

Journal für

Neurologie, Neurochirurgie und Psychiatrie

www.kup.at/
JNeurolNeurochirPsychiatr

Zeitschrift für Erkrankungen des Nervensystems

Medikamentöse Therapie der Epilepsie

Gallmetzer P

Journal für Neurologie

Neurochirurgie und Psychiatrie

2009; 10 (3), 16-22

Homepage:

www.kup.at/

JNeurolNeurochirPsychiatr

Online-Datenbank
mit Autoren-
und Stichwortsuche

Indexed in
EMBASE/Excerpta Medica/BIOBASE/SCOPUS

Krause & Pachernegg GmbH • Verlag für Medizin und Wirtschaft • A-3003 Gablitz

P.b.b. 02Z031117M,

Verlagsort: 3003 Gablitz, Linzerstraße 177A/21

Preis: EUR 10,-

76. Jahrestagung

Deutsche Gesellschaft für Neurochirurgie

Joint Meeting mit der Französischen
Gesellschaft für Neurochirurgie



2025
1.-4. Juni
HANNOVER

www.dgnc-kongress.de

Im Spannungsfeld zwischen
Forschung und Patientenversorgung

PROGRAMM JETZT ONLINE EINSEHEN!



64. JAHRESTAGUNG

der Deutschen Gesellschaft für Epileptologie

10.-13. Juni 2026
Würzburg



Medikamentöse Therapie der Epilepsie

P. Gallmetzer

Kurzfassung: Durch neu zugelassene Antiepileptika wurde die medikamentöse Epilepsie-therapie in den vergangenen Jahren entscheidend bereichert. Bei ca. 65 % der Epilepsiepatienten kann durch eine antiepileptische Therapie anhaltende Anfallsfreiheit erreicht werden, bei den übrigen 35 % entwickelt sich eine schwer behandelbare Epilepsie. Die wichtigsten Behandlungsziele sind neben der Anfallskontrolle die gute Verträglichkeit der medikamentösen Therapie, die Vermeidung chronischer Nebenwirkungen, die einfache Handhabung der Medikation für Arzt und Patient, die günstige Beeinflussung assoziierter Begleiterkrankungen sowie die Berücksichtigung der Bedürfnisse spezieller Patientengruppen. Generell sollte somit eine

möglichst individualisierte Therapie erfolgen, die auf die Bedürfnisse des jeweiligen Patienten abgestimmt ist. Bei fehlender Anfallskontrolle sollte eine prächirurgische Epilepsiediagnostik erfolgen, um zu klären, ob der Patient ein Kandidat für einen epilepsiechirurgischen Eingriff ist.

Mit Rufinamid, Stiripentol und Lacosamid sowie demnächst auch mit Eslicarbazepin stehen zur Behandlung schwer behandelbarer Epilepsiesyndrome neue Therapieoptionen zur Verfügung.

Abstract: Pharmacological Treatment of Epilepsy. Newer antiepileptic drugs have changed epilepsy treatment options in the last years. While 65 % of epilepsy patients will have

sustained seizure freedom, 35 % will not respond properly to treatment. Apart from seizure control, the most important goals of epilepsy treatment are good tolerability of the medication, ease of use of medications for both, patients and professionals, no interference with concomitant diseases with respect to special patient groups and needs. Treatment has to be established on an individual basis. In case of treatment-resistant seizures the patient should always be referred to a specialized centre for pre-surgical evaluation.

Rufinamide, stiripentol and lacosamide, and soon eslicarbazepine, are new treatment options for refractory epilepsy. **J Neurol Neurochir Psychiatr 2009; 10 (3): 16–22.**

■ Einleitung

Die medikamentöse Epilepsiebehandlung wurde in den vergangenen Jahren durch neu zugelassene Antiepileptika entscheidend bereichert. Mit einer Prävalenz von 5–9/1000 zählt die Epilepsie zu den häufigsten neurologischen Erkrankungen. Bei ca. 65 % der Epilepsiepatienten kann durch eine antiepileptische Therapie anhaltende Anfallsfreiheit erreicht werden, wobei bei vielen dieser Patienten im Langzeitverlauf die Medikamente auch wieder abgesetzt werden können. Bei den übrigen 35 % entwickelt sich eine schwer behandelbare Epilepsie.

■ Behandlungsziele (Tab. 1)

Das wichtigste Ziel der Epilepsiebehandlung ist sicherlich die Anfallskontrolle. Optimale Anfallskontrolle bedeutet zunächst immer Anfallsfreiheit, denn nur bei bestehender Anfallsfreiheit können negative psychosoziale Konsequenzen der Epilepsie vermieden werden. Anfallsfreiheit muss deshalb von Beginn der Behandlung an konsequent angestrebt werden. Kann innerhalb von 3 Monaten keine Anfallsfreiheit erreicht werden, sollte der Patient an eine Spezialambulanz überwiesen werden.

Eine optimale Epilepsiebehandlung geht jedoch über die bloße Anfallskontrolle hinaus. Verträglichkeit der Therapie, Vermeidung von Nebenwirkungen, Verschreibungsmodalitäten und Praktikabilität der Therapie, Interaktionspotenzial, Begleiterkrankungen und die Bedürfnisse spezieller Patientengruppen müssen in der Wahl des Antiepileptikums berücksichtigt werden.

Aus der 2. Neurologischen Abteilung, Krankenhaus Hietzing mit Neurologischem Zentrum Rosenhügel, Wien

Korrespondenzadresse: OA Dr. med. Paolo Gallmetzer, 2. Neurologische Abteilung, Krankenhaus Hietzing mit Neurologischem Zentrum Rosenhügel, A-1130 Wien, Riedelgasse 5; E-Mail: paolo.gallmetzer@wienkav.at

Tabelle 1: Behandlungsziele bei Epilepsie

- Anfallsfreiheit bzw. Anfallskontrolle
- Gute Verträglichkeit (keine oder geringe Nebenwirkungen) der medikamentösen Therapie
- Vermeidung von chronischen Nebenwirkungen
- Einfache Handhabung für Patient und Arzt (Pharmakokinetik, Pharmakodynamik)
- Komorbidität: günstige Beeinflussung häufig assoziierter Begleiterkrankungen (psychiatrische Erkrankungen, neuropsychologische Störungen, Schlafstörungen etc.)
- Berücksichtigung der Bedürfnisse spezieller Patientengruppen (Kinder, Frauen im gebärfähigen Alter, ältere Patienten, retardierte Patienten)
- Verbesserung der Lebensqualität
- Vermeidung von negativen sozialen Folgen der Epilepsie

Verträglichkeit der medikamentösen Therapie

Oberstes Ziel der Epilepsiebehandlung ist Anfallsfreiheit bei optimaler Verträglichkeit (Fehlen von Nebenwirkungen). Nebenwirkungen können zu Patientenunzufriedenheit und einer schlechten Compliance führen, was wiederum zu einer Verschlechterung der Anfallskontrolle führen kann. Bei Patienten mit chronischen, schwer behandelbaren Epilepsien kann oft trotz vielfacher medikamentöser Therapieversuche nur selten Anfallsfreiheit erreicht werden. Bei diesen Patienten wird die Lebensqualität nicht durch die Anfallsfrequenz, sondern durch das Ausmaß der Nebenwirkungen determiniert. Eine Anpassung der medikamentösen Therapie (z. B. Dosisreduktion oder Medikamentenwechsel) ermöglicht oft eine Beseitigung oder Minimierung der Nebenwirkungen ohne wesentliche Verschlechterung der Anfallskontrolle [1]. Nebenwirkungen können dosisunabhängig und bereits bei niedrigen Dosierungen und im so genannten „Referenzbereich“ liegender Serumspiegelkonzentrationen auftreten.

Vermeidung chronischer Nebenwirkungen

Chronische Nebenwirkungen durch eine Antiepileptikatherapie sollten grundsätzlich vermieden werden. Beim Diabetiker

kann eine Langzeittherapie mit Phenytoin eine Polyneuropathie ungünstig beeinflussen. Verschiedene Antiepileptika wie Carbamazepin, Oxcarbazepin und Phenytoin können Herzrhythmusstörungen verschlechtern oder verursachen. Enzyminduzierende Antiepileptika (Phenytoin und andere) können über einen Folsäuremangel zu einer makrozytären Anämie führen oder eine vorbestehende Anämie anderer Ursache verstärken. Im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung leiden Patienten mit Epilepsie signifikant häufiger an Osteoporose. Hierfür werden Störungen des Vitamin-D-Stoffwechsels (gesteigerter Abbau von Vitamin D in der Leber durch eine antiepileptikavermittelte Enzyminduktion) verantwortlich gemacht. Antiepileptikainduzierte Gewichtsveränderungen können oft ein gravierendes Behandlungsproblem darstellen (Gewichtszunahme unter Valproinsäure, Gabapentin und Pregabalin; Gewichtsabnahme unter Topiramat, Zonisamid und Felbamet).

Praktikabilität der Therapie

Mehrmals tägliche Medikamentengabe, komplizierte Dosierungsschemen und Verschreibungen sollten unbedingt vermieden werden und es ist auf ein einfaches Dosierungsschema zu achten. Eine 2x tägliche Medikamentengabe ist in den meisten Fällen ausreichend. Antiepileptika mit einer langen Halbwertszeit können vereinzelt auch einmal täglich verabreicht werden (Lamotrigin, Zonisamid).

Interaktionspotenzial

Antiepileptika mit fehlendem oder geringem Interaktionspotenzial sind gegenüber enzyminduzierenden Antiepileptika (Carbamazepin, Phenytoin, Phenobarbital und Primidon), die den Abbau von oralen Antikoagulantien, Kortikosteroiden, Antihypertensiva, Antiarrhythmika und Lipidsenkern in der Leber signifikant beschleunigen können, zu bevorzugen. Bei Lebererkrankungen sollten Antiepileptika mit fehlender hepatischer Metabolisierung verwendet werden. Bei vorwiegend renal eliminierten Antiepileptika (Gabapentin, Levetiracetam und Pregabalin) müssen Dosisanpassungen bei Einschränkungen der Nierenfunktion beachtet werden.

Begleiterkrankungen

Häufige psychiatrische Begleiterkrankungen (insbesondere Depressionen, Angststörungen und Psychosen, die durch Antiepileptika positiv, aber auch negativ beeinflusst werden können), neuropsychologische Störungen (allfällige kognitive Nebenwirkungen von Antiepileptika) und Schlafstörungen sind in der Therapieführung zu beachten.

Spezielle Patientengruppen

Hier sind die speziellen Bedürfnisse von Kindern, Frauen im gebärfähigen Alter (z. B. Interaktionen mit oralen Kontrazeptiva, teratogenes Potenzial von Antiepileptika), älteren Patienten (häufige Begleiterkrankungen, bestehende Polypharmakotherapie, Arzneimittelinteraktionen, erhöhte Empfindlichkeit gegenüber Medikamentennebenwirkungen aufgrund einer veränderten Pharmakodynamik) und retardierten Patienten (z. B. paradoxe Nebenwirkungen, eingeschränkte Mög-

Tabelle 2: Antiepileptika ohne Beeinflussung der Wirksamkeit oraler Kontrazeptiva

- Gabapentin
- Lamotrigin
- Levetiracetam
- Pregabalin
- Tiagabin
- Topiramat (bis 200 mg/d)
- Valproinsäure
- Vigabatrin
- Zonisamid
- Lacosamid

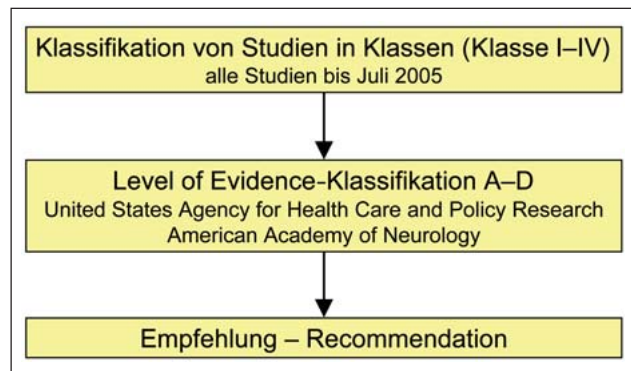


Abbildung 1: Kritische Evaluation von initialen Monotherapiestudien und daraus abgeleitete Therapieempfehlungen der International League against Epilepsy. Erstellt nach Daten aus [2].

lichkeit der Patienten, allfällige Nebenwirkungen zu kommunizieren) zu berücksichtigen. In Tabelle 2 sind die Antiepileptika zusammengefasst, welche die Wirksamkeit von oralen Kontrazeptiva nicht beeinflussen.

Zusammenfassend sollte die optimale antiepileptische Therapie auf die speziellen Bedürfnisse des jeweiligen Patienten Rücksicht nehmen (individuelle Therapie).

■ Medikamentöse Behandlungsstrategien (Abb. 1)

Initiale Monotherapie

Bei jedem Patienten sollte aus mehreren Gründen (Effektivität, klare Beurteilung von Effektivität und Nebenwirkungen, bessere Verträglichkeit, Verminderung des teratogenen Potenzials, keine pharmakokinetischen und/oder pharmakodynamischen Interaktionen, bessere Compliance, geringere Kosten) zunächst immer eine Monotherapie mit dem für das jeweilige Epilepsiesyndrom am besten geeigneten Medikament durchgeführt werden, also eine initiale Monotherapie. Die Vorteile einer initialen Monotherapie sind in Tabelle 3 zusammengefasst.

Das Therapieziel – Anfallsfreiheit ohne Nebenwirkungen – kann bei den meisten Patienten bereits mit einer relativ niedrigen Dosis erreicht werden, weshalb die grundsätzliche Strategie „start slow, go low“ gilt [3, 4]. Zirka 40–50 % der Patienten werden und bleiben unter einer initialen Monotherapie anfallsfrei, wobei der Erfolg oder Misserfolg der initialen

Tabelle 3: Vorteile einer Monotherapie

- Effektivität bei einem hohen Anteil der Patienten
- Klare Beurteilung der Effektivität
- Klare Beurteilung von Nebenwirkungen
- Bessere Verträglichkeit
- Verminderung des teratogenen Potenzials
- Keine pharmakokinetischen Interaktionen
- Keine pharmakodynamischen Interaktionen
- Bessere Compliance
- Geringere Kosten

Monotherapie für die weitere Prognose von entscheidender Bedeutung ist und letztlich den zu erwartenden Verlauf der Epilepsie widerspiegelt [5].

Zu rasche Dosissteigerungen (erhöhte Inzidenz von Nebenwirkungen mit Verschlechterung der Compliance), ungeeignete Wahl des Dosierungsintervalls (komplizierte Dosierungsprotokolle, mehrmals tägliche Gabe), mangelnde Ausdosierung oder Dosierung nach Serumspiegeln können ein scheinbares Versagen der initialen Monotherapie vortäuschen [6].

Alternative Monotherapie

Falls mit der initialen Monotherapie keine befriedigende Anfallskontrolle erreicht werden kann oder nicht-tolerierbare Nebenwirkungen auftreten, sollte überlappend auf eine Monotherapie mit einem anderen Antiepileptikum umgestellt werden – alternative Monotherapie. Mit einer alternativen Monotherapie kann bei etwa 15 % der Patienten eine befriedigende Anfallskontrolle erreicht werden. Die Erfolgsaussichten hängen dabei entscheidend von der Ursache für das Versagen der initialen Monotherapie ab und sind am besten, wenn die initiale Monotherapie aufgrund idiosynkratischer Nebenwirkungen abgebrochen werden musste, weniger gut wenn dosisabhängige Nebenwirkungen zum Therapieabbruch geführt haben und am schlechtesten, wenn die Umstellung aufgrund mangelnder Effektivität erfolgte [5].

Kombinationstherapie

Eine Kombinationstherapie mit 2 Antiepileptika sollte dann zur Anwendung gelangen, wenn weder mit einer initialen noch mit einer alternativen Monotherapie Anfallsfreiheit erreicht werden konnte (ca. 40 % der Patienten). Nur bei einem kleinen Teil der Patienten (< 5 %) kann durch eine Kombinationstherapie Anfallsfreiheit erzielt werden, wobei bei 20–50 % der Patienten dennoch eine signifikante (> 50%) Anfallsreduktion erreicht werden kann (so genannte „Responder“). Da eine 50%ige Anfallsreduktion jedoch im Allgemeinen nicht zu einer Verbesserung der Lebensqualität führt, ist die klinische Relevanz dieses Parameters umstritten.

Im Sinne einer so genannten „rationalen Kombinationstherapie“ sollten bei der Wahl der Medikamentenkombination folgende Grundsätze berücksichtigt werden:

- Unterschiedlicher Wirkmechanismus
- Fehlende oder nur geringe Interaktionen
- Großer therapeutischer Index

- Geringstmögliche Nebenwirkungen bzw. unterschiedliches Nebenwirkungsprofil.

Diese Prinzipien erscheinen zwar theoretisch sinnvoll, sind jedoch nicht durch klinische Studien belegt. Ein supra-additiver Effekt konnte in klinischen Studien bisher lediglich für die Kombination von Valproinsäure und Lamotrigin nachgewiesen werden.

Letztlich gelingt bei ca. einem Drittel der Patienten keine befriedigende medikamentöse Anfallskontrolle (schwer behandelbare Epilepsie). In diesem Fall bestehen für das weitere Vorgehen folgende Möglichkeiten:

- Im Falle einer fokalen Epilepsie sollte der Patient einer prä-chirurgischen Epilepsiediagnostik unterzogen werden, da er möglicherweise ein Kandidat für einen epilepsiechirurgischen Eingriff ist.
- Umstellung von der Kombinationstherapie auf eine Monotherapie: Eine erfolglose Kombinationstherapie kann bei > 80 % der Patienten bei gleicher Anfallskontrolle auf eine Monotherapie umgestellt werden und dadurch eine Verringerung der Nebenwirkungen erzielt werden.
- Umstellung auf eine andere Kombinationstherapie.

■ Behandlungsrichtlinien

Die Wahl des Antiepileptikums für die initiale Monotherapie ist von der Art des Epilepsiesyndroms abhängig. Die meisten Daten liegen für die initiale Monotherapie von fokalen Epilepsien vor, wobei selbst hier von unterschiedlichen Fachgremien („Scottish Intercollegiate Guidelines Network“ (SIGN, Schottland, 2003); „American Epilepsy Society“ (AES) & „American Academy of Neurology“ (2004); „National Institute for Clinical Excellence“ (NICE, UK, 2004); „Deutsche Gesellschaft für Neurologie“ (2008); „International League against Epilepsy“ (2006)) durchaus unterschiedliche Empfehlungen abgegeben werden (Tab. 4).

Effektivität und Wirksamkeit

Bis auf wenige Ausnahmen konnte in den Zulassungsstudien kein signifikanter Unterschied in der antiepileptischen Wirksamkeit zwischen den neuen Antiepileptika und der jeweiligen Referenzsubstanz (zumeist Carbamazepin) gefunden werden, allerdings zeichneten sich die neuen Antiepileptika in den meisten Fällen durch eine geringere Nebenwirkungsrate und Verträglichkeit als die Referenzsubstanz aus. Die Studien-Abbruchrate aufgrund von mangelnder Wirksamkeit und aufgrund von nicht-tolerierbaren Nebenwirkungen war also für die neuen Antiepileptika geringer, was einer höheren Effektivität entsprach (Effektivität = Wirksamkeit minus Verträglichkeit).

Die Internationale Liga gegen Epilepsie (ILAE, Sub-Commission on Guidelines on Therapeutic Strategies) unterzog kürzlich alle randomisierten klinischen Studien einer kritischen Evaluation und formulierte auf dieser Basis Evidenzklassen (Abb. 1) und Therapieempfehlungen (Tab. 5). Dabei erfüllten allerdings nur wenige Studien alle geforderten Qualitätskriterien und konnten demgemäß auch als Klasse-I-Studien klassifiziert werden (doppelblinde, randomisierte

Tabelle 4: Initiale Monotherapie fokaler Epilepsien bei Erwachsenen – Leitlinien unterschiedlicher Fachgremien

	SIGN (2003)	AAN/AES (2004)	NICE (2004)	ILAE (2006)	DGN (2008)
Carbamazepin	1. Wahl	1. Wahl	1. Wahl	A	1. Wahl
Ethosuximid				-	
Felbamat				-	
Gabapentin		1. Wahl		C	1. Wahl
Lamotrigin	1. Wahl	1. Wahl	2. Wahl	C	1. Wahl*
Levetiracetam				A	1. Wahl*
Oxcarbazepin	1. Wahl	1. Wahl	2. Wahl	C	1. Wahl
Phenobarbital		1. Wahl		C	
Phenytoin		1. Wahl		A	
Pregabalin				-	
Primidon				D	
Tiagabin				-	
Topiramat		1. Wahl	2. Wahl	C	1. Wahl
Valproinsäure	1. Wahl	1. Wahl	1. Wahl	B	1. Wahl
Vigabatrin				C	
Zonegran				-	

SIGN: Scottish Intercollegiate Guidelines Network; AAN/AES: American Academy of Neurology & American Epilepsy Society; NICE: National Institute for Clinical Excellence (UK); ILAE: International League against Epilepsy (die Substanzen wurden entsprechend Evidenzklassen klassifiziert); DGN: Deutsche Gesellschaft für Neurologie.

* aufgrund pharmakologischer Eigenschaften zu bevorzugen

kontrollierte Studie [RCT]; Behandlungsphase von mindestens 48 Wochen; Information über die Patienten, die mehr als 24 Wochen anfallsfrei waren (= Wirksamkeit) und/oder über die Patienten, die mehr als 48 Wochen in der Studie verblieben (= Effektivität); Nachweis eines signifikanten Unterschieds oder 80%ige Power; eine mindestens 20%ige Differenz in der Wirksamkeit/Effektivität gegenüber einer adäquaten Vergleichssubstanz zu erkennen; geeignete statistische Analyse) [2]. Zwei Aspekte sind dabei besonders hervorzuheben:

1. Für die initiale Monotherapie von fokalen Epilepsien bei Erwachsenen und alten Patienten existieren bisher nur 4 Klasse-I-Studien: Ein signifikanter Unterschied in der Wirksamkeit konnte nur in einer Studie nachgewiesen werden, wobei Carbamazepin wirksamer, aber schlechter verträglich war als Vigabatrin [7]. Die Forderung nach einer ausreichenden Power konnte nur in 3 Studien erfüllt werden: In der „Veterans’ Administration Study“ zeigte sich eine vergleichbare Wirksamkeit von Carbamazepin, Phenytoin, Phenobarbital und Primidon bei besserer Verträglichkeit von Carbamazepin und Phenytoin [8]. Bei Patienten mit neu aufgetretener Altersepilepsie war die Wirksamkeit von Carbamazepin, Gabapentin und Lamotrigin vergleichbar, Gabapentin und Lamotrigin waren jedoch besser verträglich als das nicht-retardierte Carbamazepin [9]. Schließlich zeigte sich in einer rezenten Studie eine vergleichbare Wirksamkeit bei (gering) besserer Verträglichkeit von Levetiracetam im Vergleich zu retardiertem Carbamazepin [4]. Die Tatsache, dass in den anderen Studien kein signifikanter Unterschied in der Wirksamkeit zwischen Prüf- und Vergleichssubstanz gefunden werden konnte, erlaubt aufgrund der mangelnden Power dieser Studien hingegen nicht den Schluss, dass die Prüfsubstanz

Tabelle 5: Richtlinien der ILAE für die initiale Monotherapie unterschiedlicher Epilepsiesyndrome. Evidenz für Wirksamkeit und Effektivität. Mod. nach [2].

Erwachsene mit fokale-eingeleiteten Anfällen	Level A Level B Level C	CBZ, PHT, LVT VPA GBP, LTG, OXC, PB, TPM, VGB
Kinder mit fokale-eingeleiteten Anfällen	Level A Level B Level C	OXC keines CBZ, PB, PHT, TPM, VPA
Ältere Patienten mit fokale-eingeleiteten Anfällen	Level A Level B Level C	GBP, LTG keines CBZ
Erwachsene mit generalisierten tonisch-klonischen Anfällen	Level A Level B Level C	keines keines CBZ, LTG, OXC, PB, PHT, TPM, VPA
Kinder mit generalisierten tonisch-klonischen Anfällen	Level A Level B Level C	keines keines CBZ, PB, PHT, TPM, VPA
Kinder mit Absencen	Level A Level B Level C	keines keines ESM, LTG, VPA
Benigne fokale Epilepsie mit zentrot temporalen Spitzen („Rolando-Epilepsie“)	Level A Level B Level C	keines keines CBZ, VPA
Juvenile myoklonische Epilepsie	Level A Level B Level C	keines keines keines

CBZ: Carbamazepin; ESM: Ethosuximid; GBP: Gabapentin; LTG: Lamotrigin; OXC: Oxcarbazepin; PB: Phenobarbital; PHT: Phenytoin; TPM: Topiramat; VPA: Valproinsäure

gleich wirksam war wie die Vergleichssubstanz. Gemäß den Kriterien der ILAE können für die initiale Monotherapie der fokalen Epilepsien bei Erwachsenen mit dem höchsten Grad an Evidenz – Level A – Carbamazepin, Phenytoin und Levetiracetam (die Studie mit Levetiracetam wurde erst nach der Publikation der ILAE veröffentlicht, erfüllt aber die Kriterien einer Klasse-I-Studie) empfohlen werden, für die initiale Monotherapie der Alters-epilepsie Gabapentin und Lamotrigin (Tab. 5). Hier sei ergänzend erwähnt, dass Phenytoin aufgrund seiner Pharmakokinetik und seiner chronischen Nebenwirkungen wohl kaum als initiale Monotherapie verwendet werden sollte.

2. Die Referenzsubstanz sollte fair eingesetzt werden. So wurde Carbamazepin in den meisten Studien in der nicht-retardierten Form verwendet bzw. zu schnell und zu hoch aufdosiert, was die hohen Abbruchraten unter Carbamazepin erklären könnte [9–11]. In mehreren rezenten Studien, in denen Carbamazepin in retardierter Form verwendet wurde und niedrigere Zieldosen zur Anwendung gelangten, zeigte sich hingegen eine wesentlich bessere Verträglichkeit und dadurch höhere Retentionsraten (= höhere Effektivität) unter retardiertem Carbamazepin [2, 12].

Zudem wurden im Jahr 2007 die Ergebnisse einer offenen, randomisierten, kontrollierten Studie aus Großbritannien publiziert, in der die Wirksamkeit und Verträglichkeit von Carbamazepin, Gabapentin, Lamotrigin, Oxcarbazepin und Topiramat in der Behandlung fokaler Epilepsien untersucht wurde. Ziel der Studie war es, das Vorgehen in der klinischen Praxis möglichst realistisch nachzuvollziehen. Für die eine

Tabelle 6: Standard-Antiepileptika: Indikationen, Vor- und Nachteile

Substanz	Indikationen	Vorteile	Nachteile/Nebenwirkungen
Carbamazepin	Mittel der 1. Wahl bei fokalen Epilepsien.	Hohe Wirksamkeit bei fokalen und generalisierten tonisch-klonischen Anfällen; breite Erfahrungsgrundlage; gute Verträglichkeit.	Begrenztes Wirkspektrum (beschränkt auf fokale Epilepsien und primär generalisierte tonisch-klonische Anfälle); kann Absencen, myoklonische und atonische Anfälle auslösen; allergische Hautreaktionen; Blutbildveränderungen; Hyponatriämien; kardiale Reizleitungsstörungen; Interaktionen mit anderen Antiepileptika und anderen Medikamenten.
Ethosuximid	Absencen, insbesondere Absencen im Rahmen einer Absence-Epilepsie des Schulalters.	Hocheffektives Antiepileptikum zur Behandlung von Absencen; gravierende Nebenwirkungen selten; günstige Pharmakokinetik; keine wesentlichen Interaktionen.	Begrenztes Wirkspektrum (beschränkt auf Absencen; insbesondere keine Wirksamkeit gegen generalisierte tonisch-klonische Anfälle oder Myoklonien); dosisabhängige gastrointestinale, psychiatrische und extrapyramidal motorische Nebenwirkungen.
Phenobarbital	Reservemittel bei fokalen und generalisierten Epilepsien.	Mittel der ersten Wahl bei Neugeborenenkrämpfen; breites Wirkspektrum; allergische Reaktionen selten; Blutbildveränderungen sehr selten.	Kann Absencen im hohen Dosisbereich verstärken; zentralnervöse Nebenwirkungen (Sedierung, negative kognitive Effekte; Kinder: Verhaltensauffälligkeiten; ältere Patienten: Verwirrheitszustände); Libidoverlust; Potenzstörungen; Bindegewebserkrankungen (Dupuytren-Kontraktur, algodystrophische Schulter-Arm-Syndrome); hohes Interaktionspotenzial.
Phenytoin	Mittel der 2. Wahl bei fokalen Epilepsien; Status epilepticus.	Hohe Wirksamkeit; gute Verträglichkeit zu Therapiebeginn; rasche Aufdosierung möglich; parenterale Darreichungsform (Status-Behandlung).	Begrenztes Wirkspektrum (beschränkt auf fokale Epilepsien und primär generalisierte tonisch-klonische Anfälle); kann Absencen verstärken; allergische Hautreaktionen; chronische Nebenwirkungen (Gingivahyperplasie, kosmetische Effekte); selten lokale Unverträglichkeit bei parenteraler Applikation; sättigbare Bio-transformation => Akkumulation möglich; hohes Interaktionspotenzial.
Primidon	Reservemittel bei fokalen und generalisierten Epilepsien.	Breites Wirkspektrum; allergische Reaktionen selten; Blutbildveränderungen sehr selten.	Wirksamkeit bei fokalen Epilepsien geringer als die von Carbamazepin; kann Absencen im hohen Dosisbereich verstärken; schlechte Verträglichkeit zu Therapiebeginn; zentralnervöse Nebenwirkungen (Sedierung, negative kognitive Effekte; Kinder: Verhaltensauffälligkeiten; ältere Patienten: Verwirrheitszustände); Libidoverlust; Potenzstörungen; Bindegewebserkrankungen (Dupuytren-Kontraktur, algodystrophische Schulter-Arm-Syndrome); hohes Interaktionspotenzial.
Valproinsäure	Mittel der 1. Wahl bei idiopathischen generalisierten Epilepsien; alternatives Mittel der 1. Wahl bei fokalen Epilepsien; Status epilepticus.	Breites Wirkspektrum gegen alle Anfallstypen; keine Verschlechterung von bestimmten Anfallstypen; gute Verträglichkeit; allergische Reaktionen selten; parenterale Darreichungsform (Status-Behandlung).	Gewichtszunahme; polyzystisches Ovar-syndrom; teratogenes Potenzial => limitierter Einsatz bei Frauen im gebärfähigen Alter; Haarausfall; Tremor (dosisabhängig); Enzephalopathien; Auswirkungen auf Blutgerinnungssystem; sehr selten: akutes Leberversagen.

primäre Zielvariable – Zeit bis zum Behandlungsabbruch (= Effektivität) – war Lamotrigin signifikant besser als Carbamazepin, Gabapentin und Topiramat, im Vergleich zu Oxcarbazepin ergab sich ein nicht-signifikanter Vorteil. Bei der anderen primären Zielvariable – Zeit bis zu einer 12-monatigen Remission – war Carbamazepin signifikant wirksamer als Gabapentin und zeigte einen nicht-signifikanten Vorteil gegenüber Lamotrigin, Topiramat und Oxcarbazepin. Bei gleicher Effektivität war Topiramat wirksamer als Gabapentin, Gabapentin jedoch besser verträglich als Topiramat. Als Einschränkungen dieser Studie müssen das offene Studien-Design, die zumindest teilweise Verwendung von

Carbamazepin in nicht-retardierter Form und der fehlende Vergleich mit Levetiracetam genannt werden.

Zusammenfassend muss kritisch festgestellt werden, dass die oben angeführten Richtlinien in Wahrheit die aktuellen Studiendaten zwar hervorragend zusammenfassen, aber keineswegs als Richtlinien für die tägliche klinische Praxis angesehen werden können. Derartige praktische Richtlinien werden derzeit im Rahmen der „Commission on Therapeutic Strategies der International League against Epilepsy“ erarbeitet. In der Zwischenzeit sollte die Therapieentscheidung gemäß der individuellen Situation des einzelnen Patienten erfolgen.

Tabelle 7: Neue Antiepileptika: Indikationen, Vor- und Nachteile

Substanz	Indikationen	Vorteile	Nachteile/Nebenwirkungen
Gabapentin	Mono- und Kombinationstherapie bei fokalen Epilepsien.	Gute Verträglichkeit; keine allergischen Reaktionen; praktisch keine Interaktionen; rasche Aufdosierung möglich.	Begrenztes Wirkspektrum (beschränkt auf fokale Epilepsien); kann Absencen und Myoklonien verstärken; Müdigkeit; Schwindel; Gewichtszunahme; teilweise ungünstige Pharmakokinetik (3x tägliche Dosierung, limitierte Resorption im höheren Dosisbereich).
Lacosamid	Kombinationstherapie bei fokalen Epilepsien.	Hohe Wirksamkeit; gute Verträglichkeit, keine chronischen Nebenwirkungen; geringes Interaktionspotenzial, hohe Bioverfügbarkeit.	Schwindel, gastrointestinale Beschwerden, Müdigkeit, Koordinationsstörungen.
Lamotrigin	Mono- und Kombinationstherapie bei fokalen Epilepsien, idiopathischen generalisierten Epilepsien, Lennox-Gastaut-Syndrom.	Breites Wirkspektrum; gute Verträglichkeit; positive psychotrope Effekte; keine Gewichtszunahme oder endokrinen Nebenwirkungen; keine chronischen Nebenwirkungen.	Kann Myoklonien verstärken; Wirkungsabschwächung durch orale Kontrazeptiva und in der Schwangerschaft; allergische Hautreaktionen (höhere Inzidenz bei Kindern); Schlafstörungen; Interaktionen mit anderen Antiepileptika (insbesondere mit Valproinsäure).
Levetiracetam	Mono- und Kombinationstherapie bei fokalen Epilepsien, idiopathischen generalisierten Epilepsien.	Hohe Wirksamkeit; breites Wirkspektrum (fokale und generalisierte Anfälle); gute Verträglichkeit, keine allergischen Reaktionen; keine chronischen Nebenwirkungen; praktisch keine Interaktionen.	Müdigkeit, Schwindel, Aggressivität.
Oxcarbazepin	Mono- und Kombinationstherapie bei fokalen Epilepsien und bei generalisierten tonisch-klonischen Anfällen.	Hohe Wirksamkeit; ähnliches Nebenwirkungsprofil wie Carbamazepin bei besserer Verträglichkeit und einfacherer Pharmakokinetik; keine Interaktionen mit anderen Antiepileptika.	Begrenztes Wirkspektrum (beschränkt auf fokale Epilepsien und primär generalisierte tonisch-klonische Anfälle); Arzneimittel-exantheme; Hyponatriämien (im Alter zunehmend); Interaktionen mit oralen Kontrazeptiva.
Pregabalin	Kombinationstherapie bei fokalen Epilepsien.	Hohe Wirksamkeit; gute Verträglichkeit; keine allergischen Reaktionen; günstige Pharmakokinetik (keine Interaktionen, keine hepatische Metabolisierung; rasche Aufdosierung möglich); günstige Beeinflussung von Begleiterkrankungen (Angststörungen, Schlafstörungen).	Begrenztes Wirkspektrum (beschränkt auf fokale Epilepsien); kann Myoklonien induzieren; Müdigkeit; Schwindel; Ataxien; Gewichtszunahme; periphere Ödeme.
Tiagabin	Kombinationstherapie bei fokalen Epilepsien.	Gute Verträglichkeit; keine allergischen Reaktionen; keine chronischen Nebenwirkungen.	Begrenztes Wirkspektrum (beschränkt auf fokale Epilepsien); kann Absencen verstärken (bis zum Absencenstatus); gastrointestinale Nebenwirkungen; Interaktionen mit anderen Antiepileptika; kurze Halbwertszeit.
Topiramat	Mono- und Kombinationstherapie bei fokalen Epilepsien, Lennox-Gastaut-Syndrom, idiopathischen generalisierten Epilepsien.	Hohe Wirksamkeit; breites Wirkspektrum gegen alle Anfallstypen; keine Verschlechterung von bestimmten Anfallstypen; keine allergischen Reaktionen; bessere Verträglichkeit in Monotherapie.	Kognitive Nebenwirkungen; Gewichtsabnahme; psychiatrische Nebenwirkungen; Nierensteine; Parästhesien; Interaktionen mit anderen Antiepileptika; Interaktionen mit oralen Kontrazeptiva (bei Dosis > 200 mg).
Vigabatrin	Kombinationstherapie bei fokalen Epilepsien, West-Syndrom.	Hohe Wirksamkeit; Mittel der ersten Wahl beim West-Syndrom; gute Verträglichkeit; keine allergischen Reaktionen; keine Interaktionen mit anderen Antiepileptika (Ausnahme: Phenytoin); rasche Aufdosierung möglich.	Begrenztes Wirkspektrum (beschränkt auf fokale Epilepsien und infantile Spasmen); kann Absencen und Myoklonien induzieren; (irreversible) Gesichtsfelddefekte bei 30–40 % der Patienten; psychiatrische Nebenwirkungen; Gewichtszunahme.
Zonegran	Kombinationstherapie von fokalen Epilepsien.	Hohe Wirksamkeit in der Kombinationstherapie fokaler Epilepsien; breites Wirkspektrum; mögliche andere Indikationen: Lennox-Gastaut-Syndrom, generalisierte Epilepsien, progressive Myoklonusepilepsien; lange Halbwertszeit.	Müdigkeit; kognitive und psychiatrische Nebenwirkungen; Gewichtsabnahme; Nierensteine; Oligohidrose und Hyperthermie (selten); teratogenes Potenzial; Vorsicht bei Patienten mit eingeschränkter Leber- oder Nierenfunktion, Interaktionen mit anderen Antiepileptika.

Die Vor- und Nachteile der einzelnen Antiepileptika sind in den Tabellen 6 und 7 zusammengefasst.

Neue Entwicklungen

Mehr als 20 Substanzen befinden sich derzeit in verschiedenen Entwicklungsstadien. Dazu zählen Neuentwicklungen ohne strukturelle Ähnlichkeiten zu bereits zugelassenen Anti-

epileptika (u. a. Rufinamid, Lacosamid, Stripentol, Carisbamat, Talampanel), sowie Weiterentwicklungen bestehender Antiepileptika (z. B. Valroce mid, Eslicarbazepin-Acetat, Brivaracetam) [4, 13].

Rufinamid (Inovelon®) wurde Anfang 2007 zur Zusatztherapie des Lennox-Gastaut-Syndroms in Europa zugelassen.

Rufinamid ist ein Triazolderivat mit Wirkmechanismus über spannungsabhängige Natriumkanäle. In einer rezenten Studie zeigte sich bei Patienten mit Lennox-Gastaut-Syndrom eine signifikante Reduktion der Anfallsfrequenz von 32,7 % (Placebo 11,7 %) und der Sturzanfälle um 42,5 % (Placebo 1,4 % Zunahme) [14].

Stiripentol (Diaconit®) wurde ebenso 2007 zur Behandlung der schweren myoklonischen Epilepsie des Kindesalters in Kombination mit Clobazam und Valproat zugelassen.

Lacosamid (Vimpat®) ist eine funktionalisierte Aminosäure. Der Hauptwirkmechanismus liegt in einer Verstärkung der langsamen Inaktivierung spannungsabhängiger Natriumkanäle. Die Zulassung zur Zusatzbehandlung fokaler Anfälle erfolgte Ende 2008. Die gepoolte Analyse der Daten aus den drei Zulassungsstudien ergab eine Anfallsreduktion > 50 % bei bis zu 40 % der behandelten Patienten [15–17].

Die Zulassung von Eslicarbazepinacetat (Zebinix®) wird im 4. Quartal 2009 erwartet, zunächst für die Zusatzbehandlung fokaler Anfälle mit oder ohne sekundäre Generalisierung. Eslicarbazepinacetat ist eine Weiterentwicklung der Antiepileptika Carbamazepin und Oxcarbazepin und entfaltet seine Wirkung ebenso über eine Hemmung spannungsabhängiger Natriumkanäle.

Relevanz für die Praxis

Bei etwa 65 % der Epilepsiepatienten kann mit einer individualisierten antiepileptischen Therapie anhaltende Anfallsfreiheit erreicht werden. Bei ca. 35 % wird sich jedoch eine schwer behandelbare Epilepsie entwickeln. Bei diesen Patienten sollte rechtzeitig eine prächirurgische Epilepsiediagnostik erfolgen, um zu klären, ob der Patient ein Kandidat für einen epilepsiechirurgischen Eingriff darstellt. Neu zugelassene Antiepileptika und künftige Neuzulassungen sind gerade in dieser schwer behandelbaren Patientengruppe eine wichtige Erweiterung der Therapiemöglichkeiten.

Neben Anfallsfreiheit sollten auch die Vermeidung chronischer Nebenwirkungen, eine günstige Beeinflussung assoziierter Begleiterkrankungen und die Berücksichtigung der Bedürfnisse spezieller Patientengruppen einen hohen Stellenwert besitzen.

Die Wahl des geeigneten Antiepileptikums sollte somit sämtliche individuelle Aspekte berücksichtigen und auf die Bedürfnisse des jeweiligen Patienten abgestimmt sein.

Literatur:

1. Gilliam FG, Fessler AJ, Baker G, Vahle V, Carter J, Attarian H. Systematic screening allows reduction of adverse antiepileptic drug effects: a randomized trial. *Neurology* 2004; 62: 23–7.
2. Glauser T, Ben-Menachem E, Bourgeois B, Cnaan A, Chadwick D, Guerreiro C, Kalviainen R, Mattson R, Perucca E, Tomson T. ILAE treatment guidelines: evidence-based analysis of antiepileptic drug efficacy and effectiveness as initial monotherapy for epileptic seizures and syndromes. *Epilepsia* 2006; 47: 1094–120.
3. Kwan P, Brodie MJ. Effectiveness of first antiepileptic drug. *Epilepsia* 2001; 42: 1255–60.
4. Brodie MJ, Perucca E, Rylvlin P, Ben-Menachem E, Meencke HJ. Comparison of levetiracetam and controlled-release carbamazepine in newly diagnosed epilepsy. *Neurology* 2007; 68: 402–8.
5. Kwan P, Brodie MJ. Early identification of refractory epilepsy. *N Engl J Med* 2000; 342: 314–9.
6. Schmidt D, Gram L. Monotherapy versus polytherapy in epilepsy. *CNS Drugs* 1985; 3: 195–204.
7. Chadwick D. Safety and efficacy of vigabatrin and carbamazepine in newly diagnosed epilepsy: a multicentre randomised double-blind study. *Vigabatrin European Monotherapy Study Group. Lancet* 1999; 354: 13–9.
8. Mattson RH, Cramer JA, Collins JF, Smith DB, Delgado-Escueta AV, Browne TR, Williamson PD, Treiman DM, McNamara JO, McCutchen CB. Comparison of carbamazepine, phenobarbital, phenytoin, and primidone in partial and secondarily generalized tonic-clonic seizures. *N Engl J Med* 1985; 313: 145–51.
9. 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. New onset geriatric epilepsy: a randomized study of gabapentin, lamotrigine, and carbamazepine. *Neurology* 2005; 64: 1868–73.
10. Brodie MJ, Overstall PW, Giorgi L. Multicentre, double-blind, randomised comparison between lamotrigine and carbamazepine in elderly patients with newly diagnosed epilepsy. The UK Lamotrigine Elderly Study Group. *Epilepsy Res* 1999; 37: 81–7.
11. Brodie MJ, Richens A, Yuen AW. Double-blind comparison of lamotrigine and carbamazepine in newly diagnosed epilepsy. UK Lamotrigine/Carbamazepine Monotherapy Trial Group. *Lancet* 1995; 345: 476–9.
12. Saetre E, Perucca E, Isojarvi J, Gjerstad L. An international multicenter randomized double-blind controlled trial of lamotrigine and sustained-release carbamazepine in the treatment of newly diagnosed epilepsy in the elderly. *Epilepsia* 2007; 48: 1292–302.
13. Perucca E, French J, Bialer M. Development of new antiepileptic drugs: challenges, incentives, and recent advances. *Lancet Neurol* 2007; 6: 793–804.
14. Glauser T, Kluger G, Sachdeo R, Krauss G, Perdomo C, Arroyo S. Rufinamide for generalized seizures associated with Lennox-Gastaut syndrome. *Neurology* 2008; 70: 1950–8.
15. Halasz P, Kalviainen R, Mazurkiewicz-Beldzinska M, Rosenow F, Doty P, Hebert D, Sullivan T. Adjunctive lacosamide for partial-onset seizures: Efficacy and safety results from a randomized controlled trial. *Epilepsia* 2009; 50: 443–53.
16. Ben-Menachem E, Biton V, Jatuzis D, Abou-Khalil B, Doty P, Rudd GD. Efficacy and safety of oral lacosamide as adjunctive therapy in adults with partial-onset seizures. *Epilepsia* 2007; 48: 1308–17.
17. Chung S, Sperling M, Biton V, Krauss G, Beaman M, Hebert D. Lacosamide: Efficacy and safety as oral adjunctive treatment in adults with partial onset seizures. *Epilepsia* 2007; 48 (Suppl 6): P3197.

OA Dr. med. Paolo Gallmetzer

Geboren 1971. Studium der Humanmedizin in Innsbruck und Wien, Promotion 1998. Facharztausbildung an der Univ.-Klinik für Neurologie in Wien, Abteilung für Klinische Neurologie und am Neurologischen Zentrum Rosenhügel, Wien. 2006 Facharzt für Neurologie. Seit 2006 Oberarzt an der 2. Neurologischen Abteilung des Krankenhauses Hietzing mit Neurologischem Zentrum Rosenhügel. Leitung der Epilepsiestation und des Epilepsiemonitorings an der 2. Neurologischen Abteilung des KHR.



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](#)