



Medikationsanalyse und Update Epilepsie

Vortrag von Tasso Weinhold

pDL-Akademie →





Definitionen der Epilepsie

- Voraussetzung: mindestens 1 gesicherter epileptischer Anfall + Wahrscheinlichkeit einen weiteren Anfall zu erleiden oder 2 nicht provozierte Anfälle im Abstand > 24h
- Sammelbezeichnung für eine Gruppe von Funktionsstörungen: pathologische Erregungsbildung + fehlende Erregungsbegrenzung

Quelle: Mutschler Arzneimittelwirkungen: Pharmakologie - Klinische Pharmakologie - Toxikologie Gebundene Ausgabe – 19. Dezember 2019

3

Eine Erkrankung mit vielen Folgen

Viele Konsequenzen für die Betroffenen:

- Autofahren / Führerschein / Radfahren
- Berufliche Einschränkungen
- Planung einer Schwangerschaft / Familiengründung
- Schwimmen und Sport
- Sicherheitsgefühl: Jeder Anfall wirft Betroffene um Monate zurück
- Erhöhte Selbstmordrate
- SUDEP: plötzlicher, unerwarteter Tod bei Epilepsiepatienten

4

Ausprägungen der Erkrankung

- **Grand Mal Anfälle – Status epilepticus (Lebensbedrohlicher Notfall)**
- **Generalisierte Anfälle (gesamtes Gehirn) mit oder ohne motorische Störungen**
- **Absencen (kurze Bewusstseinspause), eine Unterart der generalisierten Anfälle**
- **Fokale Anfälle (begrenzter Teil des Gehirns) mit oder ohne Bewusstseinsstörung**
- **Verschiedene Epilepsieformen bei Kindern von leicht bis schwer behandelbar**
- **Notfallausweis!**

Quelle: Mutschler Arzneimittelwirkungen: Pharmakologie - Klinische Pharmakologie - Toxikologie Gebundene Ausgabe – 19. Dezember 2019

5

Ausprägungen der Erkrankung

- Eintrittsalter: Kinder < 10 Jahre (meist generalisiert): 50%
- Kinder + Jugendliche < 20 Jahre: 2/3
- Erwachsene > 60 Jahre (eher fokal): weiteres 1/3
- Ca. 0,5-1% der Bevölkerung sind betroffen, 2-4% erleiden einen einzelnen Anfall
- Diagnose: Kombination aus Anamnese, körperliche Untersuchung, Blutentnahme (unspezifisch: Blutzucker erhöht, erhöhte Zahl an Leukozyten, erhöhte Laktat- und Creatin-Kinase), CT, **EEG, MRT** (Differentialdiagnose) + Motivation zum Filmen der Ereignisse*
- Ggf. provoziert Anfall unter EEG in der Klinik zur Erfassung der Symptome während und nach dem Anfall

* Quelle: S2k-Leitlinie vom 01.09.2023

6

Mechanismen

- Mangelnde Koordination von Erregung (Glutamat) und Hemmung der Neuronen (Gamma-Amino-Buttersäure = GABA) in neuronalen Netzen (defekte Ionenkanäle: Na^+ , K^+ , Ca^{++} , Cl^-) → Synchrone Entladung: „**Gewitter im Kopf**“
- Fehler in der Erregungsübertragung
- → multifaktorielles Geschehen durch genetische, epigenetische, Umwelteinflüsse, Vergiftungen, Vorerkrankungen

Quelle: Mutschler Arzneimittelwirkungen: Pharmakologie - Klinische Pharmakologie - Toxikologie Gebundene Ausgabe – 19. Dezember 2019

7

Mögliche Trigger

- Flackerlicht: Disco, Baumalleen, Videospiele, Zeichentrickfilme (z.B. Pokémon)
- Körperliche Verausgabung
- Schlafmangel, zu viel Schlaf
- Alkoholexzesse
- Vergiftungen
- Sauerstoffmangel
- Absetzen von Antikonvulsiva
- Fieber bei Kindern
- Pharmaka: Chloroquin, Amitriptylin, Lithium, Theophyllin

Quelle: Mutschler Arzneimittelwirkungen: Pharmakologie - Klinische Pharmakologie - Toxikologie Gebundene Ausgabe – 19. Dezember 2019

8

Anfallsbehandlung

- Akutversorgung: Lagerung zum Schutz vor Eigengefährdung, Freihalten der Atemwege, Betroffenen aus der Gefahrenzone bringen, ggf. Brille abnehmen, Kissen unter den Kopf legen
- Überwachung der Herzaktion und Atmung
- Beim Betroffenen bleiben → Anfall hört meist von alleine auf
- Nach dem Anfall kann der Betroffene desorientiert sein
- Dauert der Anfall länger als 5 Minuten (T1): Notruf absetzen
- Nach 30 Minuten drohen neuronale Defekte (T2)
- Gabe von Midazolam bukkal oder nasal, alternativ Diazepam rektal (Traumatisierung der Betroffenen bei Gabe in der Öffentlichkeit)
- Lorazepam i.V.
- Reserve i.V.: Phenytoin, Valproinsäure, Levetiracetam, Phenobarbital → Narkose

Quelle: Angewandte Pharmakotherapie Gebundene Ausgabe – 22. August 2019 von Olaf Rose

Quelle: Medikamenten-Pocket Epilepsie – 14. April 2024 von Thomas Bast, Günter Krämer

9



Medikamente bei Epilepsie

- Derzeit sind **28 Wirkstoffe** in Deutschland im Markt: Antikonvulsiva – wirken symptomatisch, Wirkmechanismen sind oft nicht genau geklärt
- Kritische Arzneimittel mit vielen, zum Teil schweren NW und vielen WW (CYP450) und einer oft geringen therapeutischen Breite
- **CYP-Induktoren:**
verstärkter Abbau von Begleitsubstanzen, Wirkabschwächung des 2. AM, Effekt tritt nach ca. 2 WO ein
- **CYP-Inhibitoren:**
geringerer Abbau von Begleitsubstanzen, Wirkverstärkung des 2. AM, Effekt tritt sofort ein
- Handelt es sich beim 2. AM um ein Prodrug, kehren sich beide Effekte um!

Quelle: Angewandte Pharmakotherapie Gebundene Ausgabe – 22. August 2019 von Olaf Rose, Mutschler Arzneimittelwirkungen: Pharmakologie - Klinische Pharmakologie - Toxikologie Gebundene Ausgabe – 19. Dezember 2019, Medikamenten-Pocket Epilepsie – 14. April 2024 von Thomas Bast, Günter Krämer

10



Medikamente bei Epilepsie

- Steuerung über **Therapeutisches Drug Monitoring (TDM)**: Valproat, Carbamazepin und Derivate, Lamotrigin, Phenobarbital, Phenytoin, Bromid: zur Dosisanpassung + Erkennung von Intoxikationen
- Bei neueren Antikonvulsiva meist kein TDM, nur zur Kontrolle der Adhärenz bei Rezidivanfällen: Levetiracetam, Topiramat, Vigabatrin, da kaum Korrelation der Plasmakonzentration zur Wirksamkeit
- Viele Substanzen wirken **teratogen** oder beeinflussen die **Wirkung der Pille**
- Viele Substanzen haben **weitere Indikationen (In- und Off-Label)**

Quelle: Angewandte Pharmakotherapie Gebundene Ausgabe – 22. August 2019 von Olaf Rose

11



Medikamente bei Epilepsie

- Ziel: Anfallsfreiheit bei wenig NW (Dauertherapie)
- **Monotherapie**, weitere AM bringen meist wenig Nutzen:
 - 50% der Patienten werden unter 1 AM anfallsfrei, eine zweite Substanz liefert nur weitere 10% Anfallsfreiheit → 20-40% werden auch unter Kombination nicht anfallsfrei, daher Dosierung der 1. Substanz einschleichend bis zum Auftreten von NW
 - Neuere AM zeigen eine bessere Verträglichkeit und weniger WW, aber keine bessere Wirksamkeit
 - Idee einer rationalen Therapie hat sich nicht durchgesetzt: 2 unterschiedliche Ansätze sind nicht automatisch besser als 2 gleiche

Quelle: Angewandte Pharmakotherapie Gebundene Ausgabe – 22. August 2019 von Olaf Rose, Medikamenten-Pocket Epilepsie – 14. April 2024 von Thomas Bast, Günter Krämer

12



Medikamente bei Epilepsie

- Möglichst kein Austausch von Rabattpartnern auch über die **Substitutionsausschlussliste** (Carbamazepin Retard, Phenobarbital, Phenytoin, Primidon, Valproat) hinaus*
- Problem der ständigen Lieferengpässe
- Therapieende: großes Risiko, immer individuelle Entscheidung, Aber: bei Kindern sind 70% der Auslassversuche dauerhaft erfolgreich

* Quelle: S2k-Leitlinie vom 01.09.2023, Medikamenten-Pocket Epilepsie – 14. April 2024 von Thomas Bast, Günter Krämer

13

Die wichtigsten Arzneistoffe zur Prophylaxe

- Monotherapie generalisierter Anfälle:
Valproat (Ausschluss einer Schwangerschaft), Lamotrigin, Levetiracetam
- Behandlung von Absencen:
Ethosuximid (Kinder und Jugendliche), Lamotrigin, Levetiracetam, Valproat
- Monotherapie fokaler Epilepsien:
Lamotrigin, Lacosamid, Levetiracetam, Carbamazepin / Oxcarbazepin, Gabapentin, Topiramat, Valproat

Quelle: S2k-Leitlinie vom 1.9.2023

14

Wesentliche Nebenwirkungen

Nebenwirkungen **älterer** Substanzen:

- **Enzyminduktion: CYP3A4 u.a.**
(Carbamazepin, Phenytoin, Phenobarbital und Primidon), Allergie, Müdigkeit, Haarausfall, Zittern / Ataxie, Kognition, Osteopathie (negative Einflüsse auf den Knochenstoffwechsel)

Nebenwirkungen **neuer** Substanzen:

- Allergie, Müdigkeit, Kognition, Schwindel, Sehstörungen, **Psychische Veränderungen** (Ethosuximid, Gabapentin, Levetiracetam, Mesuximid)

Quelle: Angewandte Pharmakotherapie Gebundene Ausgabe – 22. August 2019 von Olaf Rose

15

Wirkstoff	Indikation	NW	WW	Weitere Indikationen	Embryotox
Valproat	Generalisierte und fokale Epilepsie	Leberschädigung, Pankreatitis, Enzephalopathie, Gewichtszunahme, Gerinnungsstörungen	Antikoagulantien und TAH, + Lamotrigin: Tremor, plötzliches Absetzen → Entzug	Manische Phasen, Off-Label: Migräneprävention	
Lamotrigin	Fokale und generalisierte Epilepsie, Lennox-Gastaut-Syndrom bei Kindern	Sehr langsam einschleichen (über 6-8 WO), sonst drohen schwere Hautreaktionen (SJS)	+ Valproat: noch langsamer einschleichen + Carbamazepin, Phenytoin, Phenobarbital: schneller einschleichen	Depressive Phasen, Anfallsverhütung bei Alkoholentzug KI: Nieren- und Leberinsuffizienz	
Topiramat	Fokale und generalisierte Epilepsie, Lennox-Gastaut-Syndrom bei Kindern	Starker Gewichtsverlust, Risiko für Nierensteine, negative Effekte auf die Kognition bei Kindern mit mentaler Retardierung (regelmäßige Testung)		Migräne-Prävention Off-Label: Bulimia nervosa, Clusterkopfschmerz, Behandlung einer Kokainabhängigkeit	
Ethosuximid	Absencen	Appetitstörungen, Übelkeit, Erbrechen, Bauchschmerzen, Schlafstörungen, psychotische Symptome	Wenn große Anfälle hinzukommen sollte es kombiniert werden		
Carbamazepin Oxcarbazepin (wird heute bevorzugt: Weniger WW, nicht teratogen)	Nur fokale Epilepsie (generalisierte Epilepsie kann sich verschlechtern)	Risiko von Exanthenen: langsam einschleichen, Leukopenien (Blutbildkontrollen), Ältere Patienten: Hyponatriämierisiko	Starker CYP3A4-Induktor incl. Autoinduktion: TDM, CYP-Inhibitoren wie Makrolide (Clarithromycin): Überdosierung von Carbamazepin möglich	Trigeminus-Neuralgie, diabetische Neuropathie, Anfälle bei MS, Prophylaxe manisch-depressiver Phasen, Alkoholentzug (stationär)	

16

Wirkstoff	Indikation	NW	WW	Weitere Indikationen	Embryotox
Gabapentin	Fokale Epilepsie	Müdigkeit, Schwindel, Ataxie	Keine Interaktionen mit anderen Antikonvulsiva	Neuropathische Schmerzen	
Levetiracetam	Fokale und generalisierte Epilepsie	Stimmungsschwankungen, Depressionen, Aggressionen → Absetzen	Gut kombinierbar mit Immunsuppressiva, sicher mit der „Pille“		
Lacosamid	Fokale Epilepsie	Veränderung des PR-Intervalls im EKG, AV-Block			
Phenobarbital	Neonatale Anfälle	Sedierung limitiert die Behandlung, Abhängigkeitspotential, Osteopathien (Vitamin-D-Defizit), Blutungsneigung bei Neugeborenen (Vitamin-K-Defizit + Folsäuremangel), schwere Hautreaktionen	Starker Enzyminduktor: vielfältige Interaktionen	Narkosevorbereitung	
Primidon	Fokale und generalisierte Epilepsie, Absencen, Grand-mal-Prophylaxe	Schwindel, Erbrechen, siehe Phenobarbital, Primidon ist das Prodrug zu Phenobarbital	Starker Enzyminduktor: vielfältige Interaktionen	therapierefraktärer essentieller Tremor	
Phenytoin	Fokale und generalisierte Anfälle, Status epilepticus, Anfallsserien (Reservemittel)	Die Frequenz von Absencen kann steigen, Osteopathie, Blutungsneigung, Anämie, Arrhythmien, Dyskinesien, zerebrale Schäden. Zahnfleischwucherungen , Hypertrichose, Chloasma, Enzephalopathie	Nur schwach sedierend CYP3A4-Induktor, erhöht die Toxizität von Methotrexat	2. Wahl: Antiarrhythmikum, Trigeminusneuralgie	
Benzodiazepine	Status epilepticus	Wirkung nimmt bei Dauertherapie stark ab		Angstlösung u.a.	

17

Epilepsie und Schwangerschaft

- Während einer Schwangerschaft ist eine effektive Therapie erforderlich, da Anfälle Mutter und Kind gefährden können. Therapieumstellungen sind risikobehaftet
- Frühzeitige Einnahme von 0,4 bis 0,8mg Folsäure / Tag*
- Aber: Nicht jede Schwangerschaft ist geplant
- **Problematisch:** **Valproat** (Patientenkarten + Blaue Hand Schulungsmaterial in jeder Packung), **Phenobarbital**, **Phenytoin** und **Carbamazepin**, **Topiramat** (siehe: a-t 2023; 54: 71-2)
- **Relativ sicher:** Lamotrigin, Levetiracetam, Oxcarbazepin
- Stillzeit von 4 – 6 Monaten wird durchgehend empfohlen, trotz Anfallsmedikation
- Beratungshilfe: www.embryotox.de – Nicht rechtsverbindlich!

* Quelle: S2k-Leitline vom 01.09.2023

18

Epilepsie und Verhütung

- starke **Enzyminduktoren** für CYP3A4: **Primidon, Phenobarbital, Phenytoin, Rufinamid, Carbamazepin und Oxcarbazepin, Topiramat** (> 200mg/Tag), Reduktion der Hormonspiegel der Pille um 40–60% (bis 4 Wochen nach der letzten Einnahme)
- Eine Schwangerschaft oder die Pille (Ethinylestradiol u.a.) erhöhen die **Lamotrigin-Clearance**: Gefahr von Rezidivanfällen
- **Pillenpausen unter Lamotrigin**: Überdosierungen drohen: Sehstörungen, Schwindel, Müdigkeit, Reizbarkeit → besser keine Pillenpause

Quelle: Angewandte Pharmakotherapie Gebundene Ausgabe – 22. August 2019 von Olaf Rose, Mutschler Arzneimittelwirkungen: Pharmakologie - Klinische Pharmakologie - Toxikologie Gebundene Ausgabe – 19. Dezember 2019

19

Epilepsie und Verhütung

- **Notfallkontrazeption** („Pille danach“): Levonorgestrel (z.B. PiDaNa) soll in **doppelter Dosis** gegeben werden, Ullipristalacetat (z.B. EllaOne) ist keine Alternative, da der Plasmaspiegel um 90% sinkt, → empfohlen wird eher ein Kupfer-Intravaginalpessar
- → Frage in der Beratung nach einer bestehenden Epilepsie

Quelle: Angewandte Pharmakotherapie Gebundene Ausgabe – 22. August 2019 von Olaf Rose, Ravati-Seminar „Pille danach“ Apowelt

20

Weitere Maßnahmen

- Ketogene Diäten: erfolgreich bei Kindern mit Absencen und Patienten mit Glucose-Transporter-Defekt Typ 1 (Gendefekt)
- Psychotherapie zur Unterstützung des Patienten im Umgang mit seiner Erkrankung
- Für beides gibt es keine gesicherten Daten
- Epilepsiechirurgie (vor allem bei Kindern)
- Vagusnervstimulation durch einen implantierten Stimulator

Quelle: Angewandte Pharmakotherapie Gebundene Ausgabe – 22. August 2019 von Olaf Rose, Medikamenten-Pocket Epilepsie – 14. April 2024 von Thomas Bast, Günter Krämer

21

Der Patientenfall

- Herr L.: sehr großer, kräftiger Mann (2,05 m, 130 kg), Anfang 40, BMI: 31,9
- Bisher 3 Anfälle in der Vergangenheit, die sehr weit auseinanderliegen
- Nach dem dritten Anfall: Medikamentöse Behandlung + 1 Jahr Fahrverbot
- Stress, Schlafmangel (Wechselschicht) und Alkohol als mögliche Auslöser
- Weitere Erkrankungen: Depression + Bluthochdruck

22

Zum Schluss

- Aufklärung der Patienten über den Nutzen von Sport und die Risiken von Alkohol, Drogen, Schwimmen*
- Keine Angst vor dem Thema: Jeder Patient nimmt meist nur 1 – 2 Antiepileptika, auf die man sich im Rahmen einer Medikationsanalyse gut vorbereiten kann
- Risikomanagement in der Apotheke: Hinweise bei Diphenhydramin, Dimenhydrinat, Arlevert u.a. in die einzelnen Artikel eintragen (Senkung der Krampfschwelle) → mittlerweile wird die Interaktion angezeigt
- Erste-Hilfe-Kurse auffrischen

Quelle: S2k-Leitlinie vom 01.09.2023