

# Medikationsanalyse und Update Epilepsie

**Vortrag von Tasso Weinhold**

**pDL-Akademie →**



\*Alle Inhalte dieser Unterlagen insbesondere Texte, Fotografien und Grafiken, sind urheberrechtlich geschützt. Weitergabe, Vervielfältigung nur mit Einwilligung der Verfasser\*innen.



## 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. provozierte 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<sup>+</sup>, K<sup>+</sup>, Ca<sup>++</sup>, Cl<sup>-</sup>) → 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 **älter**er 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
<b>Valproat</b>	Generalisierte und fokale Epilepsie	Leberschädigung, Pankreatitis, Enzephalopathie, Gewichtszunahme, Gerinnungsstörungen	Antikoagulantien und TAH, + Lamotrigin: Tremor, plötzliches Absetzen → Entzug	Manische Phasen, <b>Off-Label:</b> Migräneprophylaxe	
<b>Lamotrigin</b>	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 <b>KI:</b> Nieren- und Leberinsuffizienz	
<b>Topiram</b>	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-Prophylaxe <b>Off-Label:</b> Bulimia nervosa, Clusterkopfschmerz, Behandlung einer Kokainabhängigkeit	
<b>Ethosuximid</b>	Absencen	Appetitstörungen, Übelkeit, Erbrechen, Bauchschmerzen, Schlafstörungen, psychotische Symptome	Wenn große Anfälle hinzukommen sollte es kombiniert werden		
<b>Carbamazepin</b> <b>Oxcarbazepin</b> (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
<b>Gabapentin</b>	Fokale Epilepsie	Müdigkeit, Schwindel, Ataxie	Keine Interaktionen mit anderen Antikonvulsiva	Neuropathische Schmerzen	
<b>Levetiracetam</b>	Fokale und generalisierte Epilepsie	Stimmungsschwankungen, Depressionen, Aggressionen → Absetzen	Gut kombinierbar mit Immunsuppressiva, sicher mit der „Pille“		
<b>Lacosamid</b>	Fokale Epilepsie	Veränderung des PR-Intervalls im EKG, AV-Block			
<b>Phenobarbital</b>	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	
<b>Primidon</b>	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	
<b>Phenytoin</b>	Fokale und generalisierte Anfälle, Status epilepticus, Anfallsserien (Reservemittel)	Die Frequenz von Absencen kann steigen, Osteopathie, Blutungsneigung, Anämie, Arrhythmien, Dyskinesien, zerebrale Schäden. <b>Zahnfleischwucherungen</b> , Hypertrichose, Chloasma, Enzephalopathie	Nur schwach sedierend CYP3A4-Induktor, erhöht die Toxizität von Methotrexat	2. Wahl: Antiarrhythmikum, Trigeminusneuralgie	
<b>Benzodiazepine</b>	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, Topiramate (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](http://www.embryotox.de) – Nicht rechtsverbindlich!

\* Quelle: S2k-Leitlinie vom 01.09.2023

18

## Epilepsie und Verhütung

- starke **Enzyminduktoren** für CYP3A4: **Primidon, Phenobarbital, Phenytoin, Rufinamid, Carbamazepin und Oxcarbazepin, Topiramate** (> 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-Intrauterinpessar
- → 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