

Wissenschaftspreis der GNP – Desitin Forscherpreis 2021

# Lebensqualität und Versorgungsqualität bei Patienten mit Dravet-Syndrom

**Das Dravet-Syndrom geht mit häufigen, oft therapierefraktären epileptischen Anfällen und Status epilepticus einher, die die betroffenen Kinder und ihre Eltern belasten. In einer prospektiven, multizentrischen Studie konnten erstmals umfassende Daten zur Krankheitslast und Lebensqualität sowie kostentreibenden Faktoren in einer großen Kohorte deutscher Patienten mit Dravet-Syndrom und ihrer Angehörigen im Vergleich mit anderen Epilepsien erfasst werden. Für die 2019 in *Epilepsia* publizierte Arbeit<sup>1</sup> wurde jetzt Prof. Dr. med. Adam Strzelczyk, Frankfurt, mit dem Wissenschaftspreis der Gesellschaft für Neuropädiatrie e. V. (GNP) 2021, dem zum 20. Mal verliehenen Desitin-Forscherpreis, ausgezeichnet. Den zweiten Preisplatz teilen sich zwei junge Wissenschaftler(inn)en.**

Um die neuropädiatrische Forschung zu fördern, hat das Hamburger Unternehmen DESITIN 2001 den Wissenschaftspreis eingeführt, der durch eine GNP-Jury vergeben wird. Die Verleihung fand nun am 5. November 2021 in Rahmen der 46. Jahrestagung der GNP in Salzburg statt.

## Hintergrund: Das Dravet-Syndrom

Das Dravet-Syndrom (DS) ist eine „Developmental and epileptic encephalopathy“, die durch eine Mutation im SCN1A-Gen bedingt ist, das einen spannungsabhängigen Natriumkanal kodiert. Um den 6. Lebensmonat kommt es bei zuvor gesunden Kindern zu epileptischen Anfällen, die häufig durch Fieber und Infekte getriggert sind. Daraus entwickelt sich eine therapieschwierige Epilepsie mit starker Neigung zum Status epi-

lepticus. Neben den epileptischen Anfällen belasten zudem kognitive Störungen, Verhaltensprobleme und motorische Beeinträchtigungen sowie auch eine erhöhte Mortalität die DS-Patienten und ihre Familien.

## Erster Platz: Die Studie zum DS

Von Strzelczyk und Kolleg(inn)en<sup>1</sup> eingeschlossen wurden 93 Patienten mit DS und ihre 164 Betreuer. Ihre Lebensqualität wurde mittels Fragebogen (Kiddy- bzw. KIDKINDL bzw. EuroQoL-5D) beurteilt und die direkten und indirekten Behandlungskosten erfasst. Dem Vergleich dienten je 93 alters- und geschlechtsgematchte Patienten mit therapierefraktärer Epilepsie ohne Enzephalopathie (DRE) und anfallsfreie Epilepsie-Patienten (SR) bzw. ihre Betreuer aus unabhängigen Studien.

Die durchschnittlichen KINDL-Lebensqualitätsscores waren bei den DS-Patienten signifikant niedriger als in der DRE- und SR-Gruppe (62 vs. 74 bzw. 72 Punkte, je  $p < 0,001$ ) und geringer als in der deutschen Bevölkerung (77 Punkte). Nach EQ-5D fielen mehrere Lebensqualitätsaspekte der Betreuer schlechter aus (s. Abb. 1). Während ihre EQ-5D-Indexwerte in allen Gruppen ähnlich und mit der Bevölkerungsnorm vergleichbar waren, litten mehr DS-Betreuer unter mittelschweren bis schweren depressiven Symptomen (24% vs. 11% und 5%), und der Durchschnittsscore des Beck Depression Inventory (BDI-II) war bei ihnen signifikant höher (je  $p < 0,001$ ).



Übergabe des 20. Wissenschaftspreis der GNP (Desitin-Forscherpreis) am 5. November 2021 in Salzburg (v. li.: Prof. Dr. med. Ulrike Schara-Schmidt, Sonja Walther (Desitin), Prof. Dr. med. Adam Strzelczyk, Prim. PD Dr. med. Edda Haberlandt).

Die durchschnittlichen direkten Kosten fielen bei den DS-Patienten vs. DRE- bzw. SR-Patienten höher aus (4.864 € vs. 3.049 € bzw. 1.007 €), ebenso wie die Produktivitätsverluste der Betreuer über drei Monate (4.757 € vs. 1.541 € bzw. 891 €; je  $p < 0,001$ ). Während der Anteil der erwerbstätigen Betreuer in den drei Gruppen mit 62% (DS) und 63% (DRE, SR) praktisch identisch war, berichteten die Betreuer der DS-Patienten deutlich häufiger Veränderungen ihrer Arbeitssituation (40% vs. 16% bzw. 9%; je  $p < 0,001$ ). Die Autoren ziehen das Fazit, dass es neuer Therapie- und Versorgungskonzepte bedarf, um die Lebensqualität von Patienten mit DS und ihren Eltern/ Betreuern zu verbessern.

## Zweiter Platz geteilt

Den zweiten Platz teilen sich Julia Wallmeier, Münster, und Manuel Strölin, Tübingen, für ihre Arbeiten zu De-novo-FOXJ1-Mutationen<sup>2</sup> bzw. zur Demyelinisierung bei juveniler metachromatischer Leukodystrophie<sup>3</sup>. Auch diese Preise wurden in Salzburg überreicht.

## Literatur

1. Strzelczyk A et al.: A multicenter, matched case-control analysis comparing burden-of-illness in Dravet syndrome to refractory epilepsy and seizure remission in patients and caregivers in Germany. *Epilepsia* 2019; 60(8): 1697-1710;
2. Wallmeier J et al.: De novo mutations in FOXJ1 result in a motile ciliopathy with hydrocephalus and randomization of left/right body asymmetry. *Am J Hum Genet* 2019; 105(5): 1030-39;
3. Strölin M et al.: Demyelination load as predictor for disease progression in juvenile metachromatic leukodystrophy. *Ann Clin Transl Neurol* 2017; 16;4(6): 403-10.

## Impressum

Herausgeber: GFI Corporate Media  
 V. i. S. d. P.: Michael Himmelstoß  
 Redaktion: GFI Gesellschaft für medizinische Information GmbH, München  
 Druck: die druckbörse GmbH, Aiterhofen, ©2021 GFI  
**Mit freundlicher Unterstützung von Desitin, Hamburg**

Foto: Desitin

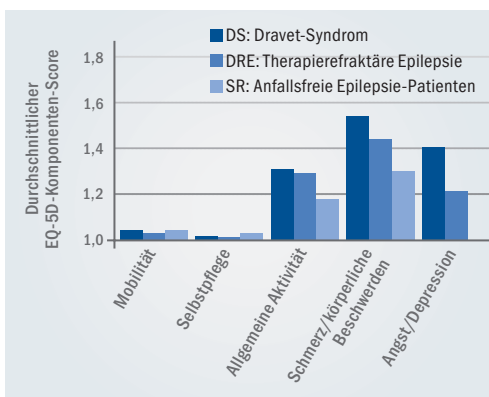


Abb. 1: Bei den Eltern von DS-Patienten sind vor allem Aktivitätseinschränkungen, Schmerz/körperliche Beschwerden und Angst/Depression häufiger als in den beiden Vergleichsgruppen. Abb. modifiziert nach [1]

## Interview mit Professor Dr. med. Adam Strzelczyk zum Dravet-Syndrom „Die Versorgung verbessern, die Kinder integrieren und die Eltern entlasten“

**Herr Professor Strzelczyk, herzlichen Glückwunsch zur Verleihung des Wissenschaftspreises der GNP 2021. Was hat Sie zur Epilepsie geführt?**

**Adam Strzelczyk (AS):** Seit Beginn meiner Assistenzarztzeit 2006 am Universitätsklinikum Marburg habe ich mich mit der Epilepsie beschäftigt. Bei meiner Forschung geht es um die Lebensqualität, gesundheitliche und finanzielle Belastung der Betroffenen, aber auch der Angehörigen sowie um die Auswirkungen von Therapieinterventionen, mithin um die Versorgungsforschung. In einer ersten größeren Studie im Jahre 2011 fiel uns auf, dass Kinder mit seltenen und therapieschwierigen Epilepsien in den Untersuchungen unterrepräsentiert sind. Dies gab den Impuls für die nun prämierte Arbeit zur Krankheitslast und Lebensqualität in einer größeren Kohorte von Kindern und Jugendlichen mit Dravet-Syndrom bzw. ihren Angehörigen. Das Besondere der Studie ist der Vergleich mit therapierefraktären Epilepsien ohne Enzephalopathie und Epilepsien mit langfristiger Anfallsfreiheit.

**Wie sind die Therapieaussichten beim DS, welche Herausforderungen bestehen?**

**AS:** Beim Dravet-Syndrom gelingt es, trotz Einsatz mehrerer Antikonvulsiva, in der Regel nicht, eine Anfallsfreiheit zu erreichen. Neben Valproat und Clobazam wird in Deutschland das altbewährte und gut wirksame Kaliumbromid und seit mehr als zehn Jahren auch breit Stiripentol eingesetzt. Zuletzt wurden Cannabidiol und Fenfluramin zugelassen. Allerdings werden auch mit diesen neuen Medikamenten nur wenige Patienten vollständig anfallsfrei – zudem fehlen Langzeitergebnisse. Neben der Anfallskontrolle stellen auch die kognitiven Störungen, Verhaltensauffälligkeiten und motorischen Symptome wie Ataxie eine größere therapeutische Herausforderung dar, weil dafür keine Therapeutika verfügbar sind.

**Und wie stellt sich die Situation der Eltern bzw. Betreuer dar?**

**AS:** Diagnose und Verlauf des Dravet-Syndroms sind eine einschneidende Erfahrung für die gesamte Familie, die eine Anpassung an die Bedürfnisse des Kindes erfordert. Es kommt zu Einschränkungen bei den Freizeitaktivitäten und hohen Kosten. Die Eltern schlafen schlecht, werden oft depressiv und müssen häufig ihre Arbeitssituation verändern. Die häufigen Krankenhausaufenthalte belasten die Kinder und auch die Angehörigen, die oft als Begleitperson mitaufgenommen werden.

**Könnten Sie kurz die prägnantesten Ergebnisse Ihrer Studie schildern?**

**AS:** Wir konnten die besondere Krankheitslast bei den Kindern und Jugendlichen mit Dravet-Syndrom sowie bei den Angehörigen aufzeigen. Dies wurde sehr deutlich nicht nur gegenüber anfallsfreien Kindern mit Epilepsie, sondern auch gegenüber Kindern mit therapierefraktärer Epilepsie ohne Vorliegen einer Enzephalopathie. Insgesamt waren 95 % der Kinder mit Dravet-Syndrom nicht anfallsfrei, die Lebenszeitprävalenz eines Status epilepticus betrug 77 %, und ca. die Hälfte der Kinder wurde im letzten Jahr

hospitalisiert (für durchschnittlich 25 Tage, davon 5 Tage auf der Intensivstation, auf die ein Fünftel der Kinder musste). Etwa die Hälfte der Familien musste im letzten Jahr den Rettungsdienst rufen, dies war durchschnittlich fünfmal im Jahr der Fall. Die Arbeitssituation der Eltern, insbesondere der Mütter, ist stark beeinträchtigt, viele Mütter haben ihre Arbeit aufgegeben, ihre Arbeitszeit reduziert oder mussten aufgrund akuter Exazerbation der Erkrankung zu Hause bleiben. Die Lebensqualität der Eltern ist gegenüber der altersangepassten deutschen Bevölkerung deutlich beeinträchtigt. U. a. gaben 45 % der Hauptbetreuer der Dravet-Patienten Depressionssymptome an.

**Welche klinischen Implikationen haben Ihre Studienerkenntnisse?**

**AS:** Sie zeigen, dass sich die Zeit bis zur Diagnose der Kinder und Jugendlichen mit Dravet-Syndrom deutlich verringert hat und in der letzten Dekade in der Regel in den ersten 1-2 Jahren nach Symptombeginn erfolgt. Dadurch lassen sich unnötige Untersuchungen oder Therapien sowie kontraindizierte Verordnungen von Natriumkanalblockern verhindern. Darüber hinaus konnten wir einen hohen Versorgungsbedarf insbesondere an Physio- sowie Ergotherapie und Logopädie aufzeigen. Ein Verbesserungspotenzial liegt im besseren Zugang für die Patienten und auch in einer besseren Kostendeckung, da die Familien einen beträchtlichen Teil der Kosten selbst tragen mussten. Zur Reduktion der häufigen und langen Krankenhausaufenthalte könnten neue, besser und möglicherweise schneller wirksame (Notfall-) Medikamente beitragen. Zudem bedarf es einer besseren Integration der Kinder in Kindergarten und Schule, um ihre insbesondere in den Domänen Freizeit und Schule beeinträchtigte Lebensqualität zu verbessern.

**Welchen Fragestellungen widmen Sie sich momentan? Sind schon neue Projekte am Horizont?**

**AS:** Bevor ich auf neue Projekte eingehe, möchte ich der Patientenorganisation Dravet-Syndrom e. V. für die gute Zusammenarbeit danken, ohne die diese Studiendurchführung nicht möglich gewesen wäre. Zudem haben viele Epilepsiezentren und interessierte Kolleginnen und Kollegen Eltern auf die Studie aufmerksam gemacht und damit wesentlich zu dem Erfolg beigetragen. Aus dieser Zusammenarbeit sind auch weitere Forschungsfragen entstanden: Aktuell untersuchen wir die nächtliche Notfallversorgung und Überwachung von Kindern und Jugendlichen mit Dravet-Syndrom sowie die Schlafqualität der Angehörigen. Die Studiendaten liegen bereits vor und wir bereiten die ersten Auswertungen vor. Zudem untersuchen wir in einem ähnlichen Studiendesign andere entwicklungsbedingte und epileptische Enzephalopathien. Kürzlich haben wir entsprechende Analysen zu Patienten mit Tuberöser Sklerose (TSC) publiziert.



Professor Dr. med. Adam Strzelczyk, MHBA, Leitender Oberarzt am Epilepsiezentrum Frankfurt Rhein-Main des Universitätsklinikums Frankfurt

Foto: Universitätsklinikum Frankfurt