

Mitteilungen

Jahrgang 1, 3/2001



Vorstand:

W. Grisold
(Präsident)

B. Mamoli
(Präsident past)

W. Poewe
(Präsident elect)

E. Auff
(Kassier)

G. Ladurner
(Kassier-Stellvertreter)

F. Aichner
(Sekretär)

E. Ott
(Sekretär-Stellvertreter)

W. Soukop
(Bundesfachgruppenobmann)

M. Ackerl
(Bundesfachgruppenobmann-
Stellvertreter)

Redaktion:

F. Aichner

H.-P. Haring

LNK Wagner-Jauregg

Abteilung Neurologie

Wagner-Jauregg Weg 15

4021 Linz

Tel.: 0732/6921-2131

Fax: 0732/6921-204

E-mail:

Franz.Aichner@wj.lkh.ooe.gv.at

HansPeter.Haring@wj.lkh.ooe.gv.at

Verlag: Krause &

Pachernegg GmbH,

A-3003 Gablitz,

Mozartgasse 10

Druck: Druckerei Bösmüller

Obere Augartenstraße 32

1020 Wien

Chr. Baumgartner

State of the art:

Aktuelle Aspekte der Epilepsiebehandlung

Mitt Österr Ges Neurol 2001; 1 (3): 3–5

Homepage:

www.kup.at/

MittOesterrGesNeurol

**Online-Datenbank mit
Autoren- und Stichwortsuche**

State of the art: Aktuelle Aspekte der Epilepsiebehandlung

Christoph Baumgartner



Verlauf und Prognose

Die Epilepsie zählt mit einer Prävalenz von 0,8 % zu den häufigsten neurologischen Erkrankungen. Nachdem die Epilepsie ursprünglich als eine chronische Erkrankung mit einer schlechten Prognose angesehen wurde, konnte in rezenten Populationsstudien gezeigt werden, daß es bei ca. zwei Drittel der Patienten zu einer dauerhaften Remission kommt, wobei bei ca. der Hälfte dieser Patienten die anti-epileptische Therapie schließlich auch abgesetzt werden kann. Umgekehrt besteht in ca. 30 % eine chronische Epilepsie (Anfälle für die Dauer von mehr als 5 Jahren). Nur bei 20 % dieser Patienten bestehen längere anfallsfreie Intervalle.

Die Prognose hängt entscheidend (1) von der Ätiologie (symptomatische Epilepsien haben eine deutlich schlechtere Prognose als idiopathische Epilepsien), (2) vom Vorhandensein und der Art einer strukturellen Läsion (Patienten mit kryptogenetischen fokalen Epilepsien haben eine etwas bessere Prognose als Patienten mit symptomatischen fokalen Epilepsien; Patienten mit Hippokampusatrophie oder kortikalen Dysplasien leiden in einem wesentlich höheren Prozentsatz an therapierefraktären Epilepsien als Patienten mit anderen strukturellen Läsionen), (3) von der Anfallsart (sekundär generalisierte tonisch-klonische Anfälle sprechen besser auf die Therapie an als fokale Anfälle) sowie (4) vom Alter zu Beginn der Epilepsie ab (ein früher Beginn, insbesondere im Alter von unter einem Jahr, ist mit einer schlechteren Prognose assoziiert). Andere Faktoren (Status epilepticus vor Therapiebeginn; hohe Anzahl von Anfällen vor Therapiebeginn; fehlendes Ansprechen auf die initiale [Mono-]Therapie) sind als Ausdruck des Schweregrades bzw. Spontanverlaufs der jeweiligen Epilepsieerkrankung anzusehen und sind demgemäß wohl

nicht als eigenständige Prognosefaktoren zu werten. Somit kommt einer möglichst genauen Charakterisierung des Epilepsiesyndroms die entscheidende prognostische Bedeutung zu.

Behandlungsziele

Die wesentlichen Ziele der Epilepsiebehandlung lassen sich wie folgt formulieren: (1) Anfallskontrolle, (2) Vermeidung von Nebenwirkungen der Therapie, (3) Prävention und Behandlung von im Rahmen der Epilepsieerkrankung auftretenden neurologischen und neuropsychologischen Störungen, (4) Prävention oder Behandlung von durch die Epilepsie bedingten psychiatrischen Störungen, (5) Vermeidung von negativen sozialen Folgen der Epilepsieerkrankung, (6) Prävention der erhöhten Mortalität von Epilepsiepatienten. Die optimale Anfallskontrolle ist dabei für das Erreichen der anderen Therapieziele eine entscheidende Voraussetzung. Optimale Anfallskontrolle heißt zunächst immer Anfallsfreiheit. Anfallsfrei zu sein oder nicht, bedeutet für den Patienten einen entscheidenden Unterschied, denn nur bei bestehender Anfallsfreiheit können viele negative psychosoziale Konsequenzen der Epilepsie vermieden werden, weshalb dieses Ziel bereits am Beginn der Behandlung konsequent angestrebt werden sollte. Einer Bagatellisierung von „seltenen, lediglich leichten oder nächtlichen“ Anfällen seitens des Patienten oder des Arztes ist deshalb entschieden entgegenzutreten. Kann innerhalb von 6 Monaten keine Anfallsfreiheit erzielt werden, so ist der Patient an eine Spezialambulanz zu überweisen. Bei ca. 30 % der Patienten entwickelt sich eine chronische Epilepsie mit persistierenden Anfällen. Bei diesen Patienten kann auch mit umfangreichen medikamentösen Therapiever-

suchen nur selten Anfallsfreiheit erzielt werden. Hier ist dann die Möglichkeit anderer Behandlungsmethoden, insbesondere die der Epilepsiechirurgie, zu überprüfen. Bei denjenigen Patienten, für die ein epilepsiechirurgischer Eingriff keine therapeutische Option darstellt, muß das Behandlungsziel der Anfallsfreiheit modifiziert werden. Oft ist hier eine Minimierung der Nebenwirkungen bei noch adäquater Anfallskontrolle (z. B. Kontrolle von generalisierten tonisch-klonischen Anfällen bei persistierenden fokalen Anfällen) ein vernünftigeres Behandlungsziel als eine geringfügig bessere Anfallskontrolle bei fehlender Anfallsfreiheit und deutlichen Nebenwirkungen.

Monotherapie vs. Polytherapie

Generell sollte aus den folgenden Gründen zunächst immer eine Monotherapie mit dem für das jeweilige Epilepsiesyndrom am besten geeigneten Medikament versucht werden:

1. *Effektivität:* Ca. 60–70 % der Patienten mit neu diagnostizierten fokalen Epilepsien können mit einer Monotherapie befriedigend eingestellt werden, wobei eine Remission von einem Jahr erreicht werden kann. Der Prozentsatz der Patienten, die unmittelbar anfallsfrei werden und anfallsfrei bleiben, liegt allerdings deutlich niedriger bei 40–60 %.
2. *Klare Beurteilung von Effektivität und Nebenwirkungen*
3. *Bessere Verträglichkeit*
4. *Verminderung des teratogenen Potentials*
5. *Keine pharmakokinetischen und pharmakodynamischen Interaktionen*
6. *Verbesserung der Compliance*
7. *Geringere Kosten*

Falls mit der initialen Monotherapie trotz Ausdosierung keine befriedigende Anfallskontrolle erzielt werden konnte, sollte auf eine Monotherapie mit einem anderen Antiepileptikum umgestellt werden – „alternative Monotherapie“. Mit einer alternativen Monotherapie kann bei 15–30 % der Patienten eine suffiziente Anfallskontrolle erreicht werden. Die Erfolgsaussichten hängen entscheidend von der Ursache für das Versagen der initialen Monotherapie ab und sind am besten, wenn die initiale Monotherapie auf Grund von idiosynkratischen Nebenwirkungen abgebrochen werden mußte, und weniger gut, wenn dosisabhängige Nebenwirkungen zum Therapieabbruch führten, und am deutlich schlechtesten, wenn die erste Monotherapie auf Grund von mangelnder Anfallskontrolle beendet wurde.

Bei ca. 20–30 % der Patienten kann mit einer Monotherapie keine Anfallsfreiheit erzielt werden.

Bei diesen Patienten sollte eine Kombinationstherapie zur Anwendung gelangen. Bei der Wahl einer Medikamentenkombination sollten folgende Grundsätze berücksichtigt werden („rationale Kombinationstherapie“): (1) unterschiedliche Wirkmechanismen; (2) fehlende oder geringe Interaktionen; (3) großer therapeutischer Index; (4) geringstmögliche Nebenwirkungen bzw. unterschiedliches Neben-

wirkungsprofil. Diese Prinzipien erscheinen zwar theoretisch sinnvoll, sind jedoch nicht durch klinische Studien belegt. Nur bei einem kleinen Teil der Patienten kann durch eine Kombinationstherapie Anfallsfreiheit erzielt werden, bei ca. 20–50 % der Patienten kann eine mehr als 50%ige Anfallsreduktion („Responder“) erreicht werden.

Ursachen für mangelnde Anfallskontrolle

Wenn unter einer Kombinationstherapie keine befriedigende Anfallskontrolle erreicht werden kann, sollte man sich die möglichen Gründe für eine unbefriedigende Anfallskontrolle vergegenwärtigen (der Häufigkeit entsprechend gereiht): (1) Vorliegen einer schwer behandelbaren Epilepsie; (2) Patient hat keine Epilepsie oder leidet neben epileptischen auch an nichtepileptischen, psychogenen Anfällen; (3) falsche Klassifikation des Anfallsleidens; (4) unzureichende Dosierung der Medikamente; (5) Fehler bei der Kombination von mehreren Antiepileptika; (6) mangelnde Compliance.

Mittel der Wahl für fokale und generalisierte Epilepsien

Carbamazepin ist nach wie vor das Mittel der ersten Wahl für die Therapie der fokalen Epilepsien, mögliche Alternativen sind Gabapentin, Lamotrigin, Oxcarbazepin und mit Einschränkungen Topiramat. Valproinsäure ist das Mittel der Wahl für die idiopathischen generalisierten Epilepsien. Für diese Substanz wurde in den letzten Jahren ein vermehrtes Auftreten eines polyzystischen Ovarsyndroms und eines Hyperandrogenismus berichtet, wobei diese Zusammenhänge jedoch keineswegs als gesichert anzusehen sind. Manche Autoren empfehlen deshalb Lamotrigin als alternatives Mittel der ersten Wahl für die Behandlung der idiopathischen generalisierten Epilepsien, insbesondere bei jungen Frauen. Hier ist allerdings kritisch anzumerken, daß der Nachweis einer der Valproinsäure vergleichbaren Wirksamkeit von Lamotrigin bei idiopathischen generalisierten Epilepsien bisher noch aussteht.

Stellenwert der neuen Antiepileptika

Die Zulassung der neuen Antiepileptika hat die medikamentöse Epilepsiebehandlung in den letzten Jahren entscheidend bereichert, wobei in Österreich (in alphabetischer Reihenfolge) Felbamat (Taloxa®), Gabapentin (Neurontin®), Lamotrigin (Lamictal®), Levetiracetam (Keppra®), Oxcarbazepin (Trileptal®), Tiagabin (Gabitril®), Topiramat (Topamax®) und Vigabatrin (Sabril®) zugelassen sind.

In der Add-on-Therapie von schwer behandelbaren fokalen Epilepsien bestehen, entsprechend dem Ergebnis verschiedener Metaanalysen, keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich antiepileptischer Wirksamkeit und Nebenwirkungen zwischen Gabapentin, Lamotrigin, Levetiracetam, Oxcarbazepin, Tiagabin, Topiramat und Vigabatrin. Trendmäßig war allerdings eine höhere Wirksamkeit für Levetiracetam, Topiramat und Vigabatrin als für Gabapentin und Lamotrigin zu erkennen, während Tiagabin dazwischenlag. Die Nebenwirkungsrate war für Vigabatrin

und Topiramat am höchsten. Allerdings müssen die folgenden Einschränkungen angeführt werden:

1. Die klinische Relevanz der sog. Responderraten (Anzahl der Patienten, bei denen eine mehr als 50%ige Anfallsreduktion zu beobachten ist) ist fragwürdig.
2. Es existieren keine direkten Vergleichsstudien der neuen Antiepileptika untereinander, indirekte Vergleiche sind mit beträchtlichen methodischen Problemen behaftet (Vergleichbarkeit der untersuchten Patientenpopulationen etc.).
3. Für Levetiracetam, Topiramat und Vigabatrin zeigte sich ein Plateau-effekt bei zunehmend höherer Dosierung, der für Gabapentin und Lamotrigin nicht gegeben war, was bedeuten könnte, daß für die letztgenannten Medikamente die verabreichten Dosen zu niedrig waren bzw. die optimale Dosierung noch nicht gefunden wurde.
4. Es existieren keine Daten zum gezielten Einsatz bestimmter Medikamente bei bestimmten Epilepsiesyndromen.
5. Die Langzeiteffektivität der neuen Medikamente ist letztlich unklar.

In der Monotherapie zeigte sich für Gabapentin, Lamotrigin, Oxcarbazepin und Topiramat eine den traditionellen Antiepileptika vergleichbare Wirksamkeit bei generell besserer Verträglichkeit. Vigabatrin zeigte in der Monotherapie eine signifikant geringere Wirksamkeit als Carbamazepin. Für Tiagabin ließen sich in den bisherigen Monotherapiestudien weder eine klare Dosis-Wirkungs-Beziehung noch Vorteile gegenüber einer Behandlung mit einem Standardantiepileptikum nachweisen, sodaß derzeit eine Monotherapie ebenfalls nicht zu empfehlen ist. Die neuen Antiepileptika wurden bisher nur in 2 Studien direkt miteinander verglichen: Dabei zeigte sich kein signifikanter Unterschied für Wirksamkeit und Nebenwirkungen von Vigabatrin vs. Gabapentin bzw. von Lamotrigin vs. Gabapentin.

Die Datenlage für die idiopathischen generalisierten Epilepsien ist unzureichend, positive Effekte konnten hier für Lamotrigin, Levetiracetam und Topiramat nachgewiesen werden. Vigabatrin hat sich zu einem Mittel der ersten Wahl beim West-Syndrom entwickelt. Felbamat, Lamotrigin und Topiramat zeigten in kontrollierten Studien einen positiven, wenn auch geringen Effekt beim Lennox-Gastaut-Syndrom.

Das Nebenwirkungsprofil der neuen Antiepileptika ist generell günstiger als das der traditionellen Antiepileptika, wobei allerdings die folgenden, zum Teil gravierenden Nebenwirkungen angeführt werden müssen, die zumeist erst in der Postmarketing-Phase evident wurden: Felbamat – aplastische Anämie, Leberversagen; Oxcarbazepin und Lamotrigin – allergische Reaktionen; Topiramat – Gewichtsverlust, negative kognitive Effekte, psychiatrische

Nebenwirkungen, okuläres Syndrom, Leberschädigungen; Vigabatrin – irreversible Gesichtsfelddefekte.

Epilepsiechirurgie

Falls bei Patienten mit therapieresistenten fokalen Epilepsien die Lokalisation der Anfallsursprungszone gelingt, kann durch einen epilepsiechirurgischen Eingriff in vielen Fällen Anfallsfreiheit erzielt werden. Nach Hochrechnung internationaler Vergleichszahlen leben in Österreich ca. 2500 bis 3000 Patienten, die von einem epilepsiechirurgischen Eingriff profitieren könnten, wobei jährlich 150 neue Patienten hinzukommen. Insbesondere die mesiale Temporallappenepilepsie und die läsionellen Epilepsien (gutartige Tumore, vaskuläre Malformationen, fokale kortikale Dysplasien) stellen Epilepsiesyndrome dar, bei denen einerseits in einem hohen Prozentsatz medikamentöse Therapieresistenz besteht und andererseits ein epilepsiechirurgischer Eingriff eine hohe Erfolgschance (Anfallsfreiheit in 70–80 %) besitzt. Gerade bei diesen Patienten sollte die Epilepsiechirurgie deshalb frühzeitig als mögliche Behandlungsoption erwogen werden, noch bevor es zu den negativen psychosozialen Folgen einer langjährigen Epilepsieerkrankung kommt, die dann auch im Falle einer erfolgreichen chirurgischen Therapie oft irreversibel sind. In einer rezenten randomisierten Studie konnte die Überlegenheit der chirurgischen über die medikamentöse Therapie bei Patienten mit Temporallappenepilepsie eindrucksvoll unter Beweis gestellt werden.

Vagus-Nerv-Stimulation

Die Vagus-Nerv-Stimulation (VNS) ist ein palliatives Verfahren, das bei Patienten mit medikamentös therapieresistenten Anfallsleiden, die für einen epilepsiechirurgischen Eingriff nicht in Frage kommen bzw. bei denen eine Operation keinen Erfolg erbrachte, eine mögliche therapeutische Option darstellt. Die Wirksamkeit läßt sich in etwa mit der Zugabe eines Antiepileptikums vergleichen: Anfallsfreiheit wird nur selten erreicht, bei ca. 40 % der Patienten kommt es zu einer mehr als 50%igen Anfallsreduktion. Nebenwirkungen werden etwa von einem Drittel der Patienten in Form von Heiserkeit, Hustenreiz, Parästhesien, Atemnot, Muskelschmerzen und Kopfschmerzen berichtet; im Vergleich zu den Antiepileptika sind das Fehlen kognitiver Nebenwirkungen und antidepressive Effekte als positiv zu vermerken.

Korrespondenzadresse:

ao. Univ.-Prof. Dr. Christoph Baumgartner

Universitätsklinik für Neurologie

Währinger Gürtel 18–20

A-1090 Wien

E-Mail: christoph.baumgartner@univie.ac.at

Mitteilungen aus der Redaktion

Besuchen Sie unsere zeitschriftenübergreifende Datenbank

☒ [Bilddatenbank](#)

☒ [Artikeldatenbank](#)

☒ [Fallberichte](#)

e-Journal-Abo

Beziehen Sie die elektronischen Ausgaben dieser Zeitschrift hier.

Die Lieferung umfasst 4–5 Ausgaben pro Jahr zzgl. allfälliger Sonderhefte.

Unsere e-Journale stehen als PDF-Datei zur Verfügung und sind auf den meisten der marktüblichen e-Book-Readern, Tablets sowie auf iPad funktionsfähig.

☒ [Bestellung e-Journal-Abo](#)

Haftungsausschluss

Die in unseren Webseiten publizierten Informationen richten sich **ausschließlich an geprüfte und autorisierte medizinische Berufsgruppen** und entbinden nicht von der ärztlichen Sorgfaltspflicht sowie von einer ausführlichen Patientenaufklärung über therapeutische Optionen und deren Wirkungen bzw. Nebenwirkungen. Die entsprechenden Angaben werden von den Autoren mit der größten Sorgfalt recherchiert und zusammengestellt. Die angegebenen Dosierungen sind im Einzelfall anhand der Fachinformationen zu überprüfen. Weder die Autoren, noch die tragenden Gesellschaften noch der Verlag übernehmen irgendwelche Haftungsansprüche.

Bitte beachten Sie auch diese Seiten:

[Impressum](#)

[Disclaimers & Copyright](#)

[Datenschutzerklärung](#)