



Studienprotokoll: Register zur Prognose akut-symptomatischer Anfälle (PROSA-Register) – eine prospektive multizentrische Beobachtungsstudie

Julia Herzig-Nichtweiß¹ · Farid Salih¹ · Sascha Berning² · Michael Malter³ · Johann Pelz⁴ · Piergiorgio Lochner⁵ · Matthias Wittstock⁶ · Albrecht Günther⁷ · Angelika Alonso⁸ · Hannah Fuhrer⁹ · Silvia Schönenberger¹⁰ · Martina Petersen² · Felix Kohle³ · Annetrin Müller⁴ · Alexander Gawlitza⁵ · Waldemar Gubarev⁶ · Martin Holtkamp¹ · Bernd Vorderwülbecke¹ für das IGNITEI-Forschungsnetzwerk der Deutschen Gesellschaft für Neurointensiv- und -notfallmedizin

¹ Epilepsie-Zentrum Berlin-Brandenburg, Klinik für Neurologie mit Experimenteller Neurologie, Charité – Universitätsmedizin Berlin, Berlin, Deutschland; ² Klinik für Neurologie und neurologische Frührehabilitation, Klinikum Osnabrück, Osnabrück, Deutschland; ³ Klinik und Poliklinik für Neurologie, Medizinische Fakultät, Universität zu Köln, Köln, Deutschland; ⁴ Klinik und Poliklinik für Neurologie, Universitätsklinikum Leipzig, Leipzig, Deutschland; ⁵ Klinik für Neurologie, Medizinische Fakultät, Universität des Saarlandes, Homburg a. d. Saar, Deutschland; ⁶ Klinik und Poliklinik für Neurologie, Medizinische Fakultät, Universität Rostock, Rostock, Deutschland; ⁷ Hans-Berger-Klinik für Neurologie, Universitätsklinikum Jena, Jena, Deutschland; ⁸ Neurologische Klinik und Poliklinik, Medizinische Fakultät Mannheim, Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg, Mannheim, Deutschland; ⁹ Klinik für Neurologie und Neurophysiologie, Medizinische Fakultät, Albert-Ludwigs-Universität Freiburg, Freiburg, Deutschland; ¹⁰ Neurologische Klinik, Medizinische Fakultät Heidelberg, Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg, Heidelberg, Deutschland

Aktueller Stand

Die multizentrische Rekrutierung begann im September 2019 und wurde im Juli 2021 abgeschlossen. Die Nachverfolgung wird voraussichtlich im 3. Quartal 2022 beendet.



QR-Code scannen & Beitrag online lesen

Hintergrund

Akut-symptomatische epileptische Anfälle sind Symptom einer akuten Störung der Gehirnfunktion. Laut einem Definitionsvorschlag der Internationalen Liga gegen Epilepsie (ILAE) sind alle klinisch manifesten epileptischen Anfälle als akut-symptomatisch zu werten, die in einem engen zeitlichen Zusammenhang mit einer strukturellen, entzündlichen, metabolischen oder anderweitig definierten Gehirnschädigung auftreten. Dies umfasst z. B. alle epileptischen Anfälle, die sich innerhalb der ersten 7 Tage nach einem Hirninfarkt oder einem hirnchirurgischen Eingriff ereignen, oder alle epileptischen Anfälle während einer Hypoglykämie von <36 mg/dl ($<2,0$ mmol/l) [2]. Akut-symptomatische Anfälle können sich einzeln oder repetitiv manifestieren [14]. Die Wahrscheinlichkeit ihres Auftretens hängt von der zugrunde liegenden Erkrankung oder Störung ab und reicht bei strukturel-

len Ursachen von ca. 1,3 % nach Hirninfarkt [22] und 4 % nach intrakranieller Blutung [21] über 34 % nach Hirnvenenthrombose [15] bis zu fast 95 % bei bestimmten autoimmun bedingten Enzephalitiden [8].

Das Auftreten akut-symptomatischer Anfälle beispielsweise nach Hirninfarkt [7] oder Hirnvenenthrombose [17] ist mit einem 4- bis 6-fach erhöhten Risiko späterer unprovoked epileptischer Anfälle im Sinne einer Epilepsie assoziiert. Dennoch ist das absolute Risiko unprovoked Anfallsrezidive nach akut-symptomatischem Anfall gering. In einer wegweisenden retrospektiven Studie haben Dale Hesdorffer und Kolleg:innen 2009 gezeigt, dass Personen mit erstmaligem akut-symptomatischem Anfall aufgrund einer strukturellen Hirnläsion ein kumulatives Risiko von 19 % haben (95 %-Konfidenzintervall 14–25 %), innerhalb von 10 Jahren einen unprovoked epileptischen Anfall zu erleiden. Hingegen haben Menschen mit einem ersten

unprovzierten Anfall und struktureller Hirnläsion ein 10-Jahres-Anfallsrisiko von 65 % (55–74 %) ([11]; ■ Abb. 1). Da eine Epilepsie definitionsgemäß ein 10-Jahres-Risiko unprovzierten Anfällen von mindestens 60 % voraussetzt [6], sind akut-symptomatische Anfälle also keineswegs mit einer Epilepsie gleichzusetzen.

Dementsprechend gib es keine Evidenz dafür, dass nach akut-symptomatischen Anfällen eine längerfristige medikamentöse Anfallsprophylaxe gegeben werden sollte. Auch die aktuellen Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Neurologie und der European Stroke Organisation empfehlen nach akut-symptomatischem Anfall keine oder höchstens eine kurzfristige Gabe einer anfallsvorbeugenden Medikation [1, 13]. Allerdings basieren diese Empfehlungen im Wesentlichen auf der oben genannten retrospektiven Studie von Hesdorffer et al., deren Daten in den 1950er- bis 1990er-Jahren erhoben wurden. Auch wurde in der Studie nicht dafür kontrolliert, ob und zu welchem Zeitpunkt die Untersuchten eine medikamentöse Anfallsprophylaxe einnahmen [11].

Nach Erfahrung der Autor:innen dieses Artikels werden akut-symptomatische Anfälle entgegen der Evidenz und den Leitlinienempfehlungen durchaus längerfristig medikamentös behandelt. Eine eigene aktuelle Untersuchung ergab, dass Menschen mit akut-symptomatischen Anfällen im Rahmen einer intensivmedizinischen Behandlung regelhaft mit einer anfallsvorbeugenden Medikation von der Intensivstation entlassen werden, ohne dass die Anfälle im Verlegungsbrief als akut-symptomatisch bezeichnet wären oder ein späteres Absetzen der Medikation empfohlen würde [20].

Das hier vorgestellte Register zur Prognose akut-symptomatischer Anfälle (PROSA-Register) hat zum Ziel, das Risiko unprovzierten epileptischer Anfallsrezidive bei Personen zu erheben, die einen akut-symptomatischen Anfall hatten und nach aktueller Evidenz und derzeit gültigen Leitlinien behandelt wurden. Anders als in der Studie von Hesdorffer et al. soll hier die evtl. Einnahme anfallsvorbeugender Substanzen berücksichtigt werden. Der Schwerpunkt der Studie liegt auf strukturell bedingten akut-symptomatischen Anfällen, weil das

Hintergrund: Akut-symptomatische epileptische Anfälle treten in engem zeitlichem Zusammenhang mit einer akuten Störung der Hirnfunktion auf. Sie sind mit einem niedrigen Risiko späterer unprovzierten Anfallsrezidive assoziiert. Daher empfehlen aktuelle Leitlinien keine längerfristige medikamentöse Anfallsprophylaxe. Dennoch werden im klinischen Alltag oft langfristige sekundärprophylaktische Therapien begonnen. Die Anfallsprognose nach leitliniengerecht nicht oder nur kurzzeitig behandelten akut-symptomatischen Anfällen ist bisher unbekannt.

Hypothese: Nach einem akut-symptomatischen Erstanfall struktureller Ätiologie ist das 1-Jahres-Risiko für unprovzierte Rezidivanfälle nicht höher als 25 %, auch wenn keine oder nur eine kurzfristige medikamentöse Anfallsprophylaxe eingesetzt wird.

Methoden: Das PROSA-Register ist eine einarmige, offene, prospektive, multizentrische Beobachtungsstudie. Eingeschlossen werden 115 volljährige Personen mit strukturell bedingtem akut-symptomatischem, epileptischem Erstanfall, sofern dieser kein Status epilepticus war. Der intrahospitale Verlauf wird der Krankenakte entnommen. Nach 3, 6 und 12 Monaten finden telefonische Nachbefragungen statt.

Diskussion: Das PROSA-Register wird als Beobachtungsstudie die derzeitige Behandlungspraxis nach akut-symptomatischem Anfall und die tatsächliche Anfallsprognose innerhalb eines Jahres beleuchten. Die Ergebnisse sollen die vorhandene Evidenz unterstreichen, dass eine medikamentöse Anfallsprophylaxe über die akute Phase der zugrunde liegenden Erkrankung hinaus nicht notwendig ist.

Registrierung: Die Studie wurde prospektiv im Deutschen Register Klinischer Studien unter der ID DRKS00017811 registriert.

Schlüsselwörter

Epileptischer Anfall · Frühanfall · Strukturelle Ätiologie · Beobachtungsstudie · Anfallsprognose

Rezidivrisiko aufgrund eines Parenchymschadens besonders hoch sein dürfte und dessen möglichst genaue Abschätzung hier von besonderem therapeutischem Interesse ist. Da ein akut-symptomatischer Status epilepticus ein etwa 3-fach erhöhtes langfristiges Anfallsrisiko mit sich bringt [12], werden Menschen mit Status epilepticus von der Studienteilnahme ausgeschlossen.

Hypothesen

Das PROSA-Register soll folgende Primärhypothese bestätigen oder widerlegen: Nach einem akut-symptomatischen Erstanfall struktureller Ätiologie (z. B. zerebrovaskulär, traumatisch, entzündlich mit bildgebender Parenchymaffektion) liegt das 1-Jahres-Risiko für unprovzierte Rezidivanfälle auch bei leitliniengerecht nicht oder nur kurzfristig eingesetzter medikamentöser Anfallsprophylaxe bei höchstens 25 %. Die Sekundärhypothese lautet: Akut-symptomatische Erstanfälle auf dem Boden einer strukturellen Hirnläsion führen zu einem höheren Risiko für unprovzierte Rezidivanfälle als akut-symptomatische Erstanfälle aufgrund einer nichtstrukturellen Ätiologie (z. B. me-

tabolisch, entzündlich ohne bildgebende Parenchymaffektion).

Studiendesign

Das PROSA-Register ist eine einarmige, offene, prospektive Beobachtungsstudie.

Methoden

Organisatorischer Rahmen

Die Studie wird von der Arbeitsgruppe Klinische und experimentelle Epileptologie an der Charité – Universitätsmedizin Berlin koordiniert und multizentrisch im Forschungsnetzwerk IGNITE! (Initiative of German NeuroIntensive Trial Engagement) der Deutschen Gesellschaft für Neurointensiv- und -notfallmedizin (DGNI) durchgeführt [3]. Zehn deutsche Kliniken, davon 9 Universitätskliniken, rekrutieren aktiv Teilnehmer:innen [4].

Ein- und Ausschlusskriterien

Eingeschlossen werden können Personen mit einem Alter von mindestens 18 Jahren, die in den 14 Tagen zuvor einen klinisch sicheren, akut-symptomatischen

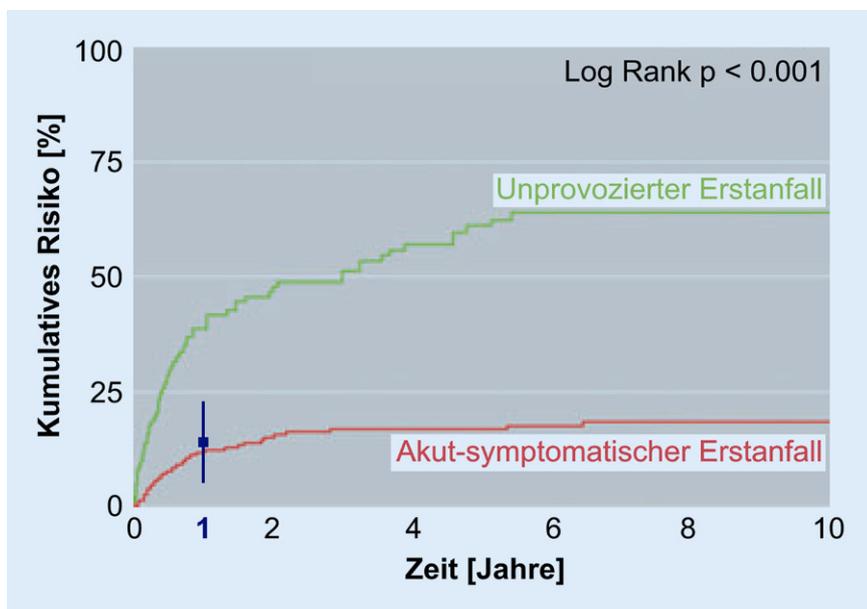


Abb. 1 ▲ Kumulatives Zehn-Jahres-Risiko unprovokierter epileptischer Anfälle nach strukturell bedingtem akut-symptomatischem Erstanfall (rot) bzw. strukturell bedingtem unprovokiertem Erstanfall (grün). Dunkelblaues Quadrat und Fehlerbalken zeigen das hypothetische 1-Jahres-Risiko als primären Endpunkt des PROSA-Registers mit 95 %-Konfidenzintervall. (Mod. nach Hesdorffer et al. 2009 [11], mit freundl. Genehmigung)

[2], erstmaligen epileptischen Anfall hatten. Auszuschließen sind allerdings Personen, deren akut-symptomatischer Erstanfall die Diagnosekriterien eines Status epilepticus erfüllt; das sind generalisierte/bilaterale tonisch-klonische Anfälle von mehr als 5 min Dauer und andere epileptische Anfälle von mehr als 10 min Dauer [18].

Einwilligung und Einschluss

Infrage kommende Patient:innen oder ihre Betreuungspersonen werden über Aushänge und eine schriftliche Studieninformation über das PROSA-Register informiert. Mündliche Aufklärung und Einschluss übernehmen lokale Studienärzt:innen, die gleichzeitig auch Behandler:innen sein dürfen.

Endpunkte

Primärer Endpunkt sind das Auftreten und ggf. der Zeitpunkt eines ersten unprovokierten epileptischen Rezidivanfalls innerhalb von 12 Monaten nach akut-symptomatischem Erstanfall. Sekundäre Endpunkte sind u. a. das evtl. Auftreten zusätzlicher akut-symptomatischer Anfälle, Dau-

er und Art einer evtl. medikamentösen Anfallsprophylaxe, evtl. Rehospitalisierung wegen eines epileptischen Rezidivanfalls und allgemeiner Funktionszustand gemäß modifizierter Rankin-Skala (mRS) [19].

Zeitlicher Ablauf

Studiendaten werden während und nach dem Krankenhausaufenthalt (intra- und posthospital) erhoben. Intrahospital werden Studiendaten bei Studieneinschluss (Z0), ggf. bei Verlegung von Intensiv- auf Normalstation (Z1) und bei Entlassung aus der Akutklinik (Z2) erhoben. Posthospital werden 3, 6 und 12 Monate nach Erstanfall (Z3, Z6, Z12) telefonisch oder postalisch Studiendaten erhoben (Abb. 2). Eine verlängerte Nachbeobachtung für bis zu 36 Monate ist möglich.

Fallzahl

Die Fallzahlschätzung basiert auf einem Ereignis-Zeit-Regressionsmodell, welches für Alter und konkurrierende Ereignisse (weitere akut-symptomatische Anfälle, Studienabbrüche) adjustiert wurde [5]. Basierend auf dem kumulativen 1-Jahres-Rezidivrisiko von 13% aus Referenz [11]

wurde angenommen, dass über 1 Jahr hinweg 15% der Teilnehmenden ein unprovokiertes Anfallsrezidiv haben und weitere 20% die Studienteilnahme abbrechen (Abb. 1). Damit das obere Ende des 95%-Konfidenzintervalls für unprovokierte Anfallsrezidive nach 12 Monaten unter 25% liegt, müssen insgesamt 115 Personen mit strukturell bedingtem akut-symptomatischem Erstanfall in die Studie eingeschlossen werden. Zusätzlich sollen beliebig viele weitere Personen mit akut-symptomatischem Erstanfall nichtstruktureller Ätiologie eingeschlossen werden.

Rekrutierung

Rekrutiert wird vorwiegend, aber nicht ausschließlich, auf Neurointensivstationen, da dort besonders viele Menschen mit akut-symptomatischen epileptischen Anfällen behandelt werden [20].

Randomisierung, Ver- und Entblindung, Interventionen, Risikobeherrschung

(Nicht zutreffend.)

Datenerhebung und -management

Datenerhebung

Die intrahospitalen Studiendaten (Z0, Z1, Z2) zu Anfällen, Medikation und allgemeinem Funktionszustand der Patient:innen werden aus der Krankenakte erhoben. Die posthospitalen Studiendaten (Z3, Z6, Z12) werden telefonisch oder postalisch erfragt. Zur Erfassung epileptischer Rezidivanfälle wird ein modifizierter Screeningfragebogen mit 4 Einzelfragen genutzt [16]. Falls eine der 4 Fragen bejaht wird, folgt eine ärztliche Nachexploration zur Sicherung der Angaben.

Förderung der Datenvollständigkeit

Zu jedem posthospitalen Befragungszeitpunkt (Z3, Z6, Z12) werden die Teilnehmer:innen telefonisch kontaktiert. Falls dies wiederholt erfolglos bleibt, werden die Betreffenden postalisch gebeten, ihre Kontaktdaten zu aktualisieren und/oder die Studienfragen schriftlich zu beantworten.

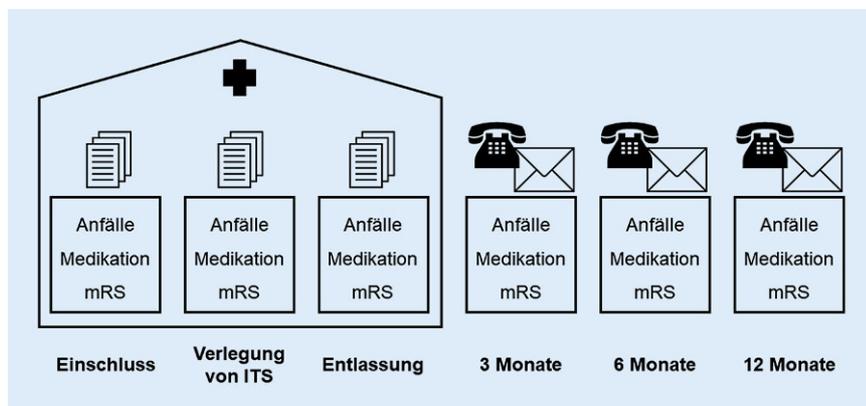


Abb. 2 ▲ Studienablauf. Der Einschluss in die Studie hat spätestens 14 Tage nach akut-symptomatischem Erstanfall stattzufinden. Während des intrahospitalen Verlaufs werden zu 3 Zeitpunkten Studiendaten aus der Krankenakte abgefragt. Nach Entlassung werden nach 3, 6 und 12 Monaten Telefoninterviews oder postalische Befragungen durchgeführt. Weitere Befragungen nach bis zu 36 Monaten sind durch die Ethikkommissionen genehmigt. *mRS* allgemeiner Funktionszustand gemäß modifizierter Rankin-Skala

ten. Bleibt auch hier eine Antwort aus, gilt die Studienteilnahme als abgebrochen.

Datenmanagement

Studiendaten werden über eine REDCap-Datenbank an der Charité – Universitätsmedizin Berlin zusammengetragen und verwaltet. REDCap (Research Electronic Data Capture) ist eine sichere, webbasierte Softwareplattform zur Erhebung von Daten, zur Überwachung von Modifikation und Export der Daten und zum automatisierten Datenexport für die Weiterverarbeitung mit statistischer Software [9, 10]. Eingetragene Studiendaten werden vom Letztautor quartalsweise auf Konsistenz und Plausibilität geprüft.

Vertraulichkeit

Je nach Vorgaben der lokalen Ethikkommission werden Kontaktdaten teilnehmender Personen entweder an die Studienkoordination versandt und dort geschützt und getrennt von den pseudonymisierten Studiendaten aufbewahrt, oder die Kontaktdaten verbleiben vollständig im rekrutierenden Studienzentrum. Entsprechend wird die posthospitalische Nachverfolgung entweder zentral durch die Studienkoordination an der Charité – Universitätsmedizin Berlin (Erstautorin und Letztautor) oder dezentral im rekrutierenden Studienzentrum durchgeführt.

Statistische Methodik

Der primäre Endpunkt der Studie, Auftreten und Zeitpunkt unprovoked Anfallsrezidive, wird über eine Kaplan-Meier-Analyse ausgewertet. Mögliche Prädiktoren für unprovoked Anfallsrezidive werden mit multivariablen Regressionsanalysen identifiziert.

Verfügbarkeit der Studiendaten

Das vollständige Studienprotokoll, anonymisierte individuelle Teilnehmerdaten und statistische Methodik können nach Abschluss der Studie bei berechtigtem Interesse auf Anfrage zur Verfügung gestellt werden.

Veröffentlichung von Ergebnissen

Die Studienergebnisse werden anonymisiert auf nationalen und internationalen Fachkongressen vorgestellt und in nationalen und internationalen Fachzeitschriften veröffentlicht.

Diskussion

Das PROSA-Register soll die Evidenz zur Anfallsprognose nach akut-symptomatischem Anfall stärken. Die Ergebnisse sollen zeigen, dass bzw. in welchen Fällen eine medikamentöse Anfallsprophylaxe nach akut-symptomatischen Anfällen noch vor Entlassung von der Intensivsta-

tion abgesetzt werden kann, ohne dass ein relevantes Risiko unprovoked Rezidivanfälle besteht.

Von besonderem Interesse sind Personen, die nach akut-symptomatischem Anfall keine längerfristige medikamentöse Anfallsprophylaxe erhalten. Da das PROSA-Register allerdings eine Beobachtungs- und keine Interventionsstudie ist, ist die Behandlung der Teilnehmenden den jeweils behandelnden Ärzt:innen freigestellt. Diese sind also nicht verpflichtet, eingeschlossene Personen tatsächlich nicht oder nur kurzfristig mit anfallsvorbeugenden Medikamenten zu behandeln. Hierfür wäre eine Interventionsstudie notwendig. Andererseits kann das PROSA-Register durch seinen beobachtenden Charakter einen Einblick in die derzeitige Behandlungswirklichkeit in Deutschland nach akut-symptomatischem Anfall bieten.

Eine weitere potenzielle Limitation der Studie ist, dass mögliche Anfallsrezidive lediglich telefonisch oder schriftlich erfragt werden. Wie in anderen Studien zu epileptischen Anfällen basiert der primäre Endpunkt also auf der Verlässlichkeit der Beobachtungen von Teilnehmer:innen und ihrem persönlichen Umfeld. Für eine möglichst hohe diagnostische Zuverlässigkeit werden Screeningfragen nach epileptischen Anfällen eingesetzt, an deren Bejahung sich eine ärztliche Exploration anschließt.

Insgesamt sollen die Studienergebnisse dazu beitragen, dass künftig weniger Menschen nach akut-symptomatischem Anfall mit anfallsvorbeugenden Medikamenten behandelt werden, die in der Risiko-Nutzen-Abwägung nicht indiziert sind.

Fazit

- In diesem Artikel wird das Studienprotokoll des PROSA-Registers vorgestellt.
- Es handelt sich um eine prospektive, multizentrische, nationale, offene, einarmige Beobachtungsstudie.
- Personen über 18 Jahren mit akut-symptomatischem Erstanfall werden über mindestens 12 Monate telefonisch nachverfolgt.
- Primärer Endpunkt ist das Auftreten eines unprovoked Rezidivanfalls.

- Die Ergebnisse sollen bestätigen, dass nach akut-symptomatischen Anfällen nur ein geringes Risiko späterer unprovoked Anfälle besteht.
- Die Rekrutierung für das PROSA-Register ist beendet. Die Nachverfolgung wird bis in das 3. Quartal 2022 andauern.

Korrespondenzadresse



Dr. med. Julia Herzig-Nichtweiß

Epilepsie-Zentrum Berlin-Brandenburg, Klinik für Neurologie mit Experimenteller Neurologie, Charité – Universitätsmedizin Berlin Charitéplatz 1, 10117 Berlin, Deutschland
julia.herzig-nichtweiss@charite.de



Dr. med. Bernd Vorderwülbecke

Epilepsie-Zentrum Berlin-Brandenburg, Klinik für Neurologie mit Experimenteller Neurologie, Charité – Universitätsmedizin Berlin Charitéplatz 1, 10117 Berlin, Deutschland
bernd.vorderwuelbecke@charite.de

Danksagung. Die Autor:innen danken S. Wolf, I. Wirsching, D. Urban, D. Steinbart, F. Schulze-Hartung, S. Schlabitz, F. Röhl, I. Manzano, R. Lachmund, D. Kutscha, A. Kunze, C. Herzau, U. Grittner, J. Gemper, J. Ebner, J. Dörrfuß, M. Blickhan, S. Baumann und K. Aurich für ihre wertvolle Unterstützung bei Konzeption und Durchführung der Studie.

Förderung. Das PROSA-Register wird aus Eigenmitteln der Autor:innen finanziert.

Zugang zu Daten. Erstautorin und Letztautor haben Zugang zu allen Studiendaten. Alle anderen

Autor:innen haben nur Zugang zu Daten von Teilnehmer:innen, die an ihrer Einrichtung eingeschlossen wurden.

Registrierung. Die Studie wurde am 13.08.2019 im Deutschen Register Klinischer Studien (DRKS) unter der ID DRKS00017811 prospektiv registriert [4].

Funding. Open Access funding enabled and organized by Projekt DEAL.

Einhaltung ethischer Richtlinien

Interessenkonflikt. J. Herzig-Nichtweiß erhielt in den vergangenen 3 Jahren Reisekostenunterstützung durch Eisai für eine Fortbildungsveranstaltung ohne inhaltlichen Bezug zu den in diesem Beitrag diskutierten Inhalten. A. Günther erhielt in den vergangenen 3 Jahren Vortragshonorare von Boehringer Ingelheim, Bristol-Myers Squibb, Daiichi Sankyo und Pfizer sowie eine Forschungsförderung von Ipsen. M. Holtkamp erhielt in den vergangenen 3 Jahren Beratungs- und Vortragshonorare von Arvelle, Bial, Desitin, Eisai, GW Pharma, UCB und Zogenix. F. Salih, S. Berning, M. Malter, J. Pelz, P. Lochner, M. Wittstock, A. Alonso, H. Fuhrer, S. Schönenberger, M. Petersen, F. Kohle, A. Müller, A. Gawlitza, W. Gubarev und B. Vorderwülbecke geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Alle beschriebenen Untersuchungen am Menschen werden mit Zustimmung der zuständigen Ethikkommission, im Einklang mit nationalem Recht sowie gemäß der Deklaration von Helsinki von 1975 (in der aktuellen, überarbeiteten Fassung) durchgeführt. Die Studie erhielt am 19.07.2019 ein zustimmendes Votum der Ethikkommission der Charité – Universitätsmedizin Berlin (EA2/016/19). Nachfolgend gaben die lokalen Ethikkommissionen aller weiteren Studienorte ihre Zustimmung. Alle Teilnehmer:innen der Studie bzw. ihre Betreuungspersonen müssen schriftlich in die Studienteilnahme einwilligen.

Open Access. Dieser Artikel wird unter der Creative Commons Namensnennung 4.0 International Lizenz veröffentlicht, welche die Nutzung, Vervielfältigung, Bearbeitung, Verbreitung und Wiedergabe in jeglichem Medium und Format erlaubt, sofern Sie den/die ursprünglichen Autor(en) und die Quelle ordnungsgemäß nennen, einen Link zur Creative Commons Lizenz beifügen und angeben, ob Änderungen vorgenommen wurden.

Die in diesem Artikel enthaltenen Bilder und sonstiges Drittmaterial unterliegen ebenfalls der genannten Creative Commons Lizenz, sofern sich aus der Abbildungslegende nichts anderes ergibt. Sofern das betreffende Material nicht unter der genannten Creative Commons Lizenz steht und die betreffende Handlung nicht nach gesetzlichen Vorschriften erlaubt ist, ist für die oben aufgeführten Weiterverwendungen des Materials die Einwilligung des jeweiligen Rechteinhabers einzuholen.

Weitere Details zur Lizenz entnehmen Sie bitte der Lizenzinformation auf <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/deed.de>.

Literatur

1. AWMF, DGN (2017) S1-Leitlinie Erster epileptischer Anfall und Epilepsien im Erwachsenenalter
2. Beghi E, Carpio A, Forsgren L, Hesdorffer DC, Malmgren K, Sander JW, Tomson T, Hauser WA (2010) Recommendation for a definition of acute symptomatic seizure. *Epilepsia* 51(4):671–675. <https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2009.02285.x>
3. DGNI (2021) Über IGNITE! <https://www.dgni.de/forschung/ignite-initiative-klinischer-multizenter-studien/ueber-ignite.html>. Zugegriffen: 8. Mai 2021
4. DRKS (2019) Studiendokument DRKS00017811. Register zur Prognose akut-symptomatischer Anfälle. https://www.drks.de/drks_web/navigate.do?navigationId=trial.history&TRIAL_ID=DRKS00017811. Zugegriffen: 8. Mai 2021
5. Fine JP, Gray RJ (1999) A proportional hazards model for the subdistribution of a competing risk. *J Am Stat Assoc* 94(446):496–509
6. Fisher RS, Acevedo C, Arzimanoglou A, Bogacz A, Cross JH, Elger CE, Engel J Jr, Forsgren L, French JA, Glynn M, Hesdorffer DC, Lee BI, Matheron GW, Moshe SL, Perucca E, Scheffer IE, Tomson T, Watanabe M, Wiebe S (2014) ILAE official report: a practical clinical definition of epilepsy. *Epilepsia* 55(4):475–482. <https://doi.org/10.1111/epi.12550>
7. Galovic M, Döhler N, Erdelyi-Canavese B, Felbcker A, Siebel P, Conrad J, Evers S, Winklehner M, von Oertzen TJ, Haring HP, Serafini A, Gregoraci G, Valente M, Janes F, Gigli GL, Keezer MR, Duncan JS, Sander JW, Koepp MJ, Tettenborn B (2018) Prediction of late seizures after ischaemic stroke with a novel prognostic model (the SeLECT score): a multivariable prediction model development and validation study. *Lancet Neurol* 17(2):143–152. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(17\)30404-0](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(17)30404-0)
8. Geis C, Planaguma J, Carreno M, Graus F, Dalmau J (2019) Autoimmune seizures and epilepsy. *J Clin Invest* 129(3):926–940. <https://doi.org/10.1172/JCI125178>
9. Harris PA, Taylor R, Minor BL, Elliott V, Fernandez M, O'Neal L, McLeod L, Delacqua G, Delacqua F, Kirby J, Duda SN, Consortium RE (2019) The REDCap consortium: building an international community of software platform partners. *J Biomed Inform* 95:103208. <https://doi.org/10.1016/j.jbi.2019.103208>
10. Harris PA, Taylor R, Thielke R, Payne J, Gonzalez N, Conde JG (2009) Research electronic data capture (REDCap)—a metadata-driven methodology and workflow process for providing translational research informatics support. *J Biomed Inform* 42(2):377–381. <https://doi.org/10.1016/j.jbi.2008.08.010>
11. Hesdorffer DC, Benn EK, Cascino GD, Hauser WA (2009) Is a first acute symptomatic seizure epilepsy? Mortality and risk for recurrent seizure. *Epilepsia* 50(5):1102–1108. <https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2008.01945.x>
12. Hesdorffer DC, Logroscino G, Cascino G, Anners JF, Hauser WA (1998) Risk of unprovoked seizure after acute symptomatic seizure: effect of status epilepticus. *Ann Neurol* 44(6):908–912. <https://doi.org/10.1002/ana.410440609>
13. Holtkamp M, Beghi E, Benninger F, Kälviäinen R, Rocamora R, Christensen H (2017) European Stroke Organisation guidelines for the management of post-stroke seizures and epilepsy. *Eur Stroke J* 2(2):103–115. <https://doi.org/10.1177/2396987317705536>

14. Leung H, Man CB, Hui AC, Kwan P, Wong KS (2010) Prognosticating acute symptomatic seizures using two different seizure outcomes. *Epilepsia* 51(8):1570–1579. <https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2009.02409.x>
15. Lindgren E, Silvis SM, Hiltunen S, Heldner MR, Serrano F, de Sisco M, Zelano J, Zurbier SM, Sanchez van Kammen M, Mansour M, Aguiar de Sousa D, Penas S, Al-Asady S, Ekizoglu E, Redfors P, Ahmed A, Yesilot N, Ghiasian M, Barboza MA, Arnao V, Aridon P, Punter MNM, Ferro JM, Kleinig T, Arauz A, Tatlisumak T, Arnold M, Putaala J, Coutinho JM, Jood K (2020) Acute symptomatic seizures in cerebral venous thrombosis. *Neurology*. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000010577>
16. Ottman R, Barker-Cummings C, Leibson CL, Vasoli VM, Hauser WA, Buchhalter JR (2010) Validation of a brief screening instrument for the ascertainment of epilepsy. *Epilepsia* 51(2):191–197. <https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2009.02274.x>
17. Sanchez van Kammen M, Lindgren E, Silvis SM, Hiltunen S, Heldner MR, Serrano F, Zelano J, Zurbier SM, Mansour M, Aguiar de Sousa D, Canhao P, Al-Asady S, Ekizoglu E, Redfors P, Yesilot N, Ghiasian M, Barboza MA, Arnao V, Aridon P, Punter MNM, Ferro JM, Arauz A, Tatlisumak T, Arnold M, Putaala J, Jood K, Coutinho JM (2020) Late seizures in cerebral venous thrombosis. *Neurology* 95(12):e1716–e1723. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000010576>
18. Trinka E, Cock H, Hesdorffer D, Rossetti AO, Scheffer IE, Shinnar S, Shorvon S, Lowenstein DH (2015) A definition and classification of status epilepticus—report of the ILAE task force on classification of status epilepticus. *Epilepsia* 56(10):1515–1523. <https://doi.org/10.1111/epi.13121>
19. van Swieten JC, Koudstaal PJ, Visser MC, Schouten HJ, van Gijn J (1988) Interobserver agreement for the assessment of handicap in stroke patients. *Stroke* 19(5):604–607
20. Vorderwülbecke BJ, Lichtner G, von Dinkelge F, Holtkamp M (2018) Acute antiepileptic drug use in intensive care units. *J Neurol* 265(12):2841–2850. <https://doi.org/10.1007/s00415-018-9069-3>
21. Zöllner JP, Konczalla J, Stein M, Roth C, Krakow K, Kaps M, Steinmetz H, Rosenow F, Misselwitz B, Strzelczyk A (2020) Acute symptomatic seizures in intracerebral and subarachnoid hemorrhage: a population study of 19,331 patients. *Epilepsy Res* 161:106286. <https://doi.org/10.1016/j.eplepsyres.2020.106286>
22. Zöllner JP, Misselwitz B, Kaps M, Stein M, Konczalla J, Roth C, Krakow K, Steinmetz H, Rosenow F, Strzelczyk A (2020) National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS) on admission predicts acute symptomatic seizure risk in ischemic stroke: a population-based study involving 135,117 cases. *Sci Rep* 10(1):3779. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-60628-9>

Study protocol: register on the prognosis of acute symptomatic seizures (PROSA register)—A prospective multicenter observational study

Background: Acute symptomatic epileptic seizures occur in close temporal relation to an acute disturbance of brain function. They are associated with a low risk of subsequent unprovoked seizures; thus, current guidelines recommend not to administer a long-term antiseizure medication; however, in clinical practice long-term secondary seizure prophylaxis is frequently initiated. The seizure prognosis after guideline-conform untreated or only briefly treated acute symptomatic seizures, is so far unknown.

Hypothesis: Following an acute symptomatic first epileptic seizure of structural etiology, the 1-year risk of subsequent unprovoked seizures is not higher than 25%, even if antiseizure medication was not applied or for a short period only.

Methods: The PROSE register is a single-arm, open, prospective, multicenter observational study. A total of 115 subjects aged 18 years or older with an acute symptomatic first epileptic seizure of structural etiology will be included if the seizure was not a status epilepticus. Intrahospital follow-up will be based on the hospital records. Telephone follow-up interviews will be conducted 3, 6, and 12 months after the acute symptomatic seizure.

Discussion: The PROSE register will shed light on current treatment practice of acute symptomatic seizures and the actual seizure outcome within 1 year. The results are assumed to support the current evidence that giving antiseizure medication for a longer period of time exceeding the acute phase of the underlying condition is unnecessary.

Trial registration: The study was prospectively registered in the German Clinical Trials Register under the ID DRKS00017811.

Keywords

Epileptic seizure · Early seizure · Structural etiology · Observational study · Seizure outcome