

Was gibt es Neues in der antiepileptischen Therapie bei Erwachsenen?

Thomas Mayer, Radeberg

Nach einem Boom neuer Antiepileptika nach 1990 hat sich die Zahl der Innovationen seit knapp zehn Jahren verringert, nicht zuletzt infolge des Arzneimittelmarktneuordnungsgesetzes (AMNOG), das nicht nur die Antiepileptika dem Diktum des Zusatznutzens unterwarf; dies führte dazu, dass neue Antiepileptika zwar zugelassen wurden, aber auf dem deutschen Markt keinen adäquaten Preis erzielen konnten, sodass Medikamente aus verschiedenen Gründen entweder ganz verschwanden (Retigabin) oder sich erst nach einigen Jahren mühsam etablierten (Perampanel). Vermehrt werden die Substanzen nach dem Nebenwirkungspotenzial, weniger nach dem Wirkungspotenzial beurteilt, bei Letzterem sind die Unterschiede gering. Zunehmend wird die Zulassung für sogenannte Orphan-Drugs betrieben, weil man über diesen Markt eine auf bestimmte Indikationen beschränkte Zulassung erreichen kann, für die keine vergleichende Nutzenbewertung erfolgen muss, solange der Umsatz zulasten der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) unter 50 Mio. Euro pro Jahr bleibt. Die Möglichkeit, nach dem ersten Anfall Patienten neu einzustellen, wird von Akutkliniken oft genutzt, nicht immer im Sinne der Patienten, insbesondere wenn der erste Anfall nicht sicher epileptisch war.

Die Einschränkung der Gabe von Valproinsäure bei Frauen im gebärfähigen Alter hat die Therapie in dieser Patientengruppe bei idiopathisch generalisierten Epilepsien erheblich erschwert, weil es in Bezug auf die Wirksamkeit keine optimalen Alternativen gibt.

Schlüsselwörter: Neue Antiepileptika, Zusatznutzen, Epilepsie, Orphan-Drugs

Psychopharmakotherapie 2019;26:322–8.

Die Internationale Liga gegen Epilepsie hat sich mit ihrer Kommission zur Definition der Epilepsie zu einer neuen Vorgabe entschlossen [30]. Diese Definition sieht vor, Epilepsie als eine Erkrankung des Gehirns zu beschreiben, die durch eine der folgenden Bedingungen definiert ist: mindestens zwei nicht provozierte Anfälle oder Reflexanfälle, die im Abstand von mehr als 24 Stunden auftreten, oder ein nicht provoziertes Anfall oder Reflexanfall, verbunden mit einer Wahrscheinlichkeit während der nächsten zehn Jahre weitere Anfälle zu erleiden, die vergleichbar ist mit dem allgemeinen Rückfallrisiko (mindestens 60 %) nach zwei nicht provozierten Anfällen.



Update on antiepileptic drug treatment in adults

After many new antiepileptic drugs (AED) appeared after 1990, the number of innovations has dropped for over ten years, not at least due to the German Act on Reorganization of the Pharmaceutical Market (AMNOG), that tries to regulate the pharmaceutical market with the dictum of added value. New antiepileptic drugs could not achieve an adequate price on the German market without this proven value, so that AED either completely disappeared (retigabine) or established only after a few years slowly (perampanel). AED are judged according to the potential for side effects less to the effect potential, the differences in efficacy are small. The market for so-called orphan drugs is growing, as it is profitable to obtain approvals for orphan diseases, which do not have to prove a comparative value as long as the annual expenses of the statutory health insurance remain below 50 million euros. The ability to treat patients after the initial seizure due to the new definition of epilepsy often used by acute care clinics is not always in the patient's favor, especially if the first seizure was not epileptic. The restriction for using valproate in women in childbearing age has made therapy in idiopathic epilepsy significantly more difficult in this patient group because there are no adequate alternatives.

Key words: new antiepileptic drugs, additional use, epilepsy, orphan drug

Durch diese Definition kommt es sehr viel häufiger als früher zum Therapiebeginn schon in den Akutkliniken. Auch eine neue Klassifikation von Anfällen und Syndromen ist seit 2016 etabliert, sie führt aber nicht zu prinzipiellen Veränderungen der Pharmakotherapie [71].

Politische Neuerungen haben dazu geführt, dass in den letzten zehn Jahren erheblich weniger neue Medikamente auf den Markt kamen. Ab 1. Januar 2011 trat das Gesetz zur Neuordnung des Arzneimittelmarktes (AMNOG) in Kraft. Ziel des AMNOG ist, die rasant steigenden Arzneimittelausgaben der gesetzlichen Krankenkassen einzudämmen. Es hat den Zusatznutzen neuer Medikamente zentral in den Fokus genommen, was in der Epileptologie, aber auch in anderen Fächern mit ZNS-aktiven Substanzen, sehr schwer belegbar ist [32]. Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat daher zunächst Neuzulassungen wie Retigabin und Perampanel einen Zusatznutzen abgesprochen, sodass es keine Preisverhandlungen zu

Dr. Thomas Mayer, Fachklinik für Neurologie, Sächsisches Epilepsiezentrum Radeberg gemeinnützige GmbH, Wachauer Straße 30, 01454 Radeberg, E-Mail: t.mayer@kleinwachau.de

einem Betrag deutlich höher als generische Therapie geben konnte.

Der Bundesrat hat am 31. März 2017 das „Gesetz zur Stärkung der Arzneimittelversorgung in der gesetzlichen Krankenversicherung“ (AMVSG) gebilligt, das der Bundestag am 9. März 2017 verabschiedet hatte. Das mit dem AMNOG eingeführte Verfahren der Nutzenbewertung neuer Medikamente wurde modifiziert. Der Zusatznutzen von Arzneimitteln für Kinder und Jugendliche muss nicht mehr belegt werden, wenn die Prüfung durch den G-BA ergibt, dass in der entsprechenden Indikation die den Zusatznutzen bei Erwachsenen stützende Evidenz auf Kinder und Jugendliche generalisiert werden kann. Die Vorschrift, der bei fehlendem Zusatznutzen nach § 130b SGB V zu vereinbarenden Erstattungsbetrag müsse zu geringeren Ausgaben als denjenigen für die zweckmäßige Vergleichstherapie führen, ist nun eine Sollvorschrift. Damit konnten die pharmazeutischen Unternehmer für Perampanel und Brivaracetam einen Preis verhandeln, der höher war als bei vergleichbaren generischen Produkten, aber niedriger als bei früheren neuen Substanzen.

Was gibt es Neues?

Perampanel (PER) ist in Deutschland, Österreich und der Schweiz zur Zusatzbehandlung von fokalen Anfällen mit oder ohne sekundäre Generalisierung bei Epilepsiepatienten ab 12 Jahren zugelassen. Inzwischen ist Perampanel auch zur Zusatztherapie bei generalisierten Anfällen zugelassen und somit in dieser Indikation seit vielen Jahren die erste neue Therapieoption. Perampanel wird bis zur ersten Zieldosis langsam auftitriert bis 6 mg pro Tag abends, am besten an der Bettkante, da es initial stark müde machen kann. Eine weitere Dosiserhöhung ist abhängig von der Wirkung und der Verträglichkeit. Eine flüssige Form als Suspension ist seit 2019 erhältlich. Perampanel wird als Einmaldosis am Abend gegeben [73]. Die Wirksamkeit ist hoch, allerdings auch die Quote an unerwünschten Wirkungen [72].

Die FDA (Food and Drug Administration, Arzneimittelzulassungsbehörde der USA) gab früh eine Warnung für *Retigabin* (RTG) heraus: RTG kann zu Blaufärbung im Bereich der Nägel und zu Retinaveränderungen führen (26.04.2013). Weil es keine Daten zur Langzeitverträglichkeit gab, aber auch weil die Substanz in Deutschland ohne Zusatznutzen bewertet wurde, ging die Substanz Ende 2017 komplett vom Markt und ist in Europa nicht mehr erhältlich. Gleiches gilt für *Tiagabin*, das ebenfalls komplett vom europäischen Markt verschwand [71].

Die Koordinierungsgruppe der Länderbehörden (CMDh) der Europäischen Arzneimittel-Agentur (EMA) hat am 21. November 2014 die deutliche Empfehlung ausgesprochen, *Valproinsäure* (VPA) nicht nur bei Frauen im gebärfähigen Alter, sondern auch bei Mädchen erst dann einzusetzen, wenn alternative Therapien versagt haben [29]. Dem hat sich die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft mit einem

Rote-Hand-Brief angeschlossen (AkdÄ, 12.12.2014). Die Entscheidung basiert auf den vorliegenden Daten zur Teratogenität, Verminderung der Kognition und erhöhten Autismusrate bei Kindern von Müttern, die in der Schwangerschaft VPA eingenommen haben [76–78]. Für die Behandlung von Frauen in der Prämenopause hat dies erhebliche Konsequenzen, da VPA nicht selten alternativlos in der Behandlung ist. Es wird eine schriftlich bestätigte Zustimmung der Patientin zur VPA-Therapie eingefordert und inzwischen nochmals verschärft, sodass der Arzt bei Verordnung von Valproinsäure bei Frauen im gebärfähigen Alter in jedem Fall für eine antikonzeptive Therapie verantwortlich ist [28]. Unter den Epilepsie-Patientinnen ging der Anteil Valproinsäure-Behandelter zwischen 2004 und 2015 kontinuierlich von 26,2 % auf 16,8 % zurück. Im selben Zeitraum dagegen blieb der Anteil bei Patientinnen mit bipolarer Störung nahezu unverändert [37]. Die Bestimmungen wurden am 8. November 2018 nochmals verschärft:

„Bei Kindern, die im Mutterleib Valproat ausgesetzt waren, besteht ein hohes Risiko für schwerwiegende Entwicklungsstörungen (in bis zu 30 bis 40 % der Fälle) und angeborene Missbildungen (in ungefähr 10 % der Fälle).“

„Bei Epilepsie ist Valproat während der Schwangerschaft kontraindiziert, es sei denn, es stehen keine geeigneten alternativen Behandlungen zur Verfügung.“

VPA ist bei Frauen im gebärfähigen Alter kontraindiziert, es sei denn, die Bedingungen des Schwangerschaftsverhütungsprogramms werden eingehalten, und über die hat der Arzt bei Frauen im gebärfähigen Alter zu wachen, egal, ob Kinderwunsch besteht oder nicht, also auch bei schwer mehrfachbehinderten jungen Frauen. Die notwendigen Formulare muss sich jeder verordnende Arzt herunterladen und jährlich unterschreiben lassen [4]. Die prophylaktische Gabe von Folsäure war bislang propagiert worden, um Fehlbildungen zu verhindern, leider konnte in der neuesten Studie dazu [77], in der Ergebnisse des EURAP-Registers ausgewertet werden, genau dieser Effekt gar nicht gezeigt werden. So sind die Empfehlungen zu Folsäure bei VPA-therapierten Frauen derzeit verhalten, insbesondere auch die Dosis, vermutlich sind Dosierungen von 0,4 bis 2,5 mg/Tag präkonzeptionell sinnvoll.

Der Einsatz von *Clobazam* (CLB) als Zusatztherapie beim Lennox-Gastaut-Syndrom führt auch bei längerer Behandlung über drei Jahre zu einer erheblichen Reduktion der Sturzanfälle (mittlere Dosis etwa 1 mg/kg/Tag) [23, 56]. Die Substanz hat auch in der Dauertherapie des Dravet-Syndroms ihren Stellenwert gefunden [24], insbesondere in Kombination mit *Stiripentol* (STIR), das den Abbau zu Desmethylclobazam hemmt [71]. Lieferschwierigkeiten des einzigen deutschen Herstellers Sanofi haben im Frühjahr 2019 erhebliche Probleme bereitet, in den USA ist CLB erst vor Kurzem neu eingeführt worden. Neu ist die Darreichungsform als Suspension (Epaclob®), das aber nur bei Kindern zugelassen und BTM-pflichtig ist.

Brivaracetam ist seit Anfang 2016 für die Add-on-Therapie von fokalen Anfällen mit oder ohne sekundäre Generalisierung bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 16 Jahren zugelassen. Die gesetzlichen Bestimmungen ließen aber erst 2017 eine Verhandlung des Preises zu. Dieses Medikament ist eine Weiterentwicklung des Levetiracetams mit gleichem Wirkungsmechanismus, und zwar Bindung an das synaptische Vesikelprotein 2A (SV2A). Zu den häufigsten möglichen unerwünschten Wirkungen gehören Schläfrigkeit, Schwindel und Müdigkeit, aber aus den bisherigen Erfahrungen auch, wie bei Levetiracetam, die Verhaltensstörungen [71].

Lacosamid ist inzwischen als Monotherapie und Zusatzbehandlung fokaler Anfälle mit oder ohne sekundäre Generalisierung bei Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern (≥ 4 Jahre) mit Epilepsie zugelassen. Es kann sowohl als Tablette als auch als Sirup und i. v. Lösung appliziert werden, was ein großer Vorteil gegenüber anderen Natriumkanal-blockierenden Substanzen wie Oxcarbazepin und Carbamazepin ist [6]. Da es keine Wechselwirkung hat, könnte es, wenn weitere Daten vorliegen (Langzeitverträglichkeit, Teratogenität), eines der Standardmedikamente zur Therapie bei fokalen Epilepsien werden. Die Studien zum Beleg der Wirksamkeit bei generalisierten Epilepsien sind noch im Gange, eine Zulassung hierfür nicht absehbar.

Im Rahmen der *MORTEMUS-Studie* [66] wurden *anfallsbedingte Todesfälle* bei der prächirurgischen Diagnostik analysiert. Bei zehn Fällen von „Sudden unexpected death in epilepsy“ (SUDEP) konnten die vegetativen Parameter dokumentiert werden; dabei zeigte sich innerhalb von drei Minuten nach Anfallsbeginn eine terminale kardiorespiratorische Dysfunktion. Das Risiko pro 1000 Patientenjahre betrug 5,1. Der größte Risikofaktor waren generalisierte tonisch-klonische Anfälle. Gefährdet sind besonders junge Männer zwischen 15 und 40 Jahren, deren Anfälle nachts auftreten [65].

Allgemeine Empfehlungen zur Pharmakotherapie

Die medikamentöse Therapie der Epilepsie ist nicht kurativ, sondern symptomatisch, weswegen man derzeit schon im englischsprachigen Raum anstelle des Begriffs „antiepileptic drug“ „anti seizure drug“ verwendet; eine gute deutsche Entsprechung fehlt, ein Vorschlag ist „anti-iktogen“ (Steinhoff, pers. Mitteilung). Wird die Therapie beendet, sind Anfallsrezidive sehr oft zu beobachten, eine gute Übersicht zum Einschätzen des Rezidiv-Risikos findet man unter: <http://epilepsypredictiontools.info/> [41].

Insgesamt stehen 31 Medikamente zur Anfallsbehandlung zur Verfügung (Tab. 1).

Bei der Auswahl der Medikamente spielt bei fokalen Epilepsien die Wirksamkeit eines Medikaments eine untergeordnete Rolle, weil sich in klinischen Studien die meisten zugelassenen Antiepileptika in ihrer Wirksamkeit nicht relevant voneinander unterscheiden. Zur Entscheidung sollte insbesondere die

individuelle Situation der Patienten (z. B. Patientenwunsch, Körpergewicht, Geschlecht, kognitive Leistungsfähigkeit, psychiatrische Komorbidität, Komedikation) berücksichtigt werden. Daneben ist die Pharmakokinetik eines Medikaments wegen der Langzeiteffekte und -probleme durch Enzymhemmung und -induktion wichtig. Auch das Alter spielt eine Rolle für die Auswahl [81].

Auf der Basis der obigen Argumentation sind bei fokalen Epilepsien LTG und LEV die bevorzugten Mittel der ersten Wahl, Alternativen sind die entsprechend zugelassenen Arzneistoffe CBZ, GBP, OXC, TPM, VPA oder ZNS [7]. CBZ als Enzyminduktor und VPA als Enzymhemmer und problematisches Medikament in der Schwangerschaft sollten nachrangig verwendet werden. In Kombinationen sind die Empfehlungen abhängig von pharmakokinetischen und -dynamischen Problemen (z. B. Abfall der LTG-Blutspiegel durch Enzyminduktoren, Anstieg durch Enzymhemmer).

LTG und LEV sind bei idiopathisch generalisierten Epilepsien wirksam [14, 47]. LEV wird darüber hinaus – mit Ausnahme einer nicht hepatischen Hydrolyse – nicht metabolisiert und muss nicht langwierig aufdosiert werden. Es verursacht äußerst selten idiosynkratische Hautreaktionen und führt nicht zu störenden Interaktionen, wird aber von CBZ in seiner Wirksamkeit beeinflusst (Abfall der Serumspiegel). Beide Präparate sind in der Schwangerschaft sinnvoll, sinken aber in ihrem Wirkspiegel um mehr als 50% im letzten Trimenon [78].

Bei LEV ist das Risiko psychiatrischer Nebenwirkungen zu beachten, bis zu 25% der Patienten beschreiben Reizbarkeit, Aggressivität und Verhaltensstörungen abhängig von der Dosis [75]. Bei generalisierten und unklassifizierbaren Epilepsien weist die SANAD-Studie [47] hinsichtlich des Wirksamkeits-/Nebenwirkungsprofils eine Überlegenheit von VPA gegenüber TPM und LTG auf. Die Unterschiede zu TPM liegen nicht in der Wirksamkeit, sondern in der besseren Verträglichkeit von VPA. LEV hat nur eine Zulassung als Add-on-Therapie bei der juvenilen myoklonischen Epilepsie, wo es auch gute Erfahrungen in der Monotherapie gibt [69, 70].

Die Überlegenheit von ESM bei Absence-Epilepsie im Schulalter ist gut belegt [34, 35]. Nach klinischen Erfahrungen ist ESM auch ein sinnvolles Add-on-Präparat bei der Behandlung von Absencen bei anderen idiopathisch generalisierten Epilepsien, die durch die Standardmedikation nicht kontrolliert werden. Allerdings gibt es für ESM keine Erfahrungen zur Teratogenität in der Schwangerschaft.

Kombinationstherapien bedeuten ein erhöhtes Risiko für Unverträglichkeiten, insbesondere dann, wenn die pharmakokinetischen Eigenschaften dies begünstigen. So kann die Kombination von VPA und LTG sehr erfolgreich sein [15], aber auch in höheren Dosierungen mit einer erheblichen Toxizität einhergehen [48].

In der klinischen Praxis wird üblicherweise ein zweites, später unter Umständen als alternative Monotherapie geplantes Me-

Übersicht Was gibt es Neues in der antiepileptischen Therapie bei Erwachsenen?

Tab. 1. Medikamente zur Anfallskontrolle (modifiziert nach Leitlinie DGN 2017 [71])

Substanzname	Erste Zieldosis	Maximaldosis	Enzyminhibition	Enzyminduktion	Zulassung	
I	Carbamazepin (CBZ)	600 mg/d	1600 mg/d	+	MT, FE	
	Gabapentin (GBP)	900 mg/d	3600 mg/d		MT, FE	
	Lacosamid (LCM)	200 mg/d	400 mg/d		Add-on, FE	
	Eslicarbazepinacetat (ESL)	800 mg/d	1200 mg/d	(+)	Add-on, FE	
	Lamotrigin (LTG)	100 mg/d	600 mg/d		MT, FE, IGE	
	Levetiracetam (LEV)	1000 mg/d	4000 mg/d		MT, FE, IGE (Add-on)	
	Oxcarbazepin (OXC)	900 mg/d	2400 mg/d	(+)	MT, FE	
	Perampanel (PER)	4 mg/d	12 mg/d		(+) Add-on, FE	
	Phenobarbital (PB)	100 mg/d	300 mg/d	+	MT, FE, IGE	
	Phenytoin (PHT)	200 mg/d	400 mg/d	+	MT, FE	
	Pregabalin (PGB)	300 mg/d	600 mg/d		Add-on, FE	
	Topiramat (TPM)	100 mg/d	400 mg/d	(+)	MT, FE, IGE	
	Valproinsäure (VPA)	750 mg/d	2000 mg/d		+	MT, FE, IGE
	Zonisamid (ZNS)	200 mg/d	500 mg/d		MT, FE	
II	Acetazolamid (AZM)	250 mg/d	1000 mg/d		Add-on	
	Bromid (BR)	1000 mg/d	4000 mg/d		MT, IGE	
	Clobazam (CLB)	15 mg/d	30 mg/d		FE, IGE	
	Clonazepam (CLP)	2 mg/d	6 mg/d		FE, IGE	
	Ethosuximid (ESM)	1000 mg/d	2000 mg/d		MT (Absenzen)	
	Mesuximid (MSM)	600 mg/d	1200 mg/d	+	MT, IGE, FE (Add-on)	
	Primidon (PRM)	750 mg/d	1500 mg/d	+	MT, FE, IGE	
	Sultiam (STM)	200 mg/d	400 mg/d		+	Add-on, FE
III	Cannabidiol (CBD)	10–20 mg/kg KG	Ca. 1600 mg		+	OD bei DS und LGS
	Felbamat (FBM)	1200 mg/d	3600 mg/d	+	+	OD bei LGS unter 2-wöchigen Kontrollen von BB und Leberwerten
	Fenfluramin (FEN)	2 mg/	6–8 mg/d abhängig von Komedikation			Zulassung 2020 als OD bei DS, LGS (Echokardiographie-Kontrolle) zu erwarten
	Midazolam (MDZ)	10 mg/d	20 mg/d			Off Label (Akuttherapie)
	Piracetam (PIR)	24 mg/d	48 mg/d			Off Label: PME
	Rufinamid (RUF)	1000 mg/d	3200 mg/d	+		OD Add-on (LGS)
	Stiripentol (STP)	50 mg/kg KG/d			+	OD Add-on bei DS mit CLB
	Vigabatrin (VGB)	2000 mg/d	4000 mg/d			OD Add-on (West-Syndrom)
	Everolimus	2,5 mg	10 mg (SK < 10 ng/ml)			OD Add-on bei tuberöser Sklerose

MT: Monotherapie; Add-on: Zusatztherapie; FE: fokale Epilepsie; IGE: idiopathisch generalisierte Epilepsie; LGS: Lennox-Gastaut-Syndrom; DS: Dravet-Syndrom; PME: progressive Myoklonusepilepsie; OD: Orphan-Drug; SK: Serumkonzentration

Die Einteilung der Gruppen I bis III entspricht dem praktischen Einsatz. Gruppe I enthält die Antiepileptika der ersten Wahl, Gruppe II Medikamente für besondere Epilepsie-Syndrome. Gruppe III enthält die Substanzen, die entweder als sogenannte Orphan-Drugs eingesetzt werden dürfen oder im Off-Label-Use zum Einsatz kommen.

Kein Nachdruck, keine Veröffentlichung im Internet oder Intranet ohne Zustimmung des Verlags!

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart, Download von: www.ppt-online.de

dikament hinzugegeben. Bei Anfallsfreiheit ist die Fortsetzung der Kombinationstherapie naheliegend, wenn dies der Patient wünscht. Bei Unverträglichkeit kann auf eine Monotherapie mit dem zuletzt hinzugegebenen Medikament übergegangen werden. Polytherapien mit drei oder mehr Medikamenten sollten möglichst vermieden werden [71]. Die Umsetzung auf ein zweites Medikament hat bei nicht ausreichender Wirkung der Ersttherapie eine Erfolgchance bezüglich Anfallsfreiheit von bis zu 10 bis 15 % [16]. Die Chancen für Anfallsfreiheit sind am besten bei bis zu zwei vorher eingenommenen Antiepileptika und nehmen danach stetig ab [10]. Neuere, allerdings kleinere Studien deuten die Möglichkeit an, dass auch bei anscheinend pharmakoresistenten Patienten, die schon mehrere Medikamente erhielten, durch den Einsatz weiterer Antiepileptika noch eine 10- bis 15%ige Chance besteht, eine zumindest passagere Anfallsfreiheit von 6 bis 12 Monaten zu erreichen [16, 44].

Ein Teil aller anfallsfreien Patienten bleibt nach geplantem Absetzen der Medikamente anfallsfrei, man schätzt aber, dass etwa 55 % aller erwachsenen Patienten lebenslang ein Antiepileptikum einnehmen oder nicht absetzen, weil ihnen das Absetzrisiko mit 30 bis 40 % Rezidivhäufigkeit zu groß ist und für Führerschein und Beruf problematisch ist [41]. Die Langzeiterfolge der Epilepsitherapie sind im Vergleich zu anderen chronischen Erkrankungen des Gehirns vergleichsweise sehr positiv anzusehen.

Die Enzyminduktion verursacht eine Wirksamkeitsabschwächung von häufig gebrauchten und oft lebenswichtigen Medikamenten wie kardiovaskulären Medikamenten (Betablocker, Calciumantagonisten [Nifedipin, Felodipin, Nimodipin, Nisoldipin, Verapamil] etc.), sogenannten CYP3A4-Statinen (Simvastatin, Atorvastatin und Lovastatin), Antidepressiva (trizyklische Antidepressiva, Mianserin, Bupropion, SSRI, SNRI) und Neuroleptika (Haloperidol, Clozapin, Olanzapin, Risperidon, Quetiapin, Ziprasidon) [59]. Auch Interaktionen mit Chemotherapeutika, Immunsuppressiva und antiretroviralen Substanzen sind vielfältig [58]. Enzyminduzierende Antiepileptika senken die Plasmakonzentration von Cortison, Ciclosporin, Tacrolimus und antiretroviralen Substanzen, was zu Problemen bei Cortison-Therapie, bei transplantierten Patienten und bei Patienten mit HIV-Infektionen führt [12]. Sie senken auch die Wirksamkeit von oralen Kontrazeptiva, sodass man bei jungen Frauen bevorzugt Lamotrigin und Levetiracetam einsetzen sollte [67]. Der Gebrauch von enzyminduzierenden Antiepileptika ist zudem ein Risikofaktor für ein erhöhtes Frakturrisiko bei Epilepsiepatienten [18]. Enzyminduktoren können zu Vitaminmangel (Folsäure oder Vitamin B₁₂) und höheren Homocystein-Spiegeln führen, die ein erhöhtes kardiovaskuläres Risiko zur Folge haben [41] und zu einer reduzierten Knochendichte [58].

Orphan-Drugs wie STIR, CBD, FEN [19, 20, 26] kommen als Nischenpräparate bei seltenen Syndromen zunehmend auf

den Markt, auch weil dank des Orphan-Drug-Status ihr Zusatznutzen automatisch als belegt gilt und kein vergleichendes Nutzenbewertungsverfahren erfolgen muss, solange der Umsatz zulasten der GKV unter 50 Mio. Euro/Jahr bleibt. Der G-BA bestimmt hier das Ausmaß des Zusatznutzens als gering, beträchtlich oder erheblich oder nicht quantifizierbar (das scheint das häufigste Ergebnis zu sein). FEN ist derzeit noch nicht zugelassen. CBD wurde im September 2019 als Add-on-Therapie zur Clobazam bei Lennox-Gastaut-Syndrom oder Dravet-Syndrom zugelassen. Vor unkritischem Einsatz insbesondere von CBD warnt eine Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Epileptologie (DGfE). Everolimus ist das einzige Immunsuppressivum/Zytostatikum, das auch als Antiepileptikum auf den Markt kam, weil es in einer Zulassungsstudie antiepileptische Wirkung bei tuberöser Sklerose belegen konnte [31].

Generische Antiepileptika sollten in der Neueinstellung genutzt werden, nicht dagegen im Austausch zu anderen Antiepileptika mit gleichem Wirkstoff bei anfallsfreien oder gut eingestellten Patienten [42]. Allerdings werden Patienten zunehmend zu ungewollten Wechseln gezwungen, da es auf dem Generika-Markt oft erhebliche Lieferengpässe gibt [36]. Das generelle Dogma, dass man bei Antiepileptika kein Aut-idem vertreten kann, lässt sich, wie die neueste Stellungnahme der DGfE auf deren Webseite ausdrückt, so nicht mehr aufrechterhalten.

Blutspiegelbestimmung der Antiepileptika

Mithilfe der Blutspiegel wird die aktuelle Serumkonzentration eines Arzneistoffs bestimmt. Dabei sollte der Einnahmezeitpunkt der letzten Dosis und der Zeitpunkt der Blutabnahme dokumentiert werden. Je kürzer die Halbwertszeit der zu bestimmenden Arzneistoffe ist, umso wichtiger wird der Zeitpunkt der Untersuchung für die Beurteilung des Ergebnisses. Bei der Interpretation von Blutspiegeln ist zu beachten [57]:

- Serumspiegelschwankungen können nicht nur Einnahmefehler zugrunde liegen, sondern auch die Einnahme enzyminduzierender oder -hemmender Medikamente [58].
- Hohe Blutspiegel sollten zum Anlass genommen werden, die Gefahr der Intoxikation intensiv mit den Patienten zu besprechen, insbesondere wenn die Dosis nochmal gesteigert wird [57].
- Der sogenannte therapeutische Bereich ist individuell verschieden und oft willkürlich gewählt. Besser ist es, von Wirkungsbereich zu sprechen und den Serumwert in Bezug zur Anfallsituation und Nebenwirkungen zu setzen. Hat ein Patient Nebenwirkungen, ist dieser individuelle Serumwert zu hoch; hat er noch Anfälle und keine Nebenwirkungen, ist die Dosis noch unzureichend [60].
- Eine Blutspiegelkontrolle empfiehlt sich bei Anfallsrezidiv nach langer Anfallsfreiheit zeitnah nach dem Anfall, um

eine Erklärung für den Anfall zu erhalten (unzureichende Einnahme, Serumspiegelabfall durch Interaktion) [1].

- Routinemäßig Blutspiegel zu bestimmen ist abzulehnen, es sollte immer eine Fragestellung bestehen. Sinnvoll sind regelmäßige Blutspiegelkontrollen allerdings in der Schwangerschaft; besonders Lamotrigin und Levetiracetam fallen im letzten Trimenon stark ab, sodass man besonders bei anfallsfreien Frauen die Dosis bis zum Ende der Schwangerschaft anpassen sollte [78].

Interessenkonflikterklärung

Der Autor erklärt folgende Interessenkonflikte: Honorare für die Beratung oder Teilnahme an einem Expertenbeirat von GW pharmaceuticals und Zogenix; Honorare für Vorträge, Stellungnahmen oder Artikel von Eisai, GW pharmaceuticals, UCB pharma und Zogenix; sonstige Unterstützung (z.B. Ausrüstung, Personal, Veranstaltungsorganisation) von Bial, Bionorica, Desitin, Eisai, GW pharmaceuticals, LivaNova, Nutricia, Precisis, UCB pharma und Zogenix.

Literatur

1. Al-Aqeel S, Al-Sabhan J. Strategies for improving adherence to antiepileptic drug treatment in patients with epilepsy. *Cochrane Database Syst Rev* 2011;(1):CD008312.
2. Andersohn F, Schade R, Willich SN, et al. Use of antiepileptic drugs in epilepsy and the risk of self-harm or suicidal behavior. *Neurology* 2010;75:335–40.
3. Artama M, Gissler M, Malm H, et al. Effects of maternal epilepsy and antiepileptic drug use during pregnancy on perinatal health in offspring: nationwide, retrospective cohort study in Finland. *Drug Saf* 2013;36:359–69.
4. Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AKDAE). Formular zur Bestätigung über die Risikoaufklärung – Behandlung von Patientinnen mit Valproat vom 12.12.2014. Im Internet: www.bfarm.de/SharedDocs/Downloads/DE/Arzneimittel/Pharmakovigilanz/Risikoinformationen/RI_rhb/2014/valproat-formular.pdf?__blob=publicationFile&v=1 (Zugriff am 13.06.2019).
5. Battino D, Tomson T, Bonizzoni E, et al. Seizure control and treatment changes in pregnancy: observations from the EURAP epilepsy pregnancy registry. *Epilepsia* 2013;54:1621–7.
6. Baula M, Rosenow F, Toledo M, et al. Efficacy, safety, and tolerability of lacosamide monotherapy versus controlled-release carbamazepine in patients with newly diagnosed epilepsy: a phase 3, randomised, double-blind, non-inferiority trial. *Lancet Neurol* 2017;16:43–54.
7. 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;11:579–88.
8. Beghi E, Carpio A, Forsgren L, et al. Recommendation for a definition of acute symptomatic seizure. *Epilepsia* 2010;51:671–5.
9. Bell GS, Neligan A, Sander JW. An unknown quantity – the worldwide prevalence of epilepsy. *Epilepsia* 2014;55:958–62.
10. Beyenburg S, Stavem K, Schmidt D. Placebo-corrected efficacy of modern antiepileptic drugs for refractory epilepsy: systematic review and meta-analysis. *Epilepsia* 2010;51:7–26.
11. Bialer M. Generic products of antiepileptic drugs (AEDs): is it an issue? *Epilepsia* 2007;48:1825–32.
12. Birbeck GL, French JA, Perucca E, et al. Evidence-based guideline: Antiepileptic drug selection for people with HIV/AIDS: report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology and the Ad Hoc Task Force of the Commission on Therapeutic Strategies of the International League against Epilepsy. *Neurology* 2012;78:139–45.
13. Brodie MJ, Barry SJE, Bamagous GA, et al. Patterns of treatment response in newly diagnosed epilepsy. *Neurology* 2012;78:1548–54.
14. Brodie MJ, Perucca E, Ryvlin P, et al. Comparison of levetiracetam and controlled-release carbamazepine in newly diagnosed epilepsy. *Neurology* 2007;68:402–8.
15. Brodie MJ, Yuen AW. Lamotrigine substitution study: evidence for synergism with sodium valproate? 105 Study Group. *Epilepsy Res* 1997;26:423–32.
16. Callaghan B, Schlesinger M, Rodemer W, et al. Remission and relapse in a drug-resistant epilepsy population followed prospectively. *Epilepsia* 2011;52:619–26.
17. Campbell E, Kennedy F, Russell A, et al. Malformation risks of antiepileptic drug monotherapies in pregnancy: updated results from the UK and

- Ireland Epilepsy and Pregnancy Registers. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2014;85:1029–34.
18. Carbone LD, Johnson KC, Robbins J, et al. Antiepileptic drug use, falls, fractures, and BMD in postmenopausal women: findings from the women's health initiative (WHI). *J Bone Miner Res* 2010;25:873–81.
19. Ceulemans B, Boel M, Leysens K, et al. Successful use of fenfluramine as an add-on treatment for Dravet syndrome. *Epilepsia* 2012;53:1131–9.
20. Ceulemans B, Schoonjans AS, Marchau F, et al. Five-year extended follow-up status of 10 patients with Dravet syndrome treated with fenfluramine. *Epilepsia* 2016;57:e129–34.
21. Christensen J, Grønberg TK, Sørensen MJ, et al. Prenatal valproate exposure and risk of autism spectrum disorders and childhood autism. *JAMA* 2013;309:1696–703.
22. Chuang Y, Chuang H, Lin T, et al. Effects of long-term antiepileptic drug monotherapy on vascular risk factors and atherosclerosis. *Epilepsia* 2012;53:120–8.
23. Conry JA, Ng Y, Kernitsky L, et al. Stable dosages of clobazam for Lennox-Gastaut syndrome are associated with sustained drop-seizure and total-seizure improvements over 3 years. *Epilepsia* 2014;55:558–67.
24. Conry JA, Ng Y, Paolicchi JM, et al. Clobazam in the treatment of Lennox-Gastaut syndrome. *Epilepsia* 2009;50:1158–66.
25. Devinsky O, and Cannabidiol in Dravet Syndrome Study Group Trial. Cannabidiol for drug-resistant seizures in the Dravet syndrome. *N Engl J Med* 2017;376:2011–20.
26. Devinsky O, for the GWPCARE3 Study Group. Effect of cannabidiol on drop seizures in the Lennox-Gastaut syndrome. *N Engl J Med* 2018;378:1888–97.
27. Edey S, Moran N, Nashef L. SUDEP and epilepsy-related mortality in pregnancy. *Epilepsia* 2014;55:e72–4.
28. Elger C, Bast T, Schmidt D. Vorsicht bei Valproat für Frauen. *Akt Neurol* 2015;42:8–10.
29. European Medicines Agency (EMA). PRAC recommends strengthening the restrictions on the use of valproate in women and girls. Women to be better informed of the risks of valproate use during pregnancy vom 10.10.2014 EMA/612389/2014. Im Internet: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/referrals/Valproatand_related_substances/human_referral_prac_000032.jsp&mid=WC0b01ac05805c516f (Zugriff am 14.06.2019).
30. Fisher RS, Acevedo C, Arzimanoglou A, et al. ILAE official report: a practical clinical definition of epilepsy. *Epilepsia* 2014;55:475–82.
31. French J, Lawson JA, Yapici Z, et al. Adjunctive everolimus therapy for treatment-resistant focal-onset seizures associated with tuberous sclerosis (EXIST-3): a phase 3, randomised, double-blind, placebo-controlled study. *Lancet* 2016;388:2153–63.
32. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Perampanel vom 06.11.2014: <https://www.g-ba.de/informationen/beschluesse/2091/> (Zugriff am 14.06.2019).
33. Gil-Nagel A, Elger C, Ben-Menachem E, et al. Efficacy and safety of eslicarbazepine acetate as add-on treatment in patients with focal-onset seizures: integrated analysis of pooled data from double-blind phase III clinical studies. *Epilepsia* 2013;54:98–107.
34. Glauser TA, Cnaan A, Shinnar S, et al. Ethosuximide, valproic acid, and lamotrigine in childhood absence epilepsy: initial monotherapy outcomes at 12 months. *Epilepsia* 2013;54:141–55.
35. Glauser TA, Cnaan A, Shinnar S, et al. Ethosuximide, valproic acid, and lamotrigine in childhood absence epilepsy. *N Engl J Med* 2010;362:790–9.
36. Heaney DC, Sander JW. Antiepileptic drugs: generic versus branded treatments. *Lancet Neurol* 2007;6:465–8.
37. https://www.bips-institut.de/no_cache/aktuelles/presse/einzelsicht/artikel/arsneimittel-in-der-schwangerschaft-verordnungshaeufigkeit-von-fruchtschaedigendem-valproat-bei-fraue.html (Zugriff am 04.07.2019).
38. Kim Y, Kim DW, Jung K, et al. Frequency of and risk factors for oxcarbazepine-induced severe and symptomatic hyponatremia. *Seizure* 2014;23:208–12.
39. Krauss GL, Caffo B, Chang Y, et al. Assessing bioequivalence of generic antiepilepsy drugs. *Ann Neurol* 2011;70:221–8.
40. 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;51:1069–77.
41. Lamberink HJ, Otte WM, et al. Individualised prediction model of seizure recurrence and long-term outcomes after withdrawal of antiepileptic drugs in seizure-free patients: a systematic review and individual participant data meta-analysis. *Lancet Neurol* 2017;16:523–31.
42. Lang JD, Kostev K, Onugoren MD, et al. Switching the manufacturer of antiepileptic drugs is associated with higher risk of seizures: A nationwide study of prescription data in Germany. *Ann Neurol* 2018;84:918–25.

43. Linnebank M, Moskau S, Semmler A, et al. Antiepileptic drugs interact with folate and vitamin B12 serum levels. Luciano AL, Shorvon SD. Results of treatment changes in patients with apparently drug. *Ann Neurol* 2011;69:352–9.
44. Luciano AL, Shorvon SD. Results of treatment changes in patients with apparently drug. *Ann Neurol* 2007;62:375–81.
45. Margulis AV, Mitchell AA, Gilboa SM, et al. Use of topiramate in pregnancy and risk of oral clefts. *Am J Obstet Gynecol* 2012;207:405.e1–7.
46. 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;369:1000–15.
47. 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;369:1016–26.
48. Martin AC, Besag FMC, Berry DJ, et al. The effect of lamotrigine on valproic acid concentrations. *Curr Drug Saf* 2011;6:23–9.
49. Martin P, Bohnert N. Epileptologische Behandlung von Menschen mit schwerer geistiger Behinderung. *Z Epileptol* 2015;28:21–8.
50. Mawhinney E, Campbell J, Craig J, et al. Valproate and the risk for congenital malformations: Is formulation and dosage regime important? *Seizure* 2012;21:215–8.
51. Mawhinney E, Craig J, Morrow J, et al. Levetiracetam in pregnancy: results from the UK and Ireland epilepsy and pregnancy registers. *Neurology* 2013;80:400–5.
52. Meador KJ, Baker GA, Browning N, et al. Breastfeeding in children of women taking antiepileptic drugs: cognitive outcomes at age 6 years. *JAMA Pediatr* 2014;168:729–36.
53. Meador KJ, Baker GA, Browning N, et al. Cognitive function at 3 years of age after fetal exposure to antiepileptic drugs. *N Engl J Med* 2009;360:1597–605.
54. Meador KJ, Baker GA, Browning N, et al. Fetal antiepileptic drug exposure and cognitive outcomes at age 6 years (NEAD study): a prospective observational study. *Lancet Neurol* 2013;12:244–52.
55. Mintzer S, Skidmore CT, Abidin CJ, et al. Effects of antiepileptic drugs on lipids, homocysteine, and C-reactive protein. *Ann Neurol* 2009; 65:448–56.
56. Ng YT, Conry JA, Drummond R, et al. Randomized, phase III study results of clobazam in Lennox-Gastaut syndrome. *Neurology* 2011;77:1473–81.
57. Patsalos PN, Berry DJ, Bourgeois BFD, et al. Antiepileptic drugs—best practice guidelines for therapeutic drug monitoring: a position paper by the subcommission on therapeutic drug monitoring, ILAE Commission on Therapeutic Strategies. *Epilepsia* 2008;49:1239–76.
58. Patsalos PN, Perucca E. Clinically important drug interactions in epilepsy: interactions between antiepileptic drugs and other drugs. *Lancet Neurol* 2003;2:473–81.
59. Perucca E. Clinically relevant drug interactions with antiepileptic drugs. *Br J Clin Pharmacol* 2006;61:246–55.
60. Perucca P, Gilliam FG. Adverse effects of antiepileptic drugs. *Lancet Neurol* 2012;11:792–802.
61. Reardon DA, Desjardins A, Vredenburgh JJ, et al. Phase 2 trial of erlotinib plus sirolimus in adults with recurrent glioblastoma. *J Neurooncol* 2010;96:219–30.
62. Reimers A, Brodtkorb E. Second-generation antiepileptic drugs and pregnancy: a guide for clinicians. *Expert Rev Neurother* 2012;12:707–17.
63. Reisinger TL, Newman M, Loring DW, et al. Antiepileptic drug clearance and seizure frequency during pregnancy in women with epilepsy. *Epilepsy Behav* 2013;29:13–8.
64. Rowan AJ, Ramsay RE, Collins JF, et al. New onset geriatric epilepsy: a randomized study of gabapentin, lamotrigine, and carbamazepine. *Neurology* 2005;64:1868–73.
65. Ryvlin P, Cucherat M, Rheims S. Risk of sudden unexpected death in epilepsy in patients given adjunctive antiepileptic treatment for refractory seizures: a meta-analysis of placebo-controlled randomised trials. *Lancet Neurol* 2011;10:961–8.
66. Ryvlin P, Nashef L, Lhatoo SD, et al. Incidence and mechanisms of cardiorespiratory arrests in epilepsy monitoring units (MORTEMUS): a retrospective study. *Lancet Neurol* 2013;12:966–77.
67. Sabers A. Pharmacokinetic interactions between contraceptives and antiepileptic drugs. *Seizure* 2008;17:141–4.
68. Saetre E, Perucca E, Isojärvi J, et al. An international multicenter randomized double-blind controlled trial of lamotrigine and sustained-release carbamazepine in the treatment of newly diagnosed epilepsy in the elderly. *Epilepsia* 2007;48:1292–302.
69. Sharpe DV, Patel AD, Abou-Khalil B, et al. Levetiracetam monotherapy in juvenile myoclonic epilepsy. *Seizure* 2008;17:64–8.
70. Specchio N, Boero G, Michelucci R, et al. Effects of levetiracetam on EEG abnormalities in juvenile myoclonic epilepsy. *Epilepsia* 2008;49:663–9.
71. Steinhoff BJ, Bast T. *Vademecum Antiepilepticum. Pharmakotherapie der Epilepsien*. 25. Auflage. Berlin: Deutsche Gesellschaft für Epileptologie e. V., 2019.
72. Steinhoff BJ, Hamer H, Trinka E, et al. A multicenter survey of clinical experiences with perampanel in real life in Germany and Austria. *Epilepsy Res* 2014;108:986–8.
73. Steinhoff BJ. Efficacy of perampanel: a review of pooled data. *Epilepsia* 2014;55(Suppl 1):9–12.
74. Szucs A, Clemens Z, Jakus R, et al. The risk of paradoxical levetiracetam effect is increased in mentally retarded patients. *Epilepsia* 2008;49:1174–9.
75. Téllez-Zenteno JF, Dhar R, Hernandez-Ronquillo L, et al. Long-term outcomes in epilepsy surgery: antiepileptic drugs, mortality, cognitive and psychosocial aspects. *Brain* 2007;130:334–45.
76. Tomson T, Battino D. Teratogenic effects of antiepileptic drugs. *Lancet Neurol* 2012;11:803–13.
77. Tomson T, et al; EURAP Study Group. Comparative risk of major congenital malformations with eight different antiepileptic drugs: a prospective cohort study of the EURAP registry. *Lancet Neurol* 2018;17:530–8.
78. Tomson T, Landmark CJ, Battino D. Antiepileptic drug treatment in pregnancy: changes in drug disposition and their clinical implications. *Epilepsia* 2013;54:405–14.
79. Vajda FJ, O'Brien TJ, Graham JE, et al. Dose dependence of fetal malformations associated with valproate. *Neurology* 2013;81:999–1003.
80. Vajda FJ, O'Brien TJ, Lander CM, et al. The teratogenicity of the newer antiepileptic drugs – an update. *Acta Neurol Scand* 2014;130:234–8.
81. Werhahn KJ, Trinka E, Dobesberger J, et al. A randomized, double-blind comparison of antiepileptic drug treatment in the elderly with new-onset focal epilepsy. *Epilepsia* 2015;56:450–9.