



Auswirkungen der frühen Nutzenbewertung auf Patienten mit Epilepsie in Deutschland

Aktuelle Versorgungsrealität und therapeutischer Bedarf

Hintergrund

Die Epilepsie gehört zu den häufigsten chronischen neurologischen Erkrankungen und stellt für die Betroffenen, Angehörigen und die Gesellschaft eine erhebliche Belastung dar [1–3]. Geht man von einer medianen Prävalenz von 0,52 % aus [4], so leiden mehr als 400.000 Menschen an einer Epilepsie in Deutschland. Inzidenzdaten für Europa zeigen eindeutige Unterschiede zwischen den einzelnen Altersgruppen. Bei Kindern und Jugendlichen bis zum 20. Lebensjahr liegt die jährliche Neuerkrankungsrate bei 70/100.000. Diese Rate fällt bei 20- bis 64-jährigen auf 30/100.000 und steigt wieder ab dem 65. Lebensjahr auf 100/100.000 an [4].

Der Aufwand, Menschen mit Epilepsie zu behandeln und zu betreuen, ist von erheblicher gesellschaftlicher Bedeutung, und Studien zu Krankheitskosten bei Epilepsie belegen dies seit Anfang der 1990er Jahre. Im Wesentlichen zeigen sich hohe Kosten bei neu diagnostizierten Patienten aufgrund der Notwendigkeit einer initialen Diagnostik und Hospitalisierung sowie bei therapierefraktären Patienten mit weiterem diagnostischem Abklärungsbedarf und meist notwendiger Polytherapie sowie Einschränkung der Berufstätigkeit [1, 2, 5, 6]. Bislang unzureichend erfasst, sind Patienten mit einem Status epilepticus, bei denen die

Schwere der Erkrankung zu einem hohen Therapiebedarf und damit entsprechend assoziierten Ressourcenverbrauch führt [7, 8].

Ziel der Arbeit

In dieser Übersichtsarbeit sollen aktuelle Daten zum Ordnungsverhalten von Antiepileptika (AEDs, „antiepileptic drugs“), deren Einsatzgebiet, damit verbundenen Kosten und Auswirkungen des Arzneimittelneuordnungsgesetzes (AMNOG) zusammengefasst werden.

Antiepileptika

Die medikamentöse, antikonvulsive Therapie bleibt die zentrale und entscheidende Säule in der Behandlung von Epilepsiepatienten. Um eine bestmögliche Therapie für Epilepsiepatienten zur ermöglichen, werden bereits seit 2002 regelmäßig Leitlinien für die Behandlung der Epilepsie und des Status epilepticus von der Deutschen Gesellschaft für Neurologie (DGN) publiziert und aktualisiert [9, 10]. In der Regel werden Leitlinien von Ärzten als hilfreich in Bezug auf die Erhöhung der Qualität der Patientenversorgung, Ausbildung und Darstellung von Informationen ohne Bias angesehen [7, 8]. Eine Pilotstudie zum leitliniengerechten Einsatz von AEDs bei neu diagnostizierter Epilepsie zeigte eine gute bis sehr

gute Leitlinienumsetzung bei Neurologen und Nervenärzten [11].

Bei neu diagnostizierter Epilepsie favorisieren die Leitlinien in der Version von 2008 und 2012 bei fokalen Epilepsien Lamotrigin und Levetiracetam. Bei generalisierten Epilepsien sind Valproat und Lamotrigin Mittel der Wahl, wobei für Valproat zunehmende Einschränkungen bei Frauen mit Kinderwunsch bestehen. Eine fehlende Empfehlung für Levetiracetam als initiale Monotherapie ist in der fehlenden Zulassung hierfür begründet, letzteres verhindert jedoch nicht den häufigen Einsatz dieses bei generalisierten Epilepsien gut verträglichen und wirksamen AEDs [12–14]. Die in 2008 zugunsten neuer Antikonvulsiva erfolgte Änderung der Empfehlungen fußte auf den methodisch hochwertigen SANAD (Standard and New Antiepileptic Drugs)-Studien [15, 16] und einem Direktvergleich zwischen Levetiracetam und retardiertem Carbamazepin bei fokalen Epilepsien [17].

Ordnungsverhalten

Untersuchungen zum Ordnungsverhalten bezüglich AEDs in der Indikation Epilepsie zeigen einen entsprechenden Trend zu häufiger Verordnung von Levetiracetam, Lamotrigin, Valproat und, obwohl im Marktanteil zunehmend fallend, Carbamazepin [18–23]. Zusammenfas-

send zeigt sich, dass mehr als drei Viertel der Epilepsiepatienten mit einem der vier o. g. AEDs behandelt werden, wobei sich deutschlandweit Unterschiede in dem Vorordnungsverhalten in Abhängigkeit soziodemographischer Charakteristika der Patienten zeigen [19].

Analysiert man deutschlandweit Patientenströme, zeigt sich, dass hauptsächlich Hausärzte, niedergelassene Neurologen bzw. Neuropädiater inklusive Schwerpunktpraxen und Epilepsieambulanzen Epilepsiepatienten betreuen. Etwa die Hälfte der Patienten wird hausärztlicherseits behandelt, wobei die Patienten in der Regel einer Arztgruppe treu bleiben und der Behandlungsort von der Schwere der Erkrankung abhängt [18–20]. So werden hausärztlicherseits vor allem anfallsfreie Patienten mit generalisierten Epilepsien betreut, während ein großer Teil der Patienten in Epilepsieambulanzen unter einer medikamentös refraktären Epilepsie leidet, die häufig einer Kombinationstherapie mit AED bedarf [6, 24].

» Soziodemographische Charakteristika beeinflussen die Versorgung

Eine repräsentative Auswertung einer großen deutschen Datenbank zu Rezeptdaten zeigte darüber hinaus, dass jenseits der Leitlinien soziodemographische Charakteristika der Patienten einschliesslich Komorbiditäten die Versorgung mit Antikonvulsiva signifikant beeinflussen können [19]. Wie zu erwarten, erhielten Frauen häufiger als Männer Lamotrigin am ehesten aufgrund der guten Verträglichkeit in der Schwangerschaft. Männer wurden häufiger mit Carbamazepin behandelt. Versicherte der Gesetzlichen Krankenkassen erhielten häufiger Valproat, während privat versicherte Patienten häufiger Levetiracetam verschrieben bekamen. In ländlichen Gebieten wurde häufiger Carbamazepin und Primidon eingesetzt. Lamotrigin und Pregabalin wurden signifikant häufiger in Westdeutschland während Topiramate und Carbamazepin häufiger in Ostdeutschland verschrieben wurden [19].

Die Verordnung bei Kindern und Jugendlichen zeigt Unterschiede und Besonderheiten im Vergleich zu Erwachsenen und liegt unter anderem an dem jeweiligen Zulassungsstatus sowie bereits existierendem, altersabhängigem Erfahrungsschatz für bestimmte AEDs, sodass z. B. Phenobarbital einen hohen Verordnungsanteil bei Kindern unter zwei Jahren aufweist [20].

Insgesamt zeigt sich ein kontinuierlicher und leitlinienkonformer Trend, auf stark enzyminduzierende Medikamente wie Carbamazepin, Phenytoin, Primidon oder Phenobarbital zu verzichten [18–23].

Krankheitskosten

Krankheitskostenstudien erheben die Kosten, die dem Einzelnen und der Gesellschaft aufgrund einer Erkrankung entstehen. Die Bedeutung dieser Studien gewann in den letzten Jahren an Bedeutung, da sie unverzichtbar sind, um eine angemessene und gleichmäßige Verteilung der zur Verfügung stehenden Mittel zu ermöglichen und die Einnahme neuer Therapiemethoden zu unterstützen. Die Studien helfen bei einem rationalen Mitteleinsatz sowie bei der Qualitätssicherung, im Gegensatz zu einer simplen Ökonomisierung und Rationierung. Bisherige Krankheitskostenstudien zu Epilepsie in Deutschland [6, 11, 21–27] bedienten sich eines Bottom-up-Ansatzes, bei dem die Informationen direkt an einem von der Erkrankung betroffenen Patientenkollektiv erhoben werden [28–30], sodass die Zuweisung zu verschiedenen Schweregraden der Erkrankung und krankheitsspezifischen Kosten problemlos erfolgen kann. Eine Übersicht zu den Studien bietet **Tab. 1**.

Drei der Studien [21, 24, 27] untersuchten Patientenkohorten mit aktiver Epilepsie, d. h. mindestens einem Anfall in den vergangenen 12 Monaten, an einem Epilepsiezentrum, sodass direkte Gesamtkosten in Höhe von 4040 EUR bis 6784 EUR hierdurch gut zu erklären sind und deutlich über den jährlichen Kosten bei einem populationsbasierten Ansatz [6] mit 2406 EUR bzw. bei Querschnittskohorten liegen, die durch niedergelassene Neurologen und Nervenärzte ge-

Hier steht eine Anzeige.

 Springer

sehen wurden. Hier betragen die jährlichen direkten Kosten 2278 EUR [25] bzw. 1698 EUR [22], wobei bei der zuletzt genannten Studie nur eine Auswahl direkter Kostenkomponenten untersucht wurde.

Hauptkostenfaktoren für die direkten Kosten sind die antikonvulsive Medikation (24–60 % der direkten Gesamtkosten) und Krankenhausaufenthalte (11–69 %) aufgrund der Epilepsie. Ob der hauptsächlichste Anteil der direkten Kosten durch Antikonvulsiva oder stationäre Behandlung entsteht, ist im Wesentlichen von der Schwere der Epilepsie und dem Anteil der neu diagnostizierten Patienten [11] sowie der Verordnungshäufigkeit der neueren Antikonvulsiva abhängig. Darüber hinaus entsteht eine weitere Abhängigkeit von dem Jahr der Durchführung der Studie, da zwischenzeitlich mehrere Antikonvulsiva als Generika erhältlich wurden und auch Festbeträge eingeführt worden sind.

» Bei therapierefraktärem Verlauf steigen die Kosten

Im Wesentlichen zeigen sich die jährlichen Kosten für AEDs stabil, nur bei therapierefraktärem Verlauf zeigen sich deutlich höhere Kosten für AEDs. Analysen zu kostenbeeinflussenden Faktoren bei Erwachsenen [26], aber auch bei Kindern und Jugendlichen [23] zeigten eine positive Korrelation zwischen aktiver Epilepsie, einem fokalen Epilepsiesyndrom, einer schlechteren prognostischen Einschätzung und höherer Anfallsfrequenz mit höheren Kosten für Antikonvulsiva sowie mit den gesamten direkten Kosten.

Arbeitslosigkeit

Einen wesentlichen Anteil an den Gesamtkosten haben epilepsiebedingte Frühberentung, Arbeitslosigkeit und Fehltag mit indirekten Kosten in einer Höhe zwischen 3042–7388 EUR pro Jahr [6, 21, 24, 25]. Deutsche und internationale Studien zur Beschäftigung weisen darauf hin, dass die Arbeitslosigkeitsrate bei Menschen mit Epilepsie mindestens doppelt so hoch ist, wie in

Nervenarzt 2016 · 87:386–393 DOI 10.1007/s00115-016-0087-z
© Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2016

A. Strzelczyk · H. M. Hamer

Auswirkungen der frühen Nutzenbewertung auf Patienten mit Epilepsie in Deutschland. Aktuelle Versorgungsrealität und therapeutischer Bedarf

Zusammenfassung

Die Epilepsie gehört zu den häufigsten chronischen neurologischen Erkrankungen und stellt für die Betroffenen, Angehörigen und die Gesellschaft eine erhebliche Belastung dar. Bei mehr als drei Viertel der Patienten erfolgt die antikonvulsive Therapie mit Valproat, Carbamazepin, Lamotrigin oder Levetiracetam. Bei therapierefraktären Patienten ist meist eine Polytherapie notwendig und die Erkrankung führt zu negativen Auswirkungen auf die Lebensqualität, Berufstätigkeit und damit verbundenen hohen indirekten Kosten. Für eine umfassende Behandlung insbesondere dieser Patientengruppe ist der Zugang zu neuartigen Antikonvulsiva notwendig. Bislang scheitern allerdings alle Verfahren in Rahmen des Arzneimittelmarktneuord-

nungsgesetzes (AMNOG), einen Zusatznutzen von neuen Antikonvulsiva zu belegen, an systemimmanenten Vorgaben, insbesondere der Definition einer „zweckmäßigen Vergleichstherapie“. Es ist äußerst fraglich, ob es in Zukunft in der Epileptologie Studien geben wird, die der jetzigen Form des AMNOG genügen werden. Stattdessen könnte der individuelle Zusatznutzen derzeit am besten durch eine Nachbeobachtung der Substanz nach der Zulassung und Einführung des Präparats überprüft werden.

Schlüsselwörter

Anfall · Antikonvulsiva · Arzneimittelmarktneuordnungsgesetz · Nutzenbewertung · Langzeitwirkung

Impact of early benefit assessment on patients with epilepsy in Germany. Current healthcare provision and therapeutic needs

Abstract

Epilepsy is one of the most common chronic neurological diseases and represents a significant burden for patients, their families and society. In more than 75 % of patients anticonvulsant therapy consists of valproate, carbamazepine, lamotrigine or levetiracetam. There is a need for polytherapy in drug-refractory patients and they suffer from negative effects on quality of life and employment that is associated with high indirect costs. To allow a comprehensive treatment in this patient group, access to new anticonvulsants with novel modes of action is needed; however, all applications for new antiepileptic drugs failed to prove added benefits during the Pharmaceutical Market

Restructuring Act (AMNOG) in Germany. One of the main reasons is the mandatory definition of a standard comparative therapy. It remains unclear whether there will be studies in the future which will fulfill the requirements of the current version of AMNOG. Observational studies after approval and marketing of new antiepileptic drugs could be better alternatives to prove added benefits for individual patients in the current German healthcare system.

Keywords

Seizure · Anticonvulsants · Pharmaceutical Market Restructuring Act · Benefit and costs · Long term effect

der Allgemeinbevölkerung [31–34]. Bei Eltern von Kindern und Jugendlichen mit Epilepsie zeigen sich ebenfalls hohe indirekte Kosten in Abhängigkeit von der Syndromschwere sowie der Anfallskontrolle durch Arbeitsaufgabe bzw. Reduktion der Arbeitszeit aufgrund der Epilepsie des Kindes oder durch Fehltag bei epileptischen Anfällen des Kindes [23].

Nichtmedikamentöse Ansätze

Nichtmedikamentöse Ansätze zur Reduktion der entsprechenden direkten und indirekten Kosten liegen in der Intensivierung der chirurgischen Epilepsiebehandlung [35–38] oder Stimulationsverfahren [39], Rehabilitationsmaßnahmen [34, 40] sowie in der Epilepsieberatung [41, 42]. Unabhängig der

Tab. 1 Übersicht zu Krankheitskostenstudien in Deutschland								
	Hamer et al. [24]	Rychlik et al. [25]	Strzelczyk et al. [6]	Strzelczyk et al. [21]	Strzelczyk et al. [27]	Noda et al. [22]	Noda et al. [11]	Riechmann et al. [23]
Evaluierte Patienten	n = 101	n = 63	n = 366	n = 151	n = 13	n = 359	n = 128	n = 489
Population	Aktive Epilepsie am Epilepsiezentrum	Querschnittsstudie, neurologische Praxen	Populationsbasierter Ansatz	Aktive Epilepsie am Epilepsiezentrum	Dravet-Syndrom am Epilepsiezentrum	Querschnittsstudie, neurologische Praxen	Neu diagnostizierte Epilepsie, neurologische Praxen	Populationsbasierter Ansatz
Alter ([Jahre] MW ± SD)	40,7 ± 15,2	49,4	59,5 ± 21,6 (stationär) 52,1 ± 17,7 (ambulant)	41,0 ± 14,9	12,3 ± 7,5	50,5 ± 20,7	57,2 ± 24,8	10,4 ± 4,2
Anteil Patienten mit aktiver Epilepsie ^a	100 %	69,8 %	64,5 %	100 %	100 %	43,2 %	100 %; Erst-diagnose (1. Jahr) 47 % (2. Jahr)	58,3 %
Ort der Erhebung	Epilepsiezentrum Marburg	Mecklenburg-Vorpommern	Landkreis Marburg-Biedenkopf	Epilepsiezentrum Marburg	Epilepsiezentrum Kiel-Raisdorf	Nologische Praxen, deutschlandweit	Nologische Praxen, deutschlandweit	Hessen, Schleswig-Holstein
Art der Erhebung	Fragebögen, 3 Monate	Fragebögen, 12 Monate	Fragebögen, 3 Monate	Fragebögen, 3 Monate, identisch zu Hamer et al.	Patientenakte, EpiVista, 12 Monate	PVS, Epi-S-cout, 12 Monate	PVS, Epi-S-cout, 24 Monate	Fragebögen, 3 Monate
Kostenjahr	2003	2006	2008	2008	2011	2011	2011	2011
Direkte Kosten pro Jahr (EUR)								
Antikonvulsiva	2400 (59 %)	1086 (47 %)	642 (27 %)	2304 (34 %)	1559 (24 %)	1017 (60 %)	878 (29 %) 1. Jahr 803 (59 %) 2. Jahr	903 (13 %)
Krankenhausaufenthalt	1120 (28 %)	259 (11 %)	799 (33 %)	3180 (47 %)	4483 (69 %)	510 (30 %)	1875 (62 %) 1. Jahr 444 (32 %) 2. Jahr	3095 (48 %)
Rehabilitation	360 (9 %)	36 (2 %)	283 (12 %)	560 (8 %)	/	101 (6 %)	183 (6 %) 1. Jahr 89 (7 %) 2. Jahr	567 (9 %)
Rettungsdienst/Transport	/	4 (0,2 %)	2 (0,1 %)	/	391 (6 %)	/	/	57 (1 %)
Diagnostik (Labor, Bildgebung)	80 (9 %)	/	30 (1 %)	64 (1 %)	26 (0,4 %)	/	/	197 (3 %)
Ambulante Behandlung	40 (1 %)	288 (12 %)	230 (9 %)	336 (5 %)	46 (1 %)	72 (4 %)	90 (3 %) 1. Jahr 78 (6 %) 2. Jahr	420 (7 %)
Therapien (Physio, Ergo, Logo)	40 (1 %)	/	369 (15 %)	220 (3 %)	/	/	/	589 (9 %)
Pflegekosten	/	604 (27 %)	/	/	/	/	/	/
Hilfsmittel	12 (0,3 %)	/	8 (0,3 %)	120 (2 %)	/	/	/	358 (6 %)
Zuzahlungen	/	/	43 (2 %)	/	/	/	/	188 (3 %)
Direkte Gesamtkosten	4040	2278	2406	6784	6506	1698	3025 1. Jahr 1367 2. Jahr	6476

Tab. 1 Übersicht zu Krankheitskostenstudien in Deutschland (Fortsetzung)

	Hamer et al. [24]	Rychlik et al. [25]	Strzelczyk et al. [6]	Strzelczyk et al. [21]	Strzelczyk et al. [27]	Noda et al. [22]	Noda et al. [11]	Riechmann et al. [23]
Indirekte Kosten pro Jahr (EUR)								
Vorzeitige Berentung	3120 (48 %)	2875 (95 %)	2024 (38 %)	3396 (46 %)	/	/	/	/
Produktivitätsverlust durch Teilzeitarbeit/Arbeitslosigkeit	1680 (26 %)	k. A.	1912 (36 %)	1788 (24 %)	/	/	/	Arbeitsaufgabe ^b 4668 (89 %)
Arbeitsausfall wegen Epilepsie	1640 (25 %)	167 (5 %)	1396 (26 %)	2204 (30 %)	/	745 (100 %)	3400 (100 %) 1. Jahr 2651 (100 %) 2. Jahr	Fehltag ^b 588 (11 %)
Indirekte Gesamtkosten	6440	3042	5332	7388	/	745	3400/2651	5256 (Eltern)

MW Mittelwert, PVS Praxisverwaltungssoftware, SD Standardabweichung

^aAktive Epilepsie: mindestens 1 Anfall innerhalb der letzten 12 Monate

^bArbeitsaufgabe bzw. Reduktion der Arbeitszeit aufgrund der Epilepsie des Kindes, Fehltag bei Anfällen des Kindes

vorgenannten Maßnahmen sind weitere innovative Therapieoptionen wie Antikonvulsiva mit neuen Wirkmechanismen dringend notwendig, um den Anteil der therapierefraktären Patienten langfristig zu senken, und um sowohl deren Lebensqualität [43–45] zu erhöhen und krankheitsassoziierte Kosten zu vermindern.

Pharmakoresistenz

Erreichen Patienten unter zwei geeigneten und ausdosierten Antikonvulsiva in Mono- oder Kombinationstherapie keine Anfallsfreiheit, so gelten sie nach Definition der Internationalen Liga gegen Epilepsie (ILAE) als pharmakoresistent [46, 47]. Ein Zugang zu allen verfügbaren Antikonvulsiva sollte bestehen, da Studien zum Langzeitverlauf zeigen, dass unter Eindosierung weiterer Antikonvulsiva eine langfristige Anfallsfreiheit in 5–10 % dennoch erreicht werden kann [48–50]. Dies gilt wahrscheinlich umso mehr für AEDs mit neuem oder selektivem Wirkungsmechanismus [51] wie die zuletzt zugelassenen Retigabin [52, 53], Perampanel [54, 55] und Briveracetam [56].

Arzneimittelmarktneuordnungsgesetz

Das Arzneimittelmarktneuordnungsgesetz (AMNOG), das seit 2011 in Kraft

ist, erschwert den Zugang deutscher Patientinnen und Patienten zu neuen Antikonvulsiva deutlich. Neu zugelassene Antikonvulsiva müssen, wie andere Präparate auch, über die reine Zulassung hinaus seitdem einen Zusatznutzen zu einer sog. „zweckmäßigen Vergleichstherapie“ nachweisen, um diesen durch den gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) attestiert zu bekommen. Erst wenn der Zusatznutzen als belegt ausgewiesen wird, gelingen sinnvolle Preisverhandlungen mit dem Spitzenverband der Gesetzlichen Krankenversicherungen (GKV), was dann in die Erstattungsfähigkeit der Präparate mündet. Dies allerdings scheitert bei Antikonvulsiva derzeit durchweg vor allem aus systemimmanenten Vorgaben, die auf die Epilepsitherapie nur bedingt anwendbar sind.

In der Epileptologie werden noch immer placebokontrollierte Studien für die Zulassung gefordert und somit durchgeführt. Per definitionem können diese placebokontrollierte Studien „nur“ einen Nutzen, aber nicht einen Zusatznutzen gegenüber einem anderen Präparat nachweisen. Indirekte Vergleiche zweier Studien über den sog. Brückenkompator „Placebo“ sind in der Regel nicht zielführend, aufgrund von Unterschieden in den untersuchten Patientenpopulationen und der jeweils angewandten Methodik. Daher akzeptiert der G-BA epileptologi-

sche Zulassungsstudien bisher nicht als Hinweis auf einen Zusatznutzen.

» Bei langjähriger, refraktärer Epilepsie gibt es keine Standardtherapie

Aber Studien mit einem Vergleich gegen die „Standardtherapie“, wie sie stattdessen gefordert werden, bergen so große inhaltliche und methodische Schwierigkeiten, dass sie in absehbarer Zeit in der Epileptologie nicht verfügbar sein werden. Allen voran ist es nicht möglich oder sinnvoll, in der Patientengruppe, in der der Bedarf an neuen Therapieformen am größten ist, eine Standardtherapie zu definieren. Während ca. zwei Drittel aller Patienten mit den bereits verfügbaren Mitteln anfallsfrei werden, versagen in dem verbleibenden Drittel die zugelassenen Therapien, sodass dort ein hoher Bedarf an neuen Antikonvulsiva besteht [46, 47, 57]. Diese werden naturgemäß spät in der Therapiekaskade eingesetzt. Bei Patienten mit solch einer langjährigen und refraktären Epilepsie gibt es anerkanntermaßen keine Standardtherapie mehr oder gar eine standardisierte Abfolge weiterer Therapieformen. Es müssen hochindividuelle Therapieentscheidungen getroffen werden, die die Ausprägung des Epilepsiesyndroms, die individuelle Krankheitsgeschichte und phar-

makodynamische – wie pharmakokinetische – Aspekte berücksichtigen müssen.

Dies wird auch in den verfügbaren Leitlinien [9, 10] und Stellungnahmen der Deutschen Gesellschaft für Neurologie und der Deutschen Gesellschaft für Epileptologie gleichermaßen so festgestellt. Studien, die in dieser Situation ggf. mehrarmig und randomisiert verschiedene medikamentöse Therapieoptionen miteinander vergleichen, fehlen. Es bestehen berechtigte Zweifel, ob überhaupt in Gruppenvergleichen bei diesen Patienten ein Zusatznutzen, der individueller Natur ist, gezeigt werden kann. Die Wirkstärke der einzelnen Antikonvulsiva sind zumindest in der fokalen Epilepsie in dieser Situation kaum unterschiedlich, während das Nebenwirkungsprofil häufig den Ausschlag für die Überlegenheit der ein oder anderen Therapie bei dem einzelnen Patienten gibt [15, 16, 58]. Die eingeschlossenen Patientenpopulationen müssten somit bei zu erwartenden kleinen Unterschieden unverhältnismäßig groß sein, um signifikante Ergebnisse ggf. in Subgruppen erkennen zu lassen. Unbeeinflusst davon berichten deskriptive Studien, dass auch bei bislang medikamentös refraktären Epilepsien durch individuelle medikamentöse Umstellungen noch Anfallsfreiheit in einer relevanten Minderheit der Patienten erreicht werden kann [48, 50].

Die fehlende Standardtherapie macht es schwierig bis unmöglich eine „zweckmäßige Vergleichstherapie“ für die Gesamtgruppe der medikamentös refraktären Patienten zu definieren, wie es der formale Prozess der Zusatznutzenbestimmung durch das AMNOG vorsieht. Dies ist eine weitere systemimmanente Schwierigkeit innerhalb des AMNOGs. Als Beleg für diesen Umstand kann auch gelten, dass sich während der „AMNOG-Verfahren“ im Bereich der Antikonvulsiva (Retigabin, Perampamel) die vorgeschlagene zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT) mehrmals veränderte. Initial war die zVT durch den G-BA definiert als:

Die Bewertung erfolgt gegenüber Lamotrigin. In den Fällen, in denen Lamotrigin als Monotherapie angewandt wird, stellt Topiramamat als Zusatztherapie die zweckmäßige Vergleichstherapie dar [59].

Im bislang letzten Verfahren war die zVT dann eine „individuelle antiepileptische Zusatztherapie aus (oder): Eslicarbazepin, Gabapentin, Lacosamid, Lamotrigin, Levetiracetam, Oxcarbazepin, Pregabalin, Topiramamat, Valproat, Zonisamid, nach Wahl des Arztes abhängig von Basis- und Vortherapie(n) unter Berücksichtigung von Therapiewechsel und etwaig einhergehender Nebenwirkungen“ [60].

Auf dem Boden oben genannter Gegebenheiten attestierte der G-BA sowohl Retigabin als auch Perampamel keinen Beleg für einen Zusatznutzen, was dann zu einem Scheitern der Preisverhandlung mit dem GKV-Spitzenverband führte. Beide Präparate sind in Deutschland weiter zugelassen, aber mittlerweile aus dem Vertrieb genommen. Dabei war laut Untersuchungen an deutschen Epilepsiezentren eine relevante Gruppe der bislang medikamentös refraktären Patienten unter Perampamel zumindest für einen Beobachtungszeitraum von Monaten anfallsfrei geworden [61, 62].

Bestimmung des individuellen Zusatznutzens

Da es bislang nicht möglich ist, ex ante eine Subgruppe der medikamentös refraktären Epilepsiepatienten zu identifizieren, die auf das eine oder andere Antikonvulsivum ansprechen wird, bleibt festzustellen, dass der Zusatznutzen eines Antikonvulsivums bei refraktärer Epilepsie ein Effekt sein wird, der sich ex post im individuellen Patienten darstellt, aber in direkten oder indirekten Gruppenvergleichen zwischen Antikonvulsiva in praxi nicht untersuchbar erscheint. Dies stellt auch den größten Kritikpunkt der Deutschen Gesellschaft für Epileptologie (DGfE) an dem AMNOG in seiner jetzigen Form dar (www.dgfe.org).

Die DGfE schlägt vor, die placebokontrollierte Zulassungsstudien zunächst als Beleg für einen Zusatznutzen gelten zu lassen. Dabei spielt es keine Rolle, welche Antikonvulsiva in den Studien bei den Patienten zuvor eingesetzt wurden, weil Pharmakoresistenz unabhängig von den zuvor gegebenen Antikonvulsiva besteht [46, 57]. Das Präparat sollte, wie gewohnt, nach der Zulassung dann verfügbar werden.

Es steht zu erwarten, dass in der Folge nur die kleine Gruppe von re-spondierenden Patienten dauerhaft auf das Antikonvulsivum eingestellt bleibt mit einer geschätzten Erfolgsrate von 5–10%. Arbeiten aus der Versorgungsforschung bestätigen darüber hinaus eine nur sehr langsam wachsende Akzeptanz von neuen Antikonvulsiva in Deutschland [18]. Bei diesen Patienten würden zunächst vordergründig durch das neue Präparat höhere Krankheitskosten anfallen, welche aber langfristig durch die Chance auf Anfallsreduktion oder Anfallsfreiheit verringert werden, da weitere Krankenhausaufenthalte oder Führerschein- und Arbeitsplatzverlust vermieden werden könnten.

Daraus leitet sich der Vorschlag ab, dass zur Bestimmung des (individuellen) Zusatznutzens neue Antikonvulsiva zunächst zugelassen und verfügbar werden wie vor Einführung des AMNOG, aber für die ersten Jahre nur von Experten an Epilepsiezentren oder Inhabern des DGfE-Zertifikats „Epileptologie“ als Ersttherapie verschrieben werden dürfen [63, 64]. Die Patienten werden darüber hinaus in eine industrieunabhängige Beobachtungsstudie eingeschlossen und strukturiert weiterverfolgt. Einige Jahre nach Einführung des Präparats wird durch den G-BA in Zusammenarbeit mit der Fachgesellschaft geprüft, ob die bisherigen Bewertungen der Substanz weiterhin Bestand haben und eine endgültige Bewertung des Zusatznutzens vorgenommen [63, 64].

Fazit für die Praxis

- Patienten mit Epilepsie werden hauptsächlich von Hausärzten, niedergelassenen Neurologen bzw. Neuropädiatern und Epilepsieambulanz betreut.
- Studien zu Krankheitskosten zeigen im Wesentlichen hohe Kosten bei neu diagnostizierten Patienten sowie bei therapierefraktären Patienten und meist notwendiger Polytherapie.
- Über drei Viertel aller Patienten nehmen derzeit Valproat, Carbamazepin, Lamotrigin oder Levetiracetam ein; die Kosten für Antikonvulsiva blieben über die letzten Jahre stabil.

- Therapierefraktäre Patienten benötigen innovative Therapieverfahren.
- Aufgrund des hoch individuellen Ansprechens der Epilepsien auf einzelne Substanzen sollten alle zugelassenen Antikonvulsiva für die Behandlung zur Verfügung stehen und deren individueller Zusatznutzen in Beobachtungsstudien nach Zulassung der Substanzen gemeinsam von G-BA und der Fachgesellschaft evaluiert werden.

Korrespondenzadresse

PD Dr. A. Strzelczyk

Epilepsiezentrum Frankfurt Rhein-Main, Klinik für Neurologie, J.W. Goethe Universität Schleusenweg 2–16, Haus 95, 60528 Frankfurt am Main, Deutschland
strzelczyk@med.uni-frankfurt.de

Einhaltung ethischer Richtlinien

Interessenkonflikt. A. Strzelczyk erhielt Beratungs-, Referentenhonorare und/oder Unterstützung für Forschungsvorhaben von Bayer HealthCare, Boehringer Ingelheim, Desitin Arzneimittel, Eisai, Pfizer, Sage Therapeutics und UCB Pharma. H.M. Hamer erhielt Beratungs-, Referentenhonorare und/oder Unterstützung für Forschungsvorhaben von Cerbomed, Desitin, Eisai, GSK, Janssen-Cilag, IQWiG, Nihon Kohden, Novartis, Pfizer, Thieme und UCB Pharma.

Dieser Beitrag beinhaltet keine Studien an Menschen oder Tieren.

Literatur

1. Strzelczyk A, Reese JP, Dodel R, Hamer HM (2008) Cost of epilepsy: a systematic review. *Pharmacoeconomics* 26:463–476
2. Hamer HM, Lang JD, Richter S, Watermann N, Strzelczyk A (2015) Gesundheitsökonomie und Lebensqualität bei Epilepsie. *Z Epileptol* 28:153–160
3. Begley CE, Durgin TL (2015) The direct cost of epilepsy in the United States: A systematic review of estimates. *Epilepsia* 56:1376–1387
4. Forsgren L, Beghi E, Oun A, Sillanpää M (2005) The epidemiology of epilepsy in Europe – a systematic review. *Eur J Neurol* 12:245–253
5. Allers K, Essue BM, Hackett ML, Muhunthan J, Anderson CS, Pickles K, Scheibe F, Jan S (2015) The economic impact of epilepsy: a systematic review. *BMC Neurol* 15:1–16
6. Strzelczyk A, Nickolay T, Bauer S, Haag A, Knake S, Oertel WH, Reif PS, Rosenow F, Reese JP, Dodel R, Hamer HM (2012) Evaluation of health-care utilization among adult patients with epilepsy in Germany. *Epilepsy Behav* 23:451–457
7. Kortland LM, Knake S, Rosenow F, Strzelczyk A (2015) Cost of status epilepticus: A systematic review. *Seizure* 24:17–20
8. Strzelczyk A, Knake S, Oertel WH, Rosenow F, Hamer HM (2013) Inpatient treatment costs of status epilepticus in adults in Germany. *Seizure* 22:882–885
9. Elger CE (2012) Erster epileptischer Anfall und Epilepsien im Erwachsenenalter. In: Diener HC, Weimar C (Hrsg) Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie. Thieme, Stuttgart
10. Rosenow F (2012) Status epilepticus im Erwachsenenalter. In: Diener HC, Weimar C (Hrsg) Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie. Thieme, Stuttgart
11. Noda AH, Reese JP, Berkenfeld R, Dennig D, Endrass G, Kaltofen J, Safavi A, Wiehler S, Carl G, Meier U, Elger CE, Hermsen A, Knake S, Rosenow F, Strzelczyk A (2015) Leitlinienumsetzung und Kosten bei neudiagnostizierter Epilepsie. *Z Epileptol* 28:304–310
12. Steinhoff BJ, Kurth C, Dennig D (2012) Levetiracetam bei generalisierten Epilepsien des Erwachsenenalters. *Z Epileptol* 25:118–124
13. Rosenow F, Schade-Brittinger C, Burchardt N, Bauer S, Klein KM, Weber Y, Lerche H, Evers S, Kovac S, Hallmeyer-Elgner S, Winkler G, Springub J, Niedhammer M, Roth E, Eisenlehr J, Berouschot J, Arnold S, Schroder M, Beige A, Oertel WH, Strzelczyk A, Haag A, Reif PS, Hamer HM, LaLiMo Study Group (2012) The LaLiMo Trial: lamotrigine compared with levetiracetam in the initial 26 weeks of monotherapy for focal and generalised epilepsy – an open-label, prospective, randomised controlled multicenter study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 83:1093–1098
14. Trinka E, Marson AG, Van Paesschen W, Kalviainen R, Marovac J, Duncan B, Buyle S, Hallstrom Y, Hon P, Muscas GC, Newton M, Meencke HJ, Smith PE, Pohlmann-Eden B, Group KS (2013) KOMET: an unblinded, randomised, two parallel-group, stratified trial comparing the effectiveness of levetiracetam with controlled-release carbamazepine and extended-release sodium valproate as monotherapy in patients with newly diagnosed epilepsy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 84:1138–1147
15. Marson AG, Al-Kharusi AM, Alwaidh M, Appleton R, Baker GA, Chadwick DW, Cramp C, Cockerell OC, Cooper PN, Doughty J, Eaton B, Gamble C, Goulding PJ, Howell SJ, Hughes A, Jackson M, Jacoby A, Kellett M, Lawson GR, Leach JP, Nicolaidis P, Roberts R, Shackley P, Shen J, Smith DF, Smith PE, Smith CT, Vanoli A, Williamson PR (2007) The SANAD study of effectiveness of valproate, lamotrigine, or topiramate for generalised and unclassifiable epilepsy: an unblinded randomised controlled trial. *Lancet* 369:1016–1026
16. Marson AG, Al-Kharusi AM, Alwaidh M, Appleton R, Baker GA, Chadwick DW, Cramp C, Cockerell OC, Cooper PN, Doughty J, Eaton B, Gamble C, Goulding PJ, Howell SJ, Hughes A, Jackson M, Jacoby A, Kellett M, Lawson GR, Leach JP, Nicolaidis P, Roberts R, Shackley P, Shen J, Smith DF, Smith PE, Smith CT, Vanoli A, Williamson PR (2007) The SANAD study of effectiveness of carbamazepine, gabapentin, lamotrigine, oxcarbazepine, or topiramate for treatment of partial epilepsy: an unblinded randomised controlled trial. *Lancet* 369:1000–1015
17. Brodie MJ, Perucca E, Ryvlin P, Ben-Menachem E, Meencke HJ, Levetiracetam Monotherapy Study G (2007) Comparison of levetiracetam and controlled-release carbamazepine in newly diagnosed epilepsy. *Neurology* 68:402–408
18. Hamer HM, Dodel R, Strzelczyk A, Balzer-Geldsetzer M, Reese JP, Schoffski O, Graf W, Schwab S, Knake S, Oertel WH, Rosenow F, Kostev K (2012) Prevalence, utilization, and costs of antiepileptic drugs for epilepsy in Germany – a nationwide population-based study in children and adults. *J Neurol* 259:2376–2384
19. Hamer HM, Kostev K (2014) Sociodemographic disparities in administration of antiepileptic drugs to adults with epilepsy in Germany: a retrospective, database study of drug prescriptions. *CNS Drugs* 28:753–759
20. Dorks M, Langner I, Timmer A, Garbe E (2013) Treatment of paediatric epilepsy in Germany: antiepileptic drug utilisation in children and adolescents with a focus on new antiepileptic drugs. *Epilepsy Res* 103:45–53
21. Strzelczyk A, Haag A, Reese JP, Nickolay T, Oertel WH, Dodel R, Knake S, Rosenow F, Hamer HM (2013) Trends in resource utilization and prescription of anticonvulsants for patients with active epilepsy in Germany. *Epilepsy Behav* 27:433–438
22. Noda AH, Hermsen A, Berkenfeld R, Dennig D, Endrass G, Kaltofen J, Safavi A, Wiehler S, Carl G, Meier U, Elger CE, Menzler K, Knake S, Rosenow F, Strzelczyk A (2015) Evaluation of costs of epilepsy using an electronic practice management software in Germany. *Seizure* 26:49–55
23. Riechmann J, Strzelczyk A, Reese JP, Boor R, Stephani U, Langner C, Neubauer BA, Oberman B, Philippi H, Rochel M, Seeger J, Seipelt P, Oertel WH, Dodel R, Rosenow F, Hamer HM, EpiPaed Study G (2015) Costs of epilepsy and cost-driving factors in children, adolescents, and their caregivers in Germany. *Epilepsia* 56:1388–1397
24. Hamer HM, Spottke A, Aletsee C, Knake S, Reis J, Strzelczyk A, Oertel WH, Rosenow F, Dodel R (2006) Direct and indirect costs of refractory epilepsy in a tertiary epilepsy center in Germany. *Epilepsia* 47:2165–2172
25. Rychlik R, Runge U, Peckmann T, Lohmüller K (2010) Krankheitskosten der Epilepsie. Ressourcenverbrauch durch Epilepsiepatienten in Mecklenburg-Vorpommern. *Z Epileptol* 23:114–118
26. Strzelczyk A, Reese JP, Oertel WH, Dodel R, Rosenow F, Hamer HM (2013) Costs of epilepsy and their predictors: Cross-sectional study in Germany and review of literature. *Epileptology* 1:55–60
27. Strzelczyk A, Schubert-Bast S, Reese JP, Rosenow F, Stephani U, Boor R (2014) Evaluation of health-care utilization in patients with Dravet syndrome and on adjunctive treatment with stiripentol and clobazam. *Epilepsy Behav* 34:86–91
28. Henke K-D, Martin K, Behrens C (1997) Direkte und indirekte Kosten von Krankheiten in der Bundesrepublik Deutschland 1980 und 1990. *Z Gesundh Wiss* 5:123–145
29. Schöffski O, v.d. Schulenburg J (2007) Gesundheitsökonomische Evaluationen, 3. Aufl. Springer, Berlin
30. Rice DP (1994) Cost-of-illness studies: fact or fiction? *Lancet* 344:1519–1520
31. Haag A, Strzelczyk A, Bauer S, Kuhne S, Hamer HM, Rosenow F (2010) Quality of life and employment status are correlated with antiepileptic monotherapy versus polytherapy and not with use of “newer” versus “classic” drugs: Results of the “Compliant 2006” survey in 907 patients. *Epilepsy Behav* 19:618–622
32. Smeets VM, van Lierop BA, Vanhoutvin JP, Aldenkamp AP, Nijhuis FJ (2007) Epilepsy and employment: literature review. *Epilepsy Behav* 10:354–362
33. Pfäfflin M, May T, Stefan H, Adelmeier U (2000) Epilepsiebedingte Beeinträchtigungen im täglichen Leben und in der Erwerbstätigkeit – Querschnitts-

PD Dr. Julian Bösel mit dem H.G. Mertens-Preis 2016 ausgezeichnet

Der H.G. Mertens Preis für innovative therapie-relevante Forschung im Bereich der neurologischen Intensivmedizin und allgemeinen Neurologie, dotiert mit 5.000 Euro, geht in diesem Jahr an PD Dr. Julian Bösel von der Neurologischen Klinik der Universität Heidelberg.

DGNI und DGN würdigten damit vor allem die wegweisende Arbeit des Preisträgers im Bereich Atemwegs- und Beatmungsmanagement von Patienten mit schweren ischämischen oder hämorrhagischen Schlaganfällen.

Dr. Bösel zeigte unter anderem in der SET-POINT-Pilotstudie, dass eine Tracheotomie, die bei schwerst betroffenen Schlaganfallpatienten schon in den ersten Tagen auf der Intensivstation vorgenommen wird, positive Effekte hat: Die Patienten brauchen weniger Sedativa und müssen seltener vollkontrolliert beatmet werden. Darüber hinaus legte die Studie nahe, dass die frühe Tracheotomie die Mortalität positiv beeinflusst.

Quelle: DGNI, Berlin

studie an Patienten niedergelassener Ärzte. *Neurol Rehabil* 6:140–148

34. Specht U, Coban I, Bien CG, May TW (2015) Risk factors for early disability pension in patients with epilepsy and vocational difficulties – Data from a specialized rehabilitation unit. *Epilepsy Behav* 51:243–248
35. Schiltz NK, Kaiboriboon K, Koroukian SM, Singer ME, Love TE (2016) Long-term reduction of health care costs and utilization after epilepsy surgery. *Epilepsia* 57:316–324
36. Hamiwka L, Macrodimitris S, Tellez-Zenteno JF, Metcalfe A, Wiebe S, Kwon CS, Jette N (2011) Social outcomes after temporal or extratemporal epilepsy surgery: A systematic review. *Epilepsia* 52:870–879
37. Langfitt JT, Holloway RG, McDermott MP, Messing S, Sarosky K, Berg AT, Spencer SS, Vickrey BG, Sperling MR, Bazil CW, Shinnar S (2007) Health care costs decline after successful epilepsy surgery. *Neurology* 68:1290–1298
38. Widjaja E, Li B, Schinkel CD, Ritchie LP, Weaver J, Snead OC, Rutka JT, Coyte PC (2011) Cost-effectiveness of pediatric epilepsy surgery compared to medical treatment in children with intractable epilepsy. *Epilepsy Res* 94:61–68
39. Helmers SL, Duh MS, Guerin A, Sarda SP, Samuelson TM, Bunker MT, Olin BD, Jackson SD, Faught E (2011) Clinical and economic impact of vagus nerve stimulation therapy in patients with drug-resistant epilepsy. *Epilepsy Behav* 22:370–375
40. Thorbecke R, May TW, Koch-Stoecker S, Ebner A, Bien CG, Specht U (2014) Effects of an inpatient rehabilitation program after temporal lobe epilepsy surgery and other factors on employment 2 years after epilepsy surgery. *Epilepsia* 55:725–733
41. Schulz J, Beicher A, Mayer G, Oertel WH, Knake S, Rosenow F, Strzelczyk A (2013) Counseling and social work for persons with epilepsy: observational study on demand and issues in Hessen, Germany. *Epilepsy Behav* 28:358–362
42. Specht U, Coban I, Hübner J (2011) Vocational and psychosocial assessment and counselling of persons with epilepsy. *Arbeitsmed Sozialmed Umweltmed* 46:326–332
43. Jacoby A (2002) Stigma, epilepsy, and quality of life. *Epilepsy Behav* 3:10–20
44. Jacoby A, Lane S, Marson A, Baker GA (2011) Relationship of clinical and quality of life trajectories following the onset of seizures: Findings from the UKMESS Study. *Epilepsia* 52:965–974
45. Mohammed HS, Kaufman CB, Limbrick DD, Steger-May K, Grubb RL, Rothman SM, Weisenberg JL, Munro R, Smyth MD (2012) Impact of epilepsy surgery on seizure control and quality of life: a 26-year follow-up study. *Epilepsia* 53:712–720
46. Kwan P, Arzimanoglou A, Berg AT, Brodie MJ, Allen Hauser W, Mathern G, Moshe SL, Perucca E, Wiebe S, French J (2010) Definition of drug resistant epilepsy: consensus proposal by the ad hoc task force of the ILAE commission on therapeutic strategies. *Epilepsia* 51:1069–1077
47. Kwan P, Brodie MJ (2000) Early identification of refractory epilepsy. *N Engl J Med* 342:314–319
48. Luciano AL, Shorvon SD (2007) Results of treatment changes in patients with apparently drug-resistant chronic epilepsy. *Ann Neurol* 62:375–381
49. Wang SP, Mintzer S, Skidmore CT, Zhan T, Stuckert E, Nei M, Sperling MR (2013) Seizure recurrence and remission after switching antiepileptic drugs. *Epilepsia* 54:187–193
50. Callaghan B, Schlesinger M, Rodemer W, Pollard J, Hesdorffer D, Allen Hauser W, French J (2011) Remission and relapse in a drug-resistant epilepsy population followed prospectively. *Epilepsia* 52:619–626
51. Brodie MJ (2015) Practical use of newer Antiepileptic drugs as adjunctive therapy in focal epilepsy. *CNS Drugs* 29:893–904
52. Martyn-St-James M, Glanville J, McCool R, Duffy S, Cooper J, Hugel P, Lane P (2012) The efficacy and safety of retigabine and other adjunctive treatments for refractory partial epilepsy: A systematic review and indirect comparison. *Seizure* 21:665–678
53. Nass RD, Kurth C, Kull A, Graf W, Kasper B, Hamer HM, Strzelczyk A, Elger CE, Steinhoff BJ, Surges R, Rosenow F (2016) Adjunctive retigabine in refractory focal epilepsy: postmarketing experience at four tertiary epilepsy care centres in Germany. *Epilepsy Behav* 56:54–58
54. Strzelczyk A, Willems LM, Willig S, Rosenow F, Bauer S (2015) Perampnel in the treatment of focal and idiopathic generalized epilepsies and of status epilepticus. *Expert Rev Clin Pharmacol* 8:733–740
55. Steinhoff BJ, Ben-Menachem E, Rylvlin P, Shorvon S, Kramer L, Satlin A, Squillacote D, Yang H, Zhu J, Laurenza A (2013) Efficacy and safety of adjunctive perampnel for the treatment of refractory partial seizures: a pooled analysis of three phase III studies. *Epilepsia* 54:1481–1489
56. European Medicines Agency (2015) Summary of opinion (initial authorisation) for Briviact (brivaracetam) [EMA/CHMP/742520/2015]. London, UK
57. Kwan P, Schachter SC, Brodie MJ (2011) Drug-resistant epilepsy. *N Engl J Med* 365:919–926
58. Werhahn KJ, Trinka E, Dobesberger J, Unterberger I, Baum P, Deckert-Schmitz M, Knies T, Schmitz B, Bernedo V, Ruckes C, Ehrlich A, Kramer G (2015) A randomized, double-blind comparison of antiepileptic drug treatment in the elderly with new-onset focal epilepsy. *Epilepsia* 56:450–459
59. IQWiG-Berichte (2012) Nr. 119 Retigabine – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGBV. Dossierbewertung A11-28 Version 1.0. Köln
60. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) (2012) Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGBV – Perampnel. *BAnz AT 21.11.2014 B3*. Berlin
61. Steinhoff BJ, Hamer H, Trinka E, Schulze-Bonhage A, Bien C, Mayer T, Baumgartner C, Lerche H, Noachtar S (2014) A multicenter survey of clinical experiences with perampnel in real life in Germany and Austria. *Epilepsy Res* 108:986–988
62. Steinhoff BJ, Bacher M, Bast T, Kornmeier R, Kurth C, Scholly J, Staack AM, Wisniewski I (2014) First clinical experiences with perampnel – the Kork experience in 74 patients. *Epilepsia* 55(Suppl 1):16–18
63. Deutsche Gesellschaft für Epileptologie e. V. Stellungnahme zur Nutzenbewertung Perampnel. www.dgfe.org. Zugriffen: 04.09.2014
64. Deutsche Gesellschaft für Epileptologie e. V. Stellungnahme zur Nutzenbewertung Retigabine. www.dgfe.org. Zugriffen: 31.05.2014