

Österreichische Sektion der Internationalen Liga gegen Epilepsie

Mitteilungen



Vorstand:

Martha Feucht
(1. Vorsitzende)
Christoph Baumgartner
(2. Vorsitzender)
Bruno Mamoli
(3. Vorsitzender)
Eugen Trinka
(1. Sekretär)
Barbara Plecko
(2. Sekretärin)
Martin Graf
(Kassier)

Sekretariat der Gesellschaft:

p.A. Univ.-Klinik für Neurologie
Währinger Gürtel 18–20
A-1090 Wien
Sekretärin:
Frau Ch. Adler
Tel.: 01/40 400–37 28
Fax: 01/40 400–31 41
E-Mail:
oe.sektion-ILAE@meduniwien.ac.at

Redaktion:

M. Graf
Abteilung für Neurologie
SMZ-Ost – Donauspital
A-1220 Wien
Langobardenstraße 122
E-Mail: mcgraf@aon.at
E. Trinka
Univ.-Klinik f. Neurologie
A-6020 Innsbruck, Anichstraße 35

Homepage:

www.medicalnet.at/oe.sektion-ILAE

Verlag:
Krause & Pachernegg GmbH,
A-3003 Gablitz,
Mozartgasse 10
Druck: Floramedia Austria,
Missindorfstraße 21,
A-1140 Wien

Mamoli B, Bauer G, Baumgartner C, Feichtinger M, Feucht M
Graf M, Luef G, Schnizer M, Serles W, Trinkka E

Vagus-Nerv-Stimulation: Konsensuskonferenz des erweiterten Vorstandes der Österreichischen Sektion der Internationalen Liga gegen Epilepsie

Mitteilungen der Österreichischen Sektion der Internationalen Liga
gegen Epilepsie 2005; 5 (Sonderheft 1), 2-7

Homepage:

www.kup.at/ilae

**Online-Datenbank mit
Autoren- und Stichwortsuche**

Vagus-Nerv-Stimulation: Konsensuskonferenz des erweiterten Vorstandes der Österreichischen Sektion der Internationalen Liga gegen Epilepsie

B. Mamoli (Wien), G. Bauer (Innsbruck), G. Luef (Innsbruck), M. Graf (Wien), M. Feichtinger (Graz), M. Feucht (Wien), Ch. Baumgartner (Wien), M. Schnizer (Linz), W. Serles (Wien), E. Trinkla (Innsbruck)

1) Einleitung

Die Grundpfeiler der Therapie der Epilepsie sind die Lebensführung und die medikamentöse Therapie. Die Gabe von Antiepileptika ist jedoch einerseits durch mögliche Nebenwirkungen, andererseits durch die limitierte Effektivität beschränkt. So führt eine initiale Monotherapie bei 47 % der Patienten zu Anfallsfreiheit, eine konsekutive zweite Monotherapie bei 14 % sowie eine Polytherapie mit 2 Antiepileptika bei weiteren 3 % [1]. Es verbleiben somit ca. 30 % Patienten, bei denen medikamentös keine zufriedenstellenden Ergebnisse erreicht werden können.

Zur Behandlung medikamentös refraktärer Anfallspatienten sind verschiedene chirurgische resektive Eingriffe entwickelt worden. Dessen ungeachtet, verbleibt eine Anzahl Patienten, die für einen chirurgischen resektiven Eingriff nicht geeignet sind oder von einem resektiven Eingriff nicht oder nicht ausreichend profitiert haben. In den letzten Jahren wurde daher vermehrt – mittlerweile bei über 20.000 Patienten weltweit – die Vagus-Nerv-Stimulation (VNS) zur Behandlung pharmakoresistenter Epilepsien eingesetzt.

Technisch wird ein Impulsgenerator subkutan implantiert, der über eine im Halsbereich implantierte Elektrode elektrische Impulse an den linken N. vagus überträgt. Der Wirkmechanismus ist nicht bekannt. Es wird eine Stimulation des noradrenergen (locus coeruleus) oder des serotonergen Systems (Ncl. raphe) sowie eine Stimulation relevanter limbischer Strukturen angenommen, die zu einer Desynchronisierung der elektroenzephalographischen Aktivität führt. Aufgrund der Verbreitung der Methode hielt es die Österreichische Sektion der Internationalen Liga gegen Epilepsie für sinnvoll, einen Konsensus betreffend der Anwendung der VNS zu erarbeiten, um einerseits die Verbreitung der Methode zu fördern und andererseits eine unreflektierte Anwendung zu vermeiden.

2) Wirksamkeit

Die Beurteilung der Beeinflussung epileptischer Anfälle durch chronische Stimulation des linken N. vagus (VNS) stützt sich auf Untersuchungen unterschiedlichen Evidenzgrades. Grundlage der Zulassung durch die FDA (United

States Food and Drug Administration) im Jahr 1997 zum allgemeinen Gebrauch waren kontrollierte Studien [2–4]. Weitere methodisch nachvollziehbare Untersuchungen ergänzten diese Ergebnisse [5] und erweiterten sie auf generalisierte Epilepsien [6]. Die anschließend durchgeführten offenen Beobachtungsuntersuchungen kamen zu vergleichbaren Resultaten. Ein „Patient Outcome Registry“ der Herstellerfirma berichtete im Jahre 2003 über 1896 Patienten. Langzeitdaten liegen über die in kontrollierte Studien eingeschlossenen Patienten [7] und für das „Patient Outcome Registry“ vor. Eine Veröffentlichung bezieht sich auf den sogenannten „frühen“ Gebrauch der Stimulation [8].

Die Responderraten (% an Patienten mit mindestens 50%iger Reduktion der Anfallsfrequenz) liegen in den kontrollierten Studien (EO1–EO5) nach 3 Monaten bei 23 %. Dieser Wert ist mit den Ergebnissen der Studien der meisten neuen Antiepileptika vergleichbar. Die Responderrate stieg in den offenen Nachuntersuchungen dieser Patienten nach 2 Jahren Beobachtungszeit auf 43,2 %. Noch bessere Werte berichten das „Patient Outcome Registry“ sowie die „Earlier Use Registry Study“ [8]. Mit Ausnahme der kontrollierten Studien sind jedoch alle Untersuchungen mit methodischen Unsicherheiten behaftet. Anfallsfreiheit wird nach VNS selten erreicht.

3) Indikation

Die VNS wurde 1997 von der FDA als Zusatztherapie zur Anfallsreduzierung bei Erwachsenen und Adoleszenten über 12 Jahre mit partiellen Anfällen, die refraktär gegenüber antiepileptischer Medikation waren, zugelassen. Entsprechende Zulassungsbescheide europäischer Behörden liegen nicht vor. Trotz der Einschränkung auf partielle Epilepsien wird die VNS auch bei generalisierten Epilepsien, insbesondere dem Lennox-Gastaut-Syndrom angewandt [9].

Konsensuell wird festgestellt, daß die VNS bei Patienten mit fokalen oder generalisierten Epilepsien, die gegenüber Antiepileptika refraktär sind und bei denen eine resektive Operationsmöglichkeit nicht gegeben ist, mit Ausnahme der ketogenen Diät (Stellenwert siehe VNS im Kindesalter) die einzige therapeutische Option mit gesicherter Effizienz darstellt. Die selten angewendete Methode des Biofeedback-Trainings weist keinen vergleichbaren Wirkungsnachweis auf. Eine Altersgrenze für den Einsatz der VNS besteht nicht.

Die medikamentöse Unbehandelbarkeit kann rasch festgestellt werden. Da bei Therapieversagen des ersten indi-

Korrespondenzadresse: Prim. Univ.-Prof. Dr. med. Bruno Mamoli, Neurologisches Krankenhaus der Stadt Wien – Rosenhügel, 1130 Wien, Riedelgasse 5; E-Mail: bruno.mamoli@wienkav.at

zierten und vom Patienten tolerierten Antiepileptikums nur mehr eine kleine Chance auf Anfallsfreiheit besteht [1], wird folgende operationale Definition medikamentöser Therapierefraktärität festgelegt: Fehlende Anfallsfreiheit mit mindestens zwei konsekutiven Monotherapien mit Standardantiepileptika oder mit für Monotherapie zugelassenen neuen Antiepileptika in entsprechender Indikation sowie mit einer anschließenden Kombinationstherapie. Diese Definition erlaubt einen frühen Einsatz operativer Methoden oder der VNS.

Unbedingt müssen vor Einsatz der VNS nicht-epileptische Anfälle und operativ behandelbare Epilepsien ausgeschlossen werden. Dies ist nur in entsprechend ausgestatteten Zentren möglich. Eine Video-EEG-Ableitung vor der Indikation zur VNS-Therapie ist unerlässlich. Bei manchen Patienten sind invasive Methoden zur Selektion jener Patienten, die einer resektiven Chirurgie zugeführt werden können, vor der VNS-Stimulation zu fordern. In der Frage, inwieweit ein Patient, der a) einen möglichen resektiven Eingriff oder b) eine invasive Ableitung zur Abklärung eines möglichen resektiven Eingriffes ablehnt, mit VNS behandelt werden soll, liegen unter den Konsensuskonferenzteilnehmern kontroverielle Meinungen vor.

4) Nebenwirkungen

Generell wird die Implantation des VNS-Systems von den Patienten sehr gut vertragen. Ein erhöhtes Mortalitätsrisiko besteht nicht. Die SUDEP-Rate liegt bei 5,5/1000 Patiententjahre [10].

In den bislang durchgeführten Studien mit VNS waren die Nebenwirkungen meist vorübergehend. Es wurden aber auch anhaltende Beschwerden berichtet. Heiserkeit, Halsschmerzen, Husten, Atemnot, Parästhesien oder Muskelschmerzen traten bei bis zu einem Drittel der Patienten vorübergehend auf. In Langzeitbeobachtungen wurden nach 3 Monaten Stimmveränderungen bei 62 % beschrieben, nach einem Jahr waren es noch 55 % und nach einer 5jährigen Kontrolle nur mehr 18,7 %. Parästhesien wurden initial bei 25 % beschrieben, nach 5 Jahren nur mehr bei 1 %; Atemnot trat initial bei 16 %, nach 5 Jahren nur mehr bei 2,3 % auf [11].

Generell sollte beim Patienten keine Kontraindikation gegen eine allgemeine Anästhesie bestehen und es sollten keine gravierenden Lungenfunktions- oder Schluckstörungen vorliegen. Bei präexistenter Schluckstörung kann es während der Stimulation zu einer verstärkten Dysphagie mit Aspiration kommen. Höhere Stimulations-Frequenzen (30 Hz) verursachen häufiger Dyspnoen und Stimmveränderungen als niedrige Stimulations-Frequenzen (20 Hz) [12].

Schmerzen in Gesicht und Schlund, Nacken und Thorax wurden berichtet und sind ebenso von der Frequenz und von der Reizstromstärke abhängig [13, 14].

Postoperativ wurden bislang keine schwerwiegenden Komplikationen berichtet. Infektionen kommen bei 1,5 % vor [15] und führten teilweise zur Explantation des Genera-

tors (1,8 %); diese kann jedoch durch antibiotische Behandlung vermieden werden [16].

Eine direkte Affektion des Nervus vagus führte zu Heiserkeit und Stimmbandlähmung bei etwa 1 % [15]. Bei 0,7 % wurde auch eine linksseitige Fazialisparese berichtet. In seltenen Fällen wurden Herzrhythmusstörungen beobachtet, die jedoch nie bedrohlich wurden [17].

An seltenen Nebenwirkungen wurden neben Hypocapnie und Aspiration auch Schlafapnoe und Gewichtsverlust berichtet [18, 19]. Patienten mit obstruktiver Schlafapnoe (OSA) haben einen erhöhten Index an Apnoen während der Stimulation.

Patienten mit Vagus-Nerv-Stimulation sollten keine Behandlung mit Kurz- oder Mikrowellen-Diathermie erhalten.

Magnetresonanztomographie (MRI) sollte nur mit Kopfschulden durchgeführt und das VNS-System dabei abgeschaltet werden.

Über 70 % der Patienten wünschen nach Erlöschen der Batterie – nach meist 3 Jahren – einen Batteriewechsel [20]. Durch Einführung des NCP-Systems „Model 102“ wurde zuletzt die Lebensdauer der Batterie je nach Wahl der Stimulationsparameter auf 6–11 Jahre erhöht.

5) VNS-Therapie im Kindesalter

a) Rationale

Die Effektivität der Vagus-Nerv-Stimulation (VNS) in der Epilepsiebehandlung wurde bislang vorwiegend an erwachsenen Patienten mit fokalen Anfällen untersucht und nachgewiesen.

Die bei Erwachsenen gewonnenen Erfahrungen haben dazu geführt, daß die VNS zunehmend bei symptomatischen und kryptogenen, fokalen und generalisierten schwer behandelbaren Epilepsien im Kindesalter auch unter 12 Jahren als Therapieoption in Erwägung zu ziehen ist [21]. Bislang veröffentlichte Ergebnisse lassen sogar vermuten, daß Kinder und Jugendliche < 18 Jahre besser ansprechen als Erwachsene [21–24].

Daten aus offenen Studien (Class III Evidence) berichten darüber hinaus über gute Wirksamkeit der Methode bei primär generalisierten Anfallstypen, wie Absenzen, tonischen und myoklonischen Sturzanfällen [6].

b) Aktuelle Datenlage

Bislang publizierte Ergebnisse zahlreicher, jedoch ausschließlich offener, unkontrollierter und überwiegend retrospektiver Studien mit zum Teil kleinen und dazu inhomogenen Fallzahlen über Effektivität und Verträglichkeit der VNS bei Kindern < 12 Jahren legen nahe, daß diese zumindest in gleicher Weise profitieren können wie Jugendliche und Erwachsene [22, 23, 25–32]. Basierend auf diesen Daten können derzeit folgende Aussagen über das zu erwartende Ansprechen auf die Methode gemacht werden:

- Bei etwa 40 % der Patienten kann eine *deutliche Verbesserung der Anfallssituation* erreicht werden.
- Bei etwa 30 % der Patienten kann eine *leichte Besserung der Anfallssituation* erreicht werden. Nur in sehr weni-

gen Ausnahmefällen kann *Anfallsfreiheit* erzielt werden.

- Bei 30–40 % der Patienten wird auch unter Vagus-Nerv-Stimulation *keine Verbesserung der Anfallskontrolle* erzielt.

Etwa die Hälfte dieser Patienten verzeichnet aber dennoch eine Verbesserung der Lebensqualität durch Abnahme von Dauer und Schwere der Anfälle sowie durch Reduktion der begleitenden hirnorganischen Symptome.

Es scheint somit, daß eine Wirksamkeit vorliegt, die jener neuer Medikamente zumindest vergleichbar ist. Wie bei den Erwachsenen kommt es mit zunehmender Anwendungsdauer zu einer Zunahme der Wirksamkeit [23].

Entsprechend den von Wheless und Maggio [21] veröffentlichten Daten aus dem internationalen Register von Cyberonics waren im Jänner 2002 von 14.500 implantierten Patienten bereits etwa ein Viertel < 18 Jahre, mehr als die Hälfte davon < 12 Jahre alt.

Die Ergebnisse bezüglich Effektivität waren, obwohl 2/3 der Kinder zusätzlich zu nicht-einstellbaren Anfällen an tiefgreifenden psychomotorischen Entwicklungsstörungen (zum Teil mit autistischen Zügen) litten, jenen bei Erwachsenen vergleichbar bzw. bei den < 12jährigen sogar etwas besser.

Zusätzlich zur Abnahme der Anfallsfrequenz zeigten sich deutliche Verbesserungen der Lebensqualität insgesamt wie z. B. Rückgang von Verhaltensstörungen oder Verbesserung der Schulfertigkeiten [27].

Als besonders wirksam wurde die VNS in der Behandlung von Sturzzattacken bei Patienten mit Lennox-Gastaut-Syndrom (LGS) beschrieben [9, 21, 32–35].

Bei insgesamt 98 Patienten mit LGS war ein bleibender Frequenzrückgang von atypischen Absenzen und Sturzanfällen um bis zu 90 % zu verzeichnen, während partiell komplexe Anfälle deutlich schlechter ansprachen.

Zusätzlich berichten alle oben genannten Autoren mit Ausnahme von Aldenkamp [36] über einen deutlichen Rückgang der begleitenden Enzephalopathie.

Gestützt auf diese Zahlen und die bislang veröffentlichten Daten bezüglich Ansprechen der Anfälle bei LGS auf eine Callosotomie (40–80 %), höheres Risiko perioperativer Komplikationen und hohes Risiko postoperativer kognitiver Einbußen und Persönlichkeitsveränderungen, ist die VNS bei Patienten mit LGS daher palliativen chirurgischen Maßnahmen vorzuziehen.

Dies gilt nur bedingt für Patienten mit LGS und tuberöser Sklerose (TS), bei denen insgesamt die Ergebnisse der resektiven Epilepsiechirurgie besser sind als jene der VNS. Hier ist somit individuell zu entscheiden [37].

c) Verträglichkeit und Nebenwirkungen

Smyth et al. [38] fanden bei Kindern und Jugendlichen < 18 Jahre selten perioperative Komplikationen, die zur Explantation führten (Infektionen: 3,5 %; technische Defekte des Implantats: 2,7 %) sowie – vergleichbar der Situa-

tion bei Erwachsenen – stimulationsabhängige transiente Nebenwirkungen bei 5,4 %.

Nächtliche Atemstörungen – allerdings ohne nachzuweisende klinische Relevanz – wurden von Nagarajan et al. [39] bei der Mehrzahl der von den Autoren untersuchten Kinder berichtet.

d) Stellenwert gegenüber der ketogenen Diät

Die Effizienz der ketogenen Diät (KD) scheint etwas größer zu sein als die neuer Antiepileptika. Allerdings ist die KD aufwendig und nicht ohne Nebenwirkungen [40, 41]. Die größten Erfolge wurden bei Epilepsien im Rahmen von hereditären STW-Störungen (z. B. hypoglykämische und hypoketonämische Syndrome bei Fettsäureoxydationsstörungen, glykolytischen Enzymopathien und mitochondrialen Störungen) erzielt.

Vergleichsstudien mit der VNS in Hinblick auf Selektion geeigneter Patienten für jede der beiden Therapieoptionen wären dringend notwendig, fehlen derzeit aber [42, 43].

e) Zusammenfassung

Aus den bisher veröffentlichten Daten kann – mit der Einschränkung, daß bei Kindern keine Daten aus kontrollierten Studien vorliegen – somit generell folgendes gesagt werden:

- Die VNS scheint im Kindesalter mindestens gleich effektiv und anhaltend wirksam zu sein wie bei Erwachsenen, wobei jüngere Kinder besser anzusprechen scheinen als ältere bzw. Jugendliche. Es besteht daher keine Altersbegrenzung nach unten. Aktuell ergibt sich diese lediglich aus technischer Sicht (Größe des Implantats).
- Generalisierte Anfälle scheinen insgesamt besser anzusprechen als fokale Anfälle; vor allem Patienten mit LGS und verwandten Syndromen scheinen daher gute Kandidaten für potentielles Ansprechen, die Therapie ist in diesen Fällen palliativen chirurgischen Maßnahmen vorzuziehen.
- Ausgezeichnete Wirkung der VNS wurde bei Patienten mit LGS und TS beschrieben, allerdings war die VNS insgesamt weniger effektiv als die Therapie mittels konventioneller Epilepsiechirurgie. Die Indikation ist daher im Einzelfall strengstens zu prüfen.
- Die Verträglichkeit ist insgesamt gut und vergleichbar jener bei Erwachsenen, wobei die klinische Relevanz von Veränderungen im Schlaf noch weiter untersucht werden muß. Dies gilt vor allem auch für Kinder mit Rett-Syndrom, mit kontinuierlicher epileptischer Aktivität im synchronisierten Schlaf und verwandten Syndromen.
- Hervorzuheben ist der positive Effekt auf komorbide Enzephalopathien, insbesondere solche mit autistischen Zügen.

f) Offene Fragen (aufgrund unbefriedigender Datenlage) in diesem Kontext sind:

- Wann ist ein Kind therapieresistent? Konsens besteht lediglich insofern, als nach zwei Mono- und einer Kombinationstherapie mit Standardantiepileptika zumindest

parallel die Kandidatur für einen epilepsiechirurgischen Eingriff evaluiert werden sollte. Wie viele Antiepileptika (AED) vor Implantation der VNS getestet werden sollen, ist unklar.

- Welche Epilepsiesyndrome profitieren am meisten? Bis auf die oben erwähnten Daten existieren keine Hinweise auf Prädiktoren für potentielles Ansprechen.
- Welche Stimulationsparameter sind für Kinder am sichersten und effektivsten bzw. sind diese abhängig vom Anfallstyp? Hier gibt es keine verwertbaren Daten, sodaß im Einzelfall mit dem Patienten und/oder seinen Angehörigen die optimale Einstellung gefunden werden muß.

6) VNS und Antiepileptika-Dosisreduktion

Aus prospektiven Studien [44–46] mit über 1500 Patienten geht deutlich hervor, *daß eine AED-Reduktion vielfach möglich ist*. In kleineren Studien [47, 48] wird dies ebenso erwähnt oder keine Änderung der AEDs angegeben [49].

Welche AEDs die VNS begleiten, erscheint unerheblich zu sein [50]. Es sollte zunächst jenes AED reduziert werden, das am ehesten mit unerwünschtem Effekt einhergeht bzw. von dem die geringste Effektivität erwartet wird.

Die Reduktion der AEDs selbst sollte nach etablierten Regeln erfolgen [51].

Auch eine Änderung der Begleitmedikation (Antidepressiva) könnte Folge der direkten antidepressiven Wirksamkeit der VNS oder auf dem Umweg der Anfallsreduktion möglich sein [52].

7) Vagus-Nerv-Stimulation: prä- und postoperatives Management

a) Präoperatives Management

Vor Implantation eines Vagus-Nerv-Stimulators ist konsensuell folgendes Management erforderlich: Primär müssen die Indikationen zur Implantation bestätigt bzw. die Kontraindikationen ausgeschlossen werden. Des Weiteren ist eine internistische Freigabe erforderlich. Als präoperativ unabdingbare Untersuchungen sind die kraniale MRT und ein Video-EEG mit Anfalls-Aufzeichnung zu nennen. Schließlich hat eine ausführliche Aufklärung über die Methode einschließlich der peri- und postoperativen möglichen Komplikationen und Nebenwirkungen durch den Neurologen und den Chirurgen zu erfolgen.

b) Perioperative Phase

Für die Implantation ist eine stationäre Aufnahme des Patienten zu fordern. Der operative Eingriff sollte in Allgemeinnarkose durchgeführt werden. Um frühe postoperative Komplikationen zu erfassen, ist auch in der unmittelbaren postoperativen Phase ein stationärer Verbleib nötig. Auf eine Wundheilungsstörung ist postoperativ und im Zuge der weiteren ambulanten Kontrollen zu achten.

c) Stimulationsparameter

Konsensuell wird das Einleiten einer intraoperativen Stimulation nicht befürwortet, die primäre Einstellung soll

erst am 1. postoperativen Tag mit folgenden Parametern erfolgen: Stromstärke = 0,25 mA; Pulsweite = 500 µs; Frequenz = 30 Hz; Arbeitszyklus = 5 Min. OFF – 30 s ON (Magnetstromstärke: 0,5 mA; Magnet-ON-time: 60 s).

Hinsichtlich der Steigerung/Änderung der Stimulationsparameter bestehen derzeit keine gesicherte Daten für eine einheitliche Vorgehensweise. Insbesondere ist eine Überlegenheit einer höheren Reizstromstärke zur Anfallskontrolle im Sinne einer „Dosis-Wirkungs-Beziehung“ nicht erwiesen [53, 54]. Somit besteht Handlungsspielraum in der Wahl der Änderung oder der Steigerungsgeschwindigkeit der Stimulationsparameter. Eine mögliche Vorgehensweise wäre ein postoperatives schrittweises Aufdosieren der Stromstärke, um jeweils 0,25 mA alle 2–4 Wochen bis zu einer Höhe von 1,5 mA mit anschließendem 3monatigem Abwarten des Effekts [55]. Bei Auftreten von Nebenwirkungen stehen wahlweise die Reduktion der Stromstärke, der Pulsweite oder der Frequenz zur Verfügung. Kontrollen sollten dann engmaschiger – etwa alle 14 Tage – erfolgen. Bei fehlender Anfallskontrolle besteht zusätzlich die Möglichkeit der Änderung (Reduktion) der ON- und/oder OFF-Zeiten mit Erhöhung des prozentuellen Anteils der Stimulationsphase im Arbeitszyklus [54]. Es wird jedoch darauf hingewiesen, daß ein Anteil von 50 % nicht überschritten werden darf, um keine Schäden am Nervus vagus zu verursachen. Auch sollten die Frequenz nicht über 30 Hz, die Pulsweite nicht über 500 µs und die Stromstärke nicht über 3,5 mA gesteigert werden [4, 5, 56].

d) Dokumentation

Der postoperative Verlauf der Anfallsituation und der Lebensqualität sollte in regelmäßigen Kontrollen dokumentiert werden. Dies sollte in jenem Zentrum, in dem die Implantation durchgeführt wurde, erfolgen.

e) Explantation und Re-Implantation

Auf regelmäßige Magnetbenutzungskontrollen und Batteriestandtests ist zu achten. Bei Notwendigkeit eines Batteriewechsels ist der Erfolg der Therapie kritisch zu evaluieren. Hinsichtlich des Zeitpunkts einer definitiven Beurteilung eines Wirkungseintrittes liegt keine verlässliche Datenlage vor. Es bestehen jedoch Argumente, einen Wirkungseintritt 1–2 Jahre lang abzuwarten [50]. Bei Wunsch des Patienten auf Explantation wird übereinstimmend ein Abschalten des Stimulators für drei Monate als sinnvoll erachtet.

8) Ökonomische Aspekte der VNS

Da die Vagus-Nerv-Stimulation eine teure Methode ist, ist die Frage nach dem Kosten-Nutzen-Verhältnis zwingend. Die totalen Kosten der Epilepsie bestehen aus den epilepsiebezogenen direkten medizinischen Kosten und den epilepsiebezogenen indirekten Kosten. Die direkten Kosten ergeben sich aus der Verwendung des medizinischen Systems, während sich die indirekten Kosten aus der Abnahme der Produktivität und somit vermindertem Einkom-

men (und verminderter Steuerleistung) rekrutieren. Bei der medikamentös refraktären Epilepsie betragen die direkten Kosten ca. 25 % der Totalkosten [57].

In einer ersten retro-/prospektiven Studie an 105 Patienten mit „refraktärer“ Epilepsie untersuchten Boon et al. [58] die direkten Prä- und Poststudienkosten an Patienten, die a) eine Fortsetzung der AED-Standard Polytherapie erhielten, b) in eine Studie mit „neuen“ AEDs eingeschlossen wurden, c) mit einem Vagusstimulator versorgt wurden.

Die Zuteilung in eine dieser Gruppen erfolgte seitens des Patienten. Die durchschnittliche Reduktion der Prä- bzw. Postimplantationskosten betrug US\$ 3647,- pro Jahr. Die Kostensenkung war vorwiegend durch die Abnahme der stationären Tage bedingt.

In einer nachfolgenden Studie verglich dieselbe Arbeitsgruppe [59] in einer retro-/prospektiven Studie an 84 Patienten, die prächirurgisch abgeklärt wurden, die direkten epilepsiebezogenen Kosten bei 3 Patientengruppen:

- weitere Polytherapie (N = 24)
- resektive Epilepsiechirurgie (N = 35)
- VNS (N = 25)

Die Zuteilung erfolgte durch ein interdisziplinäres Team. Zur Berechnung wurden folgende Faktoren herangezogen:

- AED-Kosten
- Kosten für klinische Visiten in der Ambulanz oder bei niedergelassenen Neurologen (US\$ 40,- pro Visite)
- Stationäre Kosten (US\$ 425,- pro Tag)
- Laborkosten (US\$ 180,- pro AED pro Jahr)

Nicht inkludiert wurden Kosten für Visiten beim praktischen Arzt. Weiters wurden Kosten von von US\$ 4000,- für die resective Epilepsiechirurgie und von US\$ 10.000,- für die Implantation des Vagusstimulators (inkl. Vagusstimulator) angesetzt.

Es ergaben sich pro Patient durch die resective Chirurgie durchschnittliche Einsparungskosten von US\$ 300,- pro Jahr und von US\$ 2500,- pro Jahr für die VNS. Die Einsparungen waren wiederum in erster Linie durch die Abnahme stationärer Tage bedingt.

In einer dritten Studie analysierten Ben-Menachem et al. 2002 die direkten Krankenhauskosten, wieder die Zeit vor und die Zeit nach der VNS-Implantation vergleichend [60]. Erfasst wurden die Anzahl ungeplanter Visiten, die medikamentösen und chirurgischen Kosten, die Bettenbelegskosten an der Allgemein- bzw. Intensivstation sowie die Kosten der Therapie von Nebenwirkungen und von Verletzungsfolgen im Anfall. Nicht berücksichtigt wurden die Kosten für die Implantation, Visiten zur Adjustierung des VNS, Laborkosten und AED-Kosten. Die Autoren errechneten eine durchschnittliche jährliche Einsparung nach Implantation eines VNS von US\$ 3000,- pro Patient und schließen daraus, daß sich die VNS innerhalb von ca. 3 Jahren amortisiert.

In einer die qualitätsadjustierten Lebensjahre, die Schätzung der Effektivität des VNS, die Schätzung der Ersparnis durch bessere Epilepsiekontrolle und die Implantationskosten berücksichtigende Studie kommen auch Forbes et al. zum Schluß, daß ökonomische Überlegungen kein Hindernis sein sollten, die VNS anzuwenden [61].

Konsensuell kann somit festgestellt werden, daß die bisherigen ökonomischen Studien gezeigt haben, daß nach VNS-Implantation eine Kostenreduktion der direkten epilepsiebezogenen Kosten erfolgt. Die Verminderung der epilepsiebezogenen Kosten ist vorwiegend durch eine Reduktion der stationären Tage bedingt. Angaben über eine Reduktion der indirekten Kosten liegen nicht vor.

9) Zusammenfassung des empfohlenen Prozederes vor einer VNS-Implantation (Abb. 1)

- Therapieresistenzprüfung durch einen erfahrenen (pädiatrischen) Epileptologen
- Phase-I-Diagnostik an einem epilepsiechirurgischen (pädiatrischen) Zentrum mit den Zielen:
 - Ausschluß scheinbarer Pharmakoresistenz
 - Re-Evaluierung der Syndromdiagnose und der medikamentösen Therapie
 - Ausschluß nicht-epileptischer Anfälle
 - Ausschluß behandelbarer STW-Störungen (Substitution, ketogene Diät)
 - Ausschluß von Non-Compliance
 - Ausschluß einer Kandidatur für epilepsiechirurgischen Eingriff

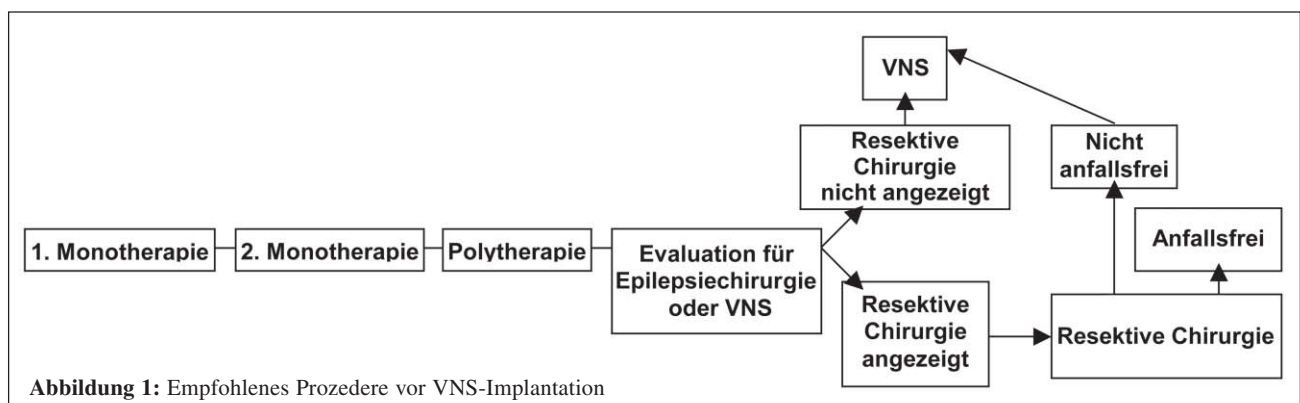


Abbildung 1: Empfohlenes Prozedere vor VNS-Implantation

Literatur:

1. Kwan P, Brodie M. Early identification of refractory epilepsy. *N Engl J Med* 2000; 342: 314–9.
2. Ben-Menachem E, Manon-Espaillat R, Ristanovic R, et al. Vagus nerve stimulation for treatment of partial seizures: 1. A controlled study of effect on seizures. *Epilepsia* 1994; 35: 616–26.
3. George R, Salinsky M, Kuzniecky R, et al. Vagus nerve stimulation for treatment of partial seizures: 3. Long-term follow-up on first 67 patients exiting a controlled study. *Epilepsia* 1994; 35: 637–43.
4. The Vagus Nerve Stimulation Study Group. A randomized controlled trial of chronic vagus nerve stimulation for treatment of medically intractable seizures. *Neurology* 1995; 45: 224–30.
5. Handforth A, De Giorgio CM, Schachter SC, et al. Vagus nerve stimulation therapy for partial-onset seizures: a randomized active-control trial. *Neurology* 1998; 51: 48–55.
6. Labar DR, Murphy J, Tecoma E. Vagus nerve stimulation for medication-resistant generalized epilepsy. E04 VNS Study Group. *Neurology* 1999; 52: 1510–2.
7. Morris GL, Mueller WM. Long-term treatment with vagus nerve stimulation in patients with refractory epilepsy. *Neurology* 1999; 53: 1731–5.
8. Renfro JB, Wheless JW. Earlier use of adjunctive vagus nerve stimulation therapy for refractory epilepsy. *Neurology* 2002; 59: 26–30.
9. Frost M, Gates J, Helmers SL, et al. Vagus nerve stimulation in children with refractory seizures associated with Lennox-Gastaut syndrome. *Epilepsia* 2001; 42: 1148–52.
10. Annegers JF, Coan SP, Hauser WA, Leestma J. Epilepsy, vagal nerve stimulation by the NCP system, all cause mortality, and sudden, unexpected, unexplained death. *Epilepsia* 2000; 39: 206–12.
11. Ben-Menachem EJ. Vagus nerve stimulation, side effects, and long term safety. *Clin Neurophysiol* 2001; 18: 415–8.
12. Schachter SC. Vagus nerve stimulation therapy. Five years after FDA approval. *Neurology* 2002; 59 (Suppl 4): S15.
13. Boon P, Vonck K, Vandekerckhove T, De Reuck J, Calliauw L. Vagus nerve stimulation for refractory epilepsy. *Neurosurg Quart* 2001; 11: 66.
14. Shih JJ, Devier D, Behr A. Late onset laryngeal and facial pain in previously asymptomatic vagus nerve stimulation patients. *Neurology* 2003; 60: 1214.
15. Schmidt D. Vagus nerve stimulation for the treatment of epilepsy. *Epilepsy Behav* 2001; 2: S1–S5.
16. Ortler M, Luef G, Kofer A, Bauer G, Twerdy K. Deep wound infection after vagus nerve stimulator implantation: treatment without removal of the device. *Epilepsia* 2001; 42: 133–5.
17. Frei MG, Osorio J. Left vagus nerve stimulation with the neurocybernetic prosthesis has complex effects on heart rate and on its variability in humans. *Epilepsia* 2001; 42: 1007–16.
18. Holmes M, Miller JW, Voipio J, Kaila K, Vanhatalo S. Vagal nerve stimulation induces intermittent hypocapnia. *Epilepsia* 2003; 44: 1588–91.
19. Burneo JG, Faught E, Knowlton R, Morawetz R, Kuzniecky R. Weight loss associated with vagus nerve stimulation. *Neurology* 2002; 59: 463–4.
20. Schachter SC. Vagusnerv Stimulation. In: Schmidt D, Schachter SC (eds). *Epilepsy: Clinical problem solving*. Dunitz, London, 1999.
21. Wheless JW, Maggio V. Vagus nerve stimulation therapy in patients younger than 18 years. *Neurology* 2002; 59 (6 Suppl 4): S21–S5.
22. Murphy JV, Hornig G, Schallert G. Left vagal nerve stimulation in children with refractory epilepsy. Preliminary observations. *Arch Neurol* 1995; 52: 886–9.
23. Murphy JV. Left vagal nerve stimulation in children with medically refractory epilepsy. The Pediatric VNS Study Group. *J Pediatr* 1999; 134: 563–6.
24. Valencia I, Holder DL, Helmers SL, Madsen JR, Riviello JJ. Vagus nerve stimulation in pediatric epilepsy: A review. *Pediatr Neurol* 2001; 25: 368–76.
25. Hornig GW, Murphy JV, Schallert G, Tilton C. Left vagus nerve stimulation in children with refractory epilepsy: an update. *South Med J* 1997; 90: 484–8.
26. Lundgren J, Amark P, Blennow G, Stromblad LG, Wallstedt L. Vagus nerve stimulation in 16 children with refractory epilepsy. *Epilepsia* 1998; 39: 809–13.
27. Parker AP, Polkey CE, Binnie CD, Madigan C, Ferrie CD, Robinson RO. Vagal nerve stimulation in epileptic encephalopathies. *Pediatrics* 1999; 103: 778–82.
28. Cumrine PK. Vagal nerve stimulation in children. *Semin Pediatr Neurol* 2000; 7: 216–23.
29. Labar DR. Vagus nerve stimulation for intractable epilepsy in children. *Dev Med Child Neurol* 2000; 42: 496–9.
30. Patwardhan RV, Stong B, Bebin EM, et al. Efficacy of vagal nerve stimulation in children with medically refractory epilepsy. *Neurosurgery* 2000; 47: 1353–8.
31. Amar AP, Levy ML, McComb JG, Apuzzo ML. Vagus nerve stimulation for control of intractable seizures in childhood. *Pediatr Neurosurg* 2001; 34: 218–23.
32. Helmers SL, Wheless JW, Frost M, et al. Vagus nerve stimulation therapy in pediatric patients with refractory epilepsy: Retrospective study. *J Child Neurol* 2001; 16: 843–8.
33. Majoie HJ, Berfelo MW, Aldenkamp AP, Evers SM, Kessels AG, Renier WO. Vagus nerve stimulation in children with therapy-resistant epilepsy diagnosed as Lennox-Gastaut syndrome: clinical results, neuropsychological effects, and cost-effectiveness. *J Clin Neurophysiol* 2001; 18: 419–28.
34. Aldenkamp AP, Van de Veerdonk SH, Majoie HJ, Berfelo MW, Evers SM, Kessels AG, Renier WO, Wilmink J. Effects of 6 months of treatment with vagus nerve stimulation on behavior in children with Lennox-Gastaut syndrome in an open clinical and non-randomized study. *Epilepsy Behav* 2001; 2: 343–50.
35. Hosain S, Nikalov B, Harden C, Li M, Fraser R, Labar D. Vagus nerve stimulation treatment for Lennox-Gastaut syndrome. *J Child Neurol* 2000; 15: 509–12.
36. Aldenkamp AP, Majoie HJ, Berfelo MW, Evers SM, Kessels AG, Renier WO, Wilmink J. Long-term effects of 24-month treatment with vagus nerve stimulation on behaviour in children with Lennox-Gastaut syndrome. *Epilepsy Behav* 2002; 3: 475–9.
37. Parain D, Penniello MJ, Berquen P, Delangre T, Billard C, Murphy JV. Vagal nerve stimulation in tuberous sclerosis complex patients. *Pediatr Neurol* 2001; 25: 213–6.
38. Smyth MD, Tubbs RS, Bebin EM, Grabb PA, Blount JP. Complications of chronic vagus nerve stimulation for epilepsy in children. *J Neurosurg* 2003; 99: 500–3.
39. Nagarajan L, et al. Respiratory pattern changes in sleep in children on vagal nerve stimulation for refractory epilepsy. *Can J Neurol Sci* 2003; 30: 224–7.
40. Greene AE, Todorova MT, Seyfried TN. Perspectives on the metabolic management of epilepsy through dietary reduction of glucose and elevation of ketone bodies. *J Neurochem* 2003; 86: 529–37.
41. Thiele EA. Assessing the efficacy of antiepileptic treatments: the ketogenic diet. *Epilepsia* 2003; 44 (Suppl 44): 26–9.
42. Wheless JW, Baumgartner J, Ghanbari C. Vagus nerve stimulation and the ketogenic diet. *Neurol Clin* 2001; 19: 371–407.
43. Sheth RD, Stafstrom CE. Intractable pediatric epilepsy: vagal nerve stimulation and the ketogenic diet. *Neurol Clin* 2002; 20: 1183–94.
44. Morris GL, Mueller WM. Long-term treatment with vagus nerve stimulation in patients with refractory epilepsy. The Vagus Nerve Stimulation Study Group E01–E05. *Neurology* 1999; 53: 1731–5.
45. Tatum WO, Johnson KD, Goff S, Ferreira JA, Vale FL. Vagus nerve stimulation and drug reduction. *Neurology* 2001; 56: 561–3.
46. Labar DR. Antiepileptic drug use during the first 12 months of vagus nerve stimulation therapy: A registry study. *Neurology* 2002; 59: 38–43.
47. Mirza WU, Credeur LJ, Penry JK. Results of antiepileptic drug reduction in patients with multiple handicaps and epilepsy. *Drug Invest* 1993; 5: 320–6.
48. Kawai K, Shimizu H, Maehara T, Murakami H. Outcome of long-term vagus nerve stimulation for intractable epilepsy. *Neurol Med Chir (Tokyo)* 2002; 42: 481–9.
49. Murphy JV, Patil A. Stimulation of the nervous system for the management of seizures: current and future developments. *CNS Drugs* 2003; 17: 101–5.
50. Scherrmann J, Hoppe C, Kral T, Schramm J, Elger CE. Vagus nerve stimulation: clinical experience in a large patient series. *J Clin Neurophysiol* 2001; 18: 408–14.
51. Berg AT, Shinnar S, Chadwick D. Discontinuing antiepileptic drugs. In: Engel J Jr, Pedley TA (eds). *Epilepsy: A Comprehensive Textbook*. Lippincott-Raven Publishers, Philadelphia 1997; 1275–84.
52. George MS, Nahas Z, Bohning DE, Kozel FA, Anderson B, Chae J-H, Lomarev M, Denslow S, Li X, Mu C. Vagus nerve stimulation therapy: A research update. *Neurology* 2002; 59: 56–61.
53. DeGiorgio CM, Schachter SC, Handforth A, et al. Prospective long-term study of vagus nerve stimulation for the treatment of refractory seizures. *Epilepsia* 2000; 41: 1195–1200.
54. DeGiorgio CM, Thompson J, Lewis P, et al. Vagus nerve stimulation: analysis of device parameters in 154 patients during the long-term XE5 study. *Epilepsia* 2001; 42: 1017–20.
55. Heck C, Helmers SL, DeGiorgio CM. Vagus nerve stimulation therapy, epilepsy, and device parameters: Scientific basis and recommendations for use. *Neurology* 2002; 59: 31–7.
56. Agnew WF, McCreery DB. Considerations for safety with chronically implanted nerve electrodes. *Epilepsia* 1990; 31 (Suppl 2): S27–S32.
57. Murray M, Halpern M, Leppik I. Cost of refractory epilepsy in adults in the USA. *Epilepsy Research* 1996; 23: 139–48.
58. Boon P, Vonck K, Have M, Connor S, Vandekerckhove T, De Reuck J. Cost-benefit of vagus nerve stimulation for refractory epilepsy. *Acta Neurol Belg* 1999; 99: 275–80.
59. Boon P, Have M, Van Walleghem P, Michielsens G, Vonck K, Caemaert J, De Reuck J. Direct medical costs of refractory epilepsy incurred by three different treatment modalities: A prospective assessment. *Epilepsia* 2002; 43: 96–102.
60. Ben-Menachem EJ, Hellström K, Verstappen D. Analysis of direct hospital costs before and 18 months after treatment with vagus nerve stimulation therapy in 43 patients. *Neurology* 2002; 59: 44–7.
61. Forbes R, MacDonald S, Eljamel S, Roberts R. Cost-utility analysis of vagus nerve stimulators for adults with medically refractory epilepsy. *Seizure* 2003; 12: 249–56.

Mitteilungen aus der Redaktion

Besuchen Sie unsere zeitschriftenübergreifende Datenbank

[Bilddatenbank](#)

[Artikeldatenbank](#)

[Fallberichte](#)

e-Journal-Abo

Beziehen Sie die elektronischen Ausgaben dieser Zeitschrift hier.

Die Lieferung umfasst 4–5 Ausgaben pro Jahr zzgl. allfälliger Sonderhefte.

Unsere e-Journale stehen als PDF-Datei zur Verfügung und sind auf den meisten der marktüblichen e-Book-Readern, Tablets sowie auf iPad funktionsfähig.

[Bestellung e-Journal-Abo](#)

Haftungsausschluss

Die in unseren Webseiten publizierten Informationen richten sich **ausschließlich an geprüfte und autorisierte medizinische Berufsgruppen** und entbinden nicht von der ärztlichen Sorgfaltspflicht sowie von einer ausführlichen Patientenaufklärung über therapeutische Optionen und deren Wirkungen bzw. Nebenwirkungen. Die entsprechenden Angaben werden von den Autoren mit der größten Sorgfalt recherchiert und zusammengestellt. Die angegebenen Dosierungen sind im Einzelfall anhand der Fachinformationen zu überprüfen. Weder die Autoren, noch die tragenden Gesellschaften noch der Verlag übernehmen irgendwelche Haftungsansprüche.

Bitte beachten Sie auch diese Seiten:

[Impressum](#)

[Disclaimers & Copyright](#)

[Datenschutzerklärung](#)