

# Management der chronischen Epilepsie

## Eine Übersicht

Etwa zwei Drittel der Epilepsiepatienten können mit Antiepileptika eine Anfallsfreiheit erreichen. Die Behandlung sollte den individuellen Erfordernissen des Patienten entsprechen.

### BRITISH MEDICAL JOURNAL

Die Epilepsie kann in der Alltagspraxis über das Auftreten von mindestens zwei unprovokierten epileptischen Anfällen definiert werden. Sie ist die häufigste neurologische Erkrankung bei Erwachsenen. In entwickelten Ländern beträgt die Prävalenz 0,5 Prozent. Das Lebenszeitrisko, einen nichtfebrilen epileptischen Anfall zu erleiden, ist jedoch höher als 2,5 Prozent.

Das Risiko, nach einem ersten Anfall innerhalb von zwei Jahren einen zweiten zu erleiden, liegt bei etwa 50 Prozent. Eine frühzeitige Behandlung mit Antiepileptika – unmittelbar nach dem ersten Anfall – hat keinen positiven Einfluss auf die Langzeitprognose. Etwa 75 bis 80 Prozent der Epilepsiepatienten erreichen innerhalb von fünf Jahren eine Remission, unabhängig davon, wann die Behandlung einsetzte. Mit der medikamentösen Therapie wird deshalb meist erst nach mindestens zwei Anfällen begonnen. Das Risiko für einen dritten Anfall beträgt nach dem zweiten etwa 70 Prozent.

Die meisten Patienten erreichen mit Antiepileptika irgendwann eine Anfallsfreiheit. Bei 20 bis 30 Prozent der Betroffenen treten jedoch trotz der Medikamente weiterhin Anfälle auf. Zum Krankheitsbild der chronischen Epilepsie gehören nicht nur wiederholte Anfälle, sondern auch kognitive Beeinträchtigungen, Stimmungsstörungen und Einschränkungen in der Lebensweise. Eine wirksame Behandlung erfordert

### Antiepileptika – Monopräparate

- ❖ Carbamazepin (Tegretol® und Generika)
- ❖ Clonazepam (Rivotril®)
- ❖ Eslicarbazepinazetat (nicht im AK der Schweiz)
- ❖ Ethosuximid (Petinimid®)
- ❖ Gabapentin (Neurontin® und Generika)
- ❖ Lakosamid (nicht im AK der Schweiz)
- ❖ Lamotrigin (Lamictal® und Generika)
- ❖ Levetiracetam (Keppra® und Generika)
- ❖ Natriumvalproat (Depakine® und Generika)
- ❖ Phenobarbital (Alphenylbarbit®, Phenobarbital Hänsele®, Phenobarbital Bichsel®)
- ❖ Phenytoin (Phenydan®, Phenytoin-Gerot®)
- ❖ Piracetam (Nootropil®)
- ❖ Pregabalin (Lyrica®)
- ❖ Retigabin (Trobald®)
- ❖ Rufinamid (Inovelon®)
- ❖ Tiagabin (Gabitril®)
- ❖ Topiramamat (Topamax® und Generika)
- ❖ Vigabatrin (Sabril®)
- ❖ Zonisamid (Zonegran®)

daher ein koordiniertes Management der Primär- und Sekundärversorgung.

### Worin besteht das Behandlungsziel?

Zunächst ist bei allen Epileptikern die Anfallsfreiheit das oberste Behandlungsziel, denn eine Reduzierung der Anfallshäufigkeit verbessert die Lebensqualität nicht wesentlich. Einschränkungen im Beruf oder andere, wie nicht Autofahren zu können, bleiben bis zur völligen Anfallsfreiheit bestehen. Allerdings können im Zusammenhang mit Antiepileptika unvorhersehbare sowie besser vorhersehbare chronische Nebenwirkungen auftreten, sodass die Anfallsfreiheit nicht in jedem Fall auf Kosten der Lebensqualität angestrebt werden sollte. Zu den häufigsten Nebenwirkungen, die zum Abbruch der Behandlung führen, gehören Benommenheit, Schwindel, Lethargie und kognitive Beeinträchtigungen. Diese Nebenwirkungen sind vor allem bei Antiepileptikakombinationen problematisch.

### Wie wird die Epilepsie gemanagt?

Die Epilepsie wird anhand einer Anfallsbeschreibung des Patienten und eines Zeugen klinisch diagnostiziert. Eine

## Merksätze

- ❖ Die Behandlung der Epilepsie beginnt mit einer Einzelsubstanz.
- ❖ Kann mit aufeinanderfolgenden Monopräparaten keine Anfallskontrolle erreicht werden, wird mit einer Kombination aus zwei First-Line-Medikamenten weiterbehandelt.
- ❖ Bei fokaler Epilepsie kann ein chirurgischer Eingriff eine geeignete Option darstellen.

**Kasten 1:**

**Informationsbedarf beim Management der Epilepsie** (modifiziert nach Rugg-Gunn und Sander)

**Allgemeine Informationen**

Anfallsbeschreibung, Klassifizierung, Untersuchungen, Syndrom, Epidemiologie, Prognose, Genetik, plötzlicher Tod bei Epilepsie

**Antiepileptika**

Medikamentenauswahl, Wirksamkeit und Nebenwirkungen, Compliance, Wechselwirkungen, frei verkäufliche Medikamente

**Anfallsauslöser**

Schlafmangel, Alkohol und andere Drogen, Stress, Lichtempfindlichkeit

**Erste Hilfe**

Aktuelle Richtlinien

**Frauenthemen**

Verhütung, Schwangerschaftsplanung, Schwangerschaft und Stillzeit,

Menopause

**Lebensweise**

Fahrerlaubnis, Berufstätigkeit, Schulungen, Freizeitgestaltung, Beziehungen, Sicherheit zu Hause

**Potenzielle psychosoziale Konsequenzen**

Stigmatisierung, Gedächtnisverlust, Depressionen, Ängste, Aufrechterhaltung der geistigen Gesundheit, Selbsteinschätzung, sexuelle Schwierigkeiten, Hilfsangebote, Adressen und Telefonnummern

Zeugenbeschreibung ist unverzichtbar, da die Wahrnehmung des Patienten durch Bewusstlosigkeit, Verwirrung oder Amnesie eingeschränkt sein kann. Investigative Untersuchungen wie ein Gehirn-Scan mit Magnetresonanztomografie (MRT) oder eine Elektroenzephalographie (EEG) sollten nur zur Bestätigung eines klinischen Verdachts durchgeführt werden, jedoch nicht zum Screening, da die Möglichkeit falsch positiver oder falsch negativer Ergebnisse besteht.

Der Beginn mit einem Monopräparat stützt sich auf einige wichtige Studien und die Empfehlungen des National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE). Die antiepileptische medikamentöse Strategie wird der Art der Anfälle, dem Epilepsiesyndrom, anderen gleichzeitig applizierten Medikamenten, Komorbiditäten, dem Lebensstil und den Präferenzen des Patienten angepasst (*Kasten 1*).

Der Behandlungsbeginn und die langfristige Therapieplanung sollten durch einen Spezialisten vorgenommen werden. Verläuft die Behandlung unkompliziert, kann die Verschreibung der Medikamente vom Hausarzt übernommen werden. Im Verlauf der Behandlung sollten die Blutwerte überwacht werden, um eine mangelnde Compliance oder potenzielle Toxizitäten zu erkennen. Eine Überwachung der Blutwerte ist zudem beim Management spezieller klinischer Gegebenheiten wie einem Status epilepticus, einem Organversagen oder einer Schwangerschaft sinnvoll, bei denen die Serumspiegel abfallen und so zum Wiederauftreten der Anfälle führen können.

Die Zeitspanne jedes Behandlungsversuchs bis zum Wechsel auf ein anderes Medikament hängt von der Art und der Schwere von Nebenwirkungen und der Anfallshäufigkeit ab. So dauert es bei Patienten mit geringer Anfallsfrequenz länger, die Wirksamkeit eines Medikaments zu überprüfen, als bei jenen, die täglich oder wöchentlich einen Anfall erleiden.

**Welche Faktoren beeinflussen Anfallskontrolle und Prognose?**

Die Prognose und die Wahrscheinlichkeit der Anfallsfreiheit werden von zahlreichen Faktoren beeinflusst. Perinatale neurologische Verletzungen und Lernbehinderungen sind mit einem erhöhten Risiko für eine chronische Epilepsie verbunden. Nur etwa 10 Prozent der Personen mit epileptogenen Läsionen im MRT erreichen mit Medikamenten allein eine Anfallsfreiheit. Für einige dieser Betroffenen ist die Epilepsiechirurgie die beste Option.

Ein wichtiger Faktor im Hinblick auf die Wahrscheinlichkeit einer Remission ist die Häufigkeit der Anfälle innerhalb von sechs Monaten nach dem ersten Anfall. Von den Personen, die innerhalb der ersten sechs Monate zwei Anfälle erleiden, erreichen 95 Prozent nach fünf Jahren eine Remission. Von den Betroffenen mit mehr als zehn Anfällen im ersten halben Jahr erreichen dagegen nur 24 Prozent eine Remission. Die Wahrscheinlichkeit der Anfallsfreiheit nimmt zudem mit jedem fehlgeschlagenen Behandlungsversuch ab: Etwa 50 Prozent der Epilepsiepatienten werden bereits mit dem ersten Medikament anfallsfrei, während nur 11 Prozent der Patienten mit dem zweiten Medikament eine Anfallsfreiheit erreichen. Mit einem dritten oder weiteren Medikament gelingt dies nur noch 4 Prozent der Betroffenen.

**Was muss bei unzureichender Anfallskontrolle berücksichtigt werden?**

Ist die Diagnose korrekt? Bei unzureichendem Ansprechen auf eine angemessene Behandlung sollte zunächst die Diagnose überprüft werden. Aus einer Studie geht hervor, dass in Tertiärzentren etwa 20 bis 30 Prozent der Patienten mit vermuteter Epilepsie nicht an dieser Erkrankung leiden. Die häufigsten Differenzialdiagnosen sind dissoziative Krampfanfälle sowie neurokardiogene oder kardiale Synkopen.

Ist die medikamentöse Behandlung angemessen? Manche Antiepileptika können bei unsachgemäßem Gebrauch zur Exazerbation des Anfallsgeschehens führen. Dies wird am häufigsten im Zusammenhang mit Carbamazepin, Oxcarbazepin, Phenytoin, Pregabalin und Gabapentin bei primärer generalisierter Epilepsie beobachtet. Diese Medikamente können nicht nur zur Exazerbation von Absenzen oder myoklonischen Zuckungen, sondern auch von Krampfanfällen führen. Daher muss die Anfallsstörung eines Patienten akkurat klassifiziert werden, was jedoch nicht immer möglich ist. In nicht eindeutigen Fällen sollten Antiepileptika mit einem breiten Aktivitätsspektrum angewendet werden.

Welche anderen Medikamente und Krankheiten sind zu berücksichtigen? Verschiedene nicht antiepileptische Medikamente können die Anfallsschwelle herabsetzen; dazu gehören Antimalariamedikamente wie Chloroquin (Nivaquine®) und Mefloquin (Lariam®), Raucherentwöhnungsmedikamente wie Bupropion (Wellbutrin®, Zyban®) sowie Antidepressiva und Antipsychotika wie Amitriptylin (Saroten®, Tryptizol®)

Tabelle:

**NICE-Empfehlungen zur Behandlung mit Antiepileptika** (modifiziert nach Rugg-Gunn und Sander)

Epileptischer Anfallstyp	First-Line-Option	Adjunktive Therapie	Andere Medikamente bei Überweisung zur Tertiärversorgung	Nicht in Betracht ziehen (können Anfälle verschlimmern)
Generalisiert tonisch-klonisch	Carbamazepin, Lamotrigin, Oxcarbazepin, Natriumvalproat	Clobazam (Urbanyl®), Lamotrigin*, Levetiracetam, Natriumvalproat, Topiramate	—	Carbamazepin, Gabapentin, Oxcarbazepin, Phenytoin, Pregabalin, Tiagabin, Vigabatrin
Tonisch oder atonisch	Natriumvalproat	Lamotrigin*	Rufinamid*, Topiramate*	Carbamazepin, Gabapentin, Oxcarbazepin, Pregabalin, Tiagabin, Vigabatrin
Absenz	Ethosuximid, Lamotrigin*, Natriumvalproat	Ethosuximid, Lamotrigin*, Natriumvalproat	Clobazam, Clonazepam, Levetiracetam*, Topiramate*, Zonisamid	Carbamazepin, Gabapentin, Oxcarbazepin, Phenytoin, Pregabalin, Tiagabin, Vigabatrin
Myoklonisch	Levetiracetam*, Natriumvalproat, Topiramate*	Levetiracetam, Natriumvalproat, Topiramate*	Clobazam, Clonazepam, Piracetam, Zonisamid*	Carbamazepin, Gabapentin, Oxcarbazepin, Phenytoin, Pregabalin, Tiagabin, Vigabatrin
Fokal	Carbamazepin, Lamotrigin, Levetiracetam, Oxcarbazepin, Natriumvalproat	Carbamazepin, Clobazam, Gabapentin, Lamotrigin, Levetiracetam, Oxcarbazepin, Natriumvalproat, Topiramate	Eslicarbazepinazetat, Lacosamid, Phenobarbital, Phenytoin, Pregabalin, Retigabin, Tiagabin, Vigabatrin, Zonisamid	—

\* Zum Zeitpunkt der Veröffentlichung der NICE-Richtlinie im Januar 2012 lag für dieses Medikament noch keine Marketing-Genehmigung für diese Indikation oder diese Patientengruppe vor.

und Clozapin (Clopin®, Leponex®). Die Anwendung dieser Substanzen sollte bei unzureichender Anfallskontrolle hinterfragt werden. Auch systemische Erkrankungen wie eine Sepsis, renale oder hepatische Erkrankungen oder endokrine Störungen können ein Therapieversagen verursachen.

Wie steht es mit der Therapietreue? Bei Zweifeln an der Compliance sollten zunächst Patient und Betreuer vorsichtig befragt werden. Zudem kann die Serumkonzentration des jeweiligen Antiepileptikums bestimmt werden. Bei einer Überprüfung der Medikamente und der Verpackung werden in seltenen Fällen auch fehlerhafte Verschreibungen oder Ausgaben in der Apotheke bemerkt. Bei mangelhafter Compliance helfen manchmal Dosierungsschachteln, vorverpackte Behandlungseinheiten oder Erinnerungshilfen wie Wecker oder terminierte Textbotschaften.

Wurde die maximal verträgliche Dosis aller wichtigen Antiepileptika geprüft? Patienten mit unzureichend kontrollierter Epilepsie werden meist von einem neurologischen Spezialistenteam betreut. Dauern die Anfälle trotz der maximal verträglichen Dosis verschiedener First-Line-Medikamente an, wird ein Versuch mit einer Kombination aus zwei First-Line-Medikamenten unternommen. Die Chance der Anfallskontrolle mit einer dualen Therapie liegt bei 10 bis 15 Prozent. Kann mit dieser Kombination kein ausreichender Erfolg erzielt werden, wird das wirksamste und verträglichste Medikament beibehalten und das zweite gegen ein anderes Adjunktivmedikament ausgetauscht. Zur Auswahl einer

Alternative können die NICE-Richtlinien hilfreich sein (siehe *Tabelle 1*). Die Chancen einer 50-prozentigen Anfallskontrolle durch ein Second-Line-Medikament liegen bei etwa 20 bis 50 Prozent, die einer vollständigen Anfallsfreiheit bei weniger als 10 Prozent.

Ist das Second-Line-Medikament wirksam, sollte das Ausschleichen der initialen Substanz in Betracht gezogen werden. Ist die adjunktive Therapie nicht wirksam oder unverträglich, wird der Patient nach Möglichkeit an ein Tertiärzentrum überwiesen. In den NICE-Richtlinien wird empfohlen, zu diesem Zeitpunkt auch andere Antiepileptika wie Lakosamid, Eslicarbazepinazetat, Pregabalin, Zonisamid, Retigabin oder Tiagabin sowie ältere Substanzen wie Phenobarbital und Phenytoin in Betracht zu ziehen.

Welches Medikament sollte als nächstes ausgewählt werden? In den letzten 20 Jahren hat die Anzahl der Antiepileptika beträchtlich zugenommen. Eine detaillierte Analyse ergibt jedoch keine eindeutigen statistischen Unterschiede zwischen den Medikamenten bezüglich der Wirksamkeit und Verträglichkeit, sodass kein Medikament schlüssig als besser im Vergleich zu anderen eingestuft werden kann.

Die Auswahl eines dritten oder vierten Antiepileptikums ist komplex und beinhaltet die Berücksichtigung der Evidenz, der klinischen Erfahrung sowie individueller Charakteristika und Bedenken. Bei Patienten mit Komorbiditäten wie Migräne kann die Auswahl eines Medikaments mit adjunktivpräventiven Eigenschaften gegen Migräne von Nutzen sein;

**Kasten 2:**

**Anlässe für die Überweisung zur Sekundärversorgung**

(modifiziert nach Rugg-Gunn und Sander)

- ❖ Alle Patienten beim Verdacht auf einen epileptischen Anfall
- ❖ Alle Patienten mit fortgesetzten epileptischen Anfällen
- ❖ Patienten, bei denen behandlungsbedingte Nebenwirkungen auftreten
- ❖ Patienten mit stabiler Epilepsie bei einer Veränderung der Lebensumstände (z.B. Schwangerschaft)
- ❖ Patienten, bei denen eine Beendigung der Behandlung in Betracht gezogen wird
- ❖ Bei Beratungsbedarf durch einen Spezialisten (z.B. Schwangerschaftsplanung)

dazu gehören Topiramat, Natriumvalproat, Pregabalin und Gabapentin. Bei Epilepsiepatienten, die an Angststörungen oder Depressionen leiden, können bevorzugt Substanzen in Betracht gezogen werden, die auch zur Behandlung der generalisierten Angststörung zugelassen sind, wie Pregabalin oder andere Medikamente mit stimmungsstabilisierenden Eigenschaften wie Valproat und Lamotrigin. Bei Personen mit erhöhtem Body-Mass-Index (BMI) sollten Pregabalin, Natriumvalproat und Gabapentin vermieden und stattdessen Topiramat oder Zonisamid gegeben werden, da Letztere meist mit Gewichtsverlust verbunden sind.

Auch Co-Medikamente, vor allem Wirkstoffe, die durch enzyminduzierende Substanzen beeinträchtigt werden, müssen bei der Auswahl eines Antiepileptikums berücksichtigt werden. Bei oralen Antikoagulanzen kann eine höhere Dosierung zur Aufrechterhaltung des antikoagulativen Status erforderlich sein. Hormonelle Kontrazeptiva werden bei gleichzeitiger Applikation von Carbamazepin, Phenytoin und höher dosiertem Topiramat weniger wirksam, häufig sogar nach einer Dosisanpassung. Hier sind Medikamente mit günstigerer Pharmakokinetik wie Levetiracetam die bessere Wahl. Die Teratogenität ist bei allen Antiepileptika und vor allem bei Kombinationen mit Natriumvalproat bedenklich.

**Wie kann die medikamentöse Gesamtlast minimiert werden?**

Es sollte darauf geachtet werden, Antiepileptika in der Dosis zu reduzieren oder abzusetzen, wenn sie nicht mit der gewünschten Anfallskontrolle verbunden sind oder schwerere Nebenwirkungen auftreten. Eine Reduzierung der Antiepileptikaanzahl bewirkt häufig, dass sich der Patient wohler fühlt und zudem eine bessere Anfallskontrolle erzielt wird. Manche Medikamente können relativ schnell abgesetzt werden, normalerweise erfolgt das Absetzen jedoch über einen Zeitraum von mehreren Wochen. Dies ist besonders bei Barbituraten und Benzodiazepinen von Bedeutung, da es hier bei zu schnellem Absetzen zum Status epilepticus kommen kann. Das Ausschleichen von Antiepileptika sollte vom Spezialisten geplant und überwacht werden. Um Ursachen und Wirkun-

gen bei Verbesserungen oder Verschlechterungen zuordnen zu können, sollte immer nur ein Medikament zur Zeit abgesetzt werden.

**Wann ist ein chirurgischer Eingriff sinnvoll?**

Bei fokaler Epilepsie kann ein epilepsiechirurgischer Eingriff sinnvoll sein, wenn mit Antiepileptika keine Anfallskontrolle erzielt wird. Diese Option ist besonders indiziert, wenn die epileptogene Läsion gleichzeitig mit weiteren klinischen Befunden im MRT in Erscheinung tritt.

**Wie oft sollten Kontrolluntersuchungen vorgenommen werden?**

In den aktuellen NICE-Richtlinien wird eine jährliche strukturierte Evaluierung aller Epilepsiepatienten empfohlen. Bei Erwachsenen kann die Kontrolle beim Hausarzt oder beim Spezialisten vorgenommen werden, je nachdem, wie gut die Epilepsie unter Kontrolle ist oder ob Veränderungen der Lebensweise anstehen, wie die Planung einer Schwangerschaft, das (Wieder-)Erwerben einer Fahrerlaubnis oder die Beendigung des Rauchens (Kasten 2). Bei der Kontrolluntersuchung sollte für den Patienten der Zugang zu schriftlichem und visuellem Informationsmaterial sowie zu Beratungsdienstleistungen und zur Tertiärversorgung sichergestellt werden. Bei unzureichender Anfallskontrolle oder Zweifeln an der Diagnose wird an Tertiärzentren überwiesen.

**Was sollte die Kontrolluntersuchung beinhalten?**

Bei der jährlichen Kontrolluntersuchung wird die Medikation des Patienten im Hinblick auf Wirksamkeit und Nebenwirkungen besprochen. Dabei sollte der Arzt gezielt nach häufigen Nebenwirkungen aller Antiepileptika und nach substanzspezifischen unerwünschten Wirkungen fragen. Auch die Auswirkungen von Komorbiditäten und der Co-Medikation sind Gegenstand des Arzt-Patienten-Gesprächs. Implikationen und Konsequenzen der chronischen Epilepsie, die für den Betroffenen häufig belastender sind als die Anfälle, werden ebenfalls angesprochen. Ausserdem sollten die Patienten allgemeine Sicherheitsempfehlungen, zum Beispiel zum Kochen mit der Mikrowelle oder zu sicherem Baden und zu Erholungsaktivitäten, erhalten. Gegebenenfalls wird dem Patienten erklärt, dass eine einjährige Anfallsfreiheit erforderlich ist, bevor (wieder) Auto gefahren werden darf. Mit gebärfähigen Frauen werden alle Themen zur Empfängnis, zur Verhütung und zur Schwangerschaft im Zusammenhang mit Epilepsie und Antiepileptika besprochen. Eine Diskussion über realistische Erwartungen und Einschränkungen im Hinblick auf die Prognose ist ebenfalls von Bedeutung. Für Patienten und Angehörige ist zudem die Unterstützung durch freiwillige Hilfsorganisationen unverzichtbar. ❖

**Petra Stölting**

Quelle: Fergus J Rugg-Gunn, Josemir W Sander: Management of chronic epilepsy. BMJ 2012; 345: e4576.

Interessenkonflikte: Die Autoren haben keine finanzielle Unterstützung von Organisationen für die vorliegende Arbeit erhalten. Beide Autoren haben Honorare und Reisekosten von verschiedenen Pharmaunternehmen erhalten.