

Medikamentöse Therapie von epileptischen Anfällen und Epilepsien

Medical treatment of acute seizures and epilepsy



Lara Kay^{1,2}, Sebastian Bauer^{1,2}, Felix Rosenow^{1,2}, Adam Strzelczyk^{1,2}, Johann Philipp Zöllner^{1,2}

- 1 Epilepsiezentrum Frankfurt Rhein-Main, Zentrum der Neurologie und Neurochirurgie, Goethe-Universität Frankfurt, Frankfurt am Main
- 2 LOEWE Center for Personalized Translational Epilepsy Research (CePTER), Goethe-Universität Frankfurt, Frankfurt am Main

ZUSAMMENFASSUNG

Fast jede aktive Epilepsie bedarf einer medikamentösen Therapie durch Antianfallsmedikamente (Antiiktalia). Ziel ist die Anfallsfreiheit des Patienten bei gleichzeitig guter Tolerabilität. Zur Dauertherapie fokaler Epilepsien steht eine Reihe von Antianfallsmedikamenten zur Verfügung, bei generalisierten

Epilepsien ist die Auswahl kleiner. Die Wahl des Antianfallsmedikamentes sollte neben dem Epilepsiesyndrom an den individuellen Wünschen und der Lebenssituation des Patienten, seinen Komorbiditäten und dem Nebenwirkungsprofil ausgerichtet werden. Meist wird man deshalb neuere Antianfallsmedikamente bevorzugen. Durch die Entwicklung neuer Medikamente erhöht sich die Chance einer individuell gut verträglichen und erfolgreichen Therapie. Dem gegenüber stehen höhere Therapiekosten der meisten neueren Antianfallsmedikamente. Die meisten epileptischen Anfälle sind selbstlimitierend. Ein prolongierter epileptischer Anfall muss jedoch schnell und ausreichend hoch dosiert mit Benzodiazepinen behandelt werden, um so einen therapierefraktären Verlauf abwenden zu können und das Outcome des Patienten zu verbessern.

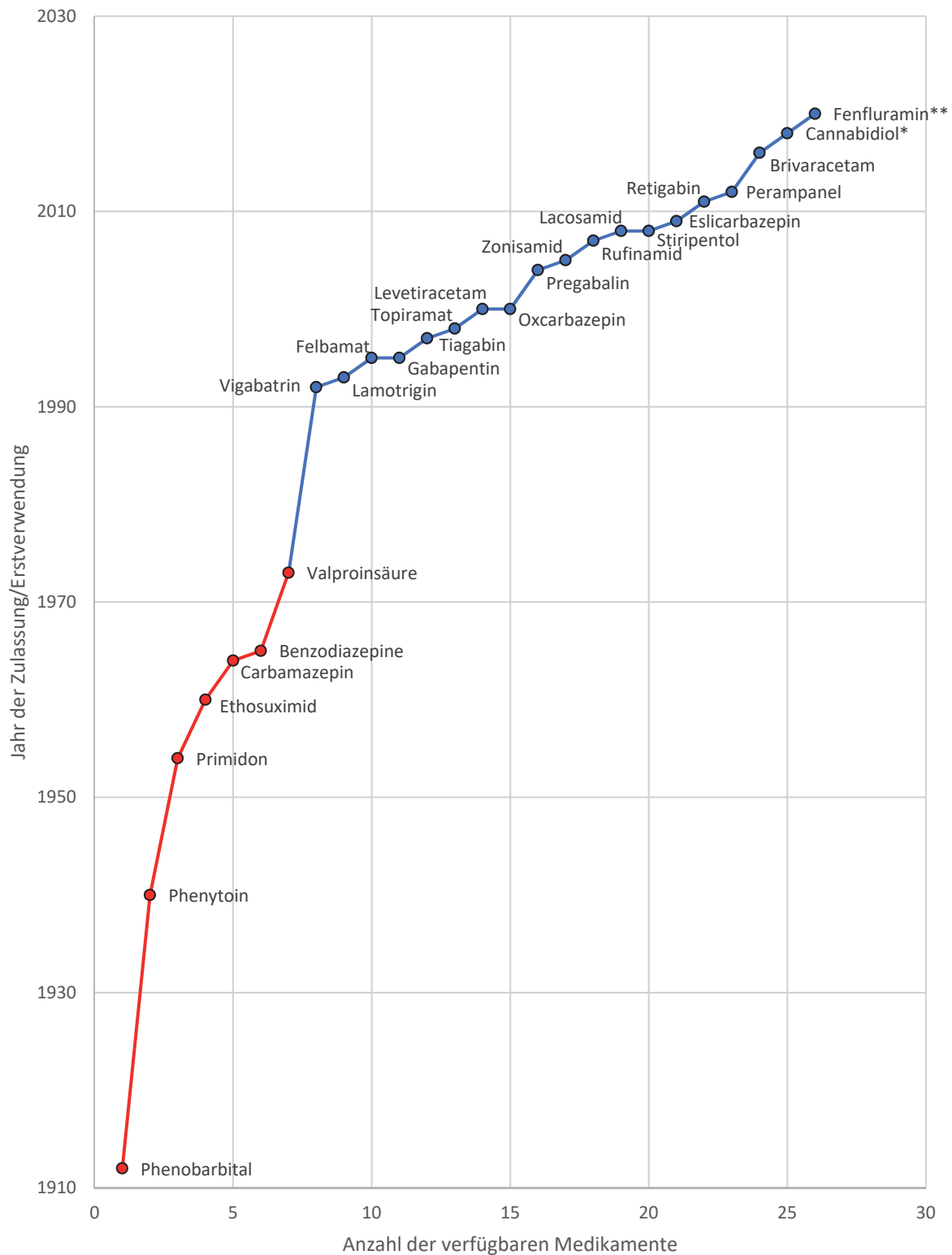
Medikamentöse Dauertherapie

In Deutschland leiden etwa 0,6% bis 1% der Bevölkerung an Epilepsien [1–3]. Damit gehören Epilepsien zu den häufigsten neurologischen Erkrankungen in Deutschland, und auf die gesamte Lebenszeit ergibt sich ein Risiko von 2% bis 3%, eine Epilepsie zu entwickeln. Die Diagnose einer Epilepsie ergibt sich durch 2 unprovokierte epileptische Anfälle oder einen epileptischen Anfall bei Vorliegen weiterer Faktoren, die das Rezidivrisiko auf > 60% erhöhen. Dazu gehören zum Beispiel epilepsietypische Veränderungen im EEG oder das Vorliegen einer epileptogenen Hirnveränderung, wie nach einem Schlaganfall oder bei einem Hirntumor [4].

Aus der Diagnose einer Epilepsie ergibt sich in der Regel die Indikation zur medikamentösen Therapie. Ziel der Therapie ist dabei die Verhinderung eines Anfallsrezidives, da anhaltende Anfälle die Lebensqualität und soziale Teilhabe einschränken und zudem eine erhöhte Morbidität und Mortalität bedingen [5, 6]. Bei sehr seltenen und nicht schwerwiegenden Anfällen (z. B. < 2/Jahr) oder ausschließlichen Auren ist eine Therapie eventuell verzichtbar. Etwa 60% bis 80% der Menschen mit Epilepsie werden durch eine medikamentöse Therapie anfallsfrei. Wenn es unter 2 ausreichend dosierten Antianfallsmedikamenten (synonym: Antiiktalia, auch Antiepileptika oder Antikonvulsiva genannt) nicht zu einer Anfallsfreiheit kommt, liegt eine pharmakoresistente Epilepsie vor [7, 8]. Dann sollte eine epilepsiechirurgische Therapieoption geprüft werden [9]. Alle gängigen Medikamente unterdrücken ausschließlich

das Auftreten epileptischer Anfälle und wirken somit rein symptomatisch. Im Englischen wird deshalb neuerdings der Begriff „anti-seizure drug“ verwendet (Äquivalent zu Antianfallsmedikament), der oft gebrauchte Begriff Antiepileptika ist somit irreführend. Die Auswahl eines Antianfallsmedikamentes erfolgt nach dem Epilepsiesyndrom (fokal oder generalisiert), dem Alter des Patienten und bekannten Komorbiditäten. Zudem sind die angenommene Wirksamkeit und mögliche Nebenwirkungen zu bedenken.

Die Zahl der verfügbaren Antianfallsmedikamente hat sich, mit zunehmender Dynamik seit den 1980er-Jahren, stetig erhöht (► **Abb. 1**). Eine Wirküberlegenheit einzelner Medikamente konnte dabei nur in Ausnahmefällen nachgewiesen werden. In der Regel zeigte sich keine bessere Wirksamkeit als bei Antianfallsmedikamenten der ersten und zweiten Generation (► **Abb. 1**). Eine Metaanalyse fand keine Wirksamkeitsunterschiede der neueren Medikamente Brivaracetam, Perampanel und Lacosamid [10]. Ältere Metaanalysen favorisierten teils Topiramate [11, 12] oder Levetiracetam [13]. Üblicherweise werden neue Antianfallsmedikamente zunächst zur Zusatzbehandlung von Patienten mit fokalen Epilepsien zugelassen [14]. Primärer Endpunkt ist dabei die Reduktion der Anfallsfrequenz um 50% („50%-Responderrate“). Eine Zulassung zur initialen Monotherapie erfolgt durch die EMA erst nach Studien mit Darstellung einer Nichtunterlegenheit (engl.: Non-inferiority) gegenüber Carbamazepin oder einem anderen Standardmedikament bei fokalen Epilepsien.



► **Abb. 1** Antianfallsmedikamente bis zum Jahr 2020, Daten aus [14]; Antianfallsmedikamente der ersten und zweiten Generation rot, solche der dritten Generation blau markiert. * Cannabidiol 2019 durch die amerikanische Food and Drug Administration zugelassen. ** Zulassung von Fenfluramin [80] für 2020 erwartet.

In solchen Studien zur initialen Monotherapie oder der offenen SANAD-Studie mit direktem Vergleich von Medikamenten zeigte sich bei fokalen Epilepsien eine bessere Wirksamkeit von Carbamazepin gegenüber Gabapentin [15]. Levetiracetam [16] und Zonisamid [17] waren Carbamazepin nicht unterlegen. Lamotrigin war Carbamazepin in der Wirksamkeit nicht unterlegen, aber besser verträglich [15]. Bei generalisierten und unklassifizierten Epilepsien war Valproat besser verträglich als Topiramid und wirksamer als Lamotrigin [18]. Bei der kindlichen Absencenepilepsie waren Ethosuximid und Valproat wirksamer als Lamotrigin, Ethosuximid war dabei verträglicher als Valproat [19].

Einige neuere Antianfallsmedikamente sind besser verträglich als solche der ersten und zweiten Generation. Bei Überdosierungen können jedoch ebenfalls Schwindel, Doppelbilder oder Übelkeit auftreten. Ein Vorteil kann sein, dass einige neuere Medikamente wie Lacosamid, Levetiracetam, Gabapentin und Pregabalin nicht und andere, wie Brivaracetam oder Zonisamid, nur wenig in klinisch relevantem Ausmaß mit anderen Medikamenten pharmakokinetisch interagieren. Ein therapeutisches Drug Monitoring ist bei den meisten neueren Antianfallsmedikamenten im Regelfall nicht nötig. Ausnahmen stellen die Lamotrigineinnahme in der Schwangerschaft sowie der Verdacht auf Noncompliance, Intoxikation, Interaktion oder bekannte Eliminationseinschränkungen z. B. bei Leber- oder Niereninsuffizienz dar.

Gebräuchliche Substanzen

Im Folgenden werden die gebräuchlichen Substanzen vorgestellt, die Anordnung richtet sich nach den Wirkmechanismen (► **Tab. 1**).

Carbamazepin (CBZ) war das erste Antianfallsmedikament der Dibenzazepin-Gruppe (CBZ, OXC, ESL) und verlängert den inaktivierten Zustand spannungsabhängiger Natriumkanäle. Es ist zur Therapie fokaler Epilepsien bei Kindern und Erwachsenen zugelassen und war hierfür lange die Leitsubstanz. Für CBZ liegt somit eine lange klinische Erfahrung vor. Als CYP-Induktor führt es zu sehr breiten Arzneimittelinteraktionen, u. a. schränkt es die Wirksamkeit hormoneller Kontrazeptiva ein. Die erste Zieldosis bei Erwachsenen beträgt 400 mg/d, die zugelassene Höchstdosis liegt bei 1200 mg/d. Die Retard-Formulierung sollte bevorzugt werden. Die Ein-Jahres-Anfallsfreiheit bei neudiagnostizierter Epilepsie beträgt etwa 73 % [16]. Bei Personen asiatischer Abstammung mit HLA-B*1502-Allel (z. B. 10 % der Han-Chinesen, Thailänder) ist das Risiko schwerer allergischer Hautreaktionen stark erhöht, deshalb sollte bei diesen Patienten vor Therapiebeginn eine HLA-Bestimmung erfolgen. Auch das HLA-A*3101-Allel bei manchen Europäern und Japanern prädisponiert für allergische Hautreaktionen, eine allgemeine HLA-Testung wird für diese Gruppen aber derzeit nicht empfohlen (siehe auch Artikel

von S. Wolking und H. Lerche in dieser Ausgabe). Weitere Nebenwirkungen können Herzrhythmusstörungen und Blutbildveränderungen sein.

Oxcarbazepin (OXC) ist zur Mono- und Kombinationstherapie fokaler Epilepsien ab dem 6. Lebensjahr zugelassen. Es wirkt, ähnlich wie Carbamazepin, vor allem als Natriumkanalblocker, jedoch auf die langsame Inaktivierung. OXC wird in der Leber zum aktiven S-10-Monohydroxy-Metaboliten (MHD) reduziert, das chemisch dem S-Licarbazepin entspricht und eine Halbwertszeit von 9 Stunden besitzt. OXC erhöht die Halbwertszeit von PHB und PHT und verringert die Halbwertszeit von CBZ sowie den Serumspiegel oraler Kontrazeptiva. Die maximale zugelassene Tagesdosis bei Erwachsenen liegt bei 2400 mg/d in 2 Einzelgaben bei Retardpräparaten, begonnen wird üblicherweise mit 300–600 mg/d. Die Wirkstärke in der Add-on-Therapie war nicht unterschiedlich zu CBZ, VPA und PHT (Responderrate ca. 40 %). 57 % der Menschen mit einer neudiagnostizierten Epilepsie waren nach 12 Monaten OXC-Monotherapie anfallsfrei [20, 21]. In Ergebnissen des EURAP-Schwangerschaftsregisters führte die OXC-Monotherapie nicht zu einem erhöhten Risiko schwerer Kindsfehlbildungen, bei einer allerdings zu niedrigen Fallzahl für eine abschließende Beurteilung [22]. Eine spezifische UAW von OXC stellt die Hyponatriämie dar. OXC ist eine wirksame Therapiealternative bei fokalen Epilepsien. Insbesondere bei älteren Patienten sollte auf das Hyponatriämierisiko geachtet werden [23]. Es sollte primär die retardierte Formulierung von OXC eingesetzt werden.

Eslicarbazepin-Acetat (ESL) ist zugelassen zur Monotherapie fokaler Epilepsien bei Erwachsenen, als Zusatztherapie ab dem 6. Lebensjahr. ESL ist ein Prodrug und wird in der Leber vorwiegend zum S-Enantiomer des Licarbazepin (S-Licarbazepin, entspricht dem wirksamen Metaboliten von OXC) metabolisiert. Der Wirkmechanismus entspricht deshalb dem von OXC. Zudem wurde eine Wirkung auf T-Typ-Kalziumkanäle gezeigt [24]. Die Halbwertszeit von ESL beträgt 20–24 Stunden. ESL erniedrigt die Plasmakonzentration von oralen Kontrazeptiva und von Simvastatin. PB, PHT und CBZ erhöhen die Clearance von ESL. Die Add-On-Responderrate lag bei 53 %. Die zugelassene Zieldosis beträgt 800–1200 mg und kann einmal täglich abends eingenommen werden. Bei Monotherapie können bis 1600 mg verwendet werden. Die erste Dosis beträgt üblicherweise 400 mg. ESL war in der Monotherapie CBZ-Retard nicht unterlegen. Ein Vorteil von ESL gegenüber CBZ und OXC ist die einmal tägliche Einnahme, eine Wirküberlegenheit ist nicht bewiesen [25]. Eine spezifische UAW von ESL stellt – wie bei OXC – die Hyponatriämie dar, insbesondere bei älteren Patienten sollte auf das Hyponatriämierisiko geachtet werden [23].

Lacosamid (LCM) wirkt wie OXC und ESL antikonvulsiv über eine Verstärkung der langsamen Inaktivierung spannungsabhängiger Natriumkanäle. LCM ist zugelassen für

► Tab. 1 Übersicht über zur Dauertherapie verwendeter Antianfallsmedikamente.

Name	Code	Mechanismus	Indikation	Startdosis (Erwachsene)	Steigerung (Erwachsene)	Zieldosis bis max. zugelassene Tagesdosis (Erwachsene)	Wichtigste spezifische UAW	Interaktionspotenzial	UAW/ Bemerkungen
Carbamazepin	CBZ	Na ⁺ -Kanalblockade	Monotherapie fokaler Anfälle	200–300 mg/d	z. B. wöchentlich um 200 bis 300 mg/d	400–1200 mg/d	Hyponatriämie, Bradykardie/AV-Block, Leukopenie (häufig), Agranulozytose (sehr selten), Stevens-Johnson-Syndrom, Osteoporose/Osteopenie	++	Erhöhtes Risiko für Steven-Johnson-Syndrom bei HLA-B*1502 (v. a. Han-Chinesen, Thailänder): genetische Testung vor Therapiebeginn notwendig; Risiko auch bei HLA-A*3101 (v. a. Japaner, Europäer)
Oxcarbazepin	OXC	Na ⁺ -Kanalblockade	Monotherapie fokaler Anfälle	300–600 mg/d	z. B. wöchentlich um 450–600 mg/d	600–2400 mg/d	Hyponatriämie, AV-Block	+	Kreuzreaktion hinsichtlich Allergie bei 25–30%; ebenfalls genetische Testung von Patienten asiatischer Herkunft auf HLA-B*1502 empfohlen
Eslicarbazepin	ESL	Na ⁺ -Kanalblockade	Fokale Anfälle	400 mg/d	z. B. alle 1–2 Wochen um 400 mg/d	400–1600 mg/d	Hyponatriämie, AV-Block	+	ebenfalls genetische Testung von Patienten asiatischer Herkunft auf HLA-B*1502 empfohlen, analog zu CBZ und OXC
Lacosamid	LCM, LCS	Na ⁺ -Kanalblockade (slow inactivation)	Fokale Anfälle, auch Monotherapie	100 mg/d	z. B. wöchentlich um 100 mg/d	200–600 mg/d (auch i.v. vorh.)	AV-Block	-	EKG-Kontrolle v. a. bei bekannten Herzrhythmusstörungen
Lamotrigin	LTG	Na ⁺ -Kanalblockade	Monotherapie fokaler und generalisierter Anfälle	25 mg/d (12,5 mg/d bei VPA-Therapie)	25 mg/d alle 2 Wochen (langsamer bei VPA-Einnahme)	100–400 mg/d (im Einzelfall und nach Verträglichkeit bis 600 mg/d möglich)	Allergische Hautreaktion (Stevens-Johnson-Syndrom 0,1%)	±	Langsame Aufdosierung (25 mg/d alle 2 Wochen) zum Erkennen und zur Risikoreduktion allergischer Reaktionen; Halbierung der Geschwindigkeit, Start- und Zieldosis bei VPA-Therapie; Interaktion mit oralen Kontrazeptiva (wechselseitige Wirkabschwächung)

► Tab. 1 Fortsetzung.

Name	Code	Mechanismus	Indikation	Startdosis (Erwachsene)	Steigerung (Erwachsene)	Zieldosis bis max. zugelassene Tagesdosis (Erwachsene)	Wichtigste spezifische UAW	Interaktionspotenzial	UAW/ Bemerkungen
Phenytoin	PHT	Na ⁺ -Kanalblockade	Monotherapie fokaler Anfälle	100 mg/d	z. B. wöchentlich um 50 mg/d (Spiegelkontrolle!)	200–400 mg (auch i. v. vorh.)	Irreversible Kleinhirnatrophie, Polyneuropathie, Gingivahyperplasie, Herzrhythmusstörungen, AV-Block, Hirsutismus, Osteoporose, Bradykardie und Hypotension bei i. v.-Gabe	++	Nicht mehr erste Wahl wegen häufiger Nebenwirkungen, hohem Interaktionspotenzial, nicht linearer Kinetik; Spiegelkontrollen bei Dosisänderung sinnvoll; Vorsicht bei i. v.-Gabe über periphere Venenzugänge (Gewebsnekrosen bei Paravasat)
Levetiracetam	LEV	Einfluss auf synaptische Funktion durch Bindung an präsyn. SV2A-Protein	Monotherapie fokaler Anfälle, generalisierte Anfälle (JME, IGE mit GTKA)	500–1000 mg/d	z. B. alle 3–7 Tage um 500 mg/d	1000–3000 mg/d (auch i. v. vorh.)	Aggressivität, Depression, Atemwegsinfekte	–	Häufig eingesetzt, breit wirksam, kann schnell aufdosiert werden, Zurückhaltung bei psychiatrischen Begleiterkrankungen, insbesondere Depression
Brivaracetam	BRV	Einfluss auf synaptische Funktion durch Bindung an präsyn. SV2A-Protein	Fokale Anfälle	50 mg/d	z. B. alle 3–7 Tage um 25 mg/d	50–200 mg/d (auch i. v. vorh.)	Aggressivität, Depression, Atemwegsinfekte	±	–
Valproat	VPA	Na ⁺ – und Ca ²⁺ -Kanalblockade, Hemmung des GABA-Abbaus	Monotherapie fokaler und generalisierter Anfälle	300–500 mg/d (nach KG)	z. B. 300 mg alle 4–7 Tage (nach KG, Spiegelkontrolle!)	600–1500 mg (–2000 mg) (auch i. v. vorh.)	Tremor, Gewichtszunahme, polyzystische Ovarien, Haarausfall, Blutgerinnungsstörung, Leberschädigung, Hyperammonämie, Parkinson-Syndrom, Pankreatitis, Osteoporose	++	Breit wirksam, hohes Interaktionspotenzial, hohes Teratogenitätsrisiko, deshalb bei gebärfähigen Frauen nicht einsetzen
Zonisamid	ZNS	Na ⁺ – und Ca ²⁺ -Kanalblockade, Carboanhydrasehemmung	Monotherapie fokaler Anfälle	50 mg/d	alle 2 Wochen um 100 mg/d in der Monotherapie	200–500 mg/d	Gewichtsverlust, Konzentrationsstörung, andere psychiatrische Symptome, Nierensteine, vermindertes Schwitzen, Glaukom, Parästhesien, metabolische Azidose	±	Hyperthermie bei Anhidrose möglich

Dieses Dokument wurde zum persönlichen Gebrauch heruntergeladen. Vervielfältigung nur mit Zustimmung des Verlages.

► Tab. 1 Fortsetzung.

Name	Code	Mechanismus	Indikation	Startdosis (Erwachsene)	Steigerung (Erwachsene)	Zieldosis bis max. zugelassene Tagesdosis (Erwachsene)	Wichtigste spezifische UAW	Interaktionspotenzial	UAW/ Bemerkungen
Topiram- mat	TPM	AMPA-Rezeptorblockade, GABAerg, Carboanhydrasehemmung, Na ⁺ -Kanalblockade	Monotherapie fokaler und generalisierter Anfälle	25 mg/d	z. B. wöchentlich um 25 mg/d	50–500 mg/d	Gewichtsverlust, Konzentrations- und Wortfindungsstörungen, andere psychiatrische Symptome, Nierensteine, vermindertes Schwitzen, Glaukom, Parästhesien, metabolische Azidose, Pankreatitis, Haarausfall	±	Zusätzliche Wirkung zur Migräneprophylaxe
Sultiam	STM	Carboanhydrasehemmung, Na ⁺ -Kanalblockade	Nur Rolando-Epilepsie (BCECTS)	Nach KG (5–10 mg/kg KG/d)		200–400 mg/d	Gewichtsverlust, Verhaltensstörung, Halluzinationen, Parästhesien, Tachypnoe	+	–
Gabapentin	GBP	Bindung an Ca ²⁺ -Kanalprotein	Monotherapie fokale Anfälle	300 mg/d	300 mg/d in den ersten 3 Tagen, dann z. B. um 300 mg/d alle 2–3 Tage	900–3600 mg/d	Psychiatrische Störungen, Gewichtszu- oder -abnahme, Ödeme, selten Pankreatitis	–	Wahrscheinlich nur geringe antikonvulsive Effektivität
Pregabalin	PGB	Bindung an Ca ²⁺ -Kanalprotein	Fokale Anfälle	150 mg/d	z. B. um 150 mg/d nach der 1. Woche, um 300 mg/d nach der 2. Woche	300–600 mg/d	Psychiatrische Störungen, Gewichtszu- oder -abnahme, Ödeme, selten Pankreatitis	–	–
Ethosuximid	ESM	Ca ²⁺ -Kanalblockade	Monotherapie generalisierter Epilepsien (Absencen, Myoklonien)	250–500 mg/d	um 250 mg pro Woche	1000–2000 mg/d	Gewichtsverlust, psychiatrische Probleme (teil paranoide Störung), Dyskinesien	±	Nur gegen Absencen wirksam
Phenobarbital	PB	direkt GABAerg	Monotherapie fokaler Anfälle, generalisierte Epilepsie (nicht wirksam gegen Absencen)	nach KG, ca. 50 mg/d	nach KG und unter Spiegelkontrolle	50–300 mg/d (auch i. v. vorh.)	Sedierung, Abhängigkeit, depressive Verstimmung, kognitive Störung, Atemdepression, Dupuytren-Kontrakturen, Osteoporose, Attackenauslösung bei Porphyrie	++	Nicht mehr erste Wahl, da häufige Nebenwirkungen, Toleranzentwicklung, Abhängigkeitsrisiko und hohes Interaktionspotenzial. Bei Absetzen hohes Risiko für Entzugsanfälle.

► Tab. 1 Fortsetzung.

Name	Code	Mechanismus	Indikation	Startdosis (Erwachsene)	Steigerung (Erwachsene)	Zieldosis bis max. zugelassene Tagesdosis (Erwachsene)	Wichtigste spezifische UAW	Interaktionspotenzial	UAW/ Bemerkungen
Primidon	PRM	direkt GABAerg	Monotherapie fokaler Anfälle, generalisierte Epilepsie (nicht wirksam gegen Absencen)	125 mg/d	Aufdosierung nach Fachinformation	750–1000 mg/d	wie PB	++	Prodrug von PB
Stiripentol	STP	GABAerg	Dravet-Syndrom	250 bis 500 mg	um 250–500 mg pro Woche	50 mg/kg KG/d	Gewichtsverlust, psychiatrische Symptome, Hyperkinesien	+	Bei Dravet-Syndrom zugelassen, Kombination mit VPA und CLB
Perampnel	PER	AMPA-Rezeptorblockade	Fokale und generalisierte Anfälle	2 mg/d	alle 1–2 Wochen um 2 mg/d	4–12 mg/d	Gewichtsveränderungen, psychiatrische Symptome	(±)	–
Rufinamid	RUF	Unbekannt	Lennox-Gastaut-Syndrom	bei > 30 kg KG: 400 mg/d	bei > 30 kg KG: z. B. um 400 mg/d alle 2–3 d	1000–3000 mg/d	Gewichtsverlust, Sedierung	+	Nur bei Lennox-Gastaut-Syndrom zugelassen; Dosis verringern bei gleichzeitiger VPA-Therapie

AMPA: α -Amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolpropionsäure, BCECTS: benign childhood epilepsy with centrotemporal spikes, CLB: Clobazam, GABA: γ -Aminobuttersäure, GTKA: generalisiert (bilateral) tonisch-klonischer Anfall, HLA: humanes Leukozytenantigen, IGE: genetisch (idiopathisch) generalisierte Epilepsie, JME: juvenile myoklonische Epilepsie, KG: Körpergewicht, NMDA: N-Methyl-D-Aspartat, SV2A: synaptisches Vesikelprotein 2A; UAW: unerwünschte Arzneimittelwirkungen

die Monotherapie und Zusatztherapie fokaler Anfälle ab dem 4. Lebensjahr. Etwa die Hälfte des Medikamentes wird unverändert renal ausgeschieden, der Rest hepatisch metabolisiert, die Halbwertszeit beträgt etwa 14 Stunden (steady state nach 3 Tagen). LCM steht zur oralen wie zur parenteralen Gabe zur Verfügung. Die erste Dosis bei Erwachsenen beträgt üblicherweise 100 mg/d, verteilt auf zwei Gaben. Die Zieldosis beträgt 200–400 mg/d, maximal 600 mg/d. Add-on-Responderraten von ca. 70 % [26] und eine Ein-Jahres-Anfallsfreiheit bei Monotherapie von etwa 65 % [27, 28] werden berichtet. Bei Patienten mit bekannten Herzrhythmusstörungen oder schwerer Herzerkrankung sollte vor Therapiebeginn ein EKG abgeleitet werden. Ein AV-Block 2. oder 3. Grades stellt eine Kontraindikation dar. Ein wesentlicher Vorteil ist die vorhandene i.v.-Formulierung, die eine rasche Aufsättigung auch im Notfall ermöglicht [28].

Lamotrigin (LTG) ist zur Monotherapie fokaler und generalisierter Epilepsien ab dem 13. Lebensjahr zugelassen (ab dem 2. Lebensjahr als Zusatztherapie und als Monotherapie typischer Absencen). Es hemmt, wie CBZ und PHT, spannungsabhängige Natriumkanäle über eine Verstär-

kung der schnellen Inaktivierung. Die Halbwertszeit beträgt 29 Stunden, es wird hepatisch abgebaut. Während LTG selbst das CYP-System nicht beeinflusst, verstärken PHT, PB und CBZ den Abbau von LTG. VPA verlangsamt als CYP-Inhibitor den LTG-Abbau und verdoppelt deshalb im Mittel den LTG-Spiegel, sodass die Dosis ggf. anzupassen ist. Orale Kontrazeptiva können die LTG-Wirkung reduzieren, und selten umgekehrt. Die Zieldosis bei Erwachsenen beträgt 100–400 mg/d (auch höher möglich), aufgeteilt auf 2 Gaben, die Initialdosis beträgt 25 mg. Die Responderrate lag in den Zulassungsstudien bei 35 %. LTG ist vergleichbar wirksam wie CBZ, jedoch besser verträglich [29]. Die wichtigste Nebenwirkung von LTG sind allergische Hautreaktionen, die bis zum Stevens-Johnson-Syndrom reichen können. Das Risiko des Auftretens lässt sich durch langsame Aufdosierung verringern, bei Komedikation mit VPA sollte mit 5 mg oder 12,5 mg langsam begonnen werden. LTG ist ein bei fokalen Epilepsien gut wirksames (Mittel der bevorzugten ersten Wahl in den Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Neurologie, DGN) und meist gut verträgliches Antianfallsmedikament. Es ist eines der Mittel der Wahl bei Patientinnen mit Schwangerschaftswunsch, da das Risiko schwerwiegender kind-

licher Fehlbildungen bei Dosen bis 300 mg/d nicht signifikant erhöht ist [22]. Auch bei älteren Patienten oder bei befürchteten kognitiven Nebenwirkungen kann es gut eingesetzt werden. Weniger gut geeignet ist es, wenn ein schneller Wirkeintritt erforderlich ist sowie bei Allergieneigung. Gegen generalisierte Anfälle, insbesondere myoklonische Anfälle und Absenzen [30, 31] ist LTG schlechter wirksam und kann myoklonische Anfälle auch verstärken.

Levetiracetam (LEV) ist zur Monotherapie fokaler Epilepsien ab dem 16. Lebensjahr und zur Kombinationstherapie ab dem 1. Lebensmonat zugelassen sowie zur Zusatzbehandlung generalisierter Epilepsien ab dem 12. Lebensjahr. LEV interagiert mit dem präsynaptischen Vesikelprotein SV2A und führt dadurch zu Veränderungen des vesikulären Transportes und der Exozytose, der genaue Mechanismus der antikonvulsiven Wirkung ist jedoch unbekannt [32]. Die Halbwertszeit von LEV beträgt 7 Stunden, die Ausscheidung erfolgt überwiegend renal. Die Zieldosis bei Erwachsenen beträgt 1000–3000 mg/d verteilt auf 2 Gaben, die erste Dosis liegt zwischen 2×250 mg/d und 2×500 mg/d. LEV ist auch intravenös und als Saft verfügbar. In der Add-on-Therapie zeigte sich eine Responderate von 30 % bis 40 % [33, 34] in der Monotherapie blieben 56 % der Patienten über ein Jahr anfallsfrei [16]. Spezifische UAW sind Reizbarkeit, Aggressivität und Depression. Das Risiko schwerwiegender kindlicher Fehlbildungen ist bei LEV-Einnahme in der Schwangerschaft nicht signifikant erhöht [22]. LEV ist bei fokalen und generalisierten Epilepsien gut wirksam. Es besitzt keine nennenswerten Arzneimittelinteraktionen, auch die Verträglichkeit bei älteren Patienten ist sehr gut [35]. Die Leitlinie der DGN nennt LEV als Mittel der bevorzugten ersten Wahl bei fokalen Epilepsien, und dort wird es bei 60 % der Neueinstellungen verwendet [2, 36]. Bei bekannter Depression ist es nur vorsichtig einzusetzen, bei Niereninsuffizienz muss die Dosis gegebenenfalls angepasst werden.

Brivaracetam (BRV) teilt den Wirkmechanismus von LEV, bindet jedoch mit einer höheren Affinität an das SV2A-Protein. BRV ist zur Zusatzbehandlung fokaler Anfälle ab dem 4. Lebensjahr zugelassen. Die Therapie bei Erwachsenen sollte mit 50 mg/d begonnen werden, die Zieldosis beträgt 100–200 mg/d, verteilt auf zwei Gaben. Die Halbwertszeit beträgt 7–8 Stunden, die Elimination erfolgt vorwiegend renal. Auch BRV ist zur intravenösen Gabe und als Saft erhältlich. In der Add-on-Therapie sind Responderraten von 30 % bis 40 % beschrieben [37]. Gegenüber LEV weist BRV wahrscheinlich ein geringeres Risiko für psychobehaviorale Nebenwirkungen auf [38], die Wirksamkeit ist vergleichbar. Eine Umstellung von Levetiracetam auf BRV kann in einem Verhältnis von 10:1 direkt über Nacht erfolgen [38]. Es gibt positive Hinweis für die Wirksamkeit auch bei genetisch generalisierten Epilepsien [39] (in Deutschland ist BRV nicht für diese Indikation zugelassen).

Valproat (VPA) hemmt Natriumkanäle und modifiziert den zerebralen GABA-Stoffwechsel [40, 41], der tatsächliche Beitrag dieser Effekte zur antikonvulsiven Wirkung ist jedoch nicht genau bekannt. Es ist zugelassen zur Behandlung fokaler und generalisierter Epilepsien bei Kindern und Erwachsenen. Die erste Dosis bei Erwachsenen beträgt 300 mg/d, die Zieldosis 600–1500 mg/d und kann in Einzelfällen bis 2000 mg/d auftitriert werden. VPA ist ein potenter CYP-Inhibitor und interagiert mit vielen Antianfallsmedikamenten. Eine VPA-Spiegelkontrolle ist regelmäßig notwendig. Valproat war in der SANAD Vergleichsstudie das wirksamste Medikament bei generalisierten Epilepsien [18]. Bei Frauen im gebärfähigen Alter darf es nicht eingesetzt werden, da ein sehr hohes Risiko für kindliche Fehlbildungen von bis zu 25 % besteht [22]. Nur wenn medikamentöse Alternativen nicht verfügbar oder verträglich sind, kann es unter strengen Auflagen (z. B. regelmäßige jährliche schriftliche Einverständnis und Aufklärung nach Vorgaben des BfArM, regelmäßige Kontrolle der Indikation, sichere Verhütungsmethode) bei Mädchen und Frauen im gebärfähigen Alter angewendet werden. Häufige unerwünschte Arzneimittelwirkungen (UAW) sind eine Gewichtszunahme, Tremor und Haarausfall. In der Langzeittherapie kann VPA Osteoporose begünstigen.

Zonisamid (ZNS) ist zugelassen zur Monotherapie fokaler Epilepsien bei Erwachsenen mit neu diagnostizierter Epilepsie sowie als Zusatztherapie fokaler Epilepsien ab dem 6. Lebensjahr. Es wirkt primär über Hemmung von Natrium- und T-Typ-Kalziumkanälen. Die Halbwertszeit beträgt 60 Stunden (steady state nach 8–14 Tagen), die Metabolisierung erfolgt überwiegend hepatisch. Die Zieldosis beträgt 300–500 mg/d, die Initialdosis beträgt meist 2×25 mg/d. In der Add-on-Therapie fokaler Epilepsien ergaben sich für ZNS Responderraten von 30 % [42]. Es gibt positive Hinweis für die Wirksamkeit auch bei genetisch generalisierten Epilepsien [43] (in Deutschland ist ZNS nicht für diese Indikation zugelassen). Wichtige UAW sind kognitive Einschränkungen, Gewichtsverlust sowie das Auftreten von Nierensteinen. Eine Kombination mit anderen Carboanhydrasehemmern (auch Topiramaten) wird aufgrund der Addition der Nebenwirkungen (Parästhesien, Nierensteine) nicht empfohlen.

Topiramaten (TPM) ist zugelassen für die Monotherapie fokaler und generalisierter Epilepsien ab dem 6. Lebensjahr (ab dem 2. Lebensjahr als Zusatztherapie). Es wirkt über multiple Mechanismen antikonvulsiv, u. a. hemmt es Glutamatrezeptoren und die Carboanhydrase, erhöht den GABA-bedingten Chloridinflux in Nervenzellen und blockiert spannungsabhängige Natriumkanäle. Seine Halbwertszeit beträgt 20–30 Stunden (steady state nach 4–8 Tage), die Ausscheidung erfolgt vor allem renal. CBZ und PHT reduzieren die TPM-Halbwertszeit um 50 %. Die zugelassene Dosis beträgt 50–500 mg/d, verteilt auf 2 Gaben, selten werden jedoch mehr als 300 mg/d im klinischen Alltag benötigt. Die erste Dosis beträgt üblicherweise 25 mg/d. Die

Responder-Rate in der Add-on-Therapie liegt bei 35 % bis 50 % [44], eine 12-monatige Anfallsfreiheit fand sich bei 60 % bis 75 % der Patienten unter TPM-Monotherapie [45]. Relevante Nebenwirkungen sind dosisabhängige, reversible kognitive Einschränkungen inklusive Sprachstörungen (gut und schnell messbar in 5–10 Minuten im klinischen Alltag mit kurzen neuropsychologischen Tests, wie dem EpiTrack), akrale und orale Parästhesien sowie die Entwicklung von Nierensteinen. TPM zeigte in einer rezenten Auswertung der EURAP-Datenbank bei einer kleinen Fallzahl ein gering erhöhtes Fehlbildungsrisiko in der Monotherapie [22], es gibt jedoch Hinweise auf eine intrauterine Wachstumsverzögerung. TPM ist ein sehr wirksames Antianfallsmedikament und kann bei allen Epilepsieformen eingesetzt werden, jedoch können unerwünschte Arzneimittelwirkungen wie Denkverlangsamung und Wortfindungsstörungen therapielimitierend sein (v. a. bei Tagesdosen über 100 mg).

Gabapentin (GBP) ist zur Therapie von fokalen Epilepsien zugelassen. Es wirkt auf präsynaptische Kalziumkanäle und besitzt nur wenige Arzneimittelinteraktionen. Seine antikonvulsive Wirksamkeit ist eher gering (Add-on-Responderrate 25 %) [46], die Wirksamkeit war in der SANAD-Studie geringer als die von CBZ und LTG. Aufgrund der guten Verträglichkeit kann es bei älteren Patienten eingesetzt werden, nachteilig ist jedoch die aufgrund der kurzen Halbwertszeit erforderliche tägliche Dreimalgabe.

Pregabalin (PGB) wirkt ebenso wie Gabapentin als Hemmer von präsynaptischen Kalziumkanälen und hat wie dieses, trotz des Namens, keine direkte GABAerge Wirkung. PGB ist zur Zusatztherapie fokaler Epilepsien zugelassen, zudem bei neuropathischen Schmerzen und generalisierter Angststörung. Es hat eine Halbwertszeit von 5–6 Stunden, eine relevante Metabolisierung findet nicht statt. PGB wird überwiegend unverändert renal ausgeschieden, weswegen die Dosis bei Niereninsuffizienz ggf. anzupassen ist. Es besitzt nur wenige Arzneimittelinteraktionen. In Add-on-Therapiestudien zeigte sich eine Responderrate von 40 % bis 50 % [47], in einer direkten Monotherapievergleichsstudie war es jedoch LTG unterlegen [48].

Perampanel (PER) wirkt als AMPA-Rezeptorantagonist. Es ist das erste Antianfallsmedikament mit diesem Wirkmechanismus auf dem deutschen Markt. PER ist zugelassen für die Zusatztherapie fokaler Epilepsien und generalisierter Epilepsien bei Vorliegen primär generalisierter (bilateral) tonisch-klonischer Anfälle, jeweils ab dem 12. Lebensjahr. Die Halbwertszeit ist mit 105 Stunden recht lang, der steady state wird nach 2–3 Wochen erreicht [49]. PER wird vor allem über das Cytochrom P450(CYP)-System metabolisiert und unterliegt damit einer Interaktion mit den Antianfallsmedikamenten CBZ, OXC, PHT und TPM (erhöhte PER-Metabolisierung). VPA, LEV und ZNS scheinen keinen relevanten Einfluss auf die PER-Clearance zu haben. Bei Komedikation zu OXC kann die Serumkonzentration von OXC

um bis zu 30 % steigen [50]. PER kann nur oral als Tablette und Suspension verabreicht werden. Die Therapie bei Erwachsenen wird üblicherweise mit 2 mg/d begonnen, die erste Zieldosis liegt bei 4–8 mg/d (maximal 12 mg/d). In der Add-on-Therapie werden Responderraten von 30 % bis 40 % für fokale Anfälle und 64 % für bilateral tonisch-klonische Anfälle erreicht [51]. Ein Vorteil, auch in Bezug auf mögliche Nebenwirkungen, wie Schwindel und Müdigkeit, ist die einmal tägliche Einnahme abends, am besten unmittelbar vor dem Zubettgehen. Ebenfalls auftreten kann Aggression [52]. Die Einsatzmöglichkeit bei generalisierten Epilepsien sowie der neue Wirkmechanismus stellen einen Therapiefortschritt dar. Die mitunter therapielimitierenden Nebenwirkungen können durch Wahl des Einnahmezeitpunktes und langsame Eindosierung abgemildert werden.

Die Antianfallsmedikamente Vigabatrin, Rufinamid, Felbamat und Stiripentol sind nur für spezielle Epilepsiesyndrome oder als Reservemedikamente zugelassen, wir verweisen hier auf andere Übersichtsstudien [53–57].

Cannabidiol (CBD) ist ein antikonvulsiv wirksames Cannabinoid, welches jedoch nicht maßgeblich auf die Endocannabinoidrezeptoren CB1 und CB2 wirkt und keinen psychotropen Effekt aufweist. Der genaue antikonvulsive Mechanismus ist noch unbekannt. CBD zeigte in prädefinierten Dosierungen von 10 bis 20 mg/kg Körpergewicht in 2 Studien eine moderate Wirksamkeit bei bestimmten Anfällen beim Lennox-Gastaut- [58] und Dravet-Syndrom [59]. Belastbare Daten in der Behandlung anderer Epilepsieformen oder bei Erwachsenen fehlen noch. CBD ist in den USA bereits durch die FDA zugelassen. Eine Zulassung in Europa durch die EMA wird in den nächsten 12 Monaten erwartet. Ein antikonvulsiver Effekt von Tetrahydrocannabinol (THC) konnte nicht nachgewiesen werden [60].

Akuttherapie von epileptischen Anfällen, Anfallsserien und Status epilepticus

Epileptische Anfälle sind in der Regel selbstlimitierend und dauern im Durchschnitt etwa 2 Minuten [61]. Prolongierte epileptische Anfälle ab einer Dauer von 5 Minuten bei generalisiert tonisch-klonischen Anfällen beziehungsweise ab einer Dauer von 10 Minuten bei fokalen Anfällen oder Absencen werden nach den neuesten Empfehlungen der ILAE (International League Against Epilepsy) als Status epilepticus definiert und sollten zu diesem Zeitpunkt behandelt werden [62], da ein längerer Status mit einer erhöhten Mortalität assoziiert ist [63, 64]. Dabei erfolgt die Ersttherapie immer mit Benzodiazepinen, wobei verschiedene Darreichungsformen und Wirkstoffe zur Verfügung stehen.

► **Tab. 2** Übersicht über intravenöse Benzodiazepine (nach Daten aus [70, 71]).

	Midazolam	Lorazepam	Clonazepam	Diazepam
Initialdosis (mg) beim Erwachsenen ¹	5–10, fraktioniert in 2- bis 3-mg-Schritten	2–4	1	10
Empfohlene intravenöse Dosierung (mg/kg KG)	0,1	0,05–0,1	0,015	0,15
Maximaldosis (mg)	20	8	3	30
Halbwertszeit (Stunden)	3–4	12–16	30–40	20–100 ²
Interaktionen	wenige	wenige	viele	viele
Gewebetoxizität	gering	gering	gering	gering

KG: Körpergewicht; ¹Um eine Unterdosierung zu vermeiden, ist die erneute Gabe von Lorazepam und Diazepam über die typische Initialdosis (entspricht 1–2 Ampullen) hinaus vorzunehmen (CAVE: Atemdepression). ²aufgrund der schnellen Umverteilung liegt eine kurze Wirkdauer im ZNS vor

► **Tab. 3** Übersicht über nicht intravenöse Benzodiazepine

	Midazolam bukkal	Midazolam intranasal	Midazolam intramuskulär	Diazepam rektal
Initialdosis beim Erwachsenen (mg)	10	5–10	10	5–10
Empfohlene Dosierung (mg/kg KG)	0,2	0,2	0,05–0,15	0,2
Maximaldosis (mg)	10	15	15	30
Nebenwirkungen, Besonderheiten	Vergleichsweise teuer	Nasale Irritationen, muss in Apotheke angefertigt werden	Schmerzhafte Injektion	Soziale Stigmatisierung

In den Leitlinien der DGN zum Status epilepticus [65] wird als Mittel der Wahl Lorazepam i. v. in einer Dosierung von 0,05 bis 0,1 mg pro Kilogramm Körpergewicht (KG) bei Gabe durch einen Arzt oder bis zu einer Gesamtdosis von 2 bis 4 mg bei Gabe durch einen Rettungsassistenten empfohlen. Lorazepam hat im Vergleich zu anderen Benzodiazepinen eine relativ lange intrazerebrale Halbwertszeit (► **Tab. 2**) und hat sich in Studien als gut verträglich und wirksam herausgestellt [66, 67]. In der Schweiz und in Frankreich wird als Mittel der Wahl Clonazepam als langsame Bolusinjektion in einer Dosierung von 0,015 mg/kg KG empfohlen, welches ebenfalls eine relativ lange intrazerebrale Halbwertszeit aufweist. In einer multizentrischen prospektiven Beobachtungsstudie zur Behandlung des Status epilepticus in deutschsprachigen Ländern (SENSE-Register) zeigte sich jedoch, dass Lorazepam in der Initialtherapie häufiger unterdosiert verabreicht wurde als Clonazepam und somit mit einem schlechteren Outcome des SE vergesellschaftet war [68, 69]. Neben Lorazepam und Clonazepam können auch noch andere Benzodiazepine intravenös eingesetzt werden (► **Tab. 2**).

Neben der intravenösen Darreichungsform stehen noch andere Applikationswege für die Verabreichung von Benzodiazepinen zur Verfügung, welche insbesondere außerhalb des Krankenhauses in der Initialtherapie durch medizinische Laien Anwendung finden. Die beste Evidenz existiert dabei bislang für die Gabe von intramuskulärem Midazo-

lam, welches in einer randomisierten kontrollierten Studie zu einer signifikant höheren Anfallsunterbrechungsrate im Vergleich zur Gabe von Lorazepam i. v. geführt hat. Die Autoren schlussfolgerten, dass dies in der kürzeren Zeit bis zur Applikation begründet lag, da die Etablierung eines intravenösen Zuganges lange dauern kann [72]. Die längste Erfahrung besteht für Diazepam-Rektiole, welche seit den 1990er-Jahren als Standardtherapie zur Anfallsdurchbrechung etabliert sind. Auch hierfür wurden in mehreren Studien die Sicherheit und Wirksamkeit bestätigt [73]. Problematisch ist jedoch die soziale Stigmatisierung aufgrund der rektalen Verabreichung. In Studien konnte zudem die Gleichwertigkeit oder Überlegenheit von intranasalen und bukkalen Applikationen von Midazolam oder Lorazepam im Vergleich zu rektalem Diazepam bzw. intravenösem Lorazepam gezeigt werden [74–76]. In Deutschland steht bukkales Midazolam als verschreibungsfähiges Handelspräparat mit einer Zulassung für Kinder und Jugendliche (<3 Monate bis <18 Jahre) zur Verfügung. Intranasales Midazolam wird in Deutschland im Video-EEG-Monitoring regelhaft eingesetzt und kann in Apotheken auf Rezept angefertigt werden. Entsprechende Rezept- und Herstellungsdetails sind in der Studie von Kay et al. veröffentlicht worden [77]. Aufgrund der langen Resorptionshalbwertszeit oral verfügbarer Benzodiazepine von etwa 20 Minuten sind diese in der Akuttherapie epileptischer Anfälle nicht zu empfehlen (Lorazepam sublingual, Clonazepam oral, Diazepam oral), werden klinisch jedoch oft verordnet [78] (► **Tab. 3**).

FAZIT FÜR DIE PRAXIS

Fokale Epilepsien können mit fast allen Antianfallsmedikamenten behandelt werden. Eine Wirküberlegenheit eines Medikamentes ist – mit wenigen Ausnahmen – meist nicht belegt. Deswegen sollte die Therapie mit dem Patienten hinsichtlich des Nebenwirkungsprofils, der Begleiterkrankungen, der Komedikation und sozialer Aspekte (Schwangerschaftswunsch!) ausgewählt werden. In der Regel werden Levetiracetam oder Lamotrigin zur initialen Therapie verwendet. Auch bei genetischen generalisierten Epilepsien (GGE) sind diese Faktoren zu bedenken. Hier kommen Levetiracetam, Lamotrigin, Valproat, Ethosuximid, Topiramat, Perampantel und (off label, aber mit guten Daten aus Japan und den USA) Zonisamid infrage. Natriumkanalblocker wie Carbamazepin oder Medikamente wie Gabapentin oder Pregabalin können bei GGE prokonvulsiv wirken und sogar einen Status epilepticus auslösen. Neuere Antianfallsmedikamente zeigten keine Wirküberlegenheit, sind aber meist besser verträglich. Dem gegenüber stehen höhere Tagestherapiekosten der meisten neueren Medikamente [36, 79]. Sie erweitern aber das Spektrum der individuell einsetzbaren Antianfallsmedikamente und damit die Chance einer gut verträglichen und individuell erfolgreichen Pharmakotherapie.

Bei prolongierten epileptischen Anfällen bedarf es einer schnellen und ausreichend hoch dosierten Gabe von Benzodiazepinen, um so einen therapieresistenten Verlauf abwenden zu können und zu einem besseren Outcome beizutragen. Um Therapieverzögerungen zu vermeiden, sollten insbesondere nicht intravenöse Darreichungsformen berücksichtigt werden. Randomisierte kontrollierte Studien zum Vergleich der unterschiedlich verabreichten Benzodiazepine sind weiterhin ausstehend.

Interessenkonflikt

Erklärung zu finanziellen Interessen

Forschungsförderung erhalten: ja; Honorar/geldwerten Vorteil für Referententätigkeit erhalten: ja; Bezahler Berater/interner Schulungsreferent/Gehaltsempfänger: ja; Patent/Geschäftsanteile/Aktien (Autor/Partner, Ehepartner, Kinder) an Firma: nein.

Erklärung zu nicht finanziellen Interessen

Prof. A. Strzelczyk ist Vorstandsmitglied der Deutschen Gesellschaft für Epileptologie (DGfE) und Sekretär der Arbeitsgemeinschaft für prächirurgische Diagnostik und operative Epilepsie Therapie.

Korrespondenzadresse

Prof. Dr. med. Adam Strzelczyk, MHBA

Epilepsiezentrum Frankfurt Rhein-Main
Zentrum der Neurologie und Neurochirurgie
Goethe-Universität Frankfurt
Schleusenweg 2–16, Haus 95, 60528 Frankfurt am Main
Tel. 069/63017466, Fax 069/630184466
strzelczyk@med.uni-frankfurt.de

Verantwortlicher ärztlicher Herausgeber

Wissenschaftlich verantwortlich gemäß Zertifizierungsbedingungen für diesen Beitrag ist Prof. Dr. med. Adam Strzelczyk, Frankfurt am Main.

Literatur

- [1] Forsgren L, Beghi E, Oun A et al. The epidemiology of epilepsy in Europe – a systematic review. *Eur J Neurol* 2005; 12(4): 245–53
- [2] Ertl J, Hapfelmeier J, Peckmann T et al. Guideline conform initial monotherapy increases in patients with focal epilepsy: A population-based study on German health insurance data. *Seizure* 2016; 41: 9–15
- [3] Hamer HM, Dodel R, Strzelczyk A et al. Prevalence, utilization, and costs of antiepileptic drugs for epilepsy in Germany – a nationwide population-based study in children and adults. *Journal of neurology* 2012; 259(11): 2376–84
- [4] Fisher RS, Acevedo C, Arzimanoglou A et al. ILAE Official Report: A practical clinical definition of epilepsy. *Epilepsia* 2014; 55(4): 475–82
- [5] Strzelczyk A, Griebel C, Lux W et al. The Burden of Severely Drug-Refractory Epilepsy: A Comparative Longitudinal Evaluation of Mortality, Morbidity, Resource Use, and Cost Using German Health Insurance Data. *Frontiers in neurology* 2017; 8: 712
- [6] Willems LM, Richter S, Watermann N et al. Trends in resource utilization and prescription of anticonvulsants for patients with active epilepsy in Germany from 2003 to 2013 – A ten-year overview. *Epilepsy Behav* 2018; 83: 28–35
- [7] Kwan P, Schachter SC, Brodie MJ. Drug-resistant epilepsy. *The New England journal of medicine* 2011; 365(10): 919–26
- [8] Kwan P, Arzimanoglou A, Berg AT et al. Definition of drug resistant epilepsy: consensus proposal by the ad hoc Task Force of the ILAE Commission on Therapeutic Strategies. *Epilepsia* 2010; 51(6): 1069–77
- [9] Rosenow F, Bast T, Czech T et al. Revised version of quality guidelines for presurgical epilepsy evaluation and surgical epilepsy therapy issued by the Austrian, German, and Swiss working group on presurgical epilepsy diagnosis and operative epilepsy treatment. *Epilepsia* 2016; 57(8): 1215–20
- [10] Li-Na Z, Deng C, et al. Indirect comparison of third-generation antiepileptic drugs as adjunctive treatment for uncontrolled focal epilepsy. *Epilepsy Res* 2018; 139: 60–72
- [11] Bodalia PN, Grosso AM, Sofat R et al. Comparative efficacy and tolerability of anti-epileptic drugs for refractory focal epilepsy: systematic review and network meta-analysis reveals

- the need for long term comparator trials. *Br J Clin Pharmacol* 2013; 76(5): 649–67
- [12] Zhuo C, Jiang R, Li G et al. Efficacy and Tolerability of Second and Third Generation Anti-epileptic Drugs in Refractory Epilepsy: A Network Meta-Analysis. *Sci Rep* 2017; 7(1): 2535
- [13] Otoul C, Arrigo C, et al. Meta-analysis and indirect comparisons of levetiracetam with other second-generation antiepileptic drugs in partial epilepsy. *Clin Neuropharmacol* 2005; 28(2): 72–8
- [14] Brodie MJ, Sills GJ. Combining antiepileptic drugs--rational polytherapy? *Seizure* 2011; 20(5): 369–75
- [15] Marson AG, Al-Kharusi AM, Alwaidh M et al. The SANAD study of effectiveness of carbamazepine, gabapentin, lamotrigine, oxcarbazepine, or topiramate for treatment of partial epilepsy: an unblinded randomised controlled trial. *Lancet* 2007; 369 (9566): 1000–15
- [16] Brodie MJ, Perucca E, Ryvlin P et al. Comparison of levetiracetam and controlled-release carbamazepine in newly diagnosed epilepsy. *Neurology* 2007; 68 (6): 402–8
- [17] Baulac M, Brodie MJ, Patten A et al. Efficacy and tolerability of zonisamide versus controlled-release carbamazepine for newly diagnosed partial epilepsy: a phase 3, randomised, double-blind, non-inferiority trial. *Lancet Neurol* 2012; 11 (7): 579–88
- [18] Marson AG, Al-Kharusi AM, Alwaidh M et al. The SANAD study of effectiveness of valproate, lamotrigine, or topiramate for generalised and unclassifiable epilepsy: an unblinded randomised controlled trial. *Lancet* 2007; 369 (9566): 1016–26
- [19] Glauser T, Ben-Menachem E, et al. Updated ILAE evidence review of antiepileptic drug efficacy and effectiveness as initial monotherapy for epileptic seizures and syndromes. *Epilepsia* 2013; 54 (3): 551–63
- [20] Kwan P, Brodie MJ. Clinical trials of antiepileptic medications in newly diagnosed patients with epilepsy. *Neurology* 2003; 60 (11 Suppl 4): S2-12
- [21] Christe W, Kramer G, Vigonius U et al. A double-blind controlled clinical trial: oxcarbazepine versus sodium valproate in adults with newly diagnosed epilepsy. *Epilepsy Res* 1997; 26(3): 451–60
- [22] Tomson T, Battino D, et al. Comparative risk of major congenital malformations with eight different antiepileptic drugs: a prospective cohort study of the EURAP registry. *Lancet Neurol* 2018; 17(6): 530–8
- [23] Intravooth T, Staack AM, Juerges K et al. Antiepileptic drugs-induced hyponatremia: Review and analysis of 560 hospitalized patients. *Epilepsy research* 2018; 143: 7–10
- [24] Doeser A, Dickhof G, Reitze M et al. Targeting pharmacoresistant epilepsy and epileptogenesis with a dual-purpose antiepileptic drug. *Brain* 2015; 138 (Pt 2): 371–87
- [25] Willems LM, Zöllner JP, Paule E et al. Eslicarbazepine acetate in epilepsies with focal and secondary generalised seizures: systematic review of current evidence. *Expert review of clinical pharmacology* 2018; 11(3): 309–24
- [26] Zadeh WW, Escartin A, et al. Efficacy and safety of lacosamide as first add-on or later adjunctive treatment for uncontrolled partial-onset seizures: A multicentre open-label trial. *Seizure* 2015; 31: 72–9
- [27] Giraldez BG, Toledano R, Garcia-Morales I et al. Long-term efficacy and safety of lacosamide monotherapy in the treatment of partial-onset seizures: A multicenter evaluation. *Seizure* 2015; 29: 119–22
- [28] Bauer S, Willems LM, Paule E et al. The efficacy of lacosamide as monotherapy and adjunctive therapy in focal epilepsy and its use in status epilepticus: clinical trial evidence and experience. *Ther Adv Neurol Disord* 2017; 10(2): 103–26
- [29] 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(8948): 476–9
- [30] Guerrini R, Dravet C, Genton P et al. Lamotrigine and seizure aggravation in severe myoclonic epilepsy. *Epilepsia* 1998; 39(5): 508–12
- [31] Glauser TA, Cnaan A, et al. Ethosuximide, valproic acid, and lamotrigine in childhood absence epilepsy. *N Engl J Med* 2010; 362(9): 790–9
- [32] Löscher W, Gillard M, Sands ZA et al. Synaptic Vesicle Glycoprotein 2A Ligands in the Treatment of Epilepsy and Beyond. *CNS Drugs* 2016; 30(11): 1055–77
- [33] Lambrechts DA, Sadzot B, van Paesschen W et al. Efficacy and safety of levetiracetam in clinical practice: results of the SKATE trial from Belgium and The Netherlands. *Seizure* 2006; 15 (6): 434–42
- [34] Meencke HJ, Buyle S. Assessment of a dose-response relationship of levetiracetam. *Eur J Neurol* 2006; 13 (9): 942–6
- [35] Werhahn KJ, Trinka E, Döbner J et al. A randomized, double-blind comparison of antiepileptic drug treatment in the elderly with new-onset focal epilepsy. *Epilepsia* 2015; 56(3): 450–9
- [36] Willems LM, Hamer HM, Knake S et al. General Trends in Prices and Prescription Patterns of Anticonvulsants in Germany between 2000 and 2017: Analysis of National and Cohort-Based Data. *Appl Health Econ Health Policy* 2019. doi:10.1007/s40258-019-00487-2
- [37] Strzelczyk A, Klein KM, Willems LM et al. Brivaracetam in the treatment of focal and idiopathic generalized epilepsies and of status epilepticus. *Expert review of clinical pharmacology* 2016; 9(5): 637–45
- [38] Steinig I, von Podewils F, Möddel G et al. Postmarketing experience with brivaracetam in the treatment of epilepsies: A multicenter cohort study from Germany. *Epilepsia* 2017; 58(7): 1208–16
- [39] Strzelczyk A, Kay L, Bauer S et al. Use of brivaracetam in genetic generalized epilepsies and for acute, intravenous treatment of absence status epilepticus. *Epilepsia* 2018; 59 (8): 1549–56
- [40] Löscher W. Basic pharmacology of valproate: a review after 35 years of clinical use for the treatment of epilepsy. *CNS Drugs* 2002; 16 (10): 669–94
- [41] McLean MJ, Macdonald RL. Sodium valproate, but not ethosuximide, produces use- and voltage-dependent limitation of high frequency repetitive firing of action potentials of mouse central neurons in cell culture. *J Pharmacol Exp Ther* 1986; 237 (3): 1001–11
- [42] Schmidt D, Jacob R, Loiseau P et al. Zonisamide for add-on treatment of refractory partial epilepsy: a European double-blind trial. *Epilepsy Res* 1993; 15(1): 67–77
- [43] Marinas A, Villanueva V, Giraldez BG et al. Efficacy and tolerability of zonisamide in idiopathic generalized epilepsy. *Epileptic Disord* 2009; 11 (1): 61–6
- [44] Vajda FJ. New antiepileptic drugs. *J Clin Neurosci* 2000; 7 (2): 88–101
- [45] Arroyo S, Dodson WE, Privitera MD et al. Randomized dose-controlled study of topiramate as first-line therapy in epilepsy. *Acta Neurol Scand* 2005; 112 (4): 214–22

- [46] Panebianco M, Al-Bachari S, Weston J et al. Gabapentin add-on treatment for drug-resistant focal epilepsy. *Cochrane Database Syst Rev* 2018; 10: CD001415
- [47] Beydoun A, Uthman BM, Kugler AR et al. Safety and efficacy of two pregabalin regimens for add-on treatment of partial epilepsy. *Neurology* 2005; 64 (3): 475–80
- [48] Kwan P, Brodie MJ, Kalviainen R et al. Efficacy and safety of pregabalin versus lamotrigine in patients with newly diagnosed partial seizures: a phase 3, double-blind, randomised, parallel-group trial. *Lancet Neurol* 2011; 10 (10): 881–90
- [49] Strzelczyk A, Willems LM, Willig S et al. Perampnel in the treatment of focal and idiopathic generalized epilepsies and of status epilepticus. *Expert review of clinical pharmacology* 2015; 8 (6): 733–40
- [50] Patsalos PN. The clinical pharmacology profile of the new antiepileptic drug perampnel: A novel noncompetitive AMPA receptor antagonist. *Epilepsia* 2015; 56 (1): 12–27
- [51] Tsai JJ, Wu T, Leung H et al. Perampnel, an AMPA receptor antagonist: From clinical research to practice in clinical settings. *Acta Neurol Scand* 2018; 137 (4): 378–91
- [52] Juhl S, Rubboli G. Perampnel as add-on treatment in refractory focal epilepsy. The Dianalund experience. *Acta Neurol Scand* 2016; 134 (5): 374–7
- [53] Chiron C, Dulac O. Epilepsy: Vigabatrin treatment and visual field loss. *Nat Rev Neurol* 2011; 7(4): 189–90
- [54] Coppola G, Besag F, et al. Current role of rufinamide in the treatment of childhood epilepsy: literature review and treatment guidelines. *Eur J Paediatr Neurol* 2014; 18(6): 685–90
- [55] Pellock JM, Faught E, et al. Felbamate: consensus of current clinical experience. *Epilepsy Res* 2006; 71(2–3): 89–101
- [56] Chiron C. Stiripentol for the treatment of seizures associated with Dravet syndrome. *Expert Rev Neurother* 2019; 19(4): 301–10
- [57] Strzelczyk A, Kortland LM, Knake S et al. Stiripentol for the treatment of super-refractory status epilepticus. *Acta Neurol Scand* 2015; 132(6): 435–9
- [58] Devinsky O, Patel AD, Cross JH et al. Effect of Cannabidiol on Drop Seizures in the Lennox-Gastaut Syndrome. *The New England journal of medicine* 2018; 378 (20): 1888–97
- [59] Devinsky O, Cross JH, et al. Trial of Cannabidiol for Drug-Resistant Seizures in the Dravet Syndrome. *N Engl J Med* 2017; 376 (21): 2011–20
- [60] O'Connell BK, Gloss D, Devinsky O. Cannabinoids in treatment-resistant epilepsy: A review. *Epilepsy Behav* 2017; 70(Pt B): 341–8
- [61] Jenssen S, Gracely EJ, Sperling MR. How long do most seizures last? A systematic comparison of seizures recorded in the epilepsy monitoring unit. *Epilepsia* 2006; 47(9): 1499–503
- [62] Trinka E, Cock H, et al. A definition and classification of status epilepticus--Report of the ILAE Task Force on Classification of Status Epilepticus. *Epilepsia* 2015; 56(10): 1515–23
- [63] Strzelczyk A, Ansoerge S, et al. Costs, length of stay, and mortality of super-refractory status epilepticus: A population-based study from Germany. *Epilepsia* 2017; 58(9): 1533–41
- [64] Schubert-Bast S, Zöllner JP, Ansoerge S et al. Burden and epidemiology of status epilepticus in infants, children, and adolescents: A population-based study on German health insurance data. *Epilepsia* 2019; 60 (5): 911–20
- [65] Diener HC. Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie: Herausgegeben von der Kommission „Leitlinien“ der DGN. Berlin 2012
- [66] Prasad M, Krishnan PR, Sequeira R et al. Anticonvulsant therapy for status epilepticus. *The Cochrane database of systematic reviews* 2014 (9): CD003723
- [67] Alldredge BK, Gelb AM, Isaacs SM et al. A comparison of lorazepam, diazepam, and placebo for the treatment of out-of-hospital status epilepticus. *The New England journal of medicine* 2001; 345(9): 631–7
- [68] Kellinghaus C, Rossetti AO, Trinka E et al. SENSE registry for status epilepticus. *Epilepsia* 2018; 59 Suppl 2: 150–4
- [69] Kellinghaus C, Rossetti AO, Trinka E et al. Factors predicting cessation of status epilepticus in clinical practice: Data from a prospective observational registry (SENSE). *Annals of neurology* 2019; 85 (3): 421–32
- [70] Strzelczyk A, Kay L, Kellinghaus C et al. Concepts for Pre-hospital and Initial In-hospital Therapy of Status Epilepticus. *Neurology International Open* 2017; 01 (03): E217-E23
- [71] Schubert-Bast S, Strzelczyk A. Therapie des akuten konvulsiven Anfalls und Status epilepticus im Kindesalter. *Zeitschrift für Epileptologie* 2019; 32 (2): 116–25
- [72] Silbergleit R, Durkalski V, Lowenstein D et al. Intramuscular versus intravenous therapy for prehospital status epilepticus. *The New England journal of medicine* 2012; 366 (7): 591–600
- [73] Dreifuss FE, Rosman NP, Cloyd JC et al. A comparison of rectal diazepam gel and placebo for acute repetitive seizures. *N Engl J Med* 1998; 338 (26): 1869–75
- [74] McIntyre J, Robertson S, Norris E et al. Safety and efficacy of buccal midazolam versus rectal diazepam for emergency treatment of seizures in children: a randomised controlled trial. *Lancet* 2005; 366 (9481): 205–10
- [75] Lahat E, Goldman M, Barr J et al. Comparison of intranasal midazolam with intravenous diazepam for treating febrile seizures in children: prospective randomised study. *Bmj* 2000; 321 (7253): 83–6
- [76] de Haan GJ, van der Geest P, Doelman G et al. A comparison of midazolam nasal spray and diazepam rectal solution for the residential treatment of seizure exacerbations. *Epilepsia* 2010; 51 (3): 478–82
- [77] Kay L, Reif PS, Belke M et al. Intranasal midazolam during presurgical epilepsy monitoring is well tolerated, delays seizure recurrence, and protects from generalized tonic-clonic seizures. *Epilepsia* 2015; 56(9): 1408–14
- [78] Kadel J, Bauer S, Hermsen AM et al. Use of Emergency Medication in Adult Patients with Epilepsy: A Multicentre Cohort Study from Germany. *CNS Drugs* 2018; 32(8): 771–81
- [79] Strzelczyk A, Reese JP, Dodel R et al. Cost of epilepsy: a systematic review. *Pharmacoeconomics* 2008; 26(6): 463–76
- [80] Lagae L, Schoonjans AS, Gammaitoni AR et al. A pilot, open-label study of the effectiveness and tolerability of low-dose ZX008 (fenfluramine HCl) in Lennox-Gastaut syndrome. *Epilepsia* 2018; 59(10): 1881–8

Bibliografie

DOI <https://doi.org/10.1055/a-0987-8517>
 Nervenheilkunde 2019; 38: 887–899
 © Georg Thieme Verlag KG Stuttgart · New York
 ISSN 0722-1541

Punkte sammeln auf CME.thieme.de



Diese Fortbildungseinheit ist bis zu 12 Monate online für die Teilnahme verfügbar. Den genauen Einsendeschluss finden Sie beim Modul auf <https://cme.thieme.de/CXDNDGQ>. Sollten Sie Fragen zur Online-Teilnahme haben, finden Sie unter <https://cme.thieme.de/hilfe> eine ausführliche Anleitung. Wir wünschen viel Erfolg beim Beantworten der Fragen!

Unter <https://eref.thieme.de/CXDNDGQ> oder über den QR-Code kommen Sie direkt zum Artikel.

VNR 2760512019156640375



Frage 1

Welche Aussage zur Epilepsie ist *falsch*?

- A Die Diagnose einer Epilepsie ergibt sich durch mindestens 3 unprovoked epileptische Anfälle.
- B In Deutschland sind etwa 0,6 bis 1 % der Bevölkerung von Epilepsie betroffen.
- C Das Vorliegen einer Narbe nach Schlaganfall oder eines Hirntumors sind Risikofaktoren für das Auftreten einer Epilepsie.
- D Etwa 60 bis 80 % der Menschen mit Epilepsie werden durch eine medikamentöse Therapie anfallsfrei.
- E Bei pharmakoresistenter Epilepsie sollte eine epilepsiechirurgische Therapieoption geprüft werden.

Frage 2

Welche Aussage zur Kontraindikation für Antianfallsmedikamente ist *falsch*?

- A Valproat sollte man bei Thrombopenie, Leberschädigung oder Pankreatitis nicht geben.
- B Phenytoin kann schwere Herzrhythmusstörungen verursachen und sollte bei kardialer Instabilität nicht gegeben werden.
- C Eine zusätzliche Therapie mit Meropenem kann bei Valproat zu einer deutlichen Erhöhung der Serumkonzentration und damit zu einer Toxizität führen.
- D Levetiracetam ist für kardial vorerkrankte und instabile Patienten gut geeignet.
- E Valproat kann unter einer Therapie mit Vitamin-K-Antagonisten zu einer Blutungsneigung führen.

Frage 3

Welches der folgenden Antianfallsmedikamente hat ein klinisch relevantes Interaktionspotenzial?

- A Lacosamid
- B Levetiracetam
- C Pregabalin
- D Carbamazepin
- E Gabapentin

Frage 4

Welches Medikament kommt während einer Schwangerschaft am wenigsten in Betracht?

- A Valproat
- B Levetiracetam
- C Oxcarbazepin
- D Carbamazepin
- E Lamotrigin

Frage 5

Welches Medikament gehört *nicht* zu den Natriumkanalblockern?

- A Lacosamid
- B Brivaracetam
- C Oxcarbazepin
- D Carbamazepin
- E Lamotrigin

Frage 6

Welches Medikament ist *nicht* zur initialen Monotherapie fokaler Epilepsien zugelassen?

- A Lacosamid
- B Levetiracetam
- C Oxcarbazepin
- D Perampanel
- E Lamotrigin

Frage 7

Welches Medikament ist *nicht* zur Therapie idiopathisch generalisierter Epilepsien zugelassen?

- A Perampanel
- B Levetiracetam
- C Valproat
- D Zonisamid
- E Topiramate

► Weitere Fragen auf der folgenden Seite ...

Punkte sammeln auf CME.thieme.de

Fortsetzung ...

Frage 8

Welche Aussage zum Status epilepticus ist falsch?

- A Epileptische Anfälle dauern im Durchschnitt etwa 2 Minuten.
- B Bei generalisiert tonisch-klonischen Anfällen ist ab einer Dauer von 5 Minuten von einem Status epilepticus auszugehen.
- C Die Dringlichkeit der Therapie ist bei generalisiert konvulsiven Status epilepticus am höchsten.
- D Der Status epilepticus tritt ausschließlich durch eine gestörte Erregungsleitung im Kleinhirn auf.
- E Der Status epilepticus ist mit einer erhöhten Mortalität assoziiert.

Frage 9

Welche Substanz setzt man zur initialen Behandlung des Status epilepticus ein?

- A Brivaracetam
- B Lacosamid
- C Benzodiazepine (z. B. Lorazepam)
- D Thiopental
- E Propofol

Frage 10

Welches Benzodiazepin ist zur Akuttherapie eines Status epilepticus ungeeignet?

- A Midazolam
- B Tetrazepam
- C Lorazepam
- D Diazepam
- E Clonazepam