im Vordergrund.

Das zweite Modul widmet sich den Folgen des Alkoholkonsums sowie den Therapiemöglichkeiten. Im dritten Modul ste-

hen der Notfallplan sowie der Umgang mit Rückfällen im Zentrum der einzelnen Sitzungen. Im dritten Teil des Leitfadens folgt ein Überblick über die wissenschaftliche Evaluation verhaltenstherapeutischer Verfahren in der Behandlung der Alkoholabhängigkeit sowie ein umfangreicher Anhang mit Arbeitsmaterialien, die auch im Internet heruntergeladen werden können. Das beschriebene Therapiemanual eignet sich für verschiedene denkbare Behandlungssettings, sowohl für geschlossene wie auch für offene Gruppen, und lässt sich ambulant, teilstationär oder vollstationär gut einsetzen. Die Lesbarkeit und Nutzbarkeit des Manuals wird durch die vielen im Text genannten Infoboxen, „Tipps“ und „Fallen“ sehr gut ergänzt und gibt damit dem praktisch tätigen Psychotherapeuten einen tollen Leitfaden für den Alltag an die Hand.

Prof. Dr. Thomas Hillemacher,
Hannover