

ÜBERSICHTEN UND FORTBILDUNG

Die sogenannten Neuen Antiepileptika

Eine Stellungnahme des Königsteiner Arbeitskreises für Epileptologie zu den neuen antiepileptischen Wirksubstanzen Vigabatrin, Gabapentin, Lamotrigin und Felbamate

Redaktion: H. Schneble

1. Einleitung

Nach der Einführung von Valproat als Antiepileptikum vor knapp 30 Jahren hat für rund zwei Jahrzehnte keine neue antiepileptisch wirksame Substanz Eingang in die medikamentöse Epilepsie-Therapie gefunden. Erst zu Beginn der neunziger Jahre kam mit Vigabatrin wieder eine neue Wirksubstanz zur Behandlung epileptischer Anfälle auf den Markt.

In den letzten Jahren wurden weitere antiepileptisch wirksame Substanzen entdeckt bzw. entwickelt, die bereits eine (begrenzte) Zulassung erfahren haben oder kurz vor der Zulassung stehen.

Indikationen, Wirksamkeitsspektrum, Nebenwirkungsprofile und Langzeitwirkung dieser neuen Antiepileptika sind noch keineswegs ausreichend bekannt; dennoch erfahren die Substanzen bereits eine breite Anwendung und gelangen in der praktischen Epilepsitherapie teilweise schon vor herkömmlichen Antiepileptika der ersten Wahl zum Einsatz.

Der Königsteiner Arbeitskreis begrüßt nachdrücklich die Entwicklung neuer Antiepileptika, sieht jedoch den derzeitigen Stellenwert der neuen Substanzen durchaus kritisch. Im vergangenen Jahr hat der Arbeitskreis (AK) mehrere Arbeitsgruppen gebildet, die sich mit prinzipiellen Fragen einer zeitgemäßen antiepileptischen medikamentösen Therapie und insbesondere mit den neuen Antiepileptika befaßt haben. Die Überlegungen und Ergebnisse aus den verschiedenen Arbeitsgruppen wurden auf der letzten Tagung des AK's Anfang März 1998 in Königstein ausführlich diskutiert und in eine schriftliche Stellungnahme gebracht, die im folgenden vorgestellt werden soll. (Die Namen der Mitarbeiter der verschiedenen Arbeitsgruppen sind am Beginn der einzelnen Stellungnahmen aufgeführt; der erstgenannte Autor fungierte jeweils als Koordinator der Arbeitsgruppe.)

Die einzelnen Stellungnahmen und die daraus resultierenden Empfehlungen erheben nicht den Anspruch auf eine allgemein- oder endgültige, alle bisherigen experimentellen und klinischen Erfahrungen einbeziehende Aussage; sie stellen neben der Berücksichtigung der wichtigsten Literaturangaben bewußt die bisherige eigene praktische Erfahrung und die Ergebnisse der intensiven Konsensus-Diskussion der AK-Mitglieder in den Mittelpunkt der Bewertung. Der Stellungnahme des Königsteiner Arbeitskreises kommt somit der Charakter einer Zwischenbilanz und vorläufigen Bewertung zu.

2. Präambel (H. G. Wieser, F. Hanefeld, E.-J. Speckmann) – Zum gegenwärtigen Stellenwert Neuer Antiepileptika –

Das klassische Repertoire der Antiepileptika wurde in den letzten Jahren durch mehrere bereits zugelassene oder sich kurz

vor Zulassung befindliche Antiepileptika bereichert. Die entsprechenden Zulassungsbestimmungen, insbesondere die der FDA, fordern im wesentlichen den Nachweis einer antiepileptischen Wirksamkeit und nicht die Erarbeitung spezifischer Indikationen für den Einsatz der neuen Antiepileptika. Die „stolzen Preise“ der neuen Antiepileptika einerseits, die Berichte über zum Teil schwerwiegende Nebenwirkungen (Felbamate) andererseits, und die noch zum Teil fehlende Langzeiterfahrung (insbesondere hinsichtlich Teratogenität) lassen es wünschenswert erscheinen, folgende Punkte zu berücksichtigen:

2.1. Anwendungen

Grundsätzlich sollten neue Antiepileptika nur von in der Epileptologie erfahrenen Ärzten eingesetzt werden, die in der Lage sind, mögliche Nebenwirkungen rechtzeitig zu erkennen und darauf richtig zu reagieren. Gleichmaßen wichtig ist natürlich, dort wo irgend möglich, präventive Faktoren zu berücksichtigen (z.B. das Problem der Gesichtsfeldeinschränkung unter Vigabatrin). Die Anwender neuer Antiepileptika sollten in der Lage sein, ihre Behandlungsdaten adäquat zu dokumentieren und innerhalb einer nützlichen Frist auszuwerten, wobei besonders der Wirksamkeit eines neuen Medikaments hinsichtlich spezifischer Indikationen Rechnung zu tragen ist (s. u.).

2.2. Das Problem der Indikation

Der Einsatz teurerer neuer Antiepileptika ist gegenüber dem klassischer Antiepileptika eigentlich nur zu vertreten, wenn die neuen Substanzen bei einzelnen Epilepsie-Syndromen bessere Wirksamkeit und/oder geringere Nebenwirkungen aufweisen. Aus den bisher gemachten Erfahrungen mit neuen Antiepileptika zeichnen sich zum Teil eng begrenzte, medikamentenspezifische Indikationen ab (z.B. Vigabatrin beim West-Syndrom und tuberöser Sklerose, Lamotrigin eher bei pharmakotherapie-resistenten Epilepsien mit primär oder sekundär generalisierten Anfällen; Felbamate beim Lennox-Gastaut-Syndrom). Die Anwendung von neuen Antiepileptika nach dem „Gießkannenprinzip“ ist nicht zu empfehlen.

Die Herstellerfirmen sollten auch nach erfolgter Zulassung eines Medikaments mehr als in der Vergangenheit Studien unterstützen, welche eine Spezifizierung der Indikation eines bestimmten Medikamentes auf bestimmte Epilepsie-Syndrome zum Ziel haben. Die Suche nach Prädiktoren für das Ansprechen einer Behandlung mit einem bestimmtem Antiepileptikum könnte auch nicht-invasive moderne Verfahren einschließen. (So konnten beispielsweise verschiedene Arbeitsgruppen mit Protonen-Magnetresonanz-Spektroskopie und anwendungsspezifischer GABA-Editions-Sequenzen kürzlich zeigen, daß Patienten mit Temporallappen-Epilepsie auf Vigabatrin-Behandlung besser ansprechen, wenn die GABA-Konzentration im Gehirn vor einer Behandlungsaufnahme erniedrigt ist.)

2.3. Kombinationstherapien

Aus Kombinationsbehandlungen resultierende Interaktionen können nicht nur Nebenwirkungen verursachen, sondern auch

Erklärung der im Text benutzten Medikamenten-Abkürzungen:

AE: Antiepileptika; CBZ: Carbamazepin; FBM: Felbamate;
GBP: Gabapentin; LTG: Lamotrigin; PB: Phenobarbital;
PHT: Phenytoin; PRM: Primidon; VGB: Vigabatrin; VPA: Valproat

Erfolge des zugegebenen neuen Antiepileptikums vortäuschen (z. B. durch Anstieg der Serumkonzentration von ursprünglich eingesetzten Antiepileptika). Die so wichtige Frage von sinnvollen Kombinationsbehandlungen („supra-additiver Effekt“) kann ohne sorgfältige Dokumentation der Begleitmedikation, ihrer Serumkonzentrationen und der klinischen sowie elektroenzephalographischen Behandlungsparameter nicht beantwortet werden.

2.4. „Anerkannte“ und „experimentelle“ Therapie

Analog zu Entwicklungen/Tendenzen im epilepsiechirurgischen Bereich wäre zu prüfen, ob die Behandlung mit Antiepileptika in zwei Kategorien eingeteilt werden sollte: In eine sog. „anerkannte“ und eine sog. „experimentelle“, d. h. noch nicht endgültig dokumentierte.

Eine Therapie mit neuen Medikamenten, die hinsichtlich des Nebenwirkungsprofils als „heikel“ oder hinsichtlich bisheriger Erfahrungen als „unzureichend dokumentiert“ gelten müssen, fällt in die Kategorie „experimentell“. Experimentelle Behandlungen wiederum sollten nur von Referenz-Zentren mit anerkannt hohem medizinischen Standard durchgeführt werden. Referenz-Zentren sollten sich darüber ausweisen, daß sie über alle anerkannten diagnostischen und therapeutischen Verfahren verfügen. Dadurch würde sichergestellt, daß potentiell gefährliche und/oder teure Behandlungen nicht leichtfertig, sondern nur als Ausnahme in Erwägung gezogen werden.

2.5. Datenerfassung

Es wäre zu prüfen, ob bei der klinischen Erprobung von neuen Antiepileptika zentrale Koordinations- und Dokumentationsstellen einzurichten sind, die beispielsweise folgende Aufgaben hätten: Erarbeitung einheitlicher Beurteilungskriterien, Meldepflicht für Nebenwirkungen, Sammeln von Schwangerschaftsverläufen unter einer neuen Wirksubstanz, evtl. auch gemeinsame allgemeine Datenbank.

Korrespondenzadresse/Literatur:
Prof. Dr. H.G. Wieser
Neurologische Klinik der Universität
Frauenklinikstr. 26
CH-8091 Zürich

3. Pharmakodynamische Vorbemerkungen – Wirkungsweisen neuer Antiepileptika aus Sicht der experimentellen Epilepsieforschung –

(E.-J. Speckmann, A. Lücke [als Gast])

3.1. Einführung

Ziel der folgenden Übersicht ist, in einer komprimierten Form zusammenzufassen, was aus Sicht der experimentellen Epilepsieforschung zu den Wirkungsweisen der neuen Antiepileptika Vigabatrin, Gabapentin, Lamotrigin und Felbammat bekannt ist.

3.1.1. Tiermodelle zur Wirksamkeitsüberprüfung

Eine besondere Bedeutung für den klinischen Einsatz der neuen Antiepileptika haben die Untersuchungen, in denen die neuen Substanzen in bestimmten in-vivo-Tiermodellen getestet wurden, die zu einem gewissen Grad Vorhersagen über das Spektrum des klinischen Einsatzes ermöglichen. Bei diesen Modellen handelt es sich um den *maximalen Elektroschock-Test*, in dem bei Ratten durch elektrische Reizung über Kornealelektroden eine tonische Extension der Hinterextre-

mitäten ausgelöst wird. Antiepileptika, die in diesem Tiermodell wirksam sind, z. B. Carbamazepin oder Phenytoin, verhindern in der Regel die Ausbreitung epileptischer Aktivität und sind daher besonders bei fokalen und generalisierten tonisch-klonischen Anfällen wirksam. Klonische Krämpfe der Hinterextremität, die durch s. c. Applikation von *Pentylenetetrazol* (PTZ) induzierbar sind, werden meist durch solche Antiepileptika unterdrückt, die eine Anhebung der Krampfschwelle bewirken und besonders bei Absencen und generalisierten myoklonischen Anfällen wirksam sind, wie z. B. Ethosuximid. Eine antiepileptische Wirkung im *Kindling-Modell*, in dem durch eine wiederholte unterschwellige elektrische Reizung der Amygdala oder des Hippokampus epileptische Anfälle ausgelöst werden, weist auf eine gute Wirksamkeit bei komplex-fokalen Anfällen hin. Darüber hinaus gibt es auch einige *spezifische Tiermodelle* für Absencen.

3.1.2. Prüfung der Wirkmechanismen

Die Wirkmechanismen der Antiepileptika können im allgemeinen nicht detailliert im in-vivo-Tiermodell untersucht werden, sondern werden in-vitro-Präparaten analysiert. Hier werden vor allen Dingen elektrophysiologische Untersuchungen an akuten Hirnschnittpräparaten und akut isolierten Nervenzellen oder Nervenzellkulturen herangezogen. Diese Untersuchungen erlauben eine sehr exakte Beschreibung der Wirkungen der Antiepileptika auf z. B. spannungsgesteuerte und transmittergesteuerte Ionenkanäle. Es bleibt allerdings die Frage offen, inwiefern die in-vitro identifizierten Wirkmechanismen, die oft mehrere funktionelle Systeme betreffen, an den antiepileptischen Wirkungen in-vivo beteiligt sind.

Im folgenden werden für die vier Antiepileptika Vigabatrin, Gabapentin, Lamotrigin und Felbammat sowohl die *antiepileptischen Wirkungen im Tierexperiment* beschrieben als auch die *Wirkmechanismen* skizziert. Eine Tabelle faßt am Schluß diese Ergebnisse zusammen und vergleicht sie mit den entsprechenden Daten der konventionellen Antiepileptika.

3.2. Vigabatrin

3.2.1. Wirksamkeit im Tiermodell

Vigabatrin zeigte keinen deutlichen antiepileptischen Effekt im maximalen Elektroschock-Test und im Kindling-Modell. Vigabatrin war jedoch in einer Reihe von anderen tierexperimentellen Modellen antiepileptisch wirksam, z. B. in photosensitiven Pavianen, bei audiogenen Krämpfen in der DBA/2-Maus und in einigen chemisch induzierten Epilepsiemodellen. Insgesamt zeigte Vigabatrin im Tierexperiment sowohl bei fokalen als auch generalisierten Anfällen eine antiepileptische Wirksamkeit. Es steigerte allerdings die Anfallshäufigkeit in einem Tiermodell für Absence-Anfälle.

3.2.2. Wirkmechanismen

Vigabatrin bewirkt eine irreversible Hemmung der GABA-Transaminase. Die GABA-Transaminase stellt das Enzym dar, das hauptsächlich für die Metabolisierung des hemmenden Neurotransmitters GABA verantwortlich ist. Vigabatrin führt daher zu einer Erhöhung der GABA im Gehirn und im Liquor, wie in Tierversuchen und in Untersuchungen an Patienten gezeigt werden konnte. Die Wirkungen von Vigabatrin auf das GABA-System sind sehr spezifisch, da andere Transaminasen durch Vigabatrin kaum beeinflusst werden. Vigabatrin hat jedoch auch einen gewissen Einfluß auf die Freisetzung und Wiederaufnahme der GABA, so daß möglicherweise drei verschiedene Mechanismen an der durch Vigabatrin induzierten Verstärkung des hemmenden Systems beteiligt sind.

3.3. Gabapentin

3.3.1. Wirksamkeit im Tiermodell

Gabapentin reduzierte elektrisch und chemisch induzierte tonische Anfälle sowie klonische Anfälle, die durch s.c. PTZ-Gabe induziert, nicht jedoch diejenigen, die durch andere chemische Konvulsiva hervorgerufen werden. Es zeigte ebenfalls bei akustisch induzierten Anfällen in der DBA/2-Maus eine antiepileptische Wirksamkeit, nicht jedoch in Tiermodellen für Absencen. Demzufolge bewirkt Gabapentin sowohl eine Reduzierung der Anfallsausbreitung als auch eine Erhöhung der Krampfschwelle und ist möglicherweise hauptsächlich bei fokalen und generalisierten tonisch-klonischen Anfällen wirksam, jedoch nicht bei Absencen.

3.3.2. Wirkmechanismen

Gabapentin ist synthetisiert worden als Substanz, die gut die Bluthirnschranke passiert und die Wirkungen des inhibitorischen Neurotransmitters GABA imitiert. Zahlreiche Studien haben allerdings gezeigt, daß Gabapentin an verschiedenen GABA-Rezeptoren im zentralen Nervensystem keinen Effekt ausübt, so daß zur Zeit der tatsächliche antiepileptische Wirkmechanismus nicht eindeutig geklärt ist. Gabapentin reduziert repetierte neuronale Entladungen in einer ähnlichen Weise wie z.B. Carbamazepin und Phenytoin, so daß eine Wirkung von Gabapentin auf den Natriumkanal zu vermuten ist. Darüber hinaus scheint es auch einige Wirkungen auf das inhibitorische System auszuüben. Durch Gabapentin kommt es zu einer Verstärkung der kalzium-unabhängigen nicht-vesikulären Freisetzung von GABA, die besonders in Situationen verstärkter Exzitation eine Bedeutung hat. Des weiteren greift Gabapentin auch in den GABA-Metabolismus ein, indem es den Abbau hemmt und die Synthese verstärkt. Eine interessante Beobachtung ist, daß Gabapentin im zentralen Nervensystem spezifisch an Neurone gebunden wird. Da Gabapentin durch L-Aminosäuren verdrängt wird, besteht hier möglicherweise ein Zusammenhang mit der Fähigkeit von Gabapentin, an das L-Aminosäuretransport-System zu binden.

3.4. Lamotrigin

3.4.1. Wirksamkeit im Tiermodell

Lamotrigin zeigte eine deutliche antiepileptische Wirksamkeit im maximalen Elektroschock und im Kindling-Modell. Es war allerdings nicht wirksam gegen durch PTZ s.c. induzierte tonische Anfälle. Die Wirksamkeit von Lamotrigin im Tierexperiment stimmt mit der von Carbamazepin und Phenytoin überein, und impliziert daher eine klinische Anwendung bei fokalen und generalisierten tonisch-klonischen Anfällen. Lamotrigin zeigte darüber hinaus im Tierexperiment eine neuroprotektive Wirkung, da es das Ausmaß der neuronalen Zellverluste nach ischämischen Ereignissen reduzierte.

3.4.2. Wirkmechanismen

Lamotrigin zeigt hinsichtlich seiner Wirkmechanismen eine deutliche Analogie zu Carbamazepin und Phenytoin. So reduziert es ebenfalls repetierte neuronale Entladungen, was auf eine Blockade des spannungs-abhängigen Natriumkanals zurückgeführt werden konnte. Die Blockade der Natriumkanäle ist wahrscheinlich auch als ursächlich dafür anzusehen, daß Lamotrigin zu einer Reduzierung der Freisetzung des exzitatorischen Neurotransmitters Glutamat führt. Darüber hinaus spielt möglicherweise auch eine Reduzierung spannungs-abhängiger Kalziumkanäle noch eine Rolle bei der antiepileptischen Wirksamkeit von Lamotrigin.

3.5. Felbamät

3.5.1. Wirksamkeit im Tiermodell

Im Tiermodell wies Felbamät ein breites Wirkungsspektrum auf, da es sowohl im maximalen Elektroschock und im Kindling-Modell als auch im s.c. PTZ-Test antiepileptisch wirksam war. Darüber hinaus zeigte Felbamät neuroprotektive Wirkungen (s. o.).

3.5.2. Wirkmechanismen

Wie Phenytoin und Carbamazepin bewirkt Felbamät ebenfalls eine Reduzierung repetierter neuronaler Entladungen, die möglicherweise auf eine Blockade des Natrium-Kanals zurückzuführen ist, was für Felbamät jedoch noch nicht exakt nachgewiesen wurde. Darüber hinaus wurde gezeigt, daß Felbamät zu einer Reduzierung der durch den Glutamat Subrezeptor-Typ N-Methyl-D-Aspartat (NMDA) vermittelten Reaktionen führt. In hohen Konzentrationen bewirkte Felbamät darüber hinaus eine Potenzierung GABA-vermittelter Reaktionen.

3.6. Vergleich zwischen neuen und konventionellen Antiepileptika

Die Zusammenstellung in Tabelle 1 zeigt, daß *Felbamät* hinsichtlich seines breiten Wirkungsspektrums im Tierexperiment und seiner verschiedenen Wirkmechanismen am ehesten mit Valproat zu vergleichen ist und so möglicherweise auch klinisch ein ähnlich breites Wirkungsspektrum haben wird. *Lamotrigin* zeigt sowohl im Wirkungsspektrum als auch in den Wirkmechanismen eine große Ähnlichkeit mit Carbamazepin und Phenytoin. *Gabapentin* und *Vigabatrin* weisen im Wirkungsspektrum und in den Wirkmechanismen wenig Analogien zu den konventionellen Antiepileptika auf.

Korrespondenzadresse/Literatur:
Prof. Dr. E.-J. Speckmann
Institut für Physiologie der Univ. Münster
Robert-Koch-Str. 27 a
48149 Münster

4. Die neuen Antiepileptika

4.1. Vigabatrin

(C. G. Lipinski, I. Krägeloh-Mann, B. Schmitt, H. Schneble)

4.1.1. Vorbemerkung

Vigabatrin (VGB) ist das „älteste“ der neuen Antiepileptika (AE) – es wurde 1989 als antiepileptisch wirksames Medikament eingeführt und 1991 in der BRD erstmals zugelassen. VGB ist die erste bedeutsame antiepileptische Wirksubstanz, die ihre Entwicklung einem neuen Forschungskonzept verdankt, nämlich einem rational-wissenschaftlichen Vorgehen auf der Basis der Erkenntnisse über die (patho-)physiologischen Mechanismen bei zerebralen Erregungsvorgängen („Design-Präparat“).

Z. Zt. (Stand 1. 5. 1998) bestehen in der BRD für Sabril® folgende *Zulassungsbestimmungen bzw. -einschränkungen*:

Indikation: Kombinationsbehandlung epileptischer Anfälle, die mit bisheriger konventioneller Therapie nicht ausreichend behandelbar sind, insbesondere von einfachen und komplexen partiellen Anfällen mit oder ohne sekundäre Generalisierung im Erwachsenenalter, partiellen Anfällen, Lennox-Gastaut-Syndrom und West-Syndrom im Kindesalter. Anwendungsbeschränkung: Eingeschränkte Nierenfunktion, anamnestisch bekannte Psychose, Verhaltensstörungen und Hyperkinesien, suizidgefährdete Patienten, Kinder mit ausgeprägten hirnnorganischen Veränderungen (Einstellung ggf. stationär).

Tierexperimentelles Modell				Wirkungsmechanismus			
Antiepileptika (AE)	maximaler Elektroschock	s.c. PTZ	Kindling	Reduktion des Na ⁺ -Einstroms	Reduktion des Ca ²⁺ -Einstroms	Verstärkung der GABA-Wirkung	Verminderung der Glutamat-Wirkung
1. konventionelle AE (geordnet nach klin. Spektrum)							
1.1. gen. tonisch-klonische und fok. Anfälle							
Phenytoin	+	-	+	+++	+	-	-
Carbamazepin	+	-	+	+++	-	-	(+)
Phenobarbital	+	+	+	+	-	+++	+
1.2. Absencen							
Ethosuximid	-	+	-	-	+++	-	-
1.3. Unterschiedliche Anfallsbilder							
Valproat	+	+	+	++	(+)	++	+
Benzodiazepine	+	+	+	+	-	+++	-
2. neue AE							
Vigabatrin	-	+	+/-	?	?	+++	?
Gabapentin	+	+/-	+	(+)	-	+	-
Lamotrigin	+	-	+	+++	(+)	-	(+)
Felbammat	+	+	+	(+)	?	+	++

Tab. 1: Wirkungen konventioneller und neuer Antiepileptika in tierexperimentellen Epilepsiemodellen und auf spannungs- bzw. transmittergesteuerte Ionenkanäle.

PTZ: Pentylentetrazol; +: wirksam, ++: deutlich wirksam, +++: stark wirksam; (+) schwach wirksam, +/-: nicht eindeutig wirksam, -: nicht wirksam, ?: nicht untersucht.

4.1.2. Pharmakologische Angaben

1975 gelang erstmals die Synthese von VGB; 9 Jahre später begannen erste pharmakologische Prüfungen. VGB wird rasch und vollständig aus dem Magen-Darm-Trakt resorbiert. Eine Plasma-Proteinbindung erfolgt nicht, ebenso wenig eine Metabolisierung der Substanz. Die Eliminationshalbwertszeit beträgt 7 Stunden, demzufolge wird das Fließgleichgewicht nach ca. 2 Tagen erreicht. VGB zeigt keine nennenswerten Interaktionen mit anderen AE – außer einer leichten PHT-Plasmaspiegel-Absenkung (8, 21). Nach rascher Eindosierung folgt rascher Wirkungseintritt. Es genügt eine zweimal tägliche Einnahme. Da keine sichere Beziehung zwischen Blutspiegelwerten und Wirkung besteht, wird auf die Spiegelbestimmung verzichtet.

4.1.3. (Ausgewählte) Therapiestudien in der Literatur

4.1.3.1. VGB bei fokalen Epilepsien

Bei der Einführung von VGB in der BRD (1991) wurden als Indikation zur Behandlung fokale Anfälle im Sinne von komplex-fokalen und sekundär generalisierten Anfällen angegeben (16). In den add-on-Studien wird eine deutliche Anfallsreduktion unter VGB beobachtet (ca. 50%); vollständige Anfallsfreiheit wird nur bei wenigen Patienten erreicht - durchschnittlich in ca. 10% (3, 4, 11, 12, 13, 18, 23). Dies gilt auch für Monotherapie-studien (10, 25). Nach Monaten bis zu zwei Jahren entwickelt sich bei mehr als der Hälfte der Patienten eine Toleranz – die Wirksamkeit des Medikamentes läßt nach (25).

Unterschiedliche Kombinationstherapien sind möglich: Sowohl mit allen älteren AE (wie z. B. CBZ, PHT, VPA) als auch mit den neueren AE wie Lamotrigin oder Gabapentin sind in add-on-Therapien günstige Ergebnisse erzielt worden (13, 21, 23, 24).

4.1.3.2. VGB beim West-Syndrom

Beim West-Syndrom, insbesondere im Rahmen einer tuberösen Hirnsklerose, zeigt VGB als add-on- wie auch als initiale Monotherapie eine gute Wirksamkeit (1, 2, 5, 7, 12, 14, 19, 22, 26). Die Dosierung liegt zwischen 65 und 150 mg pro kg/KG, ausnahmsweise bei 200 mg pro kg/KG. Auch hier wird innerhalb von Monaten ein Wirkungsverlust bis zu 21% beschrieben, bei allerdings z.T. kurzer Nachbeobachtungszeit. Trotz klinischer Anfallsfreiheit kann im EEG noch eine Hypsarrhythmie vorhanden sein.

4.1.3.3. Nebenwirkungen

In ca. 15% wird eine Zunahme von Grand mal-Anfällen, aber auch von anderen Anfällen wie Absencen, myoklonischen Anfällen und atypischen Absencen beschrieben. Die im Tierexperiment gefundene Vakuolisierung der Myelinscheiden konnte bei 17 Autopsien und bei 53 OP-Präparaten (Stand 1994) nicht nachgewiesen werden (6).

Bezüglich einer teratogenen Wirkung des VGB liegen Beobachtungen über „minor abnormalities“ (z. B. Hüftgelenk-dysplasie, Hypospadie, Klumpfuß) und „major abnormalities“ (z. B. Diaphragma-Aplasie, „siamesische Zwillinge“, Spina bifida) vor; soweit bekannt (nicht alle Fälle sind gut dokumentiert), wurde VGB dabei aber jeweils als Zusatzmedikation verabreicht. Von Anfang an wurde über psychische Nebenwirkungen berichtet wie Psychose, Depression, Müdigkeit, Somnolenz, Agitiertheit, Aggressivität, Raptus; ebenso wurden Gewichtszunahme und Kopfschmerzen als Nebenwirkungen registriert (1, 3, 11, 17, 20). Die unerwünschten Begleiterscheinungen traten bei bis zu 15% der Patienten auf. In jüngster Zeit sind Mitteilungen über irreversible, konzentrische Gesichtsfeldein-

schränkungen unter einer VGB-Therapie bei normalen VEP's und unauffälligem MRT publiziert worden (9, 15). Induktion der Leberenzyme, Resorptionsstörungen durch Nahrung und allergische (idiosynkratische) Reaktionen wurden nicht beobachtet.

4.1.4. Erfahrungen und Empfehlungen des Königsteiner AK's

4.1.4.1. Eigene Therapieerfahrungen

Die Therapieergebnisse aus der Literatur konnten aus eigener Erfahrung bzw. aus eigenen Untersuchungsreihen teilweise bestätigt werden: anfängliche Reduktion fokaler Anfälle um über 50% – allerdings lag der Prozentrang der Responder in der Regel unter 40%. Bei vielen der anfänglichen Responder mußte eine Toleranzentwicklung in den ersten zwei Jahren konstatiert werden, so daß ein günstiger Langzeiteffekt (über zwei Jahre) meist auf einen Wert um 10% der mit VGB behandelten Patienten absank. Gute, zum Teil sehr gute Ergebnisse wurden bei der Behandlung des West-Syndroms registriert (aber durchaus auch fehlende Effektivität).

4.1.4.2. Nebenwirkungen

Als ernste Nebenwirkungen wurden insbesondere eine Aktivierung epileptischer Anfälle und eine Entwicklung von Psychosen registriert. Es liegen zudem Einzelbeobachtungen von konzentrischen Gesichtsfeldeinschränkungen vor.

4.1.4.3. Indikation, Stellenwert, Empfehlungen

Als Indikation gelten fokale Anfälle, insbesondere komplexe Partialanfälle und sekundär generalisierte Anfälle; im Bereich der Pädiatrie kann VGB frühzeitig beim West-Syndrom, besonders im Rahmen einer tuberösen Hirnsklerose, eingesetzt werden. Dabei werden Dosen von 65 bis 150 mg pro kg/KG verabreicht – ohne ernste Nebenwirkungen (wie z.B. bei ACTH). Mit einem Wirkungseintritt unter voller Dosierung ist spätestens nach 2 bis 3 Wochen zu rechnen.

Sollte sich bei der Behandlung von Partialanfällen im Laufe von 2 bis 3 Monaten (je nach Anfallsfrequenz) keine Verbesserung ergeben, kann zügiges Absetzen innerhalb von Wochen erfolgen.

Während der gesamten Therapiedauer können Nebenwirkungen mit psychischen Symptomen auftreten. Eine engmaschige Kontrolle der Patienten ist deshalb notwendig, um mit rechtzeitiger Dosisreduktion reagieren zu können. Die Patienten sollten regelmäßig befragt werden, ob Störungen im Bereich des Visus bzw. des Gesichtsfeldes aufgetreten sind. Ggf. ist eine ophthalmologische Untersuchung (mit Gesichtsfeldprüfung!) zu veranlassen.

Bei symptomatischen bzw. residualen therapieresistenten Epilepsien stellt VGB eine medikamentöse Alternative der 3. Wahl dar, allerdings mit beschränktem Langzeiteffekt. Dagegen kommt es im Bereich der BNS-Krämpfe-Behandlung als Alternative zu ACTH oder VPA in Frage.

4.1.5. Offene Fragen

- Ob Vakuolisierungen, wie sie im Tierexperiment beschrieben wurden, unter einer Medikation mit VGB auch beim Menschen entstehen können, ist ungeklärt. Bezüglich der Teratogenität von VGB liegen noch nicht genügend Untersuchungen vor.
- Die Relevanz der konzentrischen Gesichtsfeldeinschränkungen unter der VGB-Therapie ist noch offen – die bisherigen Beobachtungen lassen aber eine sehr sorgfältige

Überwachung des optischen Systems bei VGB-Patienten als empfehlenswert erscheinen. Ob Gesichtsfeldausfälle bei Säuglingen und Kleinkindern vorkommen, muß zunächst (bei mangelnder Untersuchungsmöglichkeit) ebenfalls noch offen bleiben.

- Der Stellenwert des VGB als Monotherapeutikum bei fokalen Anfällen ist noch nicht geklärt, diesbezügliche Erfahrungen und Studienergebnisse liegen noch nicht in ausreichender Zahl vor.

Korrespondenzadresse/Literaturverzeichnis:

Dr. med. C. G. Lipinski
Postfach 11 32
69142 Neckargemünd

4.2. Gabapentin

(P. Wolf, R. Heyer, R. Korinthenberg, H.-G. Wieser)

4.2.1. Vorbemerkung

Gabapentin (GBP) war unter der Vorstellung entwickelt worden, daß es als eine von der GABA abgeleitete Aminosäure eine inhibitorische, antiepileptische Funktion entfalten könne. Trotz dieser theoretischen Vorgaben ist der Wirkungsmechanismus der Substanz keineswegs aufgeklärt (s. 3.3.).

Seit März 1995 ist GBP (Neurontin®) in der BRD als AE zugelassen; z.Zt. (Stand: 1. 5. 1998) bestehen folgende *Zulassungsbestimmungen bzw. -einschränkungen*:

Indikation: Zusatztherapie Erwachsener mit einfachen und komplex-partiellen Anfällen mit und ohne sekundäre Generalisierung, die unter Standardtherapie mit einem oder mehreren Arzneimittel(n) nicht anfallsfrei wurden oder wenn dabei unerwünschte Wirkungen auftraten, die eine Weiterbehandlung nicht zulassen.

Kontraindikation: Pankreatitis, Kinder unter 12 Jahren; Monotherapie, da noch keine ausreichenden Erfahrungen vorliegen, primär generalisierte Anfälle, z.B. Absencen.

4.2.2. Pharmakologische Angaben

Die gastro-intestinale Resorption der Substanz ist im Dosisbereich von 900 bis 1.800 mg/Tag weitgehend linear und beträgt etwa 60% (orale Bioverfügbarkeit); sie wird durch gleichzeitige Nahrungsaufnahme nicht verändert. GBP wird nicht an Plasmaprotein gebunden und nicht verstoffwechselt; hepatische Enzyme werden nicht beeinflusst. Die Eliminationshalbwertszeit beträgt 5 bis 7 Stunden, das Fließgewicht wird somit nach ein bis zwei Tagen erreicht. Die Ausscheidung erfolgt ausschließlich über die Niere. Eine nennenswerte Interaktion mit anderen AE erfolgt nicht.

4.2.3. Literatur-Übersicht und Beurteilung

Vor der Zulassung der Substanz in Deutschland gab es 5 publizierte placebo-kontrollierte Doppelblindstudien an insgesamt mehr als 700 Patienten, von denen 30% Responder waren in bezug auf eine Anfallsreduktion von mindestens 50%. Dieser Effekt war dosisabhängig (1, 30, 31, 35, 36, 39). Inzwischen gibt es neben weiteren Wirksamkeits-Studien (4, 12, 13, 14, 17, 22) auch Berichte über seltene unerwünschte Effekte (11, 26); auch 3 Monotherapiestudien liegen inzwischen vor (5, 6, 7), eine davon mit einer Verlaufsuntersuchung, in der Tagesdosen bis zu 4.800 mg problemlos vertragen wurden (7). Eine Reihe von Publikationen beschäftigt sich speziell mit dem

Einsatz bei Kindern (3, 15, 16) und im Kindesalter auftretenden Nebenwirkungen im Verhaltensbereich (18, 32, 40).

Bis 11/97 sind mehr als 750.000 Patienten weltweit behandelt worden, und es gibt bisher keine Meldungen über schwerwiegende, lebensbedrohliche Nebenwirkungen. Unter 17 bis 10/96 beobachteten Schwangerschaften unter GBP kam es einmal in Kombination mit CBZ zu einem intrauterinen Abort in der 28. Schwangerschaftswoche mit multiplen Anomalien – der Zusammenhang mit der antiepileptischen Medikation ist fraglich. Es lassen sich noch keine sicheren Schlüsse in bezug auf GBP in der Schwangerschaft ziehen.

Während somit die antiepileptische Wirksamkeit bei guter Verträglichkeit in Kombinations- und Monotherapie bei Kindern und Erwachsenen erwiesen ist, gibt es noch wenig Daten über den praktischen Stellenwert der Substanz in der Epilepsiebehandlung.

4.2.4. Erfahrungen und Empfehlungen des Königsteiner AK's

4.2.4.1. Eigene Therapieerfahrungen

Die eigenen Erfahrungen der Mitglieder des Arbeitskreises besagen übereinstimmend, daß mit GBP zwar relativ häufig eine Reduktion der Anfallsfrequenz zu erzielen, eine vollständige Anfallsfreiheit aber eher selten ist – jedenfalls bei gegen traditionelle AE resistente Patienten. Auch nach diesen Erfahrungen ist die Nebenwirkungs-Quote eher gering im Vergleich zu einigen anderen antiepileptisch wirksamen Substanzen. Absetzanfälle sind möglich; nach versehentlichem abruptem Absetzen von 2.400 mg GBP wurde einmal ein Status psychomotoricus beobachtet.

Klinisch ergaben sich Hinweise für pharmakodynamische Interaktionen von GBP, insbesondere mit PB und CBZ, evtl. auch mit PHT, die für einen Teil der Nebenwirkungen in Kombinationsbehandlungen verantwortlich sein dürften (s. auch 14). Einzelbeobachtungen sprechen dafür, daß GBP selten den PHT-Spiegel anheben kann. Aus den eigenen Erfahrungen kann GBP insgesamt als eine zwar gut verträgliche, pharmakokinetisch einfach handbare Substanz beurteilt werden, die aber nicht sehr effizient in der Behandlung therapieresistenter Epilepsien ist. In speziellen Therapie-Situationen (z. B. Epilepsie und Porphyrie) wird GBP möglicherweise eine gezielte Indikation bei fokalen Epilepsien finden können.

4.2.4.2. Indikation, Stellenwert, Empfehlungen

Gabapentin eignet sich wahrscheinlich ausschließlich zur Behandlung von fokalen Epilepsien – in Monotherapie oder Kombination. Bisher zeichnen sich keine speziellen Indikationsgebiete ab.

Tagesdosen bis zu 4.800 mg bei Erwachsenen sind problemlos vertragen worden und können wahrscheinlich auch überschritten werden. Höhere Tagesdosen (ab ca. 2.400 mg) sollten auf drei Einzeldosen verteilt werden, um eine unvollständige Resorption zu vermeiden. Bei Kindern wird als Initialdosis 10 bis 15 mg/kgKG angegeben sowie als Erhaltungsdosis 35 bis 60 mg/kgKG. Eine rasche Aufdosierung ist möglich. An pharmakokinetischen Interaktionen ist nur ein gelegentliches Ansteigen des Phenytoinspiegels beschrieben worden. Bestimmungen der Plasmakonzentration von GBP sind nach bisherigem Wissen wahrscheinlich nicht von Bedeutung.

Bisher sind keine lebensbedrohlichen Nebenwirkungen berichtet worden. Gelegentlich können Verhaltens- und Befindlichkeitsstörungen auftreten, besonders bei Kindern mit mentaler Retardierung. Weitere nennenswerte Nebenwirkungen wie

Schwindel, Ataxie oder Schläfrigkeit sind nur im Rahmen von Kombinationsbehandlungen mitgeteilt worden, Gewichtszunahme aber auch in Monotherapie.

Das Absetzen sollte schrittweise erfolgen, da sonst Entzugsanfälle auftreten können.

GBP ist ein eher schwach wirksames Antiepileptikum, das bei therapieresistenten fokalen Epilepsien nur selten zu Anfallsfreiheit führt. Eine signifikante Reduktion der Anfallsfrequenz wird anfangs in bis zu 1/3 der Patienten beobachtet, doch bleiben solche partiellen Erfolge oft nicht langfristig bestehen. Der Einsatz von GBP kann bei Patienten in Betracht gezogen werden, die gegen die traditionellen Antiepileptika sowie LTG (ggf. in Kombination mit VPA) resistent sind. Wegen seines eher günstigen Nebenwirkungsprofils wird es von manchen in dieser Situation anderen Alternativen vorgezogen. Auf den möglichen Nutzen bei gleichzeitig bestehender Porphyrie wurde bereits hingewiesen (s. o.).

4.2.6. Offene Fragen

- Zum Stellenwert der Monotherapie mit GBP sind im Augenblick noch keine verlässlichen Aussagen möglich.
- Zur Frage der Teratogenität kann derzeit aufgrund noch nicht vorhandener Daten keine Stellung bezogen werden.
- Unter GBP kam es bei männlichen Ratten zu Pankreastumoren; bei der Exposition menschlichen Pankreasgewebes und bei der bisherigen Behandlung Anfallkranker ergaben sich bisher keine Hinweise auf eine Kanzerogenität beim Menschen – Langzeiterfahrungen bleiben dennoch abzuwarten.

Korrespondenzadresse/Literaturverzeichnis:

Prof. Dr. P. Wolf
Krankenhaus Mara
Maraweg 21
33617 Bielefeld (Bethel)

4.3. Lamotrigin

(M. Albani, G. Jacobi, G. Krämer, D. Rating, A. Ritz, U. Stephani, P. Wolf)

4.3.1. Vorbemerkung

Lamotrigin (LTG) steht in der BRD seit Mitte 1993 zur Verfügung und ist bisher vor allem als „add-on“-Medikation eingesetzt worden. Die Substanz wurde im Zusammenhang mit der Untersuchung von folsäureantagonistischen Substanzen auf ihre antiepileptischen Eigenschaften 1978 synthetisiert. Allerdings ist die diesbezügliche Wirksamkeit gering – die LTG-Wirkung beruht wahrscheinlich auf unterschiedlichen Mechanismen (siehe 3.4.2.).

Z.Zt. (Stand: 1. 5. 1998) bestehen in der BRD für Lamictal® folgende *Zulassungsbestimmungen bzw. einschränkungen*:

Indikation: Zusatzbehandlung bei therapieresistenten fokalen Anfällen sowie Anfällen des Lennox-Gastaut-Syndroms (LGS) bei Kindern ab 4 Jahren. Monotherapie (auch Erstbehandlung) von Epilepsien mit fokalen und sekundär generalisierten Anfällen bei Erwachsenen und Kindern ab 12 Jahren. Zusatzbehandlung bei therapieresistenten fokalen und sekundär generalisierten tonisch-klonischen Anfällen bei Erwachsenen und Kindern über 12 Jahren. Kontraindikation: Ältere Patienten (sic!) und Kinder unter 4 Jahren; Leber- und Niereninsuffizienz.

4.3.2. Pharmakologische Angaben

LTG, chemisch mit herkömmlichen oder neuen Antiepileptika nicht verwandt, ist ein Phenyltriazin und erfährt nach weitgehend vollständiger Resorption (98% Bioverfügbarkeit bei Erwachsenen, geringe altersabhängige Resorptionseinschränkung bei Kindern) seinen Abbau in der Leber überwiegend als 2-N-Glukuronid. Nur ca. 8% werden unmetabolisiert ausgeschieden. Die Elimination des Glukuronids hat eine hohe renale Clearance.

Die Plasma-Eiweißbindung beträgt ca. 55%, der Metabolismus ist bei einer Dosis zwischen 0,5 bis 10 mg/kgKG linear. Die Eliminationshalbwertszeit beträgt zwischen 20 (Kinder) und 30 (Erwachsene) Stunden und wird in Komedikation mit induzierenden Antiepileptika (z. B. CBZ, PHT, PB) auf 7 (Kinder) bis 15 (Erwachsene) Stunden reduziert. Die Kombination mit Valproat führt zu einer deutlichen Verlängerung der Eliminationshalbwertszeit auf 50 (Kinder) bis 60 (Erwachsene) Stunden.

LTG soll selbst keine enzyminduzierende Wirkung besitzen. Die Vermutung, LTG könnte in einer Kombinationstherapie mit CBZ die Plasmakonzentration von CBZ-Epoxid deutlich erhöhen, muß nach neusten Studienergebnissen bezweifelt werden. Eine Konzentrations-Wirkungs-/Nebenwirkungs-Relation kann bisher nicht gesichert angegeben werden.

4.3.3. Literatur-Übersicht

4.3.3.1. LTG im Erwachsenenalter

Es liegen mehrere doppel-blinde, placebo-kontrollierte Therapiestudien bei Erwachsenen vor (7, 9, 20, 22, 26, 27, 33, 34), die weitgehend übereinstimmend eine Anfallsreduktion um mehr als die Hälfte bei ca. 25% der Patienten, die sich gegenüber den üblichen Standard-AE als therapieresistent erwiesen hatten, dokumentieren. Dabei war immer wieder der Effekt bei generalisierten Anfällen höher (> 30%) als bei fokalen (23%). Dies wird von Daten aus offenen Studien bestätigt, die dem LTG eine besondere Wirksamkeit bei generalisierten Anfällen (typische und atypische Absencen, tonische und atonische Anfälle, tonisch-klonische Anfälle) zuweisen (8, 37, 40). Dazu wurde in einigen Studien über eine deutliche Verbesserung der Wachheit und Aufmerksamkeit berichtet, die über die Wirkung auf die Anfallskontrolle hinaus feststellbar gewesen sei (19, 38). In einigen Fällen habe LTG auch einen Effekt auf bis dahin unbehandelbare Myoklonien gezeigt (24).

Im Vergleich – doppel-blind – zu CBZ (10) und PHT (36) zeigte sich LTG in Monotherapie bei neudiagnostizierten Epilepsien mit fokalen und generalisierten Anfällen bei Erwachsenen gleich wirksam; dies konnte in einer großen offenen Multi-center-Vergleichsstudie gegen CBZ bestätigt werden (14). Dabei scheinen die Patienten dem LTG mit einer höheren Akzeptanz zu begegnen: Patienten, die unter LTG standen, beendeten die Studie signifikant häufiger als Patienten unter einer CBZ-Therapie (10).

Zahlreiche doppel-blind, placebo-kontrolliert angelegte Studien bei Erwachsenen haben die Wirksamkeit von LTG gegen fokale und sekundär-generalisierte Anfälle gezeigt (7, 22, 28). Vergleichsuntersuchungen bei Erwachsenen in Monotherapie scheinen für das LTG eine ähnlich zuverlässige Wirksamkeit zu ermitteln wie für CBZ (10, 14) und PHT (36). Die Prüfung seiner Wirksamkeit bei Epilepsien mit primär generalisierten Anfällen hat ebenfalls positive Ergebnisse erbracht (30, 37), ohne daß verständlicherweise für solche Epilepsien bisher die Daten in vergleichbar großen Zahlen wie für fokale und sekundär-generalisierte Anfälle vorliegen.

Einige Langzeitstudien (13, 27, 32, 33) belegen eine auch über mehr als 12 Monate anhaltende Effektivität oder sogar noch zunehmende Wirksamkeit von LTG.

Bei 347 Patienten aus 54 europäischen Epilepsie-Zentren, die unter VPA (117), CBZ (129), PHT (92) und PB (9) nicht anfallsfrei geworden waren, wurde LTG hinzugegeben und bei Erfolg der Versuch der LTG-Monotherapie unternommen (11). Dabei zeigte sich, daß die Kombination von VPA und LTG zu einer entscheidenden Verbesserung der Anfallsituation führte – und zwar bei 51% der Herdepilepsien und 70% der Grand-mal-Epilepsien.

4.3.3.2. LTG im Kindesalter

Der Einsatz von LTG im Kindesalter wird in mehreren Studien dokumentiert:

In einer großen Studie mit 120 Kindern, die an unterschiedlichsten Anfällen (Absencen, fokalen Anfällen im Rahmen symptomatischer oder kryptogener Epilepsien, Myoklonien, myoklonischen Absencen, Grand-mal-Anfällen) und Epilepsiesyndromen (West- und Lennox-Gastaut-Syndrom) litten, konnten die Autoren zur Wirksamkeit von LTG folgende Aussagen machen (35): 10% der Kinder wurden anfallsfrei, davon ein Drittel über mehr als ein Jahr (also insgesamt ca. 3%), weitere 30% zeigten eine verbesserte Anfallsituation (> 50% Anfallsreduktion), davon die Hälfte über mehr als ein Jahr (also 15%), so daß sich insgesamt in dieser heterogenen Gruppe eine langdauernde Verbesserung bei 18% der untersuchten Kinder ergab.

Diese Zahlen geben andere Untersucher in ähnlicher Weise an, wobei keineswegs in allen Studien vergleichbar lange Nachbeobachtungszeiten vorliegen (2, 17, 39).

In einer 1996 veröffentlichten Studie mit doppel-blind-, placebo-kontrolliertem Ansatz bei Kindern mit schweren generalisierten Epilepsien, einschließlich LGS, findet sich eine deutliche Signifikanz gegenüber Placebo (6): > als 50% Reduktion bei Grand mal-Anfällen (43 vs 20%) bzw. bei Sturzanfällen (37 vs 22%); diese Wirksamkeit gegenüber den Anfällen wird durch die Beobachtung von Ärzten und Eltern über eine signifikante Verbesserung des Allgemeinverhaltens ergänzt. 1996 wurde über die Ergebnisse bei 313 Kindern mit therapierefraktärer Epilepsie unter einer LTG-Behandlung (als add-on) berichtet, von denen 12% anfallsfrei wurden und 30% eine Anfallsreduktion um > 50% aufwiesen (15a); 110 Kinder (also knapp ein Drittel) standen nach mehr als einem Jahr noch unter LTG.

Mehr anekdotische Beobachtungen weisen LTG auch eine Wirksamkeit bei primär generalisierten kleinen Anfällen im Kindes- und Jugendalter zu – mit einer signifikanten Reduktion (> 95%) von Absencen, ohne daß dies bisher in kontrollierten Studien zuverlässig belegt ist. Allerdings sprachen auch in einer bereits zitierten Studie (35) kleine generalisierte Anfälle besonders gut auf Lamotrigin an (7 von 9 Patienten).

Wie bei Erwachsenen konnte auch im Kindesalter ein Langzeiteffekt unter einer Therapie mit LTG nachgewiesen werden, und zwar hinsichtlich der Reduktion von Anfällen unterschiedlichster Art bei bisher therapierefraktären Epilepsien (2, 4, 17, 35, 39), u. a. beim LGS (6, 29, 37). Auch fand sich bei dieser Gruppe eine höhere Wirksamkeit bei generalisierten Anfällen; außerdem konnte beobachtet werden, daß unter Langzeittherapie die Effektivität erhalten blieb. In einzelnen Fällen konnte dabei Monotherapie erreicht werden, mitunter deutete sich eine zunehmende Wirksamkeit bei länger dauernder Behandlung an.

4.3.3.3. Nebenwirkungen

Die Angaben über Nebenwirkungen schwanken in ihren Absolutprozenten z.T. erheblich, stimmen aber in der Reihenfolge der Häufigkeiten der Hauptnebenwirkungen weitgehend überein. Danach ist die Hautreaktion die häufigste Nebenwirkung – sie führte in 2% der Fälle sogar zum Abbruch der Therapie (23). Dabei ist hervorzuheben, daß diese Nebenwirkung bei Kindern etwa doppelt so häufig ist wie bei Erwachsenen und hier bis zu 30% betragen kann. Diese hohe kutane Nebenwirkungsrate konnte inzwischen durch das Verfahren der sehr langsamen Eindosierung deutlich reduziert werden. Kopfschmerzen, Müdigkeit, Erbrechen, Übelkeit und Abgeschlagenheit werden häufiger berichtet, führen aber selten zum Abbrechen der Behandlung; sie sind nicht häufiger als bei anderen Antiepileptika. Neutropenie, Thrombozytopenie und medikamentöser Lupus erythematodes sind selten.

Es liegen Einzelbeobachtungen über Malformationen bei Neugeborenen von Müttern vor, die im 1. Trimenon LTG eingenommen hatten (allerdings in Kombination mit Valproat oder Carbamazepin): Polydaktylie, Choanalatresie, Spina bifida und Gesichtsdysmorphie.

4.3.3.4. Zusammenfassende Bewertung der Literaturdaten

Trotz dieser Studien mit einem immer wieder auch übereinstimmenden Design (es existieren auch zwei Studien doppelblind-, placebo-kontrolliert bei Kindern [1, 6]), wurde kürzlich in einem Review-Artikel kritisch auf die ungenügende Präzision hingewiesen, die bezüglich des Spektrums der Wirksamkeit der neuen Antiepileptika derzeit noch konstatiert werden muß (25). Bei allen neuen Wirksubstanzen, so auch bei LTG, habe sich eine Wirkung gegen komplex-fokale sowie sekundär generalisierte Anfälle gezeigt, dem LTG könnte darüber hinaus wohl eine gute Effektivität gegen ein breites Spektrum generalisierter Anfälle zukommen - dies wurde aber in randomisierten klinischen Studien bisher nicht gezeigt. Letzteres gilt vor allem auch für das Kindesalter, auch wenn eine Reihe von Studien vorliegen, die eine Wirksamkeit des LTG gegenüber generalisierten Anfällen (als add-on-Medikation) zu zeigen scheinen.

So muß als Fazit zur Zeit noch festgehalten werden, daß für die Definition eines substanzspezifischen Wirkungsspektrums die Daten keineswegs ausreichend sind.

4.3.4. Erfahrungen und Empfehlungen des Königsteiner AK's

4.3.4.1. Indikation

Wie in der zuvor dargestellten Literaturübersicht überwiegen die Erfahrungen mit LTG als Zusatz-Medikation bei Kindern und Erwachsenen mit therapierefraktären fokalen und generalisierten Epilepsien. Bei diesen Patienten wurde durch Hinzufügen von LTG in einigen Fällen Anfallsfreiheit, in einem höheren Prozentsatz signifikante Anfallsminderung erzielt. Dabei standen die verbesserte Anfallskontrolle oder das Erreichen von Anfallsfreiheit bei generalisierten großen und kleinen Anfällen im Vordergrund und bestätigen die auch in der Literatur enthaltenen Hinweise auf die Wirksamkeit von Lamotrigin gerade bei diesen Epilepsien.

Daraus ist jedoch noch keineswegs abzuleiten, daß Lamotrigin bei solchen generalisierten Epilepsien als Mittel erster Wahl eingesetzt werden sollte. Vielmehr sind gerade angesichts der noch unzureichenden Erkenntnisse über mögliche Nebenwirkungen von LTG Substanzen zu bevorzugen, mit denen seit vielen Jahren bei einer sehr großen Zahl von Patienten Erfahrungen vorliegen (VPA, ESM, PB/PRM).

4.3.4.2. Dosierung, Interaktionen, Plasmakonzentrationen

In Fällen, in denen mit herkömmlichen AE keine Anfallsfreiheit erreicht wird, ist eine Kombination von LTG mit anderen Antiepileptika, insbesondere mit VPA, geübte und erfolgreiche Praxis. Der für diese Kombination vermutete supra-additive Effekt bedarf allerdings noch der sorgfältigen Validierung.

Bei einer Kombination von enzyminduzierenden Substanzen, z.B. PHT oder CBZ, mit LTG ist zu beachten, daß es oft schwierig ist, eine wirksame LTG-Konzentration zu erreichen.

Bei Erwachsenen liegen bereits ausreichende Erfahrungen über LTG-Monotherapie vor sowohl bei generalisierten als auch bei fokalen Anfällen; es ist allerdings zu beachten, daß die Zulassung des Medikamentes als Monotherapeuticum bisher auf die Anwendung bei Partial-epilepsien beschränkt ist (s.o.).

Wie auch bei anderen AE sind Dosierung, daraus resultierende Konzentration und erreichte Anfallskontrolle auf individueller Basis zu beurteilen. Dies bedeutet, daß bei LTG wie bei allen anderen AE die Orientierung an einem „therapeutischen Bereich“ nicht zielführend ist. In der Praxis hat sich inzwischen ergeben, daß Konzentrationen von 12 bis 15 µg/ml (in Einzelfällen darüber hinaus) durchaus notwendig sein können, um das Therapieziel zu erreichen. Das in der Literatur angegebene Fehlen einer grundsätzlichen Korrelation zwischen Konzentration und Effekt entspricht nicht der Praxis und stellt damit keine grundsätzliche Besonderheit bei LTG dar.

4.3.4.3. Umgang mit Nebenwirkungen

Als besonders beachtenswerte Nebenwirkung muß die allergische Hautreaktion bis zur Ausbildung eines Stevens-Johnson-Syndroms angesehen werden. Es besteht der Eindruck, daß sie häufiger ist als bei anderen AE – trotz der durch das langsame Eindosieren geminderten Inzidenz. Die Therapie sollte in sehr kleinen Dosisschritten begonnen und das vom Hersteller vorgegebene Dosierungsschema keinesfalls zugunsten einer schnelleren Aufsättigung abgeändert werden. Eher scheint es empfehlenswert, mit einer sehr niedrigen Anfangsdosis (2,5 mg bei Kindern und 5 mg bei Erwachsenen) zu beginnen und dann sehr langsam zu steigern. Dieses vorsichtige Vorgehen ist besonders bei der Kombination von LTG und VPA zu beachten.

4.3.4.4. Stellenwert

Über LTG liegen als eines der bereits länger verfügbaren neuen AE reichlich Erfahrungen vor, die es als eine sehr wirksame, in der Regel gut verträgliche Substanz ausweisen und ihm bei Versagen von „Standard-Antiepileptika“ einen hohen Stellenwert unter den neuen Wirksubstanzen einräumen. In einzelnen Fällen (z.B. Kontraindikation für VPA) könnte LTG auch als Alternativsubstanz primär eingesetzt werden.

4.3.5. Offene Fragen

- Es fehlt an der gezielten Untersuchung von Monotherapien im Kindesalter, z.B. als Alternative zu VPA.
- Die Möglichkeit einer Re-Exposition nach allergischer Hautreaktion darf nicht als ein geprüftes Verfahren angesehen werden. Sie beinhaltet Risiken und sollte – beschränkt auf Einzelfälle – ausgewiesenen Epilepsiezentren vorbehalten bleiben.
- Zur Frage der Teratogenität und der Fetopathie kann derzeit keine Stellung genommen werden, insbesondere weil kaum Schwangerschaftsverläufe unter LTG-Monotherapie publiziert sind. Bisher beobachtete Malformationen ereigneten sich (soweit dokumentiert) unter Kombinationstherapien.

- Einige Beobachtungen deuten darauf hin, daß LTG einen autoinduktiven Effekt haben könnte. Dies bedarf der sorgfältigen Überprüfung.

Korrespondenzadresse/Literaturverzeichnis:
Prof. Dr. M. Albani
Klinik für Kinder und Jugendliche HSK
Ludwig-Erhard-Str. 100
65199 Wiesbaden

4.4. Felbamat (R. Korinthenberg, D. G. Palm, D. Rating)

4.4.1. Vorbemerkung

Felbamat (FBM), für das seit 1995 in der BRD eine (beschränkte) Zulassung besteht, ist chemisch mit dem Tranquillizer Meprobamat verwandt. In Tiermodellen wurden unterschiedliche Wirkmechanismen wahrscheinlich gemacht (s. 3.5.).

Z.Zt. (Stand: 1. 5. 1998) bestehen in der BRD für Taloxa® folgende Zulassungsbestimmungen bzw. -einschränkungen:

Indikation: Zur Kombinationsbehandlung von Erwachsenen und Kindern ab dem 4. Lebensjahr mit LGS, die mit allen bisher zur Verfügung stehenden Antiepileptika nicht ausreichend behandelbar waren. (Die Substanz ist nicht ein Mittel der ersten Wahl zur Behandlung von Epilepsien.)

Kontraindikation: Bekannte Bluterkrankung oder Leberfunktionsstörung, Patienten über 65, Kinder unter 4 Jahren.

4.4.2. Pharmakologische Angaben

FBM wird bei oraler Gabe rasch und nahezu vollständig resorbiert. Die Resorption ist nahrungsunabhängig. Es besteht eine lineare Dosiskonzentrationenbeziehung, unabhängig vom Alter des Patienten. Die Plasmaproteinbindung ist mit 22 bis 36% niedrig, der nicht gebundene Teil tritt ins ZNS über und verteilt sich dort gleichmäßig. In der Leber wird FBM zu inaktiven Metaboliten metabolisiert. 90 % der Substanz werden mit dem Urin, weniger als 4% mit dem Stuhl ausgeschieden. Die Eliminationshalbwertszeit beträgt 13,5 bis 23,1 Stunden und die Clearance 25 ml/h/KG. Die Clearance ist bei Kindern sowie bei Komedikation mit enzyminduzierenden Medikamenten um 30 bis 40 % erhöht.

FBM zeigt deshalb wesentliche pharmakologische Interaktionen. Bei Verabreichung mit VPA steigt der Felbamatspiegel an, mit PHT oder CBZ fällt er ab. Komedikation mit Vigabatrin führt zu keiner Änderung des FBM-Spiegels. FBM führt seinerseits zu einem Anstieg der PHT-, VPA- und PB-Konzentration um 25 bis 30%. Der CBZ-Spiegel fällt um 15% ab, dafür steigt aber die CBZ-Epoxid-Konzentration um 30 %. VGB- und LTG-Spiegel werden nicht wesentlich beeinflusst. Gestagenspiegel fallen stark, Ethinylöstradiolspiegel gering ab, so daß die medikamentöse Antikonzeption unsicher werden kann.

Trotz der bei Kindern höheren Clearance wird derzeit für alle Altersstufen eine Dosierung von 45 mg/kgKG und Tag empfohlen, maximal 3.600 mg. Es wird eine Verteilung auf 3 bis 4 Einzelgaben vorgeschlagen, obwohl nach der Halbwertszeit 2 Gaben reichen sollten. Die Serumspiegel können mit HPLC bestimmt werden. Der empfohlene therapeutische Bereich ist noch unsicher, er wird sehr variabel zwischen 20 und 120 µg/ml angegeben. Die Anfallskontrolle steigt mit dem Serumspiegel. Aufgrund der Interaktionen muß bei Zugabe von FBM die Dosis von PB, PHT, VPA und CBZ um 20 bis 30% reduziert werden.

4.4.3. Literatur-Übersicht

4.4.3.1. Zusammenfassung ausgewählter Studien

Zwei add-on-Studien bei Erwachsenen mit therapieresistenten einfach- und komplex-fokalen Anfällen mit und ohne Generalisierung in doppelblindem Design mit Placebokontrolle zeigten eine signifikant bessere Anfallsreduktion mit FBM, wenn die durch die Interaktionen veränderten Spiegel der Komedikation berücksichtigt wurden (N = 56 und N = 30). In drei Studien wurden am Ende einer prächirurgischen Monitoring-Phase mit reduzierter oder ohne Vormedikation randomisiert FBM oder Placebo eingeführt: Unter FBM fand sich eine signifikant bessere Anfallsreduktion, eine signifikante Reduktion der mittleren Anfallsfrequenz und eine Verlängerung der Zeit bis zum 4. Anfallsereignis (N = 64, 43, 40). In zwei Monotherapie Studien wurde FBM gegen eine sehr niedrige Dosis von 15 mg/KG VPA randomisiert. FBM führte zu einer signifikanten Anfallsreduktion. Die Abbruchkriterien der Studie wurden seltener erreicht als unter VPA (N = 44 und N = 111).

Es liegt eine kontrollierte Studie zum LGS-Syndrom vor (überwiegend Kinder betreffend): 72 therapieresistente Patienten im Alter von 4 bis 36 Jahren wurden für FBM oder Placebo randomisiert. Die Anfallsdokumentation erfolgte zum einem mit wiederholten vierstündigen Videoaufzeichnungen, zum anderen mit Anfallsaufzeichnungen durch die Betreuungspersonen. In der Videoaufzeichnung kam es zu einer nicht-signifikanten Anfallsabnahme um 11%. In der Dokumentation durch die Betreuer nahmen atonische Anfälle jedoch signifikant um 34% (Placebo 9%) ab. In der Erhaltungsphase wurde die Zahl generalisierter tonisch-klonischer Anfälle um 40% gegenüber 12% unter Placebo reduziert. Eine Lebensqualitätsskala zeigte unter FBM signifikant höhere Scores als unter Placebo. Bei Weiterverfolgung dieser Patienten über insgesamt 12 Monate blieb der therapeutische Effekt bestehen, 75% der Patienten zeigten eine um mindestens 50% reduzierte Zahl atonischer Anfälle.

Weitere offene, unkontrollierte Studien bei Kindern mit LGS (N = 78) oder fokalen und sekundär generalisierten Epilepsien (N = 150) gaben ebenfalls eine Anfallsreduktion um mindestens die Hälfte bei 50 bis 60% der Patienten an. 7 Kinder mit therapieresistentem West-Syndrom zeigten eine Anfallsreduktion um 60 bis 90%. Jüngst fand sich in einer offenen Studie bei 11 weiteren Kindern mit bis dahin therapieresistentem West-Syndrom eine videographisch dokumentierte mediane Reduktion der Anfälle um 72%. Ein Kind wurde anfallsfrei, 10 zeigten eine Reduktion um mehr als 50%. Bei Kindern mit Absencen und anderen generalisierten Epilepsiesyndromen wurde eine mehr als 50%ige Anfallsreduktion in 65 bis 80% der Fälle berichtet (N = 31).

Nach der Markteinführung in der BRD führte die Herstellerfirma eine Anwendungsbeobachtung durch. Im Oktober 1996 waren dreimonatige Verläufe von 60 Patienten auswertbar. Von diesen waren 12% anfallsfrei geworden, 69% zeigten eine mehr als 50%ige Anfallsreduktion.

6 waren wegen mangelnder Wirksamkeit, 5 wegen Nebenwirkungen und einer wegen mangelnder Compliance abgesetzt worden.

4.4.3.2. Nebenwirkungen

Die Häufigkeit und Art von Nebenwirkungen wie Kopfschmerzen, Müdigkeit und Appetitstörung ist mit anderen Antiepileptika vergleichbar. Bemerkenswert ist, daß die Nebenwirkungsrate in add-on-Studien durchgehend wesentlich höher ange-

geben wird als in Monotherapiestudien, wahrscheinlich bedingt durch die Interaktionen mit der vorbestehenden Medikation. Substanzspezifische Nebenwirkungen scheinen zum einen schwere Schlafstörungen, zum anderen ein teils ausgeprägter Gewichtsverlust zu sein, welche von jeweils 5 bis 10% der Patienten berichtet wurden. Für letzteren werden neben gastro-intestinalen Ursachen auch zentrale oder metabolische Faktoren diskutiert.

Nach der Zulassung in den Vereinigten Staaten wurde die Substanz dort rasch vermarktet. In kurzer Zeit wurden über 120.000 Patienten mit FBM behandelt, von welchen 34 eine aplastische Anämie entwickelten. Diese Komplikation war anhand der vorhergehenden Studien nicht erwartet worden. 13 der Patienten verstarben, einer wurde geheilt und 7 gebessert, bei 3 ist der Verlauf unbekannt (Informationsstand 1997). Die Komplikation war zwischen dem 22. und 339. Behandlungstag aufgetreten. Die Inzidenz der aplastischen Anämie wurde auf 1:4.000–1:5.000 Behandlungsfälle berechnet, die der tödlichen Verläufe auf 1:12.000–1:17.000. Bei Berücksichtigung harter Diagnosekriterien und möglicher konfundierender Faktoren wird die Inzidenz der aplastischen Anämie unter FBM im günstigsten Fall auf 27/1 Mio., im ungünstigsten auf 209/1 Mio. und im wahrscheinlichsten Fall auf 127/1 Mio. geschätzt. Zum Vergleich beträgt die Inzidenz aplastischer Anämien unter CBZ etwa 50/1 Mio. In der Allgemeinbevölkerung treten aplastische Anämien mit einer Inzidenz von 1–2/1 Mio. auf. Als Risikofaktoren werden eine Polytherapie, vorbestehende Autoimmunerkrankungen oder vorausgehende Blutbildveränderungen unter anderen Antiepileptika diskutiert.

Neben diesen aplastischen Anämien traten 23 Fälle von Leberversagen auf, davon 5 mit tödlichem Verlauf. Die Lebererkrankung manifestierte sich zwischen dem 14. und 257. Tag der Behandlung. In 13 Fällen erscheint der ursächliche Zusammenhang mit FBM aufgrund begleitender Erkrankungen unwahrscheinlich. Das Leberversagen stand hier zum Teil in Zusammenhang mit einem Multiorganversagen im Rahmen eines Status epilepticus nach abruptem Absetzen des Medikaments (FBM), welches als Reaktion auf die Meldung der aplastischen Anämien erfolgt war. In den übrigen 10 Fällen wurde ein Zusammenhang mit der Medikation als möglich oder wahrscheinlich angesehen.

Aufgrund dieser gravierenden Komplikationen empfiehlt die Herstellerfirma, während der Behandlung mit FBM in 14-tägigen Abständen Blutbild und Transaminasen zu kontrollieren. Zur Dauer der Notwendigkeit dieser Kontrollmaßnahmen ist zur Zeit eine Aussage noch nicht möglich.

4.4.4. Erfahrungen und Empfehlungen des Königsteiner AK's

Die der Literatur zu entnehmenden Daten zu Wirksamkeit und Nebenwirkungsspektrum von FBM decken sich weitgehend mit den zahlenmäßig noch begrenzten persönlichen Erfahrungen der Autoren und weiteren Mitgliedern der Königsteiner AK's. Basierend auf diesen eigenen Erfahrungen, der Literaturberichte und der Konsensus-Diskussion in Königstein lassen sich derzeit folgende Empfehlungen ableiten:

4.4.4.1. Indikation

Die Wirksamkeit von FBM ist im Erwachsenenalter für fokale und sekundär generalisierte Anfälle, im Kindesalter für das LGS mit adäquater placebo-kontrollierter Studienmethodik nachgewiesen worden. Darüber hinaus lassen die Ergebnisse offener, unkontrollierter Studien vermuten, daß die Substanz auch im Kindesalter bei fokalen und sekundär generalisierten, wahr-

scheinlich aber auch bei anderen generalisierten Epilepsie-Syndromen (West-Syndrom) wirksam ist. Die berichteten Fallzahlen für letztere sind vorerst außerordentlich klein. Für alle untersuchten Syndrome gilt, daß es bei vorheriger Therapieresistenz zu einer Anfallsreduktion um mindestens die Hälfte bei 50 bis 70% der Patienten kommt. Ob dies für den Betroffenen von klinischem Nutzen ist, hängt naturgemäß wesentlich vom Anfallstyp, der ursprünglichen Anfallsfrequenz und nicht zuletzt vom Allgemeinzustand und ggf. von Art und Ausmaß einer bestehenden Mehrfachbehinderung des Patienten ab. Nur wenige Patienten werden ganz anfallsfrei.

4.4.4.2. Dosierung, Interaktionen und Plasmaspiegel

Es wird empfohlen, die vom Hersteller vorgeschlagene Dosierung von bis zu 45 mg/kgKG pro Tag, maximal 3.600 mg/die, verteilt auf 2 bis 3 Tagesdosen einzuhalten. Die Anwendung der Substanz wird durch die ausgeprägten pharmakokinetischen Interaktionen sehr erschwert. Sie setzt erhebliche Erfahrung und eine angemessene Reduktion der Begleitmedikation voraus. Therapeutisch zu empfehlende Plasmaspiegelbereiche sind noch nicht definiert.

4.4.4.3. Umgang mit Nebenwirkungen

Die berichteten und selbstbeobachteten Schlafstörungen sind zum Teil gravierend. Sie können u. U. durch die Verabreichung der letzten Tagesdosis in den Nachmittagsstunden vermieden werden.

Gastrointestinale Beschwerden und ein erheblicher Gewichtsverlust können sich ebenfalls außerordentlich negativ auf die Befindlichkeit und Lebensqualität des Patienten auswirken. Wenn diese nicht in einem vertretbaren Zeitraum auf eine symptomatische Therapie ansprechen, können sie zur Dosisreduktion oder Beendigung der Medikation zwingen.

Ein zahlenmäßig geringeres, bezüglich der Folgen aber weit gravierenderes Problem stellt das Risiko aplastischer Anämien, in geringerem Ausmaß das eines Leberversagens, dar. Die Häufigkeit aplastischer Anämien ist größer als bei anderen Antiepileptika, die eines Leberversagens bleibt jedoch wohl hinter der unter Valproat zurück. Zu beachtende Risikofaktoren für diese schweren Komplikationen sind Polytherapie, Autoimmunerkrankungen und vorausgehende Blutbildveränderungen unter anderen Medikamenten. Der Zeitraum, in welchem sie auftreten können, ist angesichts der erst spärlichen Daten noch nicht abzuschätzen. Aufgrund dieser Problemlage und der Notwendigkeit sehr häufiger Blutuntersuchungen über unbestimmte Zeit ist die Indikation zum FBM-Einsatz streng zu stellen.

4.4.4.4. Stellenwert

Die Substanz kann bei den genannten Indikationen und auch beim LGS nur dann empfohlen werden, wenn zuvor eine Resistenz gegen die Medikamente der ersten und zweiten Wahl nachgewiesen wurde. Daraus folgt, daß FBM vorerst einzelnen, besonders schweren Fällen an Zentren mit entsprechender Erfahrung vorbehalten bleiben sollte.

4.4.5. Offene Fragen

- Die Frage nach der Ursache des oft dramatischen Gewichtsverlustes ist noch nicht beantwortet. Die Begründung kann nach den bisherigen Beobachtungen nicht nur in einer Verminderung des Appetits liegen.

- Zur Frage einer eventuellen Teratogenität der Substanz kann aufgrund zu geringer Erfahrungen und mangelnder Daten noch keine Aussage getroffen werden. Zuverlässige Zahlen über die Häufigkeit von aplastischen Anämien und/oder Leberversagen unter FBM können derzeit noch nicht angegeben werden.
- Medikamentenspiegelbestimmungen werden in einigen klinischen Labors bereits durchgeführt, eine zuverlässige Aussage über Konzentration-Wirkung-Korrelation oder über einen sog. therapeutischen Bereich sind noch nicht möglich.

Korrespondenzadresse/Literaturverzeichnis:
 Prof. Dr. R. Korinthenberg
 Universitätskinderklinik
 Mathildenstr. 1
 79106 Freiburg

5. Ausleitung

Die vorgelegten Übersichten und Stellungnahmen machen deutlich, daß über keine der 4 neuen antiepileptischen Wirksubstanzen derzeit eine sichere oder gar endgültige Beurteilung möglich ist. Soviel scheint allerdings festzustehen:

5.1. *Keine* der neuen Substanzen kann derzeit als ein *Mittel der ersten Wahl* in der Epilepsitherapie angesehen werden – vielleicht mit der Ausnahme von VGB bei der Behandlung des West-Syndroms (insbesondere dann, wenn eine tuberoöse Sklerose die Ursache der BNS-Anfälle ist). Die neuen Wirksubstanzen müssen also z. Zt. als Medikament der ferneren Wahl eingestuft werden.

5.2. Ein großes Problem stellt die Frage nach der *Indikation* für die einzelnen Substanzen dar. Medikamentenspezifische Indikationen lassen sich größtenteils noch nicht definieren (mögliche Ausnahmen: VGB beim West-, FBM beim Lennox-Gastaut-Syndrom). Hier müssen noch intensive Erfahrungen gesammelt und gezielte prospektive Studien durchgeführt werden.

5.3. Die *Nebenwirkungsprofile* sind noch nicht völlig erkannt – schon allein die Tatsache, daß der Erfahrungszeitraum für die neuen Substanzen erst wenige Jahre beträgt, läßt eine abschließende Beurteilung dieses wichtigen Punktes keinesfalls zu. Dies bedeutet, daß der behandelnde Arzt gerade bei der Anwendung der neuen Substanzen ein besonderes Augenmerk auf unerwünschte Wirkungen (Nebenwirkungen) zu richten hat, daß er die Aussagen von behandelten Patienten bzw. ihren Angehörigen sehr ernst nehmen muß, und daß er schließlich gut daran tut, jedes beim Patienten unter einer Behandlung neu auftretende Symptom als mögliche Nebenwirkung des verordneten Medikamentes anzusehen – auch dann, wenn diese Symptomatik als potentielle Nebenwirkung im Begleitzettel *nicht* ausgewiesen ist.

Nota bene: In diesem Zusammenhang ist bedenkenswert, daß die neuen antiepileptischen Wirksubstanzen (und dies gilt nicht nur für die hier vorgestellten vier Medikamente), die ihre Entwicklung zum großen Teil rational-wissenschaftlichen Überlegungen und aktuellen (patho-)physiologischen Erkenntnissen hinsichtlich der neuronalen Erregungsvorgänge verdanken

[„design-drugs“], im Hinblick auf Verträglichkeit (und Wirksamkeit!) derzeit noch keineswegs besser abschneiden als die herkömmlichen Antiepileptica, die durch wahlloses Screening, Zufall (z. B. VPA) oder „Intuition“ des Therapeuten (z. B. PHT) entdeckt wurden. Dennoch ist der sich an den wissenschaftlichen Erkenntnissen orientierende Weg zu neuen Antiepileptica für die weitere Zukunft der medikamentösen Epilepsie-Therapie sicherlich der richtige!

5.4. Keinerlei Aussagen können derzeit über eine mögliche Teratogenität der neuen Wirksubstanzen gemacht werden; immerhin liegen Einzelbeobachtungen über Malformationen unter den neuen Antiepileptika vor. Auch wenn dabei die neuen Wirksubstanzen (soweit dokumentiert) als add-on-Medikamente verabreicht wurden und somit die Kausalität nicht eindeutig ist, ist vorerst größte Zurückhaltung bezüglich der Anwendung der Medikamente bei Frauen im gebärfähigen Alter bzw. bei schwangeren Patientinnen geboten.

5.5. Ebenso sind derzeit keine Aussagen über den *Langzeiteffekt* der neuen Medikamente möglich. Immerhin scheint sich beim ältesten der vier besprochenen Medikamente, bei VGB, doch eine deutliche Wirkungsabnahme innerhalb weniger Jahre anzudeuten. Es bleibt abzuwarten, ob sich solche Hinweise auch für die anderen drei Substanzen ergeben werden.

5.6. Die neuen AE sind (noch) sehr teuer. Selbstverständlich darf eine Therapie-Indikation nicht von *Fragen der Wirtschaftlichkeit* abhängig sein; dennoch ist es wichtig, daß der Therapeut auch diesen finanziellen Aspekt im Auge behält – nicht zuletzt deshalb, um die Hersteller immer wieder mit Nachdruck auf die Notwendigkeit einer vernünftigen und „verträglichen“ Preisgestaltung hinzuweisen.

5.7. So lange es noch Patienten mit therapieresistenten Epilepsien und Anfallkranke mit mehr Nebenwirkungen als Wirkung unter einer antiepileptischen Medikation gibt, muß die *Entwicklung neuer Antiepileptika* vorangetrieben werden. Jeder Epileptologe – und dies gilt selbstverständlich auch für jedes einzelne Mitglied des Königsteiner AK's – ist über die Neuzulassung eines in der Wirkung nachgewiesenen und in seiner Verträglichkeit akzeptablen Antiepileptikums erfreut. Zur rückhaltlosen Euphorie bezüglich der neuen Antiepileptika besteht jedoch derzeit kein Anlaß – es muß vielmehr zur Besonnenheit und kritischen Abwägung beim Einsatz dieser Medikamente aufgerufen werden. Neue Wirksubstanzen sind nicht zwangsläufig die besseren – einen solchen Stellenwert möglicherweise zu erobern, bedarf es nicht zuletzt eines langen, meist viele Jahre andauernden Zeitraumes. Wir Therapeuten sind gehalten, eine solche Entwicklung aufmerksam, kritisch und ehrlich zu begleiten.

Mitglieder des Königsteiner Arbeitskreises:
 M. Albani, C. E. Elger, F. Hanefeld, R. Heyer, G. Jacobi,
 I. Krägeloh-Mann, G. Krämer, R. Korinthenberg, C. G. Lipinski,
 D. G. Palm, D. Rating, A. Ritz, B. Schmitt, H. Schneble,
 E. J. Speckmann, U. Stephani, H. G. Wieser, P. Wolf

Adresse:
 Dr. med. H. Schneble
 Epilepsiezentrum Kork
 Landstr. 1
 77694 Kehl-Kork