

Aktuelle medikamentöse Epilepsiebehandlung

Mit den verfügbaren Substanzen ist eine differenzierte Behandlung möglich

Heinrich Vogt

Die medikamentösen Behandlungsmöglichkeiten der Epilepsien haben sich in den letzten Jahren mit der Neueinführung mehrerer Substanzen stark erweitert. Diese neuen Therapieoptionen haben vor allem den Vorteil gebracht, dass nun eine individuellere Behandlung möglich geworden ist. Alle Substanzen besitzen sowohl Vor- als auch Nachteile, welche bekannt sein sollten, um bei der Heterogenität der Epilepsien die richtige Wahl treffen zu können.

Einleitung

Als «neue Antiepileptika» gelten die in den letzten 15 Jahren zugelassenen neun Medikamente Lamotrigin, Vigabatrin, Oxcarbazepin, Gabapentin, Felbamat, Tiagabin, Topiramate, Levetiracetam und als bisher letztes Pregabalin. Neue Antiepileptika sind in der Regel die ersten Jahre nur als Zusatztherapie bei auf andere Substanzen ungenügend ansprechenden Epilepsien zugelassen. Die Zulassung auch als Monotherapie zur Neueinstellung haben zurzeit Gabapentin, Lamotrigin, Oxcarbazepin und Topiramate.

Mit den zur Verfügung stehenden Präparaten ist eine differenziertere Behandlung möglich. Kriterien für die Medikamentenwahl sind Wirkungs- und Nebenwirkungsprofil, pharmakokinetische Eigenschaften, Interaktionspotenzial, Alter, Kosten, bei Frauen Kontrazeption oder Kinderwunsch. Ein weiteres Kriterium

ist die günstige Beeinflussung allfälliger Begleiterkrankungen. So werden Antiepileptika immer häufiger auch bei nicht epileptologischer Indikation (neuropathische Schmerzen, Migräne, bipolare Störungen oder Gewichtsabnahme) eingesetzt. Neue Therapieoptionen sind sehr willkommen, haben doch mindestens ein Drittel der Epilepsie betroffenen weiter Anfälle trotz optimaler Pharmakotherapie. Dazu kommt, dass unerwünschte Wirkungen häufig einerseits den Arzt veranlassen, das Medikament zu wechseln, und andererseits für ein Absetzen des Präparats oder eine schlechte Compliance des Patienten verantwortlich sind. Vorteile einiger neuer Antiepileptika gegenüber den herkömmlichen bestehen in einer besseren Verträglichkeit und geringeren Interaktion. Allerdings können manche davon spezifische und zum Teil schwerwiegende Nebenwirkungen verursachen.

Tabelle 1:

Definitionen

Ein **epileptischer Anfall** ist das vorübergehende Auftreten von krankhaften Befunden und/oder Symptomen aufgrund einer pathologisch exzessiven oder synchronen neuronalen Aktivität im Gehirn.

Epilepsie ist eine Störung des Gehirns, die durch eine dauerhafte Neigung zur Entwicklung epileptischer Anfälle sowie durch die neurobiologischen, kognitiven, psychologischen und sozialen Konsequenzen dieses Zustandes gekennzeichnet ist. Die Diagnose einer Epilepsie setzt das Auftreten mindestens eines epileptischen Anfalles voraus.

Alte oder neue Präparate – was wirkt besser?

Bis etwa Mitte der Neunzigerjahre waren vorwiegend die «alten Antiepileptika» im Gebrauch. Die eingesetzten Substanzen gegen fokale Anfälle waren Phenytoin, Carbamazepin, Phenobarbital sowie Primidon, dessen Hauptwirkungskomponente sein Metabolit Phenobarbital ist. Als wirksamste Substanz zur Behandlung generalisierter Epilepsien und Anfälle war die Valproinsäure und Ethosuximid als Spezifikum zur Behandlung von Absencen erhältlich.

Neue Definition von Epilepsie und epileptischem Anfall

Epilepsie ist kein einheitlicher Zustand, sondern eine Gruppe unterschiedlicher Störungen, denen eine krankhaft erhöhte Anfallsneigung verschiedener Ursache gemeinsam ist. Zur Diagnose einer Epilepsie wurden bisher mindestens zwei unprovokierte epileptische Anfälle im Abstand von mindestens 24 Stunden gefordert. Nach der vorgeschlagenen neuen Definition beinhaltet eine Epilepsie

- das Auftreten mindestens eines, nicht zwingend unprovokierten Anfalles
- eine dauerhafte Veränderung im Gehirn, welche die Wahrscheinlichkeit des Auftretens weiterer Anfälle erhöht
- eventuell assoziierte neurobiologische, kognitive, psychologische und soziale Störungen.

Interiktale oder postiktale kognitive Probleme (Gedächtnis- oder Aufmerksamkeitsstörungen) sind oft Teil des epileptogenen Zustandes. Patienten mit einer Epilepsie können aufgrund von Stigmatisierung, sozialer Isolation, Überbehütung, Ausschluss, Einschränkungen in Beruf und Sport, Fahruntauglichkeit und aus anderen Gründen unter einer reduzierten Lebensqualität leiden. Depressionen (oft unerkannt und unbehandelt) sind eine häufige Begleiterkrankung therapieresistenter Epilepsien. Anfälle und die Möglichkeit von Anfallsrezidiven haben oftmals auch psychologische Konsequenzen sowohl für den Betroffenen wie auch für seine Familie (1).

Epileptische Anfälle sind das Symptom einer Epilepsie. Zweck einer medikamentösen Behandlung ist es, präventiv weitere Anfälle zu verhindern. Die Therapie sollte zudem keine unerwünschte Wirkungen verursachen und eine möglichst uneingeschränkte Lebensqualität ermöglichen. Für eine anti-epileptogene Wirkung, eine Prophylaxe des Entstehens einer Epilepsie, etwa nach einem Schädel-Hirn-Trauma oder einem zerebro-vaskulären Insult, gibt es keine gesicherten klinischen Daten.

Anfälle werden in zwei Hauptkategorien eingeteilt, die fokalen und die generalisierten Anfälle. Die fokalen Anfälle beginnen in einem kleinen Hirnareal und können sich ausbreiten. Je nach betroffenem Hirnareal manifestieren sie sich mit verschiedenen klinischen Symptomen. Weiter unterteilt werden sie in komplex-fokale (mit Bewusstseinsstörung) und einfach-fokale Anfälle (ohne Bewusstseinsstörung), die sekundär zu einem tonisch-klonischen Anfall generalisieren können.

Von der zweiten Kategorie, den generalisierten Anfällen, spricht man, wenn aufgrund der klinischen Merkmale und im EEG von Beginn an beide Hirnhälften einbezogen sind. Weiter unterteilt werden diese als Absencen, Myoklonien, klonische, tonische und atonische Anfälle, die vorwiegend im Kindesalter auftretenden epileptischen Spasmen sowie die primär generalisierten tonisch-klonischen Anfälle. Häufig kann aufgrund des Symptomenkomplexes, bestehend aus Anfallstyp(en), Manifestationsalter, EEG-Befund, Ätiologie, Verlauf und Ansprechen auf die Therapie, eine Zuordnung zu einem spezifischen Epilepsiesyndrom vorgenommen werden.

Eine Bestimmung der Anfalltypen ist wichtig, da Substanzen, die gut bei fokalen Anfällen wirken, das Entstehen generalisierter Anfälle begünstigen können. Als Beispiel sei die Anfallsverschlechterung durch Behandlung von Absencen und Myoklonien mit Carbamazepin oder Vigabatrin, von Myoklonien durch Lamotrigin (bei einer schweren myoklonischen Epilepsie des Kindesalters; Dravet-Syndrom) erwähnt.

In der ersten Veterans-Administration-Studie wurden die oben erwähnten vier Basismedikamente gegen fokale Anfälle untereinander verglichen (2). Die beiden Effizienzkriterien waren Anfallskontrolle und Verträglichkeit, gemessen an der Anzahl der nach einem und drei Jahren unter der Substanz verbliebenen Patienten. Am besten schnitten Carbamazepin und Phenytoin ab. Zur Prävention tonisch-klonischer Anfälle waren alle vier Substanzen vergleichbar gut wirksam. Die Unterschiede lagen in der schlechteren Verträglichkeit von Phenobarbital und Primidon, welche häufiger wegen Nebenwirkungen abgesetzt wurden. Die Studie ergab auch, dass weniger als 50 Prozent der Betroffenen mit einer fokalen Epilepsie länger als ein Jahr völlig anfallsfrei blieben.

In der Nachfolgestudie, in der Valproinsäure mit Carbamazepin verglichen

In den durchgeführten vergleichenden

Monotherapiestudien waren die neuen Antiepileptika

bezüglich Wirksamkeit den älteren gleichwertig,

je nach Präparat wurden die neuen besser

vertragen.

wurde, waren ebenfalls beide statistisch gleich wirksam in der Prävention tonisch-klonischer Anfälle, Carbamazepin war wirksamer in der Behandlung komplex-fokaler Anfälle. Allerdings traten bei Carbamazepin als unerwünschte Wirkung mehr Hautexantheme auf, die Nachteile von Valproat waren Gewichtszunahme, Haarausfall und Tremor (3).

Die neuen Antiepileptika wurden in den Zulassungsstudien bei therapie-

refraktären Patienten als Add-on zu den bisherigen Medikamenten gegeben und meist gegen Placebo verglichen. Metaanalysen zeigten, dass nach Abzug der Wirkung von Placebo 12 bis 29 Prozent Responder waren, das heisst eine Reduzierung der Anfallshäufigkeit um mindestens die Hälfte hatten (4).

Bis heute existiert keine Studie, die zweifelsfrei belegen kann, dass eines der neuen Medikamente den anderen

Substanzen in der Wirkung deutlich überlegen wäre. Im Vergleich zu den alten Substanzen haben einige der neuen Antiepileptika allerdings den Vorteil, besser verträglich zu sein, und es treten geringere Medikamenteninteraktionen auf. Andererseits haben manche der neuen Mittel spezifische, manchmal schwer wiegende Nebenwirkungen, die einen Einsatz nur bei fehlenden Alternativen rechtfertigen. Direkte Vergleichsstudien (analog der Veterans-Administration-Studie) zwischen mehreren neuen Antiepileptika fehlen, ausser der weiter unten erwähnten zur Behandlung der «Altersepilepsien» (5).

Behandlung eines ersten Anfalles?

Ein erster Anfall ohne epileptiforme Aktivität im EEG, ohne morphologisches Korrelat in der neuroradiologischen Untersuchung, mit normalem neurologischem Status und ohne Provokation hat ein tiefes Wiederholungsrisiko und wird nicht behandelt. Bei pathologischen Befunden ist

die Wahrscheinlichkeit des Auftretens weiterer Anfälle auf über 75 Prozent erhöht (6, 7). Nach der vorgeschlagenen neuen Definition einer Epilepsie mit nachgewiesener dauerhafter Veränderung im Gehirn wird die Aufnahme einer antikonvulsiven Behandlung empfohlen. Als Behandlungsdauer werden mindestens zwei Jahre angegeben, sie hängt aber individuell von psychosozialen Faktoren wie Beruf, Wunsch oder Notwendigkeit des Autofahrens und dem Sicherheitsbedürfnis des Betroffenen ab. Bei fehlender Akzeptanz der Diagnose und folgend auch fehlender Compliance wird vor allem von Jüngeren häufig ein gesicherter zweiter Anfall als Bedingung zur Aufnahme einer Therapie abgewartet.

Welches Medikament bei neu diagnostizierter Epilepsie?

Die Medikamentenwahl richtet sich vor allem nach dem Anfallstyp (Tabelle 2) und den potenziellen Nebenwirkungen. Die Zuordnung zu einem

bestimmten Epilepsiesyndrom, das Aussagen zu Verlauf und Prognose erlaubt, kann zu Beginn noch erschwert sein. Nach behandelbaren Ursachen muss immer gesucht werden.

Die Regelung der allgemeinen Lebensführung (Vermeiden von Schlafentzug, kein übermässiger Alkohol- oder Drogenkonsum) spielt bei generalisierten Epilepsieformen wie der juvenilen Myklonus-Epilepsie eine wichtige Rolle. Allgemein wird der Einfluss der Provokation von Anfällen durch Flickerlicht überschätzt, nur 3 bis 5 Prozent der Epilepsien sind fotosensibel.

Das Ansprechen auf eine medikamentöse Therapie hängt nach den Resultaten der Studie von Kwan und Brodie (8) im frühen Therapiestadium weniger von der Wahl des Medikamentes als vielmehr von der Schwere oder dem Spontanverlauf der Epilepsie ab (8). Mit Beginn einer Behandlung fokaler Epilepsien wurden in ihrer Untersuchung mit dem ersten gewählten Antiepilepti-

Tabelle 2: **Wirksamkeitsspektrum verschiedener Antiepileptika**

Anfallstyp	Fokale efA, kfA sgTKA	pgTKA	Generalisierte Anfälle				
			Absence	Myklonie	Tonischer A.	Atonischer A.	Spasmus
Carbamazepin	++	+	---	---	-	---	?
Ethosuximid	-	-	++	+	-	+	-
Felbamat (1)					+	+	+
Gabapentin	++	-	?	---	-	-	-
Pregabalin							
Lamotrigin	++	++	+	+/-- ?	++	?	?
Levetiracetam	++	++	+	++	?	?	?
Oxcarbazepin	++	+	---	---	-	-	?
Phenobarbital	++	++	-	+?	-	-	-
Primidon							
Phenytoin	++	++	---	---	+	-	-
Tiagabin	+	-	-	-	-	-	-
Topiramet	++	++	+	+	+	?	+
Valproat	+/>++	++	++	++	+	+	+
Vigabatrin (2)			---	---			++

sgTKA = sekundär generalisiert tonisch-klonischer Anfall, pgTKA = primär generalisiert tonisch-klonischer Anfall

efA = einfach-fokaler Anfall, kfA = komplex-fokaler Anfall

+, ++ = wirksam, - = nicht indiziert, --- = kann diese Anfallsform verschlechtern, ? = zu wenig Daten

1) = Einsatz nur nach sorgfältiger Nutzen/Risiko-Abwägung bei Lennox-Gastaut-Syndrom

2) = dito bei epileptischen Spasmen

Tabelle 3: **Stärken und Schwächen der verschiedenen Antiepileptika**

Substanz	Stärken/Besonderheiten	Schwächen/Nebenwirkungen
Carbamazepin Carsol®, Tegretol®, Timonil®	wirksam bei fokalen Epilepsien	allergische Exantheme, Hyponatriämie, Leukopenie, Teratogenität, starker Leberenzyminduktor
Ethosuximid Petinimid®	Spezifikum für Absenzen wirksam bei Myoklonien	selten Aktivierung bekannter Psychosen
Felbamat Taloxa®	eingeschränkte Indikation bei Lennox-Gastaut-Syndrom	Risiko aplastischer Anämie und von Leberversagen komplexe Interaktionen
Gabapentin Neurontin®	keine Allergien, keine Organtoxizität unveränderte renale Ausscheidung kaum Interaktionen, keine Proteinanbindung	mässige Wirksamkeit bei schwereren fokalen Epilepsien, idealer bei Epilepsien im Alter Müdigkeit, Benommenheit, Schwindel kurze Halbwertszeit, häufigere Dosierung orale Bioverfügbarkeit dosisabhängig
Pregabalin Lyrica®	vergleichbar Gabapentin orale Bioverfügbarkeit dosisunabhängig	Schwindel, Somnolenz, Ataxie, Gewichtszunahme
Lamotrigin Lamictal®	breites Wirkungsspektrum nicht sedierend positiver psychotroper Effekt keine Enzyminduktion	Hautexantheme, selten gravierend Stevens-Johnson-Syndrom, deshalb sehr langsames Aufdosieren nötig! Schlafstörungen, Tremor erhöhte Clearance durch Östrogene
Levetiracetam Keppra®	breites Wirkungsspektrum gute Verträglichkeit keine Allergien, keine Interaktionen	initial reversible Müdigkeit Irritabilität rasches Aufdosieren möglich
Oxcarbazepin Trileptal®	ähnlich Carbamazepin bei fokalen Epilepsien individuell leicht bessere Verträglichkeit etwas weniger Medikamenteninteraktionen Wirksubstanz Monohydroxy-Derivat	ähnlich Carbamazepin mehr Hyponatriämien! weniger Allergien Interaktion mit oralen Kontrazeptiva
Phenobarbital Aphenylbarbit®	breites Wirkspektrum	Sedierung, Verlangsamung, Depression Langzeitnebenwirkungen: Fibromatose, Akne
Primidon Mysoline®	Hauptmetabolit Phenobarbital	Osteopathie u.a. starker Leberenzyminduktor
Phenytoin Phenhydan® Phenytoin®	wirksam bei fokalen Anfällen	Exantheme, Gingivahyperplasie, Hirsutismus Akne, Osteopathie, Kleinhirnatrophie starker Leberenzyminduktor
Tiagabin Gabitril®	wirksam bei fokalen Anfällen als Add-on kaum Interaktionen mit anderen Medikamenten	Auslösung nichtkonvulsiver Status epilepticus Müdigkeit, Schwindel ungünstige Pharmakokinetik mit kurzer Halbwertszeit und hoher Eiweissbindung, Induzierbarkeit Mehrfachdosierung nötig
Topiramat Topamax®	breites Wirkungsspektrum günstige Pharmakokinetik mit langer Halbwertszeit und geringer Proteinbindung Gewichtsabnahme, evtl. gewünscht	Nebenwirkungen kognitive !! und psychiatrische Nierensteine, Parästhesien, Hypohidrosis langsames Aufdosieren unter Kontrolle nötig Interaktion mit oralen Kontrazeptiva
Vigabatrin Sabril®	eingesetzt bei epileptischen Spasmen schneller Wirkungseintritt rasche Aufdosierung möglich kaum Interaktionen	Nebenwirkungen irreversible Gesichtsfeldausfälle! Psychosen, Gewichtszunahme Verschlechterung von Absenzen und Myoklonien
Valproinsäure Convulex® Depakine® Orfiril®	breites Wirkungsspektrum	Gewichtszunahme, Haarausfall, Tremor Gerinnungsstörungen, polyzystisches Ovarienyndrom Leberversagen im Kindesalter Teratogenität

kum 47 Prozent anfallsfrei, bei einem notwendigen Wechsel auf ein zweites weitere 13 Prozent. Ab der dritten Substanz oder bei Mehrfachtherapie lag die Rate bei 4 Prozent. 36 Prozent erlitten trotz adäquater Therapie weitere Anfälle. Die Wahrscheinlichkeit, mit dem Wechsel auf ein weiteres Antiepileptikum anfallsfrei zu werden, war höher, wenn Nebenwirkungen oder nicht fehlende Wirksamkeit Ursache für den Wechsel waren.

Zur Behandlung fokaler Epilepsien können ausser Ethosuximid prinzipiell alle Antiepileptika eingesetzt werden. Bei den generalisierten Epilepsien ist bis heute Valproat das Mittel erster Wahl mit der höchsten Zahl anfallsfreier Patienten. Alternativen bei unerwünschten Wirkungen sind Levetiracetam, Lamotrigin oder Topiramamat. Reine Absencen sprechen gut auf Ethosuximid an.

Potenzielle Nebenwirkungen

Das Profil unerwünschter wie auch erwünschter anderer Wirkungen unterscheidet die einzelnen Wirkstoffe (Tabelle 3). Sie sind ein wichtiges Kriterium der Medikamentenwahl.

Nebenwirkungen können vereinfacht in dosisabhängige, idiosynkratische sowie chronische (im Langzeitgebrauch der Medikamente auftretende) eingeteilt werden. Daneben gibt es einige substanzspezifische, nicht nur dosisabhängige Nebenwirkungen sowie die Möglichkeit der Teratogenität. *Dosisabhängige Nebenwirkungen* wie Schwindel, Doppelbilder, Ataxie, Sedation und andere sind reversibel und entstehen durch eine zu hohe individuelle Dosis, ausgelöst bei einigen Substanzen auch durch eine zu rasche Aufdosierung.

Idiosynkratische schwere Nebenwirkungen sind gefürchtet, treten aber bei den meisten Substanzen sehr selten auf. Sie manifestieren sich in der Regel innerhalb der ersten sechs Monate nach Behandlungsbeginn und betreffen Haut, Leber und Blutbildung. Das Risiko einer aplastischen Anämie unter Carbamazepin wird

auf 2:575 000, das einer Agranulozytose auf 1,4 pro eine Million Behandler geschätzt (9). Felbamamat führt mit einem Risiko von 1:6000 zu einer aplastischen Anämie, mit einem solchen von 1:26 000 zu einem fatalen Leberversagen und ist deshalb nur noch nach sorgfältiger Nutzen/Risiko-Abwägung beim Lennox-Gastaut-Syndrom mit der Auflage häufiger Laborkontrollen zugelassen. Ein erhöhtes Risiko eines Leberversagens besteht noch bei der Valproinsäure. Risikogruppe hier sind Kinder unter einer Mehrfachtherapie (10). Schwerwiegende Hepatitiden werden bei den anderen Substanzen in einer Häufigkeit von 1:500 000 angenommen.

Auch Vigabatrin wird wegen des Risikos von irreversiblen Gesichtsfelddefekten in einer Häufigkeit von bis zu 40 Prozent praktisch nur noch bei epileptischen Spasmen eingesetzt. Der Einsatz und vor allem die zu rasche Aufdosierung des sonst sehr gut verträglichen Lamotrigin birgt das Risiko, dass ein Stevens-Johnson-Syndrom auftritt. Wichtig also, sich an die Empfehlung des Herstellers zur langsamen Aufdosierung zu halten.

Chronische oder Langzeit-Nebenwirkungen sind für die alten Antiepileptika bekannt, (noch) nicht für die neuen. Das Auftreten kosmetischer Störungen (Hirsutismus, Gingivahyperplasie) sowie seine nichtlineare Kinetik (dadurch schwierige Therapiesteuerung und Gefahr von Intoxikationen) sind Gründe, Phenytoin nicht mehr als Medikament erster Wahl einzusetzen; dasselbe gilt für Phenobarbital und Primidon wegen möglicher Dupuytren-Kontrakturen, Sedation oder Verlangsamung. Benzodiazepine sind schnell und gut wirksame Medikamente in Notfallsituationen, sollten jedoch wegen ihrer Sedation und hohen Toleranzentwicklung nicht als Basismedikamente eingesetzt werden. Gewichtszunahme ist ein häufiges Problem einer Behandlung mit Valproinsäure, gelegentlich störend auch beim Einsatz von Gabapentin oder Vigabatrin. Eine ge-

wünschte Gewichtsabnahme kann eine Indikation für den Einsatz von Topiramamat sein. Die alten Antiepileptika sind meist Induktoren des Vitamin-D-Metabolismus und begünstigen eine Osteomalazie. Theoretisch sollten daher neue, nicht induzierende Substanzen frei von dieser vor allem im Alter sich mit vermehrten Knochenfrakturen manifestierenden Langzeit-Nebenwirkung sein.

Kognitive Nebenwirkungen mit Verlangsamung und Konzentrationsstörungen sind vor allem von Phenobarbital- und Benzodiazepin-Präparaten bekannt. Topiramamat kann bei einem Teil der Behandelten bereits in tiefen Dosen zu Verlangsamung und Wortfindungsstörungen führen, die ein Absetzen erforderlich machen. Das Auftreten von Psychosen wurde in Studien aller neuen Medikamente beschrieben. Bei therapierefraktären Patienten ist allerdings auch die natürliche Inzidenz dafür höher. Carbamazepin und Valproinsäure werden in der Psychiatrie als wirksame Stimmungsstabilisatoren eingesetzt. Von Lamotrigin ist ein positiver psychotroper Effekt bekannt, bei Epilepsiepatienten mit einer begleitenden Depression kann diese Komorbidität mit dem gleichen Medikament behandelt werden.

Medikamenteninteraktionen

Interaktionen zwischen Antiepileptika wie auch zwischen den zur Therapie anderer Krankheiten eingesetzten Medikamenten können einerseits zu einer Wirkverminderung bis hin zu einem Wirkverlust, andererseits zu einer Intoxikation führen. Die Enzyminduktion kann die Wirksamkeit der oralen Kontrazeptiva, Psychopharmaka, Krebsmedikamente und Internistika herabsetzen. Phenytoin, Carbamazepin und Phenobarbital sind starke Enzyminduktoren, Valproat hemmt den Metabolismus von Lamotrigin und Phenobarbital. Ein Vorteil neuerer Medikamente ist, dass substanzabhängig metabolische Interaktionen in der Leber nicht oder weniger ausgeprägt auftreten (Tabelle 4);

ein Teil wird zudem hauptsächlich renal ausgeschieden. Pharmakodynamische Interaktionen führen häufig zu einer Unverträglichkeit der Kombination Carbamazepin oder Oxcarbazepin mit Lamotrigin, auf der therapeutischen Seite zu einer besseren Wirksamkeit der Kombination Lamotrigin und Valproinsäure.

Richtlinien des Einsatzes von Antiepileptika

Grundsätzlich sollte immer mit einer Monotherapie des gewählten Medikamentes begonnen und dieses je nach Wirkung ausdosiert werden. Nötige Dosissteigerungen erfolgen bis zum Erreichen des Therapiezieles Anfallsfreiheit oder bis zum Auftreten unerwünschter Wirkungen. Die benötigte und nebenwirkungsfrei vertragene Dosis kann sehr indi-

viduell sein. Die Art des Aufdosierens – langsam über Tage bei Carbamazepin oder Valproinsäure, langsam über Wochen bei Lamotrigin oder Topiramate – richtet sich nach der initialen Verträglichkeit der Substanz. Falls die Dynamik der Epilepsie ein schnelles Aufdosieren nötig macht, kann die Wahl auf Leve-

tiracetam oder vorübergehend Phenytoin oder auf ein Benzodiazepin fallen. Die Einnahme der empfohlenen Dosis sollte in Intervallen erfolgen, die etwa der Eliminationshalbwertszeit entsprechen. Bei Präparaten mit einer Retardwirkung genügt meist eine Einnahme am Morgen und am Abend. Das Fließ-

In der Praxis wird häufig beobachtet, dass allein mit einer Reduktion einer Mehrfachtherapie und dem Ausdosieren eines der eingesetzten Medikamente die Anfallssituation wesentlich verbessert werden kann.

Tabelle 4: **Metabolismus und Interaktionen verschiedener Antiepileptika** (modifiziert nach 11)

Medikament	hauptsächlicher Metabolismus	Enzym(e)	
		inhibiert	induziert
Carbamazepin	> 95% hepatisch CYP 3A4, 2C/C9, 1A2 UDPGT	?	CYP 3A4, 1A2, 2C19 Autoinduktion
Ethosuximid	80% hepatisch, 20% renal CYP 3A4	nein	?
Felbamate	50% hepatisch, 50% renal CYP 3A4, 2E1	CYP 2C19	CYP 3A4
Gabapentin Pregabalin	> 95% renal	nein	keine
Lamotrigin	85% hepatisch, UDPGT	nein	leicht UDPGT und Autoinduktion
Levetiracetam	mehrheitlich renal	nein	nein
Oxcarbazepin	50% hepatisch, 50% renal CYP 3A4, UDPGT	CYP 2C19	CYP 3A4
Phenobarbital	75% hepatisch, 25% renal CYP 2C9, 2C19 UDPGT	nein	CYP 3A4, 2C9/19, 1A2 UDPGT
Phenytoin	> 90% hepatisch CYP 2C9, 2C19	CYP 2C9 (?)	CYP 3A4, 1A2, 2C19, UDPGT
Tiagabin	90% hepatisch, CYP 3A4	CYP 2D6	nein
Topiramate	50–70% renal 30–50% hepatisch, CYP ?	CYP 2C19	CYP 3A4
Valproat	> 95% hepatisch komplex CYP und UDPGT	CYP 2C9, UDPGT	nein
Vigabatrin	unverändert renal	nein	nein

CYP = Cytochrom P450, UDPGT = UDP-Glucuronosyltransferase

Tabelle 5: **Pharmakokinetische Parameter verschiedener Antiepileptika** (modifiziert nach Bourgeois)

	F %	T _{max} (h)	Protein- bindung	T _{1/2} (St)	T _{ss}	Therapeutischer Bereich		
						µmol/l	mg/l	Dosis (mg/kg/T)
Alte Antiepileptika								
Carbamazepin	> 75	4–12	75	5–50	20–30	12–50	3–12	10–30
Ethosuximid	> 90	1–4	< 10	30–60	7	300–700	40–100	10–40
Phenobarbital	> 90	0,5–4	45	65–110	15–20	40–130	10–30	2–5
Phenytoin	> 90	2–12	90	10–60	15–20	20–80	5–20	5–10
Valproinsäure	> 90	1–8	70–90	5–12	2	170–700	25–100	15–30
Neue Antiepileptika								
Felbamat	> 90	2–6	25	14–23	4	120–400	30–100	40–80
Gabapentin	35–60	2–3	0	5–9	1–2			30–40
Lamotrigin	> 90	1–3	55	15–60	3–10	8–80	2–20	1–15
Levetiracetam	> 90	1–2	< 10	6–8	2			20–60
Pregabalin	> 90	1	0	6–7	1–2			
Oxcarbazepin	> 95	1–2	2					15–30
10-OH-Carbamazepin		3–5	40	8–15	2	30–100	8–25	
Tiagabin	> 90	1–2	96	2–9	1–2			0,1–1
Topiramat	> 80	1–4	15	12–30	3–5	6–75	2–25	5–9
Vigabatrin	80	0,5–2	5–7	2				40–100

F = Bioverfügbarkeit in %, T_{max} = Zeitintervall zwischen Einnahme und maximaler Serumkonzentration, Proteinbindung = an Serumprotein gebundener Anteil, T_{1/2} = Ausscheidungshalbwertszeit in Stunden, T_{ss} = Zeit bis zum Erreichen des Fließgleichgewichtes (steady state) in Tagen, Therapeutischer Bereich = Therapeutischer Bereich der Serumkonzentration

gleichgewicht («steady state») wird jeweils wieder nach fünf Halbwertszeiten nach der letzten Dosiserhöhung erreicht. Bezüglich pharmakokinetischer Eigenschaften der Substanzen gibt *Tabelle 5* Auskunft. Bei einem auf das erste Medikament refraktären Patienten soll überlappend auf eine zweite Monotherapie umgestellt werden. Erst danach soll eine Kombinationstherapie mit einem zweiten Antiepileptikum versucht werden. Wenn möglich, sollte nur in Ausnahmefällen mit mehr als zwei Medikamenten behandelt werden und die Indikation dafür einem hier erfahrenen Neurologen überlassen werden.

Therapiekontrolle

Regelmässige Kontrollen sind besonders zu Beginn einer Behandlung erforderlich. Zur Beurteilung der Wirksamkeit ist das *Führen eines Anfallskalenders* ausserordentlich hilfreich. Die Häufigkeit der Anfälle oder eine Veränderung in der Zeit des Auftretens können damit rasch erfasst werden. Zur Überwachung der Verträglichkeit dienen in erster Linie die Angaben des Patienten, die immer ernst zu nehmen sind. Die klinische Untersuchung wie auch die empfohlenen Labortests dienen gezielt dem Erfassen potenzieller Nebenwirkungen. Bestimmungen der Serumkonzentrationen sind sinnvoll, um die Medika-

menteneinnahme zu kontrollieren (unmittelbar postiktal zur Überprüfung der Compliance). In Kombinationstherapien sind sie nötig, um Intoxikationen sowie Unterdosierung aufzudecken oder zu vermeiden. Die im Labor bestimmten Werte der Wirksubstanz geben Richtlinien für die nötige Dosis, letztlich entscheidend sind aber immer die klinischen Kriterien der Wirksamkeit und Verträglichkeit. Der jeweilige optimale Serumkonzentrationswert ist, wie bereits erwähnt, individuell sehr verschieden, sowohl was die Wirkung wie auch Nebenwirkungen betrifft. Das EEG ist ein wichtiges Instrument in der Diagnose und Klassi-

fizierung von Epilepsien. In der Therapieüberwachung sind EEG-Kontrollen angezeigt bei Veränderung des Anfallstypus, bei Therapieresistenz oder bei Verdacht auf Intoxikation. Bei komplikationslosem Verlauf sind EEG-Kontrollen nur in grossen Abständen sinnvoll.

Besondere Indikationen

Besonderheiten in der Behandlung von Frauen (bezüglich Antikonception und Teratogenität), älteren Menschen, Behinderten und therapierefraktären Patienten sind ins Kalkül zu ziehen. Was bei Kindern besonders zu beachten ist, beschreibt ein eigener Artikel in diesem Heft.

Frauen: Enzyminduzierende Antiepileptika erhöhen den Abbau hormoneller Kontrazeptiva mit der Gefahr unerwünschter Schwangerschaften. In dieser Beziehung sichere Substanzen sind Levetiracetam, Lamotrigin, Gabapentin und Pregabalin (Lyrica®). Die Zugabe von Östrogenen kann zu einem verstärkten Abbau von Lamotrigin mit folgenden Rezidivanfällen führen. Durch eine Pause in der Einnahme der Ovulationshemmer kann es durch den Wegfall der schnelleren Clearance zu einer Intoxikation kommen. Im letzten Schwangerschaftsdrittel kann die Konzentration von Lamotrigin bei unveränderter Dosis ebenfalls absinken. Ein generelles Problem der Medikation in der Schwangerschaft ist die mögliche Teratogenität. In der Allgemeinbevölkerung wird das Risiko kongenitaler Malformationen mit 2 bis 3 Prozent angenommen. Nach Schwangerschaften mit den älteren Antikonvulsiva steigt das Risiko auf etwa 4 bis 6 Prozent an. Von Carbamazepin und Valproat sind Neuralrohrdefekte in einer Häufigkeit von 1 beziehungsweise 2 Prozent bekannt; dies ist ein Grund dafür, immer Folsäure bei der Möglichkeit einer Schwangerschaft einzunehmen. Vorläufige Daten der prospektiv geführten Schwangerschaftsregister weisen auf ein ungünstiges Profil von Phenobarbital-Präparaten hin. Die Auswertung statistisch genügend

Zusammenfassung

Die Möglichkeiten der medikamentösen Epilepsitherapie haben sich in den letzten Jahren mit den zusätzlichen Ressourcen der neuen Antiepileptika erweitert. Ein «ideales Antiepileptikum» existiert aber weiterhin nicht, ist auch aufgrund der Heterogenität der Epilepsien wie auch der behandelten Individuen nicht zu erwarten. Mit zunehmender Erfahrung, wie und wann sie optimal einzusetzen sind, werden einige der neuen Substanzen bei entsprechender Zulassung immer häufiger als Erst- oder Monotherapie eingesetzt oder auch in Kombination mit den konventionellen Medikamenten gegeben. Als Gruppe sind die neuen Antiepileptika statistisch den alten in der Wirksamkeit nicht überlegen. Auch ist die Rate der refraktären Epilepsien in den letzten Jahren nicht wesentlich gesunken. Im Einzelfall hat aber erst ihr Einsatz zu einer Anfallsfreiheit oder zumindest deutlichen Anfallsverminderung geführt. Einige der neuen sind den älteren Antiepileptika in der Verträglichkeit überlegen, andere wegen gravierender Nebenwirkungen nur sehr eingeschränkt einsetzbar. Alle Substanzen haben ihre Vor- und Nachteile sowie unterschiedliche Eigenschaften, die bei ihrem Einsatz bekannt sein sollten. Dies berücksichtigend, ist individuell eine gezielte Auswahl zu treffen.

grossen Gruppen der einzelnen Substanzen für eine bessere Beratung vor einer Schwangerschaft wird in naher Zukunft erwartet.

«Altersepilepsien»: Die Inzidenz von Epilepsien steigt im höheren Lebensalter deutlich an. Aufgrund von veränderter Pharmakokinetik werden in der Regel niedrigere Dosen benötigt. Auch sind die Altersepilepsien häufig «milder» und sprechen gut auf die Behandlung bereits in niedriger Dosierung an (2). In der vor Kurzem veröffentlichten letzten Veterans-Administration-Studie wurden Carbamazepin, Lamotrigin und Gabapentin bei neu diagnostizierter Altersepilepsie gegeneinander verglichen. Nach einem Jahr blieben die meisten unter Lamotrigin in der Behandlung, gefolgt von (statistisch nicht signifikant schlechter) Gabapentin. Carbamazepin landete auf dem dritten Platz, es wurde am häufigsten wegen des Auftretens unerwünschter Wirkungen abgesetzt (12). Wegen der im Alter häufigen Mehrfachtherapie aufgrund von Komorbiditäten sollten Antikonvulsiva möglichst ohne Interaktionen eingesetzt werden. Ein Nachteil von Oxcarbazepin in dieser Altersgruppe ist die Hyponatriämie.

Epilepsie und mentale Retardierung:

Menschen mit einer Epilepsie und einer Behinderung können sehr empfindlich auf neurotoxische Effekte der Antiepileptika reagieren. Da sie häufig nicht oder nur erschwert verbal kommunizieren können, drücken sie unerwünschte Wirkungen als Verhaltensstörungen aus. Häufig leiden sie unter einer schwereren Epilepsie mit verschiedenen Anfallstypen und stehen daher unter einer Mehrfachtherapie. Eine Vereinfachung der Behandlung, bei der sedierende Substanzen entfernt und eher aktivierende Substanzen eingesetzt werden, führt häufig zu einer deutlichen Besserung auch der Epilepsie. Die zusätzliche Beeinträchtigung durch ungeeignete Medikamente mit sedierenden Eigenschaften (Barbiturate, Benzodiazepine oder Phenytoin in der Langzeitbehandlung wegen Kleinhirnstörungen) sollte vermieden werden. Die Umstellung auf gut verträgliche, eher aktivierende Substanzen wie Lamotrigin führt häufig zu einer deutlichen Besserung der Lebensqualität.

Therapieresistente Epilepsien: Patienten, die auf zwei bis drei nach den erwähnten Kriterien ausdosierten Antiepileptika nicht anfallsfrei wur-

den, gelten als refraktär. Nach den Resultaten der Studie von Kwan und Brodie (8) wird die Wahrscheinlichkeit einer Anfallsfreiheit nach jeder unwirksamen Therapie kleiner. Die neuen Substanzen sollten in dieser Gruppe konsequent in der Therapie eingesetzt werden. Als Argument dafür mag auch gelten, dass in den Zulassungsstudien der Einsatz meist bei dieser schwer behandelbaren Gruppe erfolgte: Ein kleiner Teil der Betroffenen wurde anfallsfrei, bei einem grösseren Teil ging die Anfallsfrequenz oder -schwere zurück, und nicht zuletzt wurden einige der Substanzen besser vertragen.

Früh sollte bei diesen Patienten die Möglichkeit eines chirurgischen Eingriffs erwogen werden. So werden nach vorab sorgfältig abgeklärter mesialer Temporallappenepilepsie 70 bis 80 Prozent der Betroffenen mit einem Eingriff anfallsfrei. ■



Dr. med. Heinrich Vogt
Facharzt für Neurologie FMH
Leitender Arzt
Schweizerisches Epilepsie-Zentrum
Bleulerstrasse 60
8008 Zürich

Interessenkonflikte: keine

Literatur:

1. Fisher RS, van Emde Boas W, Blume W, Elger C, Genton P, Lee P et al.: *Epileptic seizures and epilepsy: definitions proposed by the International League Against Epilepsy (ILAE) and the International Bureau for Epilepsy (IBE)*. *Epilepsia* 2005; 46(4): 470-472. Deutsche Übersetzung durch G. Krämer in *Epileptologie* 2005; 22: 84-87.
2. Mattson RH, Cramer JA, Collins JF, Smith DB, Delgado-Escueta AV, Browne TR, et al.: *Comparison of carbamazepine, phenobarbital, phenytoin, and primidone in partial and secondarily generalized tonic-clonic seizures*. *N Engl J Med* 1985; 313 (3): 145-151.
3. Mattson RH, Cramer JA, Collins JF.: *A comparison of valproate with carbamazepine for the treatment of complex partial seizures and secondarily generalized tonic-clonic sei-*

- zures in adults. The Department of Veterans Affairs Epilepsy Cooperative Study No. 264 Group*. *N Engl J Med* 1992; 327 (11): 765-771.
4. Cramer JA, Fisher R, Ben-Menachem E, French J, Mattson RH.: *New antiepileptic drugs: comparison of key clinical trials*. *Epilepsia* 1999; 40 (5): 590-600.
 5. Nadkarni S, LaJoie J, Devinsky O.: *Current treatments of epilepsy*. *Neurology* 2005; 64 (12 Suppl 3): 2-11.
 6. Sirven J.: *Antiepileptic drug therapy for adults: when to initiate and how to choose*. *Mayo Clinic Proceedings* 2002; 77: 1367-1375.
 7. Hauser WA, Anderson VE, Loewenson RB, McRoberts SM.: *Seizure recurrence after a first unprovoked seizure*. *N Engl J Med* 1982; 307 (9): 522-528.
 8. Kwan P, Brodie MJ.: *Early identification of refractory epilepsy*. *N Engl J Med* 2000; 342 (5): 314-319.
 9. Seetharam MN, Pellock JM.: *Risk-benefit assessment of carbamazepine in children*. *Drug Saf* 1991; 6 (2): 148-158.
 10. Dreifuss FE, Santilli N, Langer DH, Sweetney KP, Moline KA, Menander KB.: *Valproic acid hepatic fatalities: a retrospective review*. *Neurology* 1987; 37 (3): 379-385.
 11. Cozza K, Armstrong S, Oesterheld CA.: *Concise Guide to drug interaction principles for medical practice*. American Psychiatric Publishing Inc, 2003.
 12. Rowan AJ, Ramsay RE, Collins JF, Pryor F, Boardman KD, Uthman BM, et al.: *New onset geriatric epilepsy: a randomized study of gabapentin, lamotrigine, and carbamazepine*. *Neurology* 2005; 64 (11): 1868-1873.

interessiert?

Rosenfluh Media AG, Schaffhauserstrasse 13, 8212 Neuhausen am Rheinfluh
 Telefon 052-675 50 50, Fax 052-675 50 51, E-Mail: romed@rosenfluh.ch

