



Universität  
Basel

Pharmazeutische Gesellschaft Basel, 12. Juni 2024

# Medikamenten-Adhärenz: Möglichkeiten und Grenzen ihrer Messung

PD Dr. Isabelle Arnet  
Pharmaceutical Care Research Group  
Pharmazentrum, Klingelbergstr. 50  
4056 Basel

# Messmethoden und Messwerte



«Wenn Sie das, worüber Sie sprechen, **messen** und **in Zahlen** ausdrücken, **wissen** Sie etwas darüber» (Lord Kevin, 1883)

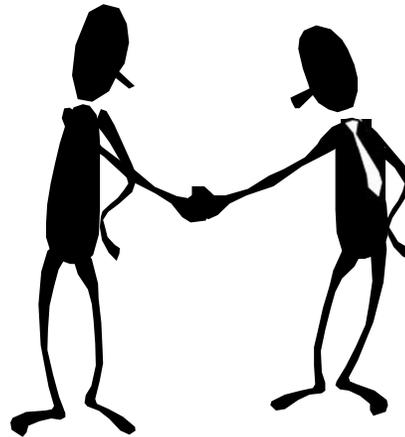


# Medikamenten-Adhärenz

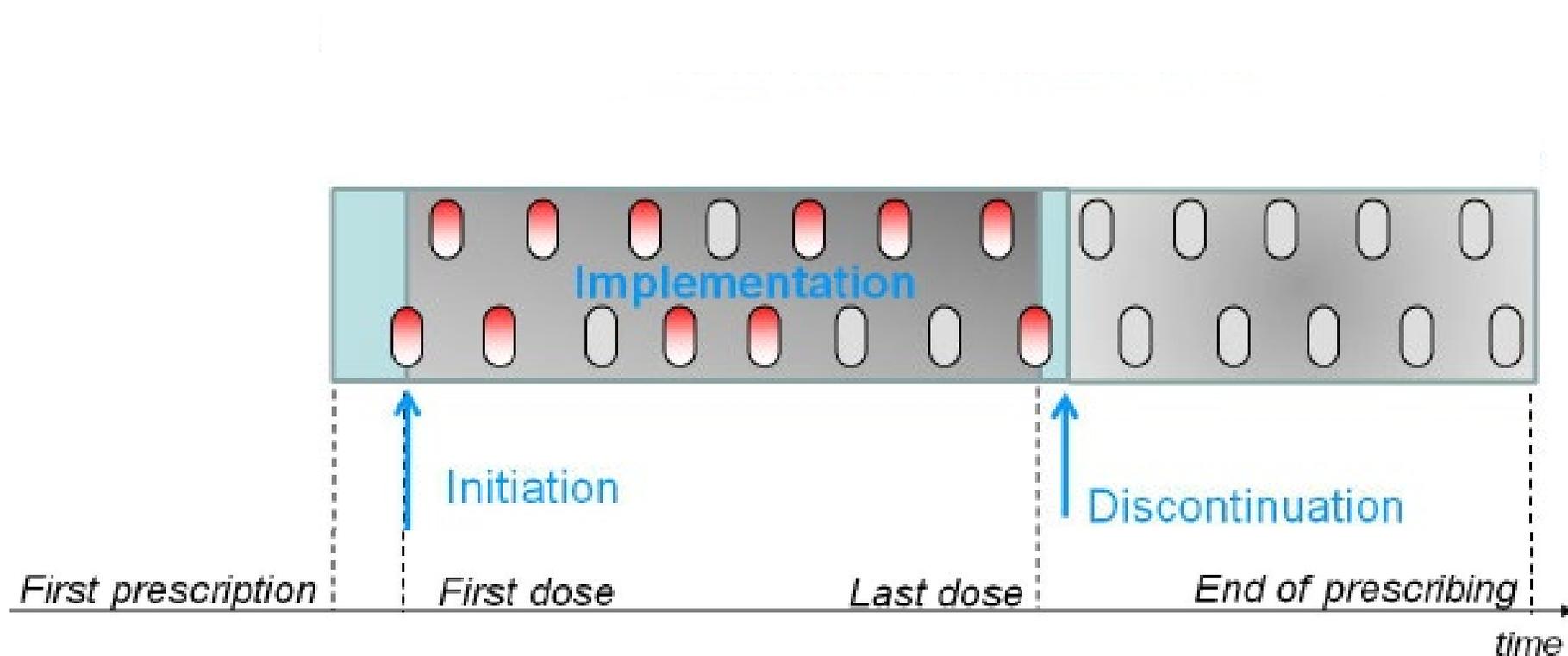
Prozess, mit welchem das Verhalten des Patienten mit den *abgesprochenen* therapeutischen Empfehlungen übereinstimmt



„Therapietreue“



# Neue Taxonomie mit 3 Phasen

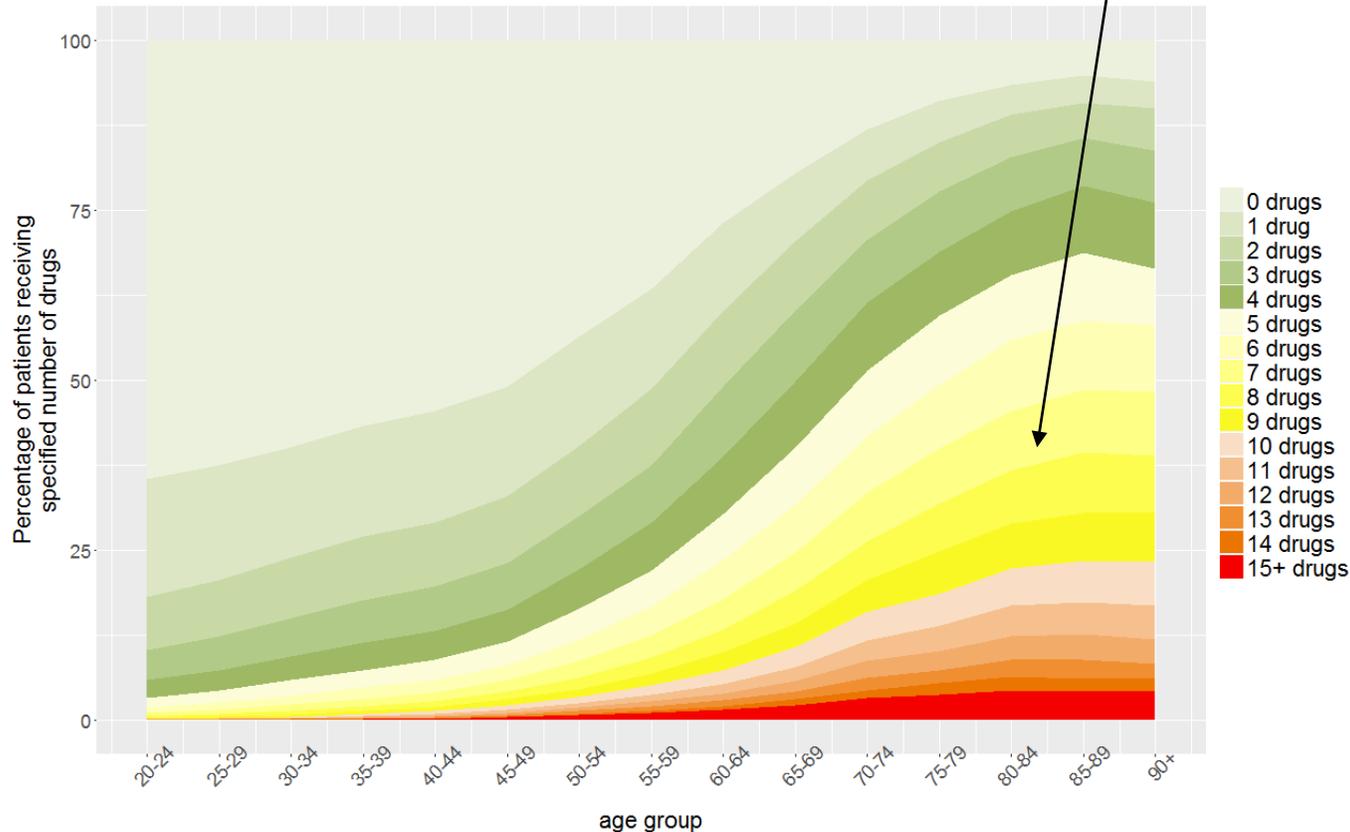


Haag et al. The ABC taxonomy for medication adherence translated into French and German.

Br J Clin Pharmacol **2020**; 86: 734

# Non-Adhärenz und Polymedikation in EU ..... kostet viel

- > 50% der Älteren nimmt >5 Medikamente täglich
- > 4% starten nie
- > 10% implementieren nicht korrekt
- ~ 40% hören frühzeitig auf (nach 1 Jahr)



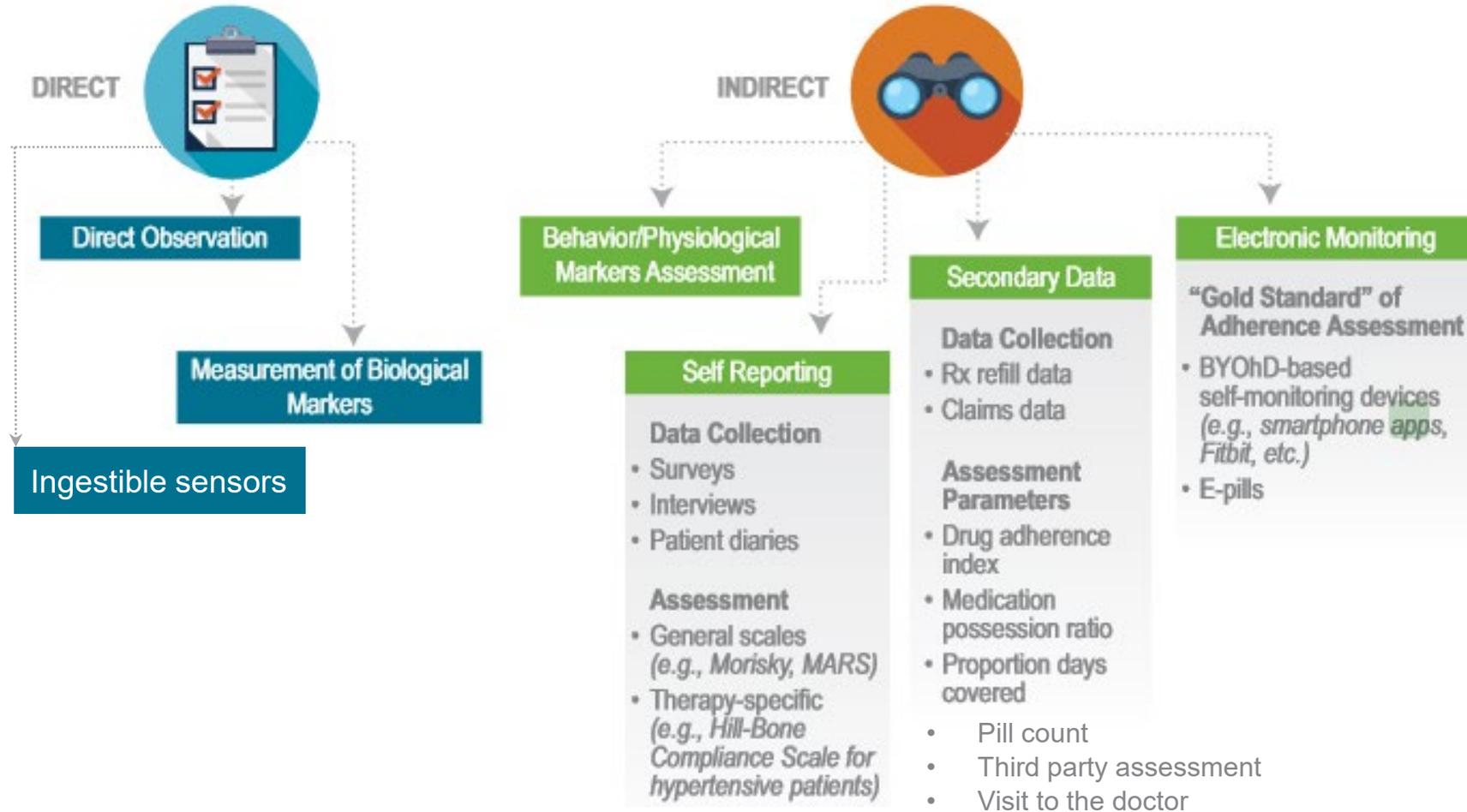
~ 20 Mio. Tabletten täglich nicht genommen

Blaschke. Annu Rev Pharmacol Toxicol **2012**; 52: 275  
Guthrie. BMC medicine **2015**; 13(1): 1  
Eurostat: Regional Statistics. Reference Guide **2006**

# Direkte

vs.

# Indirekte Messmethoden

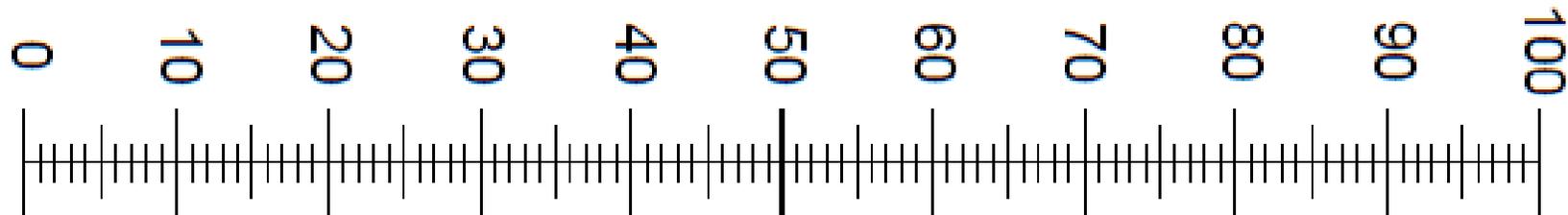


# Tagebuch, Self-report, Interview, Fragebogen



**«Schätzen Sie wie viele Ihrer Medikamente haben Sie in den letzten 3-4 Wochen genommen?»**

Markieren Sie mit einem Kreuz zwischen 0% und 100%



# Physiologische Marker, klinische Antworten (z.B. Blutdruckwerte)



# «pill count» (verbleibende Tabletten zählen)

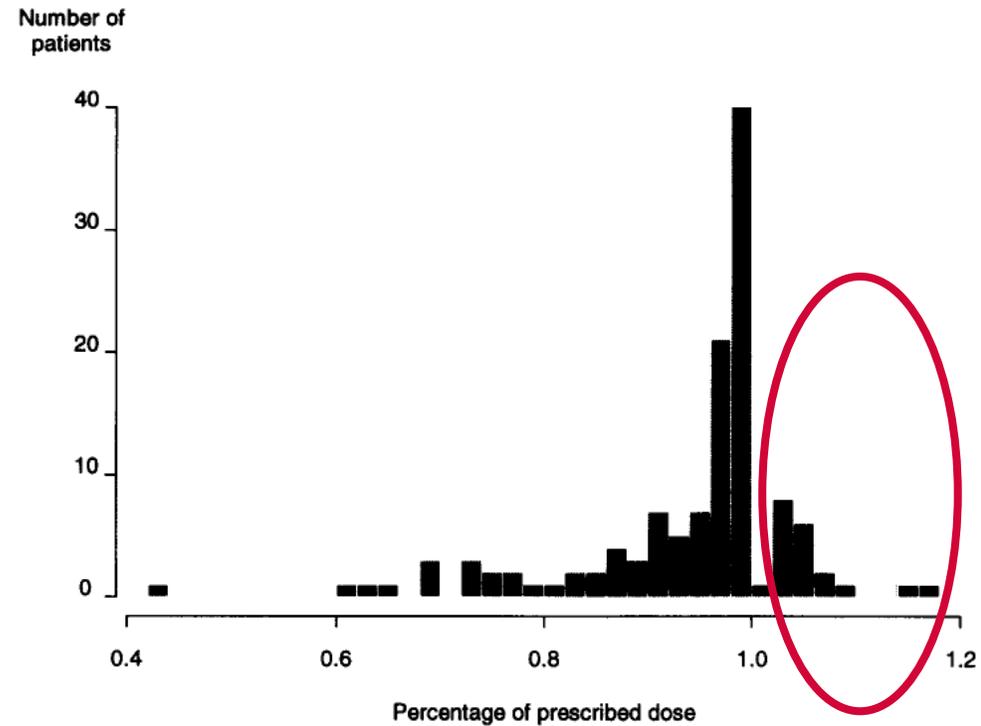


Figure 5 Histogram of the percentage of prescribed dose taken ( $C_{12}$ ).

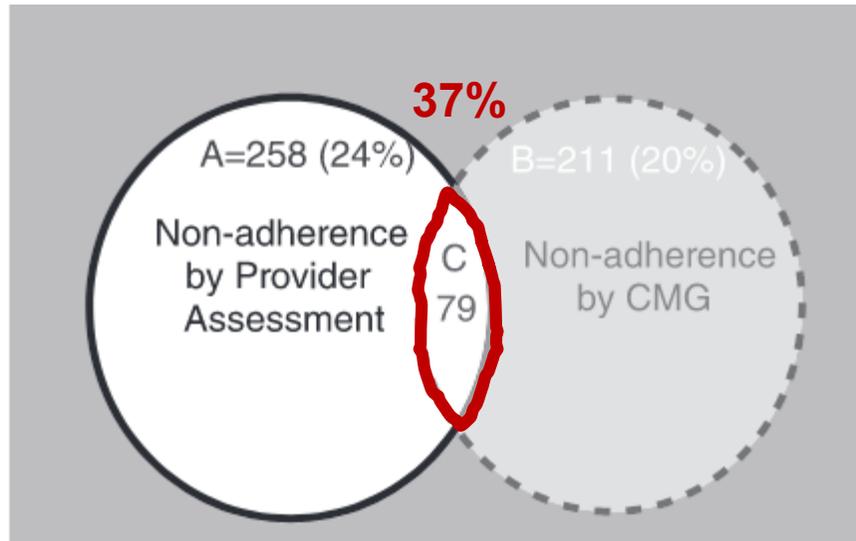
Vrijens B et Goetghebeur E. Comparing compliance patterns between randomized treatments. *Control Clin Trials* **1997**; 18(3): 187

# Fremdeinschätzung (Arzt, Betreuer, Partner, Kind...)

→ 1'064 Hypertonie-Patienten in der Arztpraxis gefragt:

Q1: "How often does your patient **adhere** to the BP regimen?"

Q2: "How much does adherence make it **difficult to control** this patient's BP?"



**ARZT:** 258 (24%) Patienten sind Non-Adherers

**APO:** 211 (20%) Patienten mit Gaps in den Bezügen

# Kontrolltermine (z.B. beim Arzt)



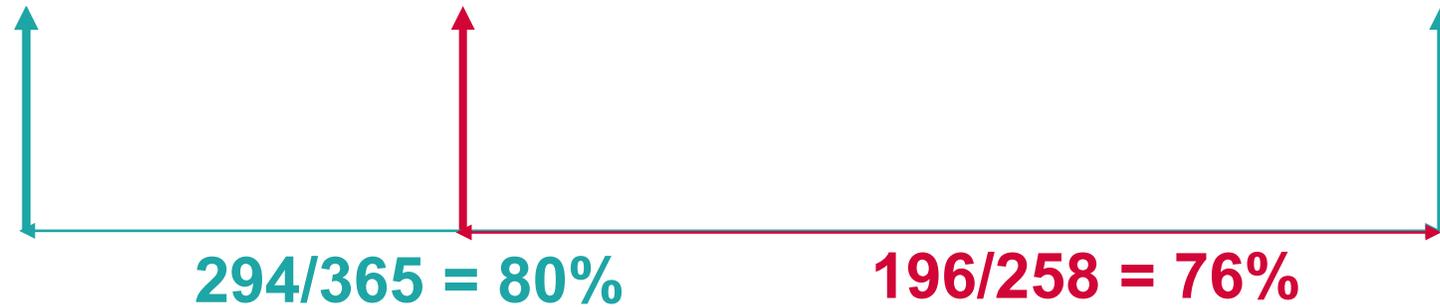
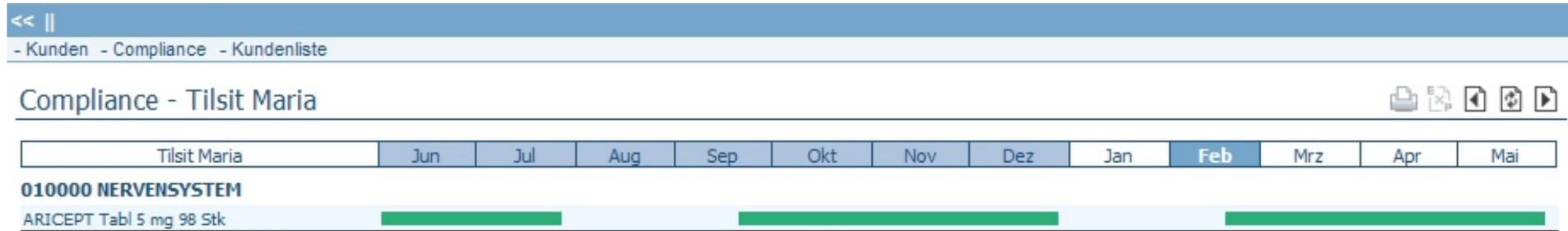
## Non-attendance <...> Non-adherence

- Patienten, die ihre Medikamente unregelmässig nehmen (non-implementation) oder nicht mehr nehmen (non-persistence), können dies dem medizinischen Personal **nicht** mitteilen, wenn sie **nicht** wieder gesehen werden.

## Confounder: Arzt-Patient-Beziehung

Mitchell AJ et Selmes T. Why don't patients attend their appointments? Maintaining engagement with psychiatric services. *Adv Psych Treatment* **2007**; 13(6): 423

# Medikamentenbezüge (Prozent der Einnahmen)

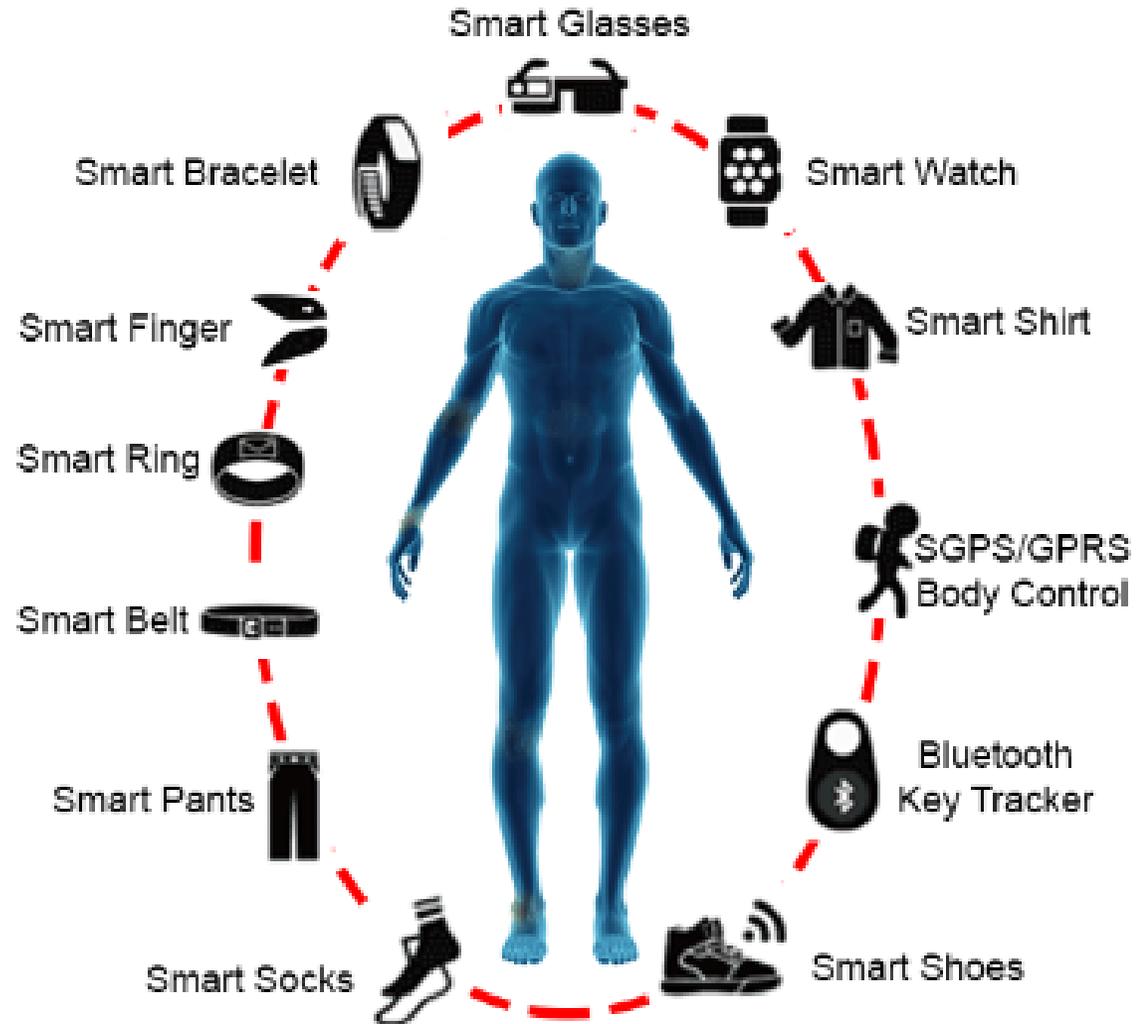


# Smartphones und m-health managers



Morawski et al. Association of a Smartphone application with medication adherence and blood pressure control. JAMA Intern Med **2018**; 178: 802

# wearables «Internet of Health Things»



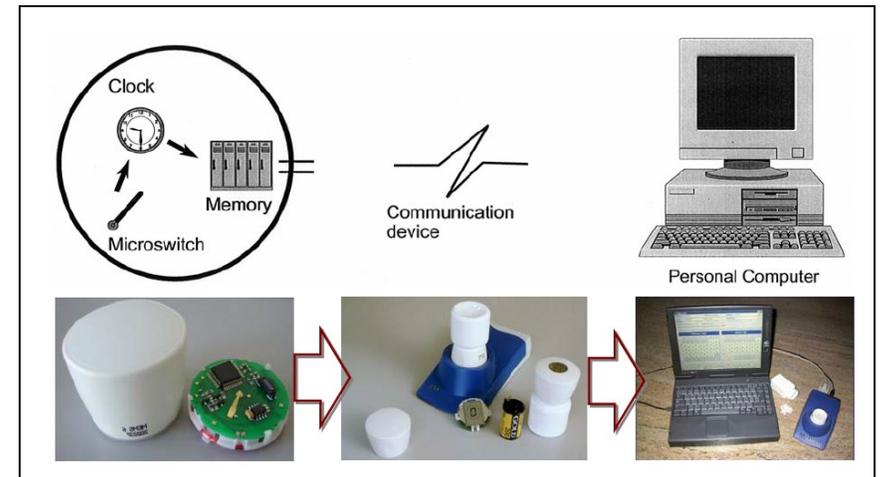
# elektronische Behälter «smart pillbox»

MEMS<sup>®</sup> (medication event monitoring system)

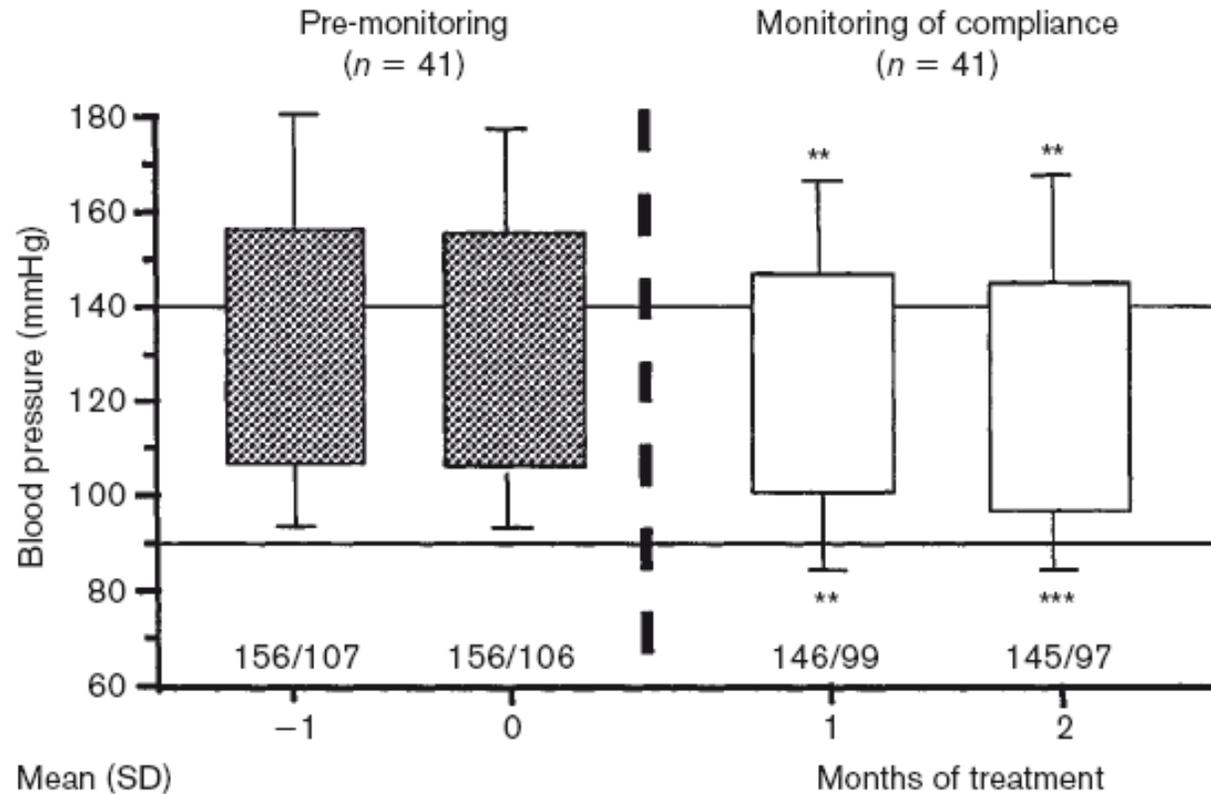
eDEM<sup>®</sup> (electronic drug exposure monitor)



**FREE**



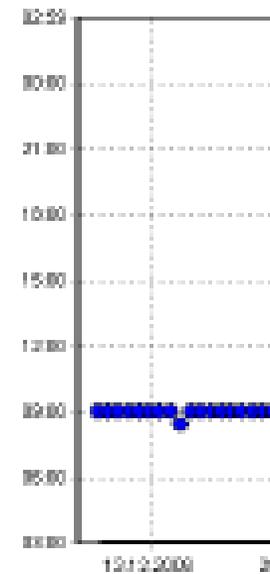
# Monitoring «per se» wirkt



93%

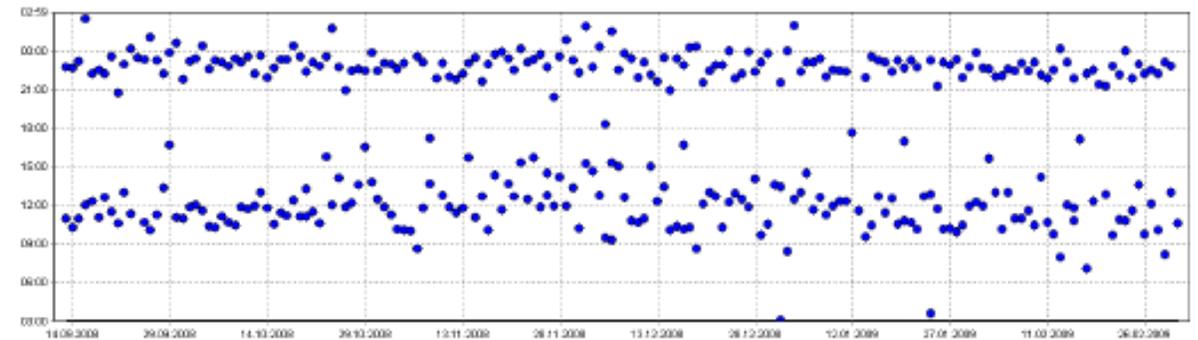
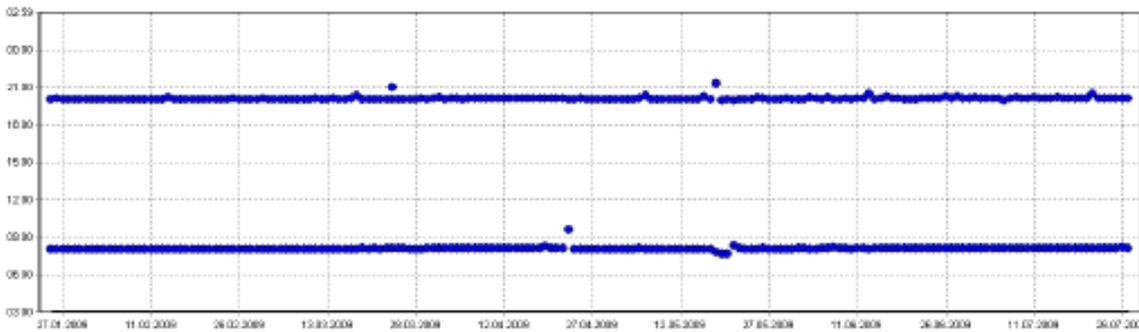
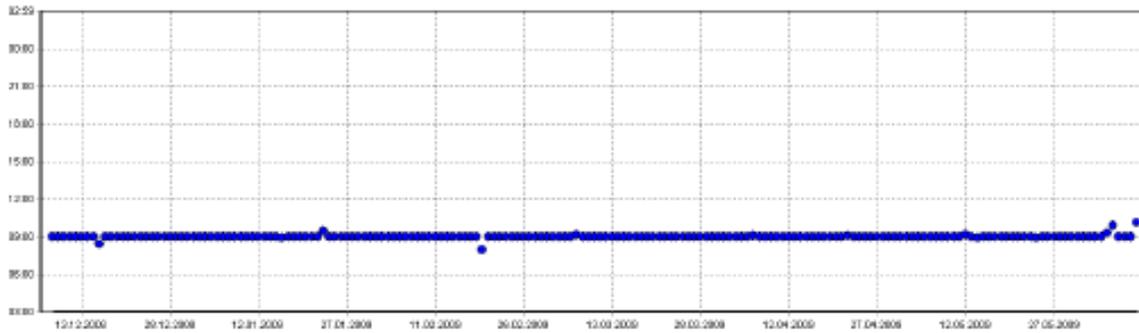


- genaue Zeit der Einnahme ist bekannt
- Muster werden sichtbar

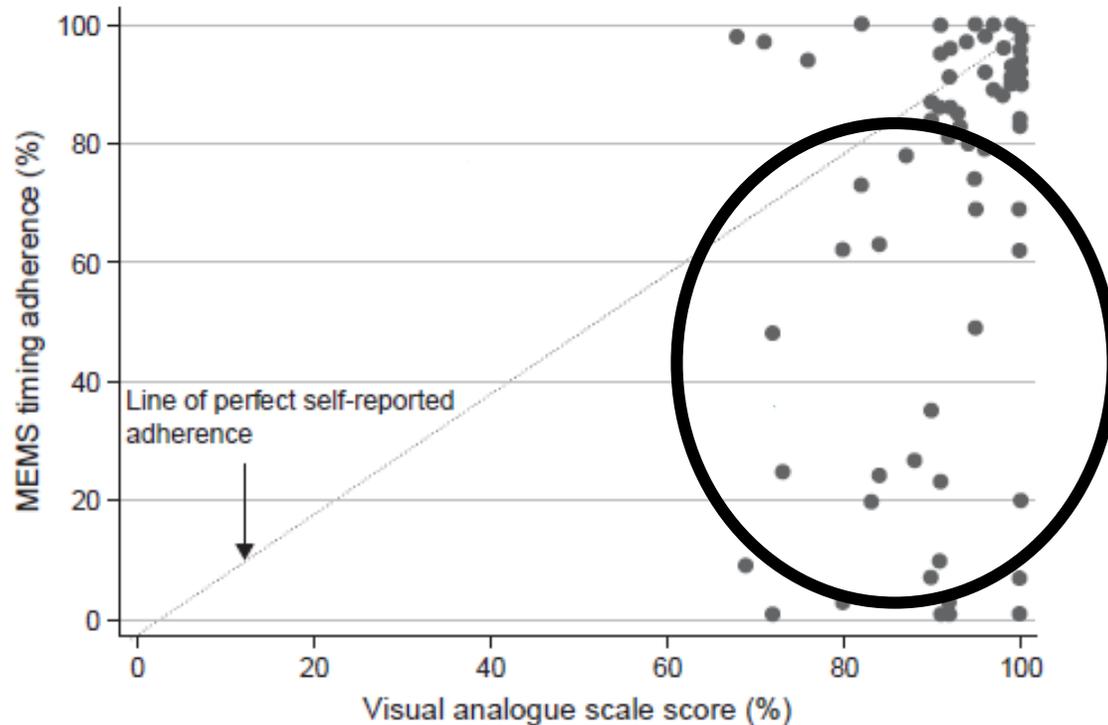


«Dot chart»  
1 Punkt = 1 event

# In klinischen Studien vs im Alltag



# Eine Frage (VAS) vs. MEMS 78 Patienten während 75 Tage (10 Wochen)



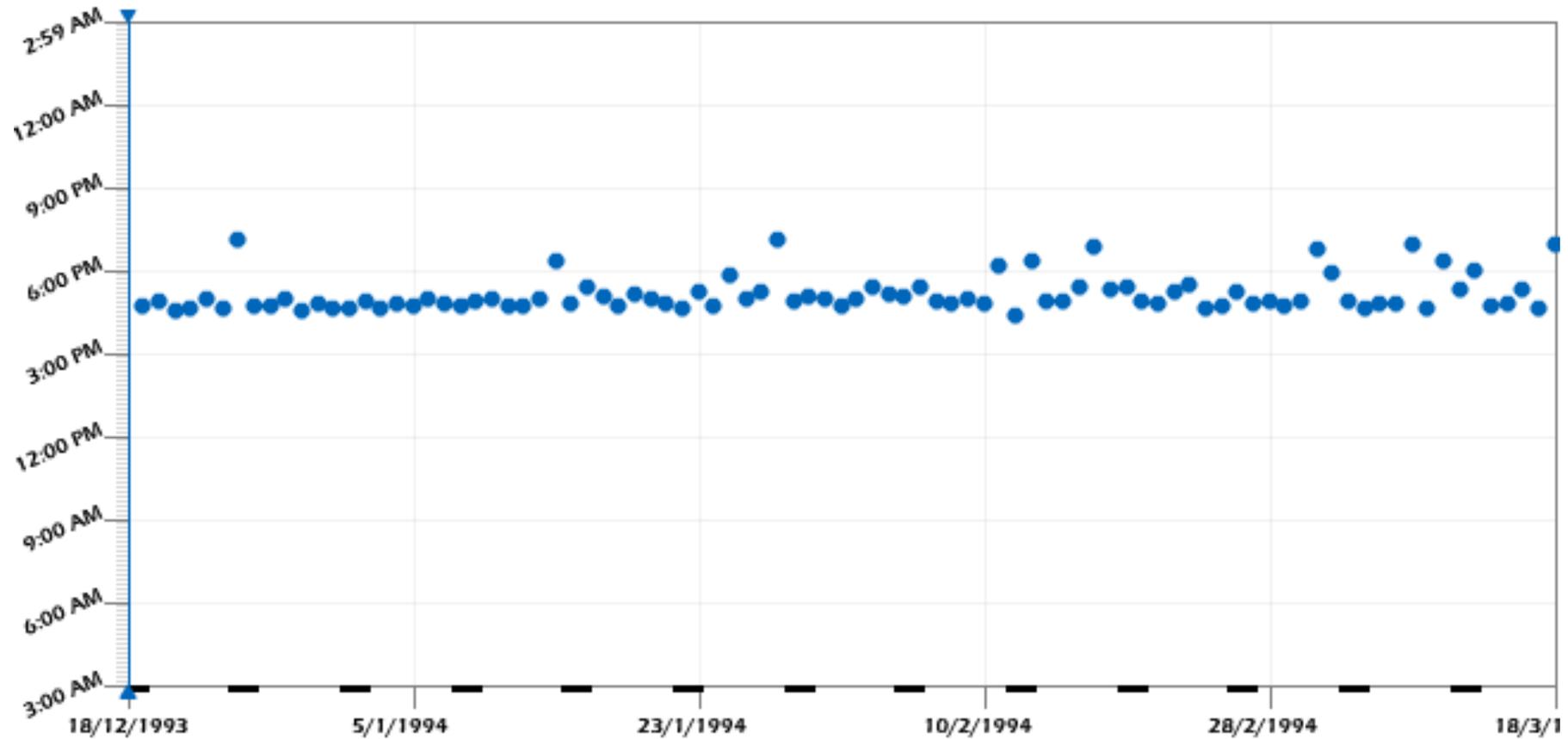
80% überschätzen  
das eigene Verhalten



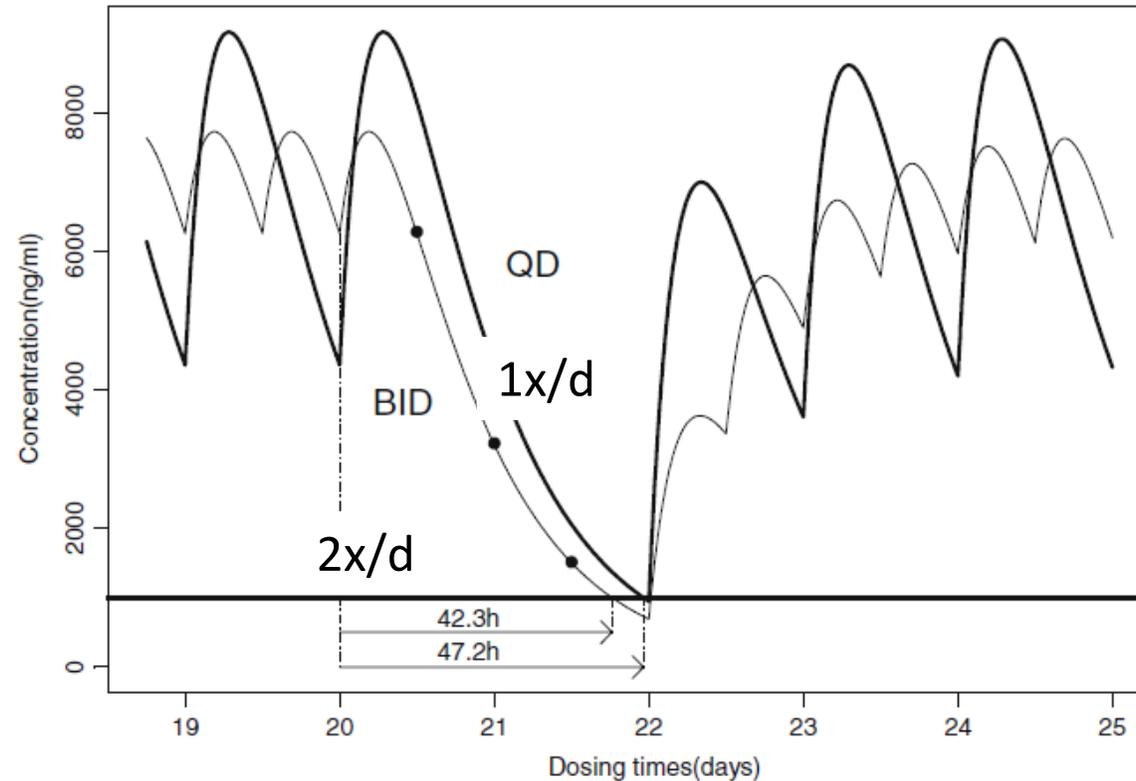
0 mm : "Ich nehme **nie** eine Tablette ein"  
100 mm : "Ich nehme **alle** Tabletten ein"

Zeller A et al. Patients' self-reported adherence to cardiovascular medication using electronic monitors as comparators. *Hypertens Res* **2008**; 31(11): 2037

# Wo ist die Grenze zwischen «genügend» und «ungenügend»?



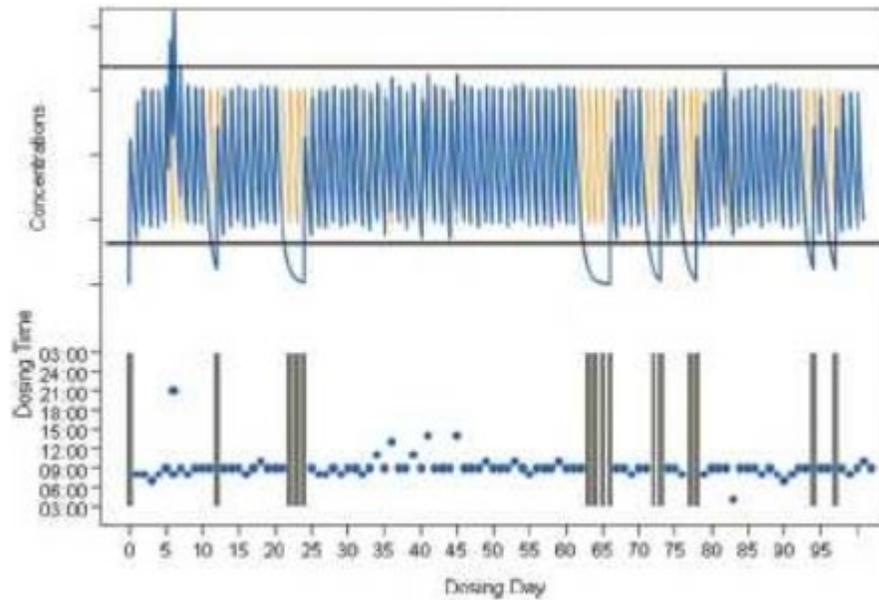
# «lessons learned» von e-Messung 1x täglich oder 2x täglich?



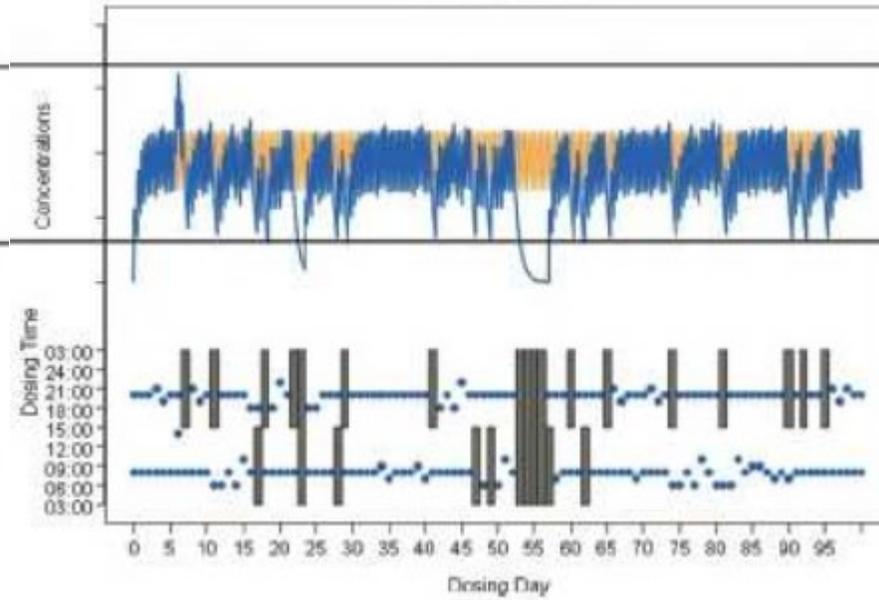
**Fig. 2** Pharmacokinetic projections of representative patients during a QD or BID dosing regimen assuming that the patients maintain pharmacokinetic steady state. The y-axis gives the evolution of the concentration of PI as a function of time. The consequences of missing one QD or three BID doses are illustrated. The time to reach a critical concentration of 1000 ng/ml is 42.3 h and 47.2 h, respectively, for a BID and a QD regimen when the drug is lopinavir/ritonavir

# Modellierung mit DOAK

1x tgl



2x tgl



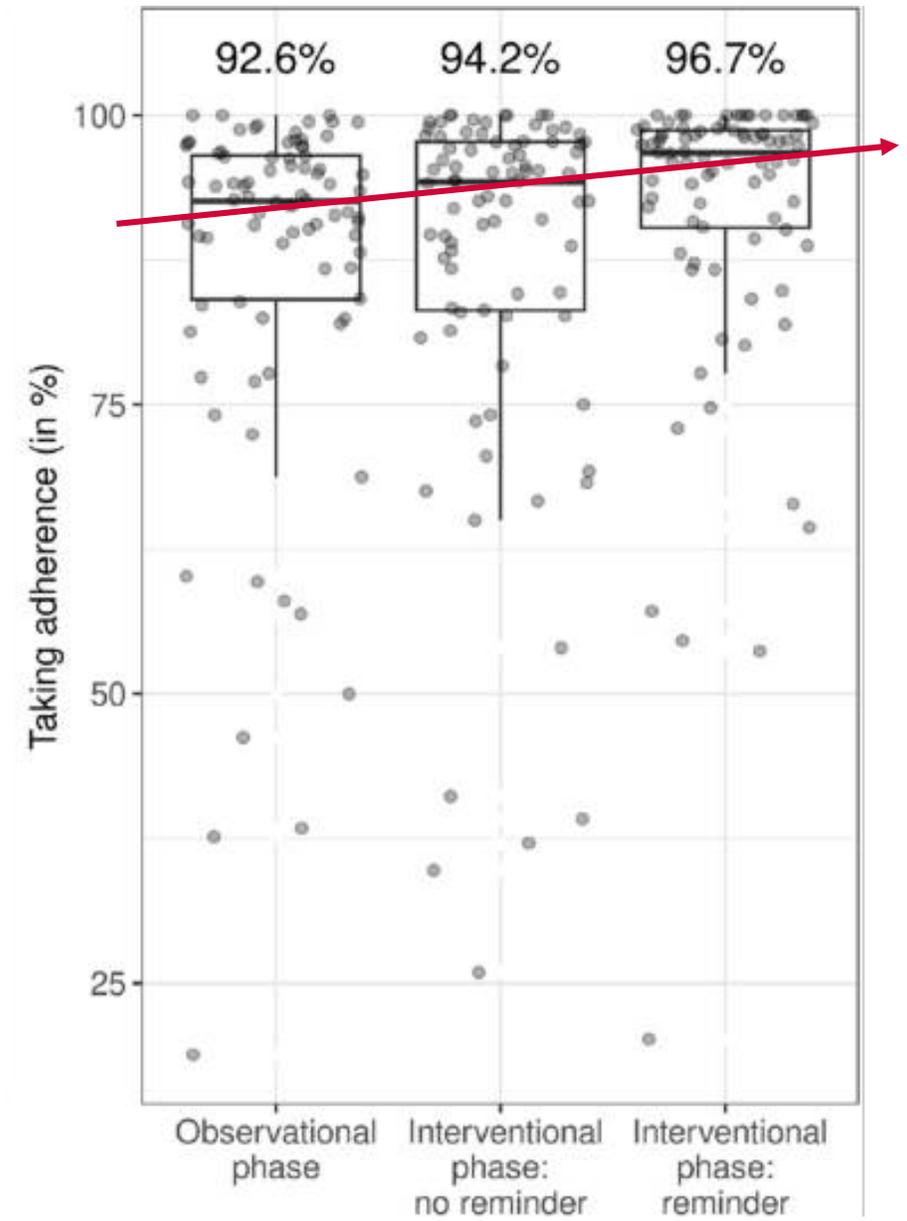
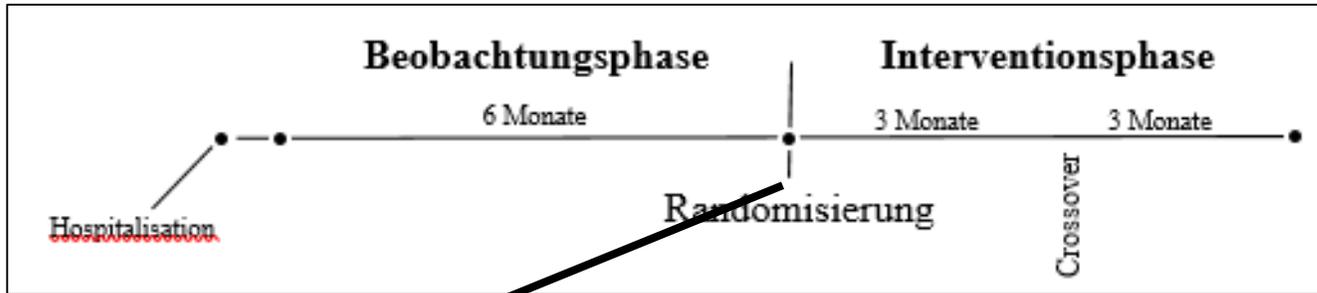
Vrijens B, Heidbuchel H. Non-vitamin K antagonist oral anticoagulants: considerations on once- vs. twice-daily regimens and their potential impact on medication adherence. *Europace* **2015**; 4: 514

## **Beispiel**

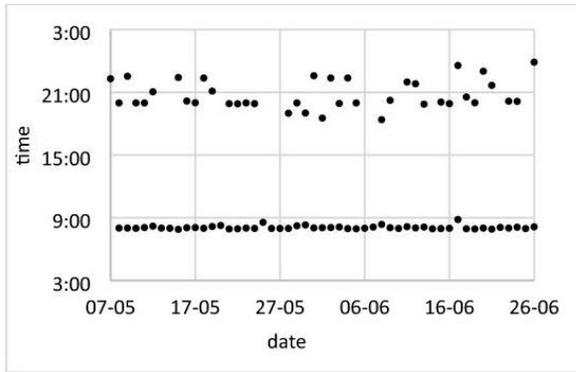
**Anwendung der e-Messung – die RCT-Studie «MAAESTRO»**

**@ Stroke unit USB (2018-2022)**

# 84 Patienten mit Schlaganfall e-monitoring von DOAK über 12 Monate



no reminder



reminder

Dietrich F et al. Intake reminders are effective in enhancing adherence to direct oral anticoagulants in stroke patients: a randomised cross-over trial (MAAESTRO study). *J Neurol* **2024**; 271(2): 841



## 2. Grenzen der Messmethode <...> Qualität der Daten

<b>METHODE</b>	<b>Kann vergessene Dosen aufdecken, aber nicht genau wann</b>	<b>Kann Dosen kontinuierlich registrieren</b>
Kann einfach manipuliert werden («biased»)	Pill counts Questionnaire	Tagebuch
Kann nicht manipuliert werden («unbiased»)	TDM Bezugsdaten	E-monitoring

### 3. Grenzen der Messmethode <...> Möglichkeit der Intervention

	Intervention	Therapiebeginn	Implementation	Persistenz
I	Therapieplan vereinfachen	X	X	X
II	Erinnerungssysteme / -verpackungen 		X	
III	Soziale Unterstützung	X		X
IV	Verhaltensänderung	X		X
V	Kognitiv-edukationale Massnahmen	X		X
VI	Messung-geleitete Massnahmen		X	

# Schlussfolgerung

- Die Medikamenten-Anwendung ist komplex
- Sie besteht aus 3 Phasen der Initiation, Implementation und Ausdauer
- Keine Messmethode ist perfekt (auch e-Monitoring nicht)
- Nur was **gemessen** wurde, kann analysiert werden
- Nur was analysiert wurde, kann **optimiert** werden
- Die Messmethode sollte auf die mögliche Intervention abgestimmt werden



Universität  
Basel

**Vielen Dank**  
für Ihre Aufmerksamkeit.



# LIPIDS & STROKE

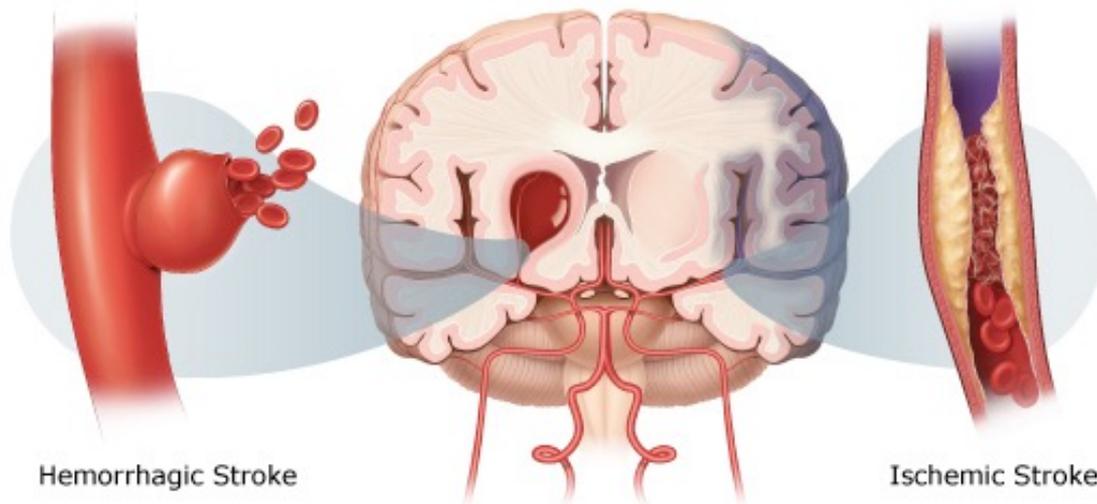


Universität  
Basel

Mira Katan  
Klinik für Neurologie  
Universitätsspital Basel

 Universitätsspital  
Basel

# What is a Stroke ?

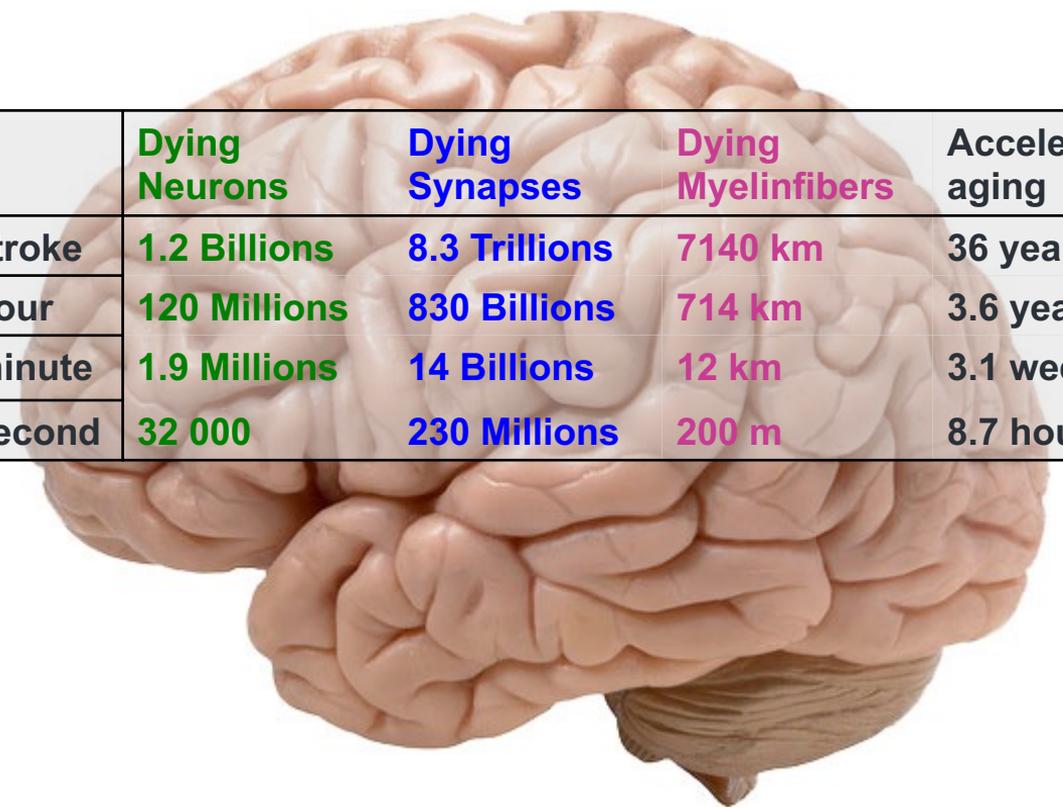


Hemorrhagic Stroke

Ischemic Stroke



# Time is brain



	<b>Dying Neurons</b>	<b>Dying Synapses</b>	<b>Dying Myelinfibers</b>	<b>Accelerated aging</b>
<b>Per stroke</b>	<b>1.2 Billions</b>	<b>8.3 Trillions</b>	<b>7140 km</b>	<b>36 years</b>
<b>Per hour</b>	<b>120 Millions</b>	<b>830 Billions</b>	<b>714 km</b>	<b>3.6 years</b>
<b>Per minute</b>	<b>1.9 Millions</b>	<b>14 Billions</b>	<b>12 km</b>	<b>3.1 weeks</b>
<b>Per second</b>	<b>32 000</b>	<b>230 Millions</b>	<b>200 m</b>	<b>8.7 hours</b>

# Stroke global facts

## All strokes<sup>6</sup>



There are over 13.7 million new strokes of all types each year.



Globally, every fourth person aged over 25 years will suffer a stroke in their lifetime.

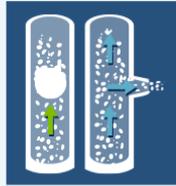


Stroke is the second leading cause of death worldwide. Five and a half-million people die of stroke annually.



Stroke is the leading cause of serious, long-term disability. Every year, over 116 million years of healthy life is lost due to stroke.

## Ischaemic stroke<sup>6</sup>



Of all strokes, about 88% are ischaemic and 12% are haemorrhagic in nature.



In 2016, over 9.5 million new cases of ischaemic stroke occurred worldwide.



Strokes can happen at any age: Nearly 60% of all new ischaemic strokes happen in people younger than 70 years, and even 7% occur in people under 44 years.



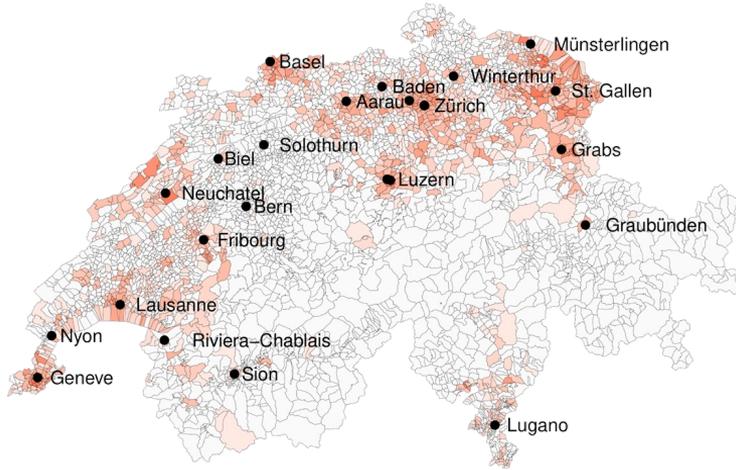
Each year, 52% of new ischaemic strokes occur in men, 48% in women.



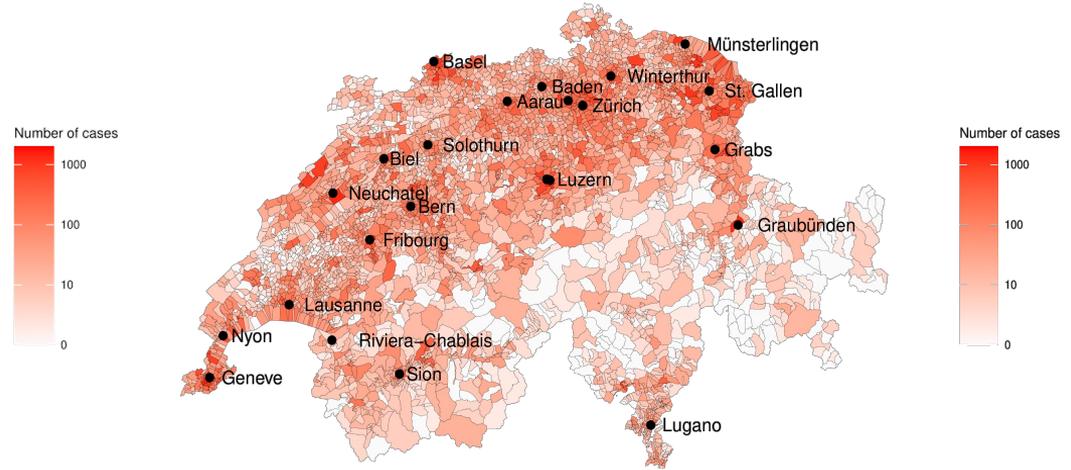
Annually, over 2.7 million people die from ischaemic stroke.

# Stroke in Switzerland

	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021	2022
<b>USB</b>	<b>673</b>	<b>832</b>	<b>916</b>	<b>1024</b>	<b>1091</b>	<b>1181</b>	<b>1420</b>	<b>1532</b>	<b>1566</b>
All Hospitals	6417	8250	9082	10278	11719	12446	14178	14887	14979



2014

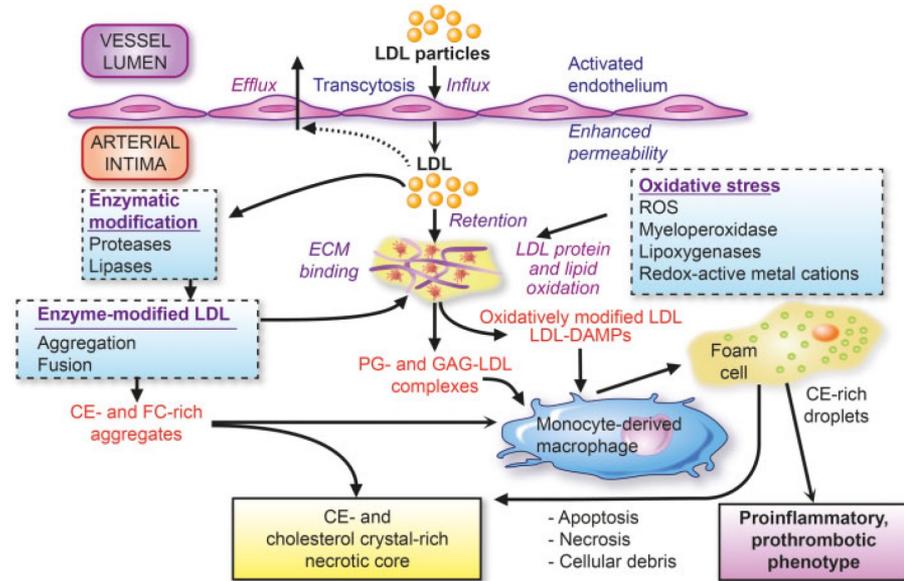


2022

# These 10 potentially modifiable Stroke RF

- arterial hypertension
- **hyperlipidemia**
- physical inactivity (<4h/wk)
- elevated waist-hip-ratio
- active smoking
- nutrition (red meat, fried ...)
- cardiac causes (afib, acs, mechan. valves)
- diabetes mellitus
- psychosocial factors (stress, depression)
- Heavy alcohol intake (>30 drinks/ month)

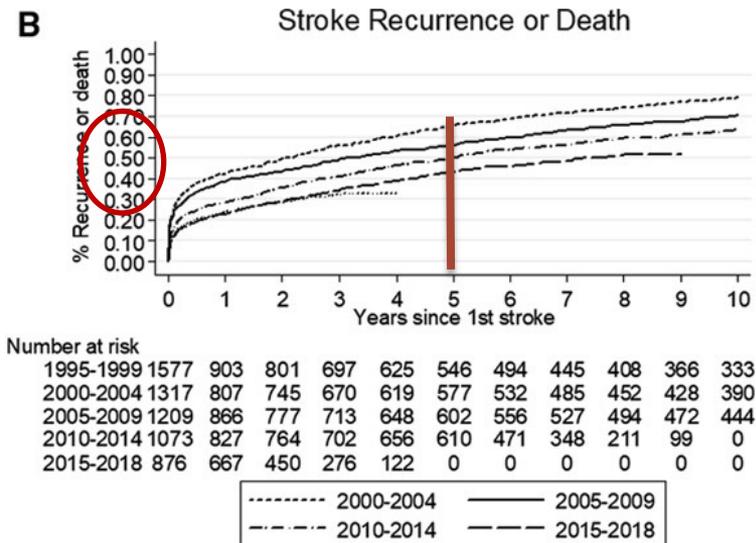
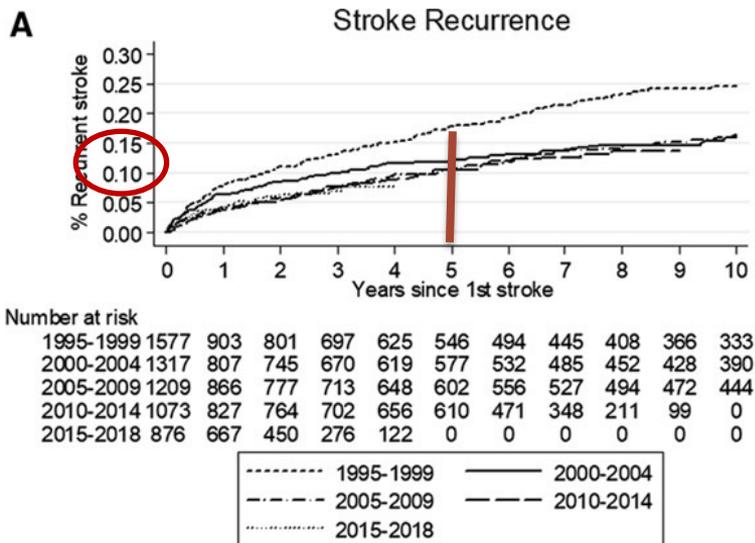
## LDL as the primary driver of atherosclerosis



# Laboratory (pre-)analysis – good to know

- In general, cholesterol blood levels fluctuate around  $\pm 12\%$  intraindividually due to biological and analytic variability
- Sampling:  $\geq 10'$  rest, sitting position, avoid prolonged vein compression
- Lipid levels increase during pregnancy
- Routine lipid measurements do not require fasting
- Go for fasting blood sampling if  $TG > 5 \text{ mmol/l}$  postprandially, if investigating for genetic dyslipidemias or if fasting is required for the assessment of other lab values
- Monitoring: 6wks after change in lipid lowering medication, then 1-2x/yr.

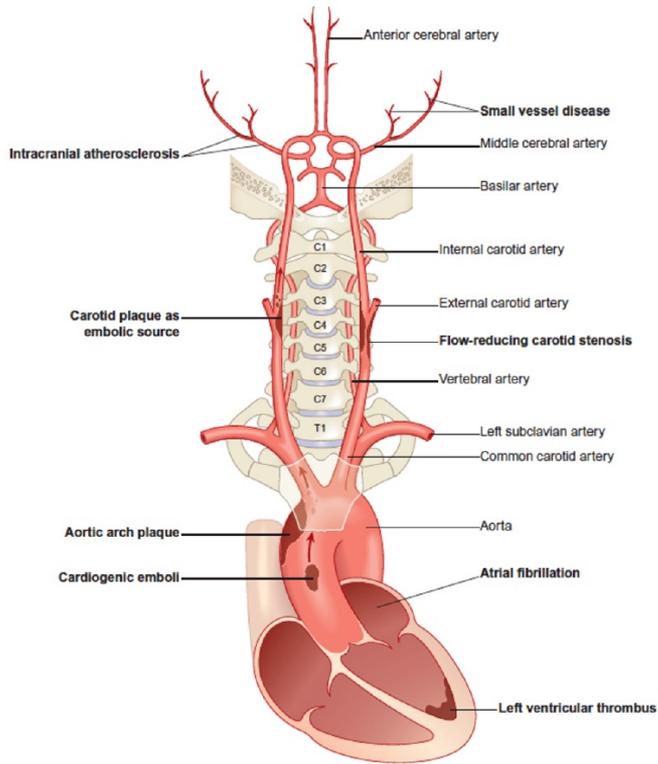
# Risk of recurrent stroke over time



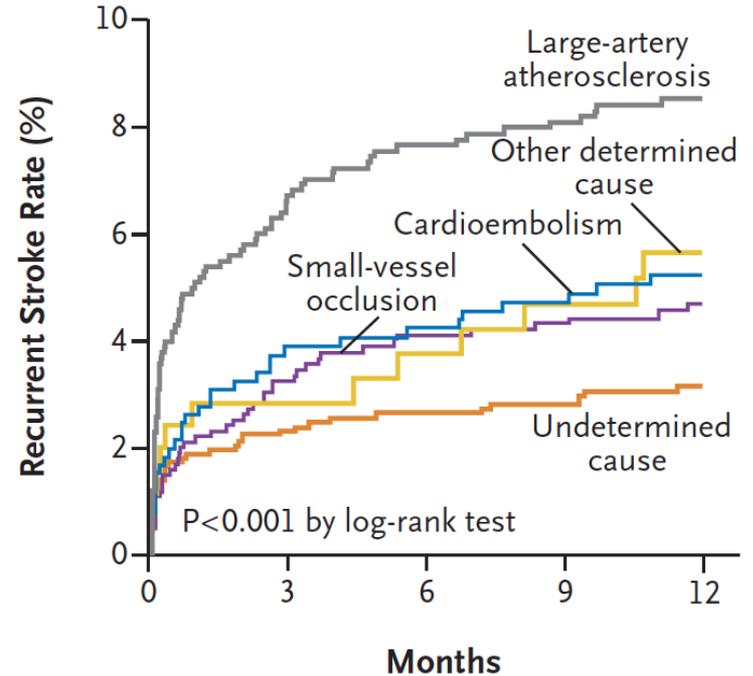
Patients with a first-ever stroke between 1995 and 2018 in South London, United Kingdom (n=6052) were collected and analyzed.

**A**, Stroke recurrence by year of first stroke; **(B)** recurrence-free survival by year of first stroke

# Risk of stroke recurrence & atherosclerosis



Rate of Recurrent Stroke According to Cause of TIA or Minor Stroke (TOAST Classification)



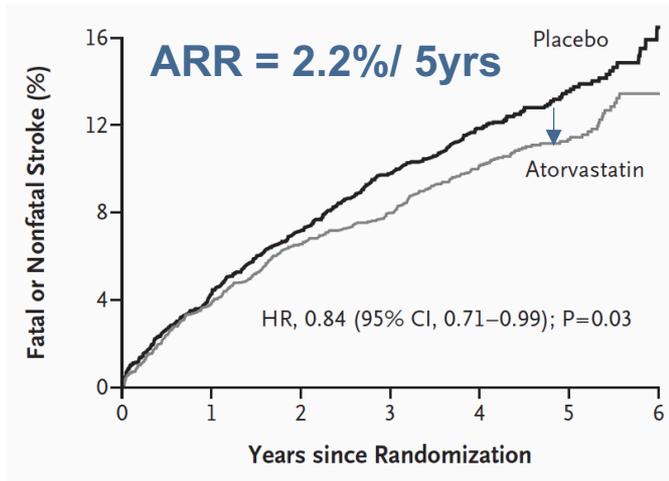
# Lipid lowering therapies in patients with stroke

## SPARCL (n=4731)

Ischemic stroke/ TIA

baseline LDL-C 2.6-4.9mmol/l

*Atorvastatin 80mg vs placebo*

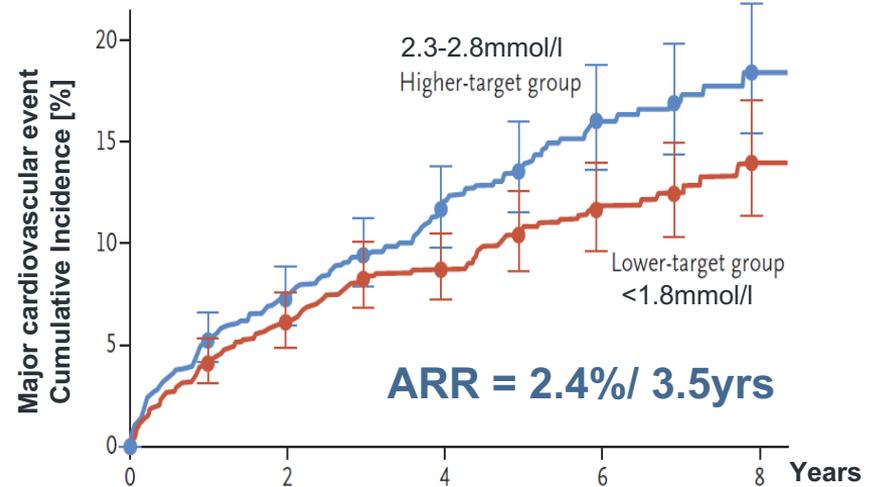


## Treat Stroke to Target (n=2860)

Ischemic stroke & atherosclerosis

statins, ezetimibe or both

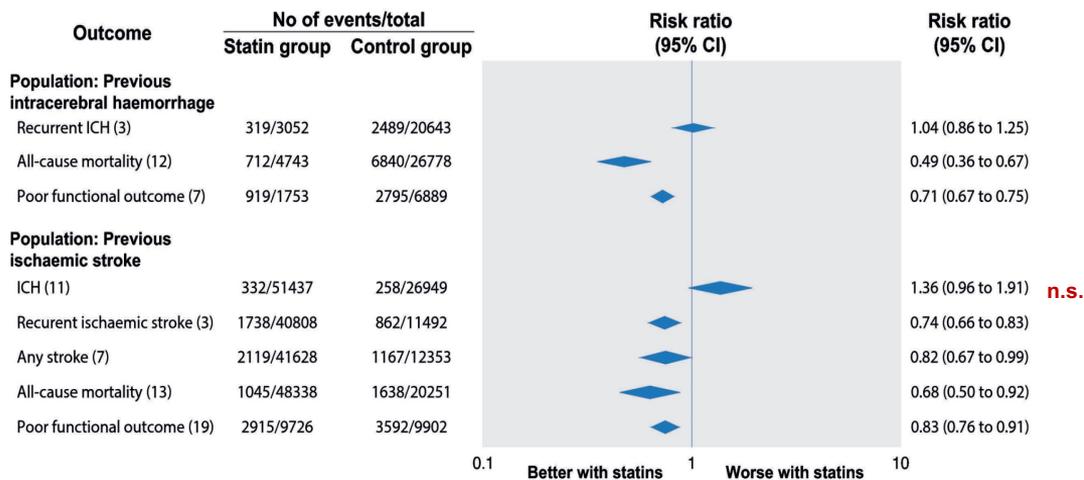
*LDL target: <1.8mmol/ vs 2.3-2.8*



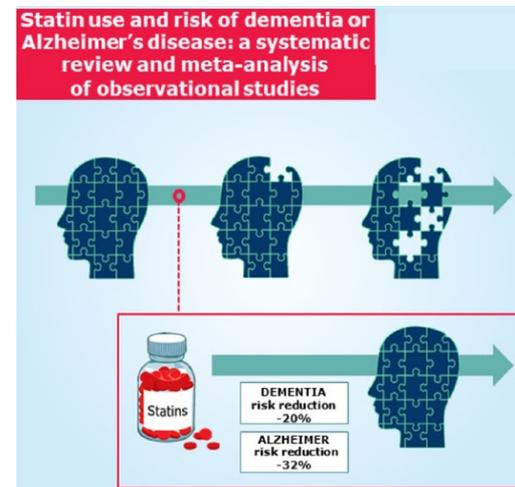


# Statins & Harm ?

## Statins and ICH ?



## Statins and dementia ?



Absence of neurocognitive risk

Potential favorable role of statins

# Ezetimibe

- inhibits endoluminal absorption of cholesterol in enterocytes
- Ezetrol<sup>®</sup> 10mg QD per os

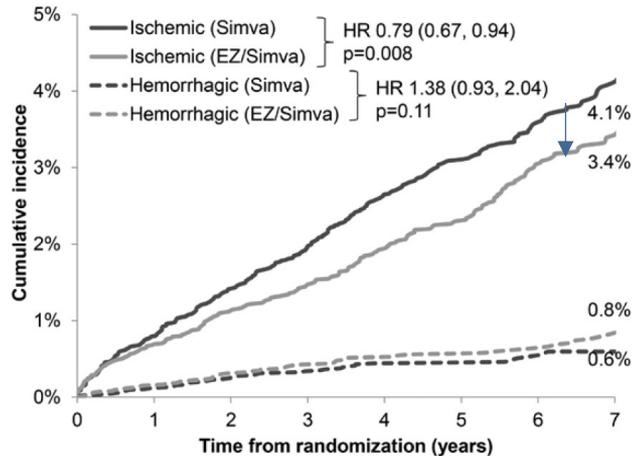
## IMPROVE-IT (n=18144) for endpoint stroke

recent ACS

EZ/Simva vs Simva

NNT = 13

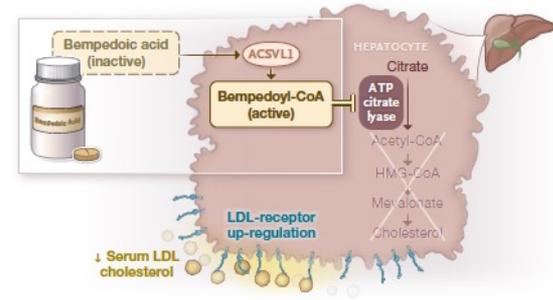
To prevent 1 recurrent  
stroke in 7 years



ARR = 0.7%

# Bempedoic acid

- Prodrug activated by hepatic ASCVL1
- ATP citrate lyase inhibitor
- inhibits cholesterol synthesis
- Nilemdo® 180mg QD per os



## CLEAR Outcome study (n=13970)

Prior CV event or at high-risk for CV event

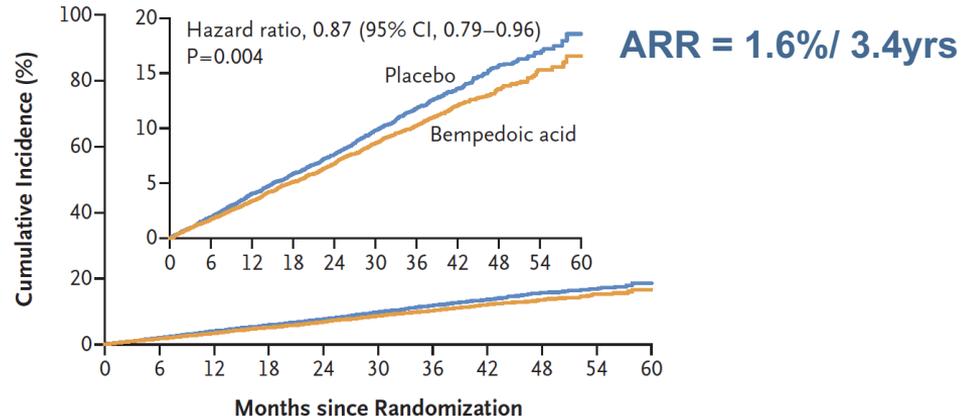
Elevated LDL-C, statin intolerant

Bempedoic acid vs placebo

*for outcome Stroke*

*HR 0.80; 95%CI 0.63-1.03; n.s.*

Four-Component MACE (Primary End Point)



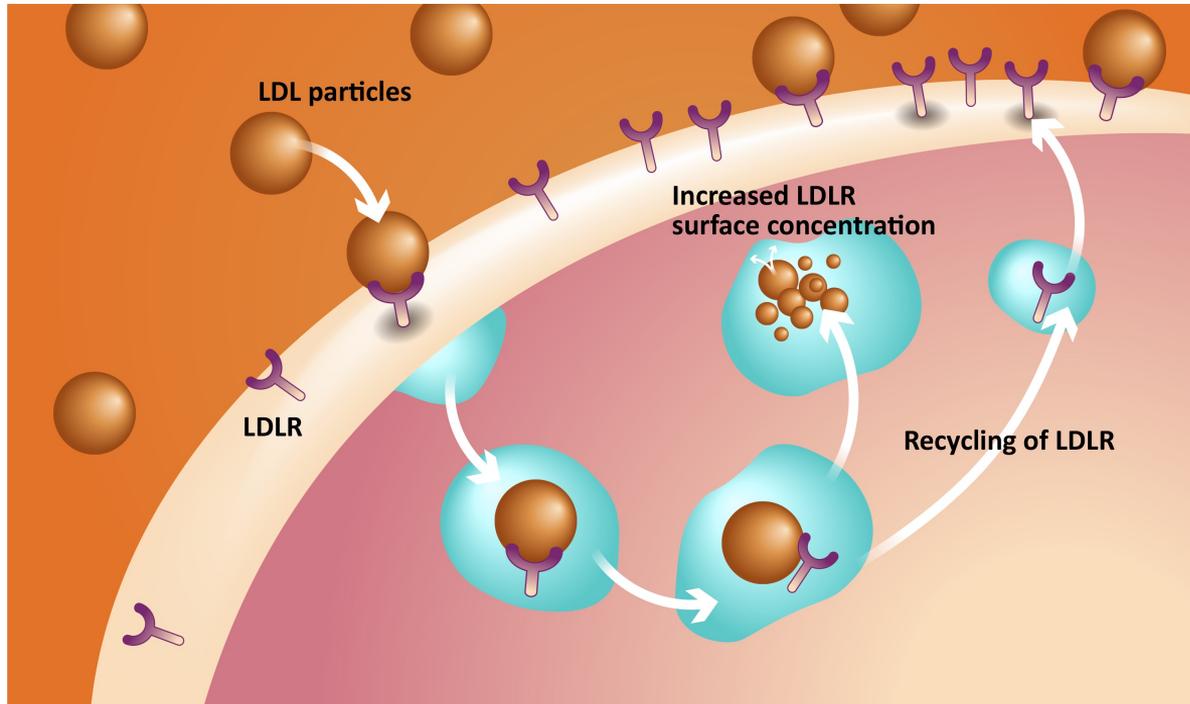
# Bempedoic acid

- No elevated risk for musculoskeletal AE
- Increase of uric acid levels

## Limitatio-CH

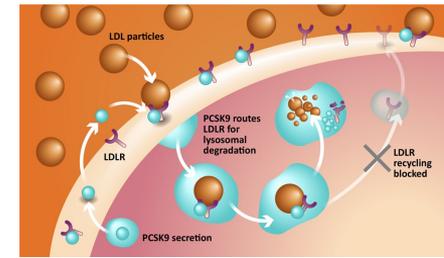
- clinical ASCVD, diet, LDL>1.8mmol/l despite 3 months of maximally tolerated statins + ezetimibe.
- Diagnosis and first prescription as well as controls by FMH Angiologie, Diabetologie/ Endokrinologie, Kardiologie, Nephrologie, Neurologie or listed expert in the field.

# Plasma LDL-C is controlled by hepatic low-density lipoprotein receptor (LDLR) levels



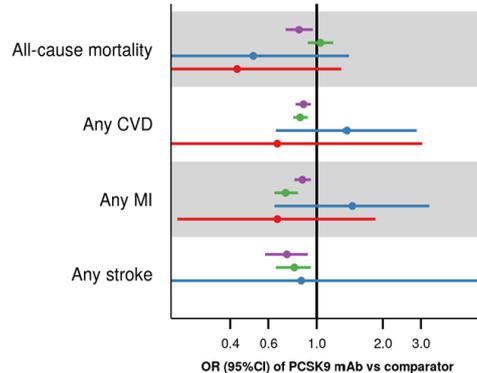
# PCSK9 antibodies

## Recycling of LDL-receptor



arilocumab (Praluent<sup>®</sup>): 75mg s.c./ every 2 wks (Max: 150mg/every 2 wks or 300mg s.c./4 wks)  
evolocumab (Repatha<sup>®</sup>): 140mg s.c./ every 2 wks (or 420mg s.c./ mo. Max 420mg/ every 2 wks)

Comparison • Evolocumab vs other LLT • Evolocumab vs placebo  
• Alirocumab vs other LLT • Alirocumab vs placebo



## Limitatio-CH (PCSK9 ab & si-RNA)

- clinical ASCVD, diet, LDL > 1.8 mmol/l despite 3 months of maximally tolerated statins (x2) ± ezetimibe.
- Diagnosis and first prescription as well as monitoring by FMH Angiologie, Diabetologie/ Endokrinologie, Kardiologie, Nephrologie, Neurologie or listed expert in the field

# PCSK9 small interfering-RNA

## preventing protein production

### Inclisiran and cardiovascular events: a patient-level analysis of phase III trials

Kausik K Ray ✉, Frederick J Raal, David G Kallend, Mark J Jaros, Wolfgang Koenig, Lawrence A Leiter, Ulf Landmesser, Gregory G Schwartz, David Lawrence, Andrew Friedman ... Show more

[Author Notes](#)

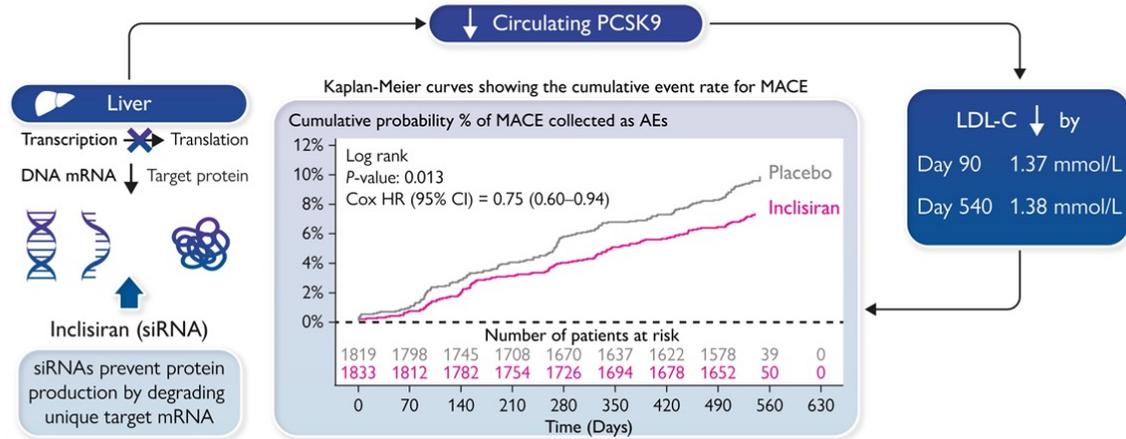
*European Heart Journal*, Volume 44, Issue 2, 7 January 2023, Pages 129–138,

<https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehac594>

Published: 04 November 2022 [Article history](#)

Patients: ACVD +statin-intolerant  
N = 3655 (3 RCTs)

Intervention: **Inclisiran** 284mg vs. **Placebo**



# Treatment strategy

- **LDL-C management should be guided by**
  - risk category (ischemic stroke = very high risk)
  - starting LDL-C level
  - average LDL-C reduction which is achievable with each therapy

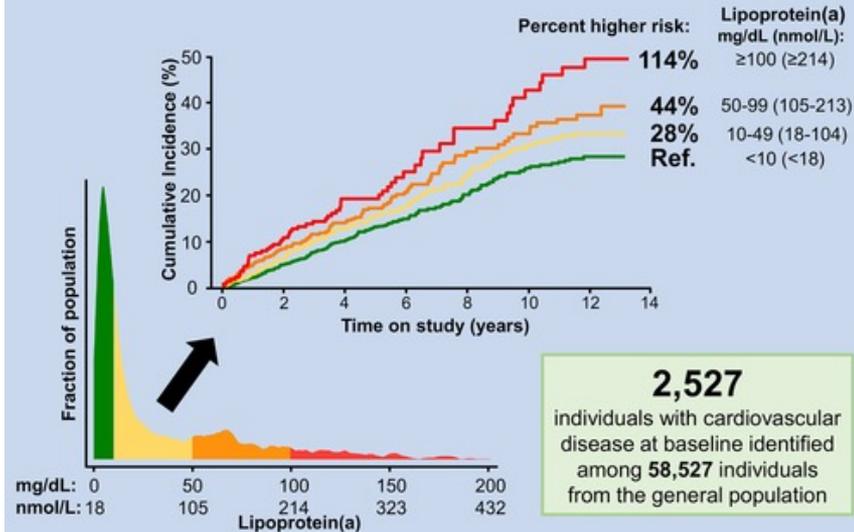
Treatment	Average LDL-C reduction
Moderate intensity statin	≈ 30%
High intensity statin	≈ 50%
High intensity statin plus ezetimibe	≈ 65%
PCSK9 inhibitor	≈ 60%
PCSK9 inhibitor plus high intensity statin	≈ 75%
PCSK9 inhibitor plus high intensity statin plus ezetimibe	≈ 85%

If >50% to achieve target LDL-C, combination therapy is usually required

# New target to address dyslipidemia Lp(a)

Possible unmet need for secondary prevention  
in individuals with high lipoprotein(a)

Risk of major adverse cardiovascular event (MACE)



The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ORIGINAL ARTICLE

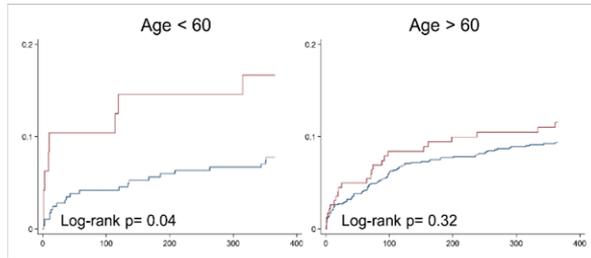
## Lipoprotein(a) Reduction in Persons with Cardiovascular Disease

Sotirios Tsimikas, M.D., Ewa Karwatowska-Prokopczuk, M.D., Ph.D., Ioanna Gouni-Berthold, M.D., Jean-Claude Tardif, M.D., Seth J. Baum, M.D., Elizabeth Steinhagen-Thiessen, M.D., Michael D. Shapiro, D.O., Erik S. Stroes, M.D., Patrick M. Moriarty, M.D., Børge G. Nordestgaard, M.D., D.M.Sc., Shuting Xia, M.S., Jonathan Guerriero, M.B.A., Nicholas J. Viney, B.Sc., Louis O'Dea, M.B., B.Ch., B.A.O., and Joseph L. Witztum, M.D., for the AKCEA-APO(a)-L<sub>rx</sub> Study Investigators\*

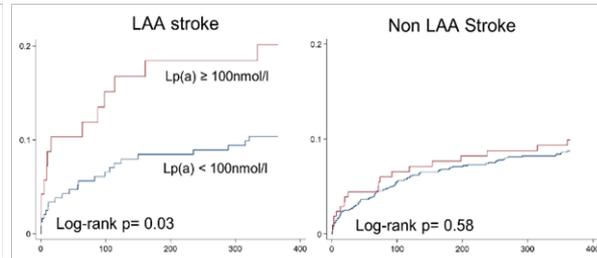
Novel RNA based modulator of Lp(a) yielded a mean decrease of 80% if given 20 mg weekly.

# LP(a) & Endpoint LAA stroke etiology Data from the BIOSIGNAL cohort

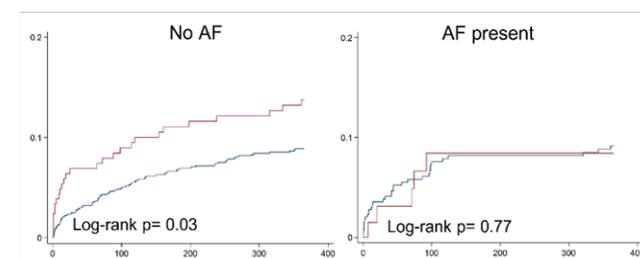
Stratified by age



Stratified by LAA stroke



Stratified by presence of AF

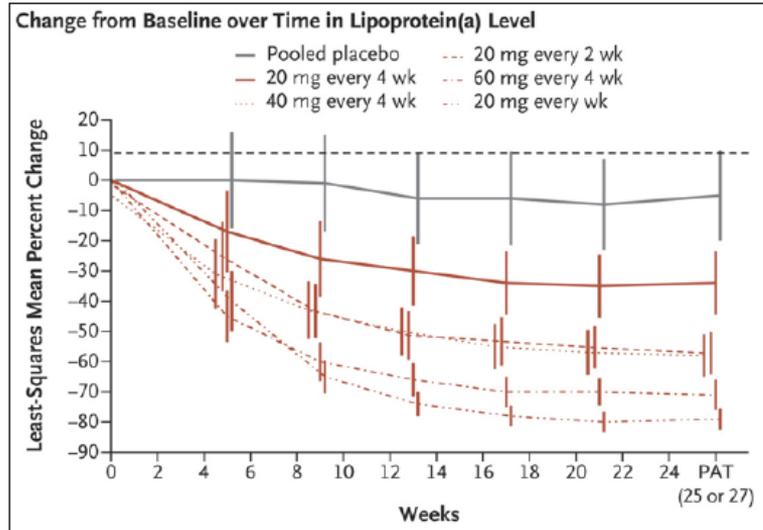


Stratification	Univariate analysis		Adjusted for age and sex*		Adjusted for vascular risk factors*	
	HR (95% CI)	p-value	HR (95% CI)	p-value	HR (95% CI)	p-value
<b>Overall, n=1732</b>	1.42 (0.97 - 2.11)	0.074	1.43 (0.97 - 2.12)	0.073	1.40 (0.94 - 2.07)	0.094
<b>LAA stroke, n=317</b>	2.09 (1.06 - 4.12)	0.034	2.06 (1.03 - 4.12)	0.042	2.18 (1.03 - 4.40)	0.03
<b>AF not present, n=1206</b>	1.63 (1.05 - 2.52)	0.028	1.63 (1.06 - 2.52)	0.027	1.60 (1.03 - 2.48)	0.036
<b>Aged &lt;60, n=339</b>	2.32 (1.03 - 5.22)	0.041	2.41 (1.07 - 5.43)	0.033	2.40 (1.05 - 5.47)	0.038

\* Adjustment for vascular risk factors included dyslipidemia, hypertension, smoking status, diabetes and previous stroke. In analysis for participants < 60 years age was excluded from multivariate models.

# Novel therapeutics targeting Lp(a)

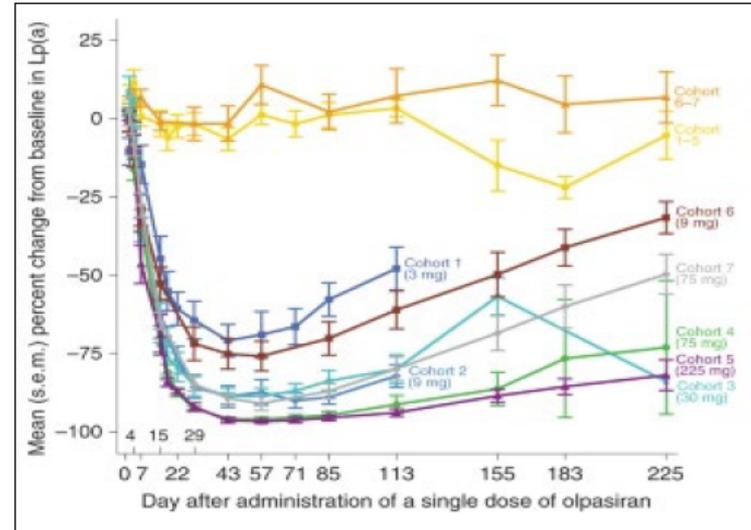
Pelacarsen - antisense oligonucleotide (ASO) directed against LPA messenger RNA – Phase II



S Tsimikas et al. N Engl J Med 2020;382:244-255

Dose-dependent Lp(a)  
reduction of 66 to 92%

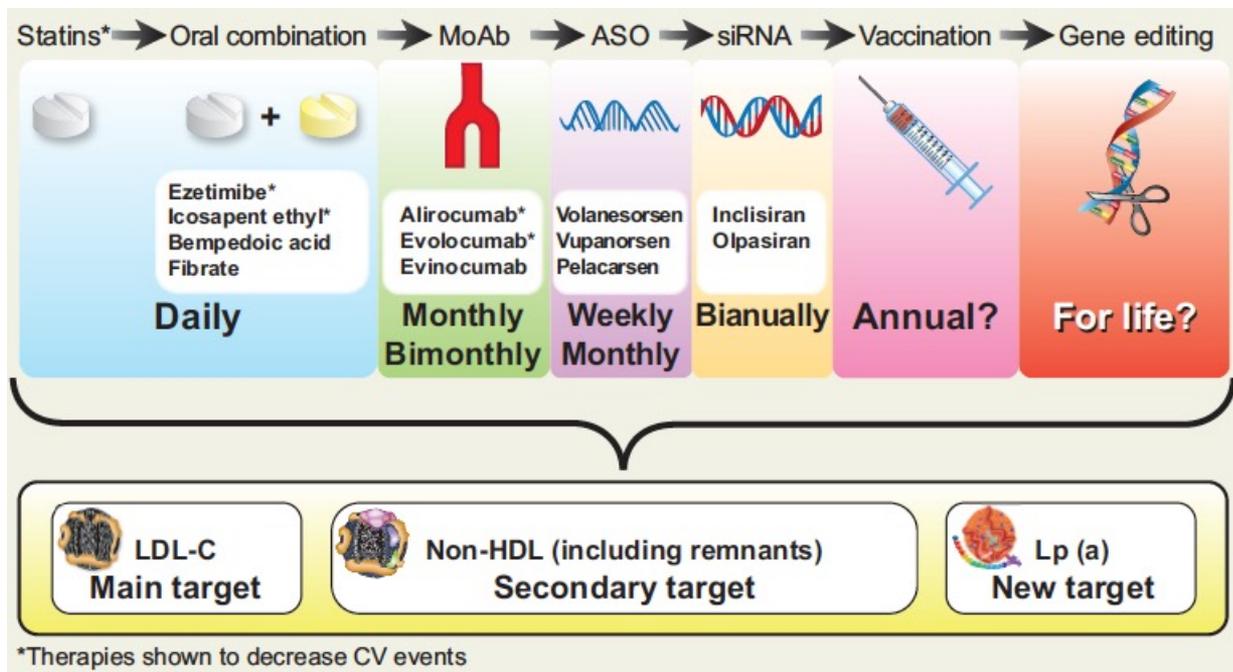
Olpasiran - small interfering RNA (siRNA) against LPA messenger RNA - Phase I



M J Koren et al. Nat. Med. 2021 0.1038/s41591-021-01634-w

Maximum achievable Lp(a)  
Reduction of >90%

# Future directions & perspectives





# Take to work message

- lifestyle modification: stop smoking, mediterranean diet, physical activity
- patients with ischemic stroke should be treated with statins
  - Avoid discontinuation of prior statin therapy (consider a nasogastric tube if swallowing is impaired)
  - Statins might not be started if dyslipidemia is most likely not of pathogenic relevance
- LDL targets for patients with ischemic stroke & atherosclerosis
  - <1.8mmol/l
  - < 1.4mmol/l if CAD/PAOD
  - < 1.0mmol/l if 2<sup>nd</sup> vascular event within 2yrs of 1<sup>st</sup> event on max. tolerated statin
- Assess ApoB if metabolic syndrome, early atherosclerosis, LAA stroke despite low LDL (ApoB target <0.65mg/l)
- Assess Lp(a) if patients with LAA stroke despite low LDL & < 60 years



# LIPIDS & STOKE



Universität  
Basel

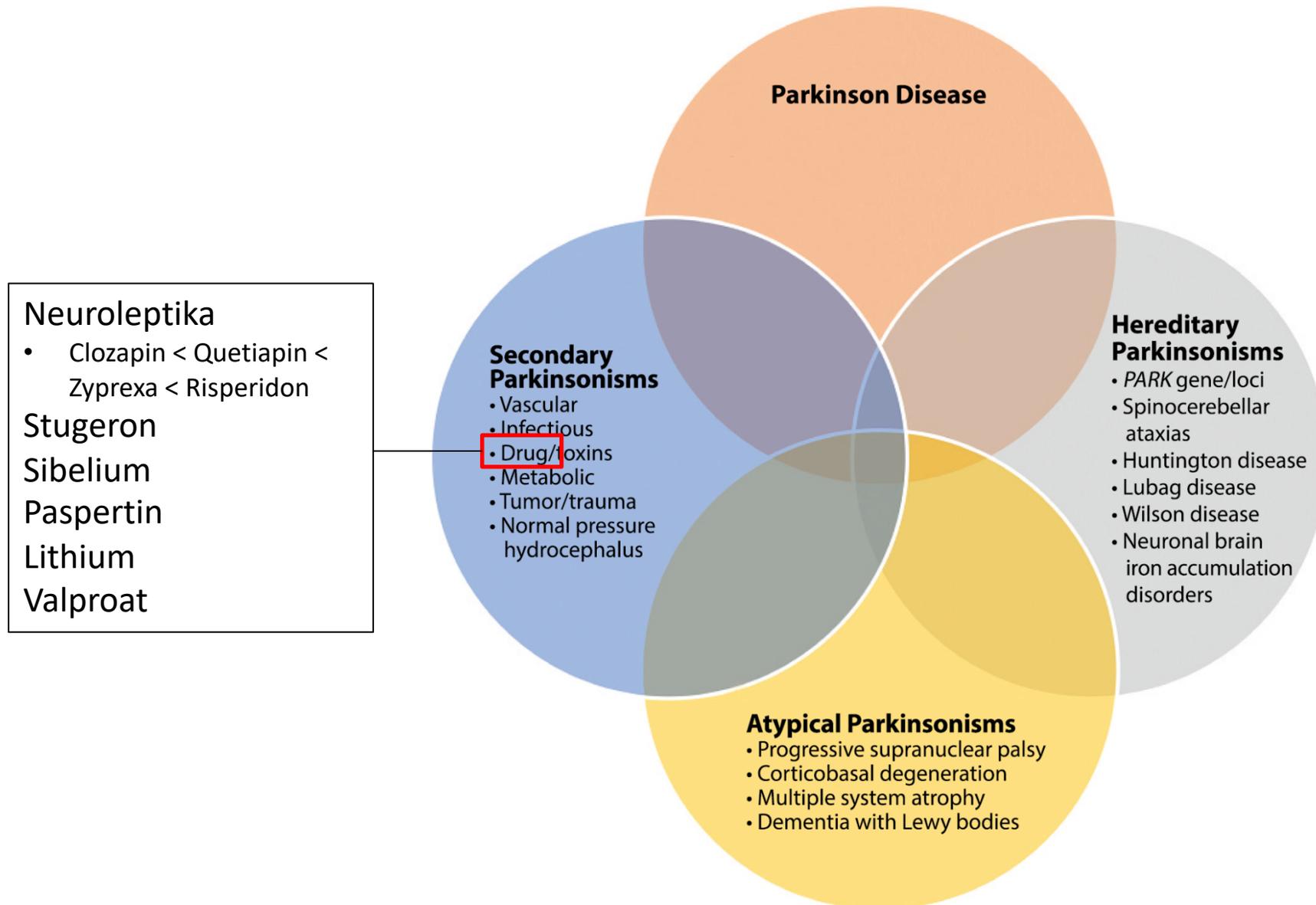
Mira Katan  
Klinik für Neurologie  
Universitätsspital Basel

 Universitätsspital  
Basel

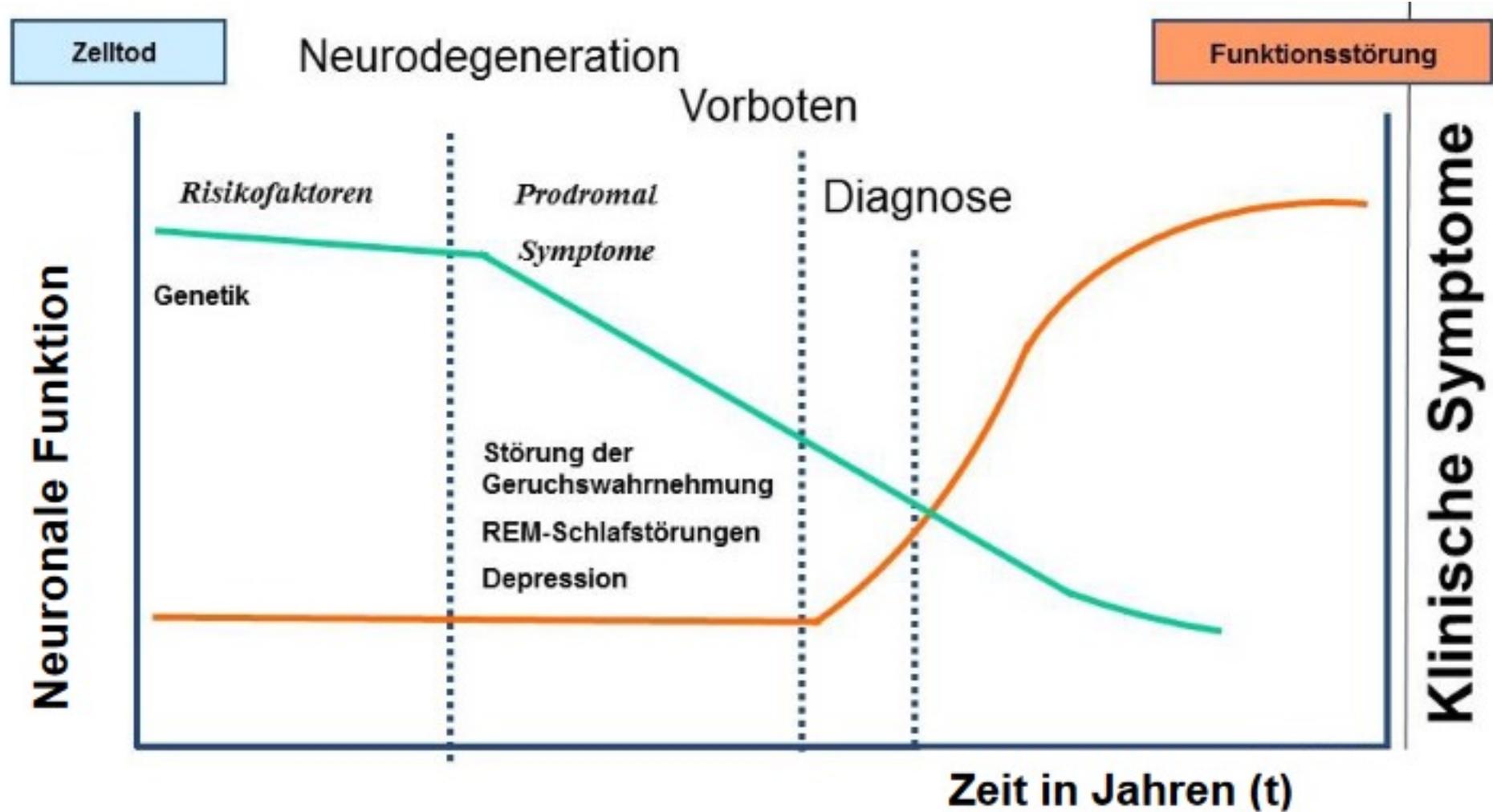
# Parkinson, Late-State Pharmakotherapie & Alternativen

PD Dr. med. Florian Hatz  
Sprechstunde für Bewegungsstörung  
Universitätsspital Basel & Kantonsspital Aarau

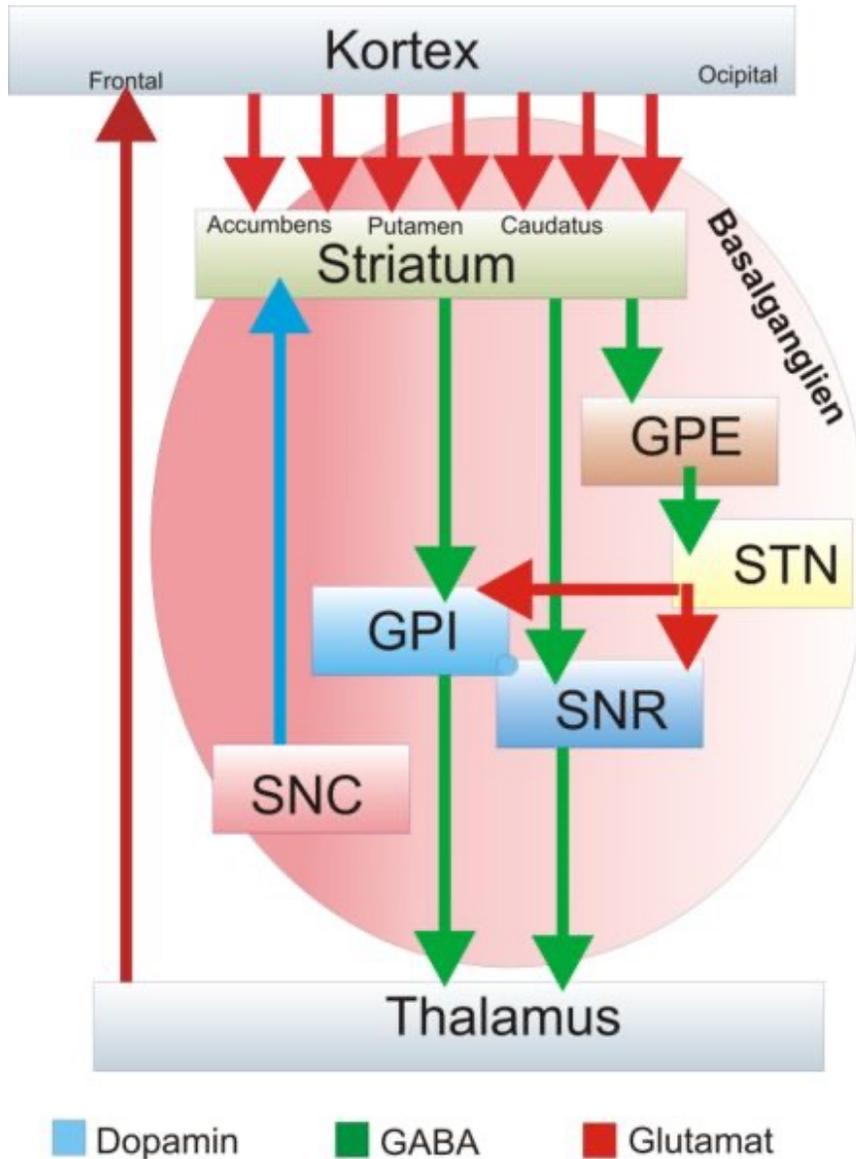
# Parkinsonsyndrome



# Parkinson-Erkrankung



# Funktion der Basalganglien



Funktion:

- Unterstützung bei Durchführung (komplexer) Bewegungsabläufe,
- Abgleich Agonisten-Antagonisten

Bei Ausfall sind Bewegungen noch möglich aber verlangsamt und rigide

## Ursache der Beschwerden

### Minus-Symptome

Hypokinese

Dopaminmangel

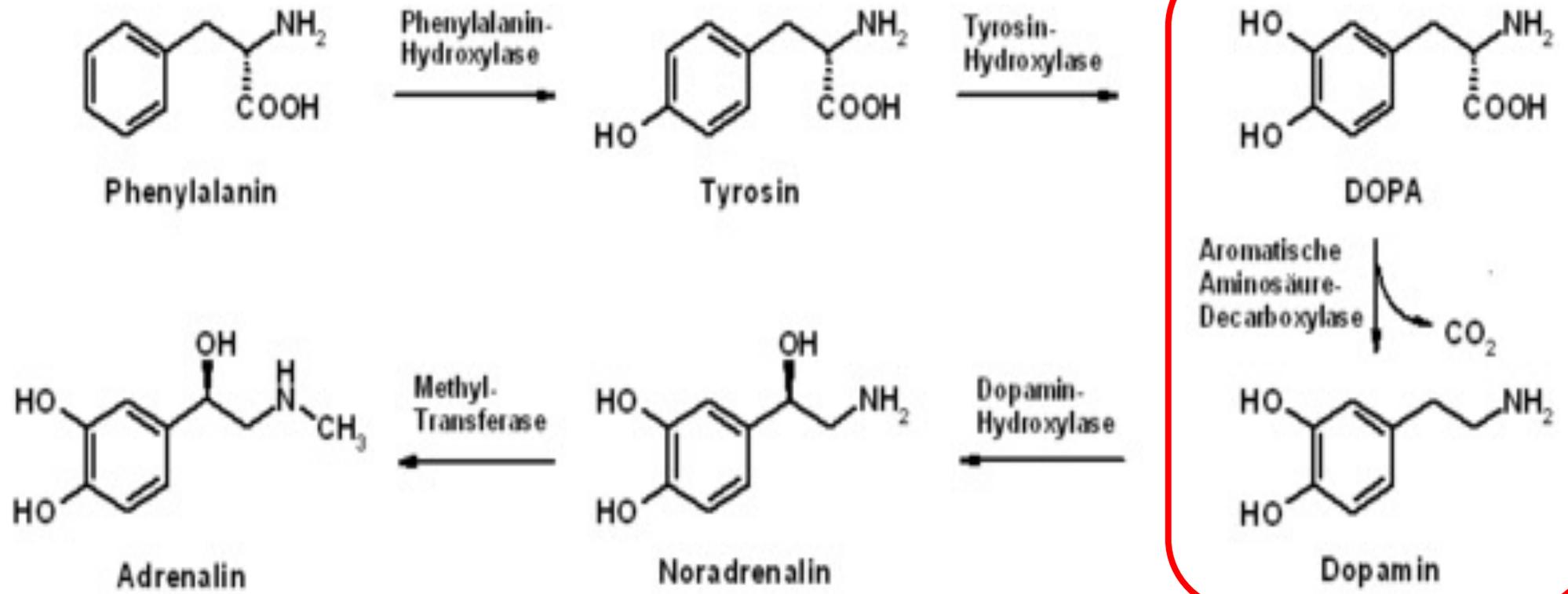
### Plus-Symptome

Rigor

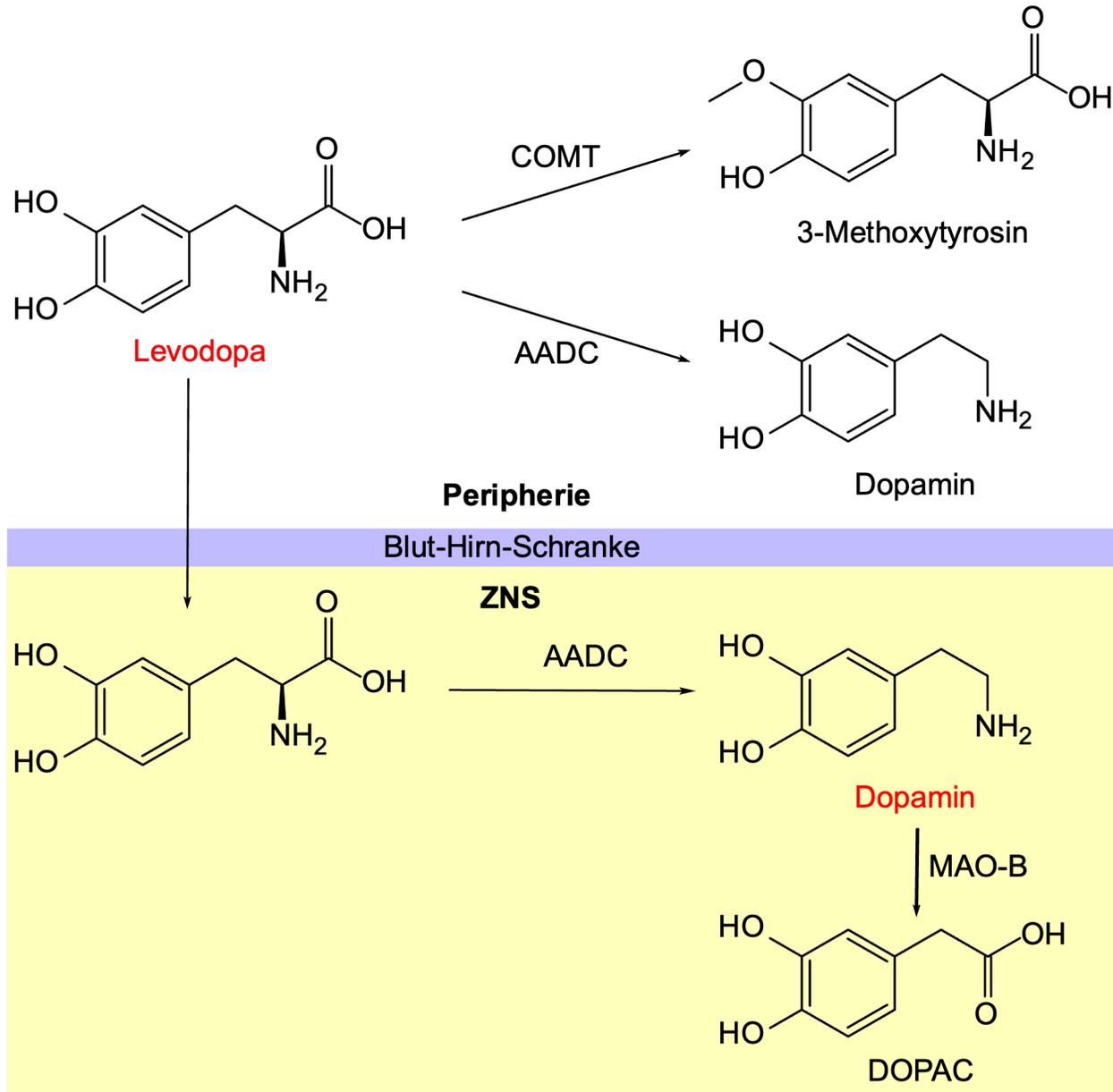
Tremor

Ach-Überschuss

# Biosynthese Dopamin



# Dopamin – Medikamentöse Behandlung



Levodopa-Therapie:

- Immer mit Decarboxylase-Hemmer: Benserazid oder Carbidopa
- Ev. Auch Comt-Hemmer: Entacapon oder Opicapon

# Medikamentöse Therapien

## Levodopa:

- Madopar
- Sinemet
- Stalevo

&

## COMT-Hemmer

- (verringert Abbau von L-Dopa vor Aufnahme in Gehirn)
- Entacapon (Comtan)
  - Opicapon (Ogentys)

## Dopaminagonisten:

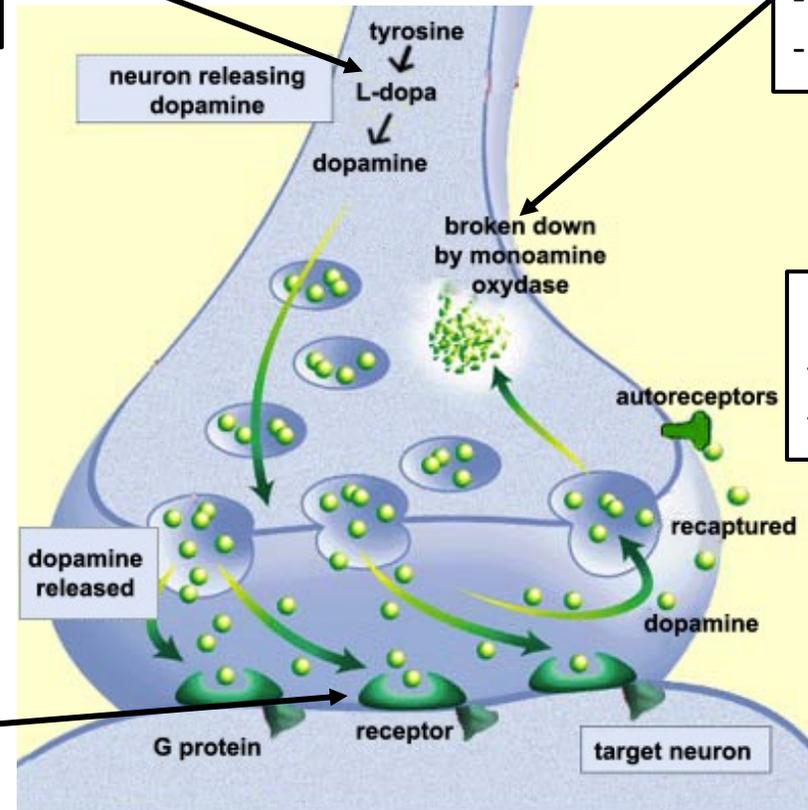
- Pramipexol (Sifrol)
- Ropinirol (Requip)
- Rotigotin (Neupro)
- Apomorphin

## MAO-B-Hemmer:

- Rasagilin (Azilect)
- Saffinamid (Xadago)

## NMDA-Antagonisten:

- Amantadin (PK-Merz)
- Saffinamid (Xadago)



<https://thebrain.mcgill.ca>

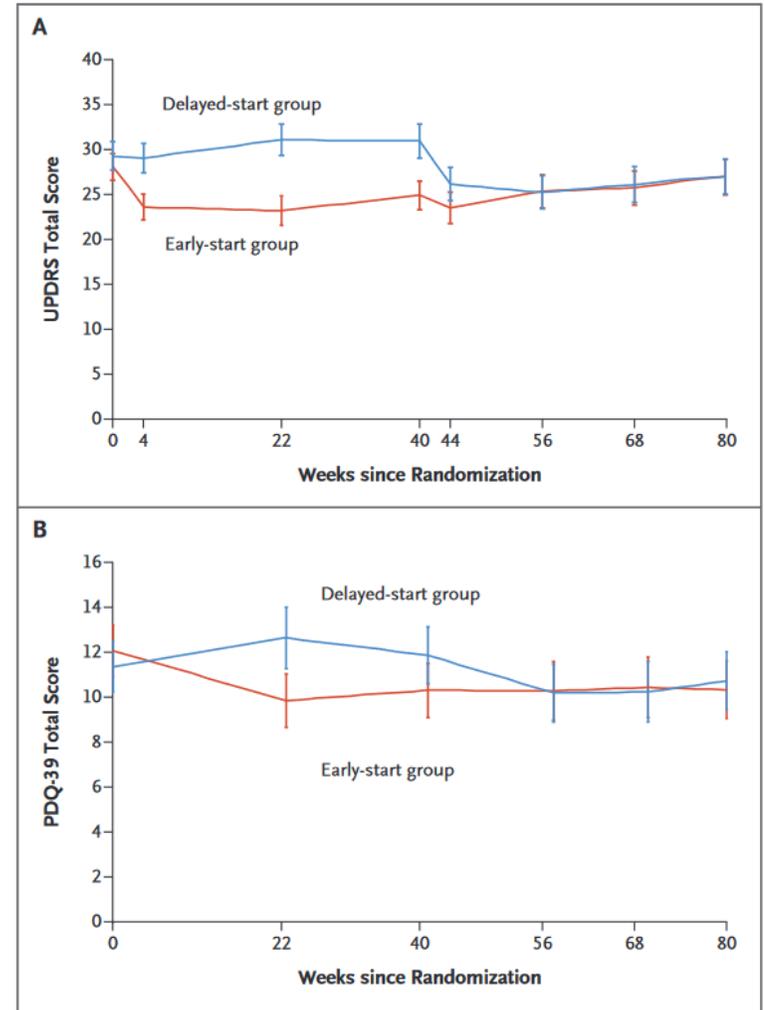
# Therapie mit Levodopa

L-Dopa ist wichtigste Therapie bei Parkinson-Patienten

- Gabe auf nüchternen Magen (1h vor Essen), kein Eisen oder Milch
- Verminderte Resorption bei *Helicobacter pylori* - Infektion

Bei Krankheitsprogression: Dyskinesien, Fluktuationen

- 40%-Risiko auf 5 Jahre (17% relevante Beschwerden)
- <40 Jahre: >90%, >60 Jahre <26%



# Dopaminagonisten

Wirkung auf verschiedene Rezeptoren (Dopamin: v.a. D1 und D2)

	D <sub>1</sub>	D <sub>2</sub>	D <sub>3</sub>	D <sub>4</sub>	D <sub>5</sub>	5-HT <sub>1/2</sub>	α <sub>1/2</sub>
<b>Pramipexol</b>	0	++	++++	++	?	0	+
<b>Ropinirol</b>	0	++	++++	+	0	0	0

D = Wirkung auf Dopaminrezeptoren; 5-HT = Wirkung auf Serotoninrezeptoren; α = Wirkung auf adrenergische α-Rezeptoren

0 = kein Effekt; -- = inhibitorischer Effekt; + = minimaler Effekt; ++ = geringer Effekt; +++ = mässiger Effekt; ++++ = starker Effekt; ? = nicht bekannt

Unter Agonisten weniger Auftreten von motorischen Fluktuationen, Dyskinesien bei etwas geringerer Effektivität als Levodopa

Etwas vermehrtes Auftreten von Somnolenz, Halluzinationen und Ödemen

Pramipexol > Ropinirol: selten Spielsucht, Hypersexualität, Esssucht

# Impulskontrollstörung bei Parkinson-Patienten

Häufigkeit 6 - 17% (Allgemeinbevölkerung nur 1%)

Vilas et al. Impulse control disorders in Parkinson's disease. Parkinsonism & Related Disorders, 2012

Risikofaktoren:

- Behandlung mit Dopaminagonisten  
Odds ratio 2 – 3.5; Weintraub et al. Impulse control disorders in PD: a cross-sectional study of 3090 pat. Arch Neurol 2010
- jüngere Patienten
- Rauchen
- Sucht- oder Alkoholprobleme in Vorgeschichte
- Depressive Verstimmung

## Craving



Kontinuierliches und nahezu unbezwingbares Verlangen nach dopaminerger Medikation

## Sucht



Esssucht, Kaufsucht, Spielsucht, Hypersexualität

## Manie



Starke Erregung, euphorische Stimmung, Rastlosigkeit, unkritisches Verhalten, Ideenflut, starker Rededrang, Wahnvorstellungen

## MAO-B-Hemmer

- Azilect (Rasagilin)                      Lundbeck
- Xadago (Safinamid)                      Zambon

Halbwertszeit 40 Tage, kein neuroprotektiver Effekt

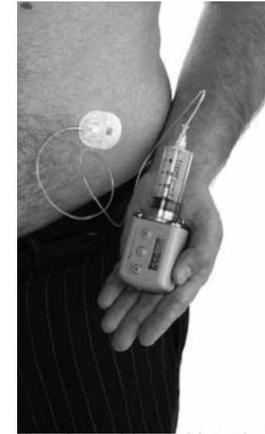
Hinweis:            Keine gleichzeitige Therapie mit:  
Pethidin, MAO-Hemmer (z.B. Aurorix), Sympathomimetika,  
Dextromethorphan, SSRI, tri- und tetrazyklische Antidepressiva  
Vorsicht bei: Ciprofloxacin

Xadago:            Reduziert Glutamat-Release in höherer Dosierung (~= NMDA-Antagonist)

# Therapie - Kontinuierliche Dopa-Abgabe



Neupro-Pflaster  
(Rotigotin)



Apomorphin  
Pumpe



Duodopa



Foslevodopa  
(subdermales Levodopa)

# Apomorphin-Pumpe

## Vorteile:

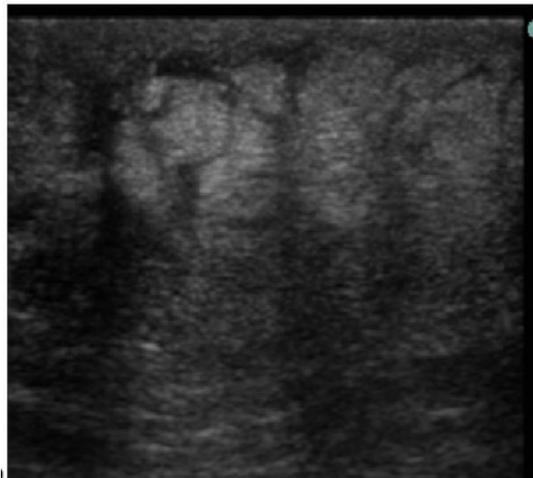
Subkutane Verabreichung – keine Operation/Eingriff notwendig  
Therapie kann jederzeit ohne Aufwand pausiert oder sistiert werden

## Nachteile:

Medikation muss gekühlt aufbewahrt werden  
Subkutane Verhärtungen und Knotenbildung, Pannikulitis  
- Fast alle Patienten nach wenigen Wochen



Abbildung: Licher MT



## KEY POINTS

- Subcutaneous nodules are a common and potentially problematic side-effect of apomorphine infusion for Parkinson's Disease
- Nodule severity may be affected by infusion-siting and needle-changing practices as much as by use of the drug itself
- Education of those responsible for administration of apomorphine infusions may be beneficial in reducing nodule formation
- A range of treatments are available for nodules, and therapeutic ultrasound should be considered as part of a management strategy
- Sonographic imaging may be a useful outcome measure in studies of nodule treatment effectiveness

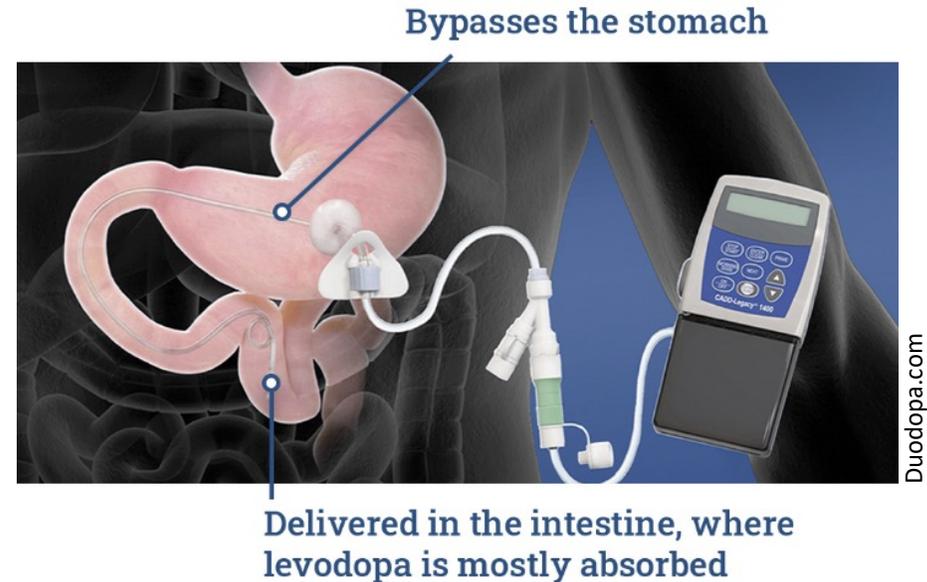
# Duodopa-Pumpe

## Vorteile:

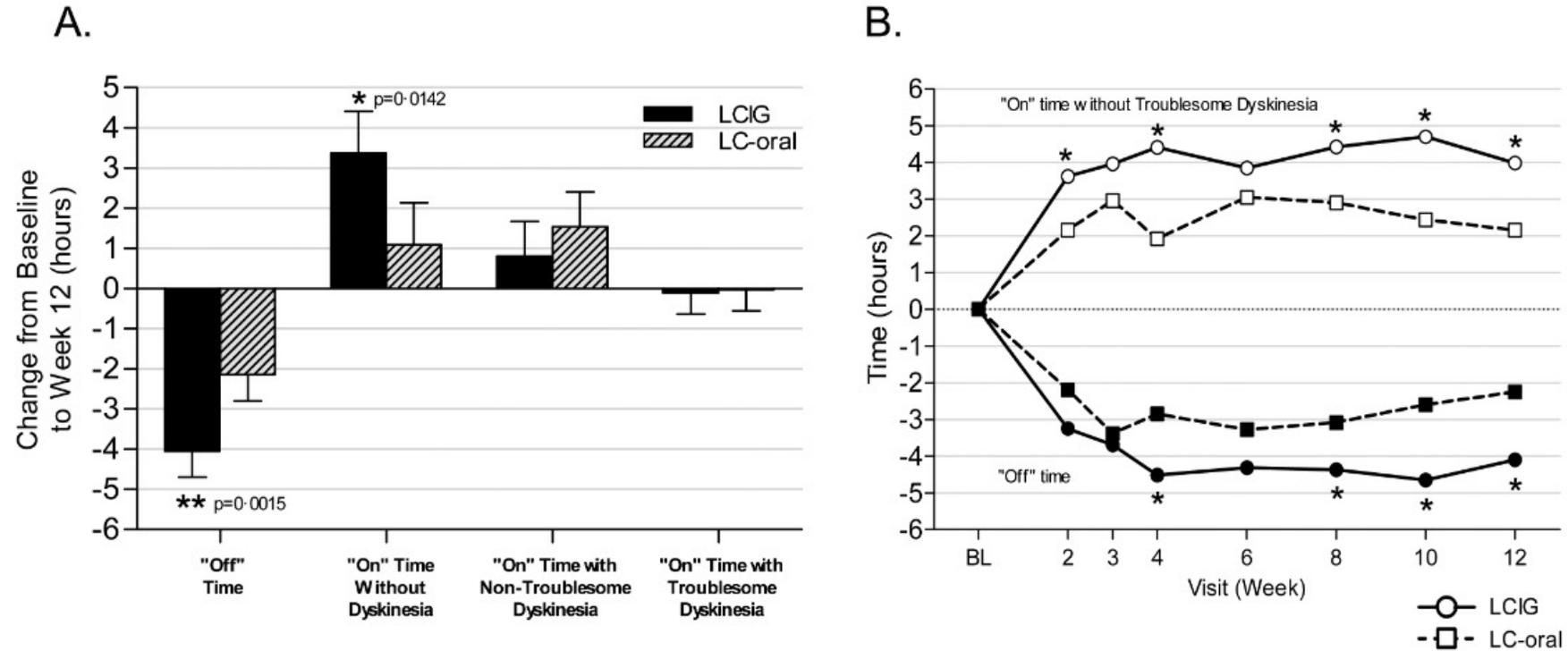
- Vergleichbare Wirkung zu tiefer Hirnstimulation
- Levodopa-Dosierung kann 1:1 übernommen werden
- 24h-Therapie möglich
- Gleichzeitige Ernährung über PEG möglich

## Nachteile:

- PEG notwendig
- Häufig Dislokation und Verstopfen des Pumpensystems (enge Zusammenarbeit mit Gastroenterologie notwendig)
- Vermehrtes Auftreten von Polyneuropathien
- Nebenwirkungen von Levodopa reduziert, aber nicht aufgehoben!



# Duodopa-Pumpe



*Lancet Neurol.* 2014 February ; 13(2): 141–149. doi:10.1016/S1474-4422(13)70293-X.

## Double-Blind, Double-Dummy, Randomized Study of Continuous Intrajejunal Infusion of Levodopa-Carbidopa Intestinal Gel in Advanced Parkinson's Disease

C. Warren Olanow, MD<sup>1,4</sup>, Karl Kieburtz, MD, MPH<sup>2</sup>, Per Odin, MD, PhD<sup>3</sup>, Alberto J. Espay, MD, MSc<sup>4</sup>, David G. Standaert, MD, PhD<sup>5</sup>, Hubert H. Fernandez, MD<sup>6</sup>, Arvydas Vanagunas, MD<sup>7</sup>, Ahmed A. Othman, PhD<sup>8,9</sup>, Katherine L. Widnell, MD, PhD<sup>10</sup>, Weining Z. Robieson, PhD<sup>8</sup>, Yili Pritchett, PhD<sup>11</sup>, Krai Chatamra, PhD<sup>8</sup>, Janet Benesh<sup>8</sup>, Robert A. Lenz, MD, PhD<sup>10</sup>, Angelo Antonini, MD, PhD<sup>12</sup>, and the LCIG Horizon Study Group

## Tiefe Hirnstimulation

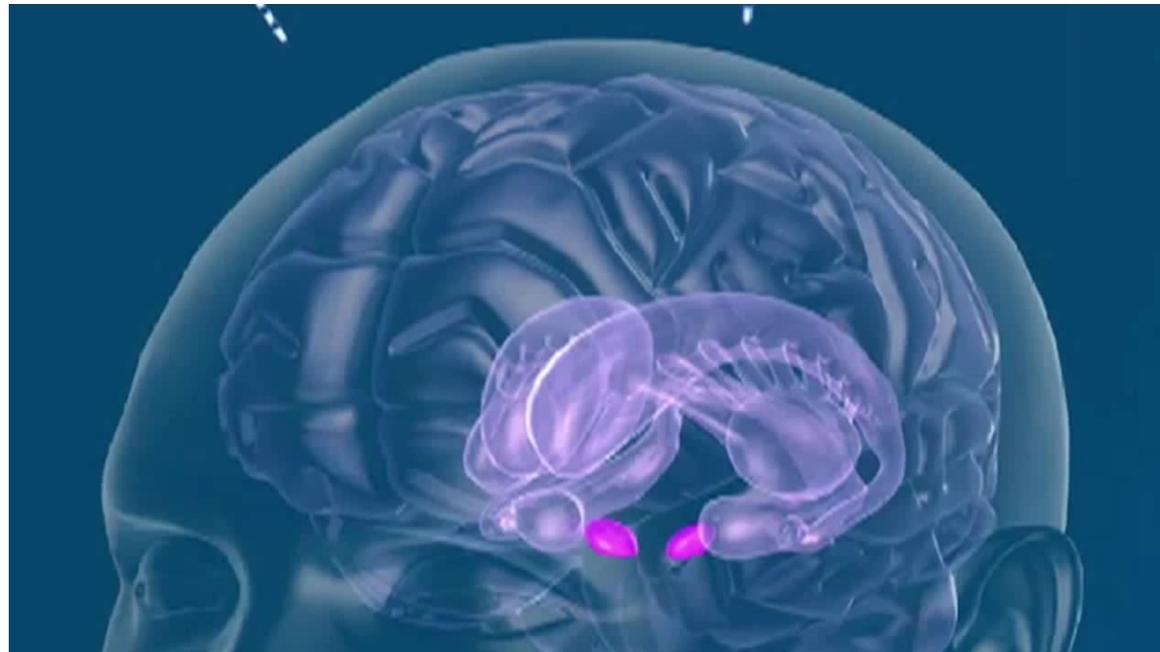
### Vorteile:

Gute und anhaltende Wirksamkeit auf Dopa-responsive Symptome und Tremor  
Nach Einstellungsphase relativ geringer Betreuungsaufwand (Batteriedauer 3-4J)  
Therapie kann jederzeit angepasst werden

### Nachteile:

Operationsrisiko (häufiger Delir, Blutungsrisiko 1%)

Bei deutlicheren kognitiven Defiziten oder im Vordergrund stehenden axialen Symptomen kontraindiziert



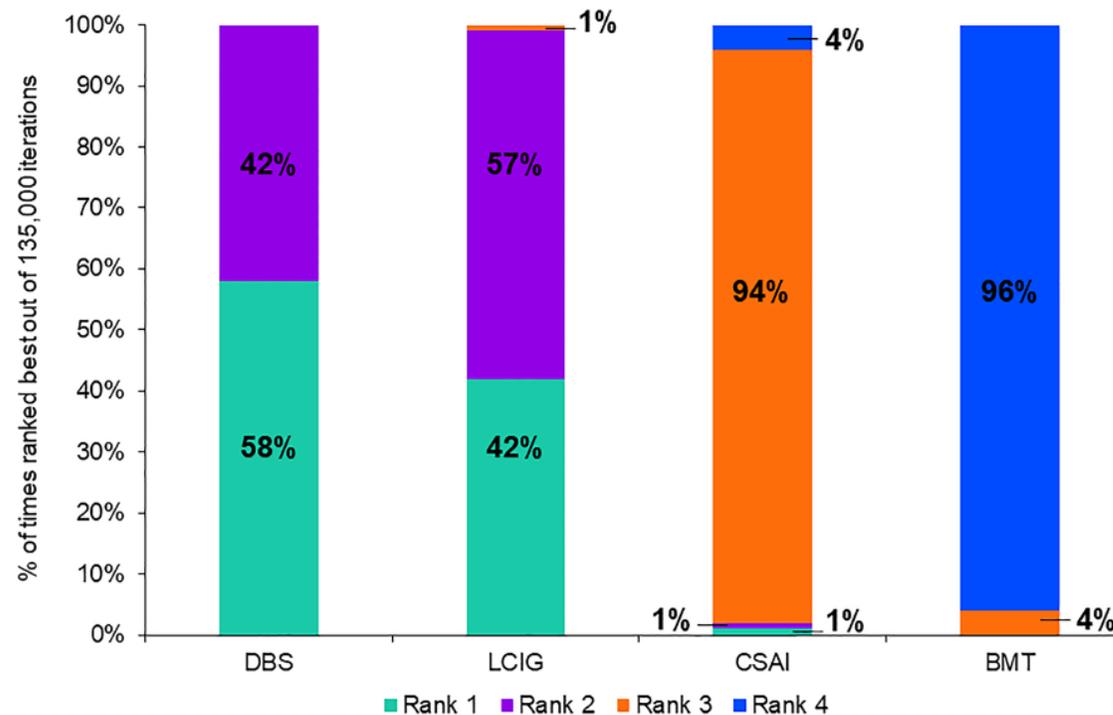
# Vergleich Reduktion in OFF-Zeit

## Comparative Effectiveness of Device-Aided Therapies on Quality of Life and Off-Time in Advanced Parkinson's Disease: A Systematic Review and Bayesian Network Meta-analysis

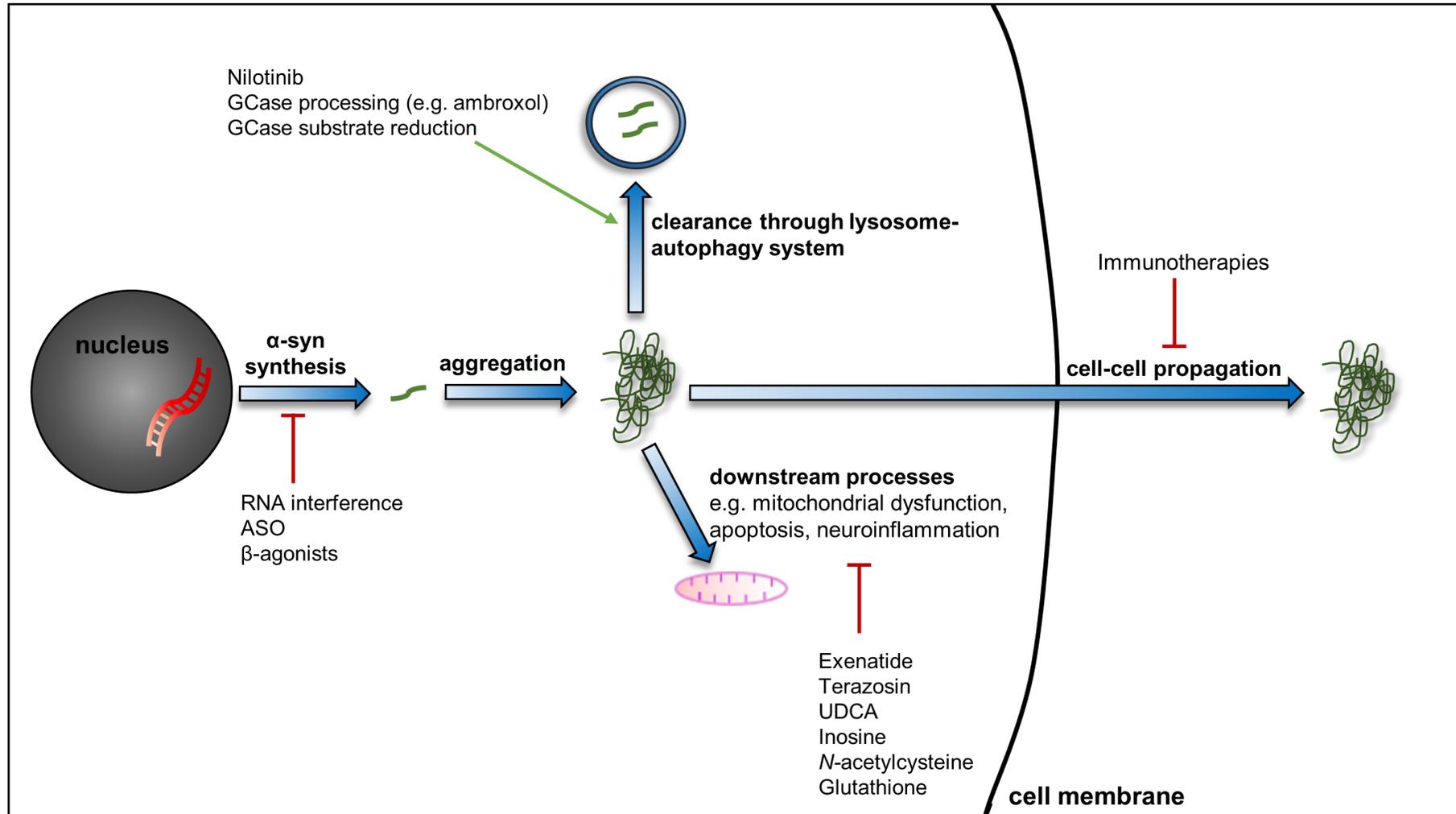
Angelo Antonini<sup>1</sup> · Rajesh Pahwa<sup>2</sup> · Per Odin<sup>3</sup> · Stuart H. Isaacson<sup>4</sup> · Aristide Merola<sup>5</sup> · Lin Wang<sup>6,7</sup> · Prasanna L. Kandukuri<sup>6</sup> · Ali Alobaidi<sup>6,8</sup> · Connie H. Yan<sup>6,8</sup> · Yanjun Bao<sup>6</sup> · Cindy Zadikoff<sup>6</sup> · Juan Carlos Parra<sup>6</sup> · Lars Bergmann<sup>6</sup> · K. Ray Chaudhuri<sup>9</sup>

CNS Drugs (2022) 36:1269–1283  
<https://doi.org/10.1007/s40263-022-00963-9>

**Fig. 3** Ranking of device-aided therapy and best medical therapy based on improvements in off-time at 6 months



# Neue Therapieansätze



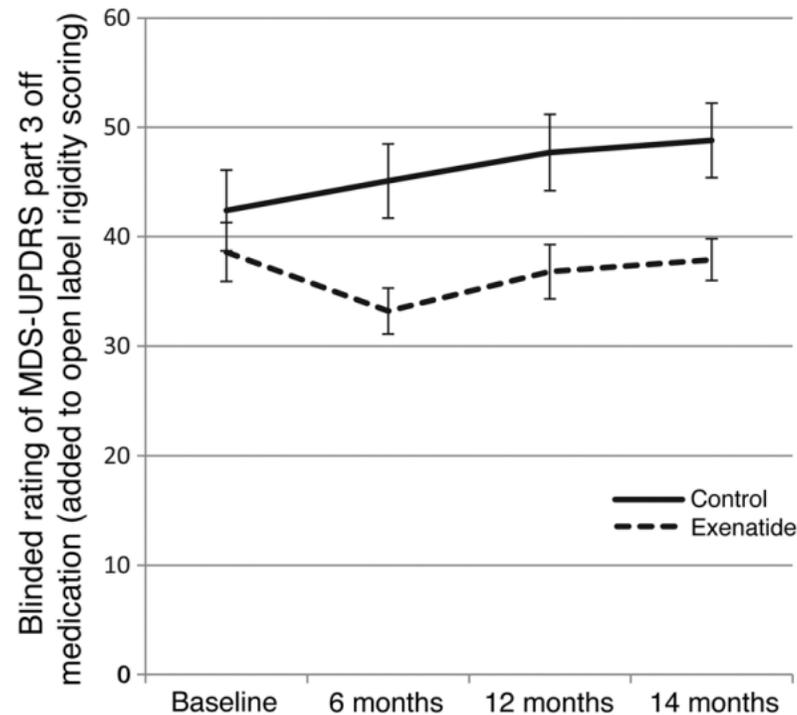
Stoker et al. 2020 Recent developments in the treatment of Parkinson's Disease.



# Neue Therapieansätze

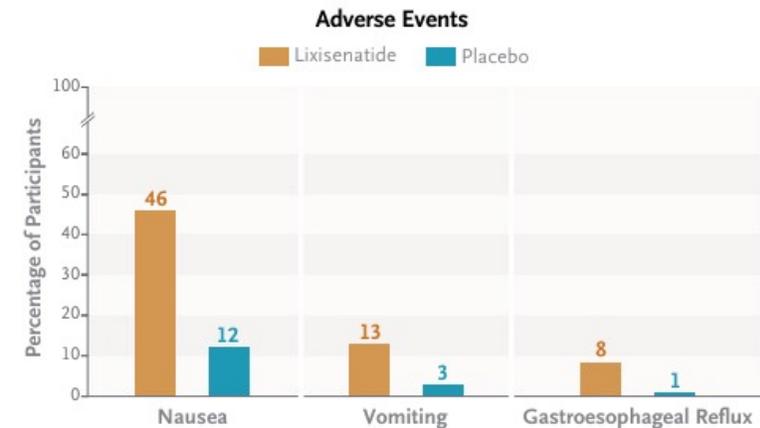
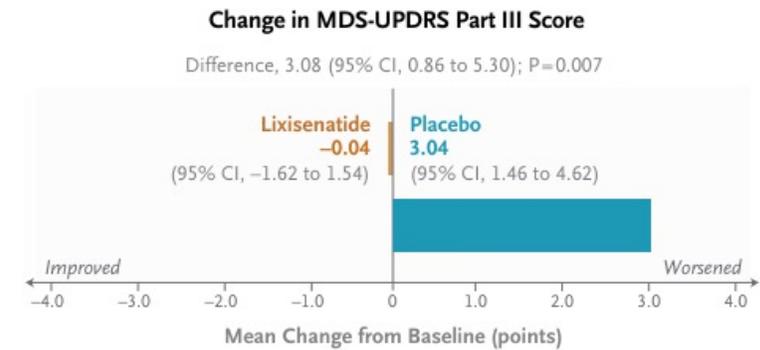
## GLP-Rezeptor-Antagonisten

- Exenatid (Byetta)
  - Exenatide-PD3: Laufende Studie in UK mit Behandlung über 2 Jahre



Exenatide and the treatment of patients with Parkinson's disease, J Clin Invest. 2013;123(6):2730-2736

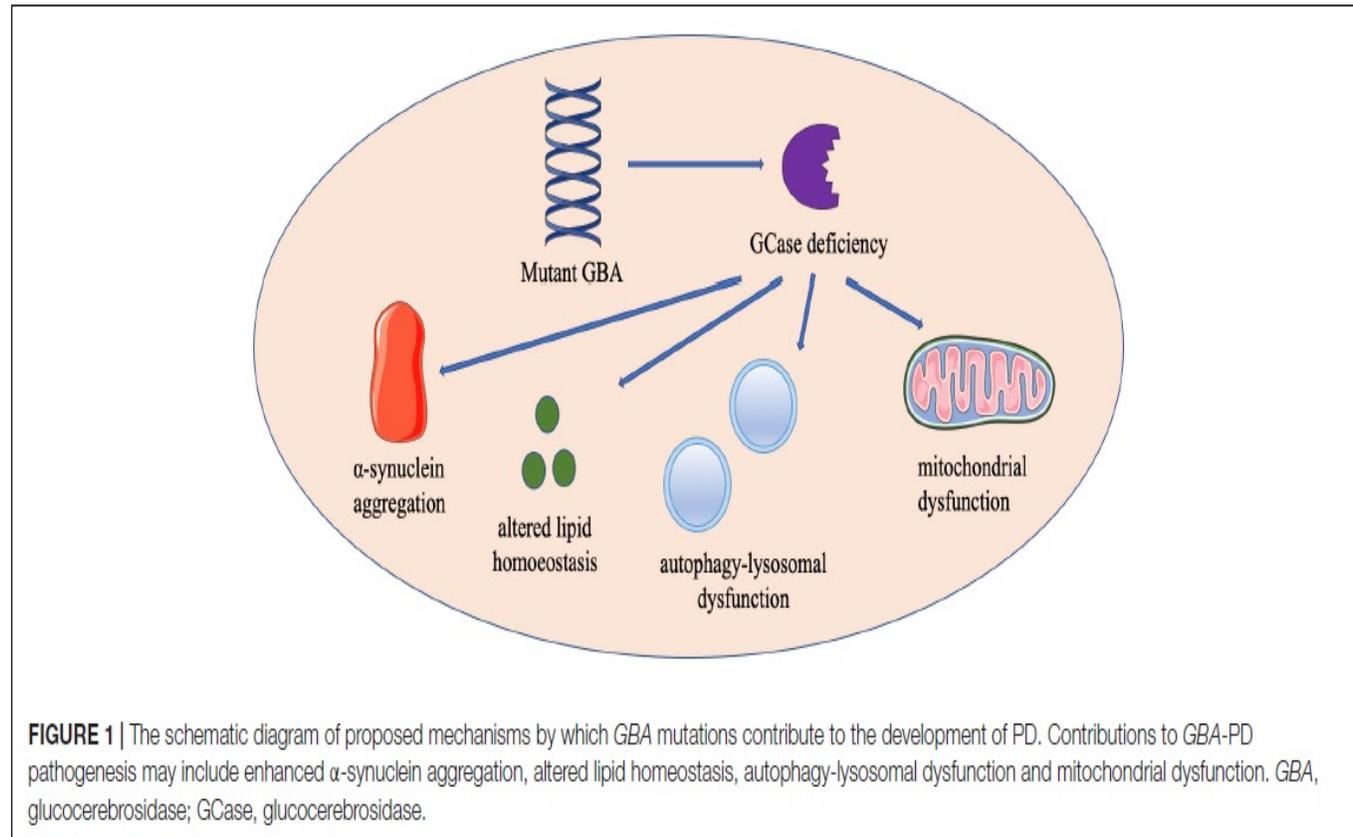
- Lixisenatide
  - Positive Phase2 Studie



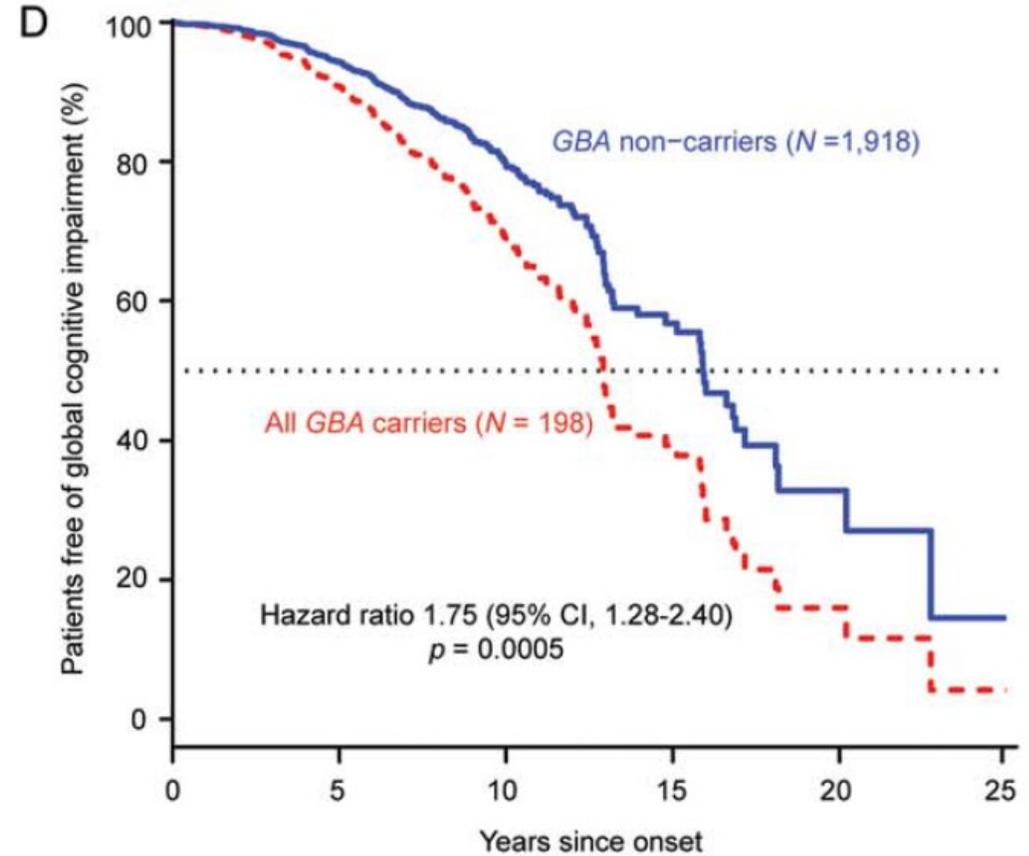
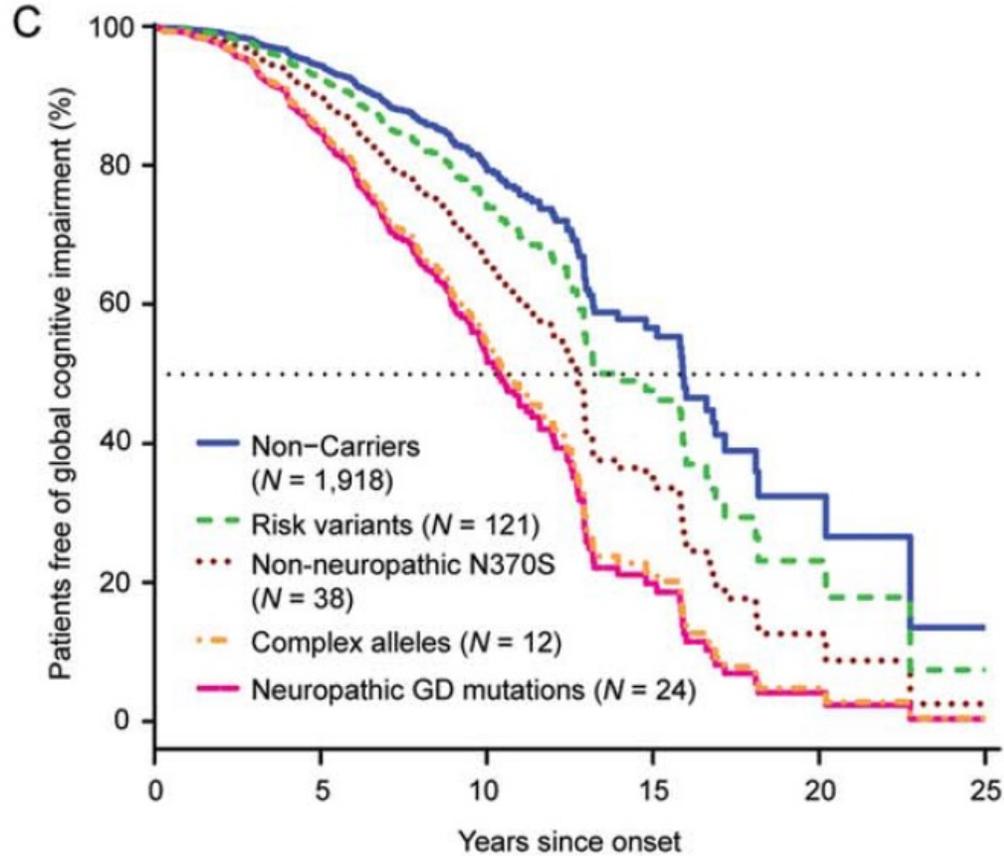
Trial of Lixisenatide in Early Parkinson's Disease, N Engl J Med 2024

## GBA – Auslöser für Demenz bei Parkinson?

- Bei ~10% der Parkinson-Patienten ist eine genetische Störung von GBA (Glucocerebrosidase) vorhanden
- Etwas häufiger Sturz-Gangunsicherheit als andere Parkinsonpatienten



# GBA – Auslöser für Demenz bei Parkinson?



# GBA –Therapiestudien

## Ambroxol as a disease-modifying treatment to reduce the risk of cognitive impairment in GBA-associated Parkinson's disease. The AMBITIOUS Study Protocol

F. Colucci, M. Avenali, R. de Micco, A. Bacila, S. Cerri, G. Cuconato, V. Franco, D. Franciotta, C. Ghezzi, M. Gastaldi, C. Galandra, G. Germani, P. Mitrotti, G. Ongari, I. Palmieri, M. Picascia, A. Pichiecchio, F. Esposito, M. Cirillo, F. Di Nardo, S. Aloisio, M. Siciliano, M. Fusar Poli, M. Stanziano, B. Garavaglia, F. Cazzaniga, C. Reale, I. Tramacere, S. Priori, P. Amami, S. Piacentini, MG. Bruzzone, M. Grisoli, F. Moda, R. Eleopra, A. Tessitore, EM. Valente, R. Cilia (Milan, Italy)

Meeting: [2023 International Congress](#)

ABSTRACT NUMBER: 43

Keywords: [Cognitive dysfunction](#), [Parkinson's](#)

Category: [Parkinson's Disease: Clinical Trials](#)

**Objective:** To determine in Parkinson's disease (PD) patients carrying GBA mutation the role of Ambroxol (ABX) on the progression of cognitive performance (primary aim), motor and non-motor symptoms and its effects at biochemical and brain imaging level (secondary aims)

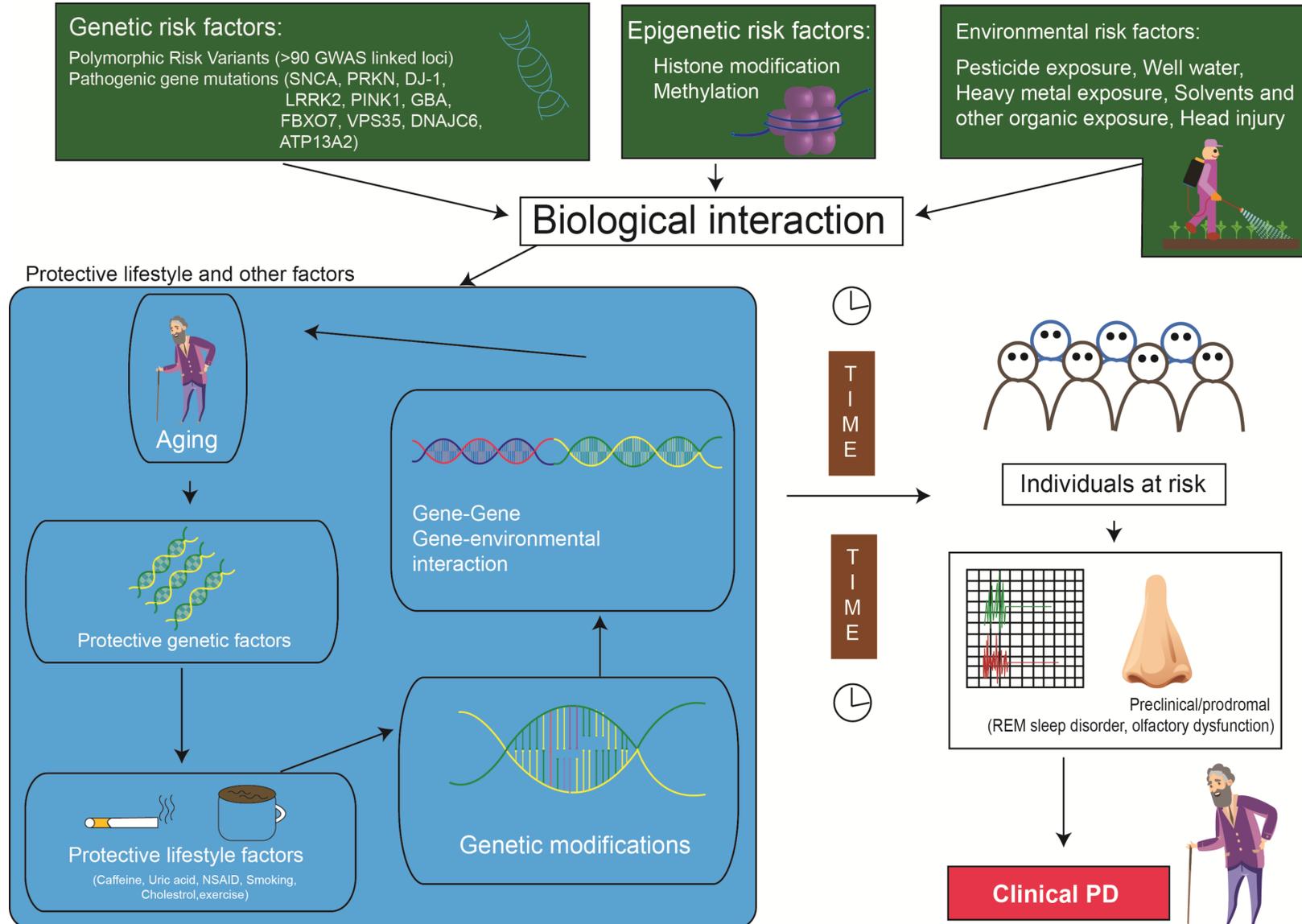
**Background:** Heterozygous mutations in the GBA gene, encoding the lysosomal enzyme Glucocerebrosidase (GCase), are currently recognized as the most frequent genetic risk factor for PD.<sup>1</sup> GBA-related PD (GBA-PD) patients have a higher risk of developing cognitive decline than non-carriers, resulting in poor quality of life and reduced survival.<sup>2</sup> ABX is a chaperone that induces an increase in GCase levels and might interfere with PD progression<sup>3</sup>

**Method:** This is a multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled phase II clinical trial, enrolling 60 GBA-PD. Patients will be randomized in 1:1 ratio to either ABX 1.2 g/day or placebo. Each participant will be assessed at baseline, weeks 12, 26, 38 and 52 and major outcome measure will be compared between baseline and after 52 weeks. ClinicalTrials.gov NCT05287503. EudraCT 2021-004565-13





# Entstehung der Erkrankung



# LRRK2 – Ein Protein, welches Parkinson auslösen kann?

A.R. Esteves et al. / *Experimental Neurology* 261 (2014) 206–216



Mutationen bei 4-5% der vererbten Parkinsonerkrankungen & bei 1-2% der sporadischen Parkinsonerkrankungen

# LRRK2 – Ein Protein, welches Parkinson auslösen kann?

## RESEARCH ARTICLE

### LRRK2 Inhibition by BIIB122 in Healthy Participants and Patients with Parkinson's Disease

Danna Jennings, MD,<sup>1\*</sup> Sarah Huntwork-Rodriguez, PhD,<sup>1</sup> Maurits F.J.M. Vissers, PharmD,<sup>2,3</sup> Vinay M. Daryani, PharmD,<sup>1</sup> Dolores Diaz, PhD,<sup>1</sup> Marisa S. Goo, PhD,<sup>1</sup> John J. Chen, PhD,<sup>1</sup> Romeo Maciuca, PhD,<sup>1</sup> Kyle Fraser, PhD,<sup>4</sup> Omar S. Mabrouk, PhD,<sup>4</sup> Jeroen van de Wetering de Rooij, MD,<sup>1,5</sup> Jules A.A.C. Heuberger, PhD,<sup>2</sup> Geert Jan Groeneveld, MD, PhD,<sup>2,3</sup> Marie T. Borin, PhD,<sup>1</sup> Andrés Cruz-Herranz, MD, PhD,<sup>1</sup> Danielle Graham, PhD,<sup>4</sup> Kimberly Searce-Levie, PhD,<sup>1</sup> Javier De Vicente, PhD,<sup>1</sup> Anastasia G. Henry, PhD,<sup>1</sup> Peter Chin, MD,<sup>1</sup> Carole Ho, MD,<sup>1</sup> and Matthew D. Troyer, MD<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Senior Clinical Scientist - Clinical Development, Denali Therapeutics Inc, South San Francisco, California, USA

<sup>2</sup>Centre for Human Drug Research, Leiden, the Netherlands

<sup>3</sup>Department of Clinical Neuropharmacology, Leiden University Medical Center, Leiden, the Netherlands

<sup>4</sup>Biogen Inc, Cambridge, Massachusetts, USA

<sup>5</sup>PRA Health Sciences, Groningen, the Netherlands

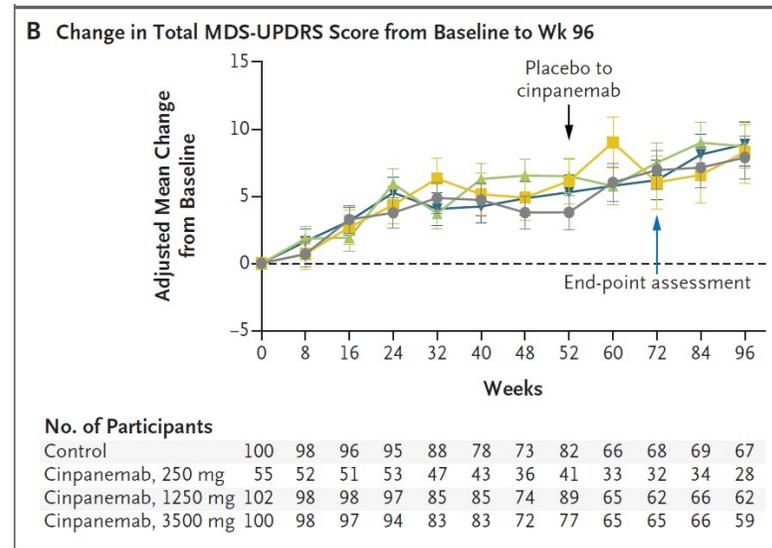
Laufende multizentrische Studie (LUMA-Studie) in USA, China, Japan und Europa bei Parkinsonerkrankten im Frühstadium, bis anhin keine Resultate publiziert

# Immuntherapie

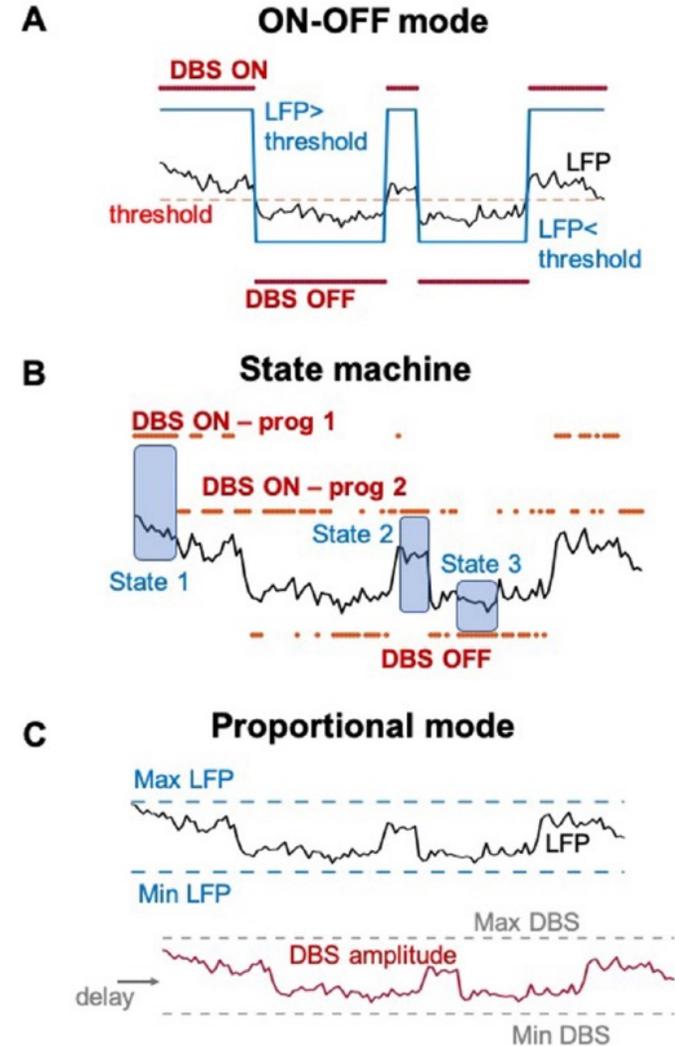
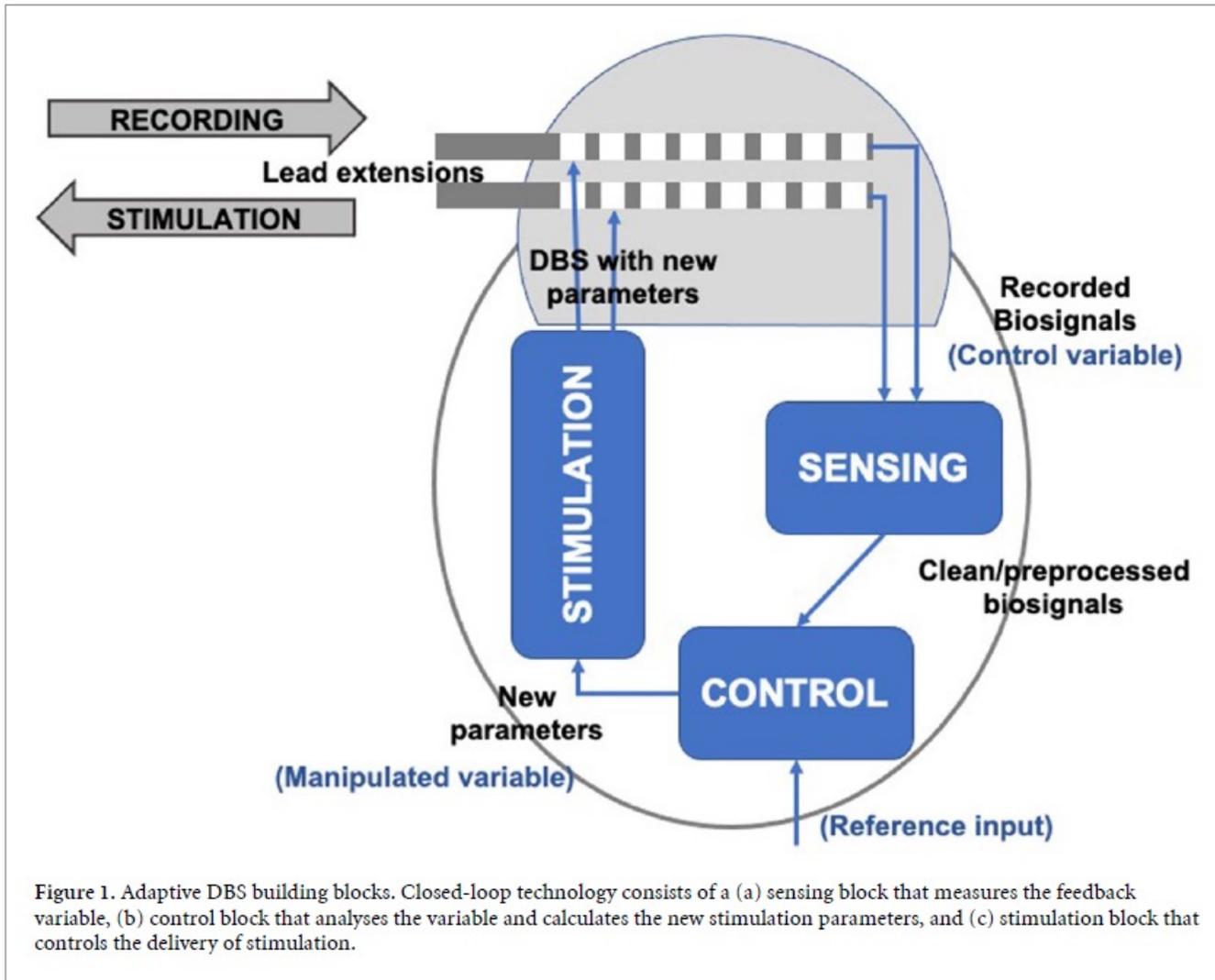


- Prasinezumab (Roche):
  - Antikörper gegen  $\alpha$ -synuclein
  - PASADENA: Verlangsamung motorische Verschlechterung, Gedächtnisabbau
  - Aktuell: erweiterte Studie, multizentrisch (z.B. Innsbruck, Strassbourg, Lyon, Mailand)

- Cinpanemab (Biogen)
  - Antikörper gegen  $\alpha$ -synuclein
  - SPARK:

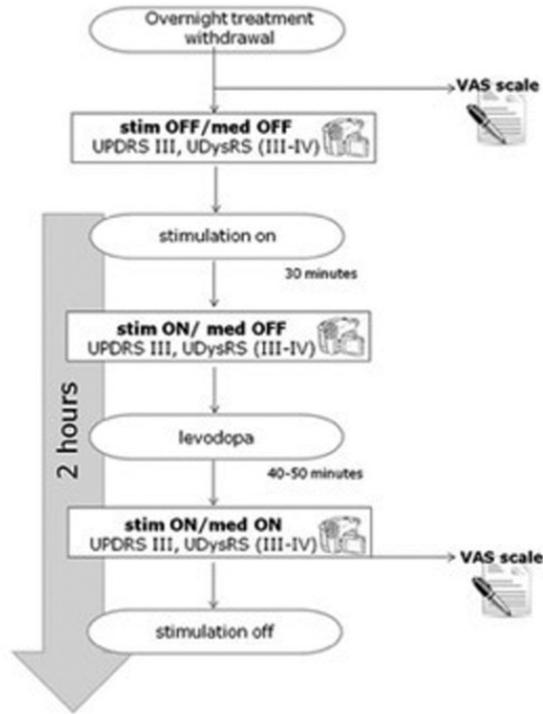


# Adaptive DBS

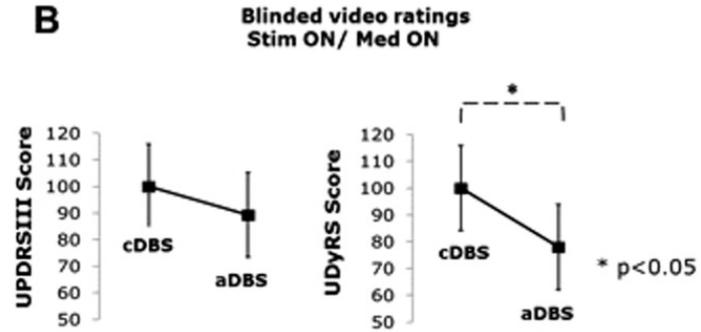


# Adaptive DBS

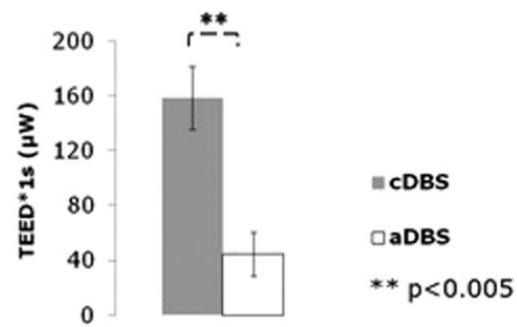
**A**



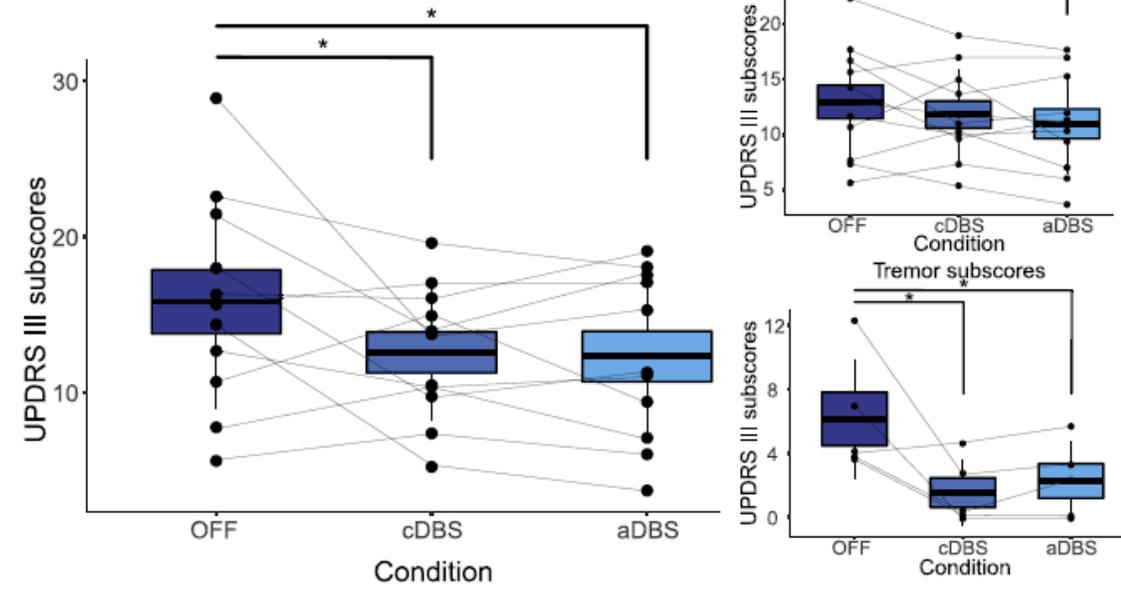
**B**



**C**



## UPDRS subscores per condition



Acute effects of adaptive Deep Brain Stimulation in Parkinson's disease. Brain Stimulation 13, 1507–1516.

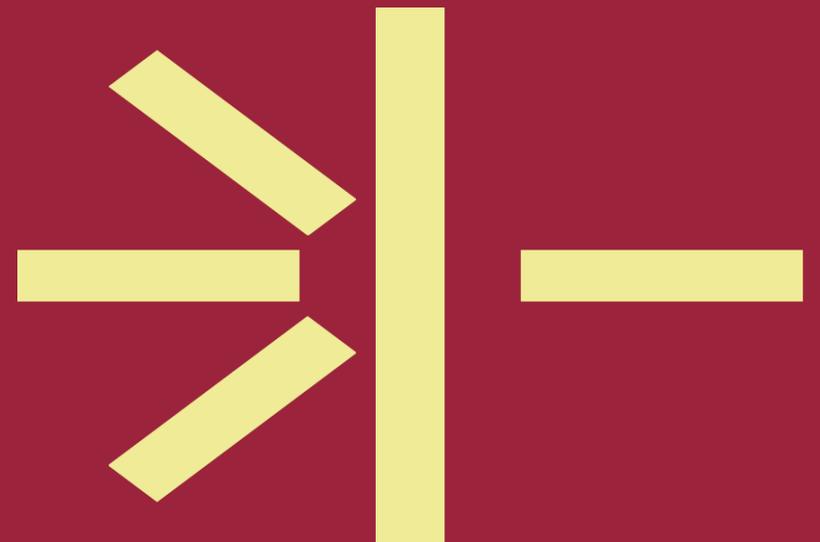
# Neue pharmakologische Therapie-Konzepte bei Epilepsie im Erwachsenenalter

Symposium Pharmazeutische Gesellschaft Basel

Basel, 12. Juni 2024

Stephan Rüegg MD FAES FEAN

[Stephan.Rueegg@usb.ch](mailto:Stephan.Rueegg@usb.ch)



# declaration of conflicts of interest

- Swiss National Science Foundation (SNSF):
  - co-P.I.: Grant #320030\_169379 / 1
  - co-applicant: Grants #33CM30\_125115 / 1 and #33CM30\_140338 / 1
- unrestricted research support:
  - Mario Negri Institute Supporting Found
- member of the advisory boards of:
  - Angelini/Arvelle, Bial, Desitin, Eisai, Jazz/GW, Pfizer, UCB
- travel support:
  - none
- speaker's recompensation:
  - UCB (2010), Novartis (2017), Bial (2021), Eisai (2022)
- consultancies for:
  - Angelini/Arvelle, Bial, Eisai, GlaxoSmithKline, Jazz/GW, Neuraxpharm, Novartis, Pfizer, Sandoz, UCB
- NO ownership of shares of neither any of the pharmaceutical industries nor of any companies producing medical technology (stimulators, implantable electrodes, other devices, usf.)

# Programm

- **Epilepsie-Therapie:**
  - Allgemeines
  - Neues (= in den letzten 10 Jahren) im Medikamenten-Korb:
    - «Spezial-Fall» Clobazam
    - Perampanel
    - Brivaracetam
    - Eslicarbazepin
    - Cannabidiol
    - Cenobamat
      - erste klinische Erfahrungen
  - Therapie-Aussichten

dieses Handout enthält weit mehr  
Informationen als der Vortrag

die zusätzlichen Slides mögen  
interessierten Leser:innen aber weitere  
Hintergrund-Informationen liefern

# Allgemeines zur Epilepsie-Therapie

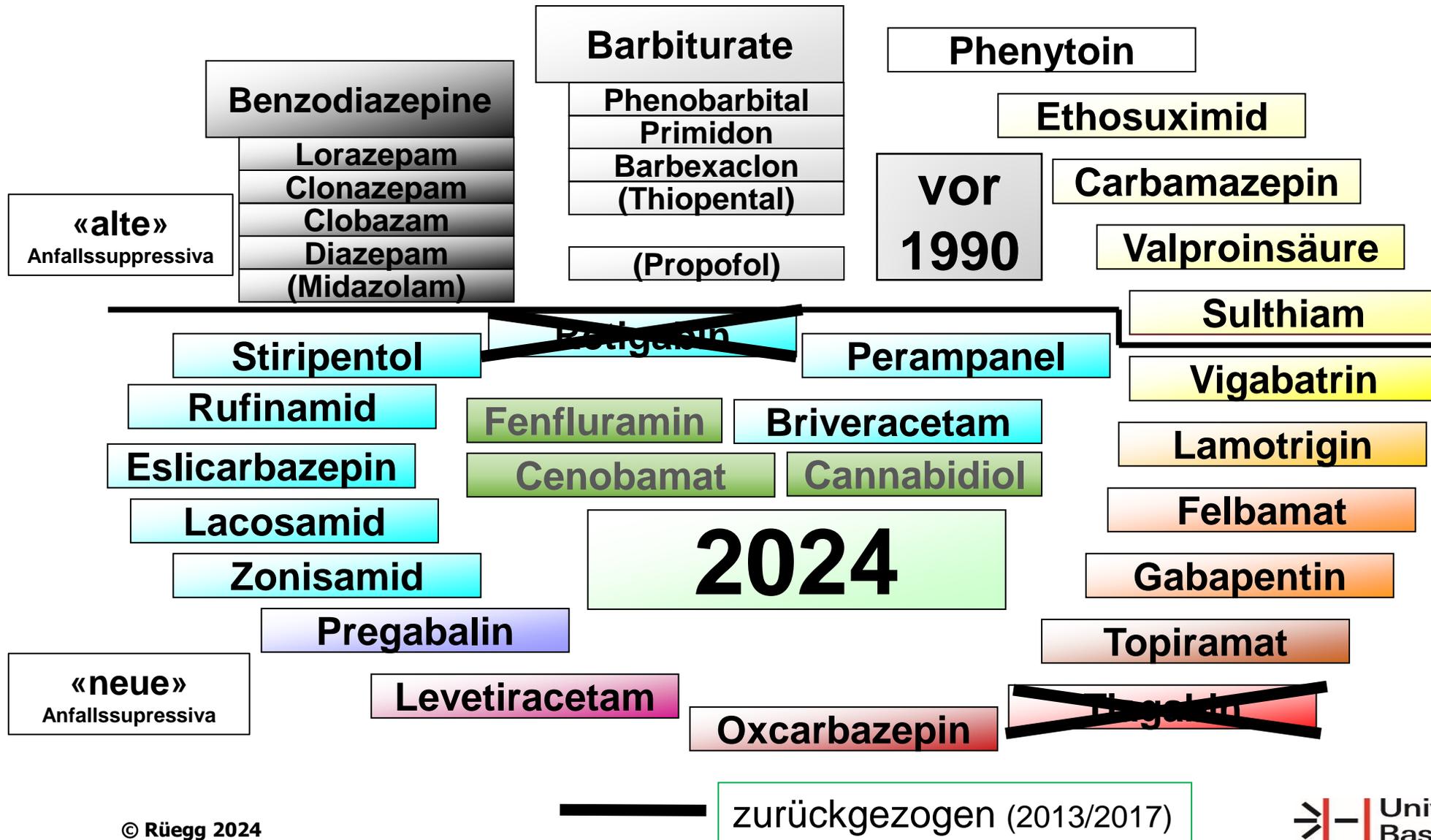
Ist *mehr* immer *besser* ? – oder würden eigentlich **vier Anfallssuppressiva** nicht auch genügen ?

Was nehme ich mit auf die Insel ?

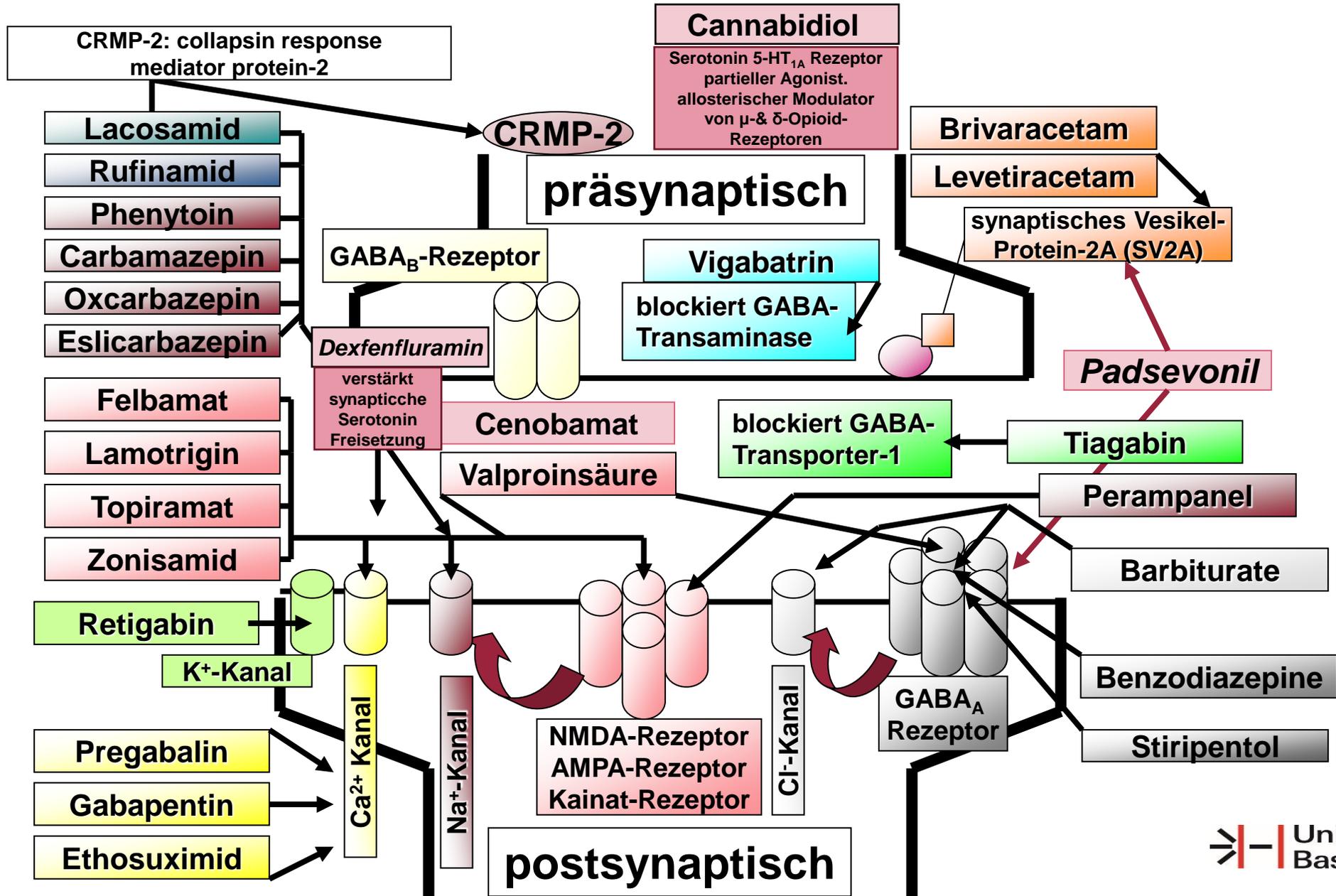
<b>FOKALE</b> Epilepsien, mit/ohne bilateraler Ausbreitung	<b>PRIMÄR</b> <b>GENERALISIERTE</b> Epilepsien
<ul style="list-style-type: none"><li>• <b>Lamotrigin</b></li><li>• <b>Oxcarbazepin</b></li><li>• <b>Levetiracetam</b></li><li>• <b>Valproat</b></li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• <b>Valproat*</b></li><li>• <b>Levetiracetam</b><ul style="list-style-type: none"><li>• <b>Lamotrigin</b></li></ul></li></ul> <p>* <b>NICHT</b> bei <b>FRAUEN</b> von <b>14 – 55 Jahren</b></p>

neuere  
Anfallssuppressiva:  
-  
Top oder Flop ?

# medikamentöse Behandlung: Was gibt es aktuell ?



# wo und wie wirken – sehr wahrscheinlich – die aktuellen Anfallssuppressiva?



## Anforderungen an ein Anfallssuppressivum

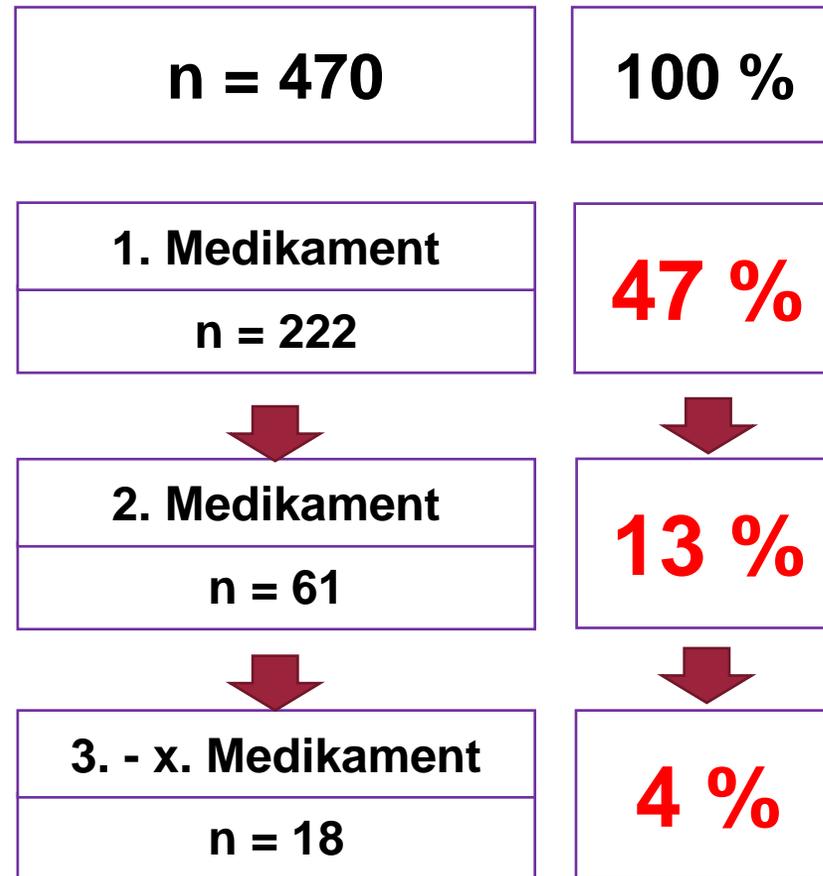
- zweckmässig = wirksam
- verhältnismässig: Nutzen >> Risiko  
(Nebenwirkungen)
- wirtschaftlich

# Epilepsie – Basisprinzipien der Therapie

<b>Verhalten</b> (Schlaf, Drogen, Vermeiden von Auslösern)	
<b>ca. 50%</b> werden mit <b><i>einem</i></b> Medikament anfallsfrei	weitere <b>20%</b> werden mit <b><i>mehreren</i></b> (2-4) Medikamenten anfallsfrei
	andere Methoden*
	ungefähr <b>25 %</b> aller Epilepsiepatienten werden leider <b><u>nicht</u></b> anfallsfrei
<b>*Chirurgie (3%)/ tiefe Hirnstimulation (1%)/ ketogene Diät (1%)</b>	

# Wie wirksam sind die «älteren» Anfallssuppressiva?

## ■ Anfallsfreiheit:



The New England Journal of Medicine

EARLY IDENTIFICATION OF REFRACTORY EPILEPSY

PATRICK KWAN, M.D., AND MARTIN J. BRODIE, M.D.

**TABLE 2. SUCCESS OF ANTIEPILEPTIC-DRUG REGIMENS IN 470 PATIENTS PREVIOUSLY UNTREATED**

VARIABLE	(%)
Response to first drug	47 (13)
Seizure-free with first drug	41 (9)
Response to two drugs	20 (4)
Seizure-free with two drugs	18 (4)
Response to three or more drugs	6 (1)
Seizure-free with three or more drugs	12 (3)
Total	301 (64)

**64 % anfallsfrei**

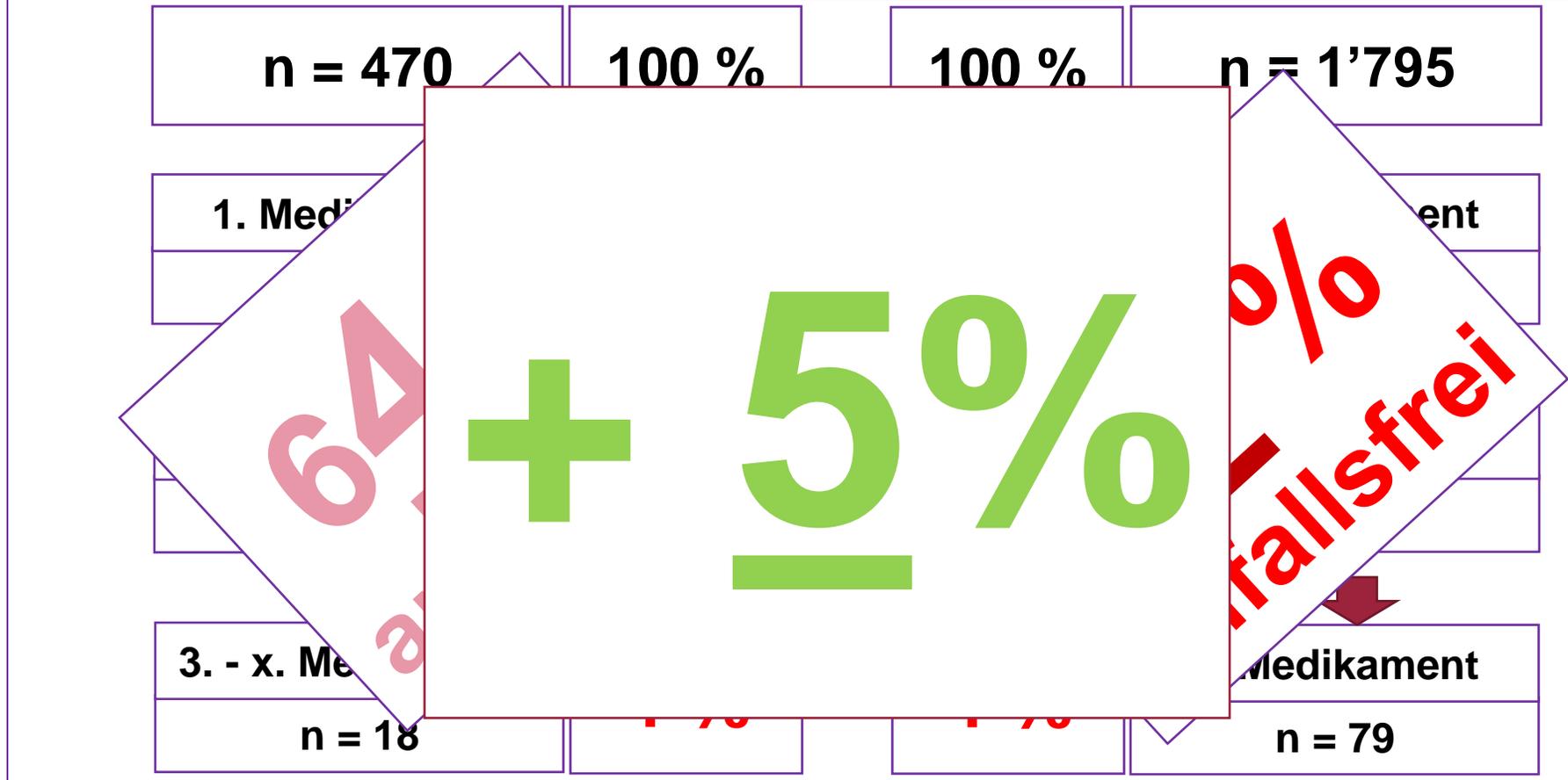
das ändert jetzt alles mit den «neueren» Anfallssuppressiva.... – oder doch nicht ?

## ■ Anfallsfreiheit:

JAMA Neurology | Original Investigation

Treatment Outcomes in Patients With Newly Diagnosed Epilepsy  
Treated With Established and New Antiepileptic Drugs  
A 30-Year Longitudinal Cohort Study

Zhibin Chen, PhD; Martin J. Brodie, MD; Danny Liew, MD, PhD; Patrick Kwan, MD, PhD

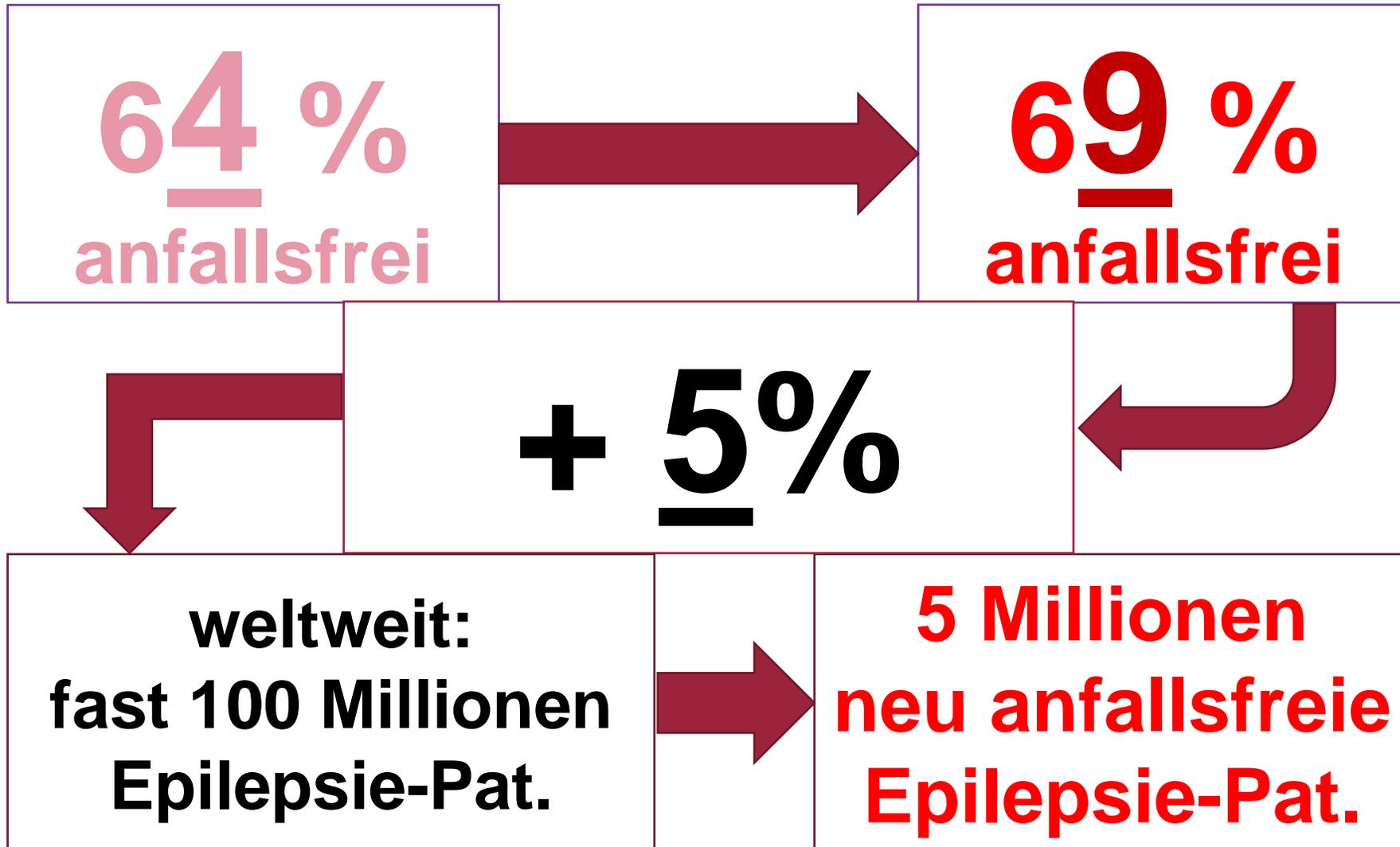


Chen et al. JAMA Neurol 2018; 75: 279 – 286.;  
Kwan & Brodie. New Engl J Med 2000; 342; 314-319.

2.1 %

x-tes. Medikament  
n = 38

# kleine Rechnung.....



aber die «neueren»  
Anfallssuppressiva sind  
wenigstens viel besser  
verträglich!

# medikamentöse Behandlung: Nebenwirkungen

## ▪ **zentrale unspezifische:**

- Müdigkeit/ Benommenheit/ Schläfrigkeit
- Schwindel
- Kopfschmerzen
- Konzentrations-Schwierigkeiten
- Wortfindungsstörungen
- Sehstörungen

## ▪ **psychiatrische:**

- Depression
- Agitiertheit
- Wesensveränderung

## ▪ **Hautausschläge**

## ▪ **Magen-Darm-Trakt:**

- Übelkeit/ Erbrechen
- Hepatopathie

## ▪ **Stoffwechsel:**

- Osteoporose
- Gewichtszunahme/ Inappetenz
- Libidoverlust/ Impotenz
- Hyponatriämie

## ▪ **Blutbild:**

- Zytopenien

## ▪ **andere:**

- Haarausfall
- Gelenkschmerzen

# medikamentöse Behandlung: Langzeitfolgen

## ▪ Osteoporose

- Carbamazepin/ Phenobarbital/ Valproat/ Phenytoin

## ▪ Polyneuropathie

- Phenytoin

## ▪ Kleinhirndegeneration/ Ataxie

- Phenytoin

## ▪ kognitive Beeinträchtigung

- Phenobarbital
- Topiramat

## ▪ Gesichtsfeldausfälle:

- Vigabatrin

## ▪ Missbildungsrisiko (Teratogenität):

### ▪ gesichert:

- **Valproat/ Topiramat/ Phenytoin/ Phenobarbital/ Benzodiazepine** (im 1. Trimenon)/ Tiagabin/ Vigabatrin/ Felbamat

### ▪ fraglich:

- **Oxcarbazepin (fast sicher) ((Eslicarbazepin??))** / Zonisamid/ Gabapentin/ Pregabalin/ Carbamazepin/ Lacosamid/ Perampanel/ Brivaracetam/ Cannabidiol

- **„sicher“** (Missbildungsrate nicht höher als in Normalbevölkerung):

**Lamotrigin / Levetiracetam;** (Monotherapie & Kombination!)

# Haben Pat. wirklich weniger Störwirkungen unter den «neuen» Antiepileptika?.....

- n = 1795; medianes Alter: 33 (21-50)
- 3241 Antiepileptika verschrieben (3 Perioden:  
(1982-1992 / 1992 – 2002 / 2002 -2016)
- Verschreibungs-Häufigkeit von neueren Antiepileptika
  - 1982 – 1992: 22.3%
  - 2002 – 2016: 68.7%
- 504 (15.6%) wegen intolerablen Nebenwirkungen
- Periode 1: 10.1% ( 15/148)
- Periode 2: 13.8% ( 98/708)
- Periode 3: 14.0% ( 100/715)
- Kinder hatten weniger Nebenwirkungen als Erwachsene
- erhöhtes Risiko für das Absetzen von Antiepileptika wegen NW/ Polytherapie
  - Frauen: 18.1% ( 10/55)
  - Männer: 12.9% ( 7/54)

**CONCLUSIONS AND RELEVANCE** In this cohort study, the increased use of the second-generation ASMs had not improved overall treatment tolerability. Greater effort to improve tolerability in ASM development is needed.

deckt sich  
**NICHT**  
mit persönlichen  
Erfahrungen !!

Haben Pat. wirklich weniger Störwirkungen unter den «neueren» Anfallssuppressiva?.....

**CONCLUSIONS AND RELEVANCE** In this cohort study, the increased use of the second-generation ASMs had not improved overall treatment tolerability. Greater effort to improve tolerability in ASM development is needed.<sup>1</sup>

ity.<sup>50</sup> Despite similar overall adverse events for many first-generation and second-generation antiseizure medications, the type and profile of adverse effects differ, with advantages for the use of some second-generation drugs in selected patient groups.<sup>2</sup>

**möglicherweise spiegeln diese Daten eher die Qualität des UK-Gesundheitswesens..?**

<sup>1</sup>Alsfook et al. JAMA Neurol 2020; 77: 574-581.; Perucca et al. Lancet Neurol 2020; 19: 544-556.

aber die «neueren»  
Anfallssuppressiva  
haben wenigstens  
weniger Interaktionen !

# Nebenwirkungs-/ Interaktionsprofile

- Anforderungen an ein klinisch-pharmakologisch «gutes» Anfallssuppressivum:
  - rasch: eindosierbar/ wirksam
  - niedrige Proteinbindung/ keine aktiven Metaboliten
  - kein/wenig Metabolismus/ lineare Dosis-Spiegel-Korrelation
  - **wenig/keine Nebenwirkungen und Interaktionen:**

# Interaktions-Risiko von Anfallssuppressiva

ASMs FIELD/ CLASS	«alte» Anfallssuppressiva				«neue» Anfallssuppressiva												orphan drugs		
	phenobarbitone	phenytoin	carbamazepine	valproic acid	OXC ESL	LTG	TPM	VGB	GBP	LEV	PGB	ZOS	LCM	PER	BRV	CBM	CBD	RUF	FBM
anticoagulation	⊕ (reduced)	++ or	⊕ (reduced)	⊕ (increased)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	(+)	(+)	(-)	(+)
cognition	+	(-)	(⊕) (slowed)	(+)	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	(-)	-	(-)
osteoporosis	+	+	+	(+)	(-)	-	(-)	-	-	-	-	(-)	(-)	(-)	(-)	(+)	(-)	(-)	(+)
psychopharm. drugs	(+)	(+)	(+) pos. psy. effect	- pos. psy. effect	(+)	-	(-)	-	-	-	-	(-)	-	-	-	(+)	(+)	-	(+)
antidiabetic drugs	(-)	(+)	(-)	(-)	(-)	-	(-)	-	-	-	-	(-)	-	-	-	(+)	(-)	-	(+)
statins	+	(+)	+	(+)	(-)	-	(-)	-	-	-	-	(-)	-	-	-	(+)	-	(-)	+
antihypertensive drugs	⊕ (Ca-A./β-BI.)	(⊕)(AT-II-Ant.)	⊕ (Ca-A./β-BI.)	-	(-)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	(+)	(+)	-	(-)
immunosuppress. drugs	+	+	+	(-)	(-)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	(+)	(-)	(-)	+
cytostatic drugs	+	+	+	(+) pos. zytopost. Effekt	(-)	-	(-)	-	-	-	-	-	-	-	-	(+)	(-)	-	(+)
ASM's	+	+	+	(+) enzyme INHIBITOR !!	(+)	(+)	(+)	(-)	-	-	-	(-)	(-)	-	-	+	(+)	(+)	+

keine    wenig    mässig    stark    Einfluss/ Frequenz von Interaktionen/Nebenwirkungen

# Metabolismus-basiertes pharmakokinetisches Risiko von Interaktionen von Anfallssuppressiva

## KEINE Interaktionen (= kein Metabolismus)

Gabapentin

Pregabalin

Levetiracetam

Vigabatrin

## «PASSIVE» Interaktionen (metabolisiert durch hepatisches CYP450-Enzym-System, aber keine/ nur schwache Induktion oder Inhibition)

Lamotrigin

Lacosamid

Zonisamid

Perampanel

Benzodiazepine (spez. Clobazam)

Rufinamid

Brivaracetam

## «AKTIVE» Interaktionen (metabolisiert durch hepatisches CYP450-Enzym-System + zusätzliche Induktion oder Inhibition dieses Systems)

### schwache Induktion

Oxcarbazepin

Topiramate

Eslicarbazepin

### Inhibition

Valproinsäure

Brivaracetam

Cenobamat

Cannabidiol

Felbamat

### starke Induktion

Carbamazepin

Phenytoin

Phenobarbital

Felbamat

Cenobamat

zunehmendes  
Risiko für  
Interaktionen

# «Nebenwirkung»: Preis der Anfallssuppressiva

Anfallssuppressivem	durchschnittliche Tagesdosis	Preis (Januar 2023)
Phenytoin	300 mg	0.26 CHF
Phenobarbital	200 mg	0.24 CHF
Carbamazepin	800 mg	0.69 CHF
Ethosuximid	1'000 mg	0.83 CHF
Valproat	1'500 mg	0.97 CHF
Pregabalin	400 mg	1.07 CHF
Primidon	750 mg	1.34 CHF
Oxcarbazepin	1'200 mg	1.84 CHF
Levetiracetam	1'500 mg	2.02 CHF
Topiramat	200 mg	2.58 CHF
Sultiam	400 mg	2.98 CHF
Lamotrigin	200/400 mg	3.10 CHF
Vigabatrin	2'000 mg	3.22 CHF
Gabapentin	1'800 mg	3.49 CHF
Eslicarbazepin	1'200 mg	4.38 CHF
Zonisamid	300 mg	4.76 CHF
Cenobamat	200 mg	4.74 CHF
Brivaracetam	200 mg	6.10 CHF
Perampanel	4-12 mg	6.16 CHF
Lacosamid	300 mg	2.59 CHF
Felbamat	2'400 mg	9.97 CHF
Rufinamid (orphan drug)	2'400 – 3'600 mg	15.33 – 23.00 CHF
Stiripentol (orphan drug)	50 mg/ kg KG (500 – 3'000 mg)	7.52 – 45.10
Fenfluramin (orphan drug)	0.2 mg/ kg KG (2.0 – 16 mg)	8.40 – 67.20 €
Canabidiol (orphan drug)	1'000 - 1'500 mg	146.30 – 219.45 CHF
Everolimus (orphan drug)	5 – 15 mg	97.51 – 292.54 CHF

Was ist weiter bei  
einer Bewertung von  
Anfallssuppressiva zu  
beachten ?

# „neue“ Anfallssuppressiva - was ist wichtig ?

- **keines** ist überlegen **wirksamer** als die anderen (inkl. die „alten“), **ausser....**
- die „**neuen**“ sind als Präparat **teurer** – Gesundheitspolitik, kranken Kassen.....
- die „**neuen**“ haben oft ~~vielleicht~~ **weniger Nebenwirkungen** und **Interaktionen**
- dadurch **volkswirtschaftlich billiger** ?
  - weniger Laborkontrollen
  - weniger Behandlungen von Nebenwirkungen und Interaktionen

# medikamentöse Behandlung

## ■ **Nachhaltigkeit:**

- gegeben: Anfallsfreiheit ermöglicht oft ein komplett oder beinahe „normales“ Leben
- ca. 50 % der jüngeren Pat. können nach 2 – 5 Jahren die Behandlung folgenlos beenden (= bleiben anfallsfrei)
- ein Absetzversuch bei Pat. über 65 Jahren ist selten erfolgreich und oft stark gefährdend

# Anfallssuppressiva - ZUSATZ-NUTZEN

## nicht-anfallssuppressive Eigenschaften

### ▪ **psychiatrisch:**

#### ▪ **antidepressiv:**

- Lamotrigin

#### ▪ **stimmungsmodulierend:**

- Carbamazepin/ Oxcarbazepin
- Valproat
- (Gabapentin/ Pregabalin)

#### ▪ **angstlösend:**

- Pregabalin

erwünschter  
Effekt

---

### ▪ **depressions-/aggressionsverstärkend:**

- Zonisamid
- Topiramate

### ▪ **symptomverstärkend:**

- Levetiracetam (v.a. psychotische)
- (Birvaracetam)

unerwünschter  
Effekt

# Anfallssuppressiva - **ZUSATZ-NUTZEN**

## nicht-anfallssuppressive Eigenschaften

- **Schmerz (antineuropathisch/-neuralgisch):**

- Carbamazepin/ Oxcarbazepin
- Phenytoin
- Gabapentin/ Pregabalin
- (Lamotrigin)

- **Migräne:**

- Valproat
- Topiramamat

- **Tremor:**

- Topiramamat

- **Schlaf:**

- Perampanel
- Pregabalin

- **Parkinson/ Lewy-body-Demenz:**

- Zonisamid

- **Gewichtsabnahme:**

- Topiramamat
- (Zonisamid)
- (Lamotrigin)

cave: Nierensteine (Carboanhydrase-Hemmer) !

# medikamentöse Behandlung

## ■ **Wirksamkeit:**

- in ca. 70 % aller Pat.
- kein Medikament grundlegend wirksamer als die anderen (ausser Cenobamat....?)
- Medikamente unterscheiden sich „nur“ in den Bereichen:
  - Wechselwirkungen
  - Nebenwirkungen
- stark abhängig von:
  - Ursache
  - Syndrom
  - Alter der Pat.
  - anderen gleichzeitig vorliegenden Erkrankungen

# anfallssuppressive-Therapie - was ist wichtig ?

- die Wahl des Anfallssuppressivums richtet sich heute nach:
  - dem vermuteten Epilepsie-Syndrom
  - dem Geschlecht/ Gebärfähigkeit
  - Co-Morbidität
  - Nebenwirkungsprofil
  - Co-Medikation bzw. Interaktionsprofil
  - den möglicherweise vorhandenen, nicht-antiepileptischen Eigenschaften des Präparates, zB:
    - Schmerz
    - Depression
    - angstlösend
    - gewichtsreduzierend

**differenzierter  
Prozess !**

# syndromale Epilepsie-Therapie - I

## idiopathisch generalisierte Epilepsie (IGE)

Valproat (VPA)

Levetiracetam (LEV)

Lamotrigin (LTG)

Topiramat (TPM)

Zonisamid (ZNS)

Phenobarbital (PB)

Benzodiazepine (BZD)

Perampanel\* (PER)

Ethosuximid\*\* (ESX)

(Lacosamid\*/ Eslicarbazepin\*\*\*)

folgende Anfallssuppressiva

VERSCHLIMMERN ein IGE

(ausser GTCS):

CBZ, ESL, OXC, PHT, PGB, GBP, (LCM?),

Vigabatrin (VGB)

## unklar, ob fokale Epilepsie oder IGE.....

Valproat (VPA)

Levetiracetam (LEV)

Lamotrigin (LTG)

Topiramat (TPM)

Zonisamid (ZNS)

Phenobarbital (PB)

Benzodiazepine (BZD)

Perampanel\* (PER)

\* nur als add-on-Therapie zugelassen

\*\* nur bei Absencen-Epilepsie zugelassen

\*\*\* noch nicht zugelassen

## fokale Epilepsie

Lamotrigin (LTG)

Ox-/ Eslicarbazepin (OXC/ ESL)

Lacosamid (LCM)

Levetiracetam (LEV)

Topiramat (TPM)

Zonisamid (ZNS)

Brivaracetam\* (BRV)

Perampanel\* (PER)

Cenobamat\* (CBM)

Valproat (VPA)

Pregabalin\* (PGB)

Gabapentin (GBP)

Carbamazepin (CBZ)

Clobazam (CLB)

Phenobarbital (PB)

Phenytoin (PHT)

# syndromale Epilepsie-Therapie - II

Therapie seltener, meist schwerer Epilepsie-Syndrome mit Kombinationen, von zT «seltenen» Anfallssuppressiva: ORPHAN DRUGS

	geeignet	vermeiden
<b>DRAVET-Syndrom</b>	Dexfenfluramin (DXF), Stripentol (STP), Cannabidiol (CBD), Clobazam (CLB), VPA	CBZ, OXC, ESL, LCM, PGB, GBP
<b>LENNOX-GASTAUT-Syndrom</b>	Rufinamid (RUF), VPA, LTG, CLB, CBD, (TPM, LEV, PER)	CBZ, OXC, ESL, LCM, PGB, GBP, VGB
<b>tuberöse-Sklerose-Complex (TSC)</b>	ACTH (Kleinkinder), Vigabatrin (VGB), Everolimus (EVL), VPA, LTG, CLB, CBD	keine bekannt
<b>WEST-Syndrom</b>	ACTH (Kleinkinder), Vigabatrin (VGB)	keine bekannt
<b>GLUT-1-Mangel-Syndrom</b>	alle Antiepileptika sind wirkungslos !! <b>KETOGENE DIÄT SUPERWIRKSAM !</b>	keine Antiepileptika (wirkungslos)
<b>progressive Myoclonus-Epilepsie</b>	BRV, LEV, Piracetam (PIR), Clonazepam (CLP), PER, VPA, TPM, ZNS	CBZ, OXC, ESL, LCM, PGB, GBP, VGB
<b>schwere andere kindliche Epilepsien</b>	Clobazam (CLB) ergänzen !	keine bekannt

# Clobazam – I (Urbanyl®)

- erhältlich als: Tabletten
- Gabe 2-3 x tgl.
- Eindosierung: nicht notwendig
- Wechselwirkungen: - keine Einwirkung auf andere Medikamente
  - Pegel **erhöht** durch Cannabidiol und Cenobamat
- Nebenwirkungen: - Schwindel, Benommenheit, Müdigkeit, Doppelbilder
  - kaum: Abhängigkeit (obwohl Valium-ähnlicher Stoff!)
- Verwendung: - als **«Feuerwehr» kurzfristig** bei Verschlimmerung oder Häufung von Anfällen
  - **neu: auch langfristig** und **eher hochdosiert (30-80 mg/ Tag)**:
    - bei speziellen, **schweren Epilepsie-Formen**:
      - Lennox-Gastaut-Syndrom, v.a. Sturzanfälle
      - Dravet-Syndrom
      - weitere Stoffwechsel- oder Missbildungs-Formen

# Clobazam – II (Urbanyl®)

## ▪ *Vorteile:*

- wirksam, billig
- schnell eindosierbar, deshalb gutes Akut-Abschirmungs-Medikament
- wenig müde machend (atypisches 1,5-Benzodiazepin)
- wenig Interaktionen
- besonders gut auch wirksam beim: Lennox-Gastaut- & Dravet-Syndrom

## ▪ *Nachteile:*

### ▪ **Nebenwirkungen:**

- Müdigkeit/ Schläfrigkeit/ Schwindel
- Sturzgefahr
- (Abhängigkeit)

## • **Verwendung als:**

- Übergangsmittel (zB bei Lamotrigin-Eindosierung)
- Akut-Abschirmung (wenige Tage, ausschleichend)
- **zunehmend:** Langzeitverwendung (bestimmte **schwere** Epilepsie-Syndrome)

## ▪ *Sekundärnutzen:*

- beruhigend, angstlösend

## ▪ *Evidenz*

- seit über 40 Jahren im Einsatz; gute Wirkung, ev. besonders gut auch beim Lennox-Gastaut- und Dravet-Syndrom

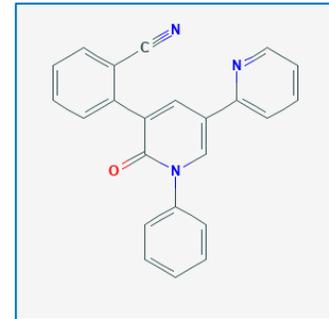
# Beurteilung: Clobazam (Urbanyl®)

1979

- **Wirksamkeit:**
  - gut bis sehr gut
- **Wirksspektrum:**
  - breit
- **Erfahrung:**
  - ausgedehnt (44 Jahre)
- **Preis:**
  - tief; (0.54 Fr./d)
- **Eindosierung:**
  - Nein
- **Nebenwirkungen:**
  - mässig:
    - wenig Sedation
    - keine/kaum Atemdepression
    - keine Toleranz
    - kaum Abhängigkeit
- **Interaktionen:**
  - kaum relevant
- **Gesamtbeurteilung:**
  - DAS Medikament für:
    - kurzfristige Prophylaxe („Abschirmung“) zB nach einer Anfallsserie
    - einziges Benzodiazepin, das mit relativ ruhigem Gewissen auch über Wochen-Monate (- Jahre) verabreicht werden kann – wo überhaupt nötig
  - verursacht nicht/ kaum die typischen Benzodiazepin-Nebenwirkungen, ev. wegen seiner minim anderen Struktur (1,5- statt 1,4-substituiertes Benzodiazepin)

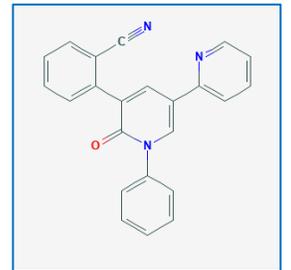
# neue Anfallssuppressiva: Perampanel (Fycompa®)

- Wirkmechanismus: nicht-kompetitiver AMPA-Receptor-Antagonist
- Galenik: Tabletten; Gabe 1 x tgl.
- Pharmakokinetik:
  - **HWZ: 105 h**
  - Protein-Bindung: 95%
  - Metabolismus: prim. Oxydation (CYP 3A4 und 3A5) & Glucuronidierung
  - Excretion: renal 30%, faeces 70%; kaum dialysierbar
- Eindosierung: ja, alle 4 Wochen um 2 mg (5 HWZ = 525 h = 22 Tage)
- therapeutische Dosis: (2-) 6 – 12 (-16) mg/ Tag
- Interaktionen: Antiepileptika: OXC-Spiegel 35% Zunahme;  
sonstige Veränderungen unter 10%  
Carbamazepin reduziert Spiegel um 60-70%;  
Oxcarbazepin & Phenytoin: 50% Reduktion  
Topiramat: 20% Reduktion  
andere: Rifampicin: 30-50% Spiegel-Abnahme  
Conazole: 25% Spiegel-Zunahme  
Antikonzeption: deutliche Reduktion Gestagene



# neue Anfallssuppressiva: Perampanel (Fycompa®)

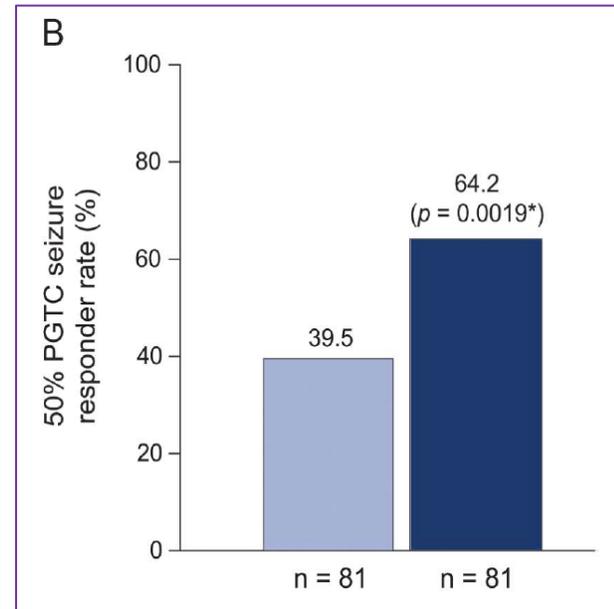
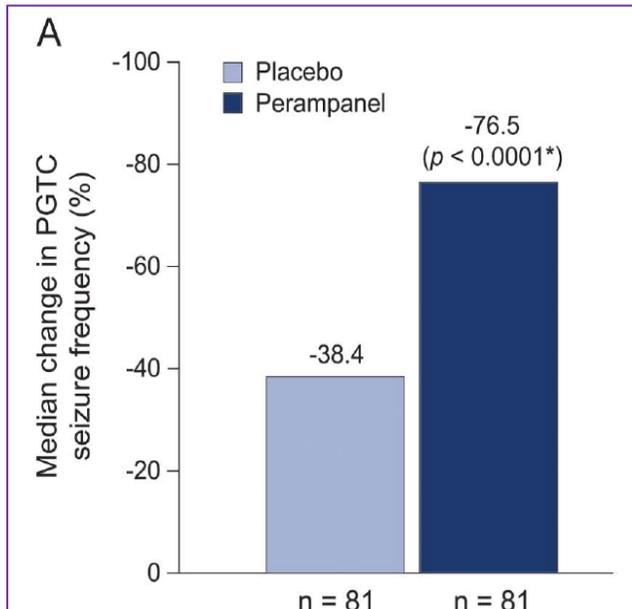
- Nebenwirkungen: zentral: SCHWINDEL/ BENOMMENTHEIT/  
MÜDIGKEIT  
deshalb: Einnahme **unmittelbar vor dem  
Einschlafen (wie Schlaftablette)**  
psychiatrisch: Wut, Angst, Aggressivität,  
depressive Entwicklung,  
Suicidalität
- Indikationen: - add-on Therapie fokaler Anfälle mit oder ohne  
sekundäre Generalisierung bei Epilepsie-  
patient\*innen ab 12 Jahren.  
- add-on Therapie primär generalisierter tonisch-  
klonischer Anfälle bei Epilepsiepat. ab 12 Jahren<sup>1</sup>:



<sup>1</sup>Wheless et al. Epilepsia Open 2021; 6: 1-11. <sup>2</sup>French et al. Neurology 2015; 85: 950-7.

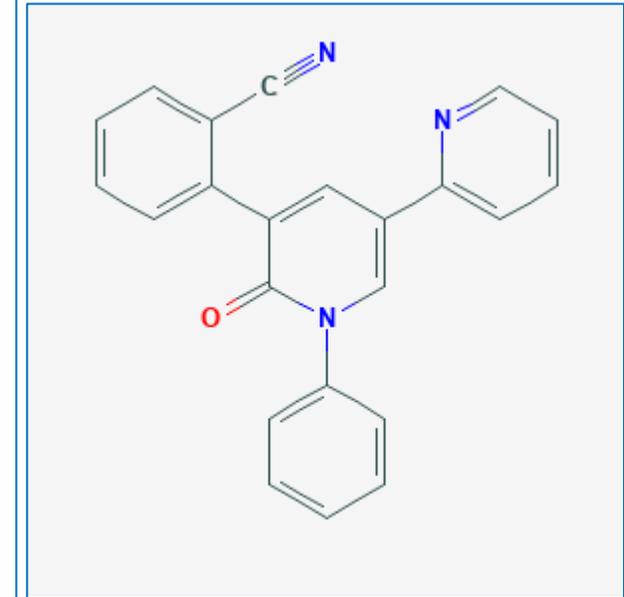
# neue Anfallssuppressiva: Perampanel (Fycompa®)

- add-on Therapie primär generalisierter tonisch-klonischer Anfälle bei Epilepsiepatient\*innen ab 12 Jahren<sup>1</sup>:



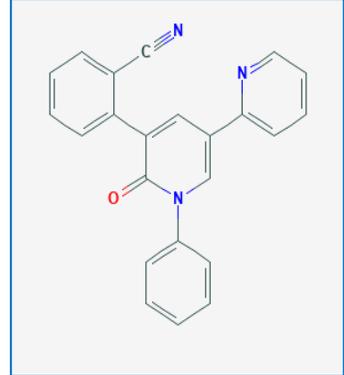
- fast 80% der Pat. hatten Anfalls-Reduktion
- bei 65% betrug diese > 50%
- **30%** wurden **anfallsfrei**

<sup>1</sup>French et al. Neurology 2015; 85: 950-7.



# Perampanel und Schlaf

- **erste Studie (allerdings bei RLS-Pat.)<sup>1</sup>:**
  - Zunahme Gesamt-Schlaf-Zeit
  - Schlaf-Effizienz
  - Arousals
  - Abnahme Schlaf-Latenz
  - Abnahme der Wachheitszeit nach Schlafbeginn (WASO)
- **erste Studie mit ausschliesslich Epilepsie-Pat.<sup>2</sup>:**
  - Bestätigung der Studie<sup>1</sup>
  - Abnahme der Schlaf-Latenz bei Epilepsie-Pat. ohne Schlafprobleme
- **nach wie vor sind aber noch bestätigende Phase I/II Studien ausstehend<sup>3</sup>**

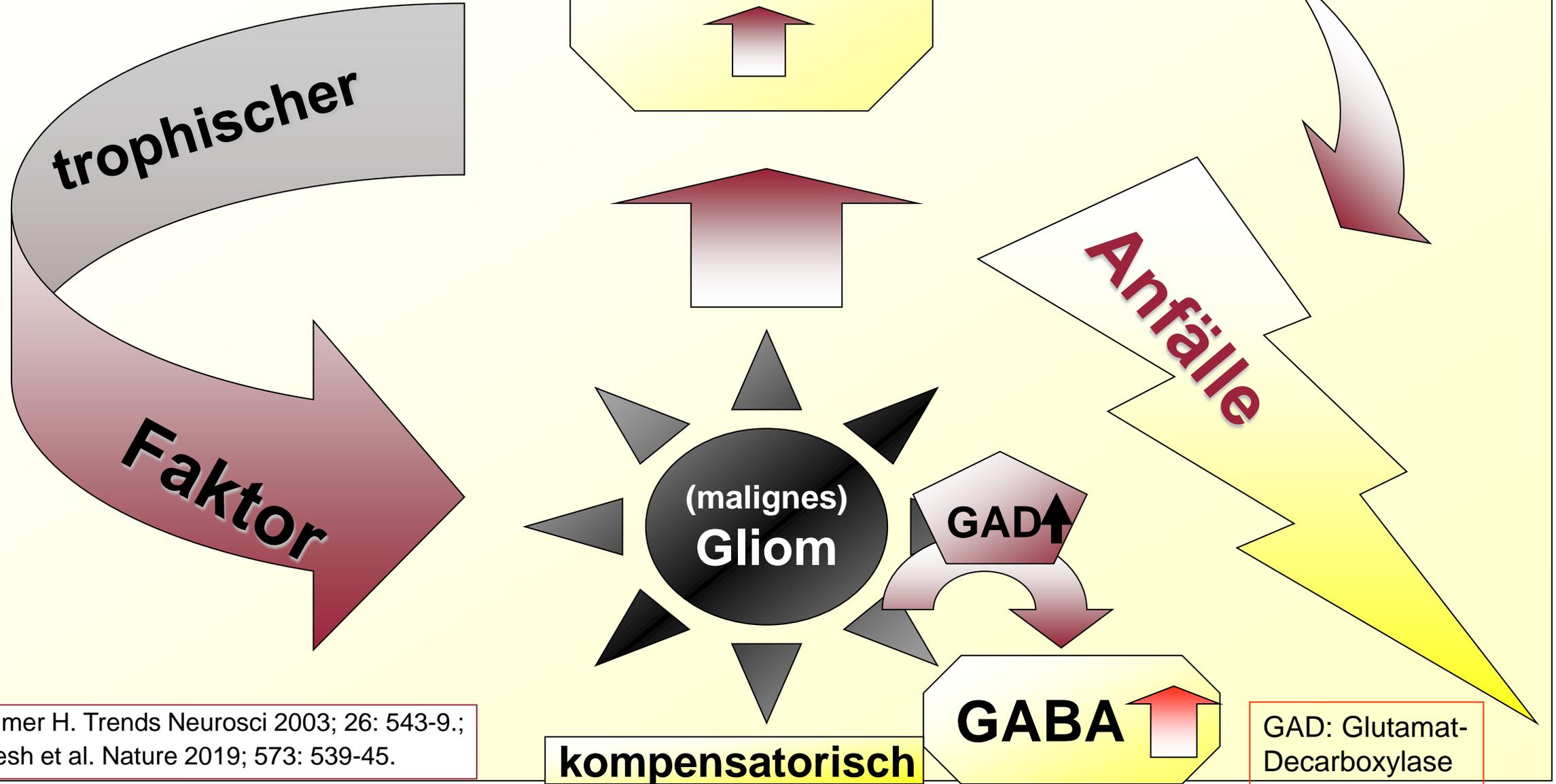


<sup>1</sup>Garcia-Borreguero et al. Sleep Med 2017; 34: 105-8.; <sup>2</sup>Rocamora et al. Seizure 2020; 76: 187-93.;

<sup>3</sup>Santos-Carvalho et al. Sleep Sci 2022; 15; 224-44.;

Pathophysiologie Hirntumor-assoziiierter  
epileptischer Anfälle:

## Glutamat-Theorie



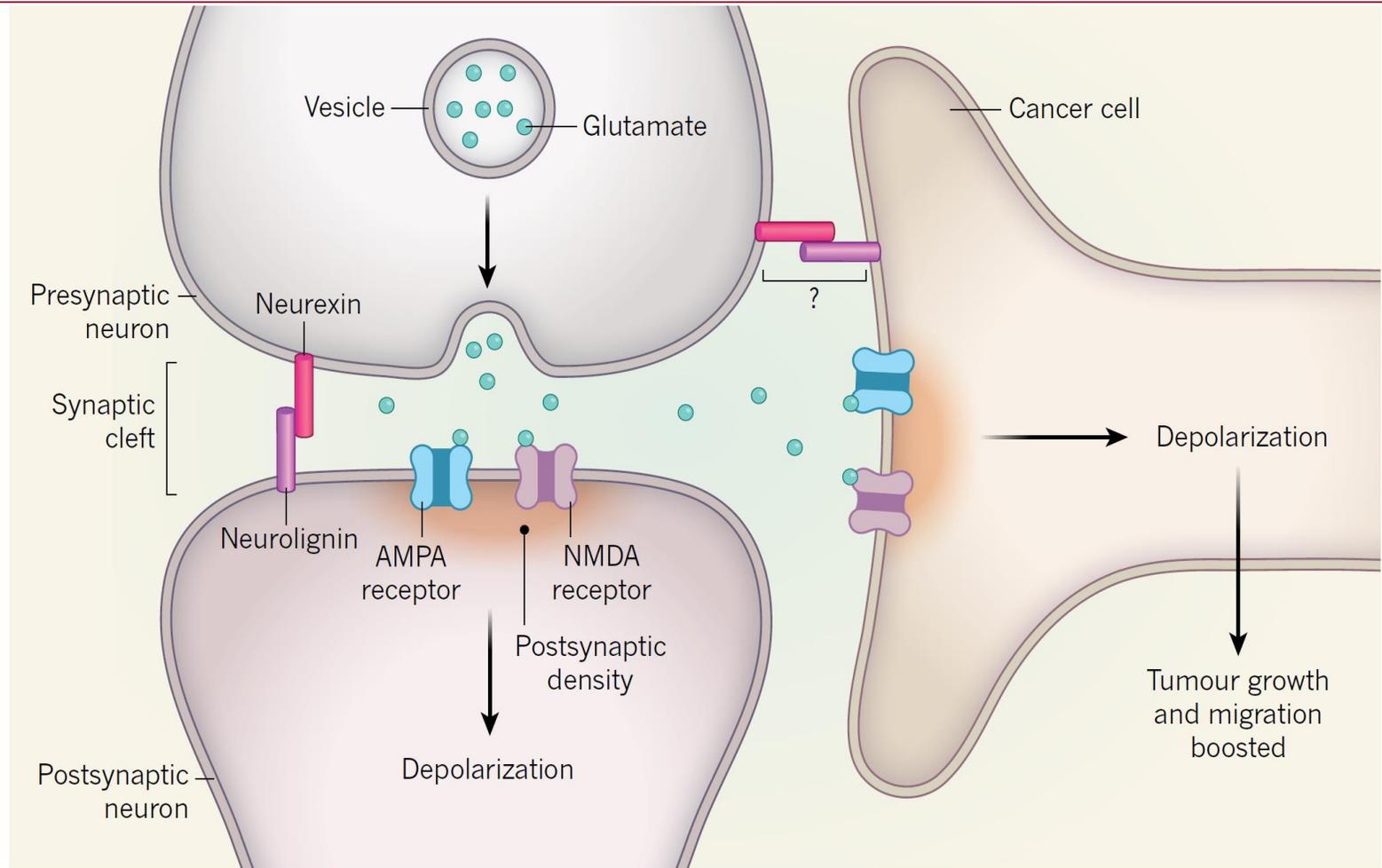
<sup>1</sup>Sontheimer H. Trends Neurosci 2003; 26: 543-9.;

<sup>2</sup>Venkatesh et al. Nature 2019; 573: 539-45.

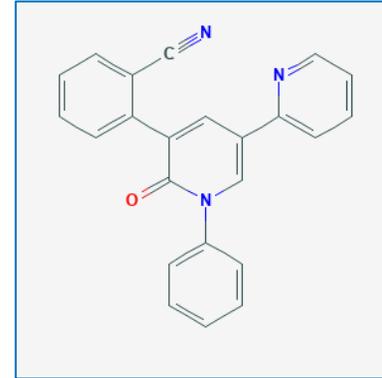
GAD: Glutamat-  
Decarboxylase

# Perampanel und hirneigene Tumore

- Perampanel müsste als AMPA-Antagonist eigentlich das Glutamat-assoziierte Tumor-Wachstum hemmen:  
im Tierversuch: ja:  
beim Menschen bisher: nein

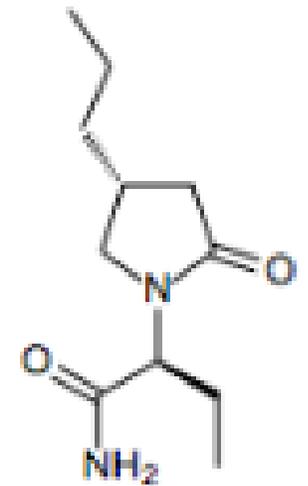


**Figure 1 | Cancer cells form synaptic connections with neurons.** Structures called synapses enable communication between neurons. Cell-adhesion proteins such as neurexins and neuroligins help



# neue Anfallssuppressiva: Brivaracetam (Briviact®)

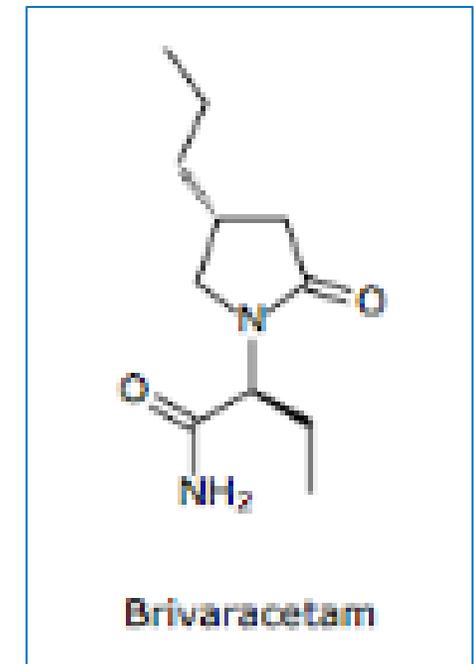
- **Wirkmechanismus:** - hoch-selektiver synaptic vesicle 2A (SV2A-)-Agonist (10 x höhere Affinität als Levetiracetam), welcher die Neurotransmitter-Freisetzung am synaptischen Spalt moduliert und insbesondere den postsynaptischen GABAergen Tonus erhöht
  - spannungsabhängige Na-Kanäle
- **Galenik:** Tabletten; Suspension; i/v-Lösung; Gabe 2 x tgl.
- **Pharmakokinetik:**
  - HWZ: 9 h
  - Protein-Bindung: < 20 %
  - Metabolismus: unspezifische Hydrolyse, dann Hydroxylierung CYP2C19
  - Excretion: faeces 90%, 10% renal; nicht dialysierbar
- Eindosieren notwendig? jein (gemäss Studien nicht, aber Swissmedic verlangt dies) wöchentlich um 50 mg
- therapeutische Dosis: (100-) 150 – 200 (300 - 600) mg/ Tag



Brivaracetam

# neue Anfallssuppressiva: Brivaracetam (Briviact®)

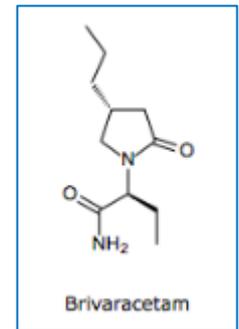
- Interaktionen: - hemmt CBZ-Epoxid-Hydrolase -> leichte Erhöhung CBZ-Epoxid
  - Spiegelreduktion um 20-25%: Carbamazepin; 50%: Rifampicin
  - bis 150 mg keine Abschwächung Antikonzeption
  - keine Angaben zu Antikoagulantien
- im **Gegensatz zu Levetiracetam**: Niereninsuffizienz kaum relevant, hingegen:  
**Vorsicht bei Leberinsuffizienz**
- Nebenwirkungen: zentral: - Schwindel, Somnolenz (weniger als bei LEV)  
psychiatrisch: eher weniger als bei LEV<sup>1,2</sup>;  
aber akute Suicidalität möglich
- Indikationen: - add-on Therapie fokaler Anfälle mit oder ohne sekundäre  
Generalisierung bei Epilepsiepatienten ab 12 Jahren.
  - keine nicht-epileptische Indikation
- keine Schwangerschafts-Daten (persönlich Erfahrung: 2 gesunde Kinder bisher)



<sup>1</sup>Rocamora et al. Seizure 2020; 76:137-142.; <sup>2</sup>Maschio et al. Int J Neurosci 2019; 129: 593-7.

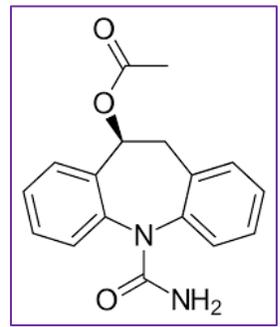
# Brivaracetam: klinische Daten (zT Meta-Analysen)

- Wirksamkeit nicht besser als bei anderen ASMs<sup>1</sup>  
(pers. Eindruck: bei fokalen Epilepsien wirksamer als LEV)
- Absetz-Häufigkeit aufgrund von NW ähnlich wie b. anderen neueren ASMs (LCM, PER, ESL)<sup>1</sup>; 50mg/ Tag besonders gefährlich?<sup>12</sup>
- häufigste NW (n=2'505; 1178 BRV): Schwindel/ Müdigkeit/ Rücken-Sz<sup>2</sup>
- ev. weniger insgesamt und v.a. psychiatrische NW (als LEV?)<sup>3-7</sup>
  - Pat. mit LEV abgesetzt -> neu BRV: 78% tolerierten!<sup>8</sup>
- keine Zulassungs-Studien zu kindlichen und primär generalisierten Epilepsien wie auch Tumor-assoziiertes Epilepsie
  - off-label studien zeigen gutes Ansprechen<sup>9-11</sup> (in USA: Verschreibung üblich)
- obwohl schnellere BBB-Durchquerung als LEV<sup>13</sup>: bisher keine überzeugenderen Daten (n=77) für Einsatz im Status epilepticus<sup>14</sup>



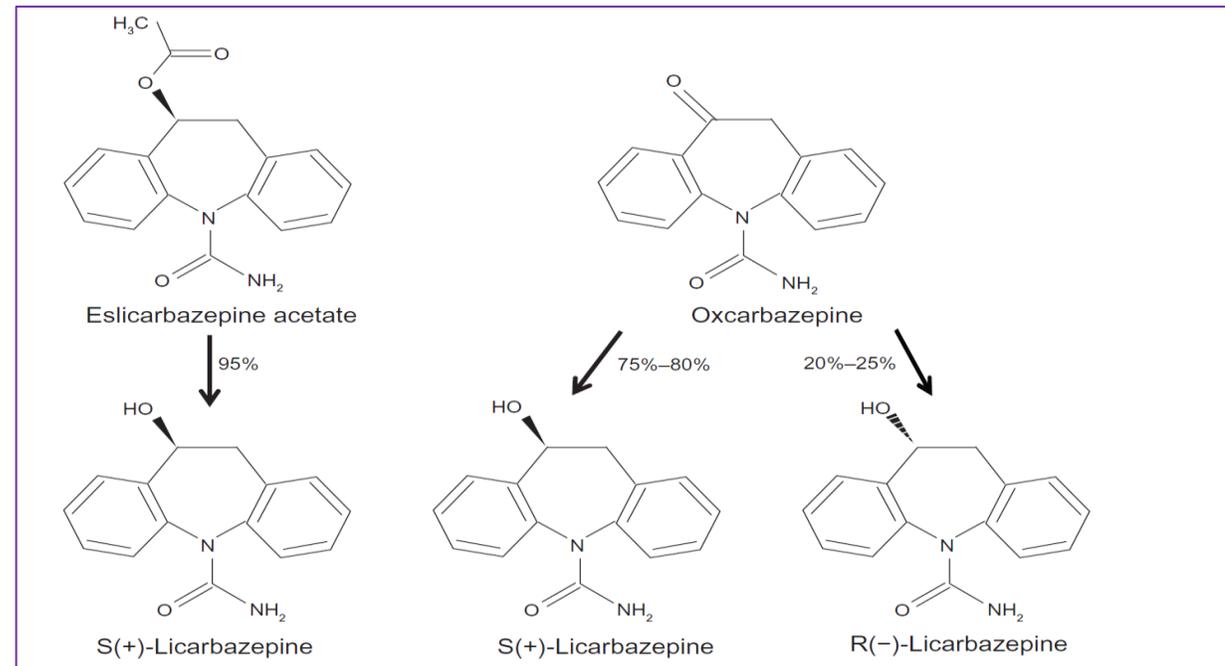
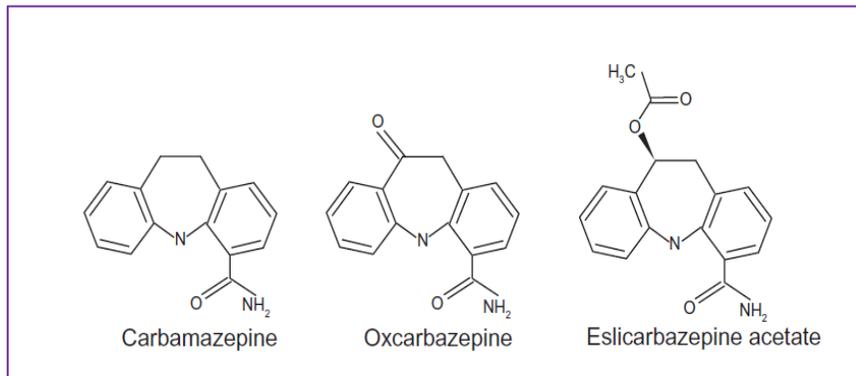
<sup>1</sup>Brigo et al. Seizure 2016; 42: 29-37.; <sup>2</sup>Zhu et al. Seizure 2017; 45: 9-17.; <sup>3</sup>Ortega et al. Clin Neuropharmacol 2018; 41: 6-9.; <sup>4</sup>Zahnert et al. Front Neurol 2018; 9: 38. doi: 10.3389/fneur.2018.00038.; <sup>5</sup>Hirsch et al. Seizure 2018; 61: 98-103.; <sup>6</sup>Villanueva et al. Acta Neurol.Scand 2019;139: 360-8.; <sup>7</sup>Toledo et al. Seizure 2019; 69: 198-203.; <sup>8</sup>Theochari et al. Epilepsy Behav 2019; 90: 129-131. <sup>9</sup>Fonseca et al. Epilepsy Behav 2020; 102:106657.; <sup>10</sup>Verrotti et al. Acta Neurol Scand 2020; Sept 23 epub ahead of print.; <sup>11</sup>Maschio et al. Front Neurol 2020; 11: 813.; <sup>12</sup>Meng et al. Exp Ther Med 2020; 20: 133.; <sup>13</sup>Stockis et al. Epilepsia 2016; 57: 1288-1293.; <sup>14</sup>Moalong et al. J Neurol Sci. 2020 Jun 15;413:116799.

# Eslicarbazepin-Acetat (Zebinix®)

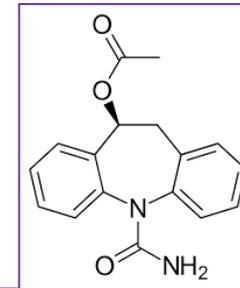


## ■ Carbamazepin-Metabolit:

- Carbamazepin -> 10,11-Epoxid -> Oxcarbazepin (Trileptal®/ Apydan®) Prodrug: -> 10-Mono-Hydroxy-Carbazepin = Licarbazepin: S-Racemat = («S-»=)Eslicarbazepin -> Acetylierung: Prodrug: lange HWZ 20-30 h



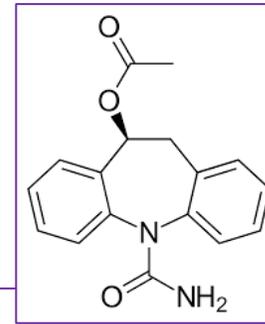
# Eslicarbazepin-Acetat (Zebinix®)



- Wirkmechanismus: - Verstärkung der **schnellen** Inaktivierung des  $\text{Na}_{v1.1}$ -Kanals (wie CBZ/PHT/OXC)  
- Hemmung spannungsabhängiger Calcium-Kanal vom T-Typ ( $\text{Ca}_{v3.2}$ )<sup>1</sup>
- Galenik: Tabletten à 200 und 800 mg; Gabe 1 x tgl.
- Pharmakokinetik:
  - HWZ: 20 - 30 h
  - Protein-Bindung: < 40%
  - Metabolismus: Hydrolyse in Eslicarbazepin, danach ca. 1/3 glucuronidiert; keine keine relevanten aktiven Metaboliten
  - Excretion: renal; 60-70% unverändert (= wie zB Levetiracetam)
- Eindosierung: oral; 400 mg 1-2 Wochen, dann 800 mg, ev. später auf 1200-1600 mg erhöhen, immer als Einzeldosis

<sup>1</sup>Doeser et al. Brain 2015; 138: 371-387.

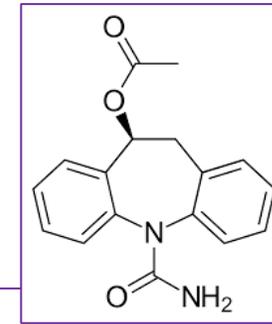
# Eslicarbazepin-Acetat (Zebinix®)



- Interaktionen:
  - mässiger Induktor CYP3A4
  - Inhibitor CYP2C19 (-> Lacosamid, Phenytoin (PHT),  
**-> ERHÖHUNG !** Marcoumar, PPI, Clopidogrel)
  - PHT: Phenytoin erhöht, ESL erniedrigt
  - Lamotrigin: keine relevante (ESL -15%); Vorsicht->  
stark individuell; Spiegel überwachen!
  - Topiramamat: wird um 18% gesenkt
  - Valproat: keine relevanten Interaktionen
  - Antikonzepktion: 35-45% erniedrigt
  - Statine werden 40-50% erniedrigt
- Nebenwirkungen:
  - Schwindel, Somnolenz, Kopfschmerz, Übelkeit  
Ataxie, Diplopie
  - Hyponatriämie (ca. 4% altersabhängig, wie OXC)<sup>1</sup>
  - Schlaflosigkeit; psychiatrisch selten
  - Haut; keine HLA-A-3101-Testung empfohlen

<sup>1</sup>Wechsler et al. Epilepsia 2019; 60: 1341-1352.

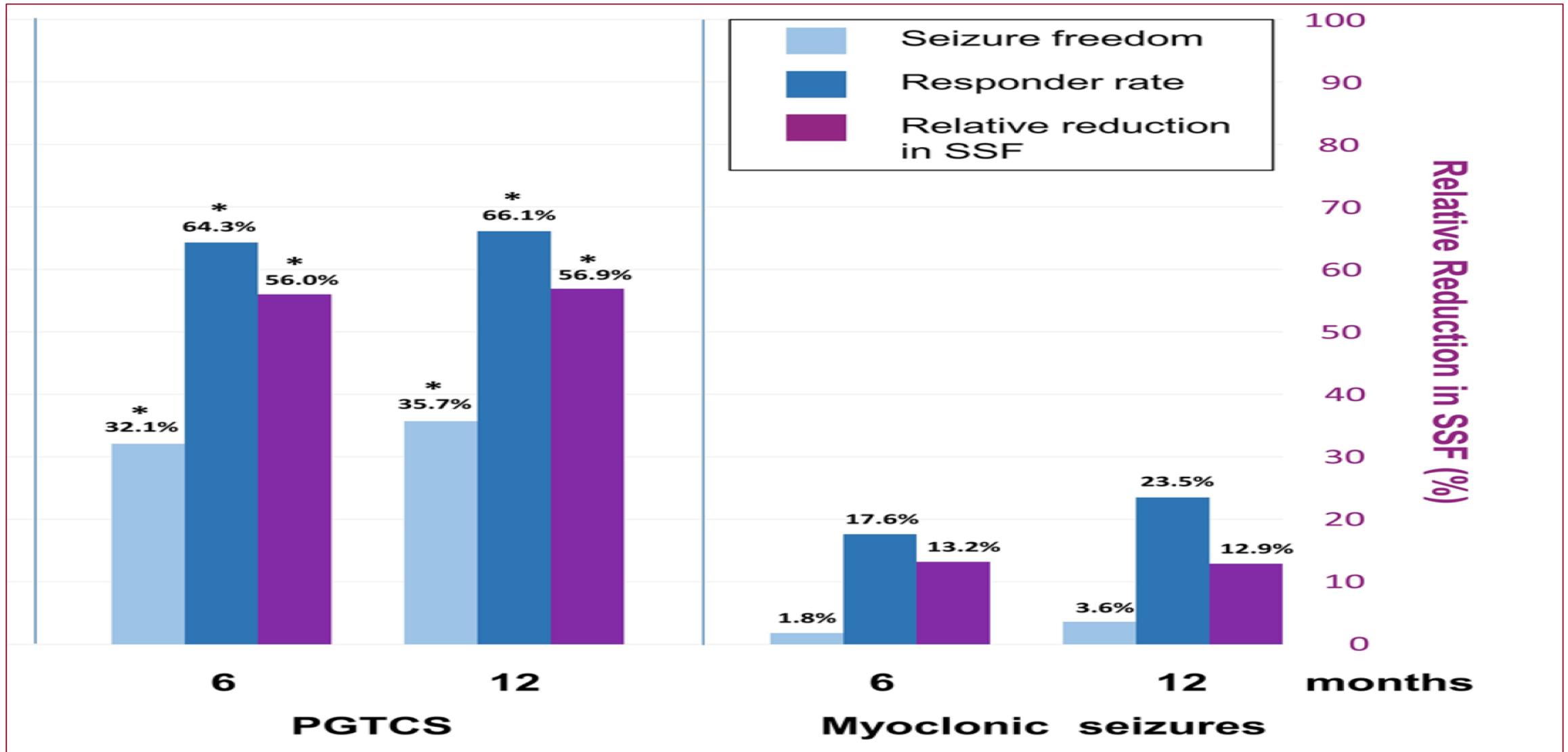
# Eslicarbazepin-Acetat



- Indikationen (Zulassung ab Frühling 2021):
  - Monotherapie fokale Anfälle mit oder ohne bilaterale Ausbreitung bei Erwachsenen
  - **Zusatz**therapie fokale Anfälle mit oder ohne bilaterale Ausbreitung bei Erwachsenen und **Kindern über 6 Jahren**
- Wirksamkeit nicht besser als bei anderen ASMs<sup>1</sup>
- Erfahrungen:
  - bei primär generalisierten GTCS: 1 Studie<sup>2</sup>: Ansprechen: 63.5%
  - beim Status epilepticus: keine
  - bei Tumor-Epilepsie: ganz wenig
- keine Schwangerschaftsdaten

<sup>1</sup>Brigo et al. Seizure 2016; 42: 29-37.; <sup>2</sup>Winter et al. CNS Drugs 2022; 36: 1113-9.

## Eslicarbazepin und primär generalisierte Anfälle:



# Cannabis

- alle wollen es, alle nützen es<sup>1-3</sup>:
- schon 2004 zeigte eine Untersuchung, dass 2/3 aller Amerikaner mit Epilepsie unter 40 Jahren Cannabis – Präparate einnehmen oder rauchen<sup>1</sup>

**nützt es aber allen?**

- Auslöser der aktuellen „Hype“, v.a. in den USA:

Fernseh-Sendung „60 minutes“ (CBS)



<sup>1</sup>Sirven & Berg. Neurology 2004; 62: 1924-5. <sup>2</sup>Devinsky O. Epilepsia 2014; 55: 791-802.  
<sup>3</sup>Compton et al. Lancet Psychiatry 2016; 3: 954-64.

## Fernseh-Sendung „60 minutes“ (CBS) (Mischung aus „Kassensturz\*“ und „Rundschau“)

- Geschichte eines kleinen Mädchens mit einem der schlimmsten Epilepsie-Syndrome überhaupt, dem DRAVET-Syndrom:
  - täglich 70-100 Anfälle; 300 GTCS pro Woche!
  - kein Medikament wirksam
  - Vagus-Nerven-Stimulator erfolglos
  - in der Verzweiflung: Cannabidiol verabreicht:
  - innert Wochen wurde das Töchterchen ANFALLSFREI!  
-> RIESIGES (MEDIEN-)ECHO



# Cannabis: die beiden wichtigsten Vertreter: THC und CBD

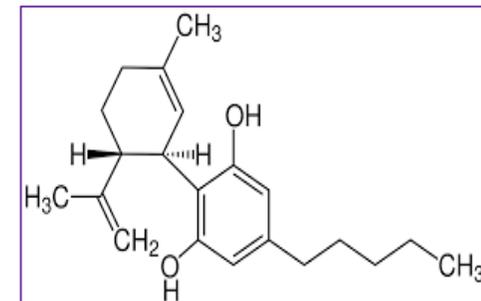
- Saathanf (*cannabis sativa*) enthält fast 100 Cannabinoide:
- **9-delta-tetrahydrocannabinol (THC):**
  - bindet an Endocannabinoid-Rezeptoren
  - starker psychotroper Effekt („Droge“)
  - Psychose-Gefährdung
- **Cannabidiol (CBD):**
  - bindet NICHT an Endocannabinoid-Rezeptoren, sondern beeinflusst zellmolekulare Mechanismen
  - kein psychotroper Effekt
  - keine Psychose-Gefährdung, kann sogar in akuter Psychose erfolgreich angewendet werden
- **Cannabidivarin (CBV):**
  - in Testung



<sup>1</sup>Sirven & Berg. Neurology 2004; 62: 1924-5. <sup>2</sup>Devinsky O. Epilepsia 2014; 55: 791-802.  
<sup>3</sup>Compton et al. Lancet Psychiatry 2016; 3: 954-64.

# Cannabidiol (Epidyolex®)

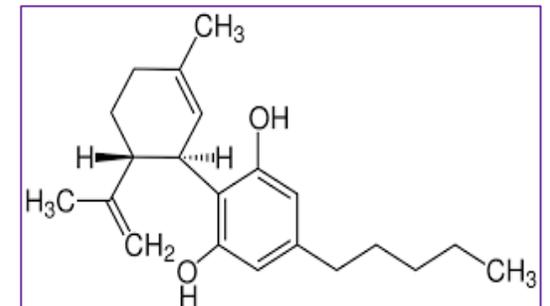
- anfallsunterdrückende Wirkung von Cannabidiol (CBD), dem nicht-rauschauslösenden und kaum psychiatrische Nebenwirkungen aufweisenden Inhaltsstoff im Saat-Hanf (*Cannabis sativa*) nachgewiesen
- die Berichterstattung über spektakuläre Einzelfälle in den Medien hat die Erwartungen hochgeschraubt
- sicher nachgewiesene Wirkung erst bei seltenen, extrem schweren Epilepsien, Dravet-Syndrom bzw. Lennox-Gastaut-Syndrom, und bei tuberöser Sklerose-assoziiierter Epilepsie<sup>1-3</sup>
- Zulassung von CBD dafür in CH 2021/22
- Studien bei Erwachsenen mit pharmakoresistenter Epilepsie im Gang (IIT's; Firma favorisiert orphan drug state)



<sup>1</sup>Devinsky et al. NEJM 2017; 376: 2011-2020.; <sup>2</sup>Thiele et al. Lancet. 2018; 391: 1085-1096.;  
<sup>3</sup>Thiele et al. JAMA Neurol 2020; Dec. 21. epub ahead of print.

# Cannabidiol (Epidyolex®)

- NICHT NEBENWIRKUNGSFREI:
  - Schläfrigkeit
  - Appetitverlust
  - Durchfall
  - Leberenzym-Anstieg
  - gelegentlich sogar Zunahme der Anfälle
- keine Schwangerschaftsdaten
- kann Wechselwirkungen mit anderen Medikamenten haben: v.a. Hemmung von CYP2C19: -> **Spiegel-Anstieg aktiver Urbanyl®-Metabolit Desmethyl-Clobazam -> Dosis-Reduktion** (sonst droht erhebliche Somnolenz);
  - > andere 2C19-metabolisierte Substanzen:
    - Marcoumar (wenn CBD vermehrt auch bei Erwachsenen eingesetzt wird)
    - Lacosamid, Brivaracetam, Cenobamate, Clopidogrel, PPI's



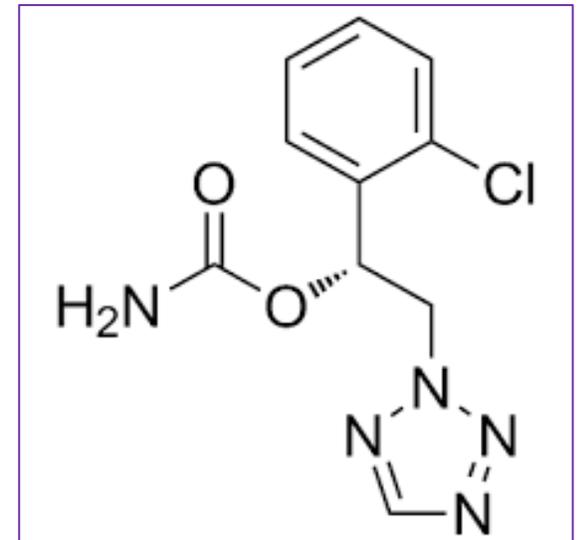
# Cannabis-Präparate in der Epilepsie-Behandlung: aktuelle Einschätzung

- Fachgesellschaften (inkl. Schweizerische Epilepsie-Liga) rät aktuell von einem Einsatz von CBD zur Behandlung von anderen Epilepsieformen als dem Dravet- und dem Lennox-Gastaut-Syndrom ausserhalb von Studien ab, da weder Wirkungen noch Nebenwirkungen bei den üblichen, häufigeren Epilepsieformen bisher bekannt sind.
- Sobald sich die Erkenntnislage ändert, wird die aktuelle Aussage angepasst werden.
- P.S: THC/ Marihuana **antiepileptisch unwirksam!**<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Devinsky et al. Ann Trans Clin Neurol 2022; 9: 497-505.

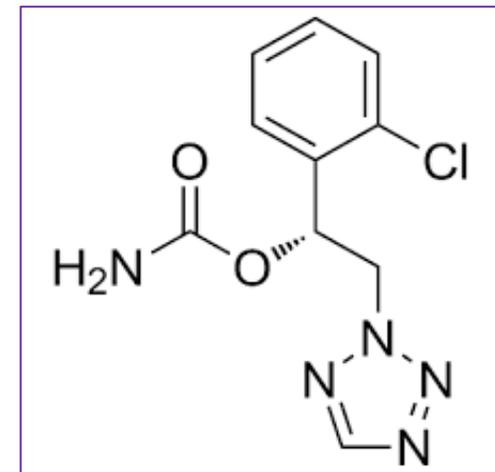
# Cenobamat (Ontozry®)

- Abkömmling von Felbamat (Taloxa®)
- Wirkmechanismus: - Verstärkung der **schnellen und langsamen**  
Inaktivierung des  $\text{Na}_{v1.1}$ -Kanals (anders als CBZ/PHT)  
- nicht-allosterischer Modulator  $\text{GABA}_A$  Receptor, nicht an der Benzodiazpin-Bindungsstelle (ev. ähnlich wie VPA)
- Galenik: Tabletten 12.5, 25, 50, 100, 200 mg; Gabe 1 x tgl.
- Pharmakokinetik:
  - HWZ: 50 - 60 h
  - Protein-Bindung: 60%
  - Metabolismus: glucuronidiert durch UGT2B7 und UGT2B4 oder mehrfach oxydiert durch CYP450-Enzyme
  - Excretion: 88% renal; 5% fäkal.
- Eindosierung: zweiwöchentliche Steigerungen: 12.5 -> 25 -> 50 -> 100 - >150 -> 200 erhöhen, immer als Einzeldosis



# Cenobamat (Ontozry®)

- therapeutische Dosierung: 100 - 200 (– 400) mg/ Tag
- Interaktionen: - hemmt CYP2C19: **Clobazam!** PPI, Phenprocoumon!, Clopidogrel, Lacosamid  $\uparrow$ 
  - induziert CYP 2B6: Ketamin, Propofol, Opiate  $\downarrow$
  - induziert CYP3A4/5: Carbamazepin, Phenobarbital,  $\downarrow$ 
    - orale Anti-konzeption**  $\downarrow$
    - induziert Glucuronidierung: Lamotrigin  $\downarrow$
- Nebenwirkungen: «übliche»: Müdigkeit, Schläfrigkeit, Schwindel, DRESS bei zu schneller Eindosierung
- Indikationen: Zusatztherapie bei Erwachsenen ab 18 Jahren mit fokaler Epilepsie mit fokalen epileptischen Anfällen ohne oder mit bilateraler Ausbreitung
- keine Schwangerschafts-Daten, aber im **Tierversuch stark teratogen** (persönliche Erfahrung: ein gesundes Kind)

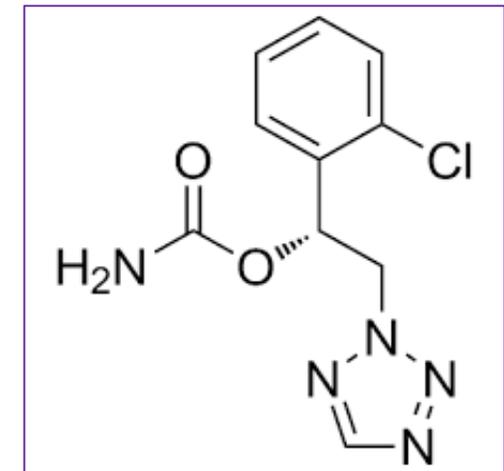
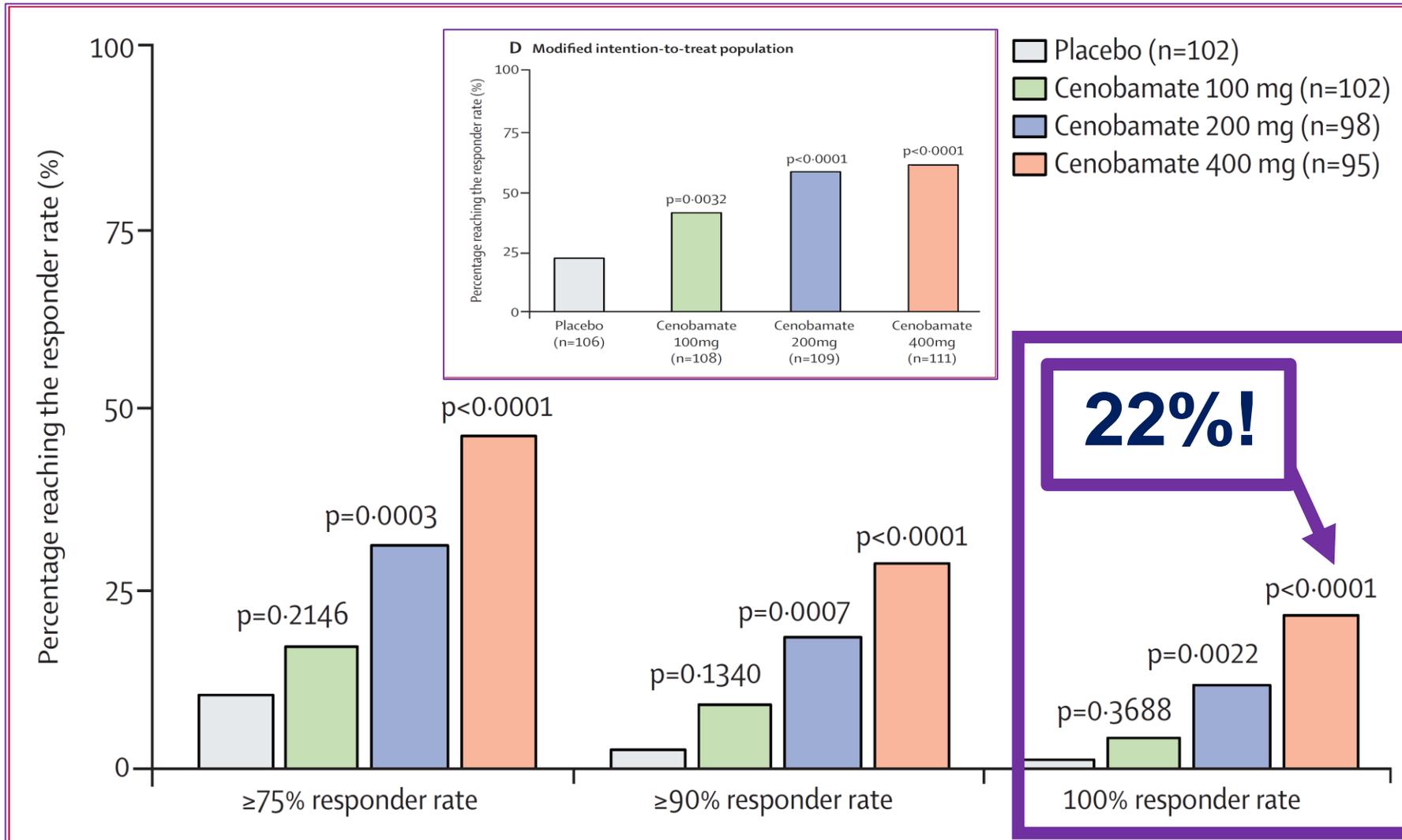


# Cenobamat (Ontozry®)



Safety and efficacy of adjunctive cenobamate (YKP3089) in patients with uncontrolled focal seizures: a multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled, dose-response trial

Gregory L. Krauss, Pavel Klein, Christian Brandt, Sang Kun Lee, Ivan Milanov, Maja Milovanovic, Bernhard J. Steinhoff, Marc Kamin

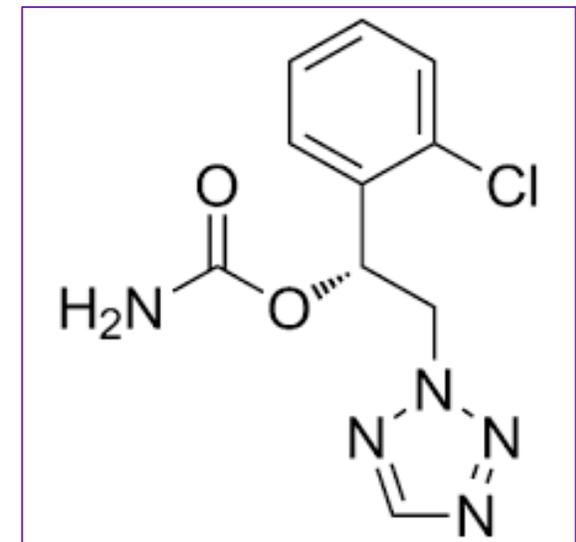


Krauss et al. Lancet Neurol 2020; 19: 38-48.

# Cenobamat (Xcopri®)/ Ontozry®) – eigene Erfahrungen - I

- im Rahmen des «Early Access Program» ab Januar 2021 insgesamt 20 Patient\*innen mit absolut therapierefraktärer (multi-) fokaler Epilepsie, inkl. Lennox-Gastaut-Syndrom (n= 2), Rasmussen's (n=1), developmental epileptic encephalopathy (n=1) eingeschlossen
- Alter 23 – 69 Jahre (median 34 J.); 12 Frauen, 8 Männer
- epilepsiechirurgisch behandelt: 8; davon 5 sogar 2 x!
- VNS implantiert: 6
- Begleitmedikation:

- 1 ASM:	2
- 2 ASM:	1
- 3 ASM:	8
- 4 ASM:	5
- 5 ASM:	4

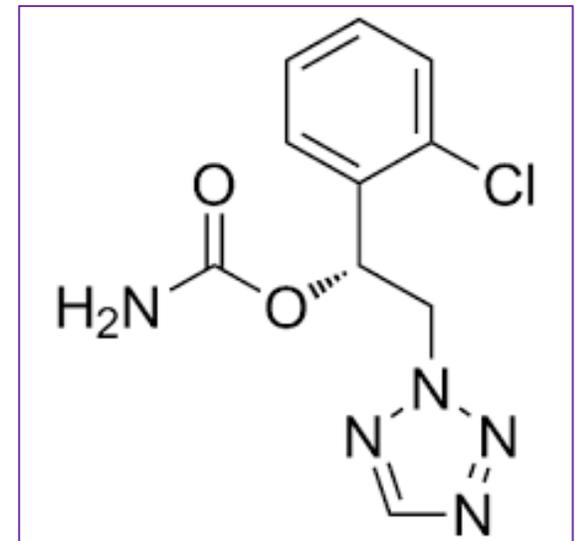


# Cenobamat (Xcopri®)/ Ontozry® – eigene Erfahrungen - II

## ■ Begleit-Medikationen:

- LTG: 17
- CLB: 12
- BRV: 7
- OXC: 6
- LCM: 5
- VPA: 5
- LEV: 3
- PER: 2
- LZP: 2
- RUF: 2
- TPM: 2
- PB: 1
- PHT: 1
- ZNS: 1

- ausgeschlichen: LCM: 4/ OXC: 2/ BRV: 2/ PER: 1/PGB: 1/  
LTG: 1/ LZP: 1



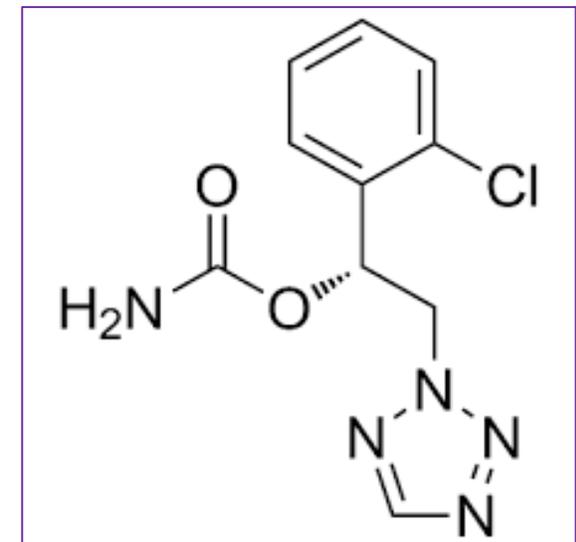
# Cenobamat (Xcopri®)/ Ontozry® – eigene Erfahrungen - III

## ■ Nebenwirkungen:

- Müdigkeit: 14 (70%)
- Schwindel: 7 (35%)
- Gewichtszunahme: 2 (10%)
- Wesensveränderung («Apathie»): 2 (10%)
- gGT-Erhöhung: 19 (95%) (2-5x baseline)

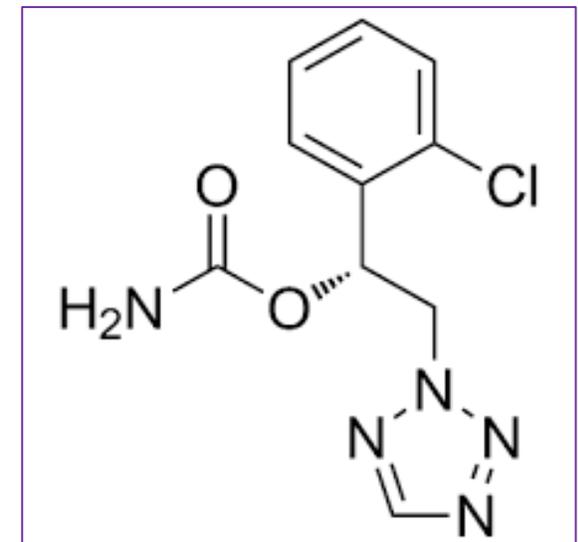
## ■ Interaktionen:

- **CLOBAZAM BZW. DES-METHYL-CLOBAZAM:**  
**+ 30 – 800(!!!) %; im Compendium: + 30-40%.....**
- Phenytoin: +200 (war bekannt!, deshalb zu antizipieren)
- Lamotrigin: - 30 – 200% (bekannt, zu antizipieren)
- **erstaunlicherweise KEINE relevanten Veränderungen bei Brivaracetam und Lacosamid obwohl über 2C19 abgebaut**



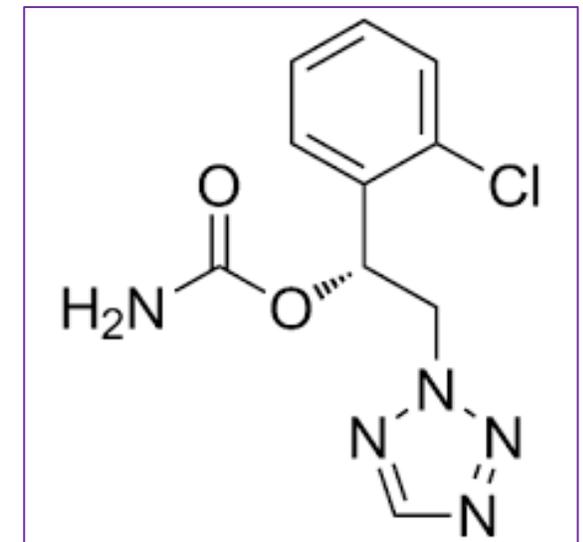
# Cenobamat (Xcopri®)/ Ontozry®) – eigene Erfahrungen - IV

- **noch unter Therapie:** **15 (75%)**
- **Therapieabbruch:** **6 (30%)** (aber eine Pat. re-exponiert)
  - Unverträglichkeit: 3 (15%)
  - psychische Auffälligkeiten: 1 ( 5%)
  - Schwangerschaft: 1 ( 5%) (Stopp 5. SSW; Kind **gesund**)
  - Kinderwunsch: 1 ( 5%)
- **Anfalls-Reduktion:**
  - **Anfallszunahme:** **1 ( 5%)**
  - **0 – 25 %:** **3 (15%)**
  - **25 – 50 %:** **4 (20%)**
  - **50 – 90 %:** **7 (35%)**
  - **ANFALLSFREIHEIT:** **5 (25%)** (davon 3 2-fach operierte!)



# Cenobamat (Xcopri®)/ Ontozry®) – eigene Erfahrungen – V: erstes Fazit nach 20 Pat.

- Substanz mit **ausserordentlicher Wirksamkeit** selbst in hartnäckigsten therapierefraktären Epilepsien
- bisher - abgesehen von den allgemein üblichen zentralnervösen Nebenwirkungen (Müdigkeit, Benommenheit, Schwindel) **keine** neuen **gefährlichen** Nebenwirkungen
- **pharmakokinetisch** ausserordentlich **anspruchsvolle** Substanz mit teilweise **vitalen Interaktions-Problemen**
- **engmaschige** klinische und pharmakologische **(therapeutic drug monitoring) Überwachung** essentiell, v.a. bei Patient\*innen mit **Polymedikation**
- ERHÖHTER **ZEITAUFWAND**/ «NOTFALL»-Interventionen



Folsäure in der  
Schwangerschaft –  
WIEVIEL.....?

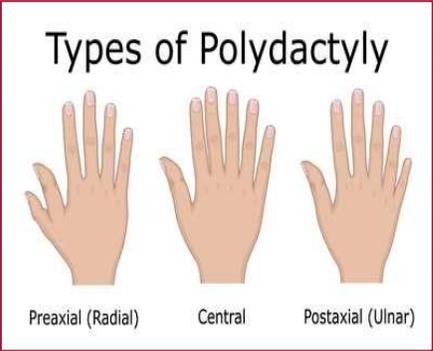
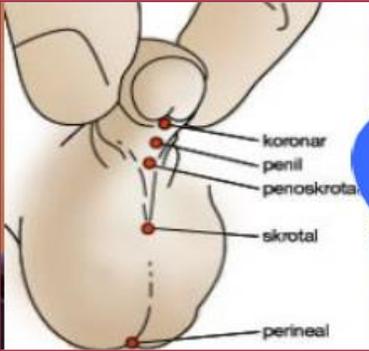
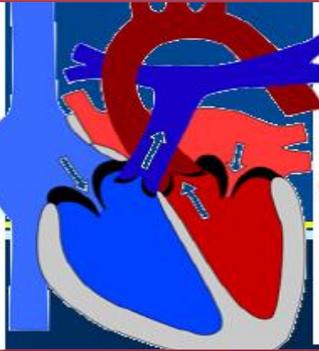
-

ist mehr besser?

# Epilepsie und Frau – wichtige Aspekte: Schwangerschaft und Geburt

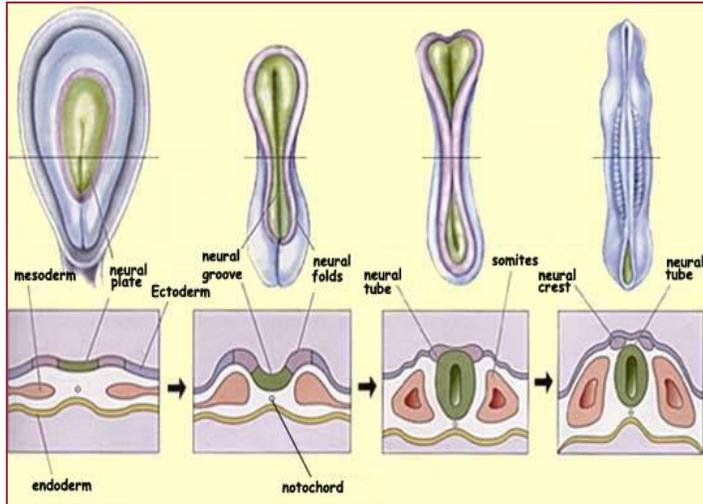
- Anfallssuppressiva können Missbildungen hervorrufen:

## TERATOGENITÄT

	<p>Types of Polydactyly</p>  <p>Preaxial (Radial)    Central    Postaxial (Ulnar)</p>	 <p>koronar penil penoskrotal skrotal perineal</p>		
<p>Neuralrohr- Verschluss- Defekte</p>	<p>Mehrgliedrigkeit (Polydaktylie)</p>	<p>Harnröhren- EntwicklungsSt örung (Hypospadie)</p>	<p>Herz-Miss- bildungen</p>	<p>zu kleiner/ zu grosser Kopf (Mikro- /Makro- cephalie)</p>

**Wie kann das Missbildungs-Risiko minimiert werden ?**

# Folsäure-Gabe: schlimmste Missbildung: Neuralrohr-Verschluss-Defekt:



erfolgt  
zwischen  
**Tag**  
**21 & 26!**  
(3.-4.SSW)  
nach  
Befruchtung

= meist bevor Frau weiss/ sicher ist, dass sie schwanger ist!

## was kann dagegen getan werden ?

- Gabe von **Foläure (0.8 mg/ Tag)** bei **Beginn jeder Epi-  
lepsiebehandlung bei einer Frau im gebärfähigen  
Alter (ab spätestens 16 jährig!)**
- umso eher, da **30-50%** d. Schwangerschaften **ungeplant**

# wieviel Folsäure ist genug?

- Wert der Folsäure unbestritten
- Dosis?? 0.4 / 0.8 / 1.0 / 3.0 / 5.0 mg? - > da nur 5 mg verfügbar: immer 5 mg verordnet – zu viel wird problemlos ausgeschieden.....
- Studie aus Skandinavien 2022: Folsäure-Einnahme > 1 mg -> 2.7-fach erhöhtes Risiko für Kinder von WWE an Tumor (meist Leukämie) zu erkranken
- groteske Diskussion (s. nebenan), weil:
- **1. Studie NICHT sagt, keine Folsäure mehr einzunehmen**
- **2. die Missbildungsrate bei Kindern von Müttern unter 1 mg GLEICH war wie unter 5 mg!**

**es macht KEINEN SINN, 5 mg zu verordnen!**

Table 2. Association Between Maternal Epilepsy, Filled Prescription of High-Dose Folic Acid, and Risk of Childhood Cancer in the Offspring<sup>a</sup>

Maternal epilepsy	High-dose folic acid	Live births	Childhood cancer cases	Incidence rate per 100 000 person-years (95% CI)	Cumulative incidence at 20 y (95% CI) <sup>b</sup>	Crude HR (95% CI)	aHR 1 (95% CI) <sup>c</sup>	aHR 2 (95% CI) <sup>d</sup>	aHR 3 (95% CI) <sup>e</sup>
Yes	Yes	5934	18	42.5 (26.8-67.5)	1.5 (0.5-3.6)	2.4 (1.3-4.5)	2.4 (1.3-4.4)	2.5 (1.1-5.8)	2.7 (1.2-6.3)
	No	21 850	29	18.4 (12.8-26.5)	0.6 (0.3-1.1)	1 [Reference]	1 [Reference]	1 [Reference]	1 [Reference]
No	Yes	46 646	69	20.0 (15.8-25.4)	0.4 (0.3-0.5)	1.1 (0.9-1.4)	1.1 (0.9-1.4)	1.1 (0.9-1.4)	1.1 (0.9-1.4)
	No	3 304 741	4927	18.9 (18.4-19.5)	0.4 (0.4-0.4)	1 [Reference]	1 [Reference]	1 [Reference]	1 [Reference]

Abbreviations: aHR, adjusted hazard ratio; aHR 1, first model with basic adjustment; aHR 2, second model including adjustment for antiepileptic medication prescription fill; aHR 3, fully adjusted model.

<sup>a</sup> Birth year, sex of the child and source country were applied as stratum for all models.

<sup>b</sup> The cumulative incidence at aged 10 years was 0.4 (95% CI, 0.2-0.6) for maternal epilepsy yes and high-dose folic acid yes; 0.2 (95% CI, 0.1-0.3) for maternal epilepsy yes and high-dose folic acid no; 0.2 (95% CI, 0.1-0.3) for

maternal epilepsy no and high-dose folic acid yes; and 0.2 (95% CI, 0.2-0.2) for maternal epilepsy no and high dose folic acid no.

<sup>c</sup> Adjustment for maternal age and educational level.

<sup>d</sup> Including adjustment for antiepileptic medication exposure.

<sup>e</sup> Including adjustment for maternal body mass index, prior births with major congenital anomalies, smoking during pregnancy, and number of hospitalizations.

Received 6 June 2022 | Accepted 9 June 2022  
DOI: 10.1016/j.epileps.2022.109617

COMMENTARY

Epilepsia

Unjustified allegation on cancer risks in children of mothers with epilepsy taking high-dose folic acid during pregnancy—No proof of a causal relationship

Randi von Wrede<sup>1</sup> | Juri-Alexander Witt<sup>1</sup> | Stéphane Auvin<sup>2,3,4</sup> | Anita Devlin<sup>5,6</sup> | Lieven Lagae<sup>7</sup> | Anthony Marson<sup>8,9</sup> | Kimford J. Meador<sup>10</sup> | Terence J. O'Brien<sup>11</sup> | Jun Park<sup>12</sup> | Rainer Surges<sup>1</sup> | Eugen Trinka<sup>13,14,15,16</sup> | Samuel Wiebe<sup>17</sup> | Christoph Helmstaedter<sup>1</sup>

Received 6 July 2022 | Accepted 12 July 2022  
DOI: 10.1016/j.epileps.2022.110077

COMMENTARY

Epilepsia

High-dose folic acid and cancer risk; unjustified concerns by von Wrede and colleagues regarding our paper

Marte-Helene Bjørk<sup>1,2</sup> | Torbjørn Tomson<sup>3</sup> | Julie Werenberg Dreier<sup>4</sup> | Silje Alvestad<sup>5,6</sup> | Nils Erik Gilhus<sup>7,8</sup> | Mika Gissler<sup>9,10</sup> | Jannicke Iglund<sup>11</sup> | Maarit K. Leinonen<sup>12</sup> | Yuelian Sun<sup>13</sup> | Håkon Magne Vegrim<sup>14</sup> | Helga Zoega<sup>15,16</sup> | Jakob Christensen<sup>17,18</sup>

Seizure: European Journal of Epilepsy 111 (2023) 21–22

Contents lists available at ScienceDirect

Seizure: European Journal of Epilepsy

journal homepage: [www.elsevier.com/locate/seizure](http://www.elsevier.com/locate/seizure)

ELSEVIER

Editorial

Big Data – Big Trouble: The two faces of publishing results from big data studies based on cohorts with poor clinical definition

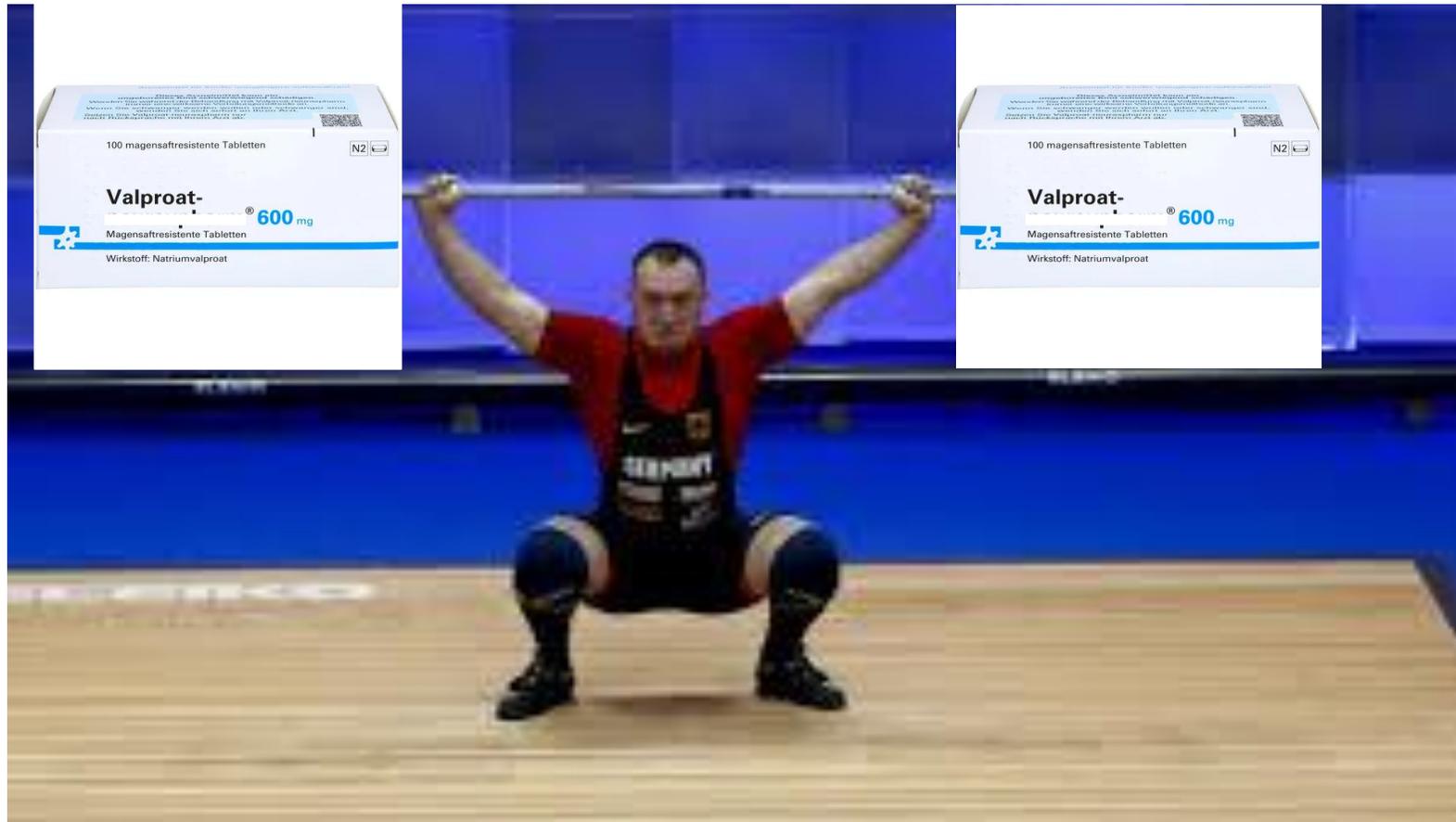
Letter to the editor

**In reply: Why big data carries big potential rather than big trouble**

# ENDSPURT !!



# Valproat bei Männern..... ?



## die PASS-Studie – hopefully passed away

- aufgrund «Valproat-Katastrophe» bei Frauen: EMEA (PRAC\*) gibt Studie bei Männern in Auftrag:
  - Datenquelle: Medikamenten-Register gewisser Skandinavischer Länder (DK, S, N)

### ***Valproate EU consortium***

A post-authorisation safety study (PASS) to evaluate the paternal exposure to valproate and the risk of neurodevelopmental disorders including autism spectrum disorder as well as congenital abnormalities in offspring – a population-based retrospective study

Date: 02 October 2023, Updated Abstract Following Reanalysis of Norway Data Corrigendum to Final Study Report Version 1.1 and Addendum Version 2.0

\*Pharmacovigilance Risk Assessment Committee

**Studie noch  
nicht publiziert !**

Potential risk of neurodevelopmental disorders in children born to men treated with valproate medicines: PRAC recommends precautionary measures

[Share](#)

12 January 2024

EMA's safety committee (PRAC) is recommending precautionary measures for the treatment of male patients with valproate medicines.

[HumanPharmacovigilanceReferrals](#)

Arnaud, Mikael (main author; for IQVIA; Real World Solutions; Global Database Studies) and Richy, Florent (P.I., Global Epidemiology); accessed June 9th, 2024: [https://www.ema.europa.eu/system/files/documents/other/emea-h-n-psr-j-0043-epar\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/system/files/documents/other/emea-h-n-psr-j-0043-epar_en.pdf)



## Reaktionen.....

- EMEA erliess einen **vorsichtigen Katalog von Empfehlungen**<sup>1</sup>:
- FDA liess verlauten, sie würden die **Daten noch genau studieren**
- ebenso die meisten Europäischen Länder
- Deutschland (Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM): rote Hand-Brief<sup>2</sup>:  
**Empfehlungen im «sollten»-Modus; vorsichtig**
- Schweiz: BAG/ SWISSMEDIC: **STELLEN MÄNNER DEN FRAUEN GLEICH!!**<sup>3</sup>
  - **dies allein auf einer bisher nicht peer-reviewten und unpublizierten Studie!!**

<sup>1</sup>PRAC non-interventional imposed PASS final study report assessment report EMA/61704/2024; download: 09. Juni 2024.;

<sup>2</sup>[https://www.akdae.de/fileadmin/user\\_upload/akdae/Arzneimittelsicherheit/RHB/Archiv/2024/20240219-Valproat.pdf](https://www.akdae.de/fileadmin/user_upload/akdae/Arzneimittelsicherheit/RHB/Archiv/2024/20240219-Valproat.pdf); download: 09. Juni 2024.;

<sup>3</sup><https://www.swissmedic.ch/swissmedic/de/home/humanarzneimittel/marktueberwachung/health-professional-communication--hpc-/dhpc-valproat.html>

# DHPC – Valproat (Depakine<sup>®</sup>, Depakine Chrono<sup>®</sup>, Valproate Chrono Sanofi<sup>®</sup>, Valproat Chrono Desitin<sup>®</sup>, Orfiril<sup>®</sup> long, Orfiril<sup>®</sup>, Valproat Sandoz<sup>®</sup>, Convulex<sup>®</sup>)

Potenzielles Risiko für Kinder von mit Valproat behandelten Vätern – Neue Informationen zum potenziellen Risiko für neurologische Entwicklungsstörungen bei Kindern von mit Valproat behandelten Vätern im Vergleich zu Kindern von Vätern, die mit Lamotrigin oder Levetiracetam behandelt wurden

23.08.2023

## Zusammenfassung

- Daten aus 2 Ländern einer retrospektiven Beobachtungsstudie zu elektronischen Patientenakten aus drei nordeuropäischen Ländern könnten darauf hindeuten, dass bei Kindern (von 0 bis 11 Jahren) von Männern, die in den drei Monaten vor und/oder zum Zeitpunkt der Zeugung mit Valproat behandelt wurden, im Vergleich zu Kindern von Männern, die mit Lamotrigin oder Levetiracetam behandelt wurden, eine Tendenz zu einem erhöhten Risiko für neurologische Entwicklungsstörungen besteht. Die Daten des dritten Landes werden derzeit ausgewertet.
- Weitere Untersuchungen zu diesem potenziellen Risiko sind notwendig.
- Als Vorsichtsmassnahme sollte der verordnende Arzt männliche Patienten über dieses potenziell erhöhte Risiko für NDD aufklären und gemeinsam mit den Patienten mögliche alternative Therapieoptionen besprechen. Die Notwendigkeit einer wirksamen Verhütungsmethode während der Behandlung sowie bis zu drei Monaten nach Behandlung sollte ebenfalls mit den männlichen Patienten im zeugungsfähigen Alter erörtert werden.
- Die Abschnitte «Warnhinweise und Vorsichtsmassnahmen» und «Schwangerschaft, Stillzeit» der Fachinformation und der zugehörige Abschnitt der Packungsbeilage werden entsprechend geändert.
- Einfügen eines «Boxed Warning» für zeugungsfähige Männer in der Fachinformation und Patienteninformation.

# Stellungnahme der Schweizerischen Epilepsie-Liga (SEL):

## Valproat für Männer: Stellungnahme der Epilepsie-Liga



Foto: Pixabay

Die Schweizerische Epilepsie-Liga rät von vorschnellen Therapieumstellungen ab. Hintergrund sind mögliche Risiken auch für Kinder von Vätern, die mit Valproat behandelt wurden.

September 2023 – In einer Sicherheitsinformation vom 24. August 2023 verweist Swissmedic auf das potenzielle Risiko neurologischer Entwicklungsstörungen bei Kindern von mit Valproat behandelten Vätern, im Vergleich zu Kindern von Vätern, die mit Lamotrigin oder Levetiracetam behandelt wurden.

Diese Information beruht lediglich auf ersten Daten einer retrospektiven Auswertung, die bislang noch nicht abgeschlossen und publiziert ist. Die Ursache, Häufigkeit oder Schwere dieser Entwicklungsstörungen bleibt daher zum aktuellen Zeitpunkt offen.

Die Schweizerische Epilepsie-Liga empfiehlt, männliche Patienten auf dieses eventuelle Risiko hinzuweisen, bei guter Einstellung der Epilepsie mit Valproat aber derzeit keine Therapieumstellung in die Wege zu leiten. Ein aktives Kontaktieren aller Patienten, die Valproat einnehmen, ist nach der aktuellen Datenlage aus unserer Sicht derzeit nicht erforderlich.

Bei Neueinstellungen soll weiterhin sorgfältig anhand von Wirksamkeit und Nebenwirkungen abgewogen werden, welches Medikament als Mittel der ersten Wahl gegeben wird.

Wir verweisen zusätzlich auf die Stellungnahme der European Medicines Agency (EMA), welche auf mögliche Mängel der aktuell laufenden Studie hinweist: <https://www.ema.europa.eu/en/news/ema-review-data-paternal-exposure-valproate>

<https://www.epi.ch/valproat-fuer-maenner-stellungnahme-der-epilepsie-liga/>;  
download: 9. Juni 2024

## Reaktionen.....

- EMEA erliess einen **vorsichtigen Katalog von Empfehlungen**<sup>1</sup>:
- FDA liess verlauten, sie würden die **Daten noch genau studieren**
- ebenso die meisten Europäischen Länder
- Deutschland (Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM): rote Hand-Brief<sup>2</sup>:  
**Empfehlungen im «sollten»-Modus; vorsichtig**
- Schweiz: BAG/ SWISSMEDIC: **STELLEN PRAKTISCH MÄNNER DEN FRAUEN GLEICH!!**
  - **dies allein auf einer bisher nicht peer-reviewten und unpublizierten Studie !**
- Grossbritannien: **VALPROAT DARF NUR NOCH VERORDNET WERDEN WENN ZWEI UNABHÄNGIGE GUTACHTER DIES BEFÜRWORTEN!**

- grosse Heterogenität unter den 3 Ländern
- Raucher-Status der Männer erscheint nicht in der Studie (nicht auffindbar)
- Pathophysiologie völlig unklar – kann nur über einen epigenetischen Effekt erfolgen
  - Effekt viel kleiner als bei einer mütterlichen Exposition
  - **UND:**

<sup>1</sup>PRAC non-interventional imposed PASS final study report assessment report EMA/61704/2024; download: 09. Juni 2024.;

<sup>2</sup>[https://www.akdae.de/fileadmin/user\\_upload/akdae/Arzneimittelsicherheit/RHB/Archiv/2024/20240219-Valproat.pdf](https://www.akdae.de/fileadmin/user_upload/akdae/Arzneimittelsicherheit/RHB/Archiv/2024/20240219-Valproat.pdf); download: 09. Juni 2024.;

<sup>3</sup><https://www.swissmedic.ch/swissmedic/de/home/humanarzneimittel/marktueberwachung/health-professional-communication--hpc-/dhpc-valproat.html>

soeben erschienen..... :

JAMA  
Network | **Open**<sup>™</sup>



Original Investigation | Neurology

## Valproate Use During Spermatogenesis and Risk to Offspring

Jakob Christensen, DrMedSci; Betina B. Trabjerg, MSc; Julie Werenberg Dreier, PhD

**Meaning** This study suggests that paternal prescription of valproate during spermatogenesis **was not associated** with risk of major congenital malformations and neurodevelopmental disorders, including autism spectrum disorder, among offspring.

### Key Points

**Question** Is paternal use of valproate during spermatogenesis associated with risk of congenital malformations and neurodevelopmental disorders among offspring?

**Findings** In this nationwide cohort study in Denmark comprising 1 235 353 children, including 1336 children born to fathers who filled prescriptions for valproate during spermatogenesis, no association was found between paternal valproate use and risk of major congenital malformations or neurodevelopmental disorders, including autism spectrum disorder.

Christensen et al. JAMA Netw Open 2024; Jun 3;7(6):e2414709.

doi: 10.1001/jamanetworkopen.2024.14709.

# zukünftige Medikamente

# zukünftige Anfallssuppressiva:

- **Ganaxolon** (Neurosteroid, aktiviert tonische, extrasynaptische  $\delta$ -Untereinheiten des GABA-A-R.: **bereits zugelassen** durch die FDA: Xtalmy®: orphan drug-Status für CDKL5-assoziierte Epilepsie
  - **Soticlestat** (Inhibitor der cerebralen Cholesterol-24-hydroxylase): **Phase-IIa-Studie**
    - **STK-001** (Antisense-Oligonucleotid): **Phase-IIa-Studie**
- **BHV-7000 & XEN1101** (hochselektive Öffner des spannungsabhängigen Kalium-Kanals ( $K_{v7}$ )): **Phase-IIb/III-Studie**
- **2-deoxy-Glucose** (blockiert Glycolyse durch Hemmung der Glucose-6-Phosphat-Isomerase): **Phase-IIa-Studie**
- **Beprodone** (Modulator der Melatonin-Rezeptor-3-Ribosyl-Dihydro-Nicotinamide Dehydrogenase (NQO-2)): **Phase-IIb-Studie**
  - **Nalutozan** (hochaffiner 5HT1A-Agonist): **Phase-IIa/b-Studie**
- **OV329** (hochpotenter GABA-Transferase-Inhibitor (ähnlich wie Vigabatrin)): **Phase-I-Studie**
- (Octan- und) **Decansäure** (mitochondrialer Aktivator via den nukleären Factor PPAR $\gamma$ ): **Phase-IIa**

# Zusammenfassung

## Zusammenfassung: Stellenwert der neueren Anfallssuppressiva - I

### ■ **Perampanel:**

- **add-on b. primär generalisierten Epilepsien**
- add-on Therapie bei fokalen Epilepsien, v.a.
- add-on bei Pat. mit hirneigenen Tumoren
- add-on bei Pat, mit schlechter Therapie-Adhärenz
- add-on bei Pat. mit Ein-/Durchschlafstörungen
- Stürze b. Unverricht-Lundborg-Syndrom
- Vorsicht bei Pat. mit psychiatrischen Erkrankungen
- unbedingt Pat. über richtige Anwendung instruieren!

## Zusammenfassung: Stellenwert der neueren Anfallssuppressiva - II

### ■ **Brivaracetam:**

- add-on Therapie bei fokalen Epilepsien, v.a.
  - wo schnell eine gute Wirkung erzeugt werden soll
  - Pat., die immer unter starken NW leiden
  - Pat., die gut auf Levetiracetam ansprechen, aber psychiatrisch auffällig wurden
  - Pat. die von anderen Medis sehr müde wurden
  - Pat. im Status epilepticus mit Thrombozytopenie unter Levetiracetam, sonst dort sehr zurückhaltend
- Vorsicht bei Pat. mit psychiatrischen Erkrankungen

## Zusammenfassung: Stellenwert der neueren Anfallssuppressiva - III

### ■ **Eslicarbazepin:**

- Therapie bei fokalen Epilepsien, v.a. fokale und Temporallappen-Epilepsien
- Ersatz von Carbamazepin (frontale/ nächtliche Epilepsien!)
- ev. auch Oxcarbazepin, wo es nicht gut vertragen wird
- Pat. mit schlechter Therapie-Adhärenz
- eher nicht bei oder nur mit grosser Vorsicht bei Pat. > 50 Jahren und/ oder Diuretika: HYPONATRIÄMIE

## Zusammenfassung: Stellenwert der neueren Anfallssuppressiva - IV

### ■ **Cannabidiol:**

- add-on Therapie bei indizierten Syndromen:
  - Dravet-Syndrom
  - Lennox-Gastaut-Syndrom
  - tuberöse Sklerose-assoziiierter Epilepsie .
- bei allen anderen Epilepsien: warten auf die  
entsprechenden Studien
- Vorsicht bei Pat. mit psychiatrischen Auffälligkeiten
- Dosis-Reduktion von Urbanyl®

## Zusammenfassung: Stellenwert der neueren Anfallssuppressiva - V

### ■ **Cenobamat:**

- add-on Therapie absolut therapierefraktären fokalen Epilepsien bei indizierten Syndromen
- Aufpassen auf Interaktionen und DRESS
- oftmals Dosisreduktion noch notwendig nach Monaten
- Dosis-Reduktion von Urbanyl®
- Dosis-Steigerung bei Lamotrigin
- möglicherweise wirksamer als alle anderen heutzutage verfügbaren Antiepileptika

# Zusammenfassung: Stellenwert der neueren Anfallssuppressiva - VI

## ■ Spezialfall: Clobazam (Urbanyl®)

- da Benzodiazepin: früher «nur» als «Feuerwehr» bei Anfalls-Clustern oder zur Kurzzeit-Prophylaxe verwendet (3-14 T.)
- da «atypisches» (1,5- und nicht wie alle anderen Benzo-diazepine 1,4- substituiertes BZD): weniger bis praktisch keine Abhängigkeit und geringere Sedation auslösend
- neuere Studien zeigen besondere Wirksamkeit bei schweren Epilepsie-Syndromen (Lennox-Gastaut-, Dravet-, etc.)
- Wirkung vor allem wenn hochdosiert! 20-80 mg/ Tag Problem: Schachtel enthält nur 30 Stück & Hersteller nicht willig, grössere Packungen herzustellen....

neue Anfallssuppressiva mit engem, Syndrom-spezifischem Indikationsgebiet („orphan drugs“) – I

- **Rufinamid (Inovelon®):** nur für das **Lennox-Gastaut-Syndrom** zugelassen (vermindert v.a. die gefürchteten Sturzanfälle)
- **Stiripentol (Diacomit®):** nur für das **Dravet-Syndrom** (schwere frühkindliche myoklonische Epilepsie) zugelassen<sup>1</sup>
- **Everolimus (Votubia®):** nur für die **tuberöse Sklerose-assoziierte Epilepsie** zugelassen:
  - behandelt kausal übermäßige Tumor-Bildung/- Tumor-Proliferation durch Hemmung des mTOR-Komplexes
  - wirkt aber auch signifikant antiepileptisch<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Chiron et al. Lancet 2000; 356: 1638-42.; <sup>2</sup>French et al. Lancet 2016; 388: 2153-63.

**...es gibt  
noch  
viel  
zu tun.....**



.....packen wir's an !



**vielen Dank für Ihre  
Aufmerksamkeit !**

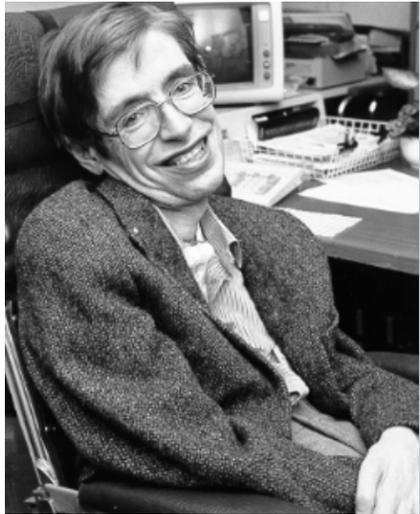
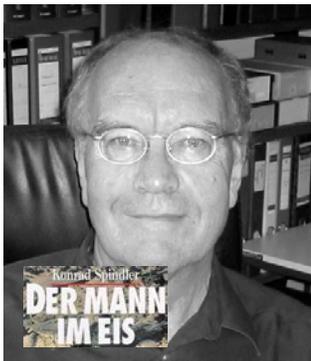
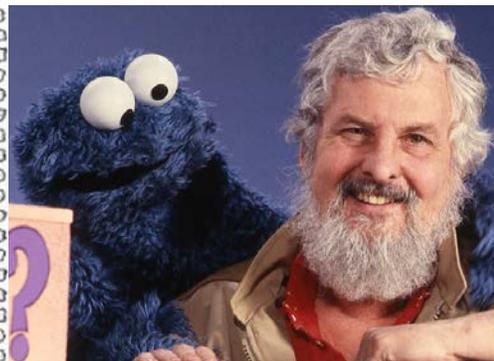
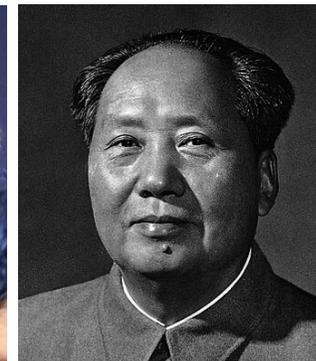
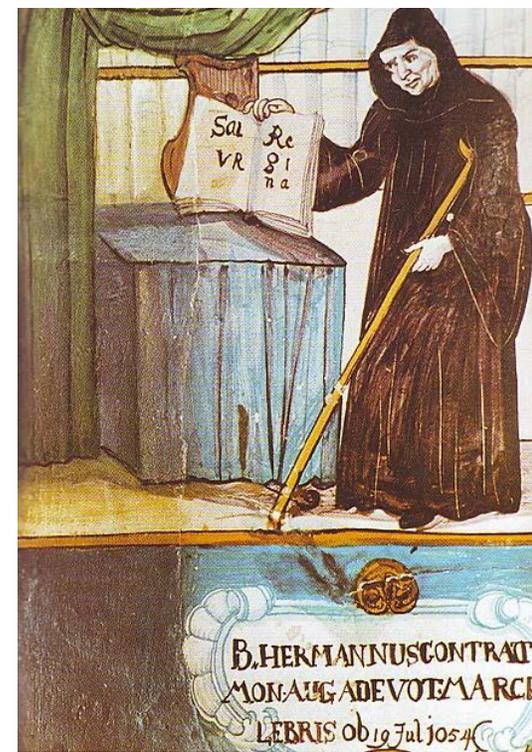


**Stephan.Rueegg@usb.ch**

# Amyotrophe Lateralsklerose

Prof. Dr. Regina Schlaeger  
[regina.schlaeger@usb.ch](mailto:regina.schlaeger@usb.ch)

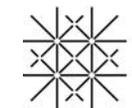
Symposium der Pharmazeutischen Gesellschaft Basel  
12.6.2024, Basel



# AMYOTROPHE LATERALSCLEROSE

**Neurodegenerative Erkrankung v. a. des motorischen Systems, d. h. des ersten und zweiten Motoneurons**

- Lebenszeitrisiko: Frauen 1:400, Männer: 1:350 (Kaukasier)
- Erkrankungsgipfel um das 60. Lebensjahr
  
- Sporadische ALS 85-90%, Familiäre ALS 10-15%
- Neuerkrankungen pro Jahr 2-4/100000, in CH: ca. 150/Jahr
- Krankenstand: 5-9/100000
  - 168'000 global
  - 20'000 in den USA
  - 28'000 in Europa
  - 500-600 in der Schweiz
  
- Prognose: medianes Überleben 3-5 Jahre, 10% überleben >10 Jahre



# AMYOTROPHE LATERALSCLEROSE

## Leitsymptome:

Motorische Defizite mit  
asymmetrischem fokalen Beginn



## Spinale Verlaufsform

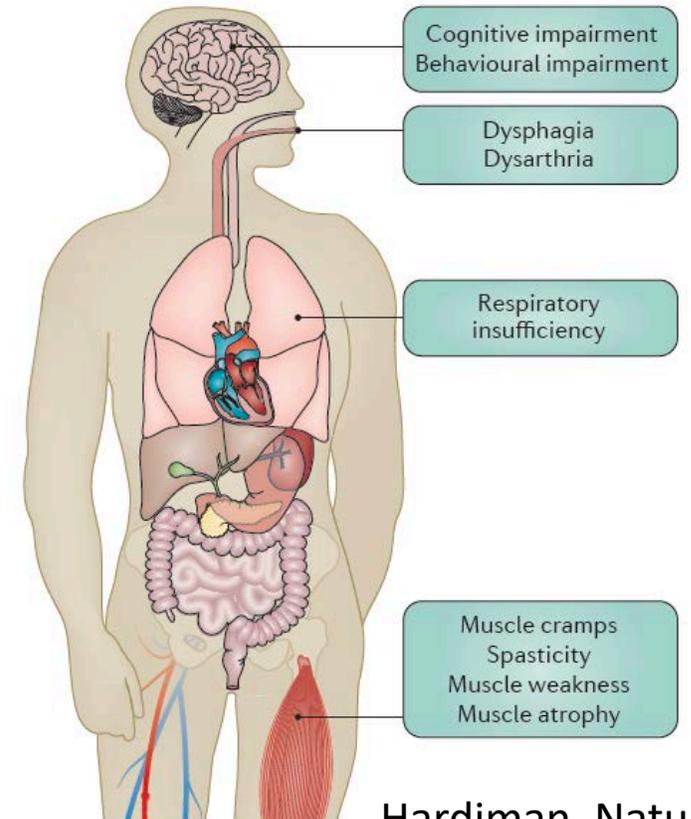
- Fussheberparese
- Splithand

## Bulbare Verlaufsform (20-25%):

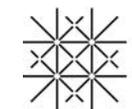
- Schluckstörung, Sprechstörung

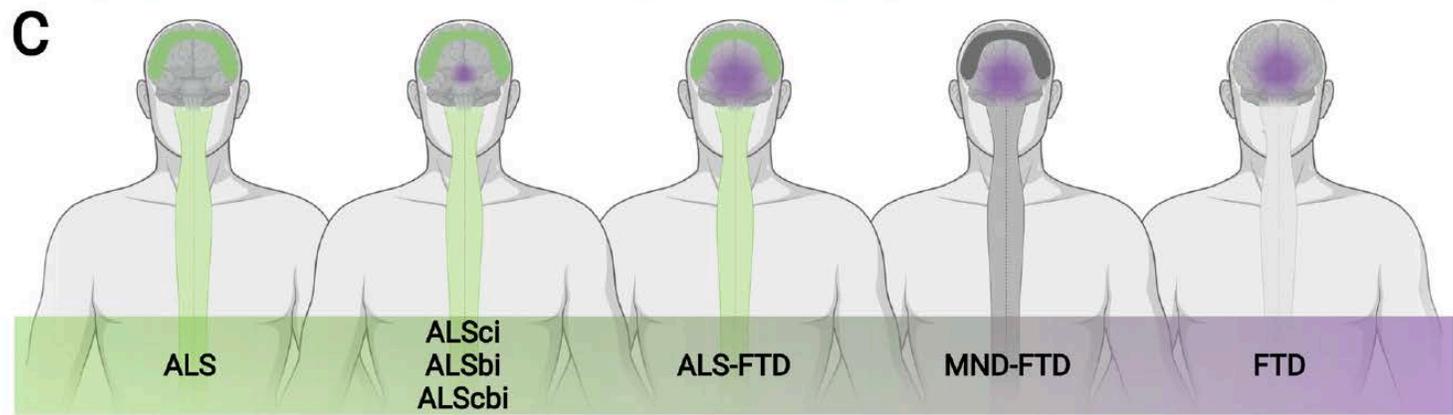
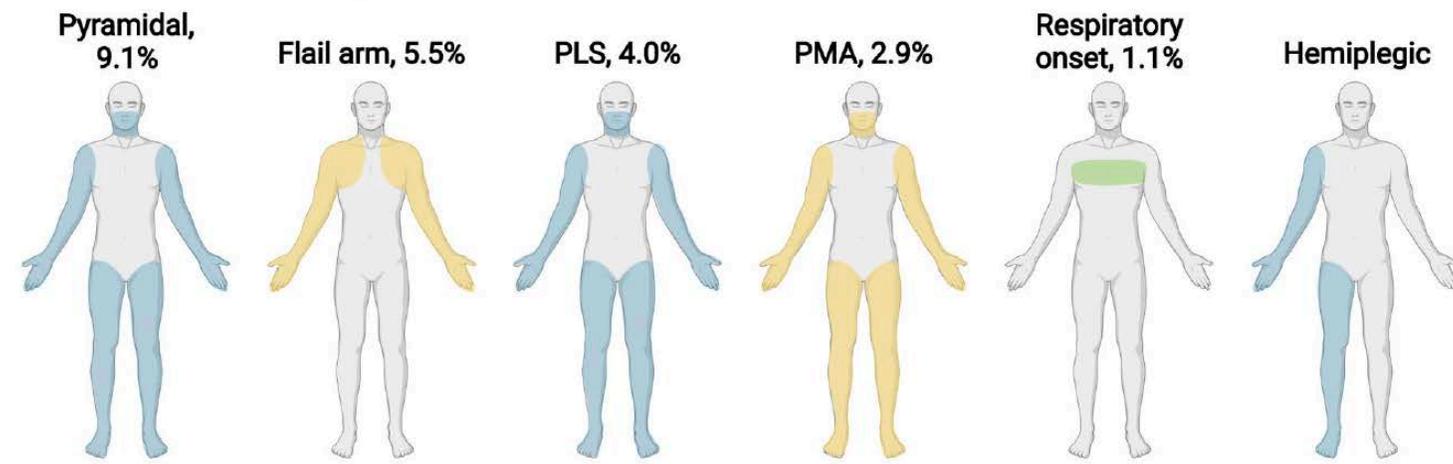
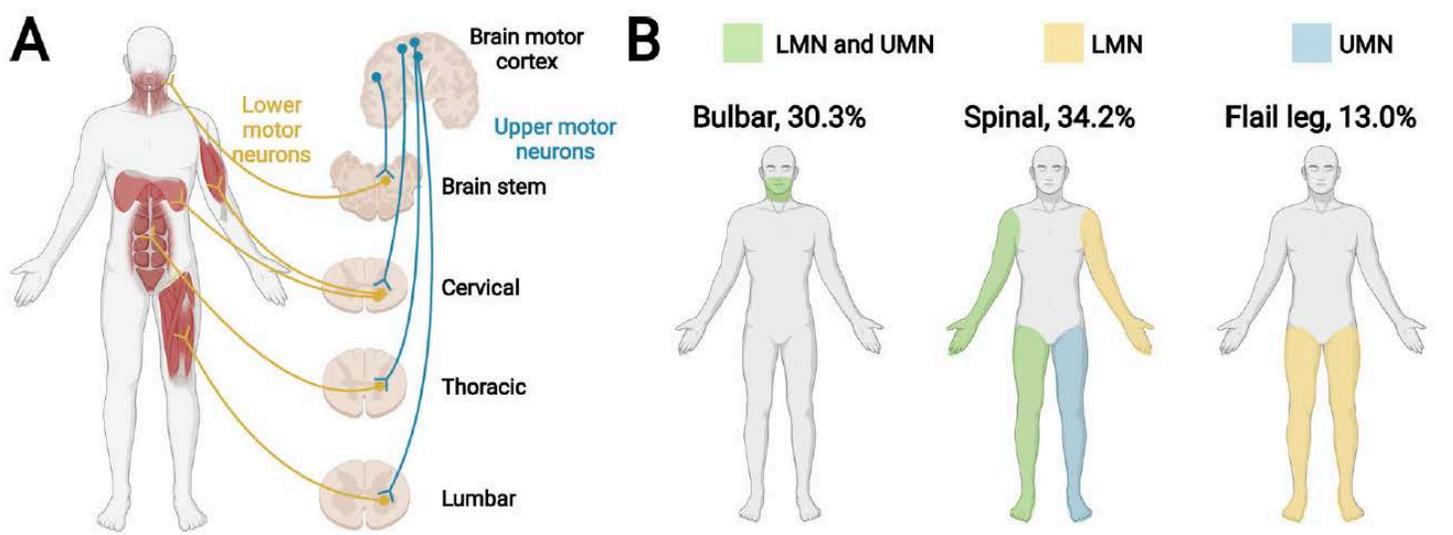
## Nicht-motorische Symptome:

- Störungen der Kognition und des Verhaltens

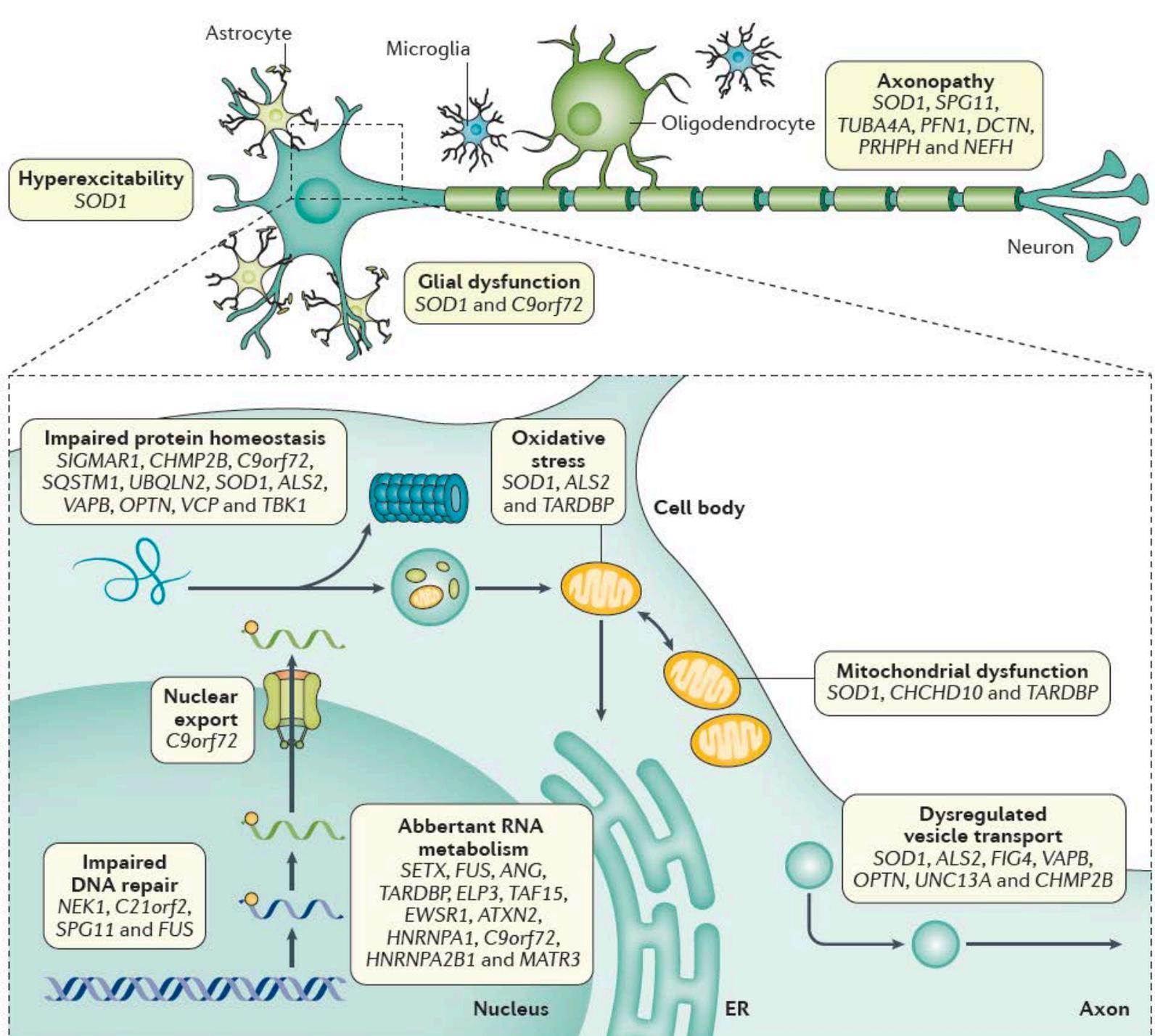


Hardiman, Nature Rev.

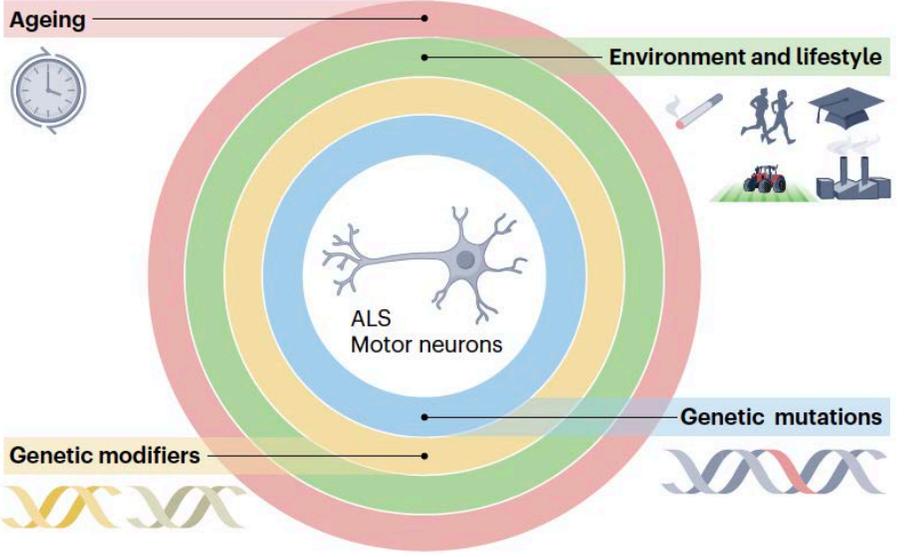




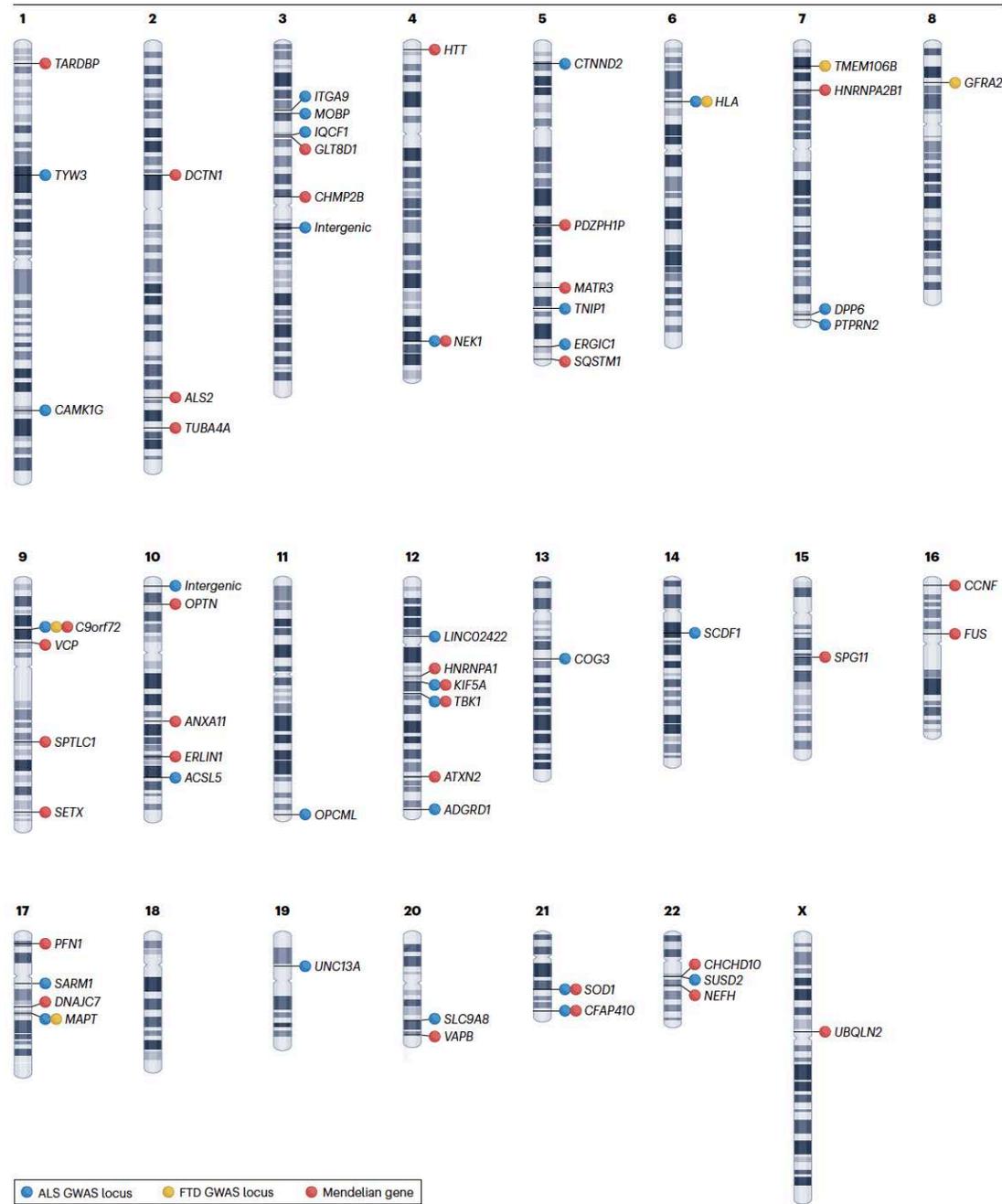
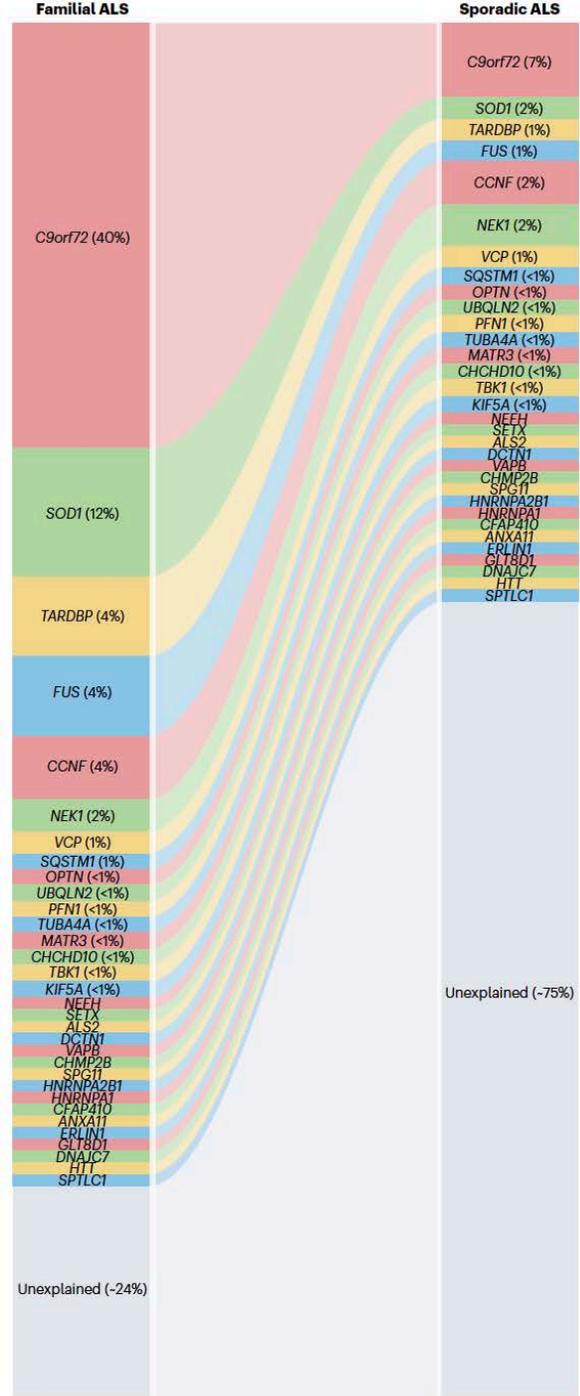
# Phänotypische Variabilität, ALS-FTD Spektrum



# Pathophysiologie



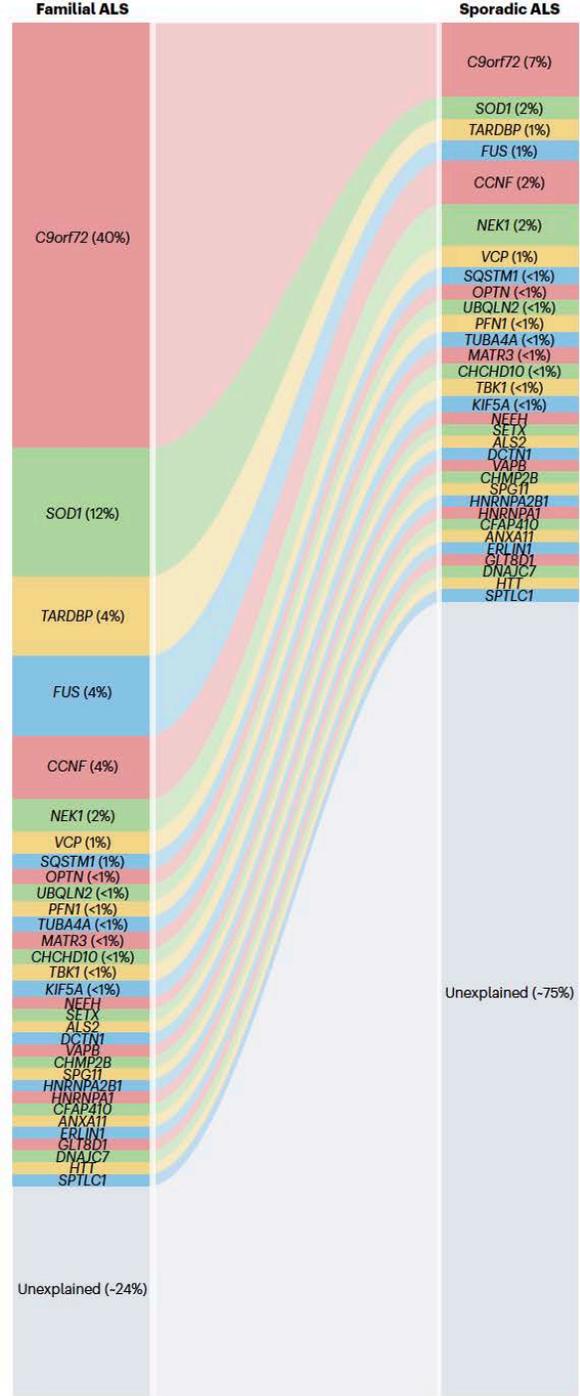
Hardiman et al., Nature PRIMERS,  
Akcimen, et al., Nature Rev. Gen. 2023



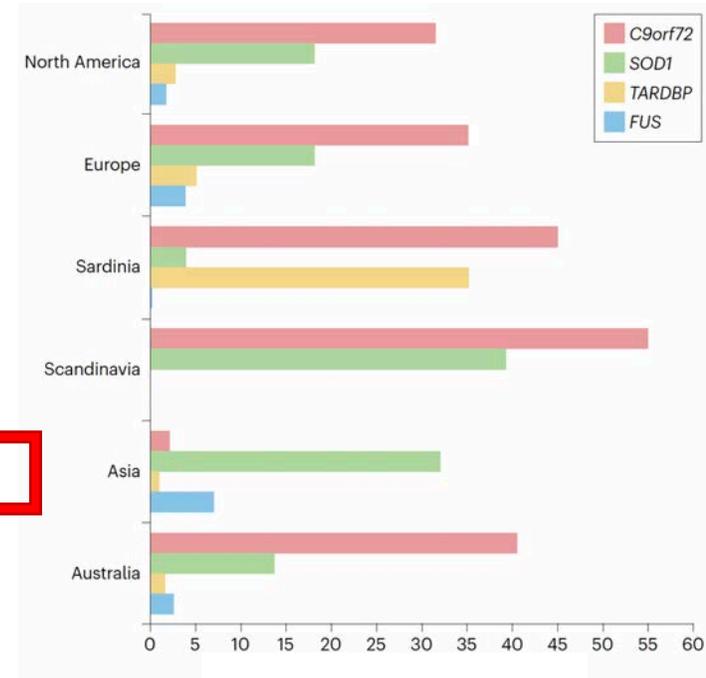
# Genetik

Sporadische ALS 85-90%,  
Familiäre ALS 10-15%

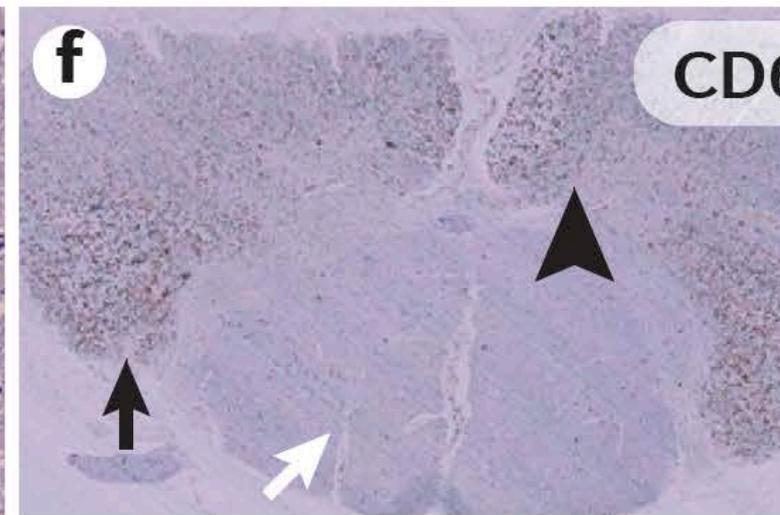
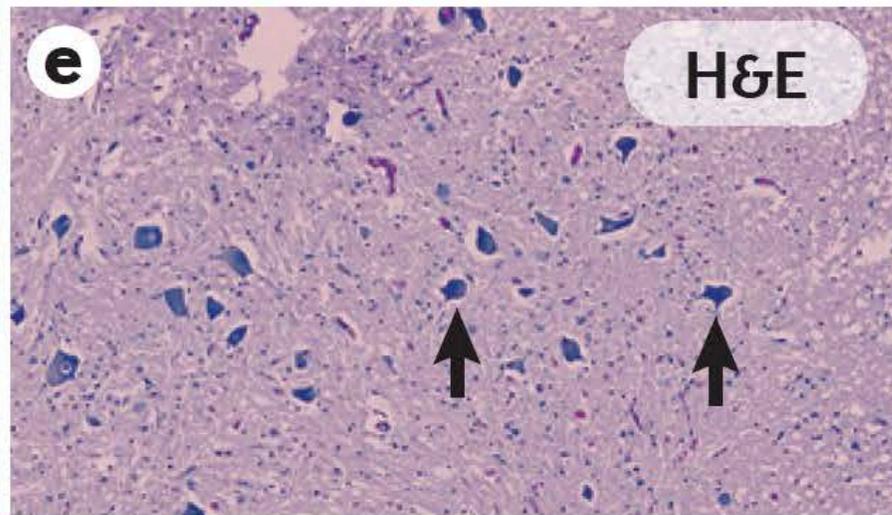
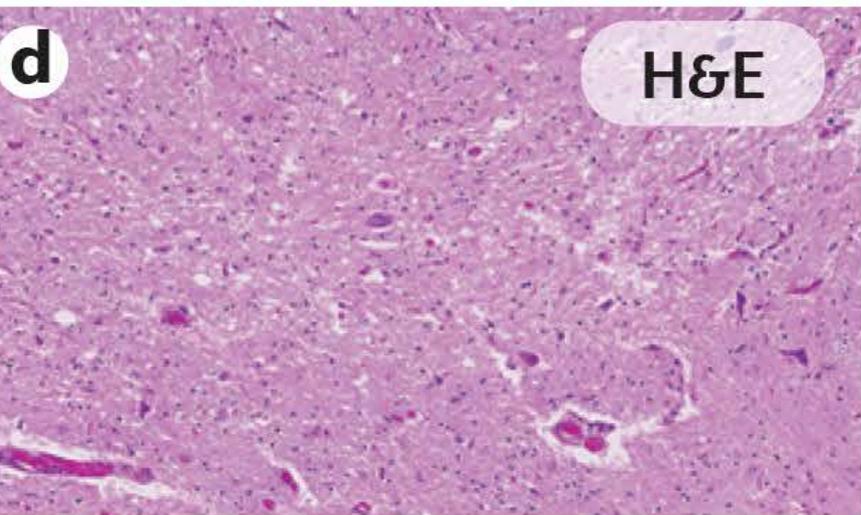
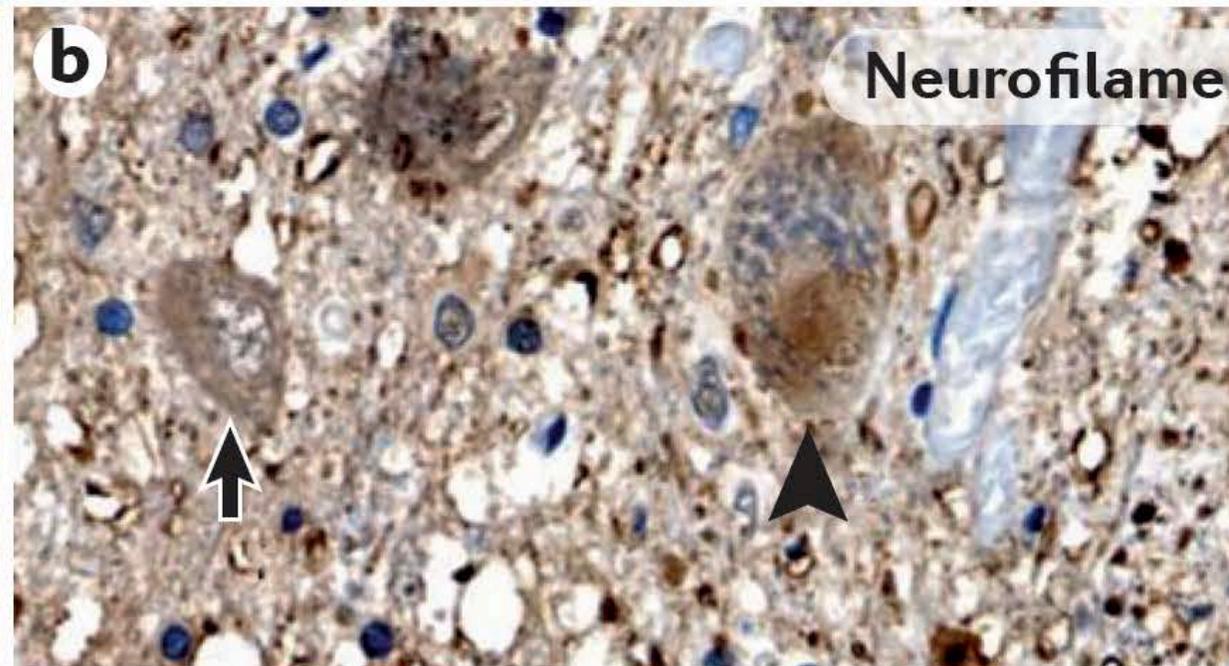
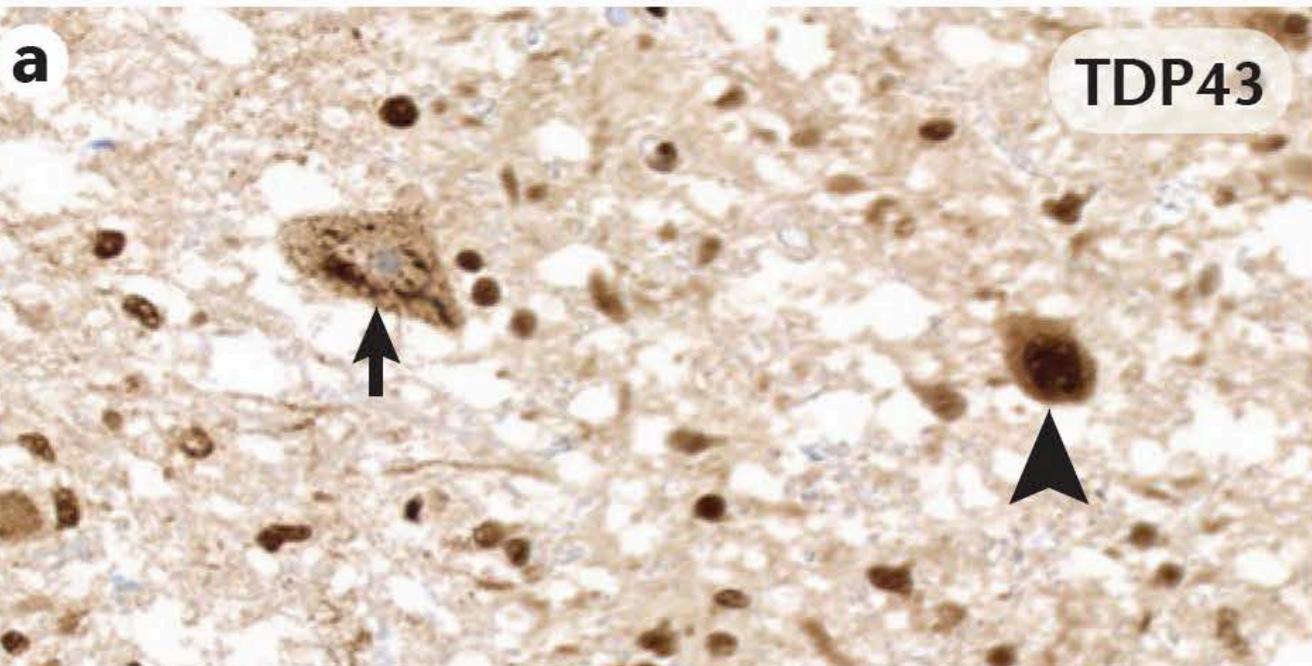
Akcimen, et al., 2023



# Genetik



Mutation frequency  
In cases with familial ALS



# Diagnosestellung:

## Klinische Diagnose:

**Zeichen des 1. und 2. Motoneurons in 3-4 Körperregionen:** bulbär, cervikal, thorakal, lumbal  
klassischerweise anhand der *revidierten El Escorial Kriterien* (Brooks et al., 2000)

- EMG/ENG: Nachweis eines akuten Denervationsprozess mit segmentalem Verteilungsmuster
- Motorische Evozierte Potentiale (MEP): Nachweis einer Beeinträchtigung des 1. Motoneurons
- Neurofilament Leichtketten in Liquor und Serum stark erhöht

## Ausschluss von Differentialdiagnosen:

- MRI Schädel/Rückenmark
- Liquor: Ausschluss entzündlicher Prozesse
- ggf. Muskelbiopsie: Ausschluss Einschlusskoerperchenmyositis



Opinion Paper

# A proposal for new diagnostic criteria for ALS

Jeremy M. Shefner <sup>a</sup>,  , Ammar Al-Chalabi <sup>b</sup>, Mark R. Baker <sup>c</sup>, Li-Ying Cui <sup>d</sup>,  
Mamede de Carvalho <sup>e</sup>, Andrew Eisen <sup>f</sup>, Julian Grosskreutz <sup>g</sup>, Orla Hardiman <sup>h</sup>, Robert Henderson <sup>i</sup>  
, Jose Manuel Matamala <sup>j</sup>, Hiroshi Mitsumoto <sup>k</sup>, Walter Paulus <sup>l</sup>, Neil Simon <sup>m</sup>, Michael Swash <sup>n</sup>,  
Kevin Talbot <sup>o</sup>, Martin R. Turner <sup>o</sup>, Yoshikazu Ugawa <sup>p</sup>, Leonard H. van den Berg <sup>q</sup>,  
Renato Verdugo <sup>r</sup>, Steven Vucic <sup>s</sup>...Matthew C. Kiernan <sup>v</sup>

---

## Table 1. Criteria for diagnosis of ALS.

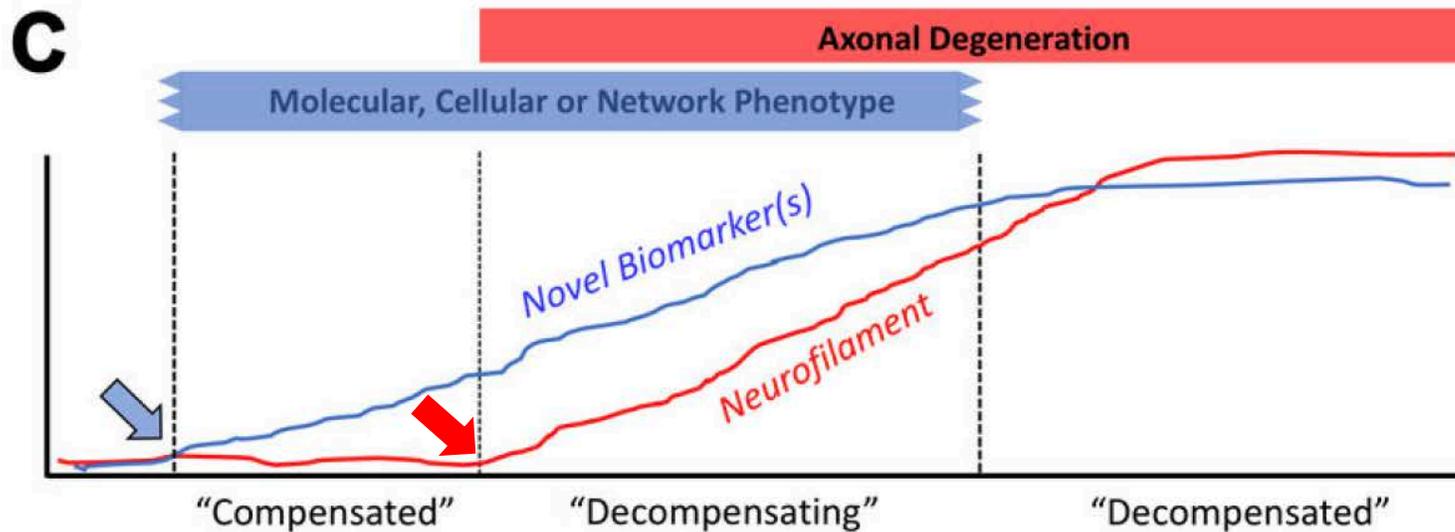
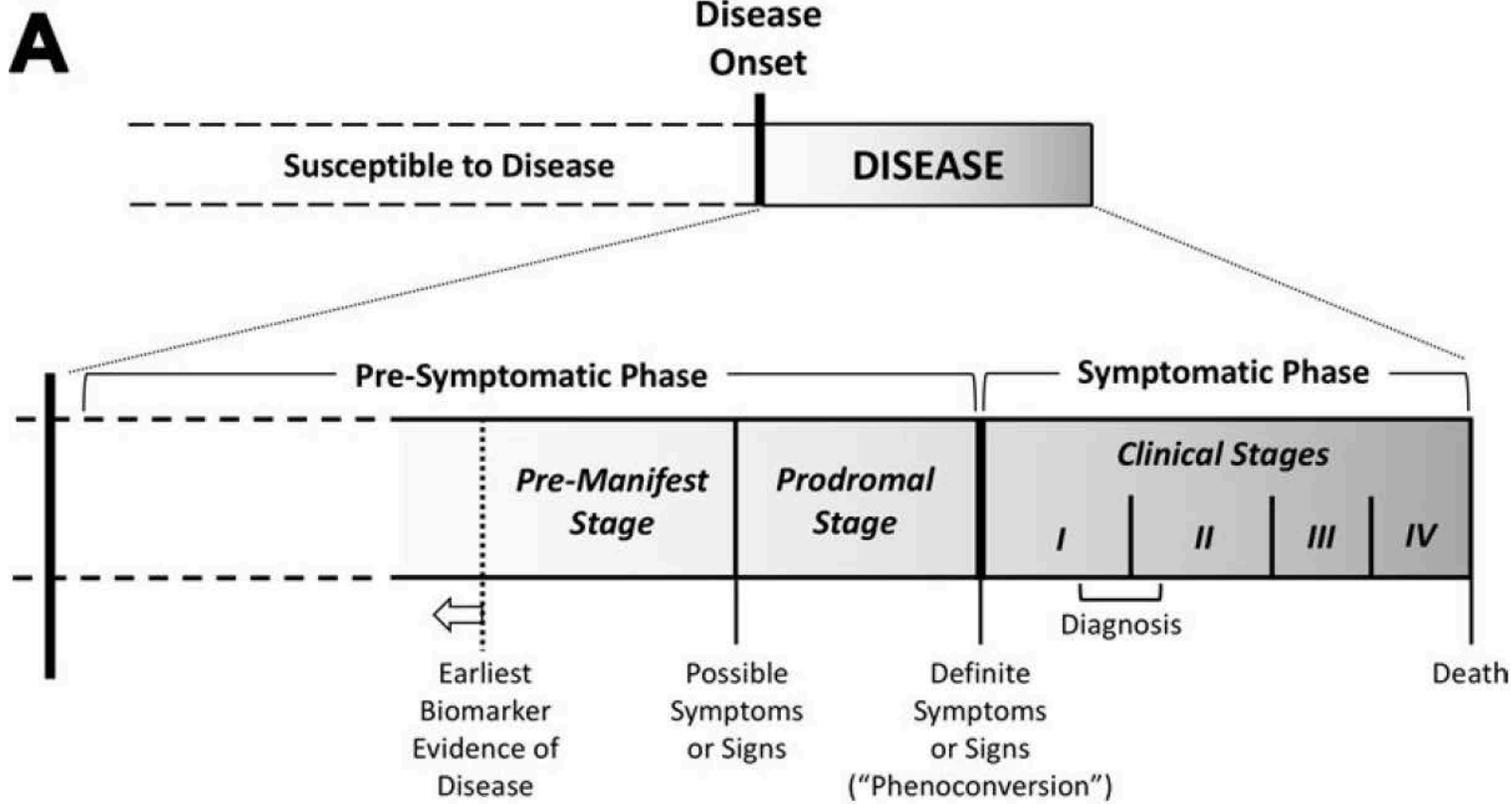
---

1. Progressive motor impairment documented by history or repeated clinical assessment, preceded by normal motor function, and
2. Presence of upper<sup>1</sup> and lower<sup>2</sup> motor neuron dysfunction in at least 1 body region<sup>3</sup>, (with upper and lower motor neuron dysfunction noted in the same body region if only one body region is involved) or lower motor neuron dysfunction in at least 2 body regions, and
3. Investigations<sup>4</sup> excluding other disease processes

**Diagnosestellung:  
Gold Coast Kriterien, 2020**

-beschleunigte Diagnose

# Erkrankungsphasen/ Stadien



modified from Benatar et al., 2020

RESEARCH ARTICLE

# Evidence-based consensus guidelines for ALS genetic testing and counseling

Jennifer Roggenbuck<sup>1,2</sup> , Breda H. F. Eubank<sup>3</sup>, Joshua Wright<sup>2</sup>, Matthew B. Harms<sup>4</sup>, Stephen J. Kolb<sup>2,5</sup> & the ALS Genetic Testing and Counseling Guidelines Expert Panel<sup>#</sup>

**All persons with ALS should be offered genetic testing with an ALS gene panel that includes at minimum:**

- *C9ORF72*
- *SOD1*
- *FUS*
- *TARDBP*
- Any gene for which the FDA approves a targeted therapy
- Genes rated as “strong” or “definitively” associated with ALS by ClinGen<sup>1</sup>

# ALS Forschung: Visualisierung der Lateralsklerose *in vivo*



Charcot 1825-1893  
Quelle: Wikipedia

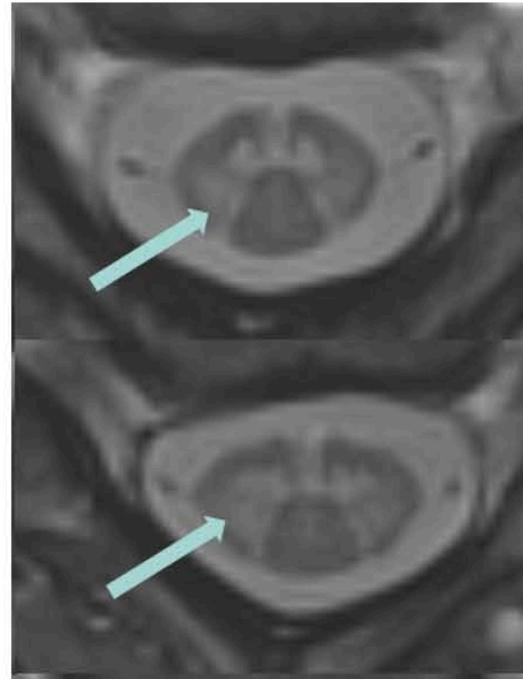


Core pathological pictures, Kultschitzky Färbung  
2017 Japanese Society of Pathology

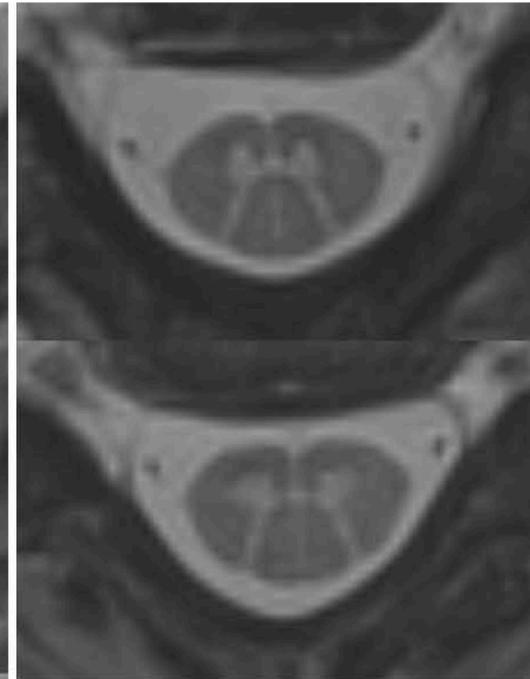
<https://dkf.unibas.ch/de/forschungsgruppen/forschungsschwerpunkte/neurologie/forschungsgruppe-schlaeger-r/>

## The Spinal Cord Lateral Tract Sign as an rAMIRA-based MRI sign for Upper Motor Neuron Involvement in Amyotrophic Lateral Sclerosis in a Clinical Setting

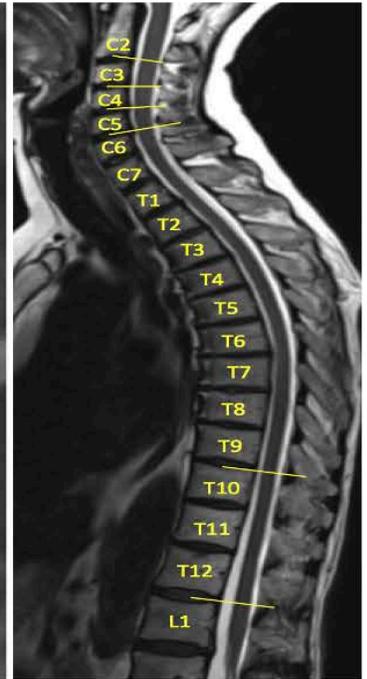
Wendebourg MJ<sup>1,2</sup>, Sander L<sup>1,2</sup>, Kesenheimer E<sup>1,2</sup>, Weigel M<sup>3,4</sup>, Haas T<sup>3</sup>, Weidensteiner C<sup>3,4</sup>, Neuwirth C<sup>5</sup>, Braun N<sup>5</sup>, Weber M<sup>5</sup>, Jahn K<sup>6</sup>, Granziera C<sup>1,2</sup>, Schweikert K<sup>1</sup>, Sinnreich M<sup>1</sup>, Bieri O<sup>3,4</sup>, and Schlaeger<sup>1,2</sup>



ALS Patient



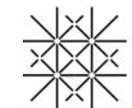
Gesunde Kontrollperson



Wendebourg, 2023

# Was würden Sie einem Patienten mit ALS in der Schweiz verordnen?

- A. Riluzol
- B. Edaravone
- C. Riluzol und Edaravone
- D. TURSO/PB
- E. Tofersen
- F. Riluzol, Edaravone und TURSO/PB



**Riluzol:** Basismedikament seit Mitte der 90er Jahre

**Wirkmechanismus:** nicht genau bekannt, wirkt anti-glutamaterg,

- Effekt auf neuronales Überleben durch erhöhten Glutamat Reuptake, glutamaterge Rezeptor-Inhibition, Blockade spannungsabhaengige Na-Kanaele: reduziert Excitotoxizitaet (Hypothese der Glutamat-Toxizitaet)

- Effekt auf Neuroplastizitaet: Stimulation von BDNF,

reduziert die ALS-Progression, verlaengertes Ueberleben

**Dosierung:** 2x50mg/d

**Kontraindikationen:** Leberfunktionsstoerungen

**Applikationsformen:**

- Tbl.
- Suspension (PEG geeignet)
- neu auch als Schmelzfilm

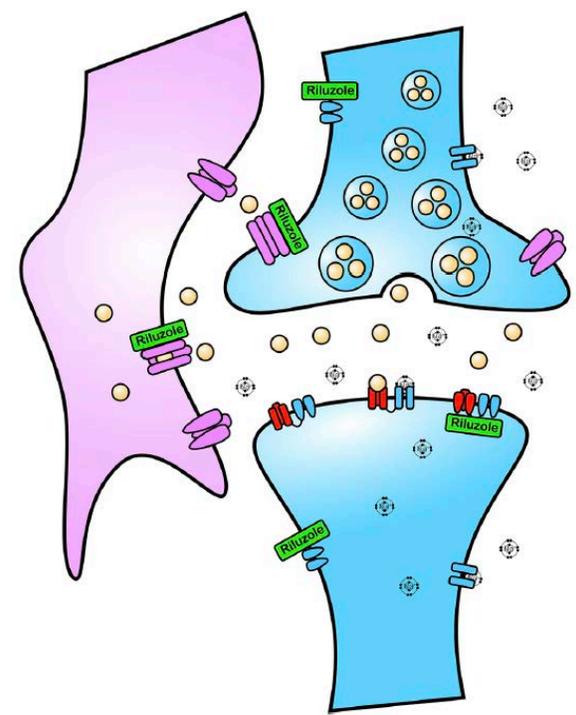
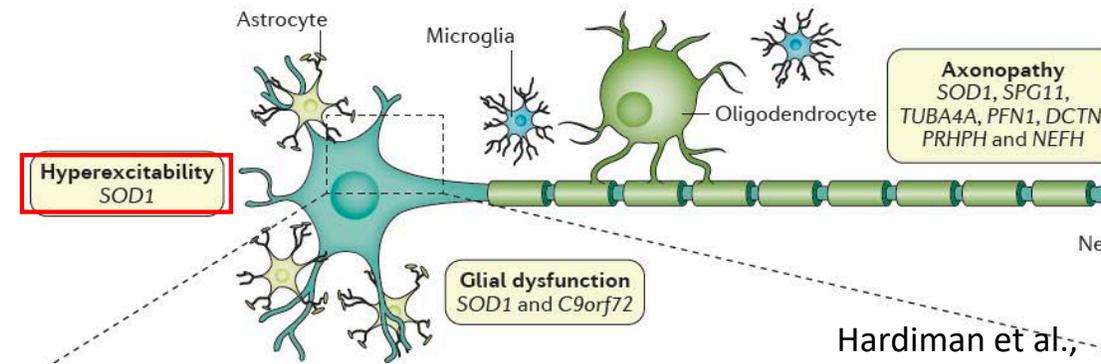


Fig. 2 Proposed mechanisms of action for riluzole. Anti-glutamatergic effects riluzole may exhibit at the synaptic junction includes activation of astrocytic excitatory amino acid transporter 2 glutamate reuptake channels (EAAT2), non-competitive N-methyl-D-aspartate receptor inhibitor (NMDA), and inhibition of voltage-gated sodium channels. Presynaptic and postsynaptic neuron (blue) with neurotransmitters crossing the synapse (yellow) and astrocyte (purple). NMDA receptors (red), sodium channels (blue), EAAT2 channels (purple). Figure created with Adobe Illustrator

Johnson, 2022



Hardiman et al.,



University of Basel



Universitätsspital Basel

# The New England Journal of Medicine

©Copyright, 1994, by the Massachusetts Medical Society

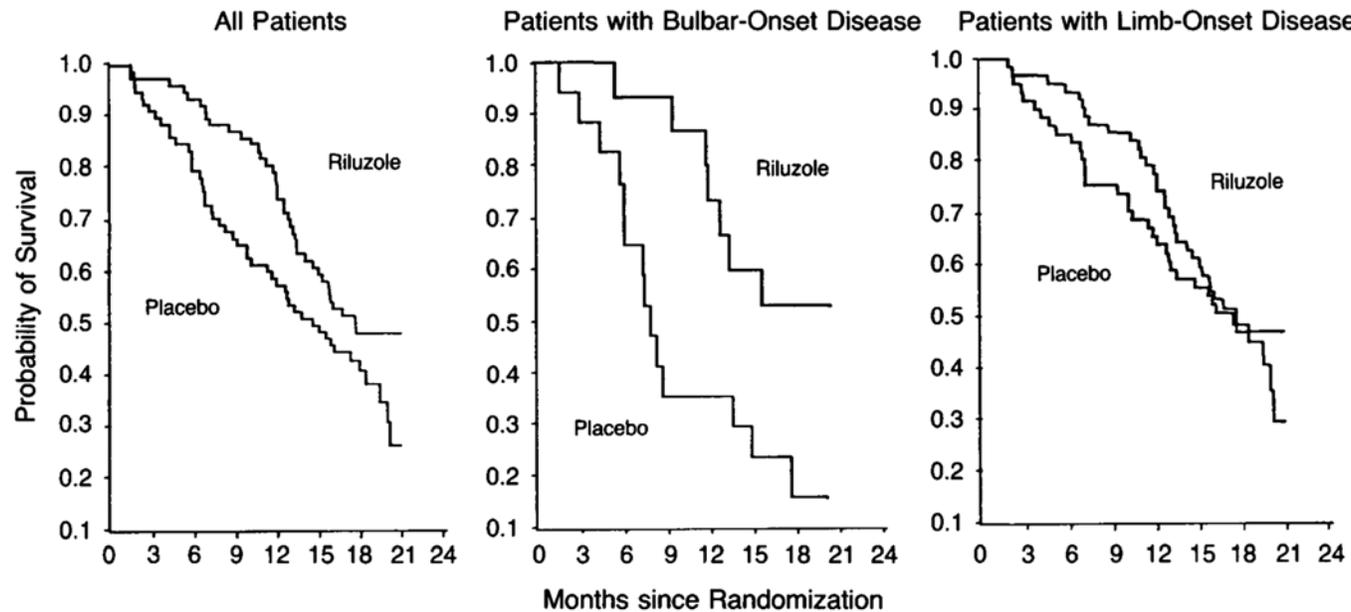
Volume 330

MARCH 3, 1994

Number 9

## A CONTROLLED TRIAL OF RILUZOLE IN AMYOTROPHIC LATERAL SCLEROSIS

G. BENSIMON, L. LACOMBLEZ, V. MEININGER, AND THE ALS/RILUZOLE STUDY GROUP\*

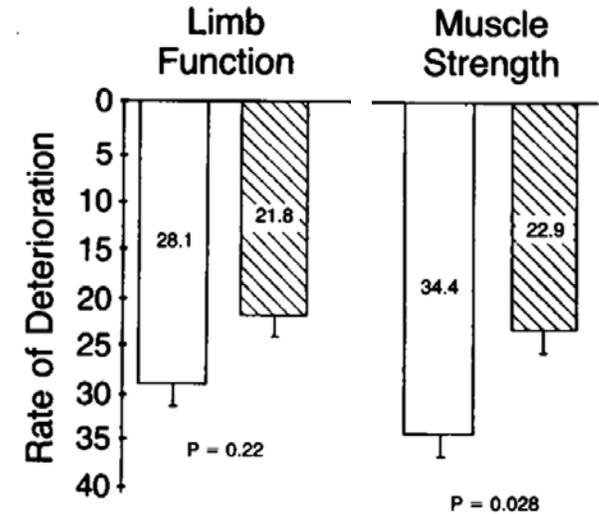


No. AT RISK

	0	3	6	9	12	15	18	21	24
Placebo	78	71	62	52	45	38	19	0	
Riluzole	77	75	72	67	57	45	23	0	

No. WHO DIED

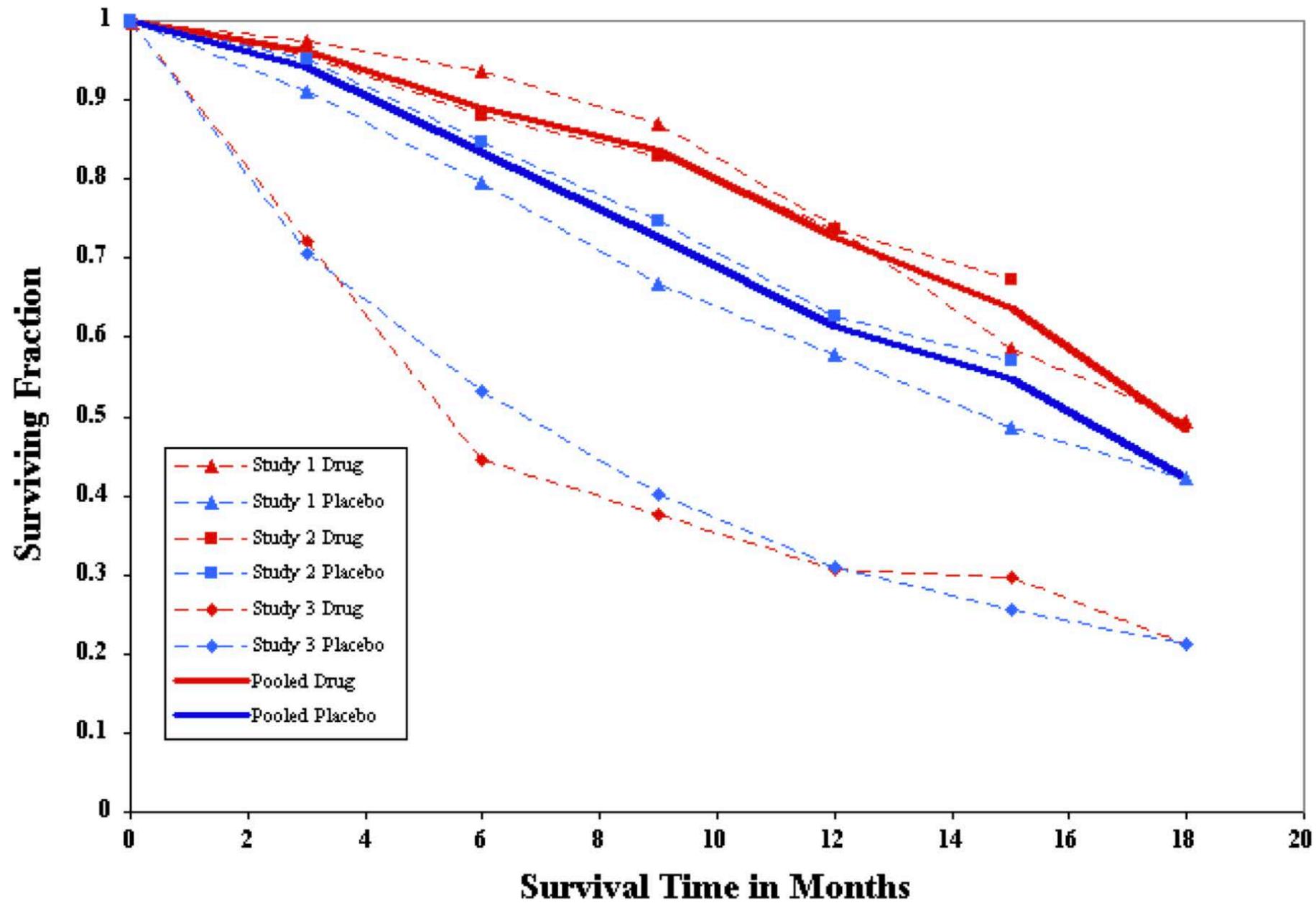
	0	3	6	9	12	15	18	21	24
Placebo	0	7	16	26	33	40	45	49	
Riluzole	0	2	5	10	20	32	39	39	



Mittlerer Lebenszeitgewinn: 82 Tage

Patienten wurden in der Studie erst spät behandelt: 2.2 Jahre nach Symptombeginn

Höhere Wirksamkeit bei frühzeitigem Einsatz



Bensimon 1994, 2002  
 Lacomblez 1996  
 Yanagisawa 1997  
 Cochrane Rev. 2012

**Edaravone:** in CH zugelassen seit 2019 (iv.), seit 2023 (Susp.),

**Wirkmechanismus:** freier Radikalfänger mit mögl. neuroprotektiver Wirkung, (protektiver Effekt auf Endothelzellen und Neurone im Tierexperiment), in Japan seit 2001 zugelassen für die Behandlung des akuten Schlaganfalls

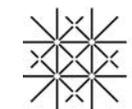
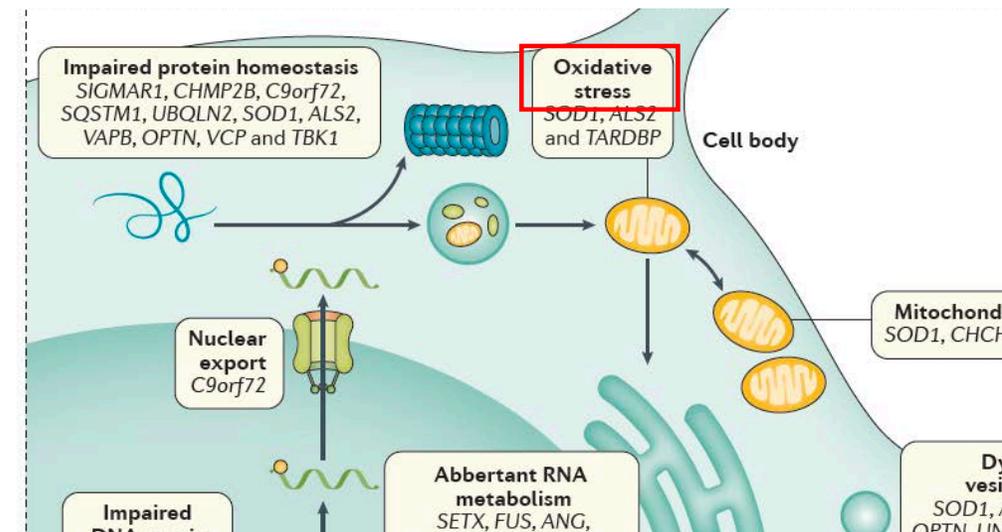
### Dosierung:

1. Therapiezyklus: 1x tgl. (60mg iv. oder 105mg oral) an 14 Tagen, dann 14 Tage Pause  
Alle weiteren Zyklen monatlich: 10 Applikationen an 14 Tagen, 14 Tage Pause

**Kontraindikationen:** bek. Überempfindlichkeit

### Applikationsformen:

- Infusionslösung via Port
- seit 2023 auch als Suspension zum Einnehmen oder via PEG



# Safety and efficacy of edaravone in well defined patients with amyotrophic lateral sclerosis: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial

The Writing Group\* on behalf of the Edaravone (MCI-186) ALS 19 Study Group†

*Lancet Neurol* 2017; 16: 505-12

Phase III, rand., placebo-kontr. multizentrische Studie aus Japan (n=137)  
Spezif. Einschlusskriterien (Analyse vorgaeng. Phase III Studie):

- unabhängiger Lebensstatus
- Abnahme im ALSFRS-R um 1-4 Punkte während 12w. Beobachtungsphase
- in allen Items des ALSFRS-R mind. 2 Punkte
- FVC >80%
- definitive oder whs. ALS nach den El-Escorial Kriterien

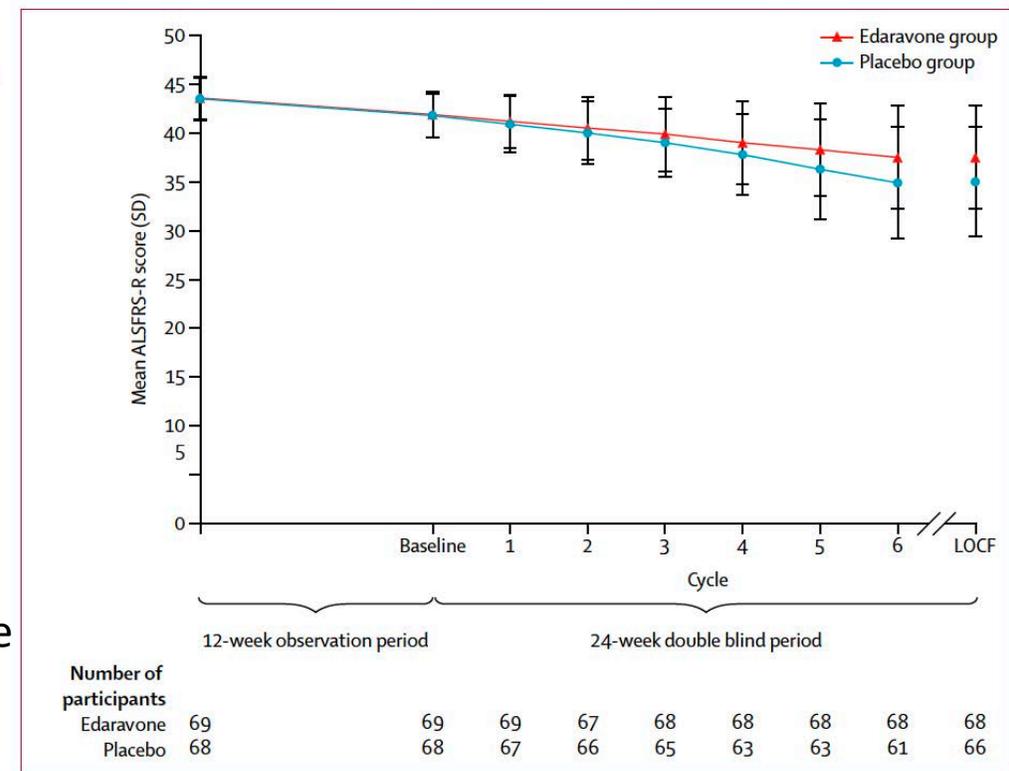
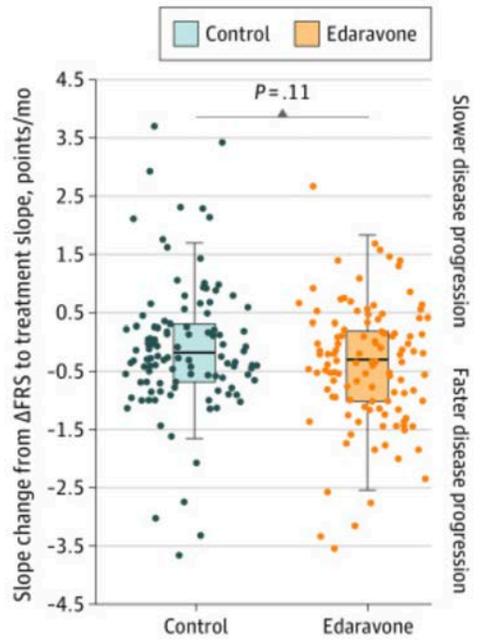


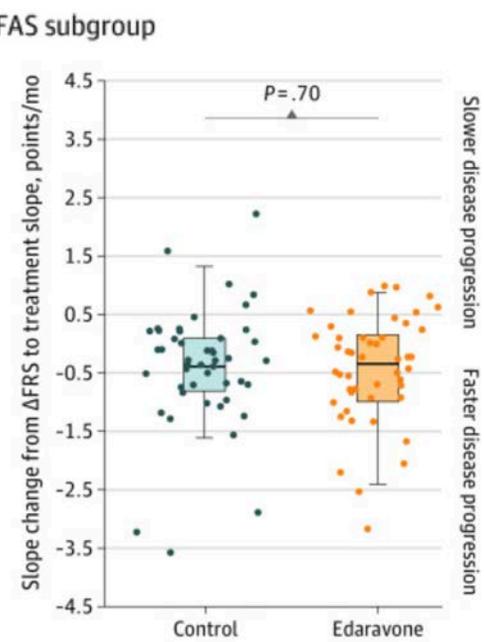
Figure 2: Mean ALSFRS-R scores during treatment

	Least-squares mean change		Least-squares mean difference	p value*
	Edaravone (n)	Placebo (n)		
<b>Primary endpoint</b>				
ALSFRS-R score	-5.01, 0.64 (68)†	-7.50, 0.66 (66)†	2.49, 0.76 (0.99 to 3.98)	<b>0.0013</b>
<b>Secondary endpoints</b>				
FVC (%)	-15.61, 2.41 (67)†‡	-20.40, 2.48 (66)†	4.78, 2.84 (-0.83 to 10.40)	0.0942
<b>Modified Norris Scale scores</b>				
Total	-15.91, 1.97 (68)†	-20.80, 2.06 (63)†‡	4.89, 2.35 (0.24 to 9.54)	<b>0.0393</b>
Limb scale	-11.47, 1.61	-14.91, 1.68	3.44, 1.92 (-0.36 to 7.24)	0.0757
Bulbar scale	-4.44, 0.76	-5.89, 0.79	1.46, 0.90 (-0.33 to 3.24)	0.1092

**A** All patients

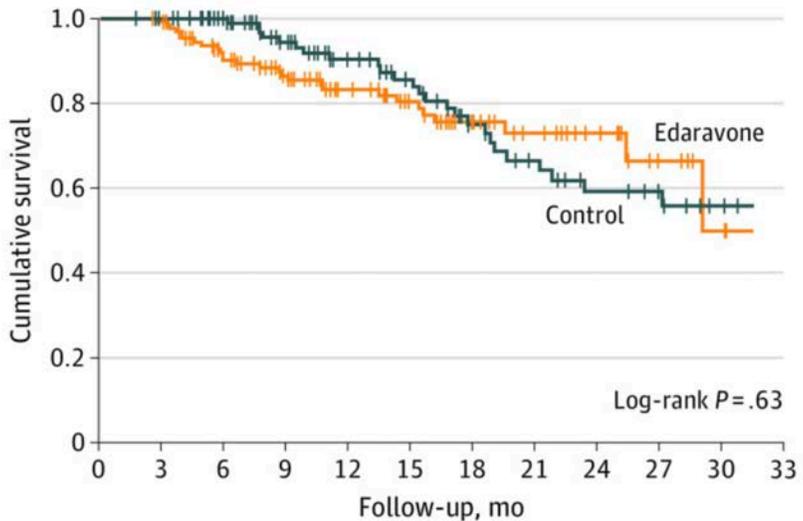


**B** EFAS subgroup



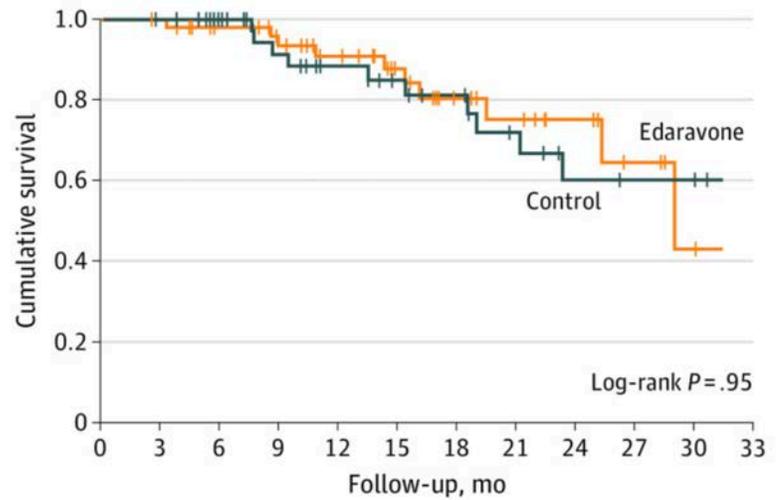
Behandlungseffekt von i.v. Edaravone konnte in einer multizentrischen propensity-score gematchten Kohortenstudie (n=324) nicht reproduziert werden, auch nicht in der Subgruppe, die die Einschlusskriterien der Zulassungsstudie erfüllte.

**A** All patients



No. at risk	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33
Control	130	126	104	77	60	51	38	29	21	18	13	
Edaravone	130	128	106	88	66	51	34	26	16	7	3	

**B** EFAS subgroup



No. at risk	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33
Control	52	51	41	31	26	22	19	14	9	8	8	
Edaravone	52	51	45	41	34	25	17	14	10	5	2	

ACTIVE, NOT RECRUITING 

## Study to Investigate the Efficacy and Safety of FAB122 (Daily Oral Edaravone) in Patients With Amyotrophic Lateral Sclerosis (ADORE)

ClinicalTrials.gov ID  NCT05178810

10.1.2024

# Ferrer gibt Topline-Ergebnisse aus der Phase-III-ADORE-Studie zu ALS bekannt

taegl. Einnahme von  
100mg Edaravone oral vs. Placebo

---

Ferrer berichtet, dass die klinische Prüfung der Phase III ADORE (EudraCT 2020-003376-40 / NCT05178810) mit der oralen Edaravon-Formulierung (FAB122) bei Patientinnen und Patienten mit amyotropher Lateralsklerose (ALS) weder die primären noch die wichtigen sekundären Endpunkte erreicht hat.

Kein Vorteil der Verum behandelten gegenüber Placebo bzgl.

- der Progression des ALSFRS-R über 48 Wochen
- des Überlebens nach 48 und 72 Wochen

## TURSO/PB: Sodium Phenylbutyrate and Taurursodiol (TUDCA) (AMX0035)

in Canada zugelassen seit 6/2022, in den USA seit 9/2022,  
*vom Markt genommen 4/2024*

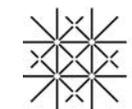
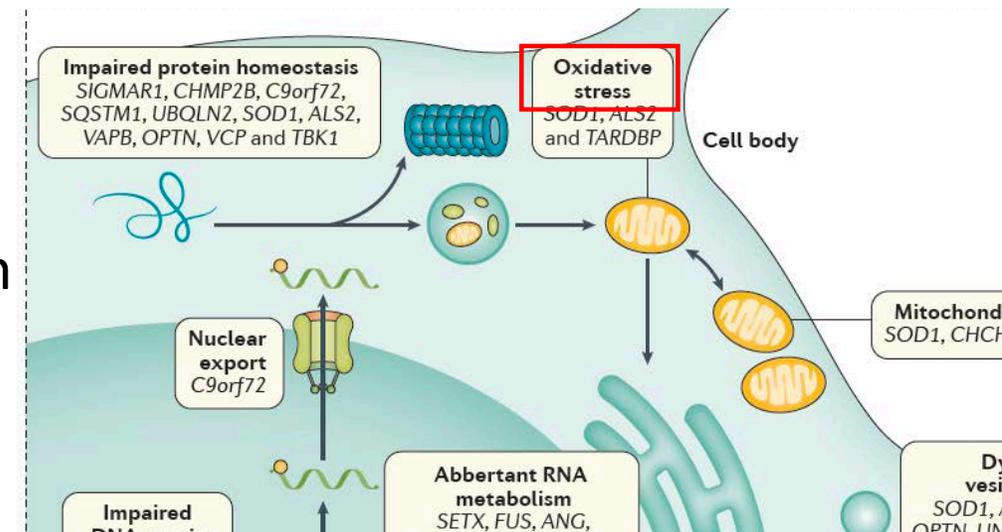
**Hypothetischer Wirkmechanismus:** Reduktion der mitochondrialen Dysfunktion und des endoplasmatischen Retikulum Stress, reduziert neuronalen Zelltod im ALS Tiermodell

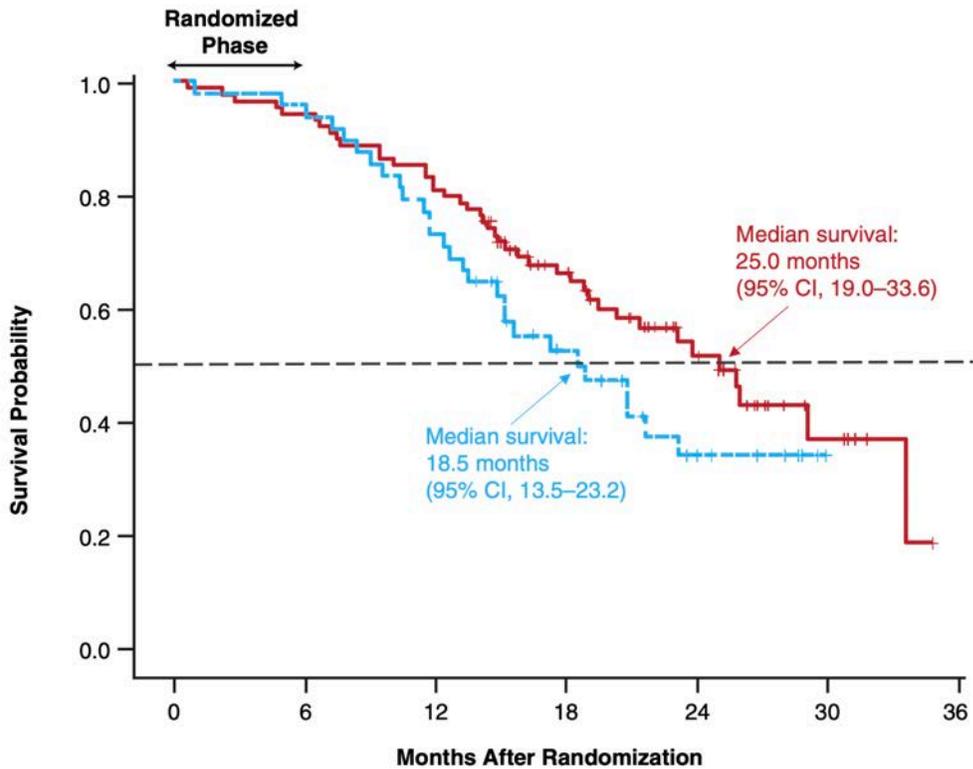
**Dosierung:** 3 g PB and 1g TURSO 2x täglich (beginnend 1xd fuer 3 Wo)

**Kontraindikationen:** keine bekannt

**Applikationsformen:** oral

**Häufige NW:** Diarrhoe und abdominalen Beschwerden





Zulassung der FDA nach erfolgreichen Phase II Studien (CENTAUR) mit

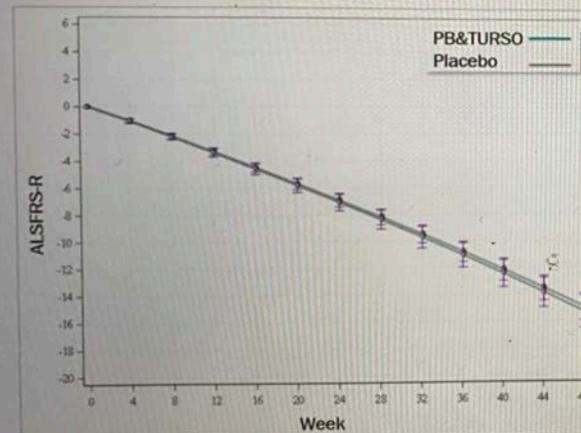
- 25% verlangsamter Reduktion des ALSFRS-R der Verum beh. gegenüber Placebo in der placebokontrollierten Phase der Studie
- längerem Überleben der früh behandelten, versus der erst in der OLE behandelten Patienten
- guter Verträglichkeit

Therapeutischer Effekt konnte in der Phase III Studie nicht bestätigt werden.

Paganoni, et al, 2021  
Paganoni et al., 2022

### Primary Endpoint

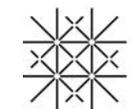
Change from Baseline in ALSFRS-R Total Score at Week 48 (ITT; mortality adjusted progression model)



	PB&TURSO N = 397	Placebo N = 267
Mean Change from Baseline in ALSFRS-R Total Score (95% CI)	-14.98 (-15.98, -13.98)	-15.32 (-16.54, -14.11)
Difference (95% CI)	0.343 (-1.22, 1.91)	
p-value	0.667	

Covariates: baseline ALSFRS-R score, age, CENTAUR-like, delFS\*time

Van den Berg,  
AAN 2024



University of Basel



Universitätsspital Basel

## SOD1-ALS: Tofersen

### Amyotrophic Lateral Sclerosis and Structural Defects in Cu,Zn Superoxide Dismutase

Han-Xiang Deng, Afif Hentati, John A. Tainer, Zafar Iqbal, Annarueber Cayabyab, Wu-Yen Hung, Elizabeth D. Getzoff, Ping Hu, Brian Herzfeldt, Raymond P. Roos, Carolyn Warner, Gang Deng, Edwin Soriano, Celestine Smyth, Hans E. Parge, Aftab Ahmed, Allen D. Roses, Robert A. Hallewell, Margaret A. Pericak-Vance, Teepu Siddique\*

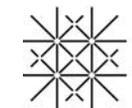
Single-site mutants in the Cu,Zn superoxide dismutase (SOD) gene (*SOD1*) occur in patients with the fatal neurodegenerative disorder familial amyotrophic lateral sclerosis (FALS). Complete screening of the *SOD1* coding region revealed that the mutation Ala<sup>4</sup> to Val in exon 1 was the most frequent one; mutations were identified in exons 2, 4, and 5 but not in the active site region formed by exon 3. The 2.4 Å crystal structure of human SOD, along with two other SOD structures, established that all 12 observed FALS mutant sites alter conserved interactions critical to the β-barrel fold and dimer contact, rather than catalysis. Red cells from heterozygotes had less than 50 percent normal SOD activity, consistent with a structurally defective SOD dimer. Thus, defective SOD is linked to motor neuron death and carries implications for understanding and possible treatment of FALS.

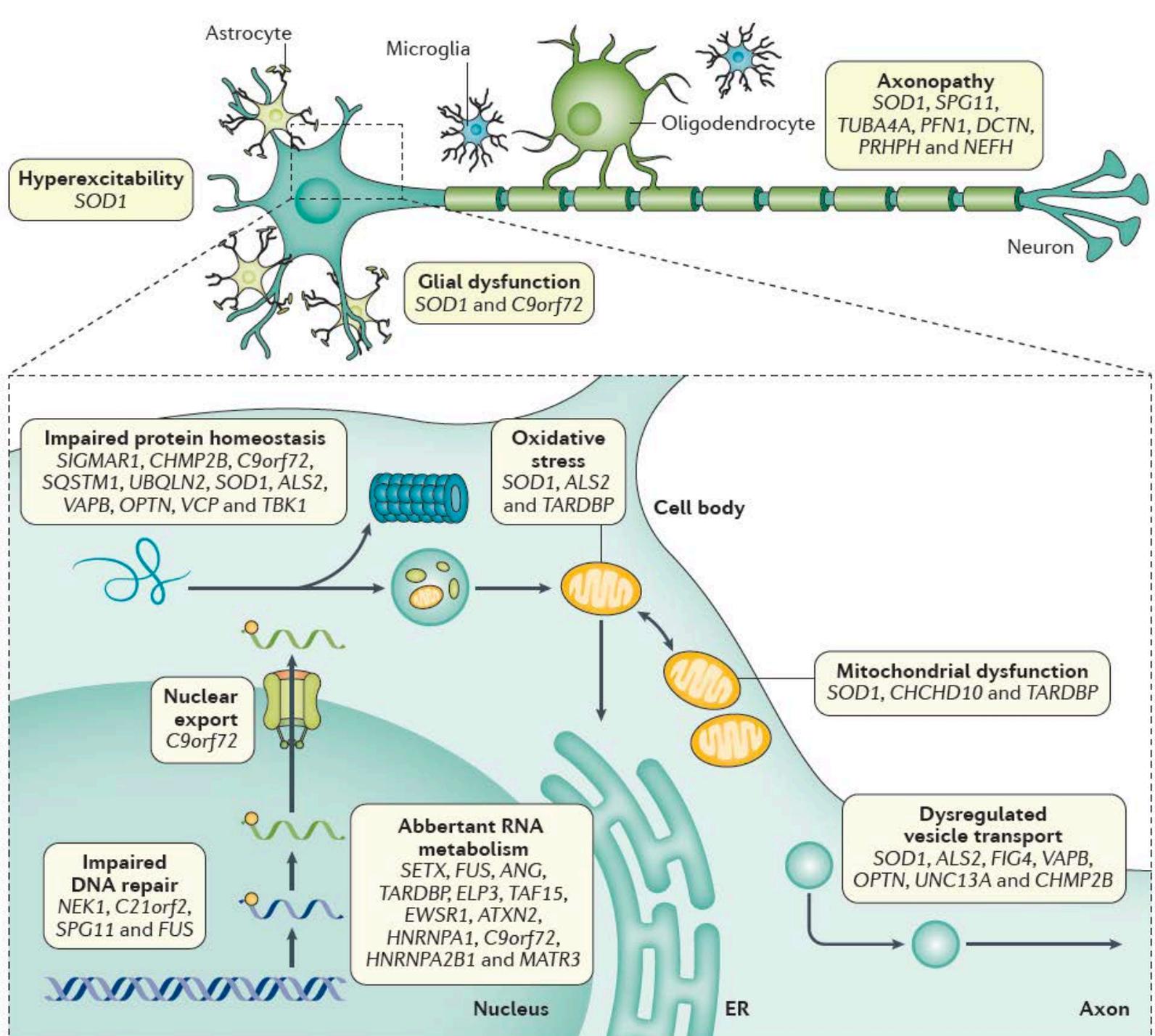
SCIENCE • VOL. 261 • 20 AUGUST 1993

### Mutations in Cu/Zn superoxide dismutase gene are associated with familial amyotrophic lateral sclerosis

Daniel R. Rosen\*, Teepu Siddique†, David Patterson‡, Denise A. Figlewicz§, Peter Sapp\*||, Afif Hentati†, Deirdre Donaldson‡, Jun Goto§, Jeremiah P. O'Regan\*||, Han-Xiang Deng†, Zohra Rahmani‡, Aldis Krizus§, Diane McKenna-Yasek\*, Annarueber Cayabyab†, Sandra M. Gaston\*¶, Ralph Berger‡, Rudolph E. Tanzi¶, John J. Halperin<sup>#</sup>, Brian Herzfeldt†, Raymond Van den Bergh\*\*, Wu-Yen Hung†, Thomas Bird††, Gang Deng†, Donald W. Mulder‡‡, Celestine Smyth†, Nigel G. Laing§§, Edwin Soriano†, Margaret A. Pericak-Vance|||, Jonathan Haines¶¶, Guy A. Rouleau§, James S. Gusella¶¶, H. Robert Horvitz|| & Robert H. Brown Jr\*<sup>##</sup>

NATURE • VOL 362 • 4 MARCH 1993





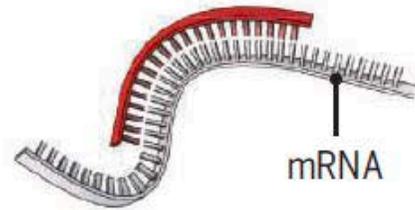
Hardiman et al., Nature PRIMERS,

# Reducing pathological protein expression

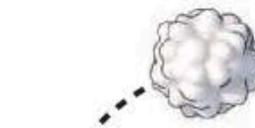
Antisense oligonucleotides (ASOs) are small, single-stranded DNAs that can bind specific RNA sequences on precursor messenger RNAs (pre-mRNAs) and mRNAs. The resulting RNA-DNA hybrid can induce ribonuclease H1 (RNase H1) degradation of the targeted RNA, modulation of splicing, or blockade of translation.

## Target mutations

ASOs can target RNA transcripts that produce disease-causing proteins.

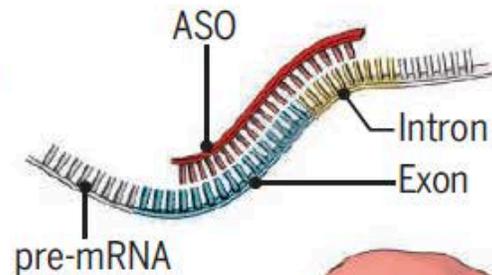


RNase H1 degrades RNAs in DNA-RNA hybrids



## Target splice sites

Unique sequences at splice sites in pre-mRNAs can allow ASOs to modulate RNA splicing.

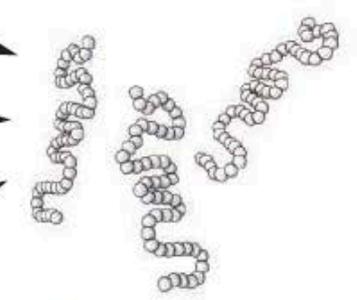
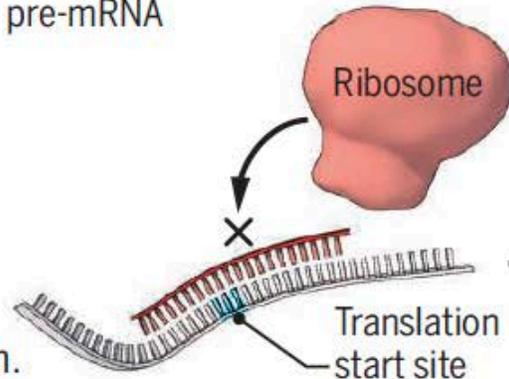


## Reduced protein amounts

Targeted degradation of RNA or modulation of splicing reduces the expression of disease-causing proteins.

## Target translation start sites

ASOs can selectively target translation start sites in mRNAs, which prevents protein translation.



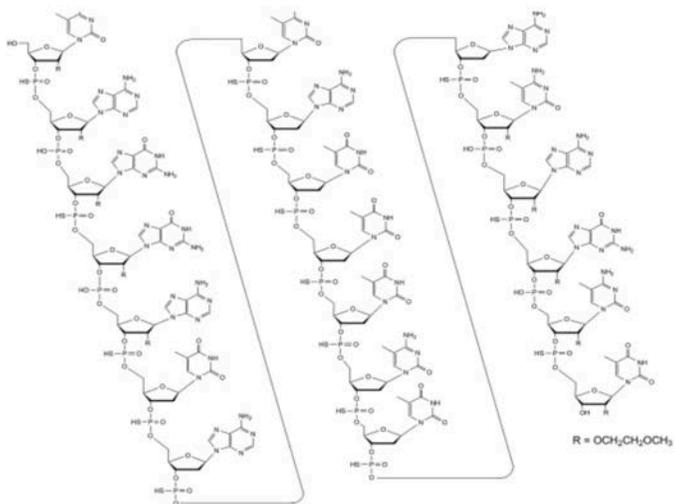
↓ Pathological protein production

# Antisense oligonucleotides (ASOs)

ORIGINAL ARTICLE

# Trial of Antisense Oligonucleotide Tofersen for SOD1 ALS

T.M. Miller, M.E. Cudkowicz, A. Genge, P.J. Shaw, G. Sobue, R.C. Bucelli, A. Chiò, P. Van Damme, A.C. Ludolph, J.D. Glass, J.A. Andrews, S. Babu, M. Benatar, C.J. McDermott, T. Cochrane, S. Chary, S. Chew, H. Zhu, F. Wu, I. Nestorov, D. Graham, P. Sun, M. McNeill, L. Fanning, T.A. Ferguson, and S. Fradette, for the VALOR and OLE Working Group\*



The molecular formula is C<sub>230</sub> H<sub>317</sub> N<sub>72</sub> O<sub>123</sub> P<sub>19</sub> S<sub>15</sub> and the molecular weight is 7127.86 atomic mass units (amu).

ALS

**BREAKING:**

**FDA approves Tofersen  
to treat SOD1 ALS!**

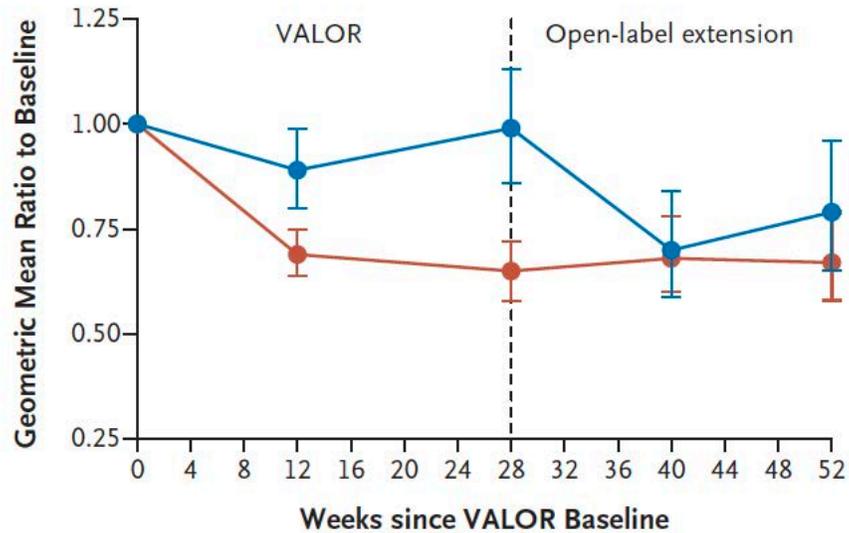
FDA Grants Accelerated Approval for QALSODY™ (tofersen) for SOD1-ALS, a Major Scientific Advancement as the First Treatment to Target a Genetic Cause of ALS



APRIL 25, 2023 • NEWS RELEASE

# Tofersen reduces total Superoxidase Dismutase 1 (SOD1) concentrations in CSF and concentrations of Neurofilament Light Chains (NfL) in Plasma

**A Total SOD1 Concentration in CSF**

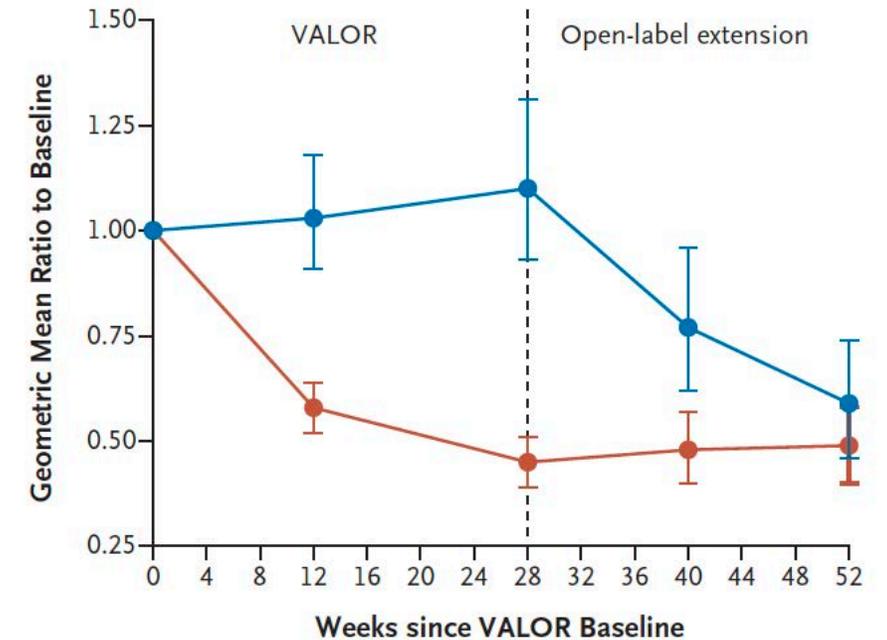


**No. at Risk**

Delayed-start cohort	36	36	30	27	25
Early-start cohort	71	64	57	52	53

● Placebo+delayed-start tofersen (N=36) ● Early-start tofersen (N=72)

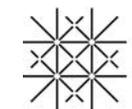
**B Concentration of NfL in Plasma**



**No. at Risk**

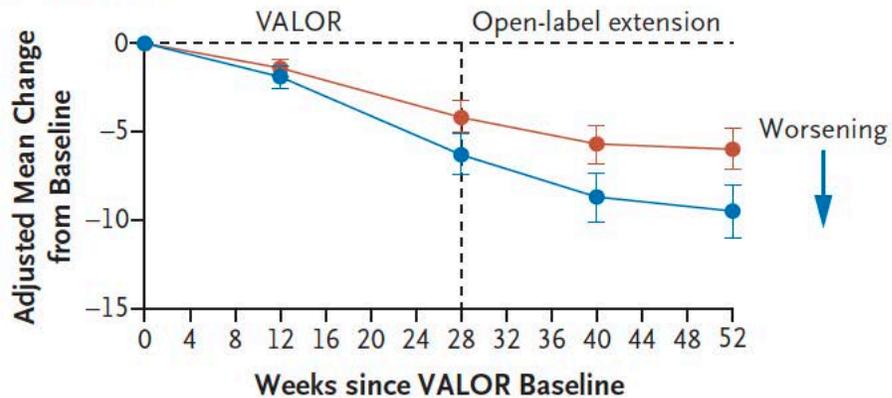
Delayed-start cohort	36	35	31	28	23
Early-start cohort	71	62	53	50	50

Miller et al., NEJM, 2022



● Placebo+delayed-start tofersen (N=36) ● Early-start tofersen (N=72)

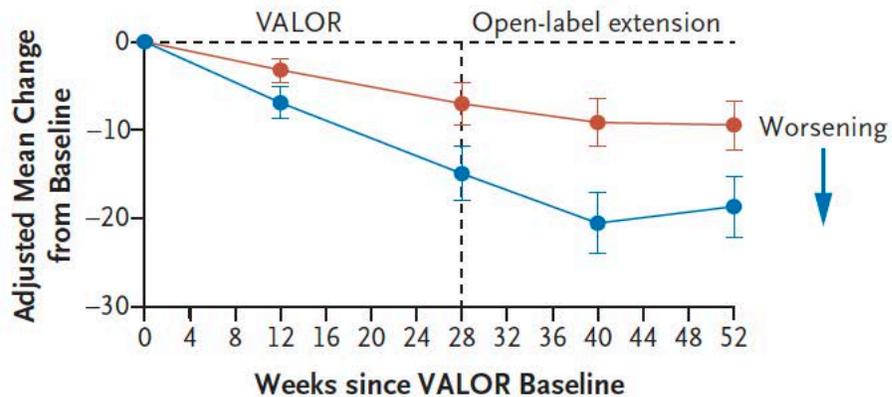
### A ALSFRS-R Total Score



#### No. at Risk

	0	12	28	40	52
Delayed-start cohort	36	36	33	29	28
Early-start cohort	72	66	63	58	57

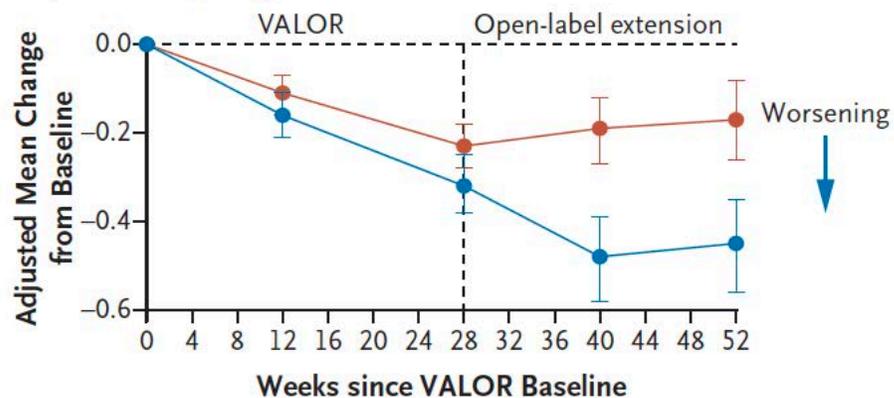
### B Percentage of Predicted Slow Vital Capacity



#### No. at Risk

	0	12	28	40	52
Delayed-start cohort	36	34	25	20	20
Early-start cohort	72	59	52	39	38

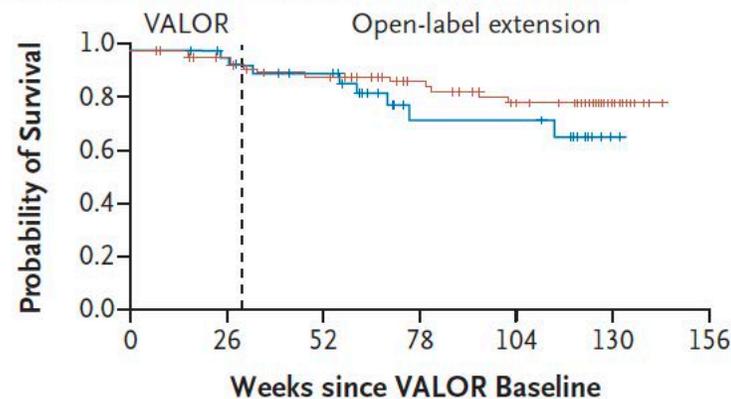
### C Handheld Dynamometry Megascor



#### No. at Risk

	0	12	28	40	52
Delayed-start cohort	36	35	27	24	25
Early-start cohort	72	64	58	47	42

### D Kaplan-Meier Plot of Time to Death or Permanent Ventilation



#### No. at Risk



## **Tofersen**

in den USA zugelassen seit 4/2023

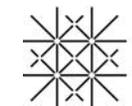
**Wirkmechanismus:** ASO, reduziert die Bildung von fehlgefaltetem SOD1 Protein, reduziert neuroaxonalen Untergang (s-NFL)

**Dosierung:** 100mg intrathekal alle 28 Tage, (initiale Titrierung alle 2 Wochen x3)

**Kontraindikationen:** keine bekannt

**Applikationsformen:** intrathekal, 1x Monat

**Häufige NW:** postpunktionelle Kopfschmerzen, Myelitis und Radiculitis (4%), aseptische Meningitis (1.4%), Papillenoedem

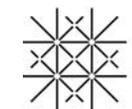


Phase	Trial code	Participants (n)	Purpose of study	Sponsor	Completion date
NA	NCT04972487	NA	An early access program to provide access to tofersen to eligible participants with ALS associated with mutations in the SOD1 gene	Biogen	NA
Phase 1	NCT03764488	8	To assess the safety, tolerability, and distribution in the CNS of a microdose of radiolabeled BIIB067 (99mTc-MAG3-BIIB067) co-administered with BIIB067 (tofersen)	Biogen	July 10, 2021
Phase 3	NCT02623699	178	A three-part study to assess the efficacy, safety, tolerability, PK, and PD of tofersen in adult participants with ALS associated with SOD1 mutations	Biogen	July 16, 2021
Phase 3	NCT03070119	138	To assess the long-term safety and tolerability of tofersen in participants with ALS and confirmed SOD1 mutations	Biogen	June 13, 2024
NA	NCT05725759	10	To describe the effect of a personalized rehabilitation program for patients with SOD1 ALS treated with tofersen	Washington University School of Medicine	December 2024
Phase 3	NCT04856982	150	To assess the effectiveness of tofersen in pre-symptomatic adult carriers of SOD1 mutations with elevated neurofilament levels	Biogen	August 7, 2027

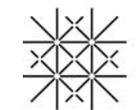
# Weitere molekulargenetische Therapien in Studien

Treatment	Modality	Target	Phase	Sponsor	clinicaltrials.gov identifier
ION363 (jacifusen)	ASO	<i>FUS</i>	III	Ionis Pharmaceuticals, Inc.	NCT04768972
BIIB067 (tofersen)	ASO	<i>SOD1</i>	III	Biogen	NCT04856982
WVE-004	ASO	<i>C9orf72</i>	I (ALS), II (FTD)	Wave Life Sciences Ltd	NCT04931862
BIIB105 (ION541)	ASO	<i>ATXN2</i>	I	Biogen	NCT04494256
BIIB078 (IONIS-C9Rx)	ASO	<i>C9orf72</i>	I	Biogen	NCT04288856
Engensis (VM202)	Non-viral plasmid gene delivery	<i>HGF</i> addition	II	Helixmith Co. Ltd	NCT05176093, NCT04632225, NCT02039401

ALS, amyotrophic lateral sclerosis; ASO, antisense oligonucleotide.



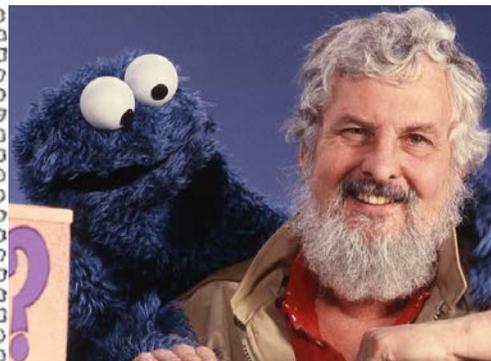
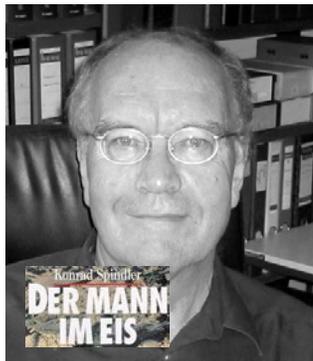
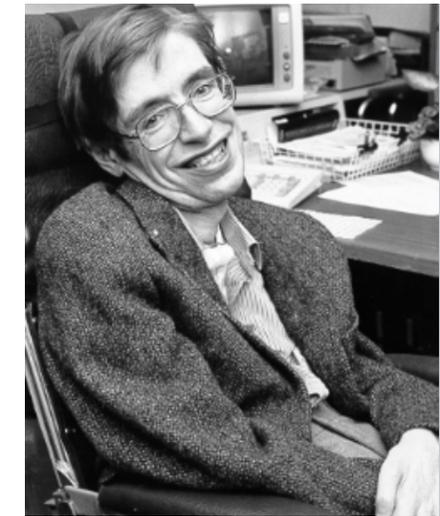
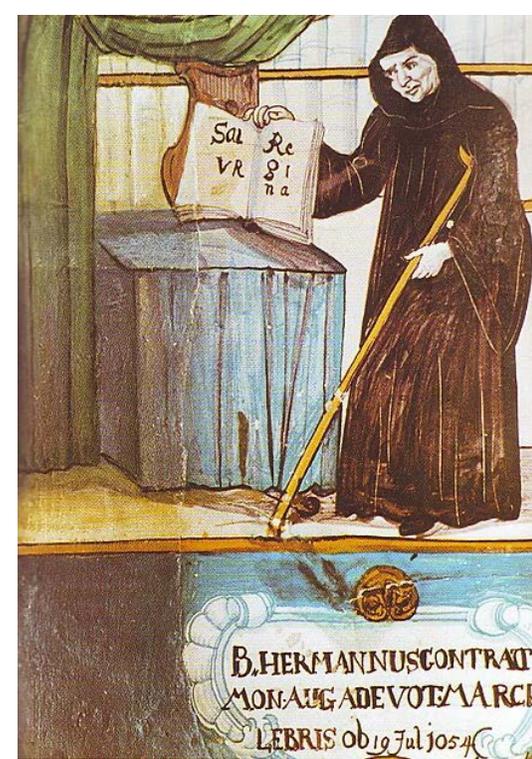
Vielen Dank für Ihre Aufmerksamkeit

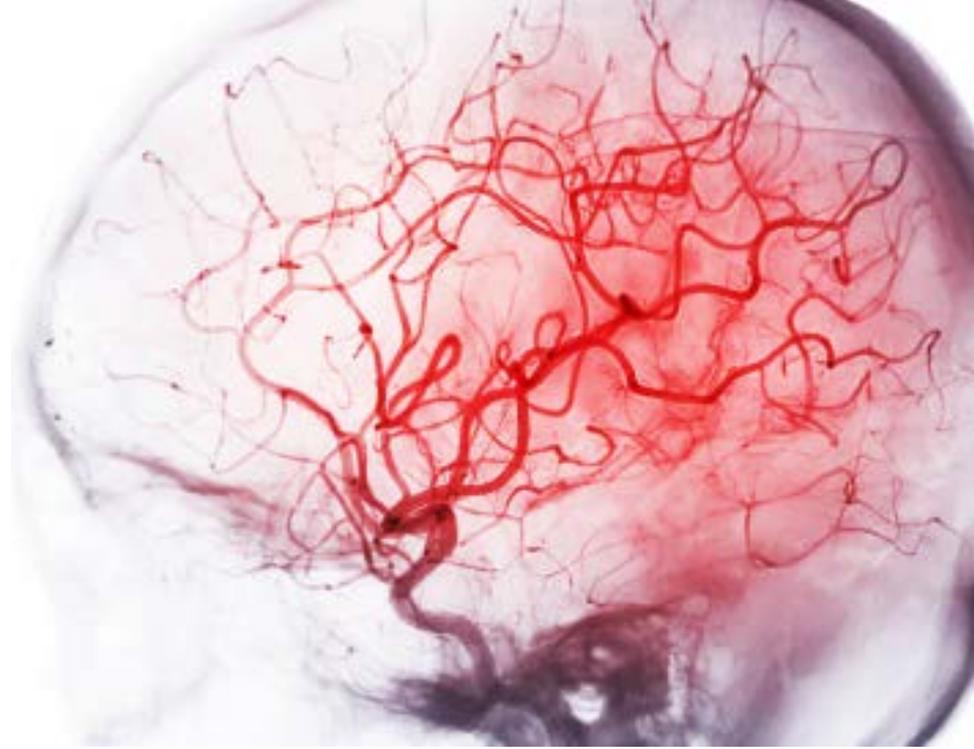
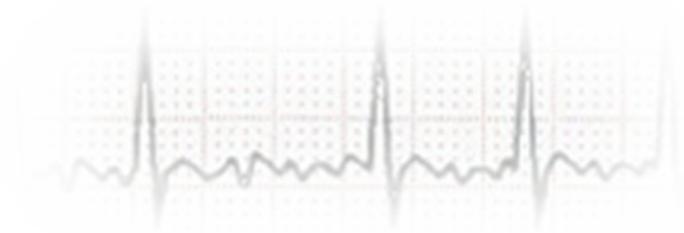


# Amyotrophe Lateralsklerose

Prof. Dr. Regina Schlaeger  
[regina.schlaeger@usb.ch](mailto:regina.schlaeger@usb.ch)

Symposium der Pharmazeutischen Gesellschaft Basel  
12.6.2024, Basel





# Management von Vorhofflimmern bei Patienten mit einem Hirnschlag

Symposium der Pharmazeutischen Gesellschaft Basel

Benjamin Wagner

12 Juni 2024

# Inhaltsverzeichnis

1. Grundlagen Vorhofflimmern
2. Geschichte der Behandlung von Vorhofflimmern
3. Präventive Behandlung von Patienten mit Vorhofflimmern nach einem ischämischen Hirnschlag
4. Management von antikoagulierten Vorhofflimmern
5. Wechsel der Medikation nach einem Hirnschlag Evidenz- oder Eminenzbasiert?
6. Alternative Vorhofsohrverschluss?
7. Was würden Sie tun: Einmal Vorhofflimmern, immer Vorhofflimmern?
8. Ausblick: Biomarker, Faktor XIa

# Grundlagenwissen Vorhofflimmern

# Entstehung, Diagnose und Formen des Vorhofflimmerns

- Ursprung liegt in der Einmündung der Lungenvenen in den linken Vorhof
- unter Verwendung eines Elektrokardiogramms (EKG) oder eines Langzeit-EKGs diagnostiziert (Smartphones oder Apple-Watch)
  
- **Klassifizierung:**
  - **Paroxysmales Vorhofflimmern:** in der Regel selbstlimitierend  $\leq 24$  Stunden
  - „Trigger“: exzessiver Alkoholgenuss, Übergewicht, Koffein, Drogen (Amphetamine, Kokain) und Rauchen.
  - **Persistierendes Vorhofflimmern:** in der Regel  $> 7$  Tage oder nur mittels medizinischer Mittel (Medikamente oder Kardioversion) zu beheben
  - komplex in seiner Entstehung und bildet sich in der Regel nicht von alleine zurück in einen Sinusrhythmus
  - Das persistierende Vorhofflimmern entsteht im linken Vorhof und wird mit zunehmender Fibrose in beide Vorhöfe weitergeleitet
  - **Permanentes Vorhofflimmern:** Beendigung mit medizinischen Mitteln nicht mehr angestrebt, ggf. Beschwerden behandelt und Folgen vorgebeugt

# Häufigkeit der verschiedenen Vorhofflimmern-„Typen“

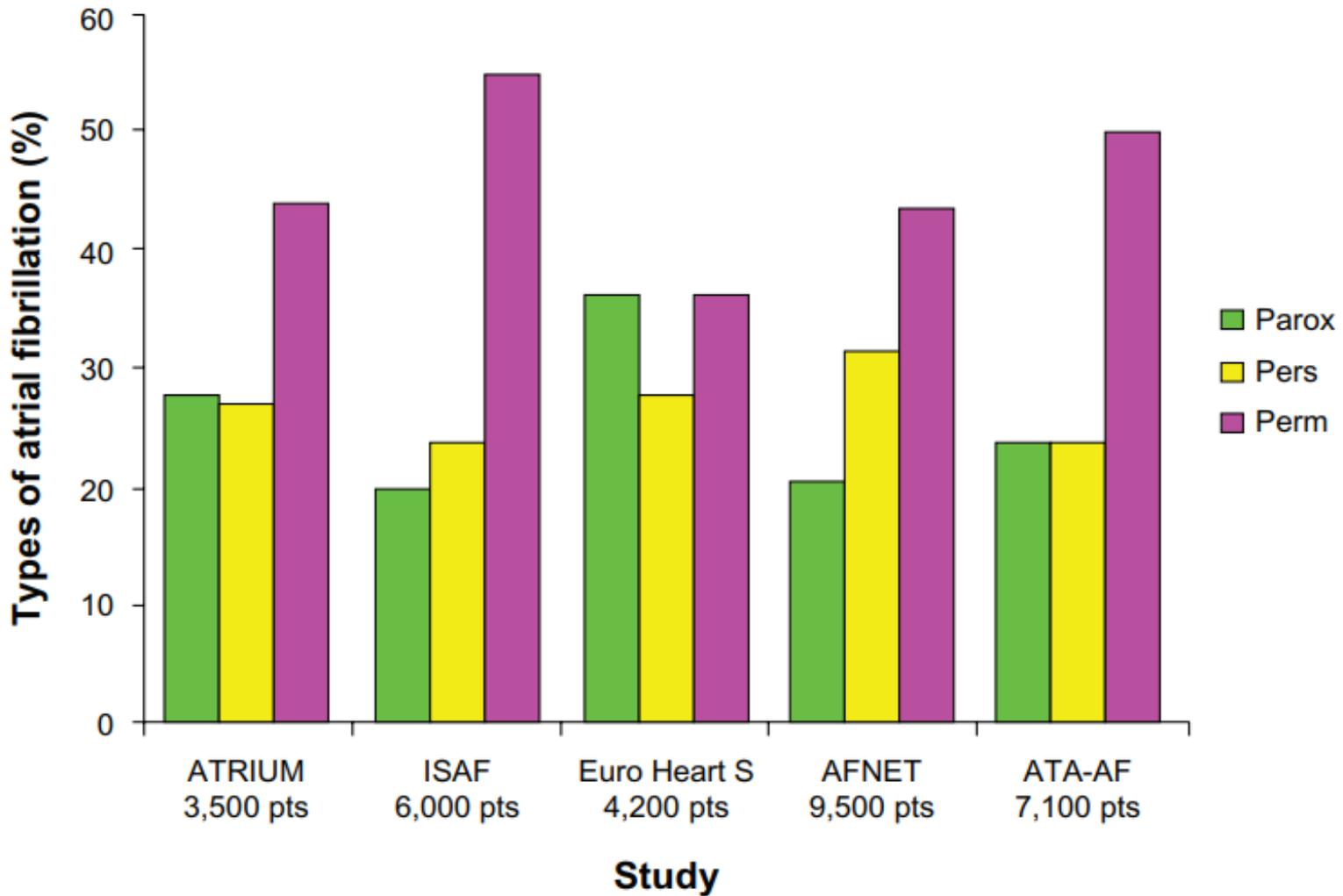
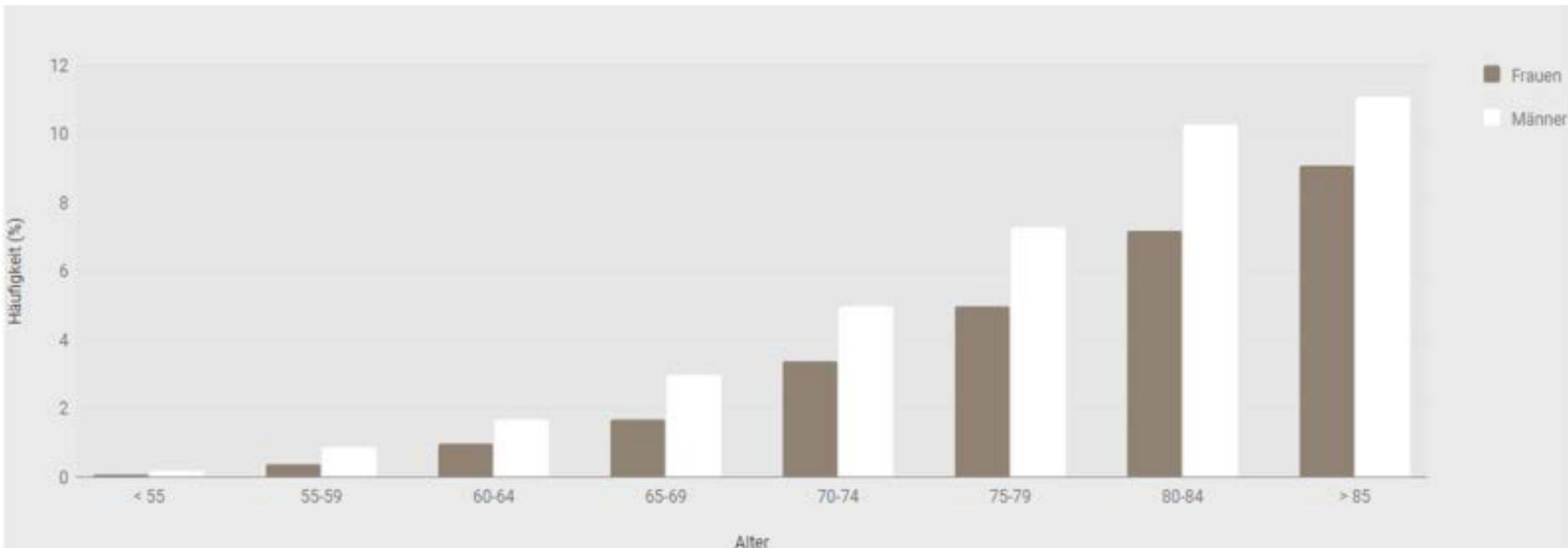


Figure: Frequency of the different types of atrial fibrillation

# Wie häufig ist Vorhofflimmern?

- Vorhofflimmern ist die am häufigsten auftretende Herzrhythmusstörung
- Die Erkrankung tritt vor allem im höheren Alter auf



# Häufigsten Symptome

- Palpitationen (Gefühl, Herz schlage zu schnell/zu stark oder unregelmäßig; 42-55%)
- Herzstolpern/ Herzrasen
- Atemnot (24-49%)
- Abgeschlagenheit/Erschöpfung/Leistungsfähigkeit ↓ (15-49%)
- Brustschmerzen (10-20%)
- Schwindel
- Schwitzen
- innere Unruhe
- Angstgefühle
  
- Keine Symptome (12-25%)

# Risikofaktoren für Vorhofflimmern



Bluthochdruck



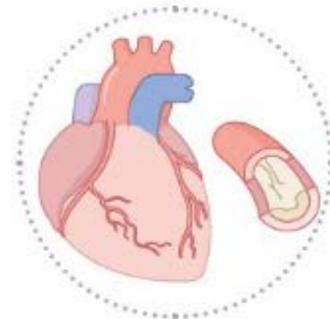
Zuckerkrankheit  
(Diabetes mellitus)



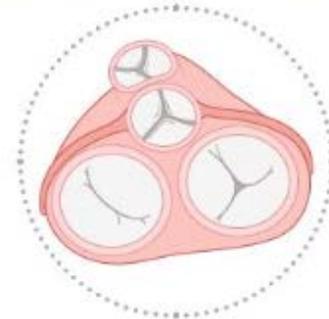
Übergewicht



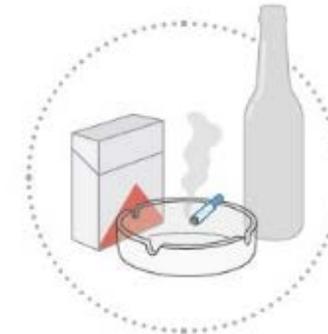
Medikamente



Atherosklerose



Herzklappenfehler

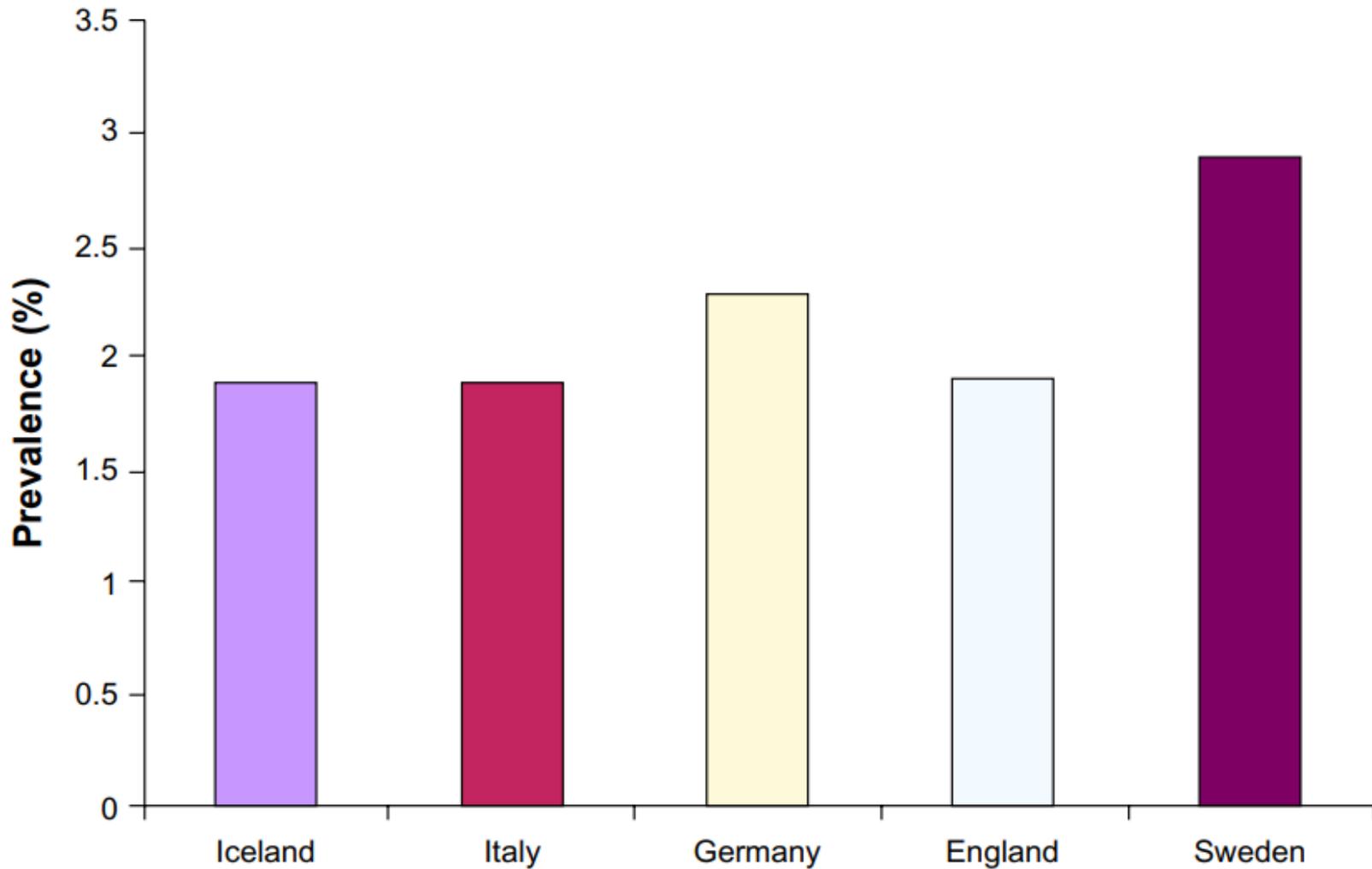


Übermäßiger Alkohol-  
konsum und Rauchen

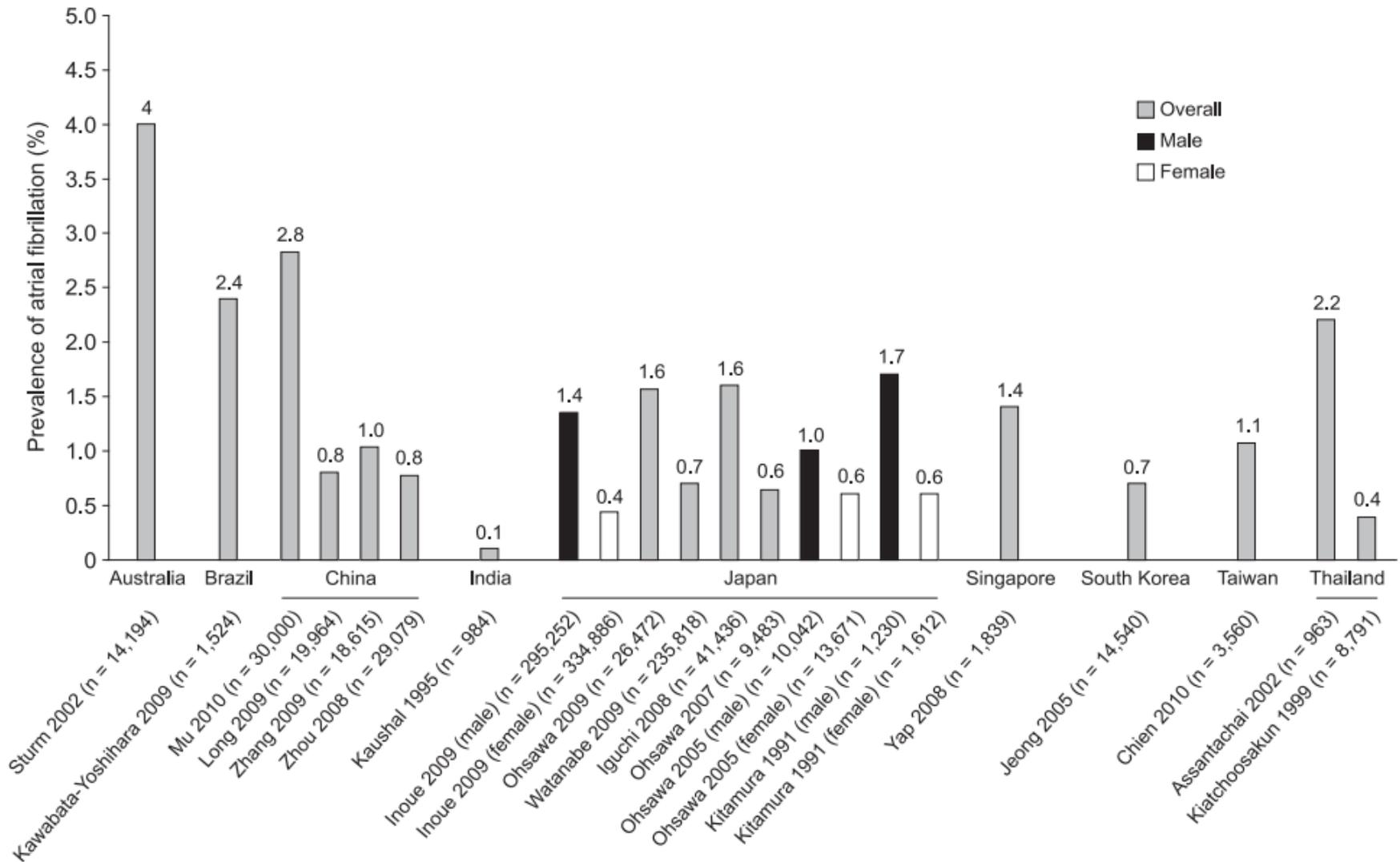


Ohne  
**erkennbare**  
Ursache

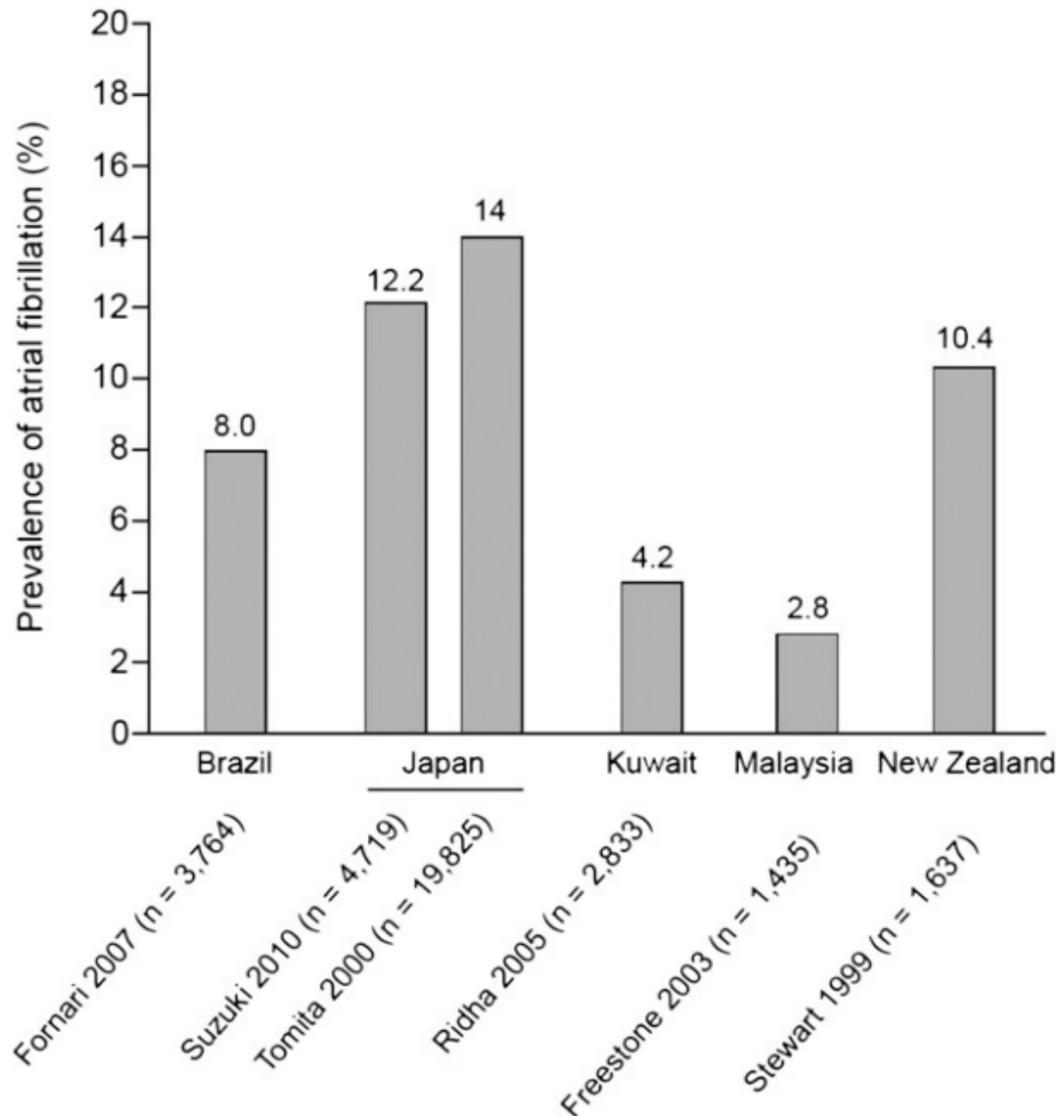
# Prävalenz von Vorhofflimmern in Europa



# Prävalenz von Vorhofflimmern in “community-based studies” ausserhalb Nordamerika und Europa



# Prävalenz von Vorhofflimmern in “hospital-based studies” ausserhalb Nordamerikas und Europa



Lip et al., CHEST 2012; 142(6):1489–1498

# Ausblick

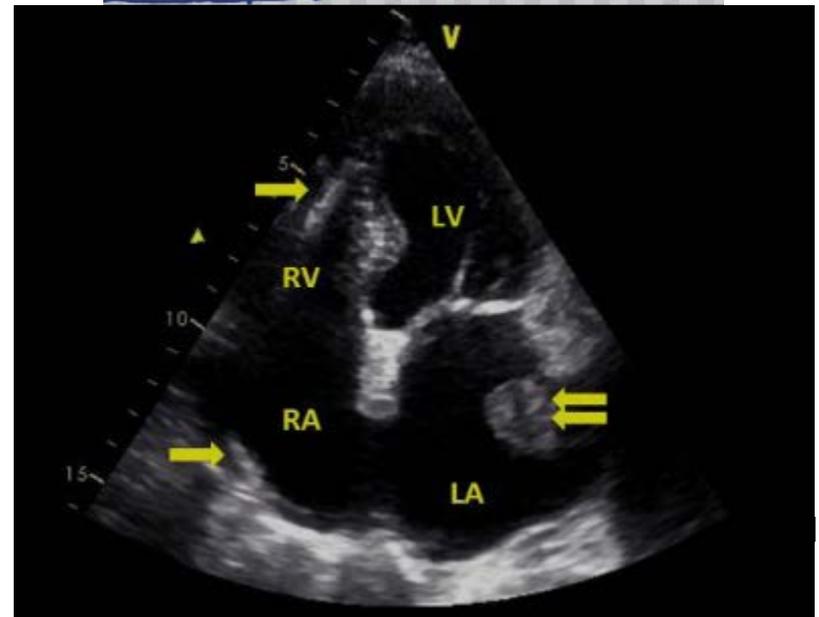
- Vorhofflimmern > 6 Millionen Europäer und schätzungsweise 2,3 Millionen US-Amerikaner
- Prävalenz könnte sich in den nächsten 50 Jahren verdoppeln
- Grund: bessere Möglichkeiten zur Behandlung chronischer Herz- und anderer Krankheiten, alternde Bevölkerung und bessere Möglichkeiten Vorhofflimmern zu detektieren
- Würde Vorhofflimmern durch aktives Screening gemessen, wäre die Prävalenz sehr wahrscheinlich höher (> 3 %)
- Prävalenz wahrscheinlich unterschätzt, da diskreter Anteil (10 - 25 %) ohne Symptome
- Entwicklungsländer: 0,6% Männer, 0,4% Frauen; potenziell Problem für Gesundheitssysteme

# Ist Vorhofflimmern gefährlich?

- Wird das Vorhofflimmern rechtzeitig und korrekt behandelt, stellt es keine akute Gefahr für den Patienten dar.
- „kann“ die Lebensqualität erheblich einschränken



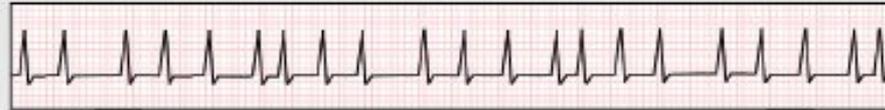
- Vorhofflimmern enormes Hirnschlagrisiko (5-fach erhöht)



# Geschichte der Behandlung von Vorhofflimmern

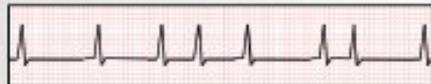
# Behandlungsmöglichkeiten bei Vorhofflimmern

Das Herz schlägt unregelmäßig und zu schnell.

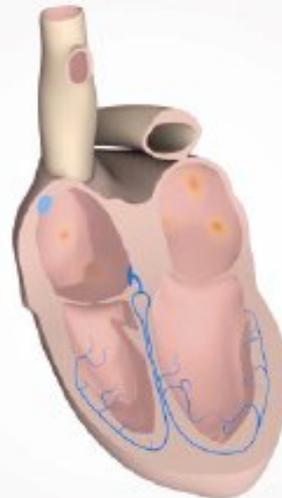


## Frequenzkontrolle

Der Herzschlag wird verlangsamt ...

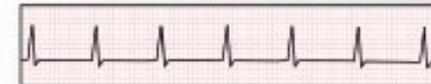


... mit Medikamenten,  
meist Betablockern



## Rhythmuskontrolle

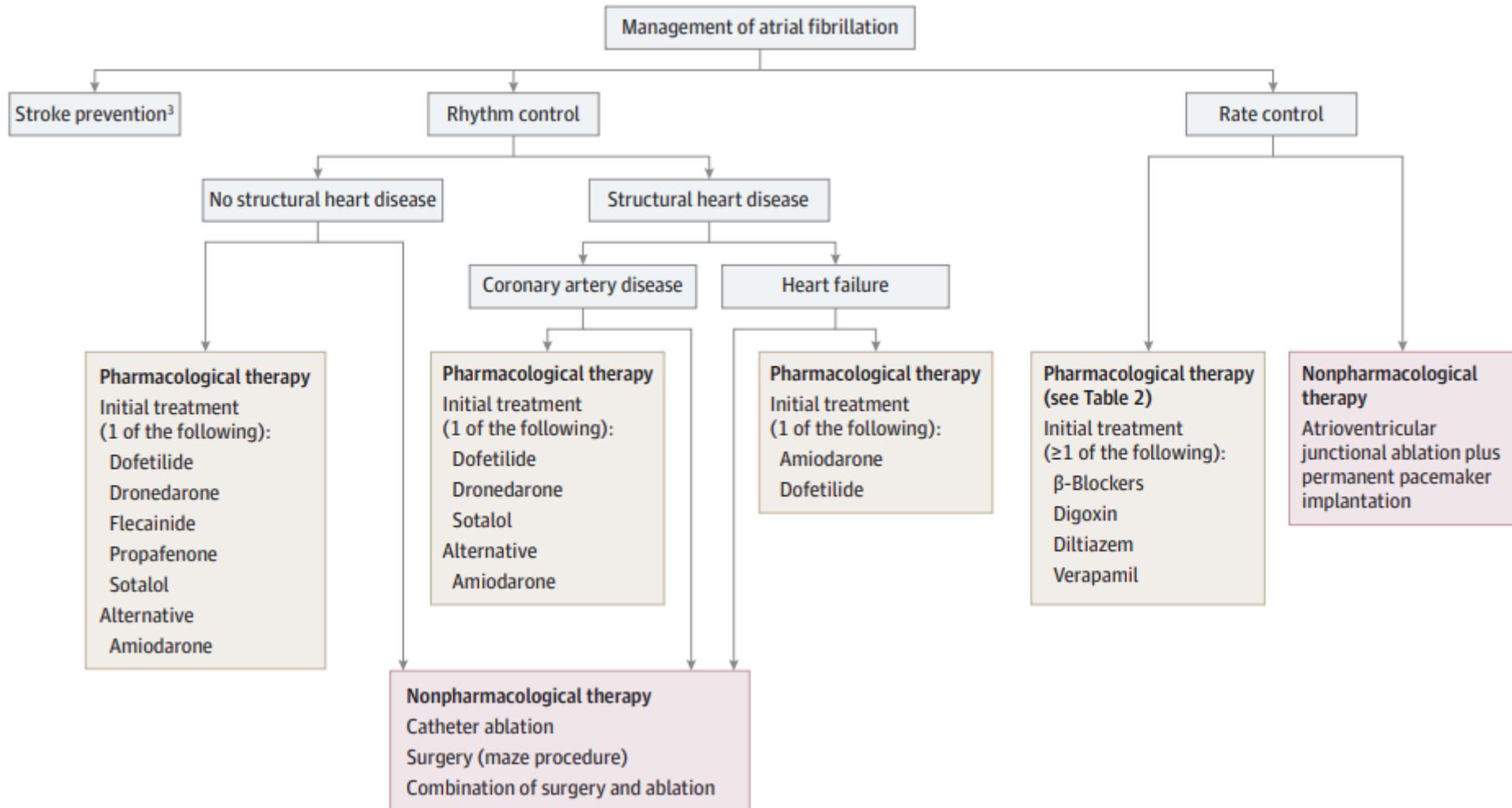
Der normale Herzrhythmus wird wieder hergestellt ...



mit Strom (Elektrokardioversion)  
oder Medikamenten

... und langfristig erhalten  
mit Medikamenten,  
Katheterablation oder im  
Rahmen einer Herz-OP

# Übersicht der Behandlung von Vorhofflimmern



# Thrombozytenaggregationshemmung (Aspirin) vs Placebo

B Study, Year (Reference)

Relative Risk Reduction  
(95% CI)

Antiplatelet agents compared with placebo or control

AFASAK I, 1989 (2); 1990 (3)

SPAF I, 1991 (5)

EAFT, 1993 (8)

ESPS II, 1997 (13)

LASAF, 1997 (17)

Daily

Alternate day

UK-TIA, 1999 (18)

300 mg daily

1200 mg daily

JAST, 2006 (26)

Aspirin trials (n = 7)

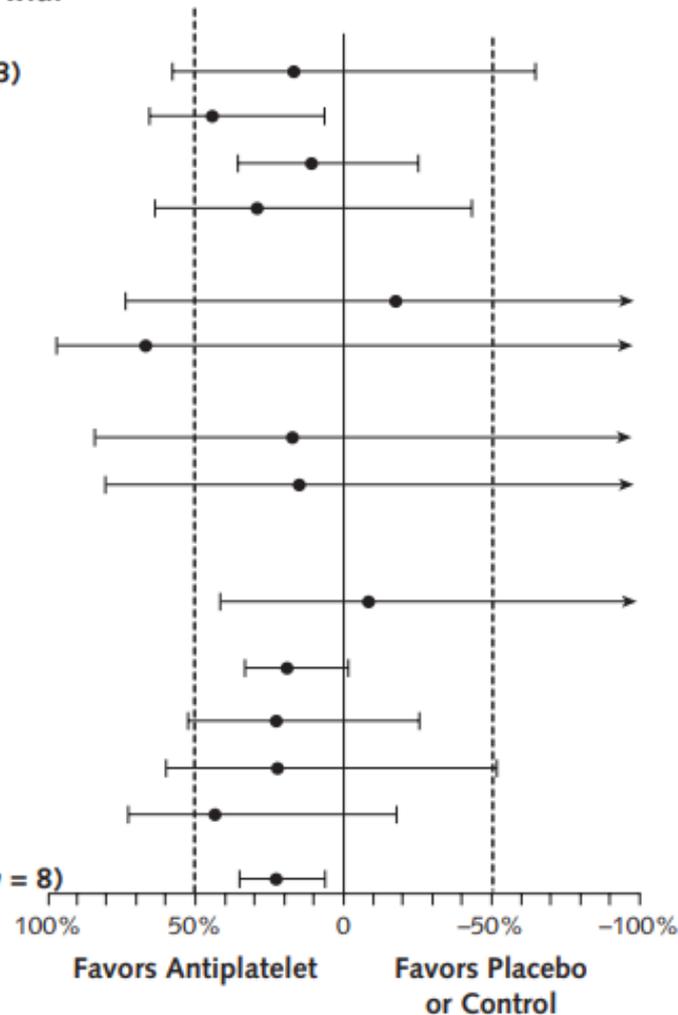
SAFT, 2003 (23)

ESPS II, 1997 (13)

Dipyridamole

Combination

All antiplatelet trials (n = 8)



ARR (% per year)

0.9

2.5

1.9

6.9

0.9

0.7

-0.5

1.5

-0.2

Primary prevention=0.8

Secondary prevention=2.5

	N
AFASAK <sup>17</sup>	672
SPAF 1 <sup>18</sup>	1120
EAFT <sup>22*</sup>	782
ESPS II <sup>26*</sup>	211
UK-TIA <sup>29*</sup>	28
	36
LASAF <sup>30</sup>	195
	181
JAST <sup>31</sup>	871
7 trials	3990

Lancet Neurol 2007; 6: 981-93

Ann Intern Med. 2007;146:857-867

# Warfarin vs Placebo

A Study, Year (Reference)

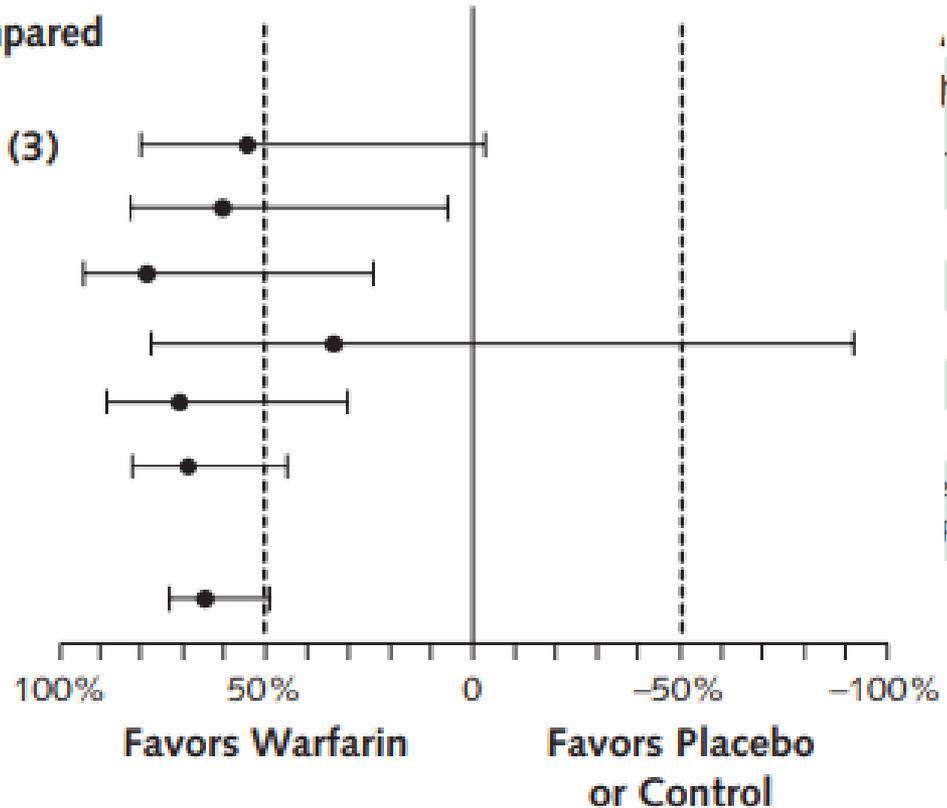
Relative Risk Reduction  
(95% CI)

Adjusted-dose warfarin compared  
with placebo or control

- AFASAK<sup>17</sup>
- SPAF-I<sup>18</sup>
- BAATAF<sup>19</sup>
- CAFA<sup>20</sup>
- SPINAF<sup>21</sup>
- EAFT<sup>22\*</sup>
- 6 trials

- AFASAK I, 1989 (2); 1990 (3)
- SPAF I, 1991 (5)
- BAATAF, 1990 (4)
- CAFA, 1991 (6)
- SPINAF, 1992 (7)
- EAFT, 1993 (8)

All trials (*n* = 6)



(year)

vention=2.7  
prevention=8.4

Lancet Neurol 2007; 6: 981–93

Ann Intern Med. 2007;146:857-867

# Warfarin vs Thrombozytenaggregationshemmung

C Study, Year (Reference)

Relative Risk Reduction  
(95% CI)

Absolute Risk Reduction,  
%/y

Adjusted-dose warfarin compared with antiplatelet agents

AFASAK I, 1989 (2); 1990 (3)

AFASAK II, 1998 (14)

Chinese ATAFS, 2006 (30)

EAFT, 1993 (8)

PATAF, 1999 (16)

SPAF II, 1994 (10)

Age ≤75 y

Age >75 y

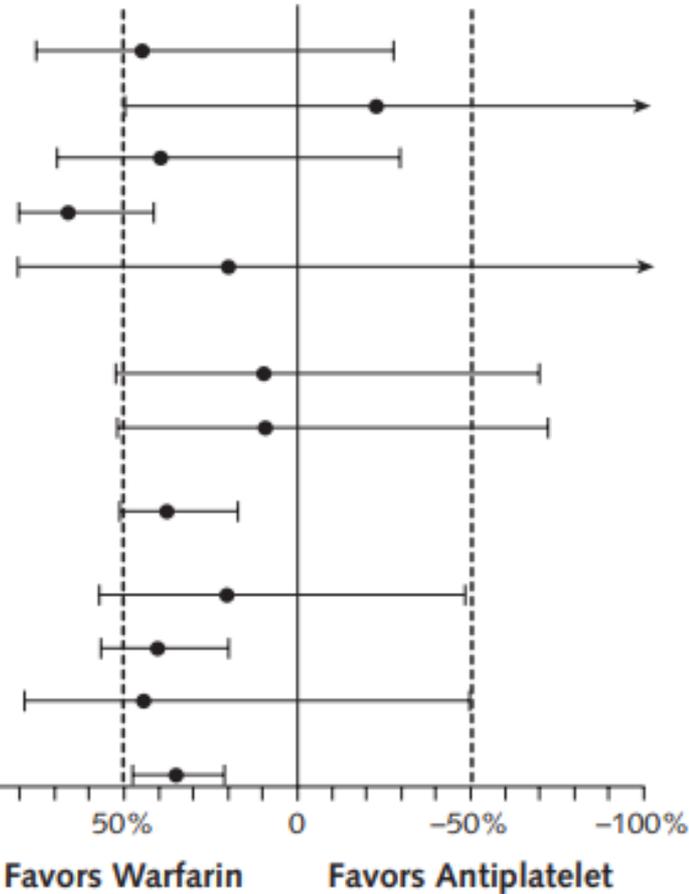
Aspirin trials (n = 8)\*

SIFA, 1997 (12)

ACTIVE-W, 2006 (28)

NASPEAF, 2004 (25)

All antiplatelet trials (n = 11)



Adjusted-dose warfarin vs

AFASAK I, 1989 (2); 1990 (3)

SPAF II, 1994 (10)  
(patients age ≤75 y)

SPAF II, 1994 (10)  
(patients age >75 y)

EAFT, 1993 (8)§

AFASAK II, 1998 (14)

PATAF, 1999 (16)

Vemmos et al., 2006 (27)

Chinese ATAFS, 2006 (30)

WASPO, 2007 (31)

8 aspirin trials¶

Adjusted-dose warfarin vs  
nonaspirin antiplatelet

SIFA, 1997 (12)§

NASPEAF, 2004 (25)

ACTIVE-W, 2006 (28)§

11 antiplatelet trials¶

# Adjusted-dose warfarin vs low-fixed-dose warfarin plus aspirin

Study, Year (Reference)	Secondary Prevention, %†	Participants, n	Target INR	Strokes/Patients/Patient-Years; Adjusted-Dose Warfarin vs. Antiplatelet, n/n/n	Relative Risk Reduction (95% CI), %‡	Absolute Risk Reduction, %/y
<b>Adjusted-dose warfarin vs. low- and fixed-dose warfarin plus aspirin**</b>						
SPAF III, 1996 (11)	38	1044	2–3	14/523/581 vs. 48/521/558	73	6.2
AFASAK II, 1998 (14)	10	341	2–3	11/170/355 vs. 11/171/377	–1	–0.2
12 antiplatelet trials¶	24	12963	–	205/6558/9982 vs. 341/6575/9881	39 (22 to 52)	Primary prevention, 0.9; secondary prevention, NC

# Warfarin vs DOACs

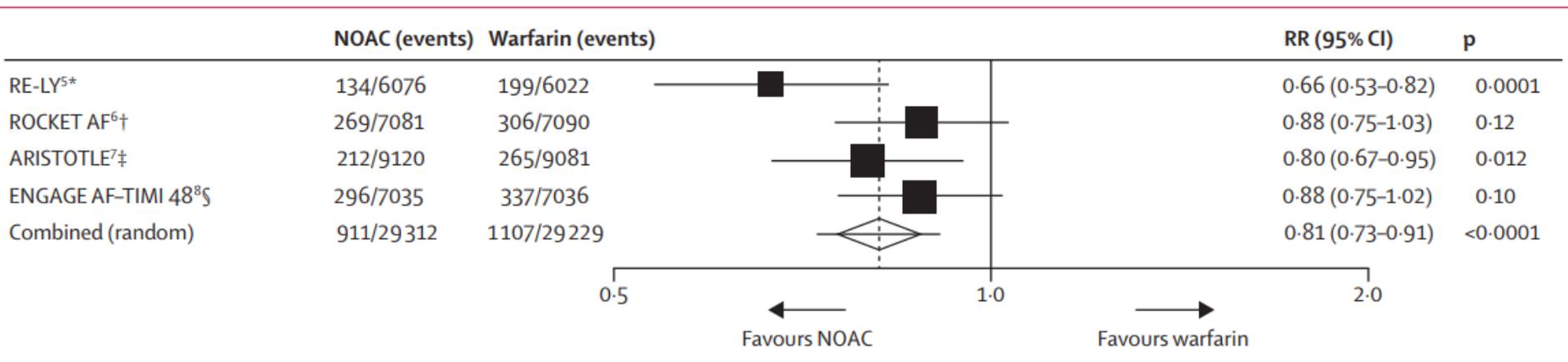


Figure: Stroke or systemic embolic events

# Warfarin vs DOACs

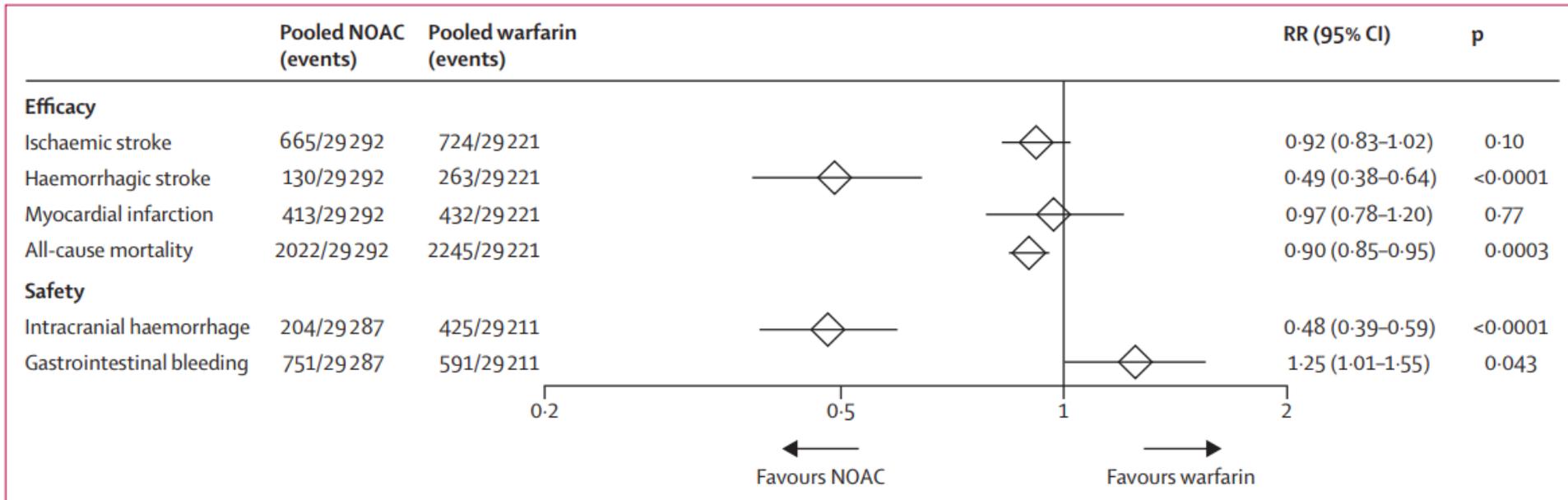


Figure: Secondary efficacy and safety outcomes

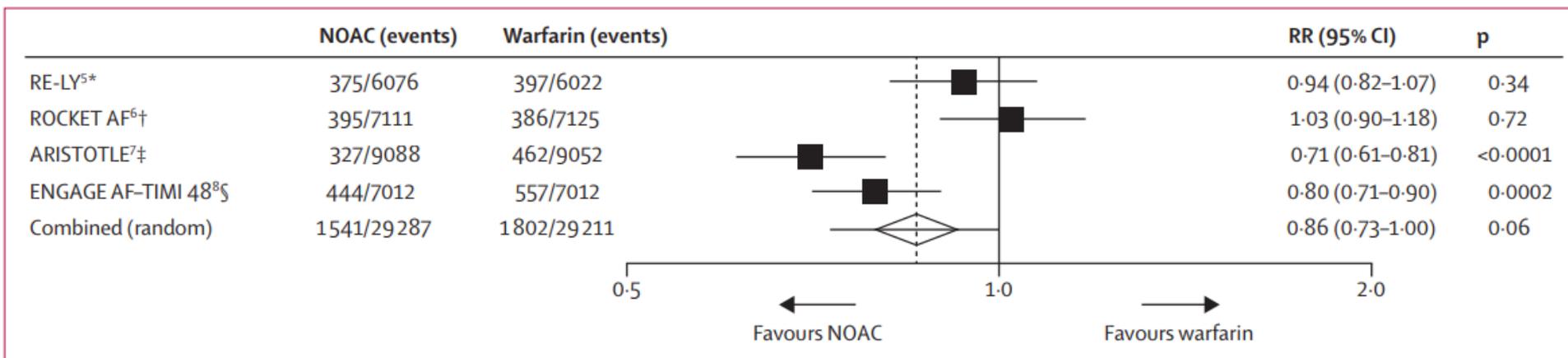
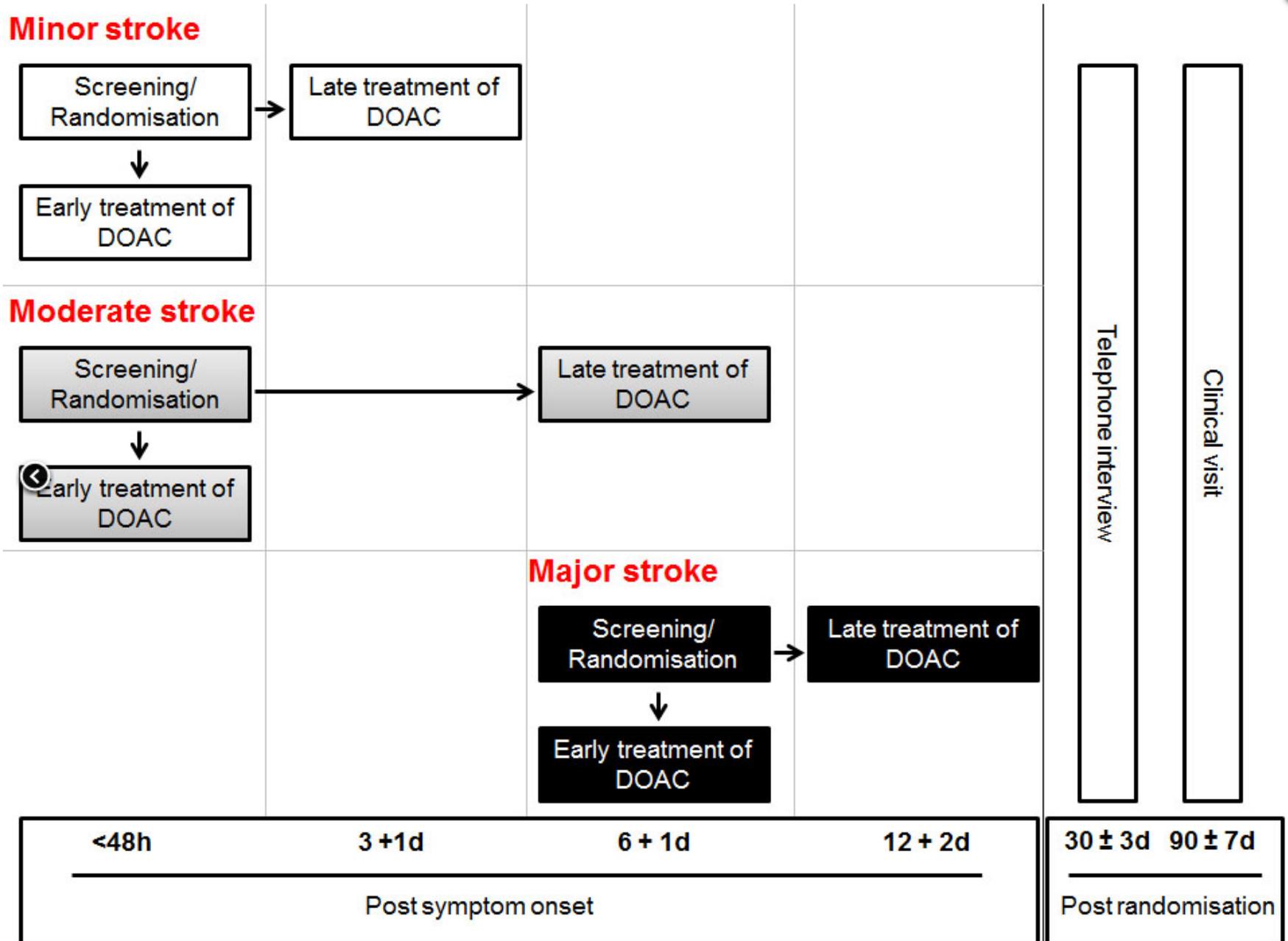


Figure: Major bleeding

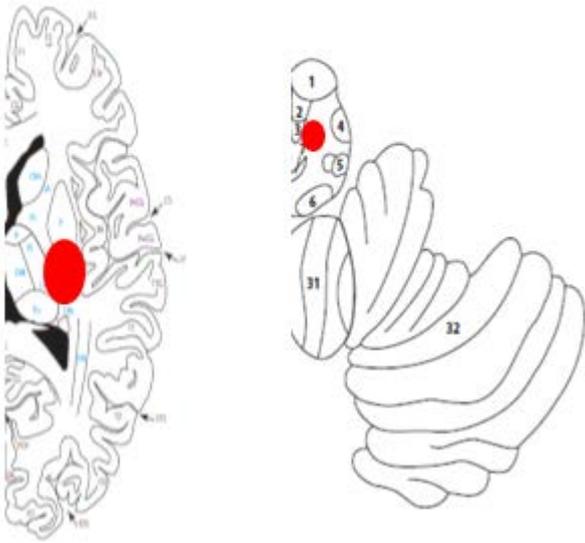
# Präventive Behandlung von Patienten mit Vorhofflimmern nach einem ischämischen Hirnschlag

# ELAN trial (Early versus Later Anticoagulation for Stroke with Atrial Fibrillation)

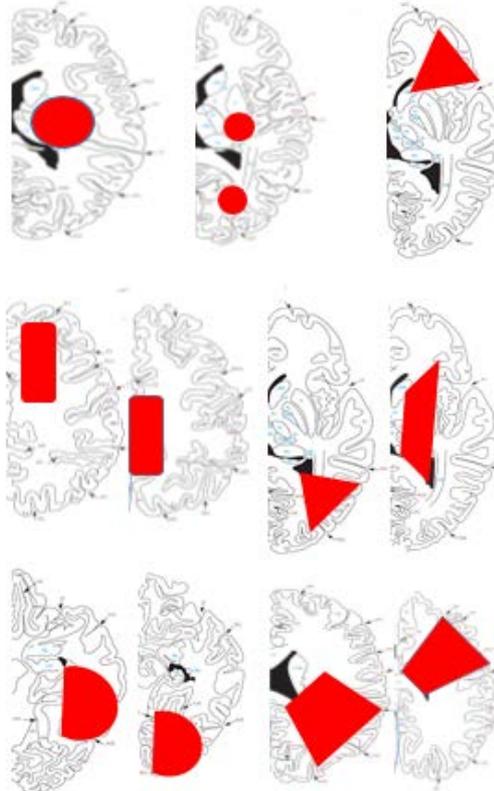


# ELAN

## Minor



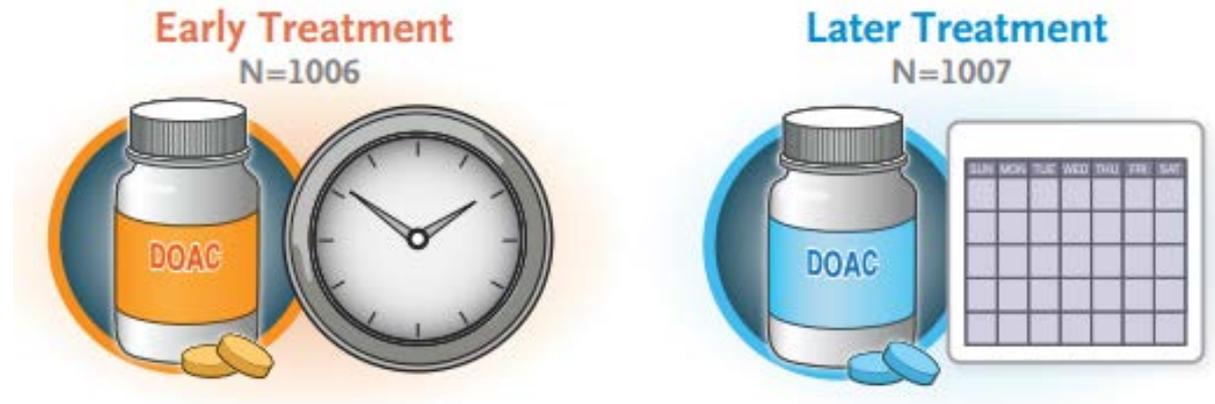
## Moderate



## Major



# ELAN

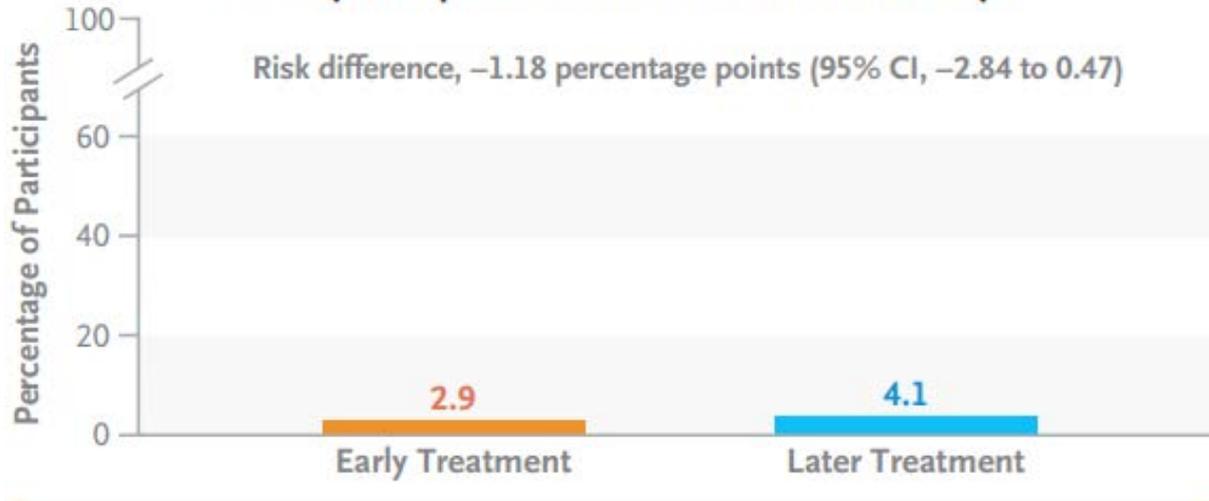


Stroke severity according to infarct size — no. (%)

Minor	378 (37.6)	374 (37.1)
Moderate	399 (39.7)	397 (39.4)
Major	229 (22.8)	236 (23.4)

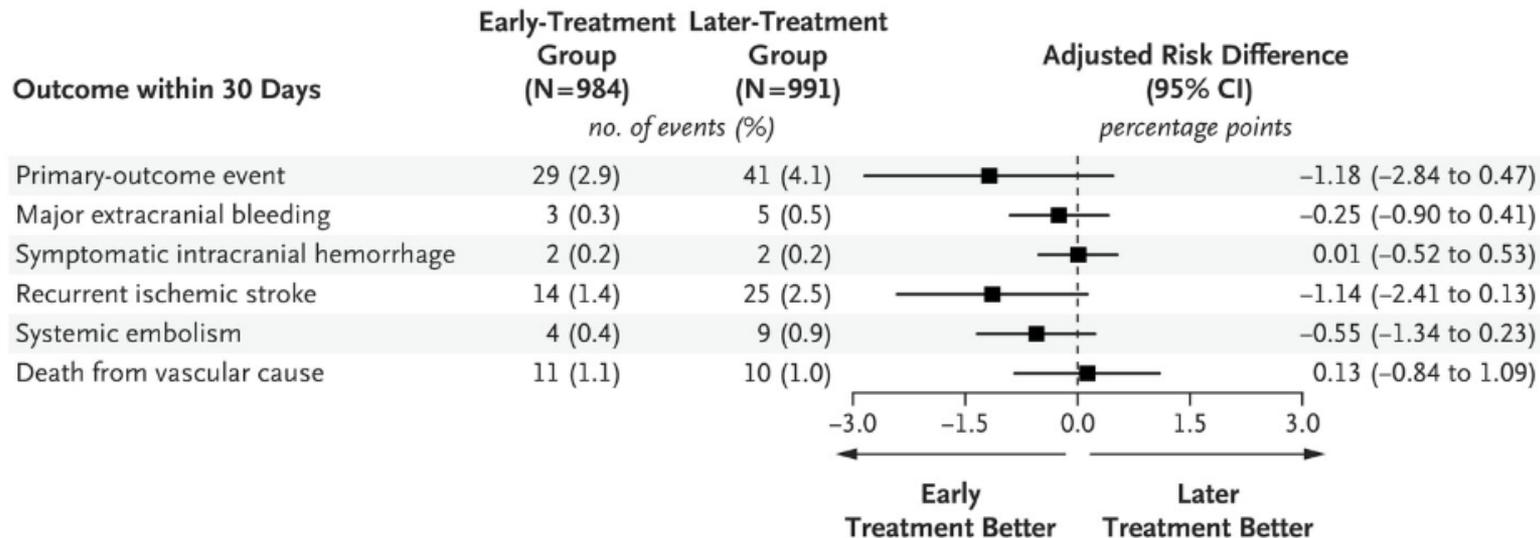
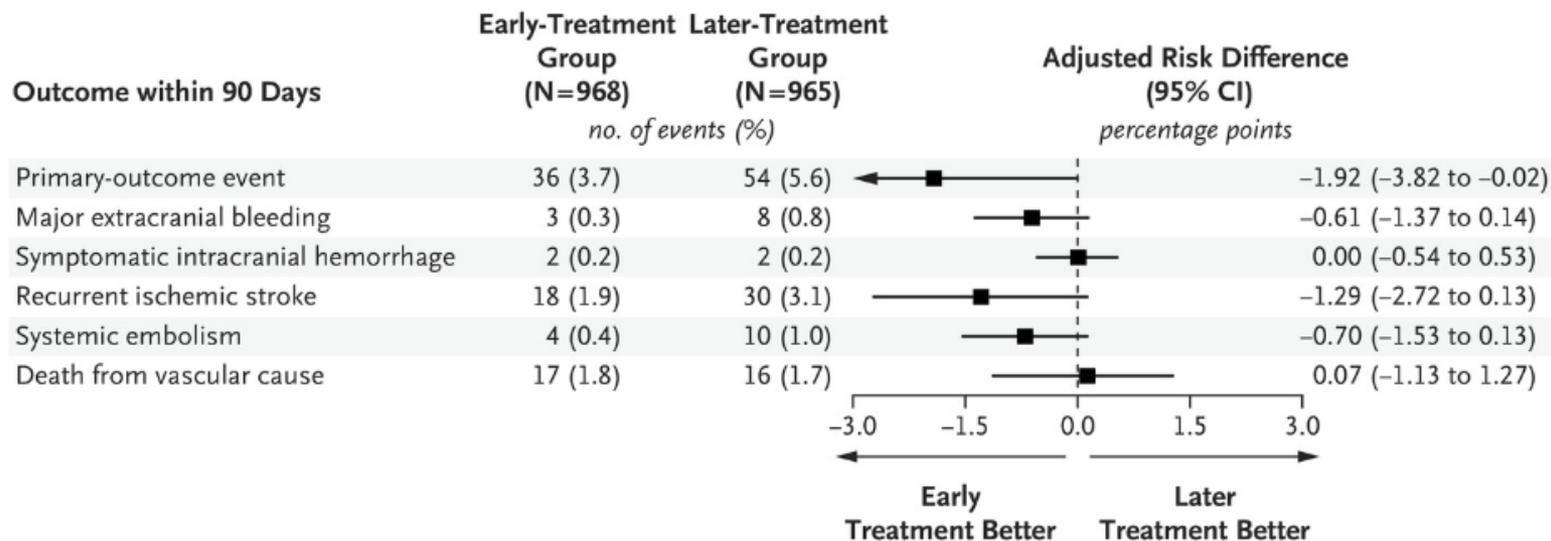
# ELAN

## Primary Composite Outcome Events at 30 Days



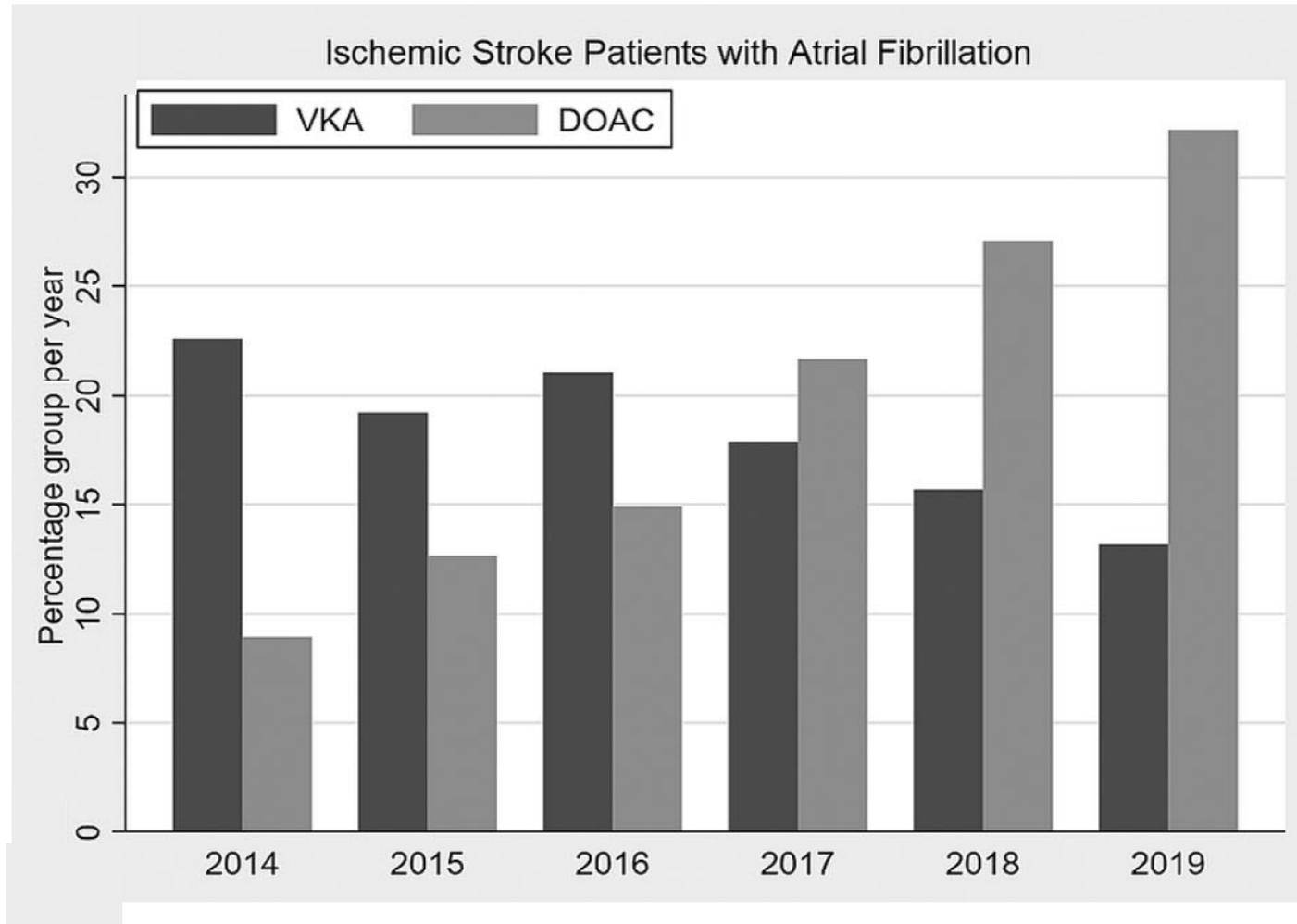
## Components of the Primary Outcome



**A****B**

# Management von antikoagulierten Vorhofflimmern

# Häufigkeit vorbestehend antikoagulierter Patienten mit Hirnschlag



# Outcomes of patients with atrial fibrillation and ischemic stroke while on oral anticoagulation

Treatment with a DOAC or warfarin



Patients with a first post-randomization ischemic stroke while on study medication (N = 1,163)



COMBINE AF contains individual participant data from patients enrolled in:

- RE-LY
- AVERROES
- ROCKET AF
- ARISTOTLE
- ENGAGE AF-TIMI 48

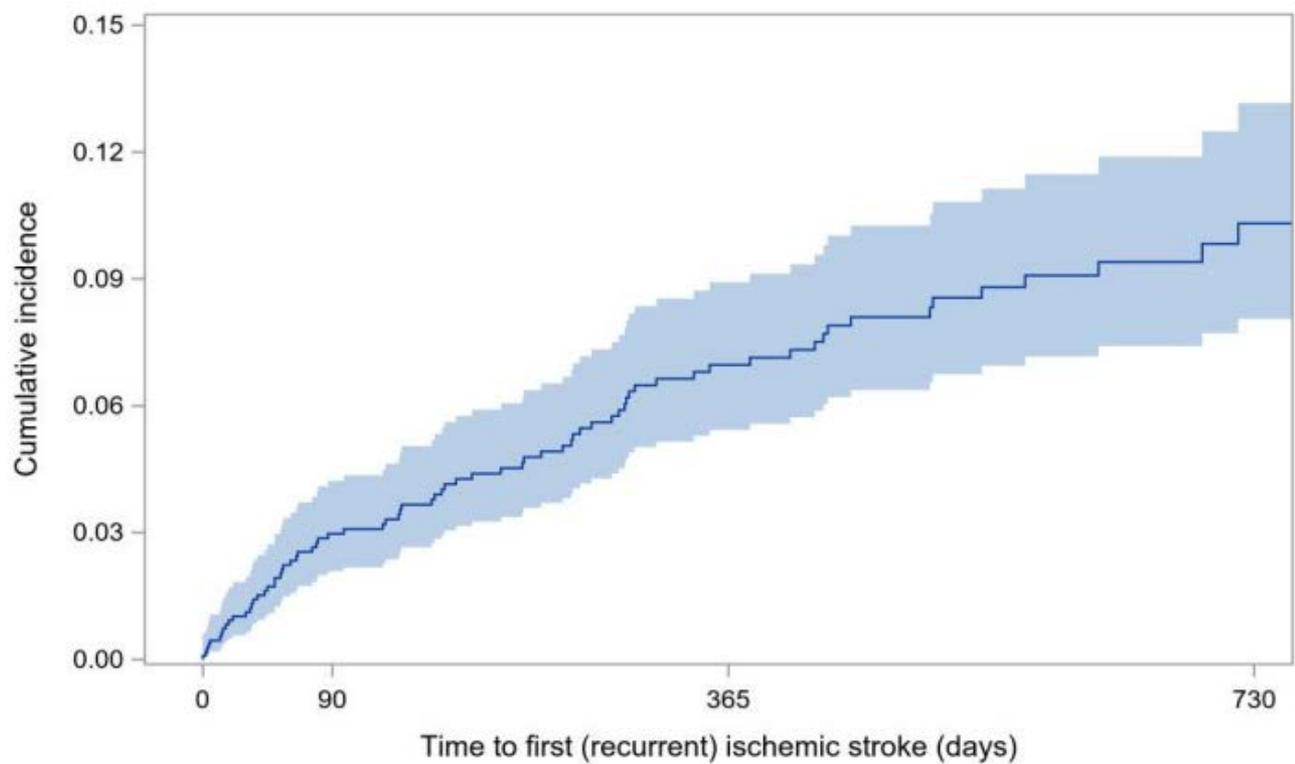


Figure: Recurrent ischemic stroke within 2 years after randomization

# Ätiologie des Hirnschlags trotz Antikoagulation

non-cardioembolic risk factors are present in 45% of AF-stroke patients

Yang et al. PLoS One 2018



RESEARCH ARTICLE

Non-cardioembolic risk factors in atrial fibrillation-associated ischemic stroke

non-AF stroke causes are present in 20% of AF-stroke patients

Zietz et al. ESJ 2023

Original Research Article

EUROPEAN  
STROKE JOURNAL

**The impact of competing stroke etiologies in patients with atrial fibrillation**

European Stroke Journal  
1-9  
© European Stroke Organisation 2023

non-AF stroke causes much more frequent in AF-stroke pts  
previously treated with anticoagulants vs. anticoagulant-naïve pts

Herlekar et al. ESJ 2023

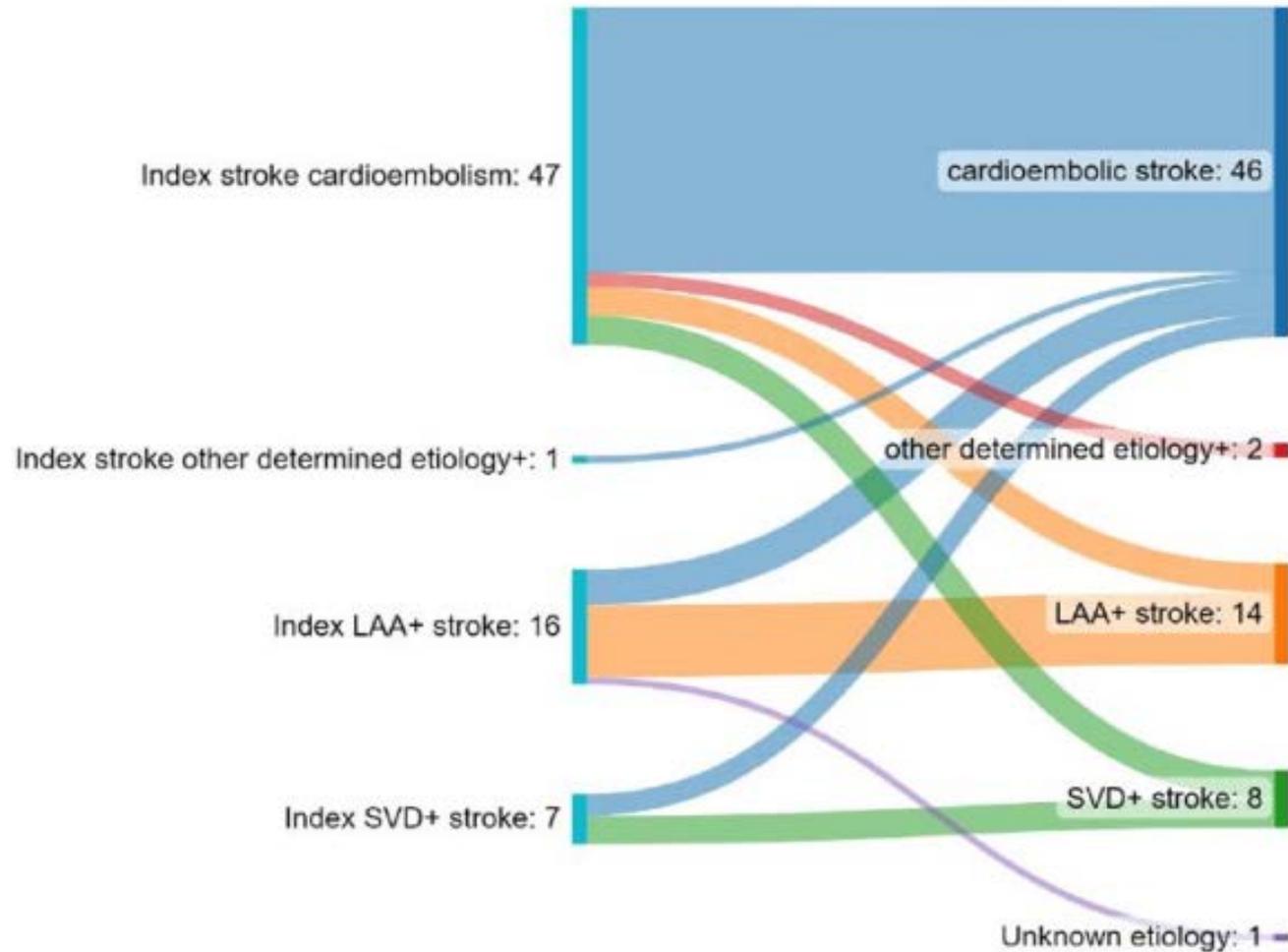
Original Research Article

EUROPEAN  
STROKE JOURNAL

**The contribution of competing mechanisms in stroke despite anticoagulation in patients with atrial fibrillation**

European Stroke Journal  
2023, Vol. 8(2) 541-548  
© European Stroke Organisation 2023

# The impact of competing stroke etiologies in patients with atrial fibrillation



# Wechsel der Medikation nach einem Hirnschlag Evidenz- oder Eminenzbasiert?

# What happens in clinical practice?

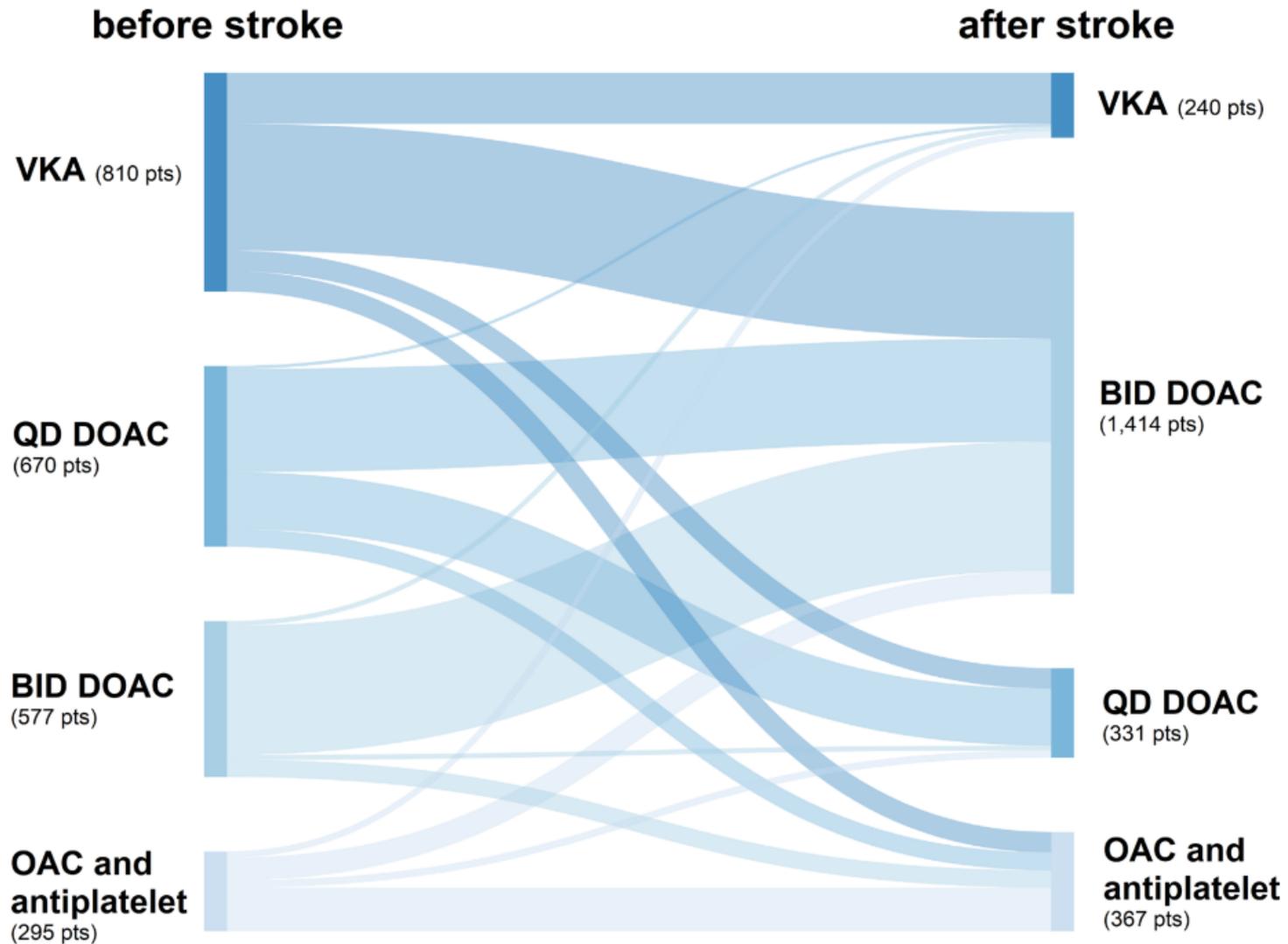
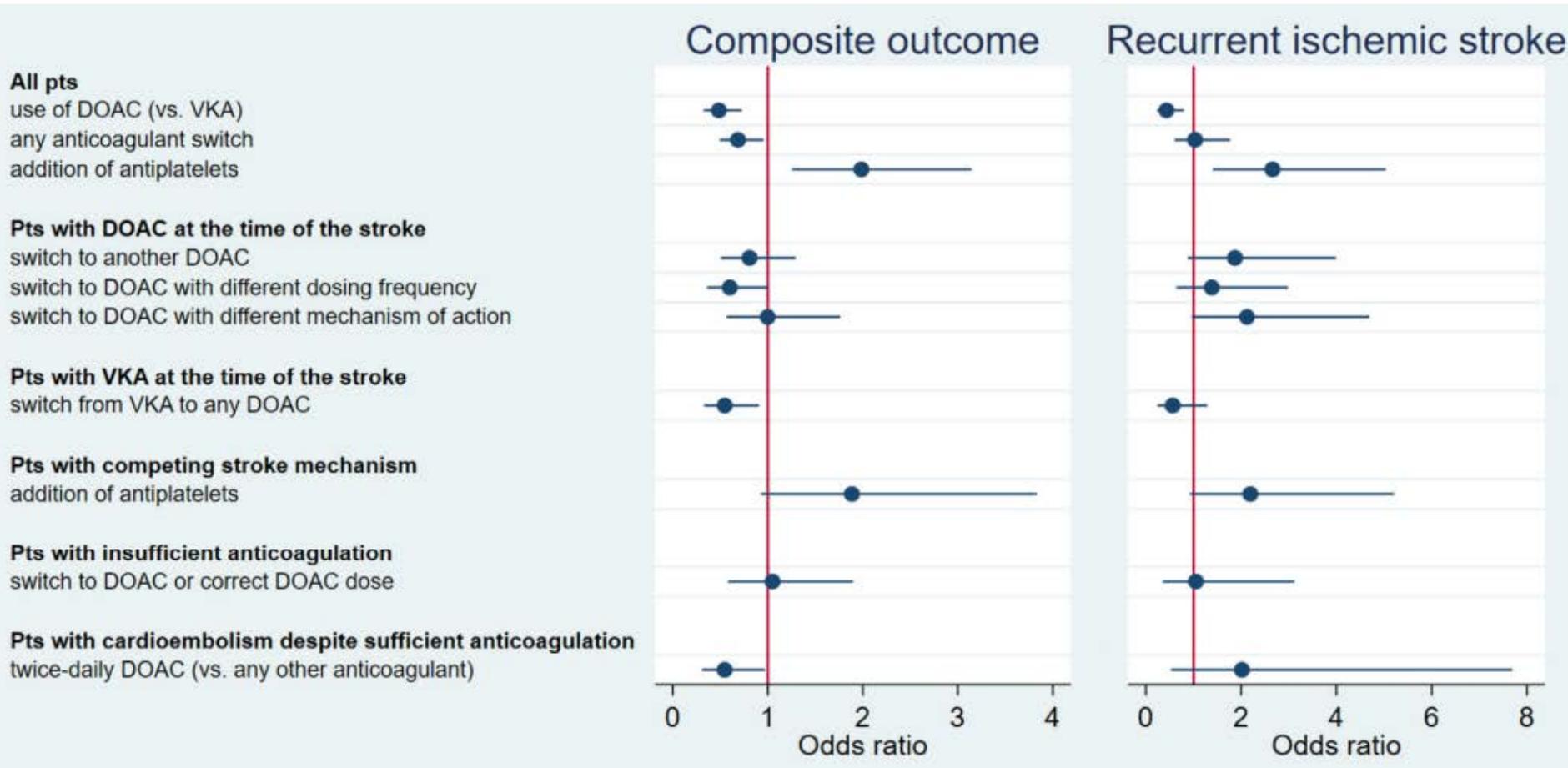


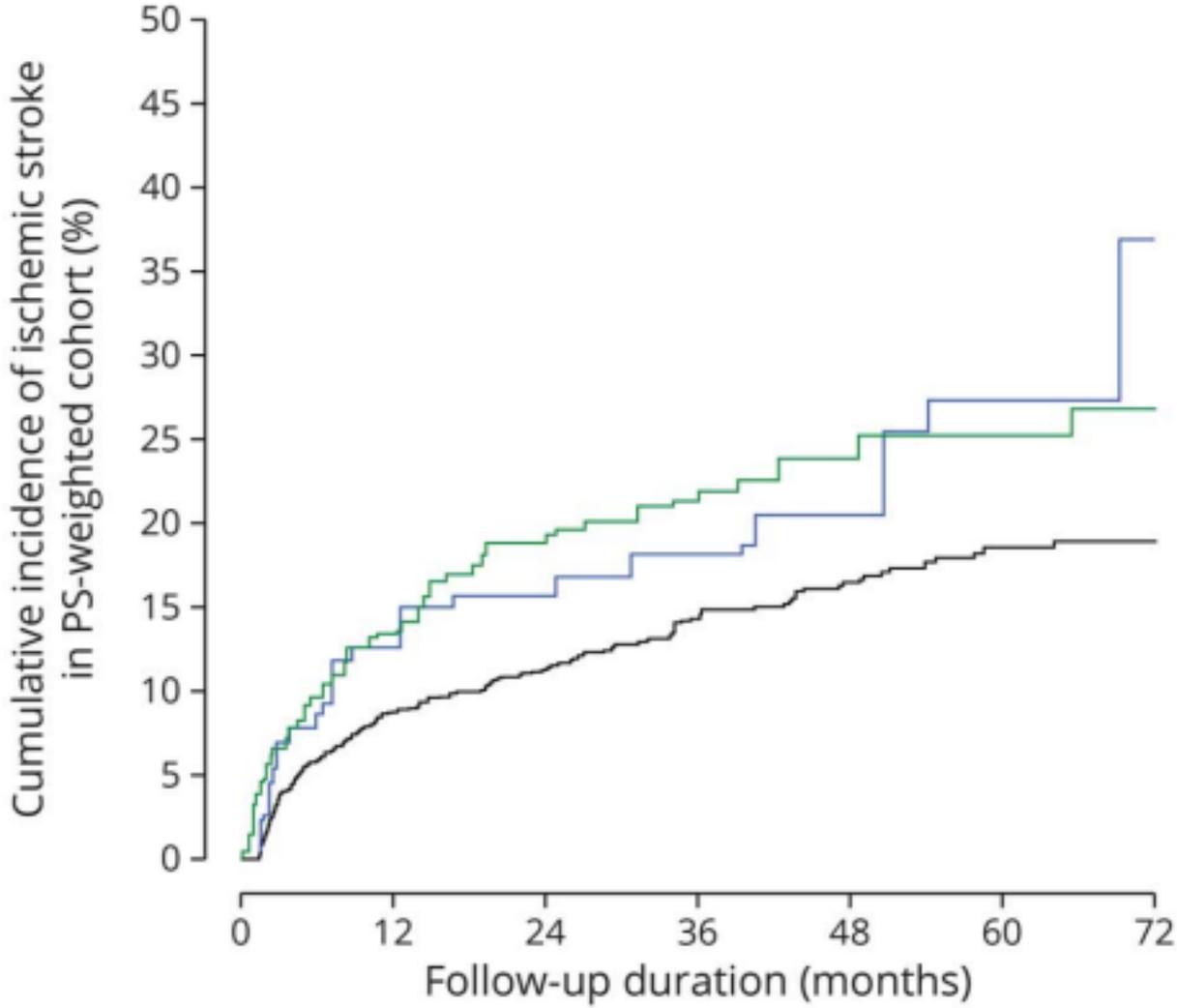
Figure: Changes in oral anticoagulant therapy at the time of the index stroke (before) versus at hospital discharge (after stroke)

# Association of preventive strategies after stroke despite anticoagulation

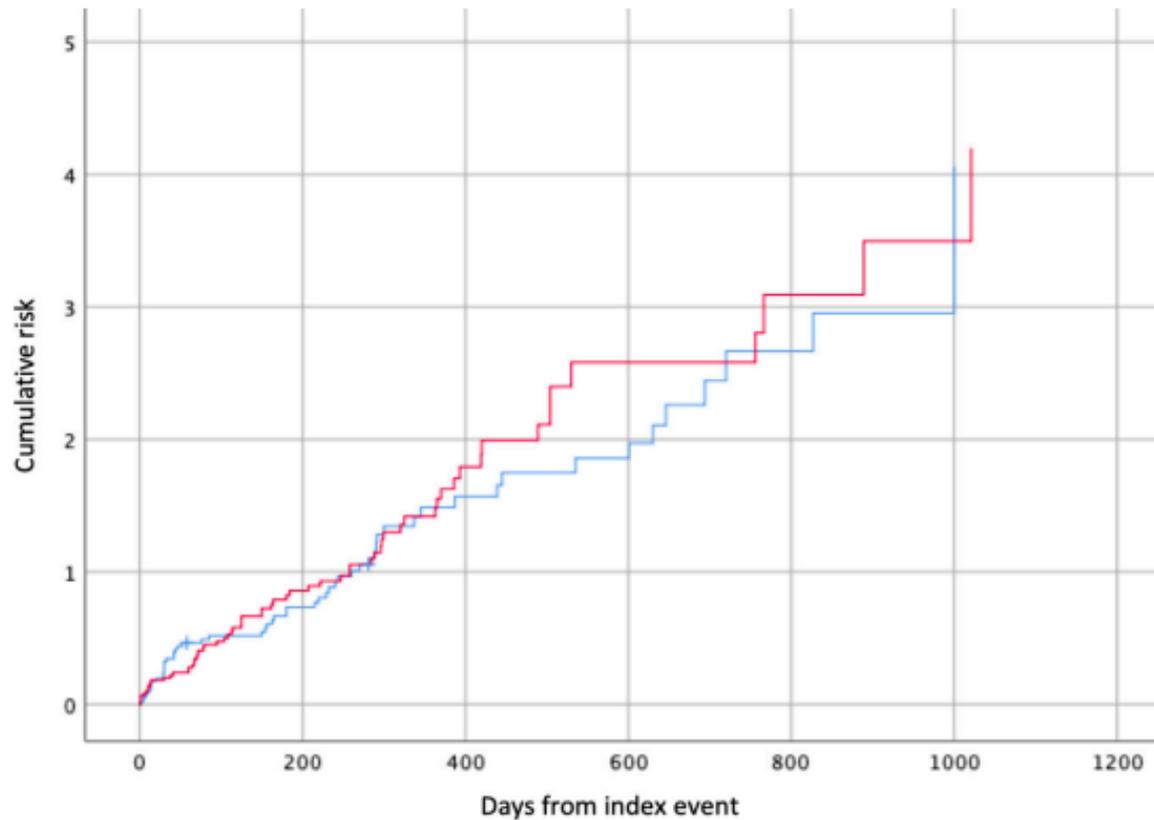


\*composite outcome = recurrent ischemic stroke, intracranial hemorrhage, death

# Any evidence for switching anticoagulant?



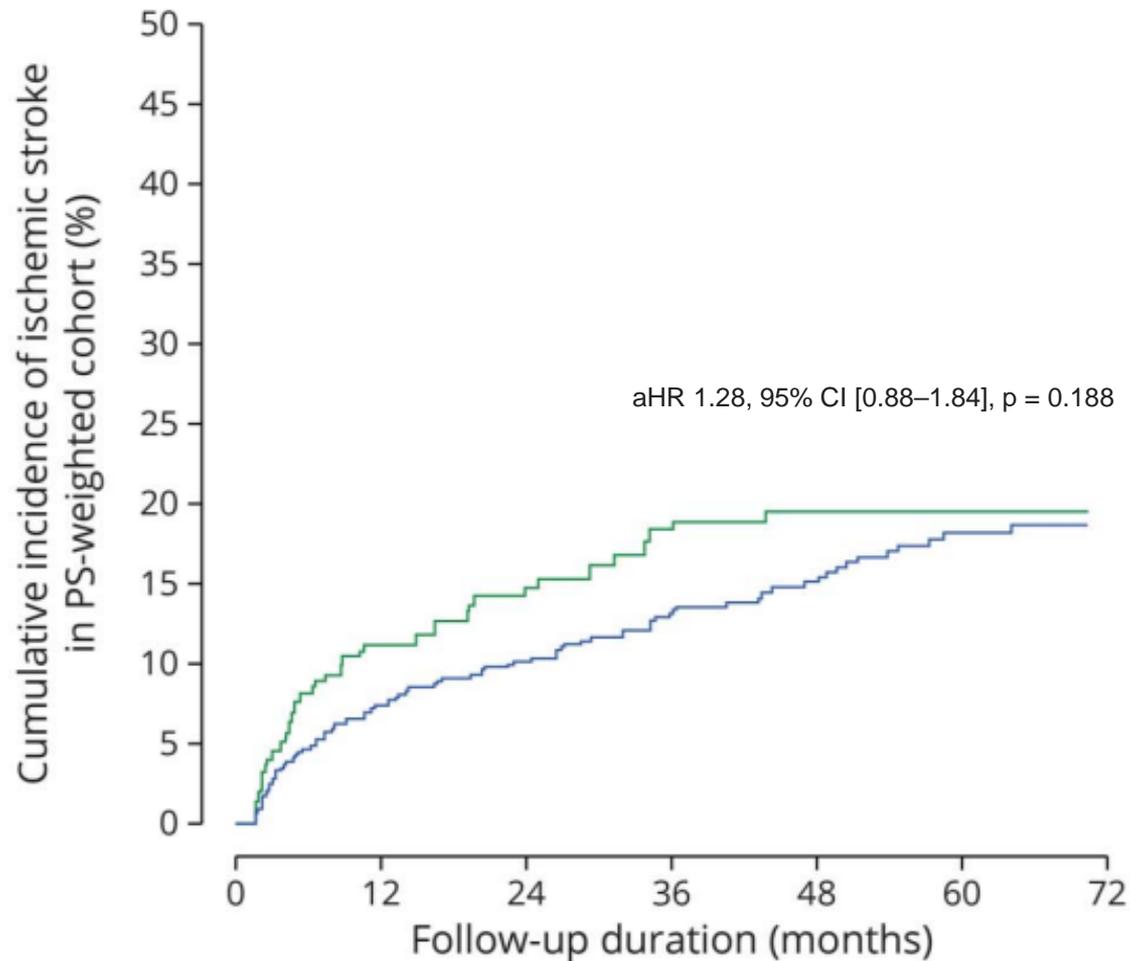
# Any evidence for switching anticoagulant?



Combined endpoint: ischemic stroke, systemic embolism, intracranial bleeding and major extracranial bleeding (change versus no change)  
Log Rank (Mantel-Cox):  $p=0.4$

— no change  
— change

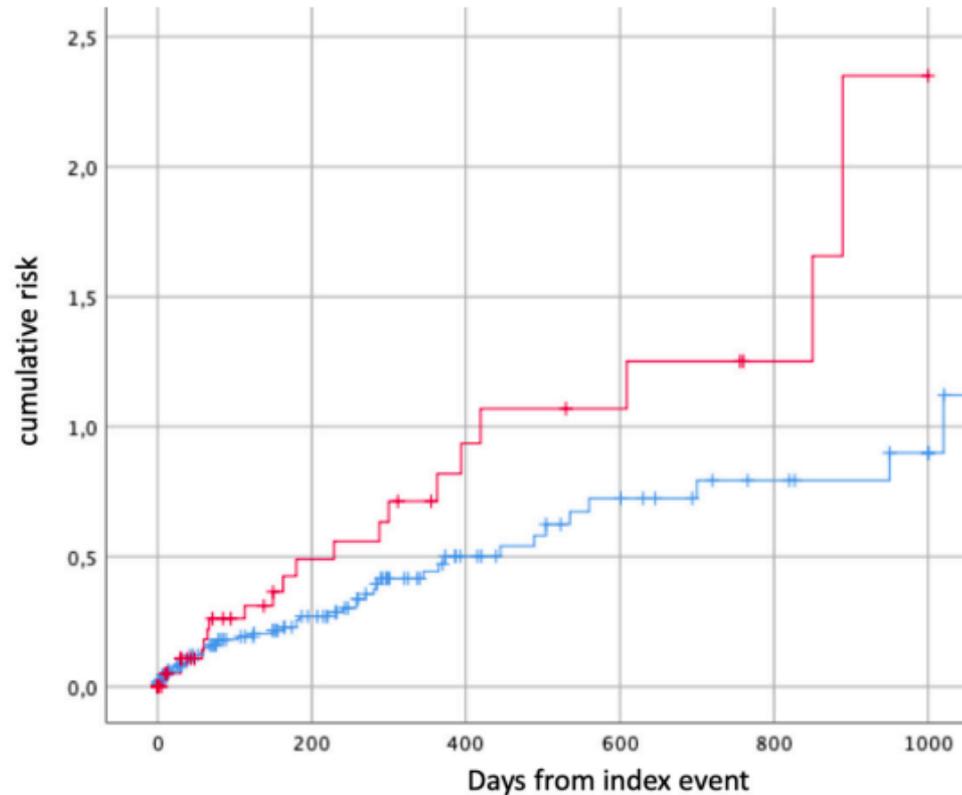
# Any evidence for additional antiplatelets?



Number at risk:

—	1,257	799	494	334	197	115	44
—	1,568	917	613	378	239	135	70

# Any evidence for additional antiplatelets?

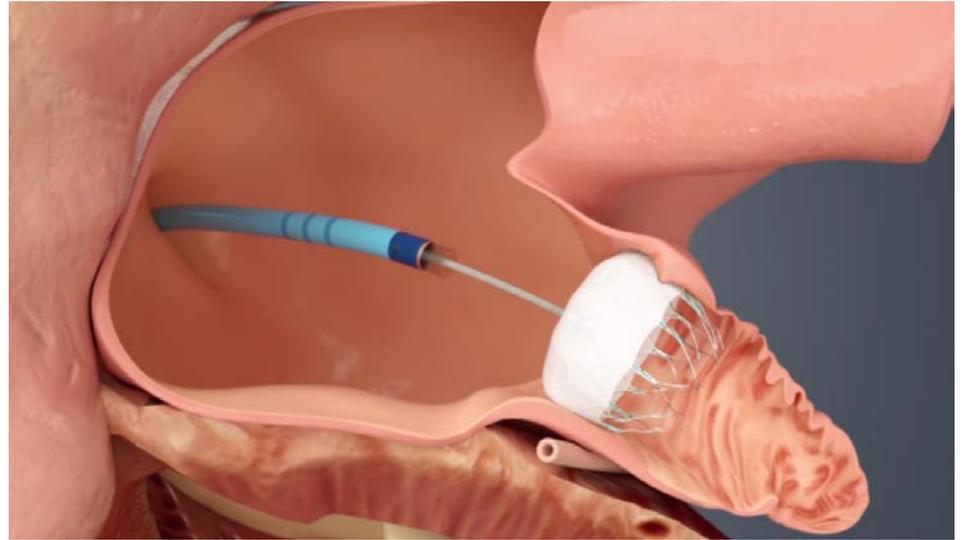


— without antiplatelet	1109	910	710	510	310	111
— with antiplatelet	166	15	8	6	3	1

Hemorrhagic endpoint: intracranial bleeding and major extracranial bleeding (NOAC with or without antiplatelet therapy)

OR 2.8 (95% 1.4-5.5)

Log Rank (Mantel – Cox): p=0.04



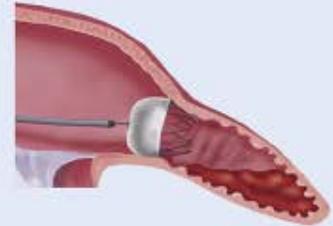
Alternative Vorhofsohrverschluss?

# 4-Year Outcomes After Left Atrial Appendage Closure Versus Nonwarfarin Oral Anticoagulation for Atrial Fibrillation

## PRAGUE-17 Trial: Long-Term (4-Year) Follow-Up

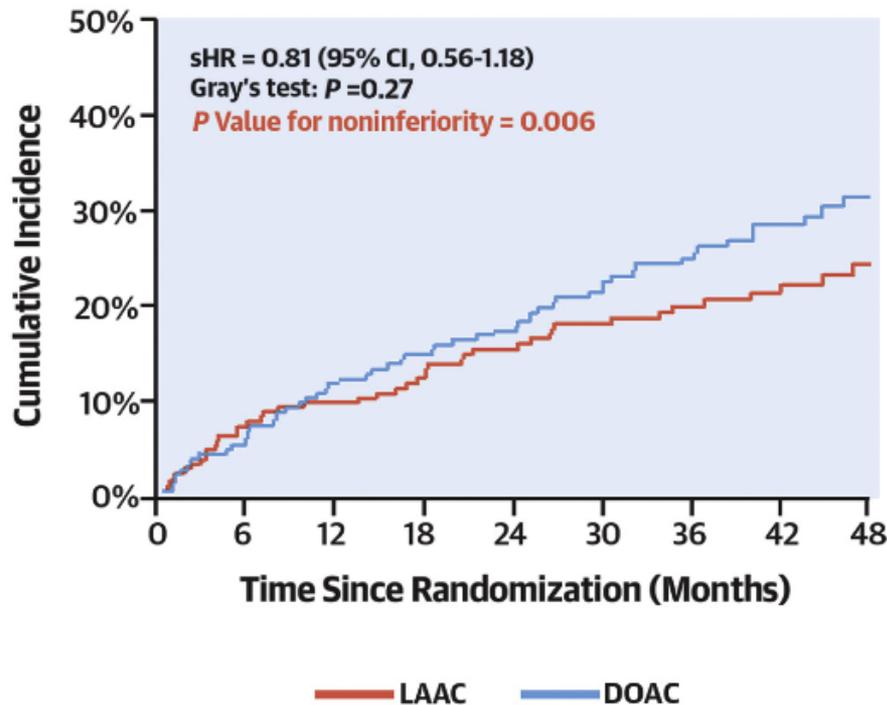


- 402 High-risk AF pts → Randomized
  - CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc = 4.7 ± 1.5
  - HAS-BLED = 3.1 ± 0.9
- Median Follow-up: 3.5 years (IQR 2.6-4.3), 1,354 pt-year



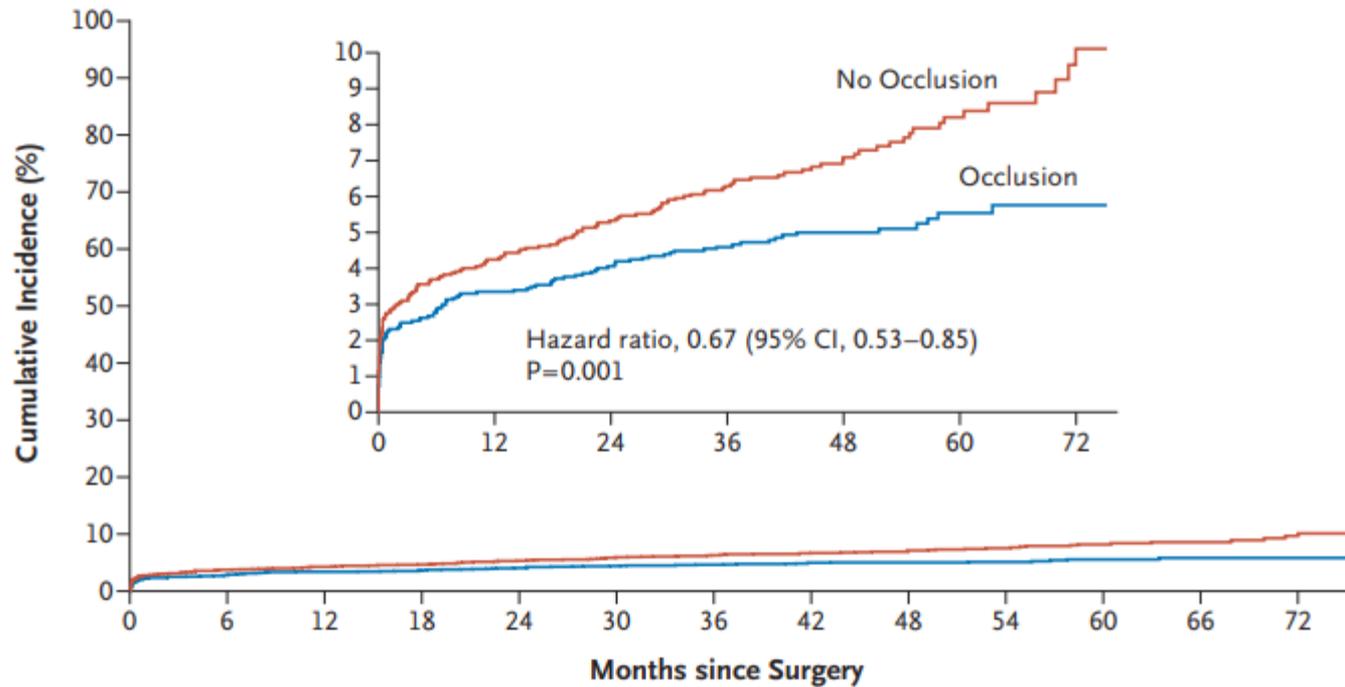
### Primary Endpoint

Stroke, TIA, SE, CV Death, Bleeding or Complications



Osmancik, P. et al. J Am Coll Cardiol. 2022;79(1):1-14

# LAAOS III



### No. at Risk

No Occlusion	2391	2134	2081	2030	1981	1897	1607	1291	1016	751	540	348	205
Occlusion	2379	2163	2105	2059	2020	1948	1642	1322	1046	781	550	349	199

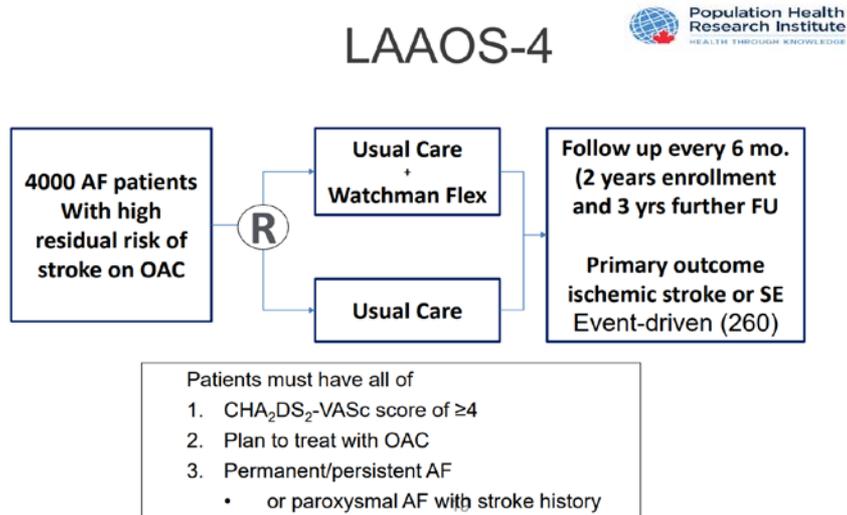
**Figure 1. Cumulative Incidence of Stroke or Systemic Arterial Embolism.**

The participants in the occlusion group underwent left atrial appendage occlusion at the time of cardiac surgery for another indication, and those in the no-occlusion did not undergo left atrial appendage occlusion at the time of cardiac surgery; all participants were expected to receive usual care. The inset shows the same data on an enlarged y axis.

# Ausblick

# Evidence for left atrial appendage occlusion (combined with anticoagulation)?

## ... RCTs are now planned!



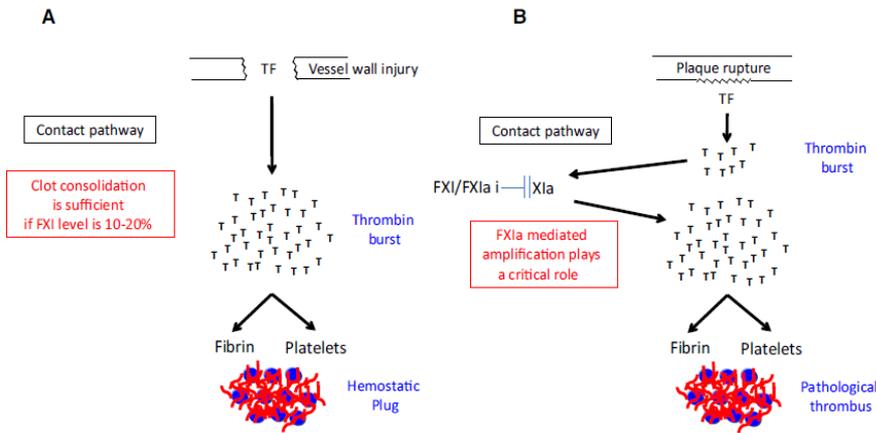
[https://www.phri.ca/wp-content/uploads/2023/01/LAAOS-4\\_CRT2023.pdf](https://www.phri.ca/wp-content/uploads/2023/01/LAAOS-4_CRT2023.pdf)

Swiss National  
Science Foundation

# ELAPSE

randomized controlled trial

# Other new potential directions for prevention



Factor XIa inhibitors

NIH U.S. National Library of Medicine  
[ClinicalTrials.gov](https://www.clinicaltrials.gov)

**Carotid Artery Implant for Preventing Stroke in Atrial Fibrillation Patients Taking Oral Anticoagulants (CAPTURE2)**

**Carotid Implants for Prevention of STroke ReCurrence From Large Vessel Occlusion in Atrial Fibrillation Patients Treated With Oral Anticoagulation (INTERCEPT)**

## Biomarker

SNCTP000003566 | NCT03961334 | BASEC2019-01535

**Mittregionales proatriales natriuretisches Peptid als Wegweiser für die sekundäre Schlaganfallprävention: Die MOSES Studie**

Was würden Sie also tun?

# Fallbericht

- A **68-year-old woman** with a history of hypertension and diabetes presents to the emergency department with a **3-day history of progressive shortness of breath, cough, and fever**. She has **no history of ischemic stroke**, cardiac arrhythmias, congestive heart failure, coronary artery disease, or gastrointestinal bleeding. Her medications are lisinopril and metformin.
- On initial examination, her **temperature is 38.5°C**, blood pressure 105/53 mm Hg, heart rate 105 beats per minute and regular, respiratory rate 24 breaths per minute, and oxygen saturation 86% while she is breathing ambient air. She has crackles in the base of the left lung and she appears confused. There are **no focal neurologic deficits**. Laboratory studies show an elevated creatinine level of 1.8 mg per deciliter (159  $\mu$ mol per liter), an anion gap of 16 mmol per liter, an elevated white-cell count of 18,500 per cubic millimeter with a predominance of neutrophils, and an elevated lactate level of 2.8 mmol per liter. An electrocardiogram shows sinus tachycardia. Chest radiography shows opacity in the left lower lobe that is suggestive of pneumonia. **Community-acquired pneumonia and sepsis are diagnosed**. Appropriate antibiotics are initiated and the patient receives supplemental oxygen; she is admitted to the general medical floor for continued care.
- **On day 1 of the hospital stay, the patient is found to have atrial fibrillation** with an irregularly irregular cardiac rhythm (heart rate, 133 beats per minute). She **reports no symptoms**. Intravenous heparin infusion is initiated, and after 16 hours, the heart rhythm spontaneously converts to normal sinus rhythm at a rate of 86 beats per minute.
- **You are the provider caring for this patient when she is ready for discharge from the hospital 3 days later. She has had no recurrence of atrial fibrillation since the initial episode**. You must decide whether or not to recommend anticoagulant therapy for this patient after discharge.

