

Die antiepileptische Therapie: einige Erwägungen

V. Alvarez¹, N. Donzé², ¹Spitalzentrum des französischsprachigen Wallis, ²Zentralinstitut der Spitäler, Spital Wallis, Sitten

Einleitung

Weltweit leiden rund 50 Millionen Menschen unter Epilepsie, Erkrankung welche gemäss der WHO zu den neurologischen Krankheitsbildern zählt. Ungefähr 80 % der Epilepsie-Patienten leben in Ländern mit niedrigem oder mittlerem Einkommen und haben keinen Zugang zur notwendigen Behandlung. Wenn ihr Zustand korrekt diagnostiziert und behandelt werden würde, könnten 70 % der Patienten mit Epilepsie ohne Anfälle leben. Rund 2/3 der Patienten können medikamentös eingestellt werden, teils ist eine Polytherapie notwendig. Patienten, welche trotz einer geeigneten Bitherapie nicht anfallsfrei sind werden als «therapieresistent» bezeichnet, und andere Behandlungsmethoden müssen in Betracht gezogen werden (Neurochirurgie, Neurostimulation, ketogene Diät...) [1].

Vor rund 2400 Jahren wurde die Epilepsie erstmalig beschrieben und Hippokrates erwog im IV. Jahrhundert v. Chr. in seiner Monographie "Über die heilige Krankheit" erstmals ihren zerebralen Ursprung. Im Mittelalter hingegen wurde die Epilepsie mit übernatürlichen Phänomenen, insbesondere mit bösen Geistern erklärt und dementsprechend mit Exorzismus behandelt. Dies ist wahrscheinlich teilweise auch der Grund, weshalb die Patienten heute noch unter einer Stigmatisierung leiden. 1857 hat Sir Charles Locock für die Behandlung der Epilepsie Kaliumbromid vorgeschlagen. Dieses ist 1912 durch Phenobarbital und 1938 durch Diphenylhydantoin ersetzt worden und seit 30 Jahren sind die Medikamente der sogenannten «2. Generation» verfügbar. Aktuelle Tendenzen zeigen auf, dass Lamotrigin, Levetiracetam und Valproinsäure in der initialen Monotherapie zu den 3 am häufigsten eingesetzten Medikationen geworden sind [2] (siehe Abbildung 1). Die Entwicklung dieser neuen Moleküle hat zwar zu einer besseren Verträglichkeit dieser Behandlungen, jedoch nur in geringem Mass zu einer erhöhten Wirksamkeit geführt [2].

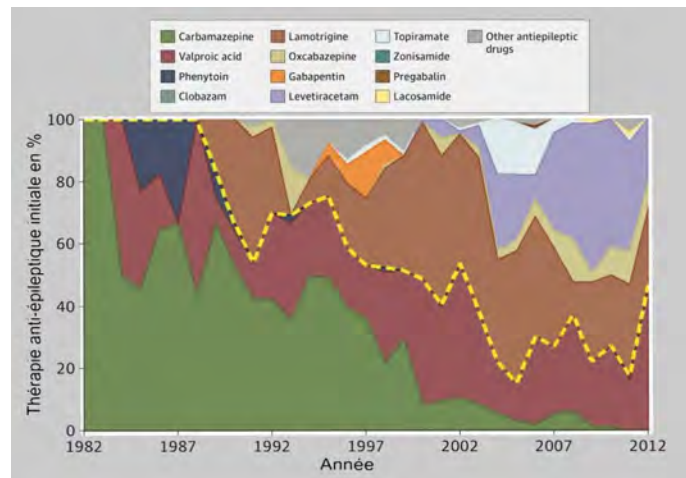


Abbildung 1: Entwicklung der Verordnungen der initialen Antiepileptika von 1982 bis 2014 in einem Referenzzentrum in Schottland. Angepasst aus [2]. Die gelbe Linie trennt die Medikamente der «1. Generation» und der «2. Generation».

Pharmakologie und Indikation

Gegenwärtig dienen die antiepileptischen Behandlungen der Verminderung des Anfallsrisikos, ohne jedoch die zugrundeliegende Ursache zu behandeln. Alle Behandlungen reduzieren die für epileptische Anfälle verantwortliche synchrone neuronale Überaktivität. Dabei kommt es zur Hemmung gewisser Ionenkanäle (meistens Natriumkanäle) oder Modulation gewisser Neurotransmitter (zum Beispiel GABA).

Mit gewisse «Breitspektrumbehandlungen» konnte eine Wirkung auf alle Arten generalisierter und fokaler Anfällen erzielt werden (zum Beispiel Valproinsäure, Levetiracetam, Lamotrigin, Zonisamid). Andere Behandlungen verfügen über ein Schmalspektrum und wirken nur gegen fokale Anfälle, generalisierte Anfälle können sogar verschlimmert werden. Dabei handelt es sich zum Beispiel um Carbamazepin (und Derivat), Phenytoin oder, vor kurzem, Lacosamid [1].

Die Wahl der Behandlung erfolgt anhand der Art des Anfalls (fokal oder generalisiert), der möglichen Nebenwirkungen (Levetiracetam wird zum Beispiel bei Patienten mit Angststörungen nicht empfohlen) und des Alters. Es ist bekannt, dass ältere Patienten Lamotrigin und Levetiracetam am besten vertragen. Die Verordnung von Valproinsäure bei Frauen im gebärfähigen

Alter ist äusserst vorsichtig zu handhaben, da die fetale Belastung mit Valproinsäure das Risiko schwerer Fehlbildungen erhöht, den IQ des Kindes längerfristig negativ beeinflusst und zudem mit autistischen Störungen assoziiert wird. Wenn für eine befriedigende Anfallskontrolle trotz dem Valproinsäure eingesetzt werden muss, ist der verschreibende Arzt gesetzlich dazu verpflichtet, über die Risiken zu informieren und jährlich ein vom BAG verfasstes Formular unterzeichnen zu lassen (<https://www.swissmedic.ch/>), welches von den notwendigen Informationen begleitet wird.

Neuste Entwicklungen

Gegenwärtig befinden sich mehrere Moleküle in verschiedenen Entwicklungsstadien. Das am weitesten entwickelte Moleküle mit den besten Erfolgsaussichten in relativ naher Zukunft ist das Cenobamat, welches die Natriumkanäle blockiert und die GABAergische Aktivität moduliert. Mit einer Tagesdosis von 200mg nimmt die Anfallshäufigkeit durchschnittlich um 50 % ab [3].

Die Verwendung von Cannabidiol (CBD) ist in der Epilepsie-Therapie häufig diskutiert, stellt jedoch keine Neuheit dar. CBD verfügt jedoch nur im Rahmen einer antiepileptischen Polytherapie sowie den Syndromen von Dravet und von Lennox-Gastaut über eine mässige antiepileptische Wirkung. Abgesehen von äusserst teuren Präparaten ist gegenwärtig in der Schweiz keine reine CBD-Rezeptur verfügbar. Dieses Molekül ist somit nur sehr spezifischen Fällen vorenthalten und darf auf keinen Fall die übliche antiepileptische Behandlung ersetzen [1].

Therapeutische Nachkontrolle

Die meisten antiepileptischen Moleküle können im Blut bestimmt werden. Die Relevanz der systematisch praktizierten Indikation «Therapeutic Drug Monitoring» oder TDM ist nicht unbestritten und eine kürzlich erschienene Studie zeigt auf, dass bei einem solchen Ansatz keine therapeutische Wirkung vorhanden ist [4]. Blutbestimmung sind hingegen in folgenden Situationen unumgänglich:

- Kontrolle einer Epilepsie während der Schwangerschaft
- Zweifel in Bezug auf die therapeutische Adhärenz des Patienten
- Zeichen von medikamentöser Vergiftung oder von Nebenwirkungen
- Polytherapie mit zahlreichen medikamentösen Interaktionen

Medikamente	Halbwertszeit	Ausgleichszeit	Entnahmezeit	Therapiebreite
Phenobarbital	-	15 bis 25 Tage	Restwert (min. 6 Std. nach letzter Dosis)	65-170 µmol/L
Carbamazepin	8 bis 20 Std.	7 bis 12 Tage	Restwert (min. 6 Std. nach letzter Dosis)	17-42 µmol/L
Clobazam	10 bis 30 Std.	-	-	30-300 µg/L
Gabapentin	5 bis 9 Std.	1 bis 2 Tage	Restwert (min. 6 Std. nach letzter Dosis)	12-120 µmol/L
Lamotrigin	15 bis 35 Std.	3 bis 7 Tage	-	9.7-58 µmol/L
Levetiracetam	6 bis 8 Std.	2 bis 3 Tage	-	70-270 µmol/L
Oxcarbazepin	8 bis 5 Std.	-	-	12-139 µmol/L
Pregabalin	5 bis 7 Std.	1 bis 2 Tage	-	Unbekannt

Tabelle 1: Referenzwerte für gewisse Antiepileptika
https://pharmacie.hopitalvs.ch/fr/pharmacie/med/Annexes/Annexe-10_TDM_F_D.pdf
Fichier des examens – laboratoire CHUV

Material und Tarif

Methode	Probe	Kosten (CHF)
Bestimmung LC-MSMS oder Colorimetrie	siehe Vademecum ZIS https://vademecum.institutcentral.ch/	Siehe Vademecum ZIS https://vademecum.institutcentral.ch/ (CHF 15.90 à 140)

Literatur

- [1] Devinsky A, Vezzani A, O'Brien TJ, et al. Epilepsy. *Nat Rev Dis Prim* 2018;4:18024. doi:10.1038/nrdp.2018.24
- [2] Chen Z, Brodie MJ, Liew D, et al. Treatment outcomes in patients with newly diagnosed epilepsy treated with established and new antiepileptic drugs a 30-year longitudinal cohort study. *JAMA Neurol* 2018;75:279–86. doi:10.1001/jamaneurol.2017.3949
- [3] Krauss GL, Klein P, Brandt C, et al. Safety and efficacy of adjunctive clobazam (YKP3089) in patients with uncontrolled focal seizures: a multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled, dose-response trial. *Lancet Neurol* 2019;4422:1–11. doi:10.1016/S1474-4422(19)30399-0
- [4] Aicua-Rapún I, André P, Rossetti AO, et al. Therapeutic Drug Monitoring of Newer Antiepileptic Drugs: A Randomized Trial for Dosage Adjustment. *Ann Neurol* 2020;87:22–9. doi:10.1002/ana.25641

Kontaktpersonen

Nicolas Donzé
Dr. med. Vincent Alvarez

nicolas.donze@hopitalvs.ch
vincent.alvarez@hopitalvs.ch