

Medikamentöse Behandlung bei Epilepsie

Eine Diskussion verschiedener Antiepileptika anhand eines Fallbeispiels

Nachfolgend wird der Fall eines Patienten vorgestellt, der aufgrund eines Meningioms einen epileptischen Krampfanfall erleidet. Die erfolgversprechendsten Therapiemöglichkeiten werden umrissen, und der Einsatz der verschiedenen Antiepileptika (AED) – allen voran Phenytoin und Lamotrigin – wird diskutiert.

Norbert Mittermaier

Einleitung

Der geschilderte Fall zeigt einen Patienten mit einem Krampfanfall aufgrund eines Meningioms, der nach dessen Resektion einfache, partielle sensorisch-motorische Anfälle entwickelt. Diese Anfälle persistieren unter einem mässig hohen Phenytoinserumspiegel und verschwinden bei zusätzlicher Gabe von Lamotrigin; allerdings erst in einer Dosierung, die etwas über derjenigen liegt, die noch gut vertragen wird. Alles in allem ein bei dieser Indikation und Therapie durchaus üblicher Verlauf bei einem ansonsten gesunden Patienten.

Grundprinzipien der medikamentösen Epilepsiebehandlung

1. Die Dosis des verabreichten AED ist zu maximieren, bevor ein zusätzliches AED gegeben wird; das heisst, die Dosierung ist so lange zu erhöhen, bis die Anfälle unter Kontrolle sind beziehungsweise bis eine Dosis erreicht ist, bei der die ersten unerwünschten Wirkungen auftreten. Danach ist die Dosierung auf

das Mass zu reduzieren, das gerade noch gut toleriert wird.

2. Ein eventuelles zweites AED ist so lange aufzudosieren, bis es die nötige Wirkung zeigt. Erst dann wird das ursprüngliche AED abgesetzt. Falls das zweite Präparat nicht wirkt, wird dieses wieder abgesetzt. Dieses Vorgehen verhindert, dass unnötige AED verabreicht werden, und stellt gleichzeitig sicher, dass der Patient mindestens ein AED in akzeptabler Dosierung erhält.

Vor- und Nachteile von Phenytoin

Phenytoin wird vom grundversorgenden Arzt gerne gewählt, weil es ein altbekanntes Präparat ist, das auch intravenös gegeben werden kann. Weitere Vorteile sind die Einmalgabe pro Tag sowie der günstige Preis.

Es hat jedoch auch entscheidende Nachteile und kann daher als Ersttherapeutikum (vor allen bei älteren Patienten) nicht mehr empfohlen werden. Phenytoin induziert Leberenzyme, interagiert mit vielen anderen Medikamenten, muss exakt dosiert werden, um nicht akut toxisch zu wirken, und führt bei Langzeiteinnahme in manchen Fällen zu peripherer Neuropathie und zerebellärer Degeneration (erhöhte Sturzgefahr!). Es muss kontrolliert werden, ob Taubheitserscheinungen im Fuss auftreten, die Sprunggelenksreflexe sind daher regelmässig zu überprüfen.

Die Induktion der Leberenzyme führt zu einem gesteigerten Vitamin-D-Metabolismus und so zu erhöhter Osteoporosegefahr. Daher müssen die Vitamin-D-Spiegel ständig überprüft und periodisch Knochendichtemessungen (DXA-Scan) durchgeführt werden. Empfohlen werden tägliche Vitamin-D- und Kalziumgaben, auch wenn die Untersuchungsergebnisse im Normalbereich liegen.

Wenn nicht Phenytoin, was dann?

Grosse wissenschaftliche Studien mit älteren Patienten fehlen. In den wenigen existierenden Vergleichsstudien wurde (aufgrund der bekannten Probleme mit Phenytoin) von Carbamazepin als Standardtherapeutikum ausgegangen. Brody et al. (1999) verglichen Carbamazepin mit Lamotrigin bei 150 Senioren. Bis zum nächsten Anfall dauerte es zwar bei beiden Substanzen

Fallvignette

Ein 64-jähriger Mann erleidet seinen ersten generalisierten Anfall. Mittels MRI wird ein Meningiom mit 2,5 cm Durchmesser im rechten Parietallappen festgestellt, welches chirurgisch entfernt wird. Auf Phenytoin eingestellt, verlässt er die Klinik.

Drei Wochen später klagt der Patient über Benommenheit und Unsicherheit. Er berichtet auch über vorübergehende, wenige Minuten andauernde sensorische Störungen in der linken Hand und im Handgelenk, oft verbunden mit Muskelzuckungen. Nach diesen Episoden sei der ganze Arm für mehrere Stunden sehr schwach.

Die Messung des Phenytoinserumspiegels ergibt 17 mg/l. Der Patient erhält zusätzlich Lamotrigin in steigender Dosierung. Bei 400 mg/d beträgt der Serumspiegel 3,8 mg/l. Bei einer Dosis von 400 mg zweimal täglich hören die Anfälle auf. Allerdings verspürt der Patient etwa 2 Stunden nach jeder Lamotrigineinnahme eine 60 bis 90 Minuten andauernde Benommenheit und Übelkeit.

gleich lang, jedoch waren mehr mit Lamotrigin behandelte Personen anfallsfrei, und diese Substanz wurde auch besser vertragen. Eine andere Vergleichsstudie mit 600 älteren Patienten (Rowan et al., 2005) erbrachte zwar ebenfalls keinen Unterschied in der Wirksamkeit, zeigte aber auch, dass Lamotrigin und Gabapentin besser als Carbamazepin toleriert wurden. Insgesamt lässt sich also vermuten, dass Lamotrigin oder Gabapentin bei Senioren die bessere Wahl darstellen.

Lamotrigin

Die Halbwertszeit von Lamotrigin (ca. 25 h) verringert sich auf etwa 12 Stunden, wenn es zusammen mit Phenytoin gegeben wird. Folglich muss es dann doppelt so hoch dosiert werden (500–800 mg/d), und das Risiko von unerwünschten Wirkungen (vgl. Fallbericht) steigt

Tabelle:

Ergebnisse der SANAD-Doppelstudie (Marson et al., 2007)

SANAD-Studie (1721 Patienten mit fokaler Epilepsie): verglichen wurden Carbamazepin, Gabapentin, Lamotrigin, Oxcarbazepin und Topiram	<ul style="list-style-type: none"> ● primäre Endpunkte waren die Dauer bis zum ersten Rezidiv sowie die Dauer bis zu einer 12-monatigen Anfallsfreiheit ● Lamotrigin erwies sich als effektivstes AED, Carbamazepin führte am schnellsten zu einer 1-jährigen Anfallsfreiheit
Ergänzende SANAD-Studie (716 Patienten mit generalisierter oder unklarer Epilepsie): verglichen wurden Valproat, Lamotrigin und Topiram	<ul style="list-style-type: none"> ● primäre Endpunkte wie oben ● Valproat hat in allen Punkten am besten abgeschnitten

stark an. Die Messung der Serumspiegel von Phenytoin und Lamotrigin war in diesem Fall hilfreich, allerdings ist sie das nicht immer (Näheres bei Jannuzzi et al., 2000). AED-Serumspiegel können helfen, eine drohende Toxizität aufzudecken, eine vermutete Noncompliance nachzuweisen oder Patienten zu identifizieren, die Phenytoin oder Lamotrigin sehr schnell verstoffwechseln und besonders hohe Dosen benötigen. Beim Einsatz von AED der 2. Generation sind, aufgrund des breiten therapeutischen Index, Serumspiegelbestimmungen kaum sinnvoll und vonnöten. Im vorliegenden Fall deuten Zeitpunkt und Dauer der Nebenwirkungen sowie die Symptomatik darauf hin, dass der vom Patienten tolerierte «Schwellenwert» im Serum kurzzeitig überschritten wurde (Lamotrigin erreicht den höchsten Serumspiegel nach 1 bis 2 Stunden und fällt dann relativ rasch ab). Um dies zu vermeiden, bieten sich eine häufigere Medikamentengabe oder der Einsatz von Retardformen an. Lamotrigin wird zwar von älteren Patienten meist gut vertragen, jedoch muss es sehr langsam (oft über Wochen bis Monate) aufdosiert werden, um mögliche (teils schwere) allergische Hautreaktionen zu vermeiden. Besondere Vorsicht ist bei der Kombination mit Valproat geboten, das die Verstoffwechslung von Lamotrigin hemmt. Alles in allem ist Lamotrigin keine gute Wahl, wenn schnell ein zusätzliches AED benötigt wird.

Welche weiteren Antiepileptika sind empfehlenswert?

Eine Studie mit über 60-jährigen Patienten hat gezeigt, dass bei der Monotherapie mit Topiram 50 mg gleich wirksam sind wie 200 mg, jedoch bei der Kombinationsbehandlung die hohe Dosis effektiver ist. Wichtig: Die Nebenwirkungsrate lag in beiden Armen auf gleich niedrigem Niveau (Ramsay et al., 2008). Das heisst nicht, dass Topiram wirksamer ist als andere AED, aber es unterstreicht seine Effektivität bei Niedrigdosierung, welche bei Senioren besonders erwünscht ist. AED werden – wenn nicht eine Substanz deutlich besser wirkt als andere – häufig individuell danach ausgewählt, welche Komorbiditäten mitbehandelt werden können:

- Lamotrigin wirkt antidepressiv (Fakhoury et al., 2008)
- Gabapentin und Pregabalin sind hilfreich bei chronischen Schmerzen
- Topiram ist ein effektives Migräneprophylaktikum und führt gleichzeitig zu Gewichtsabnahme
- Levetiracetam ist einfach in der Handhabung und wird gewöhnlich gut vertragen
- Oxcarbazepin macht Blutserumkontrollen überflüssig und hat stimmungsaufhellende Eigenschaften; Vorsicht vor einer Hyponatriämie.

Es existieren einige wenige Studien, welche die Wirksamkeit verschiedener AED untersuchten und eventuell helfen können, eine geeignete Wahl zu treffen. So wurde beispielsweise Phenobarbital schlechter vertragen als Carbamazepin und Phenytoin (Mattson et al., 1985). Die grössten (jedoch offenen) prospektiven Studien sind die beiden SANAD-Studien (Standard and New Antiepileptic Drugs), deren wichtigste Ergebnisse in der *Tabelle* aufgeführt werden.

Zusammenfassung

Die Behandlung von epileptischen Anfällen ist mit der Vielzahl der verfügbaren Medikamente nicht leichter geworden. Die neuen AED der zweiten Generation werden allgemein gut vertragen, interagieren mit anderen Arzneimitteln nur wenig und besitzen eine annähernd vergleichbare Wirksamkeit. Dies macht es möglicherweise schwerer, das falsche Arzneimittel zu wählen. Das Wissen um die allgemeinen Prinzipien einer antiepileptischen Therapie in Verbindung mit den wenigen klaren Studienergebnissen kann die behandelnden Ärzte bei der Auswahl des passenden Präparats unterstützen. Die individuellen Patienteneigenschaften und Begleiterkrankungen sind dabei immer gebührend zu berücksichtigen.

Der logische nächste Schritt im Fall des oben beschriebenen Patienten wäre, die Lamotrigindosis auf ein verträgliches Mass zu reduzieren. Falls dann die Anfälle wieder auftreten, muss auf ein anderes Präparat ausgewichen werden.

●
Norbert Mittermaier

Cole AJ, Fountain NB: Pharmacologic treatment of epilepsy. CNS Spectr; March 2010; Vol. 15, No. 3; Suppl 5