

# Wichtige Punkte zum Management bei Epilepsie

## Empfehlungen aus der neu angepassten NICE-Guideline

In erster Linie für den Gebrauch im britischen National Health Service (NHS) gedacht, bieten die Guidelines des National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) eine allgemeine Orientierung zur Evidenzlage bei vielen Erkrankungen. Kürzlich wurde die Epilepsie-Guideline aktualisiert.

### BMJ

Beim Management von Anfallskrankheiten kommt der anti-epileptischen Medikation grosse Bedeutung zu. Das NICE hatte 2004 eine Guideline herausgegeben, bei der einerseits die beste verfügbare Evidenz, andererseits wie bei dieser Institution üblich auch die Kosteneffektivität berücksichtigt wurde. Kürzlich wurde die Leitlinie einem Update unterzogen. Die Autoren der Guideline Development Group (GDG) geben jeweils bei den einzelnen Empfehlungen Evidenzgrade in Klammern an.

#### Ablklärung nach einem ersten Anfall

Kinder, Jugendliche und Erwachsene sollten nach einem erstmaligen mutmasslichen Krampfereignis auf Epilepsie gescreent werden. Dies kann durch den Pädiater oder einen Arzt für Erwachsene geschehen, mit anschliessender Überweisung an einen Spezialisten, wenn eine Epilepsie vermutet wird oder ein diagnostischer Zweifel bleibt (*Erfahrung oder Meinung der GDG*).

Nach einem ersten Anfall sollten alle Patienten dringend (innert 2 Wochen) von einem Spezialisten beurteilt werden (*Evidenz aus Beobachtungsstudien*).

Falls eine definitive Epilepsiediagnose nicht möglich ist, kommt die Überweisung an ein tertiäres Zentrum in Betracht. In jedem Fall soll für ein Follow-up gesorgt sein (*Erfahrung oder Meinung der GDG*).

Eine Hirnstromuntersuchung mittels 12-Kanal-EEG sollte immer rasch durchgeführt werden. Bei allen Patienten mit Epilepsie ist das MRI das bildgebende Verfahren der Wahl (*Evidenz aus Beobachtungsstudien*). Ein MRI ist besonders wichtig bei Kindern unter 2 Jahren mit erstmaligem Anfall und bei Erwachsenen, bei Hinweisen auf ein fokales Geschehen (Anamnese, EEG) und wenn Anfälle trotz First-Line-Medikation weiterhin auftreten (*Evidenz aus systematischen Reviews von Diagnose- und Beobachtungsstudien*). Steht die Indikation zum MRI, sollte diese Untersuchung rasch durchgeführt werden (*Erfahrung oder Meinung der GDG*).

#### Medikamentöse Therapie

Bei der Beratung von Kindern, Jugendlichen und Erwachsenen mit Epilepsie ist ein angepasster Beratungsstil wichtig, der es Familienangehörigen und/oder Pflegepersonen erlaubt, als Partner an allen Entscheidungen teilzunehmen. Dabei sind der ethnische und kulturelle Hintergrund sowie spezifische Bedürfnisse zu berücksichtigen (*Erfahrung oder Meinung der GDG*). Alle Epilepsiepatientinnen und -patienten sollten einen umfassenden Behandlungsplan (comprehensive care) erhalten, der mit Patienten, Angehörigen, Hausarzt und Spezialisten abgestimmt ist (*Erfahrung oder Meinung der GDG und Evidenz aus Beobachtungsstudien*). Die Behandlungsstrategie mit Medikamenten soll dem Anfallstyp, dem Lebensstil und Lebensalter sowie den Behandlungspräferenzen entsprechen. Bei Carbamazepin sollen Präparate mit kontrollierter Freisetzung zum Einsatz kommen (*Erfahrung oder Meinung der GDG*).

Bei Behandlungsbeginn ist wenn möglich ein dem Epilepsiesyndrom entsprechendes Antiepileptikum zu wählen. Ist das Epilepsiesyndrom unklar, ist auf den individuell vorliegenden Anfallstyp abzustellen. Entsprechende Hinweise zur Differenzialtherapie nach Anfallstyp gibt die *Tabelle*. Diese Empfehlung ist neu und basiert auf Expertenmeinung.

Die Open-Access-zugängliche Originalarbeit im «BMJ» bringt zusätzlich auch eine tabellarische Darstellung geeigneter medikamentöser Therapien, eingeteilt nach Epilepsiesyndromen, die wir hier nicht wiedergeben.

## Merksätze

- ❖ Die NICE-Guideline zum Vorgehen bei Epilepsie gibt einfache Empfehlungen zur Diagnostik und zur differenzierten Therapie mit Antiepileptika bei den verschiedenen Epilepsietypen.
- ❖ First-Line-Medikamente bei fokalen Anfällen sind Carbamazepin oder Lamotrigin und bei generalisierten tonisch-klonischen Anfällen Valproat.
- ❖ Sind diese ineffektiv oder werden sie nicht vertragen, kommen die weiteren Alternativen als Mono- oder Kombinationstherapie zum Einsatz.
- ❖ Auch Epilepsiepatienten mit Lernbehinderung oder älteren Anfallskranken steht eine umfassende medizinische und psychosoziale Betreuung zu.

Tabelle:

**Medikamentöse Optionen nach Anfallstyp**

Anfallstyp	First Line	Ergänzung	andere Optionen*	nicht anwenden (kann Anfälle verschlimmern)
generalisiert tonisch-klonisch	Carbamazepin, Lamotrigin, Oxcarbazepin, Valproat	Clobazam, Lamotrigin, Levetiracetam, Valproat, Topiramat		Bei Vorliegen von Absenzen oder myoklonischen Anfällen oder bei Verdacht auf eine juvenile myoklonische Epilepsie: Carbamazepin, Gabapentin, Oxcarbazepin, Phenytoin, Pregabalin, Tiagabin, Vigabatrin
tonisch oder atonisch	Valproat	Lamotrigin	Rufinamid, Topiramat	Carbamazepin, Gabapentin, Oxcarbazepin, Pregabalin, Tiagabin, Vigabatrin
Absenzen	Ethosuximid, Lamotrigin, Valproat	Ethosuximid, Lamotrigin, Valproat	Clobazam, Clonazepam, Levetiracetam, Topiramat, Zonisamid	Carbamazepin, Gabapentin, Oxcarbazepin, Phenytoin, Pregabalin, Tiagabin
myoklonisch	Levetiracetam, Valproat, Topiramat	Levetiracetam, Valproat, Topiramat	Clobazam, Clonazepam, Piracetam, Zonisamid	Carbamazepin, Gabapentin, Oxcarbazepin, Phenytoin, Pregabalin, Tiagabin
fokal	Carbamazepin, Lamotrigin, Levetiracetam, Oxcarbazepin, Valproat	Carbamazepin, Clobazam, Gabapentin, Lamotrigin, Levetiracetam, Oxcarbazepin, Valproat, Topiramat	Eslicarbazepin, Lacosamid, Phenobarbital, Phenytoin, Pregabalin, Tiagabin, Vigabatrin, Zonisamid	
verlängerte oder wiederholte Anfälle oder St. epilepticus	Midazolam bukkal, Diazepam rektal, Lorazepam i.v.			
konvulsiver Status epilepticus im Spital	Lorazepam i.v., Diazepam i.v. Midazolam bukkal	Phenobarbital i.v., Phenytoin		
refraktärer konvulsiver St. epilepticus	Midazolam i.v., Propofol (nicht bei Kindern), Thiopental			

\*Bei Überweisung an ein tertiäres Zentrum. Einige der Wirkstoffe hatten im Januar (zum Zeitpunkt des Guideline-Updates) in Grossbritannien (noch) keine Zulassung in gewissen Indikationen.

**Fokale Anfälle**

Zum konkreten Vorgehen stellt die NICE-Guideline in einer neuen Empfehlung fest, dass als Frist-Line-Therapie bei neu diagnostizierten fokalen Anfällen Carbamazepin oder Lamotrigin eingesetzt werden sollen (*Evidenz mässiger bis schlechter Qualität aus randomisierten Studien und Kosteneffektivitätsevidenz*). Wenn das zuerst gewählte Antiepileptikum ineffektiv ist, sind neben Carbamazepin und Lamotrigin zunächst Levetiracetam, Oxcarbazepin und Valproat weitere Alternativen (*Evidenz mässiger bis schlechter Qualität aus randomisierten Studien und Erfahrung oder Meinung der GDG*).

Wenn ein anderes, gut vertragenes Antiepileptikum zur Anfallskontrolle nicht ausreicht, ist eine Add-on-Medikation zu

erwägen (*Evidenz mässiger bis schlechter Qualität aus randomisierten Studien, Kosteneffektivitätsevidenz und Erfahrung oder Meinung der GDG*). Als Kombinationspartner bei nicht effektiver oder schlecht vertragener Frist-Line-Medikation nennt die Guideline Carbamazepin, Clobazam, Gabapentin, Lamotrigin, Levetiracetam, Oxcarbazepin, Valproat oder Topiramat (*Evidenz mässiger bis schlechter Qualität aus randomisierten Studien, Kosteneffektivitätsevidenz und Erfahrung oder Meinung der GDG*).

Ist auch eine solche kombinierte Therapie ineffektiv oder wird sie nicht vertragen, sollten in Zusammenarbeit mit oder nach Überweisung an ein tertiäres Zentrum weitere medikamentöse Optionen, etwa Lacosamid, Phenobarbital, Phenytoin, Tiagabin, Vigabatrin oder Zonisamid, evaluiert werden. Beim



## KOMMENTAR

Dr. med. Thomas Dorn, Zürich

## Unpräzise bleibt die Differenzialindikation der Antiepileptika

Die von einer britischen Gruppe von Epilepsieexperten und Gesundheitsökonomen erarbeiteten Richtlinien beschreiben Diagnostik und (medikamentöse) Therapie von Epilepsien auf der Grundlage der vorliegenden wissenschaftlichen Evidenz und auch gesundheitsökonomischer Aspekte. Wo wissenschaftliche Evidenz fehlt – und das ist bei vielen Fragen der Fall – wird der Konsens aus der Expertenrunde formuliert. Somit sind diese Richtlinien keinesfalls immer klar, wissenschaftlich angreifbar und auch nicht ohne Weiteres auf die Schweiz übertragbar, was die folgenden Anmerkungen aufzeigen sollen.

Zwar wird bei der Erstdiagnose aufgrund der Tragweite einer Fehldiagnose der rasche Beizug von Experten gefordert, die ätiologische Diagnostik wird aber auf die Bildgebung beschränkt und dabei übersehen, dass es MRI-negative Autoimmunopathien mit epileptischen Anfällen als Leitsymptom gibt, bei denen Antiepileptika wirkungslos, immunologische Therapien einzig Erfolg versprechend sind (1). Die genaue Indikation für ein MRI bleibt dann unklar. Dessen Einsatz erst bei der Diagnose einer Epilepsie zu fordern, erscheint problematisch in all den vielen Fällen, in denen die Anamnese zu einem ersten Anfallereignis unklar und das EEG unauffällig bleibt und dennoch bei der weiterhin bestehenden Möglichkeit eines epileptischen Ereignisses eine akute zerebrale Erkrankung wie zum Beispiel ein Hirntumor oder eine AV-Malformation mit Blutungsrisiko auszuschliessen ist. Unpräzise bleibt auch die Differenzialindikation der Antiepileptika. Im Text wird nur die im angelsächsischen Raum oft anzutreffende Auswahl anhand des Anfallstyps beschrieben, tabellarisch werden aber dann ohne weiteren Kommentar sowohl eine auf den Anfallstyp als auch eine auf das Epilepsiesyndrom bezogene Auswahl aufgezeigt, was verwirrend ist.

Valproat als Mittel der ersten Wahl bei generalisierten Anfällen zu fordern, ist vor dem Hintergrund der im Text später selbst von den Autoren erwähnten (kognitiven) Teratogenität und der bekannten nachteiligen Effekte dieses Medikamentes auf Körpergewicht und Endokriniem besonders bei jungen Frauen fragwürdig. Problematisch erscheint auch der Hinweis, dass Levetiracetam aufgrund seines hohen Preises als wenig effektiv anzusehen ist – ein Hinweis, der sich aufgrund der mit dem Wegfall des Patentschutzes ergebenden Preissenkungen erheblich relativiert.

Es wird auch zu wenig deutlich gemacht, dass die Differenzialindikation von Antiepileptika bei *individuellen* Patienten sich nicht aus Wirksamkeitsunterschieden ergibt, die bis anhin nur für einzelne Substanzenpaare oder -tripel mit relativ hoher wissenschaftlicher Evidenz aufgezeigt wurden, beispielsweise für Carbamazepin, Gabapentin und Lamotrigin (2), sondern vor allem auf Nebenwirkungsprofil, Komorbiditäten, Lebensalter, Geschlecht, Familienplanung und auch Handhabung (z.B. der maximal möglichen Aufdosierungsgeschwindigkeit) gründet (3). Auch die Empfehlungen zu Medikamentenkombinationen sind sehr ungenau und wenig hilfreich: Die zufolge der Richtlinien mögliche Kombination aus Lamotrigin und Carbamazepin erweist sich in der Praxis aufgrund der Interaktionen zwischen beiden Substanzen als nebenwirkungsträchtig und nicht besser wirksam als die entsprechenden Monotherapien.

Last, but not least überrascht schon sehr, dass beim Versagen von Pharmakotherapien die Epilepsiechirurgie gar keine Erwähnung findet (4), stattdessen in dieser Situation nur auf die allenfalls bei Kindern praktikable und bei bestimmten genetisch bedingten Syndromen durchaus speziell indizierte ketogene Diät (5) hingewiesen wird. ❖

## Referenzen

1. Irani SR, Bien CG, Lang B. Autoimmune epilepsies. *Curr Opin Neurol* 2011; 24: 146–153.
2. Rowan AJ, Ramsay RE, Collins JF, Pryor F, Boardman KD, Uthman BM, Spitz M, Frederick T, Towne A, Carter GS, Marks W, Felicetta J, Tomyanovich ML; VA Cooperative Study Group 428. New onset geriatric epilepsy: a randomized study of gabapentin, lamotrigine, and carbamazepine. *Neurology* 2005; 64:1868–1873.
3. Dorn T, Huppertz HJ, Vogt H, Ganz R, Sälke-Kellermann RA, Krämer G. Diagnostik und Therapie von Epilepsien. *Schweiz Med Forum* 2009; 9: 278–283.
4. Kurthen M, Grunwald T, Huppertz HJ. Präoperative Diagnostik und chirurgische Therapie von Epilepsien. *Schweiz Med Forum* 2008; 8: 836–843.
5. Klepper J. Glucose transporter deficiency syndrome (GLUT1DS) and the ketogenic diet. *Epilepsia* 2008; 49 Suppl 8:46–49.

Einsatz von Vigabatin muss die Risiko-Nutzen-Abwägung wegen möglicher irreversibler Gesichtsfelddefekte sehr sorgfältig erfolgen (*Evidenz mässiger bis schlechter Qualität aus randomisierten Studien, Kosteneffektivitätsevidenz und Erfahrung oder Meinung der GDG*).

## Generalisierte tonisch-klonische Anfälle

Hier gilt gemäss einer neuen Empfehlung Valproat als First-Line-Medikament. Als Alternative kommt Lamotrigin infrage. Myoklonische Anfälle können sich unter Lamotrigin jedoch verschlimmern. Dies gilt auch für die weiteren Alternativen Carbamazepin und Oxcarbamazepin (*Evidenz geringer bis schlechter Qualität aus randomisierten Studien und Erfahrung oder Meinung der GDG*).

Bei ineffektiver oder nicht verträglicher First-Line-Therapie können Clobazam, Lamotrigin, Levetiracetam, Valproat oder Topiramät als Zusatzmedikation verordnet werden (*Evidenz guter bis schlechter Qualität aus randomisierten Studien und Kosteneffektivitätsevidenz*). Wenn myoklonische Anfälle fehlen oder wenn Verdacht auf eine juvenile myoklonische Epilepsie besteht, sollen Carbamazepin, Gabapentin, Oxcarbamazepin, Phenytoin, Pregabalin, Tiagabin oder Vigabatin nicht eingesetzt werden. Dies ist ebenfalls eine neue Empfehlung, basierend auf Expertenmeinung. Die Guideline erinnert auch daran, kontinuierlich und sorgfältig auf Nebenwirkungen der medikamentösen Therapie zu achten, wozu beispielsweise eine Verminderung der Knochendichte und neuropsychiatrische Störungen (Suizidgedanken,

Kasten:

Im Text erwähnte Antiepileptika

Carbamazepin	Tegretol® oder Generika
Clonazepam	Rivotril®
Diazepam	Valium® oder Generika
Eslicarbazepin	Zebinix® (nicht im CH-Kompendium)
Ethosuximid	Petimid®
Gabapentin	Neurontin® oder Generika
Lacosamid	Vimpat®
Lamotrigin	Lamictal® oder Generika
Levetiracetam	Keppra® oder Generika
Lorazepam i.v.	Temesta®
Midazolam	Dormicum® oder Generika
Oxcarbazepin	Trileptal® oder Generikum
Phenobarbital	Aphenylbarbit, Phenobarbital Hänseler, Phenobarbital Bichsel
Phenytoin	Phenyhydantoin®, Phenytoin Gerot
Piracetam	Nootropil®
Pregabalin	Lyrica®
Rufinamid	Inovelon®
Thiopental	Pentothal®
Tiagabin	Gabitril®
Topiramat	Topamax® oder Generika
Valproat	Convulex®, Depakine® oder Generika
Vigabatrin	Sabril®
Zonisamid	Zonegran®

suizidales Verhalten) gehören. Die vorhandenen Daten deuten darauf hin, dass das Suizidrisiko bei allen Antiepileptika auftreten kann, sogar schon nach der ersten Therapiewoche (Erfahrung oder Meinung der GDG).

Spezielle Situationen

Als neue Empfehlung erwähnt die NICE-Guideline, dass Kinder und Jugendliche, deren Epilepsie nicht adäquat auf Anti-

epileptika anspricht, mit der Frage nach der Einleitung einer ketogenen Diät an ein tertiäres Zentrum überwiesen werden sollen (Evidenz geringer bis schlechter Qualität aus randomisierten Studien und Erfahrung oder Meinung der GDG). Bei Epilepsiepatienten, die schon zuvor verlängerte oder serielle Krampfanfälle hatten, sollen im ambulanten Bereich nur bukkal verabreichtes Midazolam oder rektal appliziertes Diazepam eingesetzt werden (neue Empfehlung auf Basis von Expertenmeinungen). Als First-Line-Therapie bei intensivem Krampfgeschehen und Status epilepticus nennen die Guideline-Autoren ebenfalls bukkales Midazolam, rektales Diazepam hingegen nur, wenn dies vorgezogen wird oder Midazolam nicht verfügbar ist. Bestehen jedoch ein venöser Zugang und Reanimationsbereitschaft, kann Lorazepam i.v. verabreicht werden (Evidenz hoher bis schlechter Qualität aus randomisierten Studien).

Ebenfalls neu sind die Empfehlungen zu den besonderen Gesichtspunkten der Therapie mit Antiepileptika bei Mädchen und jungen Frauen im gebärfähigen Alter. Die Risiken für Missbildungen und zentralnervöse Entwicklungsstörungen beim Ungeborenen müssen in geeigneter Form angesprochen werden. Die einzelnen Substanzen bergen unterschiedliche Risiken, wobei diese für die neueren Wirkstoffe weniger gut bekannt sind als für die alten. Vor allem bei Valproat in höheren Dosen (> 800 mg/Tag) und bei Kombinationstherapien, die Valproat enthalten, besteht ein höheres Schädigungsrisiko (Evidenz geringer bis schlechter Qualität aus systematischen Reviews von Kohortenstudien und Registerdaten sowie Erfahrung und Meinung der GDG).

Spezifisch muss mit Mädchen und Frauen, die Lamotrigin einnehmen, darüber diskutiert werden, dass östrogenbasierte Kontrazeptiva die Lamotriginspiegel senken und erneute Anfälle auslösen können. Bei Beginn oder Ende einer hormonellen Kontrazeption sind unter Umständen Lamotrigin-Dosis-Anpassungen notwendig.

Schliesslich erinnert die NICE-Guideline daran, Epileptiker mit Lernbehinderungen ebenso wie alte Menschen mit Epilepsie nicht zu diskriminieren und ihnen dieselben Hilfestellungen, diagnostischen Abklärungen und Therapien zukommen zu lassen wie allen anderen Anfallskranken. ❖

Halid Bas

Vanessa Delgado Nunes et al.: Diagnosis and management of epilepsies in adults and children: summary of updated NICE guidance. BMJ 2012;344:e281

Interessenkonflikte: keine deklariert