

VADEMECUM ANTIEPILEPTICUM

2009/2010

Pharmakotherapie der Epilepsien
20. überarbeitete Auflage

Von
Ernst · Steinhoff



Zu allen Zeiten suchten Anfallkranke und ihre Angehörigen Hilfe bei überirdischen Mächten (Ausschnitt aus Raffaels „Transfiguration“: Vater bringt seinen epilepsiekranken Sohn zu Christus).

VADEMECUM ANTIEPILEPTICUM

2009/2010

Pharmakotherapie der Epilepsien
20. überarbeitete Auflage

Dr. J.-P. Ernst und
Prof. Dr. B. Steinhoff

(begründet von Prof. Dr. A. Matthes, fortgeführt
von Prof. Dr. R. Kruse und Dr. H. Schneble)

Epilepsiezentrum Kork

Landstraße 1 · 77694 Kehl-Kork

Telefon 07851 84 - 0 · Telefax 07851/84-2203

E-Mail: info@epilepsiezentrum.de

www.diakonie-kork.de

Herausgeber

Deutsche Gesellschaft für Epileptologie e. V.

Reinhardtstr. 14 · 10117 Berlin · www.dgfe.info



Der Druck dieser Broschüre wurde ermöglicht durch
die freundliche Unterstützung der Firma
DESTITIN ARZNEIMITTEL GMBH, Hamburg.
www.desitin.de

Hinweis

Für Angaben bzgl. Medikamenteneinsatz, Zulassung bzw. Zulassungsbeschränkung, Dosierungsempfehlungen und Applikationsformen kann von den Autoren und der Firma DESITIN ARZNEIMITTEL GMBH keine Haftung übernommen werden. Jeder Benutzer ist angehalten, durch sorgfältige Prüfung der Medikamenten-Beipackzettel und ggf. nach Konsultation eines Spezialisten festzustellen, ob die dort gegebenen Empfehlungen gegenüber denen in diesem Vademecum abweichen.

Wichtig

Eine Gefährdungshaftung für in Deutschland nicht zugelassene Importpräparate wird durch den Hersteller und den Importeur nicht übernommen.

Akut- und Notfalltherapie bei epileptischen Anfällen

1.1 Anweisungen für den Laien	8
1.2 Behandlungsvorschläge für den Hausarzt / Notarzt	11
1.3 Behandlungsvorschläge für den Klinikarzt	14
1.4 Schnellaufsättigung oral / i. m. (Klinik)	20
1.5 Rektale und parenterale Ersatzmedikation	21
1.6 Prämedikation und Anästhesie	23

Medikamentöse Langzeittherapie

2. Allgemeine Richtlinien

2.1 Diagnose / Therapieindikation	24
2.2 Patientenmotivation	25
2.3 Therapieziele	25
2.4 Monotherapie und Polytherapie	25
2.5 Therapiebeginn und Überwachung	26
2.6 Blutspiegelbestimmung der Antiepileptika	27
2.7 Therapiedauer	29
2.8 Pharmakoresistenz – Problemfälle	30
2.9 Flankierende Massnahmen	30
2.10 Informationsquellen für Patienten & Angehörige	31

3. Spezielle Behandlungssituationen

3.1 Antiepileptika und Wechselwirkungen	32
3.2 Kontraindikationen und Unverträglichkeiten	39
3.3 Antiepileptika und Schwangerschaftsverhütung	41
3.4 Kinderwunsch und Schwangerschaft	42
3.5 Antiepileptika, Neugeborenenzeit und Stillen	46
3.6 Impfungen, Infektionsprophylaxe und Desensibilisierung bei Epilepsien	48

3.7 Einnahme von Antiepileptika bei Fernreisen	51
3.8 Spezielle Therapieüberwachung bei Valproat	52
3.9 Spezielle Behandlungsrichtlinien und Therapieüberwachung für Depot-ACTH und Kortikoide	60

Medikamentenwahl nach Epilepsiesyndrom 64

Antiepileptika für die Langzeittherapie 66

Übersicht Substanzen mit Angaben zur Dosis, Aufdosierungszeitraum, Blutspiegel, wichtige Nebenwirkungen (tabellarisch)

Verträglichkeitsprüfungen bei antiepileptischer Pharmakotherapie 78

Antiepileptika 80

Verzeichnis der Handelspräparate

Addendum 1 90

Merkblatt „Valproat“

Addendum 2 94

Besondere Zulassungsbestimmungen	
Neu zugelassene Antiepileptika	94
Zulassungsbestimmungen “neue” Antiepileptika	95
Indikationsänderungen “alte” Antiepileptika	98

Generika-Abkürzungen 100

Akut- und Notfalltherapie bei epileptischen Anfällen

1.1 Anweisungen für den Laien

Sinnvolle Maßnahmen

- Patient aus einer Gefahrenzone bringen (z. B. Straßenverkehr, scharfe Gegenstände und Kanten)
- Lockerung der Kleidung, besonders am Hals
- Stabile Seitenlage zur Vermeidung von Aspiration
- Ruhe bewahren und Anfallsverlauf genau beobachten
- Auf die Uhr schauen: Anfallsdauer?
- Medikamentöse Behandlung bei verlängerten Krampfanfällen (mehr als 2 Min.):

Diazepam rektal (Rektaltuben zu 5 mg und 10 mg)
Wirkungseintritt meist nach 2-3 Min.

Säuglinge > 4 Monate	5 mg
Kleinkinder > 15 kg Körpergewicht	10 mg
Schulkinder	10 - 20 mg
Erwachsene	20 - 30 mg

- Nochmalige Gabe frühestens nach weiteren 5-10 Minuten bei Fortdauer des Krampfes oder erneutem Anfall. Dann stets den Notarzt rufen, Angehörige benachrichtigen
- Prinzipiell können vom Laien auch **Lorazepam buccal** (Tavor® Expidet), **Clonazepam buccal** (Rivotril® Tr.) oder **Midazolam buccal** (Dormicum® Inj. Lsg.) als Notfallmedikation eingesetzt werden. Besonders gilt dies für Erwachsene, bei denen die rektale Gabe von

Diazepam oft unpraktikabel und in der Öffentlichkeit immer traumatisierend ist. Studiendaten sind kaum verfügbar. Der Wirkeintritt ist nicht vor 10 Minuten zu erwarten. Eine Zulassung liegt für die Behandlung epileptischer Anfälle für Lorazepam und Midazolam buccal offiziell nicht vor. Die weltweiten Erfahrungen ergeben aber eine überzeugende Evidenz für die Anwendbarkeit. Eine vorherige Absprache mit dem betreuenden Arzt ist unerlässlich.

Lorazepam buccal (Tavor® Expidet 1,0 mg und Tavor® Expidet 2,5 mg)
Empfohlene Dosis 0,05 mg/kg KG, aber als Erstmaßnahme nicht mehr als 2,5 mg

Säuglinge > 4 Monate	0,5 mg
Kleinkinder > 15 kg Körpergewicht	1 mg
Schulkinder	2,5 mg
Erwachsene	2,5 (5 mg)*

* Bei mangelndem Effekt nach 5 - 10 Minuten und nach vorheriger Absprache mit dem behandelnden Arzt ggf. eine weitere Dosis von 2,5 mg verabreichen.

Clonazepam buccal (Rivotril®-Tropfen)

Säuglinge > 4 Monate	2 - 5 Tropfen
Kleinkinder > 15 kg Körpergewicht	5 - 10 Tropfen
Schulkinder	10 - 15 Tropfen
Erwachsene	10 - 30 Tropfen

Midazolam buccal (Dormicum® Injektionslösung)

Säuglinge, 6-12 Monate	2,5 mg
Kleinkinder, 1-4 Jahre	5 mg
Schulkinder, 5-9 Jahre	7,5 mg
Schulkinder > 10 Jahre	10 mg
Erwachsene	10 mg

Nach wie vor steht die Notfallmedikation mit Diazepam rektal an erster Stelle, obwohl einige Studien die mögliche Überlegenheit von Midazolam andeuten. Mit den anderen erwähnten Mitteln sind die Erfahrungen geringer, vor allem sind sie aber auch nicht mit dieser Indikation zugelassen. Sie kommen dann in Betracht, wenn sich Diazepam als unwirksam erwiesen hat oder die spezielle Situation eine rektale Applikation nicht erlaubt.

Überflüssige Maßnahmen

- Festhalten der krampfenden Gliedmaßen
- Gewaltames Auseinanderziehen der zusammengesprengten Kiefer und Aufbiegen der verkrampften Finger
- Herzmassage; Mund-zu-Mund-Beatmung
- Festhalten des Kranken bei dringhafter Bewegungsunruhe (stattdessen beruhigendes Begleiten)

1.2 Behandlungsvorschläge für den Hausarzt oder Notarzt

Ein Notfall liegt vor, wenn ein Status epilepticus aus generalisierten tonisch-klonischen Krämpfen (Grand mal) oder Halbsseitenkrämpfen droht (prolongierte oder rasch aufeinander folgende Anfälle) oder bereits eingetreten ist.

Dieser Zustand kann rasch lebensbedrohlich werden und erfordert sofortige Einweisung in die nächste Klinik.

Notfalltherapie vor Krankenseinweisung

■ Mittel der 1. Wahl:

Diazepam- oder Clonazepam (Rivotril®)-Ampullen i.v., Lorazepam (Tavor® pro injectione) (wenn nicht vorhanden oder bei fehlendem venösen Zugang Diazepam-Rektaltuben; bzgl. Lorazepam buccal siehe S. 9). Bei generalisierten nonkonvulsiven Anfällen (Absence-Status) Valproat i.v. (Orfiril® Injektionslösung) als Alternative.

■ Mittel der 2. Wahl:

Phenobarbital-Ampullen i.v. (Luminal®). Bezüglich Phenytoin i.v. (z.B. Phenhydan®) siehe S. 12-13. Valproat i.v. (Orfiril® Injektionslösung) als Mittel der 2. Wahl im Status konvulsiver und nonkonvulsiver einfach- und komplex-fokaler Anfälle.

■ Mittel der 3. Wahl:

Valproinsäure i.v. (z.B. Orfiril® Injektionslösung) im Status generalisierter konvulsiver Anfälle (Grand-mal-Status), Levetiracetam i.v. (Keppra®). Levetiracetam ist offiziell zur Behandlung des Status epilepticus nicht zugelassen. Studienevidenz für die Einsetzbarkeit gibt es für Levetiracetam anekdotisch.

Akut- und Notfalltherapie bei epileptischen Anfällen

Medikament Dosierungsvorschläge für den Hausarzt oder Notarzt	Säuglinge	Klein- und Schulkinder	Erwachsene****
Lorazepam* Möglichst i.v.**, sonst i.m. (1 Ampulle 1 ml = 2 mg), Alternative mit verzögertem Wirkeintritt: oral zur schluckaktunabhängigen Resorption (Tavor® Expidet)***	bis 1/2 Amp., 0,05 mg/kg KG	1/2 -1 Amp., 0,05 mg/kg KG 1-2,5 mg	1-2 Amp. 1-2,5 mg
Clonazepam (Rivotril®) Möglichst i.v.**, sonst i.m. (Mischampulle 2 ml = 1 mg), Alternative mit verzögertem Wirkeintritt: Lösung oral über Spritze ohne Kanüle	bis 1/2 Amp., 0,01-0,07 mg/kg	bis 1 Amp., 0,01-0,05 mg/kg 1-2 mg	1-2 Amp. 1-2 mg
Diazepam Möglichst i.v.**, (1 Ampulle 0,2 ml = 10 mg), Alternative mit verzögertem Wirkeintritt: rektal (1 Rektaltube = 5 mg oder 10 mg)	bis 1/2 Amp., 0,3-0,5 mg/kg 5 mg*	bis 1 Amp., 0,2-0,4 mg/kg 10-20 mg*	1-2 Amp. 10-30 mg
Valproat (Orfiril® Injektionslösung) nur i.v. (3 ml Ampulle = 300 mg, 10 ml Ampulle = 1000 mg)	Säuglinge und Kleinkinder: Anwendung nur unter besonderer Vorsicht	Schulkinder und Erwachsene: 10-20 mg/kg innerhalb von 5-10 Minuten, anschließend kontinuierliche Infusion mit max. 6 mg/kg KG pro Stunde*****	
Phenobarbital (Luminal®) Möglichst i.v.**, sonst i.m. (1 Ampulle = 1 ml = 200 mg)	bis 1/2 Amp., 4-10 mg/kg	bis 1 Amp., 4-6 mg/kg	1-2 Amp.

* Nicht bei Säuglingen unter 4 Monaten

** i.v. Injektion sehr langsam: 1 Ampulle in 10 Min.

*** off-label-Anwendung

**** Cave bei Erwachsenen im höheren Lebensalter, eher vorsichtigere und niedrigere Applikationen wählen (Atemdepression, Kardiovaskuläre Risiken etc.)

***** Falls der Patient Lamotrigin oder Felbamat einnimmt, sollte die Erhaltungsdosis 100 mg Natriumvalproat/Stunde nicht überschreiten. Die Infusionsdauer sollte mindestens 24 Stunden betragen

Kontraindikationen:

Myasthenie: keine Benzodiazepine

AV-Block/sinuatraler Block: kein Phenytoin

Hepatische Porphyrie: keine Benzodiazepine, kein Phenobarbital, kein Phenytoin und kein Valproat, statt dessen Chloralhydrat rektal; (in Ausnahmefällen mögliche Alternative: Magnesium i.v.)

1.3 Behandlungsvorschläge für den Klinikarzt

Ist der Patient mit einem Benzodiazepin (Lorazepam [Tavor® pro injectione], Diazepam [z.B. Valium®], Clonazepam [Rivotril®]), mit Phenobarbital (Luminal®) oder Phenytoin (z.B. Phenhydantol®) vorbehandelt und der Anfall klinisch eindeutig beendet, kann man mit weiteren Gaben von Antiepileptika unter sorgfältiger Überwachung zunächst abwarten.

Bei fehlender Vorbehandlung oder erneutem Auftreten eines Anfalls zunächst Lorazepam, Clonazepam oder Diazepam i.v. (alternativ: Phenytoin i.v., Phenobarbital i.v. oder Valproinsäure i.v., Orfiril® Injektionslösung entsprechend dem unter „Behandlungsvorschläge für den Notarzt“ angegebenen Stufenschema).

Vorsicht: Gefahr der Atemdepression bei hoher Dosierung, bei stark verlängertem Krampf, bei Gabe von Phenobarbital nach Lorazepam, Clonazepam oder nach Diazepam und umgekehrt. Toniche Anfälle können durch Benzodiazepine aktiviert bzw. provoziert werden.

Phenytoin ist in der Regel dann Mittel der 1. Wahl, wenn vorher höhere Dosen von Benzodiazepinen oder Phenobarbital appliziert wurden oder wenn als Folge des Status Atmung und Kreislauf beeinträchtigt sind. Exakt dann sollte man aber auch an die Möglichkeit denken, Valproinsäure (Orfiril® Injektionslösung) einzusetzen (Dosierung siehe S. 13, 17). Es ist absehbar, dass das bisher noch nicht zur Statusbehandlung zugelassene Levetiracetam i.v. (Keppra®) auch aufgrund seiner Interaktionsarmut eine gute Alternative sein dürfte.

Phenytoin (z.B. Phenhydantol® Injektionslösung) wird unverdünnt und sehr langsam i.v. (0,5 ml/Minute) über sicheren intravenösen Einwegzugang gegeben oder als Infusionskonzentrat (z.B. Phenhydantol® Infusionskonzentrat) über Extrakanüle (siehe S. 14/15). Es besitzt in der angegebenen Dosierung keinen atem- oder kreislaufdepressorischen Effekt.

Da der Wirkungseintritt um 15 bis 20 Minuten verzögert ist, kann es nicht wie die den Krampf unmittelbar blockierenden Benzodiazepine oder Phenobarbital i.v. nach Wirkung dosiert werden.

Ultima ratio:

Intubationsnarkose durch den Anästhesisten.

Allgemeinmaßnahmen

- Atemwege freihalten, Herz- und Kreislaufkontrolle, ggf. O₂-Gabe, Beatmung
- Auf Blasenstand achten
- Bei Temperaturen ab 38,5° Grad -> Temperatursenkung physikalisch und/oder medikamentös
- Behandlung des Hirnödems
- Exsikkose- und Azidosebehandlung
- Auf Blutzucker achten (deutlicher Blutzuckerabfall bei Grand mal [-Status] möglich)
- Infektionsprophylaxe (Aspirationsgefahr)
- Sitzwache oder Intensivpflege

Akut- und Notfalltherapie bei epileptischen Anfällen

Medikament Dosierungsvorschläge für den Klinikarzt	Säuglinge	Klein- und Schulkinder	Erwachsene*
Lorazepam (1 Ampulle 1 ml = 2 mg)	bis 1/2 Amp., 0,05-0,3 mg/kg	1/2-1 Amp., 0,05-0,1 mg/kg Ggf. nach 10-15 Min. wiederholen	2 Amp. Ggf. nach 10-15 Min. wieder- holen; max. Tagesdosis 8 mg
Clonazepam (Rivotril®)* (Mischampulle 2 ml = 1 mg)	1/2-1 Amp., 0,01-0,1 mg/kg	1-2 Amp., 0,01-0,5 mg/kg	1-3 Amp.
Diazepam* (1 Ampulle = 2 ml = 10 mg)	1/2-1 Amp., 0,5 mg/kg	1-2 Amp., 0,3-0,5 mg/kg	1-3 Amp.
Phenobarbital (Luminal®) i.v., notfalls i.m. (1 Ampulle = 1 ml = 200 mg)	1/2-1 Amp., 6-15 mg/kg	1-2 Amp., 6-10 mg/kg	1-3 Amp.
Phenytoin (z. B. Phenydan®) i.v., (kann nicht nach Wirkung dosiert werden), (1 Ampulle = 5 ml = 250 mg [Phenydan®] bzw. 230 mg [Epanutin® parenteral]) oder Infusionskonzentrat** (1 Ampulle = 50 ml = 750 mg)	–	2-3 Amp., 10-15 mg/kg 1/3-2/3 Amp.	2/3-1 Amp.
Valproinsäure*** (Orfiril® Injektionslösung) (1 ml = 100 mg)	–	Empfehlungen der Autoren: 900-1500 mg innerhalb von 30 Min. 2400-5100 mg in 24 h (2-4 mg/kg/h)	
		Schulkinder und Erwachsene: (laut Fachinformation): 10-20 mg/kg innerhalb von 5-10 Min., anschließend kontinuierliche Infusion mit maximal 6 mg/kg/h***	

Erläuterungen auf Seite 18

Weitere Antiepileptika zur Grand mal-Status-Therapie wie Chloralhydrat in wässriger (nicht ölig) Lösung, Clomethiazol, Flunitrazepam, Lorazepam, Midazolam, Lidocain, Paraldehyd (kein Handelspräparat), Thiopental s. Spezialliteratur.

Akut- und Notfalltherapie bei epileptischen Anfällen

- * Diazepam-Injektionslösungen dürfen nicht mit anderen Arzneimitteln in der Injektionspritze gemischt werden und können in der Regel nur als Bolus-Injektion verabreicht werden. Clonazepam dagegen kann auch als Infusion gegeben werden:

Rivotril® im Verhältnis von 2-3 Ampullen auf 250 ml Infusionsmenge aus wässriger Lösung von Glucose 5 oder 10 %, aus NaCl 0,9 % oder Ringerlösung. Diese Mischungen müssen klar bleiben und alsbald verbraucht werden, Infusionsbeutel aus Polyvinylchlorid (PVC) sollen nicht verwendet werden. Bei laufenden Infusionen aus anderen Lösungen können Diazepam (z.B. Valium®) und Clonazepam (Rivotril®) bei vorübergehender Unterbrechung der Infusion in die untere Injektionskammer eingespritzt werden.

- ** Wegen der besseren Gewebeerträglichkeit ist das Infusionskonzentrat der Injektionslösung vorzuziehen.
Phenydan®-Infusionsbehandlung: 1 Amp. Infusionskonzentrat (50 ml = 750 mg Phenytoin) mit NaCl 0,9 % auf 500 ml auffüllen; Tropfgeschwindigkeit zwischen ca. 10/min (= 0,5 ml/min = 0,75 mg Phenytoin/min) und 50/min (= 2,5 ml/min = 3,75 mg Phenytoin/min; 1 mg Phenytoin/min = ca. 13 Tropfen/min).
 - Bei Kindern (bis zu 12 Jahren) maximale Infusionsgeschwindigkeit 1,0 mg/kg/min, maximale Tagesdosis: am 1. Tag 30 mg/kg, am 2. Tag 20 mg/kg, am 3. Tag 10 mg/kg.
 - Nur bei Erwachsenen im Bedarfsfall „Statusinfusion“: 750 mg Infusionskonzentrat innerhalb von 15-30 Min. infundieren. Während der Infusion kardiologische Überwachung erforderlich: Puls, RR, EKG; bes. Vorsicht bei Pat. mit Cor pulmonale, Herzrhythmusstörungen und zerebralen Durchblutungsstörungen. Maximale Tagesdosis 1500 mg.

Während der Phenydan®-Injektion oder -Infusion keine andere Infusion durch dieselbe Kanüle.
- *** Falls der Patient Lamotrigin oder Felbamate einnimmt, sollte die Erhaltungsdosis 100 mg Natriumvalproat/Stunde nicht überschreiten. Die Infusionsdauer sollte mindestens 24 Stunden betragen.

1.4 Schnellaufsättigung oral/i.m.: Vorschläge für den Klinikarzt

Sofern kein Notfall (siehe S. 11-18) vorliegt, kann zum raschen Therapie-Einstieg anstelle einer intravenösen Therapie auch eine orale Schnellaufsättigung mit **Phenobarbital** oder **Phenytoin** oder auch eine intramuskuläre Schnellaufsättigung mit **Phenobarbital** durchgeführt werden (z.B. bei dramatischem Beginn oder akuter Verschlechterung einer Epilepsie mit Grand-mal- oder Herdanfällen oder bei kurzfristig notwendiger medikamentöser Umstellung wegen Allergie).

Phenobarbital

- **Kleinkinder:** initial 10-15 mg/kg KG i.m. oder oral; nach 12 Stunden und dann alle 24 Stunden 5 mg/kg KG i.m. oder oral (oder orale Dauertherapie in 2 Tagesdosen).
- **Jugendliche/Erwachsene:** initial 5 mg/kg KG i.m. oder oral; nach 12 Stunden und dann alle 24 Stunden 3 mg/kg KG i.m. oder oral (oder orale Dauertherapie in 2 Tagesdosen).

Phenytoin

- Am 1. Tag die 2- bis 3-fache Menge der errechneten Dauertherapie-Dosis (= 5-7 mg/kg KG) oral (aber nicht mehr als 400 mg im Kindes- bzw. 700 mg im Erwachsenenalter)
- Am 2. Tag 75 % der ersten Dosis;
- Ab dem 3. Tag die errechnete Dauertherapie-Dosis (= 5-7 mg/kg KG). Die Rate allergischer Exantheme wird nach unserer Erfahrung durch eine Phenytoinschnellaufsättigung begünstigt.

1.5 Rektale und parenterale Ersatzmedikation für orale Antiepileptika

Muss die orale Langzeitmedikation z. B. wegen des Nüchternheitsgebotes präoperativ oder auch postoperativ, wegen gehäuften Erbrechens oder streng parenteraler Ernährung für mehr als 24 Stunden unterbrochen werden, bieten sich folgende rektale oder parenterale Ersatzmedikationen an:

- statt **Carbamazepin** oral: **Carbamazepin-Saft** rektal (z. B. mittels Magensondenspitze – kein Darmrohr!), unverdünnt; identische Dosis wie bei oraler Gabe (für diese Darreichungsform wurde die Bioverfügbarkeit noch nicht ausreichend systematisch untersucht) oder **Phenobarbital** i.m./i.v. oder **Phenytoin** i.v.;
- statt **Clonazepam** (oder anderen Benzodiazepinen) oral: **Clonazepam** oder **Diazepam** i.m./i.v. oder **Diazepam** rektal;
- statt **Ethosuximid** oral: **Diazepam** rektal;
- statt **Phenytoin** oral: **Phenytoin** i.v. (nicht i.m.);
- statt **Primidon** oral: **Phenobarbital** i.m./i.v. (250 mg Primidon sind 50 mg Phenobarbital äquivalent);
- statt **Valproat** oral: **Valproat**-Injektionslösung; ggf. ersatzweise **Phenobarbital** i.m./i.v. (gegen große Anfälle) bzw. **Diazepam** rektal (gegen kleine Anfälle).*

* Im Bedarfsfall können vom Apotheker Valproat-Suppositorien hergestellt werden.

Akut- und Notfalltherapie bei epileptischen Anfällen

- statt **Levetiracetam** oral: **Levetiracetam** i.v. ;
5 ml Durchstechflasche entsprechend 100 mg/ml, vor Infusion in mindestens 100 ml eines kompatiblen Verdünnungsmittels (Natriumchlorid (0,9 %), Ringer-Laktat-Lösung, Dextrose 5 % zur Injektion) lösen, Infusionslösung nicht mit anderen Produkten vermischen, idealerweise sofort nach Herstellung applizieren, die Lösung kann aber bei 2 bis 8°C für 24 Stunden aufbewahrt werden.
- statt **Lacosamid** oral: **Lacosamid** i.v. ;
20 ml Infusionslösung entsprechend 10 mg/ml in 250 ml NaCl 0,9 % Lösung lösen und langsam über einen Zeitraum von 15 – 60 Minuten infundieren.

Außerdem können alle oralen Antiepileptika kurzfristig auch durch **Diazepam** rektal (als Supp. oder Rektallösung), i.m. oder i.v. ersetzt werden.

Bei der Dosiskalkulation solcher Ersatzmöglichkeiten muss die erhöhte Elimination infolge (größerer) Infusionsmengen beachtet werden.

Kann eine orale Medikation postoperativ bereits nach weniger als 24 Stunden wiederaufgenommen werden, wird die kurze Tablettenpause am OP-Tag durch zusätzliche Gabe einer oralen Einzelgabe am Abend vor und nach der Operation ausgeglichen.

1.6 Prämedikation und Anästhesie bei diagnostischen Eingriffen und Operationen

Zur Basis-Sedation, Prämedikation und parenteralen Narkoseeinleitung wann immer möglich **Benzodiazepinderivate** einsetzen, z.B.:

- oral: **Clobazam**, **Clonazepam**, **Diazepam**, **Flunitrazepam**, **Lorazepam**, **Midazolam** oder **Nitrazepam**
- buccal: **Lorazepam**
- rektal: **Diazepam** als Supp. oder als Lösung
- i.m.: **Clonazepam**, **Diazepam**, **Flunitrazepam** oder **Midazolam**
- i.v.: **Clonazepam**, **Diazepam**, **Flunitrazepam** oder **Midazolam** zur Narkose-Einleitung.

2.1 Diagnose – Therapieindikation

- Die Epilepsiediagnose muss sicher sein.
Nichtepileptische zerebrale oder extrazerebrale Anfälle ausschließen (z. B. respiratorische Affektkrämpfe; Synkopen; Herz-Rhythmus-Störungen [im Kindesalter besonders wichtig: Romano-Ward-Syndrom]; narkoleptische Anfälle; Pavor nocturnus; dissoziative Anfälle).
- Bei epileptischen Anfällen bitte unbedingt achten auf:
 - Gelegenheitsanfälle, z. B. Fieberkrämpfe, oder Anfälle im Rahmen korrigierbarer metabolischer Entgleisungen, z. B. Hypokalzämie und Hypoglykämie;
 - Hirnprozesse lokal oder diffus, z. B. Hirntumor, metabolisch-genetische Erkrankungen.
- Nur klinisch manifeste Epilepsien behandeln. Epilepsietypische Muster im EEG ohne manifeste Anfälle sind in der Regel keine eindeutige Indikation für eine medikamentöse Langzeittherapie. (Wichtige Ausnahme: bioelektrischer Status ohne Anfälle!).
- In jedem Fall initial und bei Problemen/Komplikationen im weiteren Verlauf einen epileptologisch erfahrenen Neuropädiater bzw. Neurologen hinzuziehen.

2.2 Patientenmotivation

- Patienten und Angehörige über Notwendigkeit regelmäßiger Medikamenteneinnahme, Behandlungsziel und Behandlungsrisiken umfassend aufklären.
- Keine Therapie gegen den Patienten.

2.3 Therapieziele

- Anfallsfreiheit ohne Beeinträchtigung der körperlichen und psychischen Leistungsfähigkeit.
- Schulische, berufliche und soziale Integration.

2.4 Monotherapie – Polytherapie

- Therapieplan konsequent verfolgen – nicht ungezielt herumprobieren.
- Initial nur ein Antiepileptikum geben (= initiale Monotherapie) und dessen Möglichkeiten ausschöpfen, evtl. bis an die Grenze der klinischen Verträglichkeit, die nicht identisch sein muss mit der Obergrenze des sogenannten therapeutischen Bereichs der Blutspiegel.
- Zur Wirkungsbeurteilung zunächst abwarten, bis Fließgleichgewicht der jeweiligen Enddosis erreicht ist (siehe S. 66 ff.); bei ungenügender Wirkung evtl. späten Wirkungseintritt abwarten (mitunter erst nach 4-6 Wochen, gilt besonders für Valproat), sofern es die Anfallsfrequenz zulässt.

- Falls das initial eingesetzte Medikament nicht den gewünschten Erfolg zeigt, möglichst „alternative Monotherapie“ anwenden.
- Falls Polytherapie erforderlich, mit 2 oder maximal 3 Antiepileptika auskommen.
- Medikamente, die sich als unwirksam erwiesen haben, schrittweise absetzen.
- Im Verlauf der Langzeitbehandlung, vor allem bei Anfallsfreiheit, ohne triftigen Grund keinen Produktwechsel in der Medikation vornehmen

2.5 Therapiebeginn und Überwachung

- In der Regel einschleichende Dosierung.
- Zahl der Einzeldosen pro Tag klein halten (z.B. durch Anwendung von Retard-Präparaten).
- Medikamenteneinnahme in der Regel während oder gleich nach dem Essen, sonst mit reichlich Flüssigkeit.
- Anfallskalender führen lassen (im Internet steht unter www.epivista.de auch ein elektronischer Anfallskalender zur Verfügung).
- Dosierungsschachtel benutzen lassen.

- Patienten auch bei gutem Therapieergebnis zu regelmäßigen Kontrolluntersuchungen einbestellen (etwa ein bis zweimal bzw. dreimal jährlich, siehe S. 78-79).

2.6 Blutspiegelbestimmung der Antiepileptika

- Blutspiegelbestimmungen sind vor allem indiziert zur Abschätzung der Dosisreserven, zum Erkennen von Intoxikationen, zur Erfassung von Interaktionen (siehe S. 32-39) und von Blutspiegelschwankungen (z.B. Selbstinduktion eines Medikaments, Gravidität, interkurrente Erkrankungen) und zur Überprüfung der Compliance.
- Bestimmung des freien Anteils, der nicht an Plasmaprotein gebunden ist, bes. bei Gravidität, Leber- und Nierenerkrankungen, Hypo- und Dysproteinämie und bei Zugabe von Valproat zu Phenytoin (Verdrängung von Phenytoin aus der Eiweißbindung durch Valproat → Erhöhung des freien Phenytoinanteils bei unveränderter Gesamtkonzentration → Gefahr der Überdosierung/ Intoxikation).
- Blutentnahme in der Regel erst nach Erreichen des Fließgleichgewichts (siehe S. 66 ff.).
- Einmalige Blutentnahme pro Tag morgens tablettennüchtern oder unmittelbar nach Anfallrezidiv oder – bei Antiepileptika mit kurzer Halbwertszeit – zum Zeitpunkt des erwarteten Resorptionsmaximums.

- Mehrmalige Blutentnahme pro Tag (Tagesprofil) erlaubt bei Antiepileptika mit kurzer Halbwertszeit eine genauere Abschätzung der Dosisreserve und Aufdeckung toxischer Blutspiegelspitzen; dies gilt insbesondere für unretardiertes Valproat (mindestens 3 Blutspiegelwerte), für Carbamazepin-Standardpräparate und für Primidon.
- Auf eine Blutspiegelbestimmung von Benzodiazepinen, Gabapentin, Levetiracetam, Pregabalin, Tiagabin, Topiramamat, Vigabatrin, Rufinamid, Stiripentol und Lacosamid kann wegen fehlender bzw. (noch) nicht bekannter Korrelation zum antiepileptischen Effekt und zu klinischen Nebenwirkungen in der Regel verzichtet werden. Ähnliches gilt für Sultiam: hier weist das klinische Zeichen der Hyperpnoe recht zuverlässig auf das Erreichen oder Überschreiten des oberen therapeutischen Bereichs hin.
- Blutspiegel sind nur sinnvoll und hilfreich bei Bewertung der Messdaten im Rahmen des klinischen Bildes. Die sogenannte therapeutische Breite unterliegt individuellen Schwankungen.
- Ein niedriger Blutspiegel, der zu Anfallsfreiheit führt, ist nicht „subtherapeutisch“ oder wirkungslos. Ein „toxischer“ Blutspiegel zwingt zur Dosisreduktion nur dann, wenn auch klinisch Verdacht auf Unverträglichkeit und Überdosierung besteht (dabei ganz besondere Vorsicht bei Phenytoin mit Blutspiegeln über 20 mg/l Gesamtkonzentration bzw. 2,2 mg/l freier Anteil).

2.7 Therapiedauer

- 2-5jährige Anfallsfreiheit (je nach Epilepsieform) ist Voraussetzung für einen vorsichtigen und stufenweisen Absetzversuch, der sich in der Regel über mindestens 6-12 Monate erstrecken soll.
- Rezidiv-Quote während od. nach dem Absetzen je nach Epilepsieform zwischen 2 % (Rückfall-Quote bei Erwachsenen nach benigner kindlicher Rolando-Epilepsie) und 85 % (bei juveniler Aufwach-Grand-mal-Epilepsie in Abhängigkeit von der Lebensführung), im Mittel 25 % im Kindesalter und 35-40 % im Erwachsenenalter.
- Bei generalisierten idiopathischen Epilepsien eher Absetzen der Therapie vor Erreichen des 18. Lebensjahres, da dann (Führerschein, Berufsfindung, Mobilitätsnotwendigkeit) die Nutzen-Risiko-Relation bei Rezidivanfällen sich deutlich verschlechtert.
- Beste Langzeitprognose (d.h. Anfallsfreiheit ohne Medikation) bei idiopathischen fokalen Epilepsien mit Rolandischen Spikes und bei einem Großteil der generalisierten idiopathischen Epilepsien. (Insbesondere die juvenile myoklonische Epilepsie und die Aufwach-Grand-mal-Epilepsie erfordern jedoch wegen des hohen Rezidivrisikos (nach dem Absetzen der antiepileptischen Medikation) u. U. eine langjährige, evtl. lebenslange niedrige Erhaltungsdosis. Absetzversuch nur bei saniertem EEG und nach ausführlicher und gut dokumentierter

tierter Aufklärung über mögliche Folgen eines Anfallsrezidivs. Bei Fahrtüchtigkeit und Besitz eines Führerscheins Gruppe 1 darüber aufklären, dass ein Fahrverzicht von 3 bis 6 Monaten anempfohlen wird.

2.8 Pharmakoresistenz – Problemfälle

- Bei unklarer Epilepsie-Diagnose, mangelnder Klassifizierung von Anfällen und epileptischem Syndrom, bei Pharmakoresistenz, psychiatrischen und psychosozialen Problemen Überweisung des Patienten zum Neuropädiater/Neurologen oder in eine Anfalls-Ambulanz, Epilepsie-Abteilung, Epilepsie-Klinik oder in ein Epilepsiezentrum.
- Bei nachgewiesener Pharmakoresistenz: an epilepsiechirurgische Intervention denken. Voraussetzung: suffiziente prächirurgische Diagnostik in dafür spezialisierten Einrichtungen (Epilepsieabteilung, Epilepsiezentrum). Falls ein epilepsiechirurgischer Eingriff auch nicht in Frage kommt, Vagus-Nerv-Stimulation erwägen. Auf klinische Therapiestudien mit neuen Antiepileptika und Literatur zu neuen komplementären Therapieverfahren achten.

2.9 Flankierende Maßnahmen

- Geregelte Lebensführung (besonders wichtig bei generalisierten idiopathischen Epilepsien):
 - geregelter Schlaf-Wach-Rhythmus
 - Vermeidung von Schlafmangel
 - kein übermäßiger Alkoholkonsum

- Ärztliche Hilfe auch bei sozialmedizinischen Problemen (Schule, Beruf, Familie, Freizeit, Verkehrstüchtigkeit, Führerschein, Wehrdienst, Versicherungen u.a.). Aber: die Qualität der Therapie muss „normalen“ Alltagsbelastungen standhalten. Keine Überbehütung und keine soziale Invalidisierung durch übertriebenes Verbotsszenario.

2.10 Patienten und Angehörige hinweisen auf Informationsquellen, z.B.:

- Gesellschaft für Epileptologie, www.dgfe.info
- Stiftung Michael, 22339 Hamburg, Münzkamp 5, www.stiftung-michael.de
- Epilepsie-Netz, www.epilepsie-netz.de
- Deutsches Epilepsiemuseum Kork, Oberdorfstraße 8, 77694 Kehl-Kork, www.epilepsiemuseum.de
- Kontaktstellen (z. B. Selbsthilfegruppe im regionalen Umfeld)
- Möglichkeiten zur Selbstschulung und Selbstkontrolle (z. B. MOSES, PEPE, Famoses, Tagebuch E [Epilepsie] und Jugend-Tagebuch E; Dokumentation von Langzeit-Therapie-Verläufen online [„Epivista®“, www.epivista.de]).
- Weitere Patienteninformation im Internet, z. B. www.epinews.de

3.1 Antiepileptika-Wechselwirkungen

Interaktionen der Antiepileptika untereinander sind in jeder Richtung möglich und nicht immer vorhersehbar (Wichtigkeit der Blutspiegelkontrollen während der Kombinationstherapie!). Klinisch besonders bedeutsam sind folgende Wechselwirkungen (Generika-Abkürzungen siehe S. 100 ff.):

- **Enzyminduzierende Antiepileptika** wie PB, PRM (besonders über seinen Metaboliten PB), PHT, CBZ und PNT senken den VPA-Spiegel stark ab und können eine VPA-Ausdosierung behindern; umgekehrt führt der Übergang von einer solchen Kombinations- auf eine VPA-Monotherapie zum starken Anstieg des VPA-Spiegels.
 - PB/PRM, besonders aber PHT, können den CBZ-Spiegel stark vermindern und eine Ausdosierung von CBZ sehr erschweren.
 - PB/PRM, PHT und CBZ können die Halbwertszeit der Elimination von LTG auf die Hälfte verkürzen (Absinken des LTG-Spiegels).
 - PB/PRM, PHT und CBZ können die Plasmakonzentrationen von TPM und RUF senken.
- **Enzyminhibierende Antiepileptika** wie STM und AZA führen zum Spiegelanstieg von CBZ, PB/PRM und besonders PHT (Cave: PHT-Intoxikation bei Zugabe von STM), in Einzelfällen auch von LTG.

- Auch VPA wirkt als Inhibitor bei Kombination mit PB (Cave: PB-Intoxikation durch Zugabe von PB/PRM zu VPA, auch als Späteeffekt); bei Kombination mit CBZ inhibiert VPA den Abbau des Metaboliten CBZ-Epoxid und führt so zur CBZ-Epoxid-Überdosierung, und zwar mehr bei Zugabe von CBZ zu VPA als umgekehrt. Cave: besonders bedeutsamer inhibitorischer (und toxisch-allergischer!) Effekt bei der Kombination von Valproat mit LTG; deshalb LTG bei Komedikation mit VPA besonders langsam eindosieren (siehe S. 69)! VPA kann die Konzentration von RUF erhöhen.
- VPA kann initial verdrängend auf die Eiweiß-Bindung von CBZ und besonders von PHT wirken (Cave: PHT-Intoxikation über den freien Anteil des PHT – ohne Anstieg der PHT-Gesamtkonzentration – bei Zugabe von VPA [siehe S. 27]).
- LTG kann bei Komedikation mit CBZ – möglicherweise ebenfalls über einen Anstieg des CBZ-Epoxid – zu CBZ-Überdosierungserscheinungen führen (Schwindel, Übelkeit, Diplopie); in diesen Fällen ist eine Reduktion der CBZ-Dosis um 10-20 % angezeigt (evtl. schon prophylaktisch dann, wenn sich die CBZ-Dosis bereits vor LTG-Zugabe im oberen Bereich bewegt).
- TPM kann gelegentlich die PHT-Konzentration anheben. In der Kombination mit VPA kann es vor allem bei Kleinkindern zu einer Verstärkung valproatbedingter Nebenwirkungen kommen, v. a. Enzephalopathie.

- VGB kann zu einer Absenkung der Plasmakonzentration von PB/PRM und insbesondere von Phenytoin führen (bis zu 40 %; Gefahr der PHT-Intoxikation beim Absetzen von VGB!). Der CBZ-Spiegel bleibt in der Regel unverändert, kann aber auch leicht ansteigen. Keine Interaktion mit VPA.
- MSM kann die Blutspiegel von PB und PHT stark erhöhen.
- FBM kann den Blutspiegel von PHT (um bis zu 60 %), VPA (dosisabhängig zwischen 20 % und 50 %), PB (um etwa 25 %) und CBZ-Epoxid (um ca. 50 %) anheben, während CBZ um ca. 25 % absinkt; die FBM-Serumkonzentration kann durch CBZ, PHT und PB (jeweils um etwa 20 %) absinken, durch VPA – inkonstant – ansteigen.
- STP kann über eine Hemmung des CYP-450 Enzymsystems die Konzentration anderer Antiepileptika erhöhen.
- ESM und Benzodiazepine zeigen die geringsten pharmakokinetischen Wechselwirkungen; als einziges Antiepileptikum übt Brom keine pharmakokinetische Wechselwirkung aus (gilt möglicherweise auch für GBP, PGB und LEV).
- Zentral dämpfende Antiepileptika wie PB/PRM, MSM, Benzodiazepine und Brom führen pharmakodynamisch zur gegenseitigen Verstärkung der zentralnervösen Nebenwirkungen (kumulative Toxizität bei Kombination dieser Antiepileptika).

- Kombination von 3 und mehr Antiepileptika kann auch bei nichttoxischen Blutspiegeln im sog. mittleren oder oberen therapeutischen Bereich zur kumulativen Toxizität bis zum Prostrationssyndrom führen.

Interaktionen mit Nicht-Antiepileptika (Auswahl klinisch bedeutsamer Wechselwirkungen)

Antazida

(Aluminium- und Magnesium-Hydroxyde und Calciumcarbonat) können die Blutspiegel von PHT absenken, während Cimetidin und Famotidin den von PHT und CBZ erhöhen. PHT erhöht seinerseits den Spiegel von Cimetidin und vermindert die Resorption von Sucralfat.

Antibakteriell wirksame Pharmaka

Makrolidantibiotika – insbesondere Erythromycin – erhöhen den CBZ-Spiegel evtl. um das 2-3fache (Cave: CBZ-Intoxikation bei oraler und bes. bei intravenöser Gabe von Erythromycin); auch der VPA-Spiegel kann durch Makrolidantibiotika ansteigen. PB/PRM, PHT und CBZ können den Doxycyclin-Spiegel, aber nicht den anderer Tetracycline halbieren. Chloramphenicol und Sulfonamide erhöhen den PHT-Spiegel; besonders stark erhöht Isoniazid die Spiegel von PHT, CBZ und PRM (Gefahr der Intoxikation); PB erniedrigt den Chloramphenicol-Spiegel, PB/PRM kann die Toxizität von Trimethoprim verstärken; der Rifampicin-Spiegel kann unter PB und PHT absinken.

Antidepressiva

Imipramin, Trazodon und Viloxazin erhöhen die Spiegel von PHT und CBZ. Die Nebenwirkungen des Lithiums werden durch PHT und CBZ verstärkt.

Antikoagulantien oral

Zugabe von CBZ und PB/PRM vermindert die gerinnungshemmende Wirkung der Cumarinderivate und des Warfarins, umgekehrt kann das Absetzen dieser Antiepileptika zur erhöhten Blutungsgefahr führen (Prothrombinzeit-Kontrollen!). Dagegen wird die Wirkung der Cumarinderivate und des Warfarins durch Zugabe von VPA verstärkt; die Zugabe von Cumarinderivaten/Warfarin kann den PHT-Spiegel erhöhen.

Antimykotika

Griseofulvin wird unter PB schlecht resorbiert; Fluconazol erhöht den PHT-Spiegel.

Antirheumatika

(Phenylbutazon und Derivate) können den PHT-Spiegel anheben. Acetylsalicylsäure (ASS) erhöht den VPA-Spiegel durch Verdrängung aus der Eiweißbindung und verstärkt eine durch VPA bedingte latente Blutungsbereitschaft (Cave: manifeste hämorrhagische Diathese, z.B. bei Anwendung von ASS als Antipyreticum!). PB, CBZ und PHT können (insbesondere bei hoher Dosierung) durch Enzyminduktion toxische Paracetamol-Metabolite vermehren.

Calciumantagonisten

wie Verapamil und Diltiazem erhöhen den CBZ-Spiegel stärker als Flunarizin. (Von Nifedipin ist diese Interaktion nicht bekannt).

Disulfiram (Antabus®)

erhöht den PHT-Spiegel kräftig (Gefahr der Intoxikation).

Immunsuppressiva

Tacrolimus, Cyclosporin und Sirolimus können durch STP erhöht werden.

Kardiaka

Die Spiegel der Antiarrhythmika Chinidin und Disopyramid und die von Digitoxin können durch PB/PRM, CBZ und PHT abgesenkt werden (Gefahr der Unterdigitalisierung!). Die Spiegel von Cisaprid, Halofantrin, Pimozid, Chinidin und Bepridil können durch STP erhöht werden.

Mutterkornalkaloide

Ergotamin- und Dihydroergotaminspiegel können durch STP stark ansteigen.

Neuroleptika

Haloperidol wird bei gleichzeitiger CBZ-Gabe schneller abgebaut, ebenso Clozapin bei PHT-Gabe; der PHT-Spiegel kann durch Neuroleptika erhöht werden. STP erhöht die zentral dämpfende Wirkung von Chlorpromazin.

Steroide, Hormone und Vitamine

Kortikoide, orale Kontrazeptiva, Vitamin D, aber auch Vitamin B₆ (Pyridoxin) und Folsäure können durch PB/PRM, PHT, CBZ und OXC schneller abgebaut und damit in ihrer Wirkung vermindert werden. Andererseits kann Folsäure die Plasmakonzentration von PHT vermindern. ACTH senkt die Blutspiegel von PB/PRM, CBZ und PHT, erhöht aber den von VPA. Zugabe von Danazol erhöht den CBZ-Spiegel stark (Cave: CBZ-Intoxikation!). Kontrazeptiva können die Serumspiegel von LTG deutlich (bis zu 50 %) erniedrigen.

Stimulanzien

Methylphenidat kann den Metabolismus von PHT und PB/PRM beeinträchtigen und so zu einer Erhöhung der Plasmakonzentration dieser Substanzen führen.

Theophyllin und Derivate

senken die Spiegel von PHT und CBZ ab (Gefahr der PHT-Intoxikation beim Absetzen), umgekehrt werden die Theophyllin-Spiegel durch PB/PRM, PHT und CBZ vermindert und durch STP erhöht.

Zentral dämpfende Pharmaka und Alkohol

in Kombination mit PB/PRM und Benzodiazepinen führen zu gegenseitigen Wirkungsverstärkungen.

Zytostatika

wie Cisplatin und – bei Kombination mit anderen Zytostatika – Carmustin erniedrigen den PHT-Spiegel deutlich; PB und PHT können die Methotrexat-Toxizität verstärken.

3.2 Kontraindikationen und Unverträglichkeiten

- Keine Benzodiazepine bei akutem Engwinkelglaukom und bei Myasthenia gravis.
- Kein Carbamazepin bei atrioventrikulärem Block und bei Überempfindlichkeit gegen trizyklische Antidepressiva.
- Kein Phenytoin bei hochgradigem AV-Block und sinuatrialem Block.
- Kein Lacosamid bei AV-Block 2. und 3. Grades.
- Kein Phenobarbital/Primidon, Phenytoin, Carbamazepin, Valproat und Clonazepam bei hepatischer Porphyrie (z.B. akute intermittierende Porphyrie oder Porphyria cutanea tarda), statt dessen Bromide (siehe auch S. 11).
- Kein Topiramal bei Glaukom.
- Vorsicht bei Psychose-gefährdeten Patienten (Eigen- und Familienanamnese!) insbesondere mit dem Einsatz von Ethosuximid, Sultiam, Zonisamid und Vigabatrin.
- Bezüglich Vorsichtsmaßnahmen beim Valproat- (siehe S. 52-59) und ACTH- bzw. Kortikoid-Einsatz (siehe S. 60-62).

Allgemein sollten bei Epilepsiekranken...

(wegen möglicher Aktivierung epileptischer Anfälle)

■ vorsichtig angewendet werden:

Antihistaminika (z.B. auch als Antiemetika), Antidepressiva, Chloroquin, Desmopressin, Dopaminantagonisten, Gadopentetate (Gadolinium [Häufigkeit einer Anfallsprovokation ca. 1:1000]), Indometacin, Interferone, Isoniazid, Lokalanästhetika (Lidocain, Procain), Mefloquin, Methohexital, Neuroleptika, Propofol, Piracetam, Protirelin, Prostaglandine, Retinoide, stimulierende Sympathikomimetika (Fenetyllin, Methylphenidat, Pemolin), Vasopressin, Virostatika (Aciclovir kann bei Anwendung als i.v.-Infusion cerebrale Anfälle provozieren!) und Zytostatika (Chlorambucil, Ifosfamid). Beta-Laktam-Antibiotika (Penicilline) wirken krampffördernd nur bei extrem hohen Dosen i.v. oder intrathekal.

■ ganz besonders vorsichtig angewendet werden:

Cisaprid, Sevofluran, Theophyllin und seine Derivate (Gefahr des Grand mal-Status epilepticus bei erhöhten Theophyllin-Blutspiegeln).

■ möglichst nicht angewendet werden:

Chinolone (Gyrasehemmer), Piperazin-haltige Wurmmittel.

3.3 Antiepileptika und Schwangerschaftsverhütung

Hormonelle Antikonzeption („Pille“) wirkt bei gleichzeitiger Einnahme von Carbamazepin, Oxcarbazepin, Phenobarbital/Primidon, Phenytoin, Topiramamat (bei Dosis >200 mg/Tag) und Felbammat weniger sicher, deshalb ist neben der „Pille“ eine zusätzliche Verhütungsmethode bzw. die Wahl einer nicht-hormonellen Verhütungsmethode angezeigt. In letzter Zeit wurde dies auch für Lamotrigin diskutiert. Die Datenlage reicht aber nicht aus, um eine eindeutige Stellungnahme abzugeben.

Kommt es bei gleichzeitiger Einnahme von der „Pille“ (Dosierung von Ethinylestradiol nicht unter 50 µg, evtl. 80 µg) und Antiepileptika zu Zwischenblutungen, ist der hormonelle Schutz unzureichend. Eine solche verminderte Sicherheit liegt aber nicht unbedingt vor, wenn bei Kombinationspräparaten der Gestagenanteil über der Ovulationshemmdosis (ohne gleichzeitige Östrogengabe) liegt. Deshalb kann zur Schwangerschaftsverhütung auch die kontinuierliche Einnahme eines niedrig dosierten Ovulationshemmers mit starker Gestagen-Komponente empfohlen werden.

Die Beratung durch den Frauenarzt über Verhütungstechniken, welche die „Pille“ ergänzen oder eine Alternative zur „Pille“ darstellen, ist empfehlenswert.

Die „Pille“ führt im Allgemeinen nicht zu einer Epilepsiever-schlechterung (Ausnahme: Absinken der LTG-Plasmakonzentration unter dem Einfluss hormoneller Kontrazeptiva).

3.4 Kinderwunsch und Schwangerschaft Folgende Punkte müssen beachtet werden

Vor geplanter Schwangerschaft

Für Kinder epilepsiekranker Eltern ist das Fehlbildungsrisiko geringfügig erhöht; bei der Einnahme von Antiepileptika (Mutter) liegt das Risiko für große Fehlbildungen (z.B. Lippen-Kiefer-Gaumenspalten, Herzfehler, Skelettanomalien) etwa 2-mal höher als in der Durchschnittsbevölkerung. Unter VPA-Therapie ist das Risiko für einen Neuralrohrdefekt erhöht. Eine zu niedrige Folsäurekonzentration im Serum wirkt sich möglicherweise zusätzlich ungünstig auf das Entstehen von Neuralrohrdefekten aus. Eine prophylaktische Folsäuregabe sollte daher möglichst schon 4 Wochen vor Schwangerschaftsbeginn eingeleitet und während des 1. Trimesters mit 5 mg Folsäure pro Tag durchgeführt werden. Die Indikation zur kontinuierlichen Prophylaxe mit Folsäure bei Frauen im gebärfähigen Alter bedarf noch weiterer Untersuchungen. Zahlreicher als große sind kleine Fehlbildungen (sog. Minor-Anomalien – z.B. Ohrmuschel-anomalien, Epikanthus, Hypoplasien der Nägel und Endphalangen, verminderte Körpermaße), aber in der Regel bis zum Beginn des Schulalters nicht mehr als störend erkennbar.

Spezielle epileptologische Beratung bei Kinderwunsch: Frühzeitige aktive Thematisierung. Indikation zur Fortführung der Antiepileptika-Einnahme besonders streng stellen, Polytherapie in möglichst niedrig dosierte Monotherapie verwandeln; Verteilung auf mehrere (in der Regel 3 Tagesdosen); Bei Valproat als Grand mal-Schutz Patientin gut aufklären und versu-

chen, die Dosis zu reduzieren, ggf. durch Phenobarbital oder LTG ersetzen. Zur Bewertung des Risikos teratogener Nebenwirkungen gilt es, die derzeit geführten Schwangerschaftsregister und die resultierenden Veröffentlichungen im Auge zu behalten. Gesichert scheint das hohe teratogene Risiko der Kombination aus VPA und LTG. Daher sollte die Schwangerschaft auf keinen Fall eintreten, wenn der vollständige Austausch noch nicht abgeschlossen ist. Für eine endgültige Beurteilung von LTG ist die Zahl der beobachteten und dokumentierten (Früh-) Schwangerschaften unter LTG noch zu gering. Die Datenlage zu allen anderen neuen Antiepileptika lässt eindeutige Aussagen derzeit definitiv nicht zu.

Bei eingetretener Schwangerschaft

Nach Eintritt einer ungeplanten Gravidität Antiepileptika nicht absetzen (Absetzen nach Bekanntwerden der Schwangerschaft wenig sinnvoll, da Gefahr einer Störung der Organogenese in den ersten Schwangerschaftswochen am größten), Dosis überprüfen, Plasmaspiegel kontrollieren (evtl. auch freien Anteil). Valproat zumindest auf 3 Dosen verteilen, möglichst Umsetzung auf ein Retard-Präparat (um Plasmaspiegelspitzen zu vermeiden). Ggf. Umsetzen von Valproat auf ein Benzodiazepin oder – bei großen Anfällen auf Phenobarbital erwägen. Schwangere bzgl. Notwendigkeit und Risiken der antiepileptischen Therapie und der Möglichkeit pränataler Diagnostik informieren und beraten.

In Absprache mit der Patientin Kooperation mit betreuendem Gynäkologen anstreben.

Eine Schwangerschaft führt selten zur Epilepsieverschlechterung, dennoch sollte jede Schwangerschaft auch epileptologisch kontrolliert werden.

Grand mal-Status ist bei epilepsiekranken Schwangeren eine seltene Komplikation (0,5-1 %).

Meist kommt es zu einem Absinken der Plasmakonzentrationen der Antiepileptika. Dosisanhebung aber nur bei Anfallsrezidiven, in Ausnahmefällen auch bei deutlicher Zunahme der hypersynchronen Aktivität im EEG erforderlich (Cave: Überdosierung nach Ende der Schwangerschaft!).

Für die epilepsiekranken Schwangere besteht kein erhöhtes Risiko einer Gestose, vorzeitiger Wehen, abnormer Kindslage, Abort oder Frühgeburt.

Klinikentbindung ist absolut indiziert, auch im Hinblick auf mögliche neonatologische Komplikationen. Immerhin ist das peripartale Anfallsrisiko deutlich erhöht.

Bei längerem Geburtsverlauf sollte die orale Einnahme der Antiepileptika nicht vergessen werden. Diese Möglichkeit präpartal durchsprechen. Der prophylaktische Einsatz von 5-10 mg Clobazam (Frisium®) alle 12 Stunden peripartal hat sich zur Anfallsprophylaxe ohne negativen Einfluss auf den Geburtsverlauf in unserer Praxis bei prolongiertem Geburtsverlauf bewährt.

Die gelegentlich empfohlene prophylaktische Gabe von Vitamin K an die Mutter in den letzten 2-4 Wochen der Schwangerschaft erhöht möglicherweise die Thrombosegefahr. Empfehlung des Herstellers: Vitamin K-Prophylaxe für Schwangere, die (enzyminduzierende) Antiepileptika einnehmen: 10-20 mg Vitamin K₁ oral oder 2-5 mg Vitamin K₁ i.m. 48 Stunden bis wenige Std. vor der Entbindung. Eine signifikante Reduzierung der Blutungsgefahr wurde allerdings in einer großen finnischen Studie NICHT gezeigt, daher optionales Vorgehen.

3.5 Antiepileptika, Neugeborenenzeit und Stillen

Neugeborene, deren Mütter während der Schwangerschaft mit Phenobarbital, Phenytoin oder Carbamazepin behandelt worden sind, haben ein höheres Blutungsrisiko, daher Vitamin K-Gabe beim Neugeborenen (einmalig 1 mg Konaktion®, ausnahmsweise i.m.).

Während der Schwangerschaft eingenommene sedierende Antiepileptika (z.B. Carbamazepin und Valproat in hoher Dosierung, Phenobarbital/Primidon, Benzodiazepine und Brom) können beim Neugeborenen (evtl. Blutspiegelmessung im Nabelschnurblut) zur vorübergehenden Beeinträchtigung der Vigilanz mit Trinkschwäche und/oder zu Entzugssymptomen führen, die 6-7 Tage dauern können (Unruhe, Schreien, hastiges Trinken und Tremor; ggf. Behandlung mit PB).

Antiepileptika gehen in die Muttermilch über, dennoch kann und soll (schonenderer Entzug des Kindes) im Allgemeinen gestillt werden. Bei abnormer Schläfrigkeit und Trinkschwäche des Neugeborenen Plasmaspiegel beim Kind und eventuell auch Konzentration in der Muttermilch bestimmen (wichtig ist dabei auch die Höhe des freien, nicht an Eiweiß gebundenen Anteils); dann ggf. abstillen; besondere Vorsicht beim Stillen, wenn die Mutter unter höher dosiertem PB/PRM, DZP, ESM oder Brom steht.

Auch bei voller Brusternährung sollte sich die Mutter vor Schlafmangel hüten, der Anfälle begünstigt (z.B. Füttern abgepumpter Muttermilch durch ablösende Person zur Nachtzeit). Frühzeitig insbesondere mit dem werdenden Vater thematisieren.

Gefährdung des Kindes durch evtl. Anfall der Mutter beachten (z.B. Füttern im Sitzen; Windeln auf Unterlage auf dem Fußboden; Anwesenheit einer weiteren Person bei der Versorgung des Kindes).

3.6 Impfungen, Infektionsprophylaxe und Desensibilisierung bei Epilepsie

Unbedenkliche Impfungen

BCG einschl. Tuberkulin-Testung, Tetanus, Polio (orale Polio-Vakzine [OPV]; inaktivierte Polio-Vakzine [IPV] – s. c. oder i. m.), Masern, Mumps, Röteln, Virus-Influenza, FSME, Hepatitis B, Typhus oral.

Impfung gegen Diphtherie

Gelegentlich überschießende Reaktion bei bekannter Medikamentenallergie, dann nur Impfung mit reduzierter Antigenkomponente „d“.

Weitere Impfungen

Für die neueren Impfungen gegen Varizellen, Hepatitis A, Pneumokokken- und Hämophilus-influenzae-Meningitis oder -Sepsis liegen noch keine größeren Erfahrungen vor, jedoch sind bisher keine Zwischenfälle bei Epilepsiepatienten bekannt geworden. Ähnliches gilt für die Impfung mit azellulärer Pertussis-Vakzine (seit 1994 in Deutschland zugelassen), deren Verträglichkeit deutlich besser zu sein scheint, als die der herkömmlichen Ganzkeim-Vakzine. Bei der Impfung gegen Meningokokken-Meningitis, Gelbfieber und Tollwut sind in Einzelfällen Anfallsauslösungen bekannt geworden.

Aus den „Impfempfehlungen der Ständigen Impfkommission“ (Stand Juli 2006):

Da fieberhafte Impfreaktionen einen epileptischen Anfall pro-

vozieren können, ist zu erwägen, Kindern mit Krampfneigung Antipyretika zu verabreichen: z.B. bei Totimpfstoffen zum Zeitpunkt der Impfung und jeweils 4 und 8 Stunden nach der Impfung sowie bei der MMR-Impfung zwischen dem 7. und 12. Tag im Falle einer Temperaturerhöhung. Bei Kindern mit frühkindlichen Grand mal-Epilepsien und bekannter Statusneigung auch Klinikaufnahme zum Zeitpunkt der erwarteten Temperaturerhöhung erwägen.

Kontraindikationen

- keine parenterale Impfung gegen Typhus, Paratyphus und Cholera.

Homologe Immunglobulin-Präparate und heterologe Antiseren

Anwendung bei Epilepsie problemlos.

Malaria-Prophylaxe

Bei der Anwendung von **Chloroquin** (Resochin®) wurden in Einzelfällen epileptische Anfälle beobachtet (gilt auch für **Hydroxychloroquinsulfat** [Quensyl®]); bei der Anwendung von **Sulfonamiden** und **Pyrimethamin** (z.B. Daraprim®) können sich toxische Effekte mit denen der Antiepileptika summieren. **Mefloquin** (Lariam®) kann gelegentlich Anfälle provozieren (höheres Risiko als bei Chloroquin)! Außerdem kann es den Metabolismus von Valproat beschleunigen. Beim Einsatz der neueren Antimalariamittel **Proguanil** (Paludrine®, Malaria-Prophylaxe), **Halofantrin** (Halfan®, Malaria-Therapie) und **Atovaquon** (Malarone®, Malaria-Therapie) sind für Epilepsiepatienten bisher keine Kontraindikationen bekannt.

Hyposensibilisierung

Epilepsien stellen per se keine Kontraindikation für eine Hyposensibilisierungstherapie dar, diese sollte allerdings in enger Zusammenarbeit zwischen Allergologen und Epileptologen und ggf. modifiziert (niedrigere Allergen-Dosierung, längere Zeit-Intervalle) erfolgen.

3.7 Einnahme von Antiepileptika bei Fernreisen

Fluggesellschaften beurteilen die Flugtauglichkeit Epilepsiekranker sehr unterschiedlich und haben deshalb häufig divergierende Vorbedingungen festgelegt. Es empfiehlt sich dringend, vor Reiseantritt entsprechende Erkundigungen einzuholen, um eventuelle Regressansprüche (außerplanmäßige Landung) zu vermeiden.

Reisen nach Westen

- 3-malige Einnahme des Medikaments:
im ca. 8-Stunden-Rhythmus weiternehmen.
- 1- oder 2-malige Einnahme des Medikaments:
 - Tagesverlängerung < 3 Stunden:
unveränderte Dosis, Zeiten angleichen.
 - Tagesverlängerung 3-6 Stunden:
Bei Ankunft 1/4 der Tagesdosis als Zusatzdosis.
 - Tagesverlängerung > 6 Stunden:
Bei Ankunft 1/2 der Tagesdosis als Zusatzdosis.

Reisen nach Osten

- Tagesverkürzung < 3 Stunden:
unveränderte Dosis, Zeiten angleichen.
- Tagesverkürzung 3-6 Stunden: Bei der nächsten Einnahme (nach Ortszeit) Dosis halbieren*.
- Tagesverkürzung > 6 Stunden: Bei der nächsten Einnahme (nach Ortszeit) Dosis vierteln*.

* Gelten unabhängig von der Anzahl der Einnahmen

3.8 Spezielle Therapieüberwachung bei Valproat-Langzeittherapie

In Anlehnung an die 1995 und 2000 revidierten Empfehlungen des Königsteiner Arbeitskreises für Epileptologie

A. Vorgehen im Kindesalter

Wegen des Risikos einer zwar seltenen, dann aber lebensgefährlichen Therapie-Komplikation unter Valproat ist es erforderlich,

- die Indikation für eine VPA-Behandlung streng zu stellen und
- spezielle Hinweise und Empfehlungen für den VPA-Ersteinsatz und die Therapie-Überwachung zu berücksichtigen.

1. Anamnestische Hinweise für besondere Vorsicht beim VPA-Ersteinsatz

Familienanamnese

Ungeklärte Todesfälle im Kindesalter; ungeklärt gebliebene krisenhafte Zustände mit Fieber und Bewusstseinsstörung; familiäre Hepatopathien; familiäre Stoffwechselerkrankungen; klinisch bedeutsame Blutungs- oder Gerinnungsstörungen.

Eigenanamnese

Akute oder chronische Hepato- oder (nicht-endokrine) Pankreopathie; Stoffwechselerkrankungen mit möglicher Leber- und/oder Pankreasbeteiligung; Hinweise auf Störungen der Leber- und/oder Pankreasfunktionen oder der Gerinnung.

Im Hinblick auf die jetzige Erkrankung

Mehrfachbehinderung ungeklärter Ätiologie; Alter unter 2 Jahren; Therapie mit mehr als einem weiteren Antiepileptikum (außer Valproat); Prozess-Epilepsie mit Verdacht auf Stoffwechselstörung – insbesondere aus dem Bereich der Beta-Oxidation, der Mitochondriopathien (Alpers-Syndrom), der peroxisomalen Erkrankungen und der Harnstoffzyklus-Defekte.

Kontraindikation

Todesfall unter Valproat in der Verwandtschaft (direkte Linie).

2. Maßnahmen vor Einleitung einer VPA-Therapie

Neben der allgemeinen Aufklärung über Vorteile, Nebenwirkungen und Risiken einer VPA-Therapie müssen spezielle Hinweise auf klinische Frühsymptome einer beginnenden VPA-Unverträglichkeit gegeben werden: Appetitlosigkeit, neu auftretende Abneigung gegen gewohnte Speisen oder gegen Valproat selbst, Übelkeit und Erbrechen, Apathie, Ödemneigung, Verschlechterung der Anfallsituation, erhöhte Blutungsneigung (es empfiehlt sich die Aushändigung eines entsprechenden Merkblattes – siehe Addendum Seite 90 ff).

Klinische Untersuchung

Ausführliche klinische Untersuchung des Kindes – insbesondere im Hinblick auf Stoffwechselstörungen, Leber- und Pankreas-erkrankungen und Gerinnungsstörungen.

Laboruntersuchungen

Blutbild und Thrombozyten, Gerinnungsparameter (Prothrombinzeit = Quick-Test (INR), partielle Thromboplastinzeit = PTT, Fibrinogen im Plasma, Faktor-VIII-assoziierte Faktoren – wegen der Häufigkeit der durch Valproat induzierten von-Willebrand-Jürgens-Erkrankung Typ I, nämlich bei 20-30 % aller mit Valproat behandelten Patienten, bei einer Prävalenz in der Durchschnittsbevölkerung von 1-2 %), Alpha-Amylase im Blut und Leberwerte (Gesamt-Bilirubin, SGOT, SGPT, γ -GT). Bei retardierten Kindern (Risikogruppe) sollten Stoffwechseldefekte (z.B. Störungen im Abbau von Amino-, Organo- und Fettsäuren, Mitochondriopathien, Harnstoffzyklusdefekte) möglichst ausgeschlossen werden (falls entsprechende Untersuchungen nicht bereits im Rahmen der ätiologischen Abklärung durchgeführt wurden – ggf. sind folgende Screening-Kontrollen durchzuführen: Laktat, Ammoniak, Harnsäure, Glucose und Blutgasanalyse, Aminosäuren, organische Säuren, Aceton- und pH-Werte im Urin).

3. Empfehlungen zur Begleitung und Kontrolle nach Therapiebeginn

Klinische Überwachung

Die klinische Überwachung des Patienten sollte in erster Linie durch die Beobachtung der (informierten!) Eltern bzw. anderer Bezugspersonen mit Berichterstattung an den behandelnden Arzt, in zweiter Linie durch ärztliche Untersuchungen erfolgen. Je unzuverlässiger die Eltern/Bezugspersonen sind, de-

sto häufiger sollten ärztliche Untersuchungen stattfinden. Ggf. ist in den ersten Wochen und Monaten der Therapie ein enger direkter oder auch telefonischer Kontakt zwischen Arzt und Eltern/Bezugspersonen erforderlich.

Die Überwachung des Kindes ist bei Auftreten von Fieber zu intensivieren (bei einem großen Teil der bisher beobachteten schwerwiegenden Komplikationen bestand zum Zeitpunkt der ersten verdächtigen Symptome ein fieberhafter Infekt).

Arzt/Pat.-Kontakte, Laboruntersuchungen

Vor dem Hintergrund, dass die ersten Symptome einer VPA-Unverträglichkeit in aller Regel klinischer (und erst später laborchemischer) Art sind, ergeben sich folgende Empfehlungen im Hinblick auf klinische und laborchemische Untersuchungen nach Beginn einer VPA-Therapie:

- Da das Häufigkeitsmaximum (60-70 %) der Valproat-induzierten fatalen Hepatopathien zwischen dem Ende der 4. Behandlungswoche und des 3. Behandlungsmonats liegt, sollten eine klinische Untersuchung und eine laborchemische Kontrolle mit Bestimmung des Blutbilds sowie von SGOT, SGPT, Bilirubin, Amylase und Gerinnungsparametern (Thrombozyten, PTT, Quick (INR), Fibrinogen) spätestens 3 Monate nach Behandlungsbeginn durchgeführt werden.

- Bei weiterhin unauffälligem klinischen Verlauf sollten 6 Monate nach Behandlungsbeginn diese Kontrollen wiederholt werden.
- Im weiteren Behandlungsverlauf genügen dann klinische und laborchemische Kontrollen im selben zeitlichen Ablauf wie bei der Therapieüberwachung mit anderen Standard-Antiepileptika.
- Vor geplanten operativen Eingriffen wird folgendes Vorgehen empfohlen: ausführliches Elterngespräch; sorgfältige klinische Untersuchung – insbesondere im Hinblick auf Blutgerinnungsstörungen; Überprüfung der Gerinnungsparameter, einschl. Blutungszeit und spezieller Untersuchungen auf v.-Willebrand-Jürgens-Syndrom (Faktor-VIII-assoz. Proteine: C, R-AG, Ristocetin-Co-Faktor).
- Prä-, peri- oder postoperativ im Bedarfsfall Prophylaxe bzw. Therapie mit Desmopressinacetat (Minirin® – Cave: mögliche Anfallsprovokation, siehe S. 40) oder Gerinnungsfaktoren (Faktor-VIII-Konzentrat).

Die Eltern sollten darauf hingewiesen werden, dass sie bei Besonderheiten im klinischen Verlauf bzw. beim Auftreten unklarer/verdächtiger Symptome sofort Kontakt mit dem Arzt aufnehmen sollten – unabhängig von den zeitlich festgelegten Kontroll- und Berichtsterminen*. In unklaren Situationen muss eine stationäre Aufnahme zur eingehenden Unter-

* Siehe Addendum (Tabelle) Seite 90 ff

suchung und kontinuierlichen Beobachtung erfolgen; u.a. kommt in dieser Phase der Ableitung eines EEGs besondere Bedeutung zu: Verlangsamung der Grundaktivität? Zunahme der hypersynchronen Aktivität?

Es gibt bis heute keine Screening-Methode, die das Auftreten einer gefährlichen oder fatalen VPA-Therapie-Komplikation frühzeitig genug signalisiert und damit hinreichend verlässlich verhindern kann; um so wichtiger sind die ausführliche Information und Beratung des Patienten (je nach Alter und Verständnis) und/oder seiner Eltern zu Beginn einer erstmaligen VPA-Therapie sowie die sorgfältige Beobachtung des Kindes in seinem häuslichen Milieu (siehe Merkblatt S. 90 ff.).

B. Vorgehen im Erwachsenenalter

Im Erwachsenenalter ist das Risiko einer gefährlichen oder fatalen Therapie-Komplikation deutlich seltener als im Kindesalter, aber prinzipiell ebenfalls möglich (insbesondere bei Patienten mit Mehrfachbehinderungen und/oder Polytherapie). Deshalb gelten die gleichen Vorsichtsmaßnahmen/Kontraindikationen wie im Kindesalter (s.o.); zusätzlich muss nach Alkohol-Gewohnheiten und familiärem Auftreten von Spina bifida gefragt werden.

Zur Sicherheit sollten auch im Erwachsenenalter die speziellen Hinweise auf klinische Frühsymptome einer beginnenden VPA-Unverträglichkeit gegeben und vor Therapiebeginn die angegebenen Laboruntersuchungen (s.o.) durchgeführt wer-

den. Die klinischen und laborchemischen Verträglichkeitsprüfungen nach Therapiebeginn sollten dann wie bei anderen Standard-Antiepileptika vorgenommen werden (siehe S. 78 f) – gute Verträglichkeit vorausgesetzt.

Abbruch der Valproat-Therapie

Ein sofortiger Abbruch der VPA-Therapie sollte bedacht werden bei:

- nicht erklärbarer Störung des Allgemeinbefindens
- klinischen Symptomen einer Leber- oder Pankreas-Affektion oder einer Blutungsneigung
- deutlicher Erhöhung der Transaminasen auf das 2- bis 3-fache des obersten Normwertes (auch wenn keine anderen klinischen oder laborchemischen Auffälligkeiten bestehen)
- leichter Erhöhung (auf das 1,5-2-fache des obersten Normwertes) der Leberenzyme bei gleichzeitiger akuter fieberhafter Infektion
- ausgeprägter Störung des Gerinnungsstatus.

Bei der Notwendigkeit eines abrupten Therapieabbruchs kann die antiepileptische Therapie in der akuten Phase z.B. mit Benzodiazepinen durchgeführt werden. Alle potentiell hepatotoxischen Medikamente sollten gleichzeitig mit abgesetzt werden.

Bei hinreichendem Verdacht auf ein durch VPA bedingtes Leberversagen, eine Pankreatitis oder eine deutliche Blutgerinnungsstörung ist eine stationäre Aufnahme zur weiteren Diagnostik und ggf. Therapie zwingend. Bei Hinweisen auf ein Leberversagen sollte eine Einweisung in ein hepatologisches Zentrum angestrebt werden; eine frühzeitige hochdosierte intravenöse Carnitinsubstitution (100 mg/kg KG in 2 Gaben täglich) ist von entscheidender Bedeutung für den weiteren Verlauf. Ferner wird die Gabe von Acetylcystein (14 mg/kg KG oral), die Gabe von Vitamin E (10 E/kg/Tag in 2 Gaben), eine parenterale Ernährung unter Einschluss verzweigtkettiger Aminosäuren (1 g/kg/Tag) und hochdosierte Glucose (8-15 mg/kg/Tag) empfohlen. Fettthaltige Lösungen dürfen **nicht** infundiert werden.

3.9 Spezielle Behandlungsrichtlinien und Therapieüberwachung für Depot-ACTH und Kortikoide

Die Indikation zu dieser nebenwirkungsreichen Therapie, die in der Regel unter stationären Bedingungen eingeleitet wird, ist streng zu stellen. Bevorzugt wird ein **Depot-ACTH-Präparat** (z.B. Synacthen® Depot), alternativ orale **Kortikoide** (z.B. Dexamethason), beide Hormone möglichst niedrig dosiert, wobei z. Zt. der Trend zu immer niedrigerer Dosierung des Depot-ACTH geht (z.B. Synacthen® Depot 15 IE/m² = ca. 0,6 IE/kg Körpergewicht). Grand mal-Schutz (z.B. mit PB/PRM) nach Neugeborenenkrämpfen und/oder Auftreten von Grand mal- und/oder fokalen Anfällen.

Vorschlag für Initialdosierung pro Tag (in frühmorgendlicher Einzelgabe):

- Synacthen® Depot 15-30 IE/m²
= ca. 0,6 – 1,25 IE/kg Körpergewicht.
- Dexamethason 0,15-0,25 mg/kg Körpergewicht.

Verdoppelung der Initialdosis, wenn innerhalb von ca. 2 Wochen kein Effekt auf Anfälle und auf EEG (z.B. Auflösung der Hypsarhythmie, auch im Schlaf, beim West-Syndrom bzw. des bioelektrischen Status beim ESES) feststellbar; nach weiteren 2 Wochen Abbruch der Therapie, wenn weiterhin Effekt ausbleibt.

Untersuchungen vor Therapiebeginn:

- EEG im Wachen und im Schlaf
- Körperlänge, Körpergewicht, Blutdruck
- Tuberkulintest, Rö.-Thorax (Ausschluss einer floriden Tuberkulose), Rö.-Handwurzel, EKG, abdominelle Sonographie (Pankreas, Nieren).
- Nüchternblutzucker, Elektrolyte: Natrium, Kalium, Kalzium; evtl. Blutgasanalyse; Leberenzyme, Gesamteiweiß und Elektrophorese, Immunglobuline, eventuell Varicellen-Antikörper-Titer.
(Bei negativem Varicellentiter aktive Immunisierung erwägen, falls die Anfallssituation dies zulässt.)

Verträglichkeitsprüfung während der Therapie:

- Blutdruckkontrollen, zu Beginn täglich
- in den ersten 4 Wochen wöchentlich EEG im Wachen und im Schlaf, Nüchternblutzucker, Elektrolyte, evtl. Blutgasanalyse, EKG
- nach mehreren Wochen Rö.-Handwurzel, Nieren-sonographie, evtl. Echokardiographie

Beendigung der Therapie

- Abbruch der Behandlung, wenn innerhalb von 4 Wochen kontinuierlicher täglicher Einzelgabe (nach o. e. Schema) kein klinischer Effekt auf Anfälle und zugleich auch nicht auf das EEG im Wachen und im Schlaf feststellbar: Halbierung der Dosis alle 2-3 Tage bis zum Absetzen.
- Bei Wirksamkeit baldiger Übergang auf alternierende Therapie und „ausschleichen“: Tägl. Einzeldosis nur noch jeden 2. Tag geben, nach 2 Wochen nur noch jeden 3. Tag bzw. 3 mal pro Woche, nach weiteren 2 Wochen nur noch 2 mal pro Woche usw.

Weitere Einzelheiten bezüglich Dosierung und Verträglichkeitsprüfung mit pädiatrischem Epileptologen besprechen.

Anmerkung

In jüngster Zeit wird alternativ zur kontinuierlichen Hormongabe die sogenannte hoch dosierte pulsatile Kortikoid-Therapie vorgeschlagen – z.B.: 5 Tage lang täglich 20 mg/m² Dexamethason, verteilt auf 3 Einzelgaben; Wiederholung nach 4 Wochen (Einzelheiten sollten unbedingt mit einem in dieser Therapie erfahrenen Epileptologen besprochen werden).

Die bisherigen Erfahrungen sprechen für eine bessere Verträglichkeit der pulsatilen gegenüber der kontinuierlichen Gabe; über die Effektivität ist z.Zt. noch keine endgültige Aussage möglich.

Epilepsie-Syndrome (Auswahl)	Antiepileptika 1. Wahl	Antiepileptika weitere Wahl ¹
Herdepilepsien		
Idiopath. fokale Epilepsie (Rolando-Epilepsie) Symptomat. und kryptogene Formen mit elementar- und komplex-fokalen und sekundär general. Grand mal-Anfällen	STM LTG ¹⁰ , LEV ^{3,10} OXC, TPM, GBP, VPA	CLB, VPA, LEV ³ , LTG ⁴ , PHT, CBZ PB/PRM, STM, ZNS, LCM, PGB ³ , VGB ^{2,3} , CBZ
Generalisierte Epilepsien, idiopath.		
Absence-Epilepsien Myoklonische Epilepsien (u.a. Impulsiv-Petit mal) Grand mal-Epilepsien	VPA, ESM, LTG ⁴ VPA VPA, LTG ³ , TPM	MSM, LEV ³ ESM, LTG ⁴ , PB, LEV ³ , TPM ³ BR, LEV ³ , CBZ ⁸ , PHT ⁸ , PB, STP
Besondere Epilepsie-Syndrome		
West-Syndrom (BNS) Lennox-Gastaut-Syndrom (LGS)	VGB ² , VPA, ACTH ^{5,6} VPA, LTG, TPM, RUF	Vit. B ₆ , STM ⁹ , TPM ³ , ZNS ³ ESM, LTG ³ , TPM ³ , ZNS ³ , FBM ⁷ , MSM, ACTH
Myoklonisch-astatische Epilepsie Dravet-Syndrom	VPA, ESM BR, TPM, VPA, STP ³	LTG, LEV, TPM, ZNS, MSM, ACTH PB, ZNS, LEV, MSM

- Bei allen Epilepsie-Syndromen können als Mittel fernerer Wahl auch Benzodiazepine (CLB, CZP) eingesetzt werden mit allerdings meist nur vorübergehendem Effekt (Rezidiv infolge Toleranzentwicklung).
- Gesichtsfeldeinschränkungen durch VGB vergleichsweise häufig (wahrscheinlich bei 30 % oder mehr aller mit VGB behandelten Patienten!) Cave: Stellenwert der möglichen Gesichtsfeldeinschränkung durch VGB gerade im Säuglingsalter noch unklar!
- Besondere Zulassungsbestimmungen: siehe S. 94 ff.
- Lamotrigin ist als Monotherapie bei Kindern unter 12 Jahren mit Absence- Epilepsien und myoklonischen Epilepsien nicht offiziell zugelassen und kann daher nur bei bestehender Indikation im Rahmen der ärztlichen Therapiefreiheit eingesetzt werden („individueller Heilversuch“).

- Von einigen Therapeuten wird vor einer anderen Therapie ein Behandlungsversuch mit Vitamin B6 (Pyridoxin-HCl 300 mg/kg über mindestens 2 Wochen) oder mit einem Benzodiazepin-Derivat (z.B. CZP nur für 10 Tage) empfohlen.
- Statt Depot-ACTH-Injektionsbehandlung auch orale Kortikoid-Therapie.
- Felbamat ist nur beim (bisher therapieresistenten) Lennox-Gastaut-Syndrom ab dem 4. Lebensjahr (zur Kombinationsbehandlung) zugelassen!
- Cave: Unter CBZ und PHT können sich generalisierte idiopathische Epilepsien verschlechtern!
- Einige Studien aus jüngster Zeit weisen auf einen günstigen Therapieeffekt hin.
- Laut Leitlinien der DGN 2008 bevorzugte Mittel der 1. Wahl.

Hinweis: Bei WEST-Syndrom, LGS und myokl.-ast. Epilepsie bei Versagen der Standardtherapien frühzeitig an die Anwendung einer ketogenen Diät denken.

Antiepileptika für die Langzeittherapie

In alphabetischer Reihenfolge der generischen Bezeichnungen

Generische Bezeichnung Abkürzung/ Handelspräparat	Tagesdosis ⁹		Zeitraum bis zum konstanten Blutspiegel ¹⁰ (Fließgleichgewicht)	Therap. Plasmakonzentration der Gesamtfraktion () = Umrechnungsfaktor	Nebenwirkung ¹² , Überdosierung, Interaktionen
	Kind	Erwachsene			
Acetazolamid (AZA) Diamox	~ 10 mg/kg	750 mg (3 x 250 mg)	2-3 Tage	10-20 mg/l = 45-90 µmol/l (4,5)	wie Sultiam (Dyspnoe milder), dazu: Hypokaliämie (evtl. Kaliumsubstitution nötig!), Hyperglykämie, Nierenverkalkungen
Bromide (CBR) z. B. Kaliumbromid Dibro-Be mono (BR)	Kleinkinder: 50-70 mg/kg Kinder: 40-60 mg/kg	850-2550 mg	60 Tage	1200-2000 mg/l = 10-20 meq/l	Bromakne, Bromoderm, Brompanniculitis, Appetitlosigkeit, Gastritis, Ulcera, Polydipsie, Rhinitis, Bronchitis (auch asthmoid), Somnolenz, Psychose (selten)
Carbamazepin¹¹ (CBZ) Finlepsin; Fokalepsin; Sirtal; Tegretal; Timonil ¹	~ 20-25 mg/kg	400-2400 mg	4-7 Tage (bei lang dauernder Monotherapie durch Auto- induktion absinken)	CBZ: 3-12 mg/l = 13-50 µmol/l (4,2) CBZ-Epoxid: 0,6-3,0 mg/l = 2,3-11,7 µmol/l (3,9)	Exantheme ~ 10 %, Leukopenie (< 2500 mm ³) ~ 2%; Müdigkeit (bes. bei Th.-Beginn), Schwindel, Sehstörungen; Reizleitungs- und Herzrhythmusstörungen; Immunglobulinmangel, Hyponatriämie, Wasserretentionssyndrom; Kopfschmerzen, Obstipation, Haarausfall; extrapyr. Hyper- od. Dyskinesen, Osteopathie (Vit. D-Defizit); Anfallsprovokation (bes. „kleine“ Anfälle), EEG-Verschlechterung. Vor allem durch CBZ-Epoxid: Übelkeit, Erbrechen, Somnolenz. Teratogene Wirkung: Neuralrohrdefekte.
Clobazam² (CLB) Frisium ¹	~ 0,2-1,0 mg/kg	5-40 mg	3-6 Tage N-Desmethyl- CLB: 14-28 Tage	0,1-0,6 mg/l ¹³ N-Desmethyl-CLB: 0,5-4 mg/l	Bei allen Benzodiazepinen möglich, bei Clobazam aber am geringsten ausgeprägt: Muskelhypotonie, Ataxie, emotionale Steuerungsschwäche, Dysphorie, Hypersekretion der Speichel- und Bronchialdrüsen, Verschlechterung tonischer Anfälle, höchste Toleranzentwicklung, Entzugssyndrom bei Absetzen möglich
Ethosuximid (ESM) Petnidan; Suxilep	~ 30 mg/kg	750-1500 mg	4-10 Tage	40-100 mg/l = 280-700 µmol/l (7,1)	Schlafstörungen, Verstimmung, psychotische Symptome, Appetitlosigkeit, Übelkeit, Singultus, Gewichtsabnahme
Felbamat^{4,7} (FBM) Taloxa ¹	20-45 mg/kg	1200-3600 mg	4 Tage	20-45 mg/l = 85-190 µmol/l (4,2)	Appetitlosigkeit, Gewichtsverlust, Müdigkeit, Schlaflosigkeit. Aplastische Anämien (Häufigkeit ca. 1:4000), toxische (auch fatale!) Hepatopathie. Unter Zugabe von FBM steigen PHT, VPA und CBZ-Epoxid an, CBZ sinkt ab. Abfall des FBM durch CBZ, PHT, PB, Anstieg durch VPA.

Antiepileptika für die Langzeittherapie

In alphabetischer Reihenfolge der generischen Bezeichnungen

Generische Bezeichnung Abkürzung/ Handelspräparat	Tagesdosis ⁹		Zeitraum bis zum konstanten Blutspiegel ¹⁰ (Fließgleichgewicht)	Therap. Plasmakonzentration der Gesamtfraction () = Umrechnungsfaktor	Nebenwirkung ¹² , Überdosierung, Interaktionen
	Kind	Erwachsene			
Gabapentin⁴ (GBP) Neurontin, Gabapentin Desitin	10-60 mg/kg ⁵	1200-3600 mg ⁵	1-2 Tage	2-10 (20) mg/l = 11,6-58,0 µmol/l (5,8)	Müdigkeit, Benommenheit, Schwindel, Ataxie. Keine Interaktion mit anderen Antiepileptika bekannt.
Lamotrigin⁴ (LTG) Lamictal; Lamotrigin Desitin quadro	~ 1-15 mg/kg ⁶	Monotherapie: 100-700 mg ⁶ Kombination mit Valproat: 100-200 mg ⁶ Kombination m. Enzymindukt.: 400-1000 mg ⁶	5-6 Tage bei Monotherapie 9-11 Tage in Kombination mit Valproat 2-3 Tage in Kombination mit induz. Sub- stanzen	2-10 (-14?) mg/l = 7,8-39 (-54,6?) µmol/l (3,9)	Tox.-allerg. Haut- und Schleimhautreaktionen (bis zum Lyell-Syndrom!), insbesondere bei zu hoher Anfangsdosierung, zu rascher Dosissteigerung und/ oder Komb.-Th. mit VPA. Sehstörungen, Schwindel, Müdigkeit, Reizbarkeit. Enzyminduktoren (PB/PRM, CBZ, PHT) senken, VPA steigert LTG-Konzentration
Lacosamid⁴ (LCM) Vimpat	Keine Empfehlungen	200-400 mg	3 Tage	nicht bekannt	Schwindel, Koordinationsstörungen, Nystagmus, Diplopie, Verschwommensehen, Übelkeit, Erbrechen, Tremor, Müdigkeit
Levetiracetam⁴ (LEV) Keppra ³	Laut Fach- information 20-60 mg/kg	1000-4000 mg ⁵	2 Tage	21-64 mg/l = 12-38 µmol/l (0,6)	Müdigkeit (bes. zu Beginn der Therapie), Schläfrigkeit, Schwächegefühl; Schleimhaut-Irritationen der ob. Luftwege („Erkältung“), Schwindel, Stimmungss- chwankungen, Depression, „Nervosität“, Anfallsprovokation. Keine Interaktion mit anderen Antiepileptika bekannt.
Mesuximid (MSM) Petinutin	~ 20 mg/kg	450-1200 mg	8 Tage N-Desmethyl- Mesuximid	N-Desmethyl-Mesuximid: 20-35 mg/l = 100-175 µmol/l (4,9)	wie ESM, zusätzlich: stärkere Somnolenz, starke Inter- aktion möglich, z.B. MSM + Phenytoin: Phenytoin ↑ MSM + Phenobarbital: Phenobarbital ↑
Oxcarbazepin⁴ (OXC) Timox, Trileptal ³ , Apydan extent	~ 25-35 mg/kg	600-3000 mg	2-3 Tage Monohydroxy- derivat (MHD)	MHD: 20-35 mg/l = 80-140 µmol/l (4,0)	NW-Profil ähnlich CBZ, NW jedoch seltener und weniger intensiv. Exanthem 2-4 % (Kreuzallergie CBZ > OXC ca. 25 %); Müdigkeit, Schwindel, Kopfschmerzen, Gedächtnis- u. Konzentrationsstörungen, Tremor; gastrische Unverträglichkeit, Obstipation, Diarrhoe; Leukopenie, Hyponatriämie (meist symptomlos), Haarausfall. Interaktionen mit anderen Antiepileptika: PB ↑, PHT ↑, CBZ ↓, Epoxid ↑, VPA ohne Effekt

Antiepileptika für die Langzeittherapie

In alphabetischer Reihenfolge der generischen Bezeichnungen

Generische Bezeichnung Abkürzung/ Handelspräparat	Tagesdosis ⁹		Zeitraum bis zum konstanten Blutspiegel ¹⁰ (Fließgleichgewicht)	Therap. Plasmakonzentration der Gesamtfraktion () = Umrechnungsfaktor	Nebenwirkung ¹² , Überdosierung, Interaktionen
	Kind	Erwachsene			
Pheneturide³ (PNT) Laburide	~ 25 mg/kg	750-1500 mg	8-10 Tage	10-20 mg/l = 40-80 µmol/l (4,0)	Hörstörung, Thrombopenie, psychot. Syndrom, keine Kombination mit STM!
Phenobarbital (PB) Luminal	~ 4 mg/kg	bis 300 mg	14-21 Tage	10-40 mg/l = 45-170 µmol/l (4,3)	Osteopathie (Vit. D-Defizit), erhöhte Blutungsneigung (Vit. K-Defizit) bei Neugeb. PB-behandelter Mütter, megalobl. Anämie (Folsäure-Defizit); depress. Syndrom; bes. bei Kindern und im Senium: Erregbarkeitssteigerung, Dysphorie. Fibromatose(n), Obstipation, Harnverhaltung; Barbexaclon: Appetit, Gewicht ↓; Hypertension
Phenytoin (PHT) Epanutin; Phenhydan; Phenytoin; Zentropil	~ 5-7 mg/kg	100-400 mg	5-14 Tage	5-20 mg/l = 20-80 µmol/l (4,0) Freie Fraktion < 2,3 mg/l	Bezgl. Osteopathie, Blutungsneigung, Anämie: wie PB. Extrapyr. Hyper- od. Dyskinesen, cerebell. Dauerschäden (bes. bei Hoch- und Überdosierung); Gingivahyperplasie (~ 50 %), Hypertrichose, Chloasma, Hirsutismus, Lymphadenopathie, Immunglob.mangel, Hyperglykämie, Enzephalopathie
Pregabalin⁴ (PGB) Lyrica ¹		150-600 mg ²	1-2 Tage	¹³	Benommenheit und Schläfrigkeit (sehr häufig), Stimmungsschwankungen, verminderte Libido, Konzentrations- und Gedächtnisstörung; Tremor, Dysarthrie, Diplopie, Koordinationsstörungen, Schwindel; Obstipation, Mundtrockenheit, gesteigerter Appetit, Gewichtszunahme (häufig), Anorexie (gelegentlich). Bisher keine Interaktion mit anderen Arzneimitteln bekannt.
Primidon (PRM) Liskantin; Mylepsinum	~ 20 mg/kg	bis 1250 mg	Phenobarbital: 14-21 Tage Primidon: 1-2 Tage	Phenobarbital: 10-40 mg/l = 45-170 µmol/l (4,3) Primidon: 4-15 mg/l = 20-70 µmol/l (4,6)	Wie PB, außerdem: bei Therapiebeginn (auch bei niedrigen Dosen möglich) Schwindel, Erbrechen, Schläfrigkeit
Rufinamid⁴ (RUF) Inovelon	Unter 30 kg ohne VPA: bis 1000 mg/d Unter 30 kg mit VPA: bis 600 mg/d Über 30 kg bis 1800 mg/d	2400-3200 mg	2 Tage	nicht bekannt	Kopfschmerzen, Müdigkeit, Schwindelgefühl, Diplopie, Schläfrigkeit, Erbrechen, Appetitminderung, Schlafstörung

Antiepileptika für die Langzeittherapie

In alphabetischer Reihenfolge der generischen Bezeichnungen

Generische Bezeichnung Abkürzung/ Handelspräparat	Tagesdosis ⁹		Zeitraum bis zum konstanten Blutspiegel ¹⁰ (Fließgleichgewicht)	Therap. Plasmakonzentration der Gesamtfraction () = Umrechnungsfaktor	Nebenwirkung ¹² , Überdosierung, Interaktionen
	Kind	Erwachsene			
Stiripentol⁴ (STP) Diacomit	Bis 50 mg/kg KG in der Kombination mit CLB und VPA	2000-3000 mg		nicht bekannt	Appetitlosigkeit, Gewichtsverlust, Wachstumsstörung, Schlafstörungen, Ataxie, Muskelhypotonie, Dystonie, durch Hemmung von Enzymsystemen des CYP 450 Komplexes kann der Abbau anderer Begleitmedikamente gehemmt werden mit der Folge toxischer Spiegel (Antiepileptika, Cardiac, Theophyllin u.a.) siehe auch Fachinformation
Sultiam (STM) Ospolot	3-10 mg/kg	100-300 mg	2-3 Tage	1-3 mg/l (Rolando-Epilepsie) = 3,5-10,5 µmol/l; 5-10 mg/l (Symptom. Epilepsie) = 17,5-35 µmol/l; (3,5)	Tachypnoe, Hyperpnoe, Parästhesien, psychot. Symptome (deshalb keine Komb. mit PNT!); Enzyminhibitor, z.B. Phenytoin + STM: Phenytoin ↑
Tiagabin⁴ (TGB) Gabitril ¹	~ 0,25-1,5 mg/kg (Dosis noch nicht exakt ermittelt)	Kombination ohne Enzyminduktoren 15-30 mg Kombination mit Enzyminduktoren 30-50 mg	1-2 Tage	¹³	Müdigkeit, Schwindel, „Nervosität“; Provokation non-convulsiver Staten. TGB + enzym-induz. Antiepileptika: TGB ↓
Topiramate⁴ (TPM) Topamax ¹	3-9 (-15) mg/kg	50-600 mg	4-8 Tage	¹³	Schwindel, Müdigkeit, Gewichtsverlust (mitunter exzessiv!), Nierensteine, Denkstörungen, Psychose, Sprachstörungen TPM+PHT: PHT ↑ TPM + enzym-induz. Antiepileptika: TPM ↓ TPM reduziert Wirkung von Kontrazeptiva (bei Dosis > 200 mg/Tag)
Valproat (VPA) Convulex; Convulsofin; Leptilan; Orfiril long; Ergenyl; Valproat Chrono Desitin	~ 20-30 mg/kg	600-3600 mg	2-4 Tage	50-120 mg/l = 205-820 µmol/l (6,9)	Appetitlosigkeit (meist initial und vorübergehend); Übelkeit, Erbrechen; Appetitsteigerung, Gewichtszunahme; Gerinnungsstörungen, Hepatopathie ⁸ , Pankreatitis ⁸ ; Ödeme; Tremor, akute Enzephalopathie (Apathie-Syndrom), chron. Enzephalopathie; Haarausfall (meist passager); teratog. Wirk.: Neuralrohrdefekte, RADIUSAPLASIE

1-13 Erläuterungen auf Seite 76-77

Antiepileptika für die Langzeittherapie

In alphabetischer Reihenfolge der generischen Bezeichnungen

Generische Bezeichnung Abkürzung/ Handelspräparat	Tagesdosis ⁹		Zeitraum bis zum konstanten Blutspiegel ¹⁰ (Fließgleichgewicht)	Therap. Plasmakonzentration der Gesamtfraction () = Umrechnungsfaktor	Nebenwirkung ¹² , Überdosierung, Interaktionen
	Kind	Erwachsene			
Vigabatrin ⁴ (VGB) Sabril	~ 60-100 mg/kg	2000-4000 mg	1-3 Tage	~ 10-60 mg/l ¹³ = 75-450 µmol/l (7,7)	Schwindel, Müdigkeit, Kopfschmerzen, Gewichtsänderung (häufiger: Zunahme), Diplopie, Provokation myoklon. und großer Anfälle; Psychotische Syndrome; Erregung, Aggression (bes. bei cerebral-org. Mehrfachbehinderten); Bes. häufig und wichtig: (irreversible) Gesichtsfeldeinschränkungen (wahrscheinlich bei 30 % oder mehr aller mit VGB behandelten Pat.!).
Zonisamid ⁴ (ZNS) Zonegran	4-12 mg/kg	300-600 mg	ca. 13 Tage	15-40 mg/l = 70-190 µmol/l (4,7)	Anorexie, Ataxie, Schwindel, Diplopie, selten: Aufmerksamkeitsstörungen, Übelkeit, Gewichtsabnahme, sehr selten: Nierensteine, psychot. Symptome

Erläuterungen

- 1 Die Substanz steht in verschiedenen Dosisstärken zur Verfügung (siehe S. 80 ff.)
- 2 Als Beispiel für alle antiepileptisch wirksamen Benzodiazepine
- 3 In Deutschland nicht im Handel (internat. Apotheke – ggf. Kostenübernahme durch deutsche Krankenkasse vorher abklären)
- 4 Zulassungsbeschränkungen: siehe S. 94 ff.
- 5 Bei Patienten mit Nierenfunktionsstörung prinzipiell niedriger dosieren!
- 6 Richtlinien für die Eindosierung von LTG bei Erwachsenen und Kindern ab 12 Jahren:
 - bei Monotherapie: in den ersten 2 Wochen tägl. 25 mg, dann 50 mg pro Tag für weitere 2 Wochen; anschließend alle 1-2 Wochen um max. 50-100 mg erhöhen.
 - in Kombination mit enzyminduzierenden Antiepileptika (z. B. CBZ, PB, PRM, PHT): Beginn mit 2 x tägl. 25 mg, bei guter Verträglichkeit Steigerung alle 2 Wochen auf 2 x tägl. 50 mg bis 2 x tägl. 100 – 200 mg (evtl. bis 2 x tägl. 300 mg); evtl. weitere Aufdosierung nach klinischen Gesichtspunkten (Anfallsfreiheit/Nebenwirkungen).
 - in Kombination mit enzyminhibitorischen Antiepileptika (z. B. VPA): Beginn mit 25 mg = 1 Tabl. à 25 mg jeden 2. Tag für 2 Wochen, dann Steigerung auf 25 mg = 1 Tabl. à 25 mg jeden Tag für weitere 2 Wochen; nach der 4. Behandlungswoche kann (bei bis dahin guter Verträglichkeit) die weitere Eindosierung zügiger erfolgen (z. B. alle 1-2 Wochen um max. 25-50 mg) – die endgültige Erhaltungsdosis richtet sich nach klinischen Gesichtspunkten (Anfallsfreiheit/Nebenwirkungen).
- Richtlinien für die Eindosierung von LTG bei Kindern von 4-11 Jahren (Add-on-Therapie):
 - in Komb. mit enzymind. Antiepileptika: Beginn mit 0,6 mg/kgKG/Tag (2 Einzeldosen), nach 2 Wochen Verdopplung der Dosis (für 2 Wochen); bis zum Erreichen der Erhaltungsdosis (5-15 mg/kgKG/Tag) sollte die Dosis alle 1-2 Wochen um 1,2 mg/kg bis auf max. 400 mg/Tag erhöht werden.
 - in Komb. mit VPA: Beginn mit 0,15 mg/kgKG (1x täglich) für zwei Wochen; für die folgenden 2 Wochen 0,3 mg/kgKG (1x täglich). Bis zum Erreichen der Erhaltungsdosis (1-5 mg/kgKG, 1x oder 2x täglich) sollte die Dosis alle 1-2 Wochen um 0,3 mg/kgKG bis auf max. 200 mg/Tag erhöht werden.
- 7 Felbamat (Taloxa®) darf nur nach sorgfältigster durchgeführter Nutzen-Risiko-Ab-schätzung – vor allem im Hinblick auf eine mögliche Bluterkrankung (insbesondere aplastische Anämie) und auf eine schwere, möglicherweise fatal verlaufende Leber-schädigung – eingesetzt werden. Gegenanzeigen und spezielle Vorsichtsmaßnahmen bei der Anwendung sind besonders sorgfältig zu beachten (Fachinformation, Spezial-Literatur).
- 8 Spezielle Therapieüberwachung. Siehe Seite 52 ff.
- 9 Dosierbereich Tagesdosis entsprechend den Empfehlungen der Autoren; zum Teil liegen die Tagesdosen oberhalb des laut Fachinformation zugelassenen Bereichs. Bei Kombinations-therapie mit enzyminduzierenden Antiepileptika evtl. höhere, mit enzyminhibitorischen evtl. niedrigere Dosis notwendig.
- 10 Die Zeit bis zum Erreichen des Fließgleichgewichtes (Steady-state) entspricht häufig der fünffachen Halbwertszeit (HWZ). Kürzere Halbwertszeiten: im Kindesalter, infolge Selbst-induktion oder durch Kombination mit enzyminduzierenden Antiepileptika.
- 11 Heute fast ausschließlich als Retard-Präparation in Gebrauch.
- 12 Überempfindlichkeitsreaktionen sind prinzipiell bei allen Antiepileptika möglich, aber sehr selten: Meist innerhalb der ersten 10-20 Behandlungstage: Exantheme (oft urti-kariell oder morbilliform); Stevens-Johnson-Syndrom; Dermatitis exfoliativa › bullosa; Fieber, Lymphknotenschwellungen (Pseudolymphom); Mononukleoseähnliches Syndrom mit Hepatosplenomegalie. Später: Leukopenie; sehr selten Agranulozytose; aplastische Anaemie; Thrombozytopenie; Panniculopathie. Noch seltener: visceraler Erythematodes, granulomatöse Vasculitis.
- 13 Blutspiegel wegen weitgehend fehlender bzw. (noch) nicht bekannter Dosis-Wir-kung/Nebenwirkung-Korrelation entbehrlich.

Verträglichkeitsprüfungen bei antiepileptischer Pharmakotherapie*

Vor Therapiebeginn:

- Allgemeinuntersuchung mit Körpergewicht und Blutdruckmessung
- Laboruntersuchungen
 - Großes Blutbild, Thrombozyten und Urinanalyse
 - Leberwerte: Bilirubin, Transaminasen (γ -GT, GOT, GPT) und alkalische Phosphatase
 - Gesamteiweiß + Elektrophorese (bei Verdacht auf Dysproteinämie, Leber- und Nierenerkrankungen)
 - Calcium, Kalium (vor AZA), Natrium (vor CBZ und OXC)
 - Nüchternblutzucker (vor PHT)
 - Triglyceride, Cholesterin (besonders im Erwachsenenalter)

Nach der Einstellung:

Erstmals nach 1-3 Monaten, später in 4-6 monatigen Abständen (Beachte aber: Spezielle Therapieüberwachung bei VPA- und ACTH/Kortikoid-Therapie sowie bei FBM [Fachinformation]):

- Allgemeinuntersuchung mit Gewichtskontrolle, evtl. mit Blutdruckmessung
- Neuropsychologische Untersuchung (besonders bei ungeklärter Ätiologie und bei Verdacht auf zentralnervöse Nebenwirkungen der Antiepileptika)

- EEG-Kontrolle
- Plasmakonzentrationen bei Bedarf
- Großes Blutbild einschl. Diff.-Blutbild, Thrombozyten
- Im Plasma/Serum:
 - Leberenzyme γ -GT, GPT, GOT und alk. Phosphatase (AP)
 - Elektrolyte: Natrium (bei CBZ und insbesondere bei OXC) und Kalium (bei AZA)
 - Calcium bei Verdacht auf Osteopathia antiepileptica (unter CBZ, PB/PRM, PHT u. PNT) zusammen mit AP, evtl. als Zusatzuntersuchung Calcidioltriol-Blutspiegel (25-OH-D = Transportform des Vitamin D₃ im Blut); bei erhöhten Werten der AP im Kindes- und Jugendalter und gleichzeitigem Verdacht auf antiepileptika--bedingte Osteomalazie evtl. Bestimmung des Knochenisoenzyms.
 - Ggf. Blutfette, die unter Antiepileptika ansteigen können.

* Spezielle Therapieüberwachung bei Valproat-, Depot-ACTH- und Kortikoid-Therapie siehe S. 52-63

Antiepileptika

In alphabetischer Reihenfolge der Handelsnamen

In Zusammenarbeit mit Apotheker
Dr. A. Brandau, Kehl-Kork (Stand: März 2009)

Handelsnamen ¹	Generische Bezeichnung	Abkürzung	Handelsformen	Packungsgrößen
Anteplepsin 0,5 / 2	Clonazepam	CZP	Tabletten 0,5 mg Tabletten 2 mg	50 (N ₁) / 100 (N ₂) 50 (N ₁) / 100 (N ₂)
Apydan extent	Oxcarbazepin	OXC	Tabletten 150 mg Tabletten 300 / 600 mg	50 (N ₁) / 100 (N ₂) / 200 (N ₃) 50 (N ₁) / 100 (N ₂) / 200 (N ₃)
Chloralhydrat-Rectiole	Chloralhydrat		Miniklistier (3 ml = 600 mg)	3 (N ₁)
Convulex 150 / 300 / 500	Valproinsäure	VPA	Kapseln 150 mg Kapseln 300 / 500 mg	50 (N ₁) / 100 (N ₂) 50 (N ₁) / 100 (N ₂) / 200 (N ₃)
Convulex Retardtabletten Convulex Tropflösung	Valproat-Na	VPA	Retardtabletten 300 / 500 mg Lösung (1 ml = 300 mg VPA-Na [ca. 260 mg VPA])	50 (N ₁) / 100 (N ₂) / 200 (N ₃) 100 ml (N ₂)
Convulsofin Convulsofin liquidum	Valproat-Ca Valproat-Na	VPA VPA	Tabletten 333 mg VPA-Ca (ca. 265 mg VPA) Tropfen (20 Tropfen = 212 mg VPA)	100 (N ₂) / 200 (N ₃) 100 (N ₂)
Diacomit Pulver Diacomit Kapseln	Stiripentol	STP	Pulver 250 / 500 mg Kapseln 250 / 500 mg	60 (N ₂) 60 (N ₂)
Diamox Diamox parenteral	Acetazolamid	AZA	Tabletten 250 mg Trockensubstanz 500 mg	30 (N ₁) / 100 (N ₃) 1 Inj.-Flasche (N ₁)
Diazepam-Desitin rectal tube 5 / 10 Diazepam ratiopharm 2 / 5 / 10	Diazepam	DZP	Miniklistier (2,5 ml = 5 / 10 mg) Tabletten 2 / 5 / 10 mg Ampullen (2 ml = 10 mg) Supp. 10 mg Tropfen (20 Tropfen = 10 mg)	5 (N ₁) 10 (N ₁) / 20 (N ₂) / 50 (N ₃) 5 (N ₁) / 25 (N ₃) 5 (N ₁) 25 ml (N ₂)
Dibro-Be mono	Kaliumbromid	BR	Tabletten 850 mg	60 (N ₁)
Ergenyl 150 / 300 / 500	Valproat-Na	VPA	Filmtabletten 150 / 300 / 500 mg ⁵ Lösung (1 ml = 300 mg ⁵)	50 (N ₁) / 100 (N ₂) / 200 (N ₃) 60 ml (N ₂)
Ergenyl Lösung Ergenyl Chrono 300 / 500 Ergenyl chronospheren	Valproat-Na/-säure Valproat-Na/-säure	VPA VPA	Retardtabletten 300 / 500 mg ⁵ Retardgranulat 100 / 250 / 500 / 750 / 1000 mg	50 (N ₁) / 100 (N ₂) / 200 (N ₃) 50 (N ₁) / 100 (N ₂) / 200 (N ₃) 50 (N ₁) / 100 (N ₂) / 200 (N ₃)
Ergenyl intravenös	Valproat-Na	VPA	Ampullen (4 ml = 400 mg ⁵) ⁶	5 (N ₁)

Antiepileptika

In alphabetischer Reihenfolge der Handelsnamen

In Zusammenarbeit mit Apotheker
Dr. A. Brandau, Kehl-Kork (Stand: März 2009)

Handelsnamen ¹	Generische Bezeichnung	Abkürzung	Handelsformen	Packungsgrößen
Faustan	Diazepam	DZP	Tabletten 5 mg Supp. 10 mg Ampullen (2 ml = 10 mg)	20 (N ₂) / 50 (N ₃) 10 (N ₂) 5 (N ₁)
Faustan Injektions-Lösung				
Finlepsin 200 / 400 / 600 retard	Carbamazepin	CBZ	Tabletten 200 mg Tabletten 200 / 400 mg retard Tabletten 600 mg	50 (N ₁) / 100 (N ₂) / 200 (N ₃) 50 (N ₁) / 100 (N ₂) / 200 (N ₃) 50 (N ₁) / 100 (N ₂) / 200 (N ₃)
Frisium 10 20	Clobazam	CLB	Tabletten 10 mg Tabletten 20 mg	10 (N ₁) / 20 (N ₂) / 50 (N ₃) 10 (N ₁) / 20 (N ₂) / 50 (N ₃)
Gabapentin Desitin 100 / 300 / 400 / 600 / 800	Gabapentin	GBP	Kapseln 100 mg Kapseln 300 mg Kapseln 400 mg Tabletten 600 / 800 mg	20 (N ₁) / 100 (N ₂) 50 (N ₁) / 100 (N ₂) / 200 (N ₃) 100 (N ₂) / 200 (N ₃) 100 (N ₂) / 200 (N ₃)
Gabitril 5 / 10 / 15	Tiagabin-HCL	TGB	Filmtabletten 5 / 10 / 15 mg	50 (N ₁) / 100 (N ₂) / 200 (N ₃)
Inovelon	Rufinamid	RUF	Filmtabletten 200 / 400 mg	50 (N ₁) / 100 (N ₂) / 200 (N ₃)
Keppra 250 / 500 / 750 / 1000	Levetiracetam	LEV	Filmtabletten 250 / 500 mg Filmtabletten 750 / 1000 mg	50 (N ₁) / 100 (N ₂) / 200 (N ₃) 50 (N ₁) / 100 (N ₂) / 200 (N ₃)
Keppra Lösung 100			Lösung (1 ml = 100 mg)	300 ml (N ₂)
Laburide⁴ Nur über internat. Apotheken	Pheneturide	PNT	Tabletten 200 mg	100 (N ₁)
Lamictal 2	Lamotrigin	LTG	Tabletten 2 mg	30 (N ₁)
Lamictal 5 / 25 / 50 / 100 / 200	Lamotrigin	LTG	Tabletten 5 / 25 mg Tabletten 50 / 100 mg Tabletten 200 mg	50 (N ₁) 50 (N ₁) / 100 (N ₂) / 200 (N ₃) 200 (N ₃)
Lamotrigin Desitin 5 / 25 / 50 / 100 quadro/ 200	Lamotrigin	LTG	Tabletten 5 / 25 mg Tabletten 50 / 100 mg Tabletten 200 mg	50 (N ₁) 50 (N ₁) / 100 (N ₂) / 200 (N ₃) 100 (N ₂) / 200 (N ₃)
Leptilan 150 / 300 / 600	Valproat-Na	VPA	Filmtabletten 150 / 300 mg ² Filmtabletten 600 mg ⁵	50 (N ₁) / 100 (N ₂) / 200 (N ₃) 100 (N ₂) / 200 (N ₃)
Liskantin	Primidon	PRM	Tabletten 250 mg Saft (5 ml = 125 mg)	50 (N ₁) / 100 (N ₂) / 200 (N ₃) 250 ml (N ₂)

Antiepileptika

In alphabetischer Reihenfolge der Handelsnamen

In Zusammenarbeit mit Apotheker
Dr. A. Brandau, Kehl-Kork (Stand: März 2009)

Handelsnamen ¹	Generische Bezeichnung	Abkürzung	Handelsformen	Packungsgrößen
Luminal Luminaletten Luminal-Ampullen	Phenobarbital Phenobarbital Phenobarbital-Na	PB PB PB	Tabletten 100 mg Tabletten 15 mg Ampullen (1 ml = 219 ml ¹)	48 (N ₁) / 98 (N ₂) 48 (N ₁) / 98 (N ₂) 5 (N ₁)
Lyrica	Pregabalin	PGB	Hartkapseln 25 mg Hartkapseln 50 mg Hartkapseln 75 mg Hartkapseln 100 mg Hartkapseln 150 mg Hartkapseln 200 mg Hartkapseln 225 mg Hartkapseln 300 mg	14 (N ₁) / 56 (N ₂) 21 (N ₁) 14 (N ₁) / 56 (N ₂) / 100 (N ₃) 21 (N ₁) 56 (N ₁) / 100 (N ₂) 21 (N ₁) 56 (N ₂) / 100 (N ₃) 56 (N ₂) / 100 (N ₂)
Mylepsinum	Primidon	PRM	Kapseln 100 mg	50 (N ₁) / 100 (N ₂) / 200 (N ₃)
Neurontin 100 300 400 600 800	Gabapentin	GBP	Kapseln 100 mg Kapseln 300 mg Kapseln 400 mg Filmtabletten 600 mg Filmtabletten 800 mg	20 (N ₁) / 100 (N ₂) 50 (N ₁) / 100 (N ₂) / 200 (N ₃) 100 (N ₂) / 200 (N ₃) 50 (N ₁) / 100 (N ₂) / 200 (N ₃) 100 (N ₂) / 200 (N ₃)
Orfiril 150 / 300 / 600 Orfiril Saft Orfiril long 150 / 300 / 500 / 1000 Orfiril Injektionslösung	Valproat-Na	VPA	Dragees 150 / 300 / 600 mg Saft (1 ml = 60 mg) Retard-Kapseln 150 / 300 mg Beutel mit Retard-Mini-tabletten 500 / 1000 mg Ampullen (3 ml = 300 mg) Ampullen (10 ml = 1000 mg)	50 (N ₁) / 100 (N ₂) / 200 (N ₃) 250 ml (N ₂) 50 (N ₁) / 100 (N ₂) / 200 (N ₃) 50 (N ₁) / 100 (N ₂) / 200 (N ₃) 5 (N ₁) 5 (N ₁)
Ospolot 50 / 200	Sultiam	STM	Tabletten 50 / 200 mg	50 (N ₁) / 200 (N ₃)
Petinutin 150 / 300	Mesuximid	MSM	Kapseln 150 / 300 mg	100 (N ₂)
Petnidan	Ethosuximid	ESM	Kapseln 250 mg Saft (5 ml = 250 mg)	50 (N ₁) / 100 (N ₂) / 200 (N ₃) 250 ml (N ₂)

Antiepileptika

In alphabetischer Reihenfolge der Handelsnamen

In Zusammenarbeit mit Apotheker
Dr. A. Brandau, Kehl-Kork (Stand: März 2009)

Handelsnamen ¹	Generische Bezeichnung	Abkürzung	Handelsformen	Packungsgrößen
Phenhydan Phenhydan Injektionslösung Phenhydan Infusionskonzentrat	Phenytoin Phenytoin-Na Phenytoin-Na	PHT PHT PHT	Tabletten 100 mg Ampullen (5 ml $\hat{=}$ 250 mg PHT) Infusionskonzentrat (50 ml $\hat{=}$ 750 mg PHT)	50 (N ₁) / 100 (N ₂) / 200 (N ₃) 5 (N ₁) 5 ¹⁰
Phenytoin AWD	Phenytoin	PHT	Tabletten 100 mg	50 (N ₁) / 100 (N ₂) / 200 (N ₃)
Rivotril 0,5 / 2 Rivotril-Tropfen Rivotril-Ampullen	Clonazepam	CZP	Tabletten 0,5 / 2 mg Tropfen (20 Tropfen = 2 mg) Mischampullen (2 ml = 1 mg)	50 (N ₁) / 100 (N ₂) 10 ml (N ₁) / 50 ml (N ₂) 5 (N ₁)
Sabril Sabril Granulat	Vigabatrin	VGB	Tabletten 500 mg Beutel 500 mg	50 (N ₁) / 100 (N ₂) / 200 (N ₃) 50 (N ₁) / 100 (N ₂)
Sirtal retard 400	Carbamazepin	CBZ	Retardtabletten 400 mg	100 (N ₂)
Stesolid Emulsion zur Injektion Stesolid rectal Tube 5 / 10	Diazepam	DZP	Ampullen (2 ml = 10 mg) Mikroklistier (2,5 ml = 5 / 10 mg)	10 (N ₂) 5 (N ₁)
Suxilep	Ethosuximid	ESM	Kapseln 250 mg Tropfen (15 Tropfen = 250 mg)	100 (N ₂) / 200 (N ₃) 50 ml (N ₂)
Synacthen Depot 1	Tetracosactid	ACTH	Ampullen (1 mg = 100 IE ACTH)	1 (N ₁) / 10 (N ₃)
Taloxa 400 / 600 Taloxa Saft	Felbamat	FBM	Tabletten 400 / 600 mg Saft (5 ml = 600 mg)	40 (N ₁) / 100 (N ₂) 230 ml (N ₁)
Tavor 0,5 / 1,0 / 2,5 Tavor pro injectione Tavor Expidet 1,0 / 2,5 Tavor Tabs	Lorazepam	LZP	Tabletten 0,5 / 1,0 / 2,5 mg Ampullen (1 ml = 2 mg) ⁶ Täfelchen 1 / 2,5 mg Tabletten 2 mg	20 (N ₂) / 50 (N ₃) 10 (N ₂) 50 (N ₃) 20 (N ₂) / 50 (N ₃)
Tegretal 200 Tegretal Suspension Tegretal retard 200 / 400 / 600	Carbamazepin	CBZ	Tabletten 200 mg Suspension (5 ml = 100 mg) Retardtabletten 200 / 400 / 600 mg	50 (N ₁) / 100 (N ₂) / 200 (N ₃) 250 ml (N ₁) 50 (N ₁) / 100 (N ₂) / 200 (N ₃)
Timonil 200 Timonil 400 Timonil Saft Timonil retard 150 / 200 300 400 600	Carbamazepin	CBZ	Tabletten 200 mg Tabletten 400 mg Saft (5 ml = 100 mg) Retardtabletten 150 / 200 mg Retardtabletten 300 mg Retardtabletten 400 mg Retardtabletten 600 mg	50 (N ₁) / 100 (N ₂) 50 (N ₁) / 100 (N ₂) / 200 (N ₃) 250 ml (N ₂) 50 (N ₁) / 100 (N ₂) / 200 (N ₃) 90 (N ₂) / 180 (N ₃) 50 (N ₁) / 100 (N ₂) / 200 (N ₃) 90 (N ₂) / 180 (N ₃)

Antiepileptika

In alphabetischer Reihenfolge der Handelsnamen

In Zusammenarbeit mit Apotheker
Dr. A. Brandau, Kehl-Kork (Stand: März 2009)

Handelsnamen ¹	Generische Bezeichnung	Abkürzung	Handelsformen	Packungsgrößen
Timox 150 / 300 / 600 Timox Suspension	Oxcarbazepin	OXC	Filmtabletten 150 / 300 / 600 mg Suspension (1 ml = 60 mg)	50 (N ₁) / 100 (N ₂) / 200 (N ₃) 250 ml (N ₁)
Topamax Tabl. 25 / 50 / 100 / 200 Topamax Kaps. 25 / 50	Topiramate	TPM	Filmtabletten 25 mg Filmtabletten 50 mg Filmtabletten 100 mg Filmtabletten 200 mg Kapseln 25 mg Kapseln 50 mg	28 (N ₁) / 100 (N ₂) / 200 (N ₃) 50 (N ₁) / 100 (N ₂) / 200 (N ₃) 50 (N ₁) / 100 (N ₂) / 200 (N ₃) 100 (N ₂) / 200 (N ₃) 28 (N ₁) / 100 (N ₂) / 200 (N ₃) 100 (N ₂)
Trileptal 150 / 300 / 600 Trileptal Suspension	Oxcarbazepin	OXC	Tabletten 150 / 300 / 600 mg Suspension (1 ml = 60 mg)	50 (N ₁) / 100 (N ₂) / 200 (N ₃) 250 ml (N ₁)
Valiquid 0,3	Diazepam	DZP	Tropfen (30 Tropfen = 1 ml = 10 mg)	25 ml (N ₂)
Valium Roche 5 / 10	Diazepam	DZP	Tabletten 5 / 10 mg	20 (N ₂) / 50 (N ₃)
Valproat chrono Desitin 300/500	Valproat-Na/-säure	VPA	Retardtabletten 300 / 500 mg	50 (N ₁) / 100 (N ₂) / 200 (N ₃)
Vimpat Infusion Ampullen Vimpat Sirup Vimpat 50 Vimpat 100 / 150 / 200	Lacosamid	LCM	Ampullen 20 mg/ml Sirup 15 mg/ml Filmtabletten 50 mg Filmtabletten 100 / 150 / 200 mg	20 ml (N ₁) 200 ml (N ₂) 14 (N ₁) 14 (N ₁) / 56 (N ₂) / 168 (N ₃)
Zentropil	Phenytoin	PHT	Tabletten 100 mg	50 (N ₁) / 100 (N ₂) / 200 (N ₃)
Zonegran	Zonisamid	ZNS	Hartkapseln 25 mg Hartkapseln 50 mg Hartkapseln 100 mg	28 (N ₁) 28 (N ₁) 28 (N ₁) / 98 (N ₂) / 196 (N ₃)

1 Die Aufstellung listet aus Gründen der Übersichtlichkeit nicht alle in Deutschland für die antiepileptische Therapie zugelassenen Fertigarzneimittel auf. Von den Substanzen, für die mehrere Handelspräparate zur Verfügung stehen, sind in erster Linie die aufgeführt, die besonders häufig eingesetzt werden

2 Verordnung nicht für den Einzel-Patienten sondern über Sprechstundenbedarf bzw. Krankenhausapotheke

3 100 mg PHT-Na entsprechen ca. 91 mg Phenytoin

4 In Deutschland nicht im Handel (Internationale Apotheke)

5 100 mg VPA-Na entsprechen ca. 87 mg Valproinsäure

6 Kühl lagern

7 219 mg PB-Na entsprechen ca. 200 mg Phenobarbital

8 271,8 mg PHT-Na entsprechen ca. 250 mg Phenytoin

9 815,4 mg PHT-Na entsprechen ca. 750 mg Phenytoin

10 Nur Krankenhausapotheke

Teil 1 Merkblatt für Eltern, deren Kinder erstmals mit Valproat behandelt werden

Ihr Arzt hat Ihrem Kind Valproat

(Handelspräparat: _____)

zur Behandlung seiner epileptischen Anfälle verordnet. Valproat ist in den allermeisten Fällen gut verträglich; ausgeprägtere Nebenwirkungen sind sehr selten. Der Arzt hat Sie aber darüber informiert, dass es in äußerst seltenen Fällen in den ersten 6 Monaten einer Behandlung mit Valproat zu schwerwiegenden Nebenwirkungen kommen kann. Diese können insbesondere die Leber, seltener auch die Bauchspeicheldrüse oder das Gerinnungssystem betreffen. Um solche seltenen Nebenwirkungen möglichst frühzeitig zu erkennen, hat Ihnen Ihr Arzt dieses Merkblatt ausgehändigt und Sie gebeten, sich schon beim geringsten Verdacht auf eine Medikamentenunverträglichkeit bei ihm zu melden – unabhängig von evtl. vereinbarten Kontrollterminen (Nach den ersten 6 Behandlungsmonaten treten schwerwiegende Valproat-Nebenwirkungen nur in extremen Ausnahmefällen auf).

Teil 2

Selbstverständlich kommt es in den allermeisten Fällen nicht zu solchen schwerwiegenden Nebenwirkungen. Sollten sie ausnahmsweise doch auftreten, so beginnen sie meist mit uncharakteristischen klinischen (sichtbaren) Anzeichen, d.h. Sie können bei Ihrem Kind Veränderungen feststellen, die vor der Behandlung nicht vorhanden waren. Es ist sehr wichtig, dass Sie den behandelnden Arzt, der Ihr Kind ja nicht jeden Tag sieht, auf solche Veränderungen aufmerksam machen. Falls Sie sich über Art, Ausmaß und Ursachen einer Veränderung bei Ihrem Kind unklar sind, so scheuen Sie sich nicht, Ihren Arzt anzurufen, ihm Ihre Beobachtungen mitzuteilen und ggf. kurzfristig einen Untersuchungstermin mit ihm zu vereinbaren.

Teil 3

Bitte achten Sie in den nächsten 6 Monaten insbesondere auf folgende mögliche Veränderungen bei Ihrem Kind:

- Appetitlosigkeit – Übelkeit – Erbrechen – Bauchschmerzen
- Abneigung gegen gewohnte Speisen und gegen Valproat
- Müdigkeit / Schlappeheit
- Zunahme der Zahl oder Stärke der epileptischen Anfälle
- Blutungsneigung („blaue Flecken“, Nasenbluten)
- Schwellungen (Beine, Augenlider)
- Gelbverfärbung der Haut

Sollten Sie eine oder mehrere dieser Veränderungen bei Ihrem Kind feststellen, müssen diese selbstverständlich nicht in jedem Fall Zeichen einer Unverträglichkeit gegenüber Valproat sein; es gibt zahlreiche vorübergehende gesundheitliche Störungen, die mit diesen oder ähnlichen Erscheinungen einhergehen können. Da die Veränderungen aber die ersten Zeichen einer Valproat-Unverträglichkeit sein könnten, sollten Sie sofort mit Ihrem behandelnden Arzt in Verbindung treten; er wird dann mit Ihnen zusammen die nächsten notwendigen Maßnahmen besprechen. Eine solche kurzfristige Kontaktaufnahme ist z.B. auch dann ratsam, wenn bei Ihrem Kind ein operativer Eingriff (z.B. Mandelentfernung, „Blinddarm“-Operation) bevorsteht (Überprüfung der Blutgerinnung).

Dieses Merkblatt kann (auch in größerer Stückzahl) angefordert werden bei der:
DESITIN ARZNEIMITTEL GMBH
Postfach 63 01 64, 22311 Hamburg
www.desitin.de

Besondere Zulassungsbestimmungen

Stand: April 2009

Neu zugelassene Antiepileptika

Lacosamid

- Zusatzbehandlung fokaler Anfälle mit oder ohne sekundäre Generalisierung bei Epilepsiepatienten ab 16 Jahren. Die intravenöse Verabreichungsform von Lacosamid ist zugelassen für Patienten, bei denen orales Lacosamid vorübergehend nicht einsetzbar ist.

Rufinamid

- Zusatzbehandlung von Anfällen bei Lennox-Gastaut-Syndrom bei Patienten ab dem vierten Lebensjahr.

Stiripentol

- Zusatzbehandlung in Verbindung mit Clobazam und Valproat bei schwer behandelbaren generalisierten tonisch-klonischen Anfällen bei Kindern mit schwerer myoklonischer Epilepsie (Dravet-Syndrom), deren Anfällen sich mit Clobazam und Valproat nicht angemessen behandeln lassen.

Zulassungsbestimmungen „neue“ Antiepileptika

Gabapentin

Monotherapie (einschl. Erstbehandlung) oder Zusatztherapie bei Patienten über 12 Jahren mit einfach- und komplex-partiellen Anfällen mit und ohne sekundäre Generalisierung. Zusatztherapie bei Patienten ab 3 Jahren mit partiellen Anfällen mit u. ohne sekundäre Generalisierung. [Zugelassen ab 12 Jahren \(Filmtabletten\)/ab 3 Jahren \(Kapseln\)](#).

Felbamat

Zur Kombinationsbehandlung von Erwachsene und Kindern ab 4 Jahren mit LGS, die mit allen bisher zur Verfügung stehenden relevanten Antiepileptika nicht ausreichend behandelbar waren. (Felbamat ist kein Mittel der ersten Wahl zur Therapie von Epilepsien.) Gegenanzeige: Alterspatienten (älter als 65 Jahren), Kinder unter 4 Jahren.

[Zugelassen ab 4 Jahren.](#)

Lamotrigin

Monotherapie bei Erwachsenen und Kindern ab 12 Jahren. Zusatztherapie bei pharmakoresistenten Epilepsien bei Erwachsenen und Kindern ab 12 Jahren. Zusatzbehandlung bei pharmakoresistenten Epilepsien sowie des therapierefraktären LGS bei Kindern von 2-11 Jahren.

Levetiracetam

Monotherapie: partielle Anfälle mit oder ohne sekundäre Generalisierung bei Patienten ab 16 Jahren mit neu diagnostizierter Epilepsie. Zur Zusatzbehandlung bei partiellen Anfällen mit oder ohne sekundäre Generalisierung bei Erwachsenen und Kindern ab 4 Jahren sowie bei myoklonischen Anfällen bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren mit juveniler myoklonischer Epilepsie.

Oxcarbazepin

Epilepsien: Fokale Anfälle mit oder ohne sekundäre generalisierte tonisch-klonische Anfälle in Mono- als auch Kombinationstherapie bei Erwachsenen und Kindern ab 6 Jahren. In der Schweiz ist Oxcarbazepin seit 1. Februar 2006 auch für Säuglinge ab einem Alter von 1 Monat zugelassen.

Zugelassen ab 6 Jahren.

Pregabalin

Zur Zusatzbehandlung bei Patienten mit partiellen Anfällen mit und ohne sekundäre Generalisierung im Erwachsenenalter. Da die Unbedenklichkeit und Wirksamkeit von Pregabalin bei pädiatrischen Patienten und Jugendlichen nicht untersucht wurden, wird die Anwendung der Substanz bei Kindern und Jugendlichen **unter 18 Jahren nicht empfohlen**.

Tiagabin

Zur Zusatzbehandlung bei Patienten mit partiellen Anfällen mit und ohne sekundäre Generalisierung, die mit anderen Antiepileptika nicht ausreichend behandelbar sind.

Gegenanzeige: Kinder unter 12 Jahren.

Zugelassen ab 12 Jahren.

Topiramate

Zur Monotherapie bei Erwachsenen und Kindern ab 2 Jahren mit neu diagnostizierter Epilepsie oder zur Umstellung auf eine Monotherapie. Als Zusatztherapie bei Erwachsenen und Kindern mit fokalen epileptischen Anfällen mit oder ohne sekundäre Generalisierung, primär generalisierten tonisch-klonischen Anfällen und epileptischen Anfällen beim LGS.

Gegenanzeige: Kinder unter 2 Jahren (keine ausreichende klinische Erfahrung).

Zugelassen ab 2 Jahren.

Vigabatrin

In Kombination mit anderen Antiepileptika zur Behandlung von Patienten mit pharmakoresistenten fokalen Anfällen mit oder ohne sekundäre Generalisierung, bei denen alle anderen adäquaten Arzneimittelkombinationen nicht ausreichend wirksam waren oder nicht vertragen wurden. Als Monotherapie zur Behandlung infantiler Spasmen (West-Syndrom).

Zonisamid

Zur Zusatzbehandlung partieller Anfälle mit oder ohne sekundärer Generalisierung **bei Erwachsenen**.

Indikationsänderungen “alte” Antiepileptika

VPA/Orfiril® Injektionslösung ist zugelassen:

1. Wahl:

- als Mittel der 1. Wahl im Status generalisierter nonkonvulsiver Anfälle (Absence-Status) als Alternative zur möglichen Behandlung mit Benzodiazepinen;

2. Wahl:

- als Mittel der 2. Wahl im Status konvulsiver und nonkonvulsiver einfach- und komplex-fokaler Anfälle, wenn unter der initialen Behandlung mit Benzodiazepinen (Therapie der ersten Wahl) keine Beendigung der Anfallsaktivität erreicht werden konnte;

3. Wahl:

- als Mittel der 3. Wahl im Status generalisierter konvulsiver Anfälle (Grand-mal-Status), wenn unter der initialen Behandlung mit Benzodiazepinen plus Phenytoin (Therapie der ersten Wahl) sowie nach einer anschließenden Behandlung mit Phenobarbital (Therapie der zweiten Wahl) keine endgültige Beendigung der Anfallsaktivität erreicht werden konnte.

Hinweis

In einem hohen Prozentsatz werden Antiepileptika außerhalb ihres Indikationsbereichs („off-label“) eingesetzt. Es wird daher dringend empfohlen, eingehend über die jeweiligen Behandlungsrisiken zu informieren, dies schriftlich zu dokumentieren und von den Eltern/Sorgeberechtigten unterschreiben zu lassen.

Weitere Exemplare dieses „Vademecums“ können angefordert werden

- von der DESITIN ARZNEIMITTEL GMBH
Postfach 630164, 22311 Hamburg
- vom Informationszentrum Epilepsie
Herforderstraße 5-7, 33602 Bielefeld

Alle Rechte, insbesondere das Recht auf Vervielfältigung und Verbreitung sowie der Übersetzung, vorbehalten. Kein Teil des Werkes darf in irgendeiner Form ohne schriftliche Genehmigung des Verfassers vervielfältigt oder verbreitet werden.

Acetazolamid	=	AZA
Bromide	=	CBR
Carbamazepin	=	CBZ
Clobazam	=	CLB
Ethosuximid	=	ESM
Felbamat	=	FBM
Gabapentin	=	GBP
Lacosamid	=	LCM
Lamotrigin	=	LTG
Levetiracetam	=	LEV
Mesuximid	=	MSM
Oxcarbazepin	=	OXC
Pheneturide	=	PNT
Phenobarbital	=	PB
Phenytoin	=	PHT
Pregabalin	=	PGB
Primidon	=	PRM
Rufinamid	=	RUF
Stiripentol	=	STP
Sultiam	=	STM
Tiagabin	=	TGB
Topiramat	=	TPM
Valproat	=	VPA
Vigabatrin	=	VGB
Zonisamid	=	ZNS



Diakonie Kork



Epilepsiezentrum Kork

Landstraße 1 · 77694 Kehl-Kork

Telefon 07851 84 - 0

Telefax 07851 84 - 2203

E-Mail: info@epilepsiezentrum.de

www.diakonie-kork.de

Apydan[®]
extent