

Wie wähle ich richtig?

# Antiepileptika: Wissenswertes für Ärztinnen und Ärzte

Jan Novy

Service de neurologie, département des neurosciences cliniques, CHUV et Université de Lausanne, Lausanne



Bei der Wahl einer antiepileptischen Therapie gilt es einige wichtige Punkte zu beachten, die hier in diesem Artikel erläutert werden.

## Einleitung

Zu den Antiepileptika zählen Wirkstoffe, die seit über 100 Jahren verwendet werden – so wie Phenobarbital und die noch länger bekannten Bromsalze. Sie werden vor allem zur Behandlung von Epilepsie eingesetzt, einige spielen aber auch eine wichtige Rolle bei der Therapie von Neuralgien und zur Migräneprophylaxe. Aufgrund ihrer psychotropen Eigenschaften sind sie zudem auch für die Psychiatrie interessant. Gegenstand dieses Artikels ist ihre Anwendung bei Epilepsie. Meist erfordert der Einsatz bei anderen Indikationen eine niedrigere Dosierung und eine langsamere Dositration als bei Epilepsie, dies aufgrund der schlechteren Verträglichkeit (bestimmte Therapien lassen sich in der Psychiatrie jedoch rasch auftitrieren). Im Allgemeinen verringern Antiepileptika die Erregbarkeit der Neuronen, indem sie an den interneuronalen Synapsen die hemmenden Signale verstärken und die erregenden Signale vermindern. Die Wirkmechanismen sind vielfältig und umfassen insbesondere die Hemmung der spannungsabhängigen Natriumkanäle (die hauptverantwortlich für die Erzeugung der Aktionspotenziale sind) und die Stimulierung der postsynaptischen GABA-Rezeptoren (wichtigster inhibitorischer Neurotransmitter). Im Gegensatz zu Wirkstoffen wie Benzodiazepinen bergen Antiepileptika kein oder wenig Gewöhnungspotenzial (keine Notwendigkeit, die Dosis zu erhöhen, um die Wirksamkeit zu erhalten). Die Wirkmechanismen sind zwar vielfältig, dies ist jedoch wenig relevant bei der Wahl des Wirkstoffs für einen individuellen Patienten.

Man unterscheidet bei den Antiepileptika oftmals Wirkstoffe der älteren Generation (derzeit noch verwendet werden Phenobarbital, Phenytoin, Carbamazepin und Valproat) und der neueren Generation (vor allem Lamotrigin, Levetiracetam, Pregabalin, Topiramid und Zonisamid). Die Hauptunterschiede zwischen diesen beiden Gruppen sind bei den Medikamenten der

neueren Generation die geringere Neigung zu Wechselwirkungen mit anderen Arzneistoffen und ihre bessere Verträglichkeit (weniger unerwünschte Wirkungen). Wichtig ist der Hinweis, dass sich die Wirksamkeit nicht unterscheidet, dass jedoch die bessere Verträglichkeit der Wirkstoffe der neueren Generation in der Praxis dazu führt, dass die Patientinnen und Patienten sie seltener absetzen.

## Wahl des Antiepileptikums

Der erste wichtige Punkt bei der Verschreibung eines Arzneimittels ist die Bestimmung der Form der Epilepsie, die behandelt werden soll. Bei der Auswahl der Therapie muss unterschieden werden zwischen generalisierten Epilepsien (mit generalisierten Anfällen von Anfang an, ohne strukturelle Läsion des Gehirns, wahrscheinlich genetisch bedingt) und fokalen Formen (fokale Anfälle mit sekundärer Generalisierung, mit oder ohne strukturellen Läsionen). Alle Antiepileptika sind (mit einer Ausnahme) gegen fokale Epilepsie wirksam, die Zahl der Arzneistoffe, die gegen generalisierte Epilepsie wirken, ist hingegen geringer (vor allem Valproat, Lamotrigin, Levetiracetam, Topiramid und Zonisamid), manche Wirkstoffe können generalisierte Anfälle sogar verstärken. Unter Beachtung von Wirksamkeit und Verträglichkeit scheinen bei fokaler Epilepsie Lamotrigin und Levetiracetam, bei generalisierter Epilepsie Valproat (mit der wichtigen Ausnahme der Frauen im gebärfähigen Alter) die Mittel erster Wahl zu sein [1–3]. Für Frauen im gebärfähigen Alter sind Lamotrigin und Levetiracetam zur Behandlung generalisierter Epilepsie vorzuziehen, Valproat ist aufgrund seiner Teratogenität und dem Einfluss auf die intellektuelle Entwicklung des Kindes nur die zuletzt zu wählende Option. Auch bei älteren Patientinnen und Patienten scheinen Lamotrigin und Levetiracetam die beste Wahl zu sein, da die kognitiven Auswirkungen gering sind [4] und das Risiko medikamentöser

Wechselwirkungen bei diesen Patienten, die oftmals weitere Medikationen benötigen, gering ist. Ein wichtiger Faktor bei der Wahl des geeigneten Antiepileptikums sind die Begleiterkrankungen des Patienten, die nicht verschlimmert, sondern möglichst verbessert werden sollten (z.B. Migräne, Tremor, Übergewicht, psychiatrische Komorbiditäten) [5]. In Tabelle 1 sind die am häufigsten verwendeten Wirkstoffe zusammengefasst. Neue Antiepileptika werden laufend entwickelt, und praktisch jedes Jahr kommen neue Wirkstoffe auf den Markt; zu den jüngst zugelassenen zählen Lacosamid, Perampanel und Brivaracetam. Diese Arzneistoffe werden hauptsächlich als Zusatzbehandlung bei refraktärer Epilepsie verwendet. Andere erwähnenswerte Neuheiten sind Cannabidiol (dessen Wirksam-

keit gegen mehrere schwere Epilepsie-Formen erwiesen ist, vor allem bei Kindern) und Everolimus, ein Wirkstoff zur gezielten Behandlung der tuberösen Sklerose.

### Praktische Fragen zur Verschreibung und der weiteren Behandlung

Die Therapie wird meist progressiv mit einer wöchentlichen Dosisanpassung begonnen, bis die wirksame Dosis erreicht ist. Eine rasche Titration erhöht das Risiko unerwünschter Wirkungen. Bei Bedarf (etwa bei erhöhter Anfallfrequenz) können bestimmte Wirkstoffe allerdings rasch titriert und sowohl intravenös als auch oral verabreicht werden (Phenytoin, Valproat,

**Tabelle 1:** (mit Anpassungen nach [5]): Hauptmerkmale der derzeit gebräuchlichsten Antiepileptika.

Wirkstoff und Handelsname des Originalarzneimittels	Indikation	Elimination (Dosisanpassung bei schwerer Insuffizienz)	Pharmakokinetik	Vorteilhaft bei:	Zu vermeiden bei:	Spezifische unerwünschte Wirkungen
Valproat (Depakine chrono®)	Generalisierte und fokale Epilepsie	Leber	Starke Hemmung von CYP2C9 (z.B. Acenocoumarol, Sintrom) [10]	Depression Anorexie Migräne	Übergewicht Tremor Jungen Frauen	Gewichtszunahme Hyperammonämie Polyzystisches Ovarialsyndrom Teratogenität
Carbamazepin (Tegretol CR®)	Fokale Epilepsie	Leber	Starke Enzyminduktion	Depression Neuralgie	Übergewicht Osteoporose	SIADH Schwere Hautreaktionen
Gabapentin (Neurontin®)	Fokale Epilepsie	Niere	Geringes Wechselwirkungsrisiko	Angst Schlafstörung Neuralgie Tremor	Übergewicht	Sedierung
Lamotrigin (Lamictal®)	Generalisierte und fokale Epilepsie	Leber	Induzierbare Metabolisierung (z.B. durch Kontrazeptiva)	Depression Jungen Frauen Älteren Patienten	Insomnie	Schwere Hautreaktionen
Topiramamat (Topamax®)	Generalisierte und fokale Epilepsie	Niere > Leber	Schwach induzierend und inhibierend	Übergewicht Migräne Tremor	Depression Anorexie Oralen Kontrazeptiva (>200 mg/Tag)	Anorexie Nephrolithiasis Parästhesien Psychiatrische Störungen
Oxcarbazepin (Trileptal®)	Fokale Epilepsie	Leber	Starke Induktion von CYP3A4	Depression	Oralen Kontrazeptiva Osteoporose	SIADH
Levetiracetam (Keppra®)	Generalisierte und fokale Epilepsie	Niere	Geringes Wechselwirkungsrisiko	Jungen Frauen	Depression Angst	Psychiatrische Störungen
Pregabalin (Lyrica®)	Fokale Epilepsie	Niere	Geringes Wechselwirkungsrisiko	Angst Schlafstörung Neuralgie Tremor Restless-Legs-Syndrom	Übergewicht	Sedierung Ödeme
Zonisamid (Zonegran®)	Generalisierte und fokale Epilepsie	Niere > Leber	Induzierbare Metabolisierung Halbwertszeit >48 h	Übergewicht	Anorexie	Anorexie Nephrolithiasis Parästhesien Psychiatrische Störungen
Lacosamid (Vimpat®)	Fokale Epilepsie	Niere > Leber	Geringes Wechselwirkungsrisiko	–	–	Selten Rhythmusstörungen
Perampanel (Fycompa®)	Generalisierte und fokale Epilepsie	Leber	Halbwertszeit >48 h	–	–	Sedierung

Levetiracetam, Lacosamid). Bei intravenöser Verabreichung muss die Herzfunktion überwacht werden, besonders bei Phenytoin. Die Halbwertszeit der Wirkstoffe beträgt im Allgemeinen etwa zwölf Stunden, sodass sie meist zweimal täglich einzunehmen sind. Einige (Phenobarbital, Zonisamid und Perampanel) weisen eine längere Halbwertszeit auf und müssen nur einmal täglich eingenommen werden. Die Verschreibung von Carbamazepin erfordert einen Gentest (allfälliger Nachweis des Allels HLA-B\*1502) bei asiatischen Populationen (von Indien ostwärts), um das (bei diesen Populationen nicht seltene) Auftreten schwerer Hautreaktionen vorherzusagen, etwa des Stevens-Johnson- und des Lyell-Syndroms. Für Patientinnen und Patienten europäischer Herkunft empfiehlt Swissmedic einen anderen Test (HLA-A\*3101), auch wenn dieses Allel das Risiko des Auftretens schwerer allergischer Reaktionen weniger stark erhöht. In der Praxis wird Carbamazepin fast nicht mehr verschrieben, da Behandlungsalternativen verfügbar sind [5].

Die Wahrscheinlichkeit eines vollständigen Ansprechens (kein weiteres Auftreten von Anfällen) auf die erste Therapie beträgt im Allgemeinen etwa 50%. Mit jedem weiteren verwendeten Wirkstoff sinkt diese Wahrscheinlichkeit und ein Ansprechen wird nach vier bis fünf Therapieversuchen sehr unwahrscheinlich. Im Falle des Versagens der ersten Therapielinien wird häufig eine Kombination von Antiepileptika eingesetzt. In der Praxis sollte nach dem Versagen von zwei bis drei Medikamenten (25% der Epilepsien) eine chirurgische Behandlung in Betracht gezogen werden, wenn die Epilepsie weiterhin eine dauerhafte Beeinträchtigung verursacht. Eine Behandlung gilt als wirksam, wenn der Patient im Laufe eines Jahres oder – falls die Anfälle nicht häufig waren – über den Zeitraum des dreifachen Anfalls-Intervalls keinen Anfall erleidet; diese Intervalle spiegeln eine Veränderung der Krankheitsaktivität wider, die nicht durch eine einfache Schwankung der Anfallsfrequenz ausgelöst wird.

Die Wirkstoffe sind leider nicht nebenwirkungsfrei, und man geht davon aus, dass bei etwa einer von zwei mit Antiepileptika behandelten Personen unerwünschte Wirkungen zu beobachten sind. Die wichtigsten sind sedierende Wirkungen wie Müdigkeit, Verlangsamung und möglicherweise Somnolenz. Bestimmte Wirkstoffe können psychiatrische Komplikationen induzieren, etwa Reizbarkeit oder Depression (z.B. Levetiracetam, Topiramamat und Zonisamid). Die psychiatrische Problematik der antiepileptischen Therapie verdient eine nähere Erörterung. In der Tat wiesen in den 2000er-Jahren mehrere Studien auf ein erhöhtes Risiko von Selbstmord und Selbstmordver-

suchen infolge antiepileptischer Therapien hin. Dies führte 2007 zu einem Warnhinweis der US-amerikanischen *Food and Drug Administration* (FDA). Man weiss mittlerweile, insbesondere dank einer prospektiven Studie [6], dass das Selbstmordrisiko vor Behandlungsbeginn am höchsten ist und nach Einführung der Behandlung sinkt, ohne jedoch auf ein normales Niveau zurückzukehren. Dies deutet darauf hin, dass die Therapie nicht der Hauptgrund für das erhöhte Selbstmordrisiko bei Epileptikern ist. Zahlreiche Studien, die ein gesteigertes Risiko psychiatrischer Begleiterkrankungen bei Epileptikern zeigen, stehen mit diesen Erkenntnissen im Einklang.

Andere unerwünschte Wirkungen, die häufig beobachtet werden, sind Ataxie und Diplopie (üblicherweise bei hohen Dosen), ein erhöhtes Risiko allergischer Hautreaktionen, Gewichtszunahme (Valproat, Pregabalin, Carbamazepin) oder Gewichtsverlust (Topiramamat, Zonisamid). Antiepileptika können auch längerfristig unerwünschte Wirkungen zeigen. Carbamazepin und Oxcarbazepin können mit einem Schwartz-Bartter-Syndrom (SIADH) einhergehen; Natriämie-Werte bis 128 mmol/l können toleriert werden, ohne dass die Therapie angepasst werden muss. Bei Wirkstoffen, die über die Leber metabolisiert werden, kann es zudem zu veränderten Leberwerten kommen: Werte von bis zum Dreifachen des Normalwerts sind nicht selten zu beobachten und haben üblicherweise keine Auswirkungen. Manche Arzneistoffe, die enzyminduzierend wirken, können die Konzentration kardiovaskulärer Risikofaktoren erhöhen (etwa die von Lipiden). Darüber hinaus können Antiepileptika auf (sehr) lange Sicht (Jahre bis Jahrzehnte) eine Verringerung der Knochendichte verursachen, die bis zur Osteoporose führen kann.

Die Messung der Medikamentenspiegel bringt beim Grossteil der Antiepileptika keinen Vorteil. Dies ist erklärbar durch eine geringe Korrelation zwischen der klinischen Wirkung und der Blutkonzentration; die Laborwerte werden eher als Referenz- und weniger als therapeutische Bereiche angegeben. Dennoch kann in einigen Situationen die Kontrolle der Blutwerte nützlich sein [7]: Wenn die Behandlung nicht wirkt (Adhärenz?), bei einem Verdacht auf Toxizitäten, wenn Wechselwirkungen mit anderen Wirkstoffen möglich sind und zur Überwachung einer Schwangerschaft. Bei mangelnder Korrelation zwischen Medikamentenspiegel und klinischer Wirkung sind die Blutwerte mit Vorsicht zu interpretieren: Nicht selten werden bei Patienten zum Beispiel Levetiracetam-Konzentrationen gemessen, die weit über dem Referenzbereich liegen, obwohl die Behandlung gut vertragen wird.

## Frauen im gebärfähigen Alter

Da Epilepsie nicht selten im Jugendalter beginnt, stellt sich bei der Behandlung in vielen Fällen die Frage der Schwangerschaft. Hierbei handelt es sich in der Tat um ein Dilemma zwischen den negativen Folgen einer nicht kontrollierten Epilepsie und der Teratogenität der Antiepileptika. Man weiss beispielsweise, dass Krampfanfälle (fünf oder mehr) während der Schwangerschaft mit einem verminderten Geburtsgewicht des Neugeborenen assoziiert sind. Andererseits erhöhen Antiepileptika das Risiko von Fehlbildungen, manche Wirkstoffe können die intellektuelle Entwicklung des Kindes beeinträchtigen. Dem derzeitigen Konsens zufolge sollte die Behandlung während der Schwangerschaft fortgesetzt und optimiert werden, um die Risiken für den Fötus möglichst zu minimieren. Das Ziel ist, die Dosis so weit als möglich zu verringern, gleichzeitig aber Krampfanfälle zu vermeiden. Im Hinblick auf die Teratogenität werden drei Gruppen unterschieden: Wirkstoffe mit günstigem Profil, jene mit mittelmässigem oder noch nicht ausreichend untersuchtem Profil und jene mit ungünstigem Risikoprofil [8]. Zur Gruppe mit günstigem Profil zählen Lamotrigin, Levetiracetam, Carbamazepin (und wahrscheinlich Oxcarbazepin); diese Wirkstoffe erhöhen das Fehlbildungsrisiko um etwa 5% (gegenüber 2–3% in der Gesamtbevölkerung). Mit einem mittelmässigen Risiko gehen etwa Zonisamid, Phenytoin, Pregabalin und Topiramate einher. Gemieden werden sollten unter anderem Valproat und Phenobarbital. Zusätzlich zu ihrem teratogenen Potenzial sind diese Wirkstoffe in diesem Zusammenhang auch anderweitig problematisch: Valproat ist auch mit einer beeinträchtigten intellektuellen Entwicklung und möglicherweise mit einem erhöhten Autismus-Risiko assoziiert, Phenobarbital kann eine Sedierung des Kindes während des Stillens induzieren. Diese Medikamente, insbesondere Valproat, sollten folglich bei Frauen im gebärfähigen Alter die Mittel der letzten Wahl sein. Ein weiterer wichtiger Punkt ist das Stillen. Es kann unter antiepileptischer Therapie empfohlen werden, wahrscheinlich mit Ausnahme bei Phenobarbital und Benzodiazepinen in hohen Dosen. Stillen wirkt sich nämlich vorteilhaft auf die intellektuelle Entwicklung des Kindes aus, auch wenn die Mutter mit Antiepileptika behandelt wird (einschliesslich Valproat) [9].

Korrespondenz:  
Dr. med. PhD Jan Novy  
Policlinique NLG  
Service de neurologie  
Département des  
neurosciences cliniques  
CHUV et Université  
de Lausanne  
BH07  
CH-1011 Lausanne  
Jan.Novy[at]chuv.ch

## Schlussfolgerung

- Die neu entwickelten Antiepileptika sind nicht wirksamer, aber einfacher anzuwenden. Sie zeigen weniger Wechselwirkungen und werden besser vertragen.
- Die individuelle Situation der Patientin/des Patienten wirkt sich stark auf die Wahl des Antiepileptikums aus.
- Bei Frauen im gebärfähigen Alter sollte Valproat das Mittel der letzten Wahl bleiben.
- Die Überwachung der Medikamentenspiegel ist routinemässig nicht nötig.
- Stillen sollte Frauen, die mit Antiepileptika behandelt werden, empfohlen werden.

## Literatur

- 1 Marson AG, Al-Kharusi AM, Alwaidh M, Appleton R, Baker GA, Chadwick DW, et al. The SANAD study of effectiveness of carbamazepine, gabapentin, lamotrigine, oxcarbazepine, or topiramate for treatment of partial epilepsy: an unblinded randomised controlled trial. *The Lancet*. 2007;369(9566):1000–15.
- 2 Marson AG, Al-Kharusi AM, Alwaidh M, Appleton R, Baker GA, Chadwick DW, et al. The SANAD study of effectiveness of valproate, lamotrigine, or topiramate for generalised and unclassifiable epilepsy: an unblinded randomised controlled trial. *The Lancet*. 2007;369(9566):1016–26.
- 3 Brodie MJ, Perucca E, Ryvlin P, Ben-Menachem E, Meencke H-J. Comparison of levetiracetam and controlled-release carbamazepine in newly diagnosed epilepsy. *Neurology*. 2007;68(6):402–8.
- 4 Werhahn KJ, Klimes S, Balkaya S, Trinka E, Kramer G. The safety and efficacy of add-on levetiracetam in elderly patients with focal epilepsy: a one-year observational study. *Seizure*. 2011;20(4):305–11.
- 5 Perrenoud MP, Novy J. First-Line Antiepileptic Drugs in Adults: From Guidelines to Personalized Medicine. *Epileptologie*. 2016;33:232–9.
- 6 Pugh MJV, Hesdorffer D, Wang C-P, Amuan ME, Tabares JV, Finley EP et al. Temporal trends in new exposure to antiepileptic drug monotherapy and suicide-related behavior. *Neurology*. 2013;81(22):1900–6.
- 7 Patsalos PN, Berry DJ, Bourgeois BF, Cloyd JC, Glauser TA, Johannessen SI et al. Antiepileptic drugs – best practice guidelines for therapeutic drug monitoring: a position paper by the subcommission on therapeutic drug monitoring, ILAE Commission on Therapeutic Strategies. *Epilepsia*. 2008;49(7):1239–76.
- 8 Tomson T, Battino D, Bonizzoni E, Craig J, Lindhout D, Perucca E, et al. Comparative risk of major congenital malformations with eight different antiepileptic drugs: a prospective cohort study of the EURAP registry. *The Lancet Neurology*. 2018;17(6):530–8.
- 9 Meador KJ, Baker GA, Browning N, et al. Breastfeeding in children of women taking antiepileptic drugs: Cognitive outcomes at age 6 years. *JAMA Pediatrics*. 2014;168(8):729–36.
- 10 Brevimed, 2017, S. 29, Editions Médecine et Hygiène, www.medhyg.ch.