

Informationsabend

Epilepsie – Aspekte

Antiepileptika – Nebenwirkungen –
Wechselwirkungen – Auswirkungen

**Vortrag mit anschließender
Diskussion**

Referent:

Dr. Jan Lewerenz

Neurologe, Oberarzt an der Uniklinik Ulm

Agenda

- Verschreibung / Aufbewahrung
- Einnahme
- Nebenwirkungen / Wechselwirkungen
- Notfallmedikamente
- Neue Medikamente
- Wie findet man das optimale Medikament

Einnahme, Lagerung etc.

Generika und Co

- Neue Medikamente genießen in Deutschland einen Patentschutz (20 Jahre)
- Danach können auch andere Pharmafirmen diese Substanz unabhängig vom Originalpräparat auf den Markt bringen
- Diese sind häufig beträchtlich billiger:
Keppra 500 mg (UCB), 200 Stck, 376 Euro
Levetiracetam 500 mg (Heumann), 200 Stck., 61 Euro -> 6,2-fach teurer!!

Ist es egal, welche Tablette mein Arzt mir verschreibt?

- Generika sind nicht per se schlechter als Originalpräparate
- Bioäquivalenz eines Generikum ist erfüllt von 80 bis 125% aufgenommenem Wirkstoff im Gruppenvergleich gegenüber dem Originalpräparat (European Agency for the Evaluation of Medicinal Products; EMA).
- D.h. < 50%ige Schwankungen werde toleriert

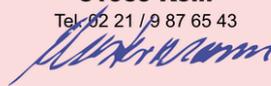
Besonderheiten bei der Epilepsitherapie

- Anfälle sind singuläre Ereignisse
- z.B. ist die Wirkung von Blutdruckmedikamenten durch Kontrolle des Blutdruckes prüfbar
- Eine Änderung auf ein anderes Generikum kann bei einem Anfallsfreien ggfls. einen Anfall auslösen, mit beträchtlichen Konsequenzen
- Aus diesem Grunde ist eine Aufklärung des Patienten vor Präparatewechsel erforderlich
- Ansonsten sind haftungsrechtliche Konsequenzen möglich

Es sollte folglich das „aut idem“ im Rezept durchgestrichen werden

Geh. pa.	Krankenkasse bzw. Kostenträger			BVG	Hilfs- mittel	Impf- stoff	Spr.-St. Bedarf	Begr- Pflicht	Apotheken-Nummer / IK		
	AOK Rheinland-Pfalz			6	7	8	9				
Geb.- pfl.	Name, Vorname des Versicherten			Zuzahlung		Gesamt-Brutto					
noctu	Mustermann Erika			geb. am		12.08.1964					
Sonstige	Heidestraße 17 51147 Köln					10/14					
Unfall	Kassen-Nr.	Versicherten-Nr.	Status								
	106415300	A123456789	1000 1								
Arbeits- unfall	Betriebsstätten-Nr.	Arzt-Nr.	Datum								
	271111100	654321161	10.07.2012								

Rp. (Bitte Leerräume durchstreichen)

aut idem	Antistressin Impfstoff Amp. 10 x 0.5 ml	Vertragsarztstempel 27/1111100 Psychologische Gemeinschaftspraxis Dr. med. Markus Mustermann Dr. rer. nat. Erik Mustermann Dorfheidestraße 1 51069 Köln Tel. 02 21 / 9 87 65 43 
aut idem	Muster Pharma GmbH	
aut idem	***** *****	

Abgabedatum in der Apotheke

Unterschrift des Arztes
Muster 16 (7.2008)

Bei Arbeitsunfall auszufüllen!

Unfalltag	Unfallbetrieb oder Arbeitgeberrnummer

2711111004

Hinweise für den weiter verschreibenden Hausarzt

- Scan von Brief aus Ambulanz

Aufbewahrung von Antikonvulsiva

- Hinweise zur Lagerung stehen auf der Packungsbeilage
- Antikonvulsiva sind in der Regel nicht im Kühlschrank zu lagern, sondern bei 15-25°C
- Trocken (Badezimmer und Küche ungünstig)
- Dunkel (am Besten Originalverpackung)
- Nicht bei Sonne im Auto liegen lassen
- Im Flugzeug im Handgepäck

Und nun ?

Nur die notwendige Menge mit zum Strand nehmen

Lagerung

- Nur korrekt gelagerte Medikamente halten so lang wie angegeben
- Abgelaufene Medikamente nicht mehr einnehmen

Korrekte Einnahme von Tabletten

- In der Regel mit zimmerwarmen Wasser optimal
- Packungsbeilage beachten:
- Vor dem Essen meint >15 min zuvor
- Während des Essens: $-/+ 5$ min
- Nach dem Essen: > 30 min

Keine heißen Flüssigkeiten, kein Kaffee, Saft, Milch

Ohne Flüssigkeit: Tabletten können am Gaumen / in der Speisröhre stecken bleiben -> dies kann zu Verletzung führen.

Warum keinen Sprudel, Kaffee oder Saft?

- Mineralwässer enthalten zuviele Calcium, die kann u.U. Wirkstoffe binden
- Gleiches gilt für Milch und Milchprodukte
- Säfte können ebenfalls Stoffe enthalten, die die Medikamentenaufnahme hemmen
- Heiße Getränke können u.U. zu einer frühzeitigen Auflösung der Tabletten führen
- Kaffee enthält zudem Gerbstoffe, die die Medikamente inaktivieren können

Beispiele

Art der Anwendung

Brivaracetam Filmtabletten müssen als Ganzes zusammen mit Flüssigkeit eingenommen werden. Die Filmtabletten können mit oder ohne Nahrung eingenommen werden (siehe Abschnitt 5.2).

Beispiele

Topamax kann unabhängig von den Mahlzeiten eingenommen werden.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Lamictal Kautabletten bzw. Tabletten zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen können entweder gekaut, im Ganzen mit etwas Wasser geschluckt oder in wenig Wasser (mindestens so viel, dass die ganze Tablette bedeckt ist) aufgelöst und dann getrunken werden.

Beispiele

Art der Anwendung

Brivaracetam Filmtabletten müssen als Ganzes zusammen mit Flüssigkeit eingenommen werden. Die Filmtabletten können mit oder ohne Nahrung eingenommen werden (siehe Abschnitt 5.2).

Was soll ich machen, wenn ich meine Medikamente vergessen habe?

Punkt 1: Prävention! Wie kann ich verhindern,
dass meine Medikamente vergesse?

- A) Verwendung von Tablettenboxen
- B) Erinnerungsalarme auf dem Handy



Tablettendosierer

©Egon Häbich/pixelio.de



Weckfunktion nutzen

© pixabay

Und wenn dann doch?

- In der Regel sollte man die Medikation nachträglich einnehmen, sobald man bemerkt hat, dass man die Einnahme vergessen hat!

Und wenn ich die Tabletten erbreche

- In der Regel sollten die Tabletten erneut eingenommen werden, wenn das Erbrechen < 1 Stunde nach Einnahme auftritt
- Diarrhoe: Aufteilung der Tagesdosis in mehrere kleinere Einzeldosen
- Ggfls. Erhöhung der Gesamtdosis bzw Einnahme einer Anfallsprophylaxe (e.g. Tavor expedit)

Medikamenteneinnahme auf Reisen

- Antikonvulsiva sollten ausschließlich im Handgepäck mitgeführt werden
 - 1) Im Frachtraum ist die Temperatur nicht kontrollierbar
 - 2) Risiko des Verlustes ist minimiert!
 - 3) Sie können auf während der Fahrt auf die Medikamente zugreifen

Attest zum Mitführen von Medikamenten

Deutsche Gesellschaft für Reise- und Touristikmedizin (DRTM)
(German Tourist Health Association)

Ärztliches Attest für Grenzübertritte // Medical certificate for border crossing // Attestation médicale
concernant le passage à la frontière // Certificado medico del viajero para traspaso de frontera //
Certificado medico do/da Viajeiro/Viajeira para traspasso da fronteira

In der Regel ist das Attest schneller
ausgefüllt als herauszufinden ist,
ob man eines braucht!

	Handelsname® Commercial name® Nom du médicament® Nombre comercial® Nome do medicam. ®	Wirkstoff Generic Composants Principio activo Principio activo	Menge Quantity Quantité Cantidad Quantidade
Tabletten/ Tablets/ Comprimés/ Comprimidos			
Suppositorien/Suppositories/ Suppositoires/ Supositorios/Supositorjos			
Kapseln/Capsules/ Gélules/ Cápsulas			
Tropfen/ Drops/ Gouttes /Gotas			
Spray			
Ampullen/Ampoules/ Empolas/ Ampollas			
Spritzen u. Kanülen/ Injection needles and syringes/ Seringues et canules/ Jeringas y vías/ Injecoes e cânulas			
Infusionen/ Infusions/ Perfusions Sueros/ Soros			

Der/Die Reisende ist Diabetiker! • The traveler is a diabetic! • El/la paciente es diabético/diabética!•O/A
viagante é djabetico/djabetical! • Le voyageur est diabétique!

Reisen mit Überschreitung von Zeitzonen

- Hier bild mit Zeitzonen

Machen Sie mit Ihrem Neurologen einen Plan zur Umstellung der Einnahme!

Tab. 8 Zeitverschiebung und Medikamenteneinnahme von Antiepileptika [nach 7]

Reisen nach Westen	
Tagesverlängerung	Medikamenteneinnahme
< 3 Stunden	Unveränderte Dosis, Zeiten angleichen
3–6 Stunden	Bei Ankunft am Zielort ^a : 1/4 der Tagesdosis als Zusatzdosis
> 6 Stunden	Bei Ankunft am Zielort ^a : 1/2 der Tagesdosis als Zusatzdosis
Reisen nach Osten	
Tagesverkürzung	Medikamenteneinnahme
< 3 Stunden	Unveränderte Dosis, Zeiten angleichen
3–6 Stunden	Bei der nächsten Einnahme ^b (nach Ortszeit): Dosis halbieren
> 6 Stunden	Bei der nächsten Einnahme ^b (nach Ortszeit): Dosis vierteln

^a Nur bei 1 oder 2× Gabe, sonst Medikation weiter nehmen und Zeiten angleichen; ^b Gilt unabhängig von der Zahl der Einnahmen

Einnahme einer Anfallsprophylaxe bei Reisen

- Immer wenn unvermeidbare Risikofaktoren für die Senkung der Krampfschwelle auftreten
- Schlafentzug während eines Fluges / früher Reiseantritt
- Schwere Schlafstörungen bei Jet lag

Einnahme einer Anfallsprophylaxe bei Reisen

- Immer für die
- Schlafen
- Schwere

Tab. 3 Notfallmedikation bzw. Anfallsprophylaxe mit Benzodiazepinen (Tag der Abreise=Tag 1)

	Prophylaxe	Notfall ^a (Prolongierter Anfall > 5 min Dauer)
Diazepam (z. B. Valium ^R)	10–15 mg/Tag, Tag – 1 und 1, dann abdosieren über 2 Tage	5 mg rektal, ggfs. 1–2× wiederholen innerhalb von 10 Minuten
Clobazam (Frisium ^R)	10–15 mg/Tag, Tag – 1 und 1, ggfs. abdosieren über 2 Tage	
Lorazepam (Tavor ^R expidet)		1 mg expidet sublingual/oral, ggfs. 1–2× wiederholen innerhalb von 10 Minuten

^a Begleiter instruieren bezüglich Dosierung (nach individueller Erfahrung des Patienten ggfs. höher dosiert als oben angegeben) und potenziellen Nebenwirkungen

ktoren
auftreffen
früher

Nebenwirkungen: Solche, die man merkt

Müdigkeit

Kopfschmerzen

Schwindel

Depressionen

Schlafstörungen

Hauterscheinungen

Reizbarkeit

Haarausfall

Gewichtszunahme

Wortfindungsstörungen

Nebenwirkungen:

Solche, die man nicht oder zu spät merkt

Osteoporose

Blutbildveränderungen

Hyponatriämie

Ungewollte Schwangerschaft

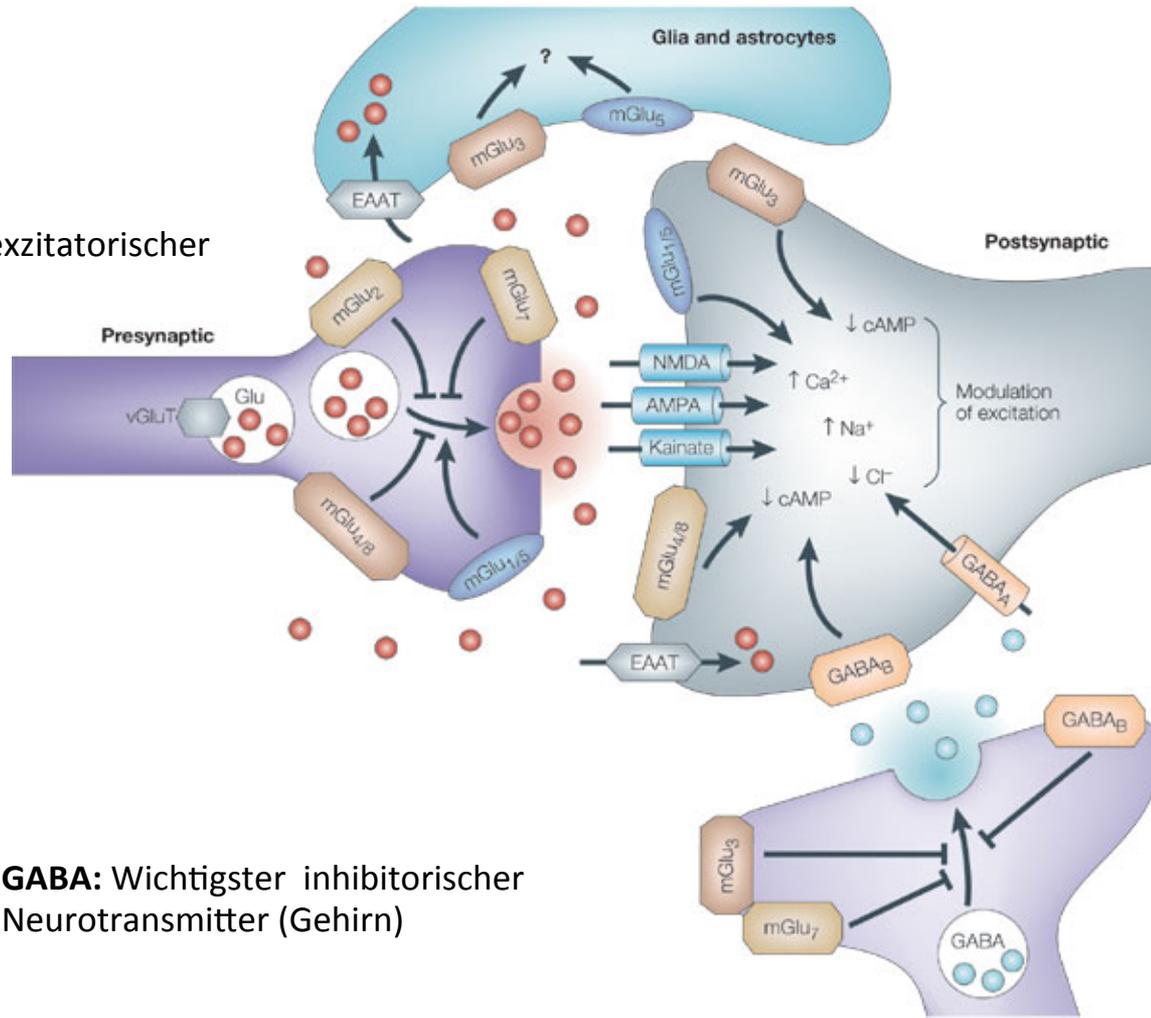
Leberfunktionsstörungen

Manchmal ist es schwierig, eine NW eindeutig zu erkennen

- Konzentrationsstörungen können auch durch die Epilepsie bedingt sein
- Depressionen durch Einschränkung der Lebensqualität durch die Erkrankung
- Manchmal treten Beschwerden auch zufällig auf, die dann aufgrund des zeitl. Zusammenhanges als NW verkannt werden

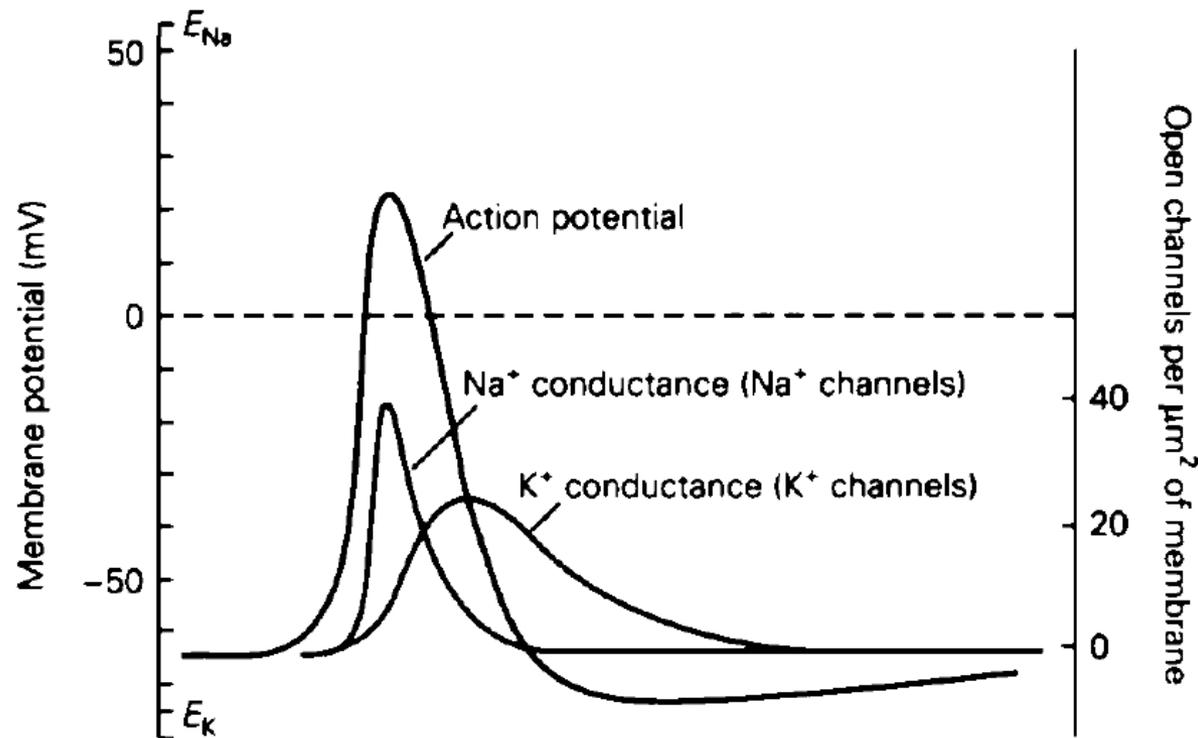
Neuronale Signalübertragung

Glutamat: Wichtigster exzitatorischer Neurotransmitter



GABA: Wichtigster inhibitorischer Neurotransmitter (Gehirn)

Beginn und Ende eines Aktionspotentials werden durch verschieden Ionenströme bedingt



(Hodgkin, Huxley and Katz 1952, Hodgkin and Huxley 1952a-d)

Gruppen von Antikonvulsiva

Generelle Prinzipien:

- 1) Verhinderung hochfrequenter Aktionspotentiale:
Natriumkanalblocker (*Prototyp: Phenytoin*)
- 2) Verstärkung der neuronalen Hemmung: Hochregulation der durch GABA vermittelten Hemmung (*Prototyp: Benzodiazepine*)
- 3) Hemmung von Calcium-Kanälen (*Prototyp: Gabapentin*)
- 4) Hemmung der neuronalen Aktivität durch Veränderung des Säure/Basen-Haushaltes (*Carbonanhydrase-Inhibitoren, Prototyp: Acetazolamid*)
- 5) Hemmung der Transmitterfreisetzung (*SV2-Protein-Interaktion, Prototyp: Levetiracetam*)
- 6) Inhibition der glutamatergen Transmission (*Prototyp: Perampanel*)

Oft treffen für einen Wirkstoff mehrere Prinzipien zu !!!

Häufig eingesetzte Antikonvulsiva

Name	1.Zieldosis (mg/Tag)	Maximaldosis (mg/Tag)	Titrationsgeschwindigkeit	Interaktionen	Zulassung		
					Mono-therapie?	Anfallstyp	
Carbamazepin	600	1600	mittel	+	+	FE	
Oxcarbazepin	900	2400	mittel	(+)	+	FE	
Lamotrigin	100	Natriumkanal-Blocker		(-)	+	FE/IGE*	
Phenytoin	200	400	schnell – mittel	+	+	FE	
Lacosamid	200	400	schnell – mittel	(-)	-	FE	
Phenobarbital	100	300	langsam	+	+	FE/IGE	
Valproat	750	2000	GABAerg		+	+	FE/IGE
Clobazam	15	30	langsam	-	-	FE/IGE	
Clonazepam	2	6	langsam	-	-	FE/IGE	
Gabapentin	600	Ca⁺⁺- Kanalblocker		-	+	FE	
Pregabalin	300	600	langsam	-	-	FE	
Levetiracetam	1000	3000	schnell	SV2A-Interaktion		FE/IGE	
Topiramamat	600	900	langsam	Carbonanhydrase-Inhibitoren (u.a.)		FE/IGE	
Zonisamid	200	600	langsam	-	-	FE	

FE: fokale Epilepsien, IGE: idiopathische generalisierte Epilepsien

Häufig eingesetzte Antikonvulsiva

Name	1.Zieldosis (mg/Tag)	Maximaldosis (mg/Tag)	Titrationsgeschwindigkeit	Interaktionen	Zulassung	
					Mono-therapie?	Anfallstyp
Carbamazepin	600	1600	mittel	+	+	FE
Oxcarbazepin	900	2400	mittel	(+)	+	FE
Lamotrigin	100	600	langsam	(-)	+	FE/IGE*
Phenytoin	200	400	schnell – mittel	+	+	FE
Lacosamid	200	400	schnell – mittel	(-)	-	FE
Phenobarbital	100	300	langsam	+	+	FE/IGE
Valproat	750	2000	mittel	+	+	FE/IGE
Clobazam	15	200	mittel	-	-	FE/IGE
Clonazepam	2	20	mittel	-	-	FE/IGE
Gabapentin	600	1600	schnell	-	+	FE
Pregabalin	300	600	schnell	-	-	FE
Levetiracetam	1000	4000	schnell	-	+ (IGE -)	FE/IGE
Topiramamat	100	400	mittel - langsam	(-)	+	FE/IGE
Zonisamid	200	500	langsam	-	+	FE

Gewichtszunahme

FE: fokale Epilepsien, IGE: idiopathische generalisierte Epilepsien

Häufig eingesetzte Antikonvulsiva

Name	1.Zieldosis (mg/Tag)	Maximaldosis (mg/Tag)	Titrationsgeschwindigkeit	Interaktionen	Zulassung	
					Mono-therapie?	Anfallstyp
Carbamazepin	600	1600	mittel	+	+	FE
Oxcarbazepin	900	2400	mittel	(+)	+	FE
Lamotrigin	100	600	langsam	(-)	+	FE/IGE*
Phenytoin	200	400	schnell – mittel	+	+	FE
Lacosamid	200	400	schnell – mittel	(-)	-	FE
Phenobarbital	100	300	langsam	+	+	FE/IGE
Valproat	750	2000	mittel	+	+	FE/IGE
Clobazam	15	30	langsam	-	-	FE/IGE
Clonazepam	2	6	langsam	-	-	FE/IGE
Gabapentin	600	Gewichtsabnahme		-	+	FE
Pregabalin	300			600	schnell	-
Levetiracetam	1000	4000	schnell	-	+ (IGE -)	FE/IGE
Topiramamat	100	400	mittel - langsam	(-)	+	FE/IGE
Zonisamid	200	500	langsam	-	+	FE

FE: fokale Epilepsien, IGE: idiopathische generalisierte Epilepsien

Häufig eingesetzte Antikonvulsiva

Name	1.Zieldosis (mg/Tag)	Maximaldosis (mg/Tag)	Titrationsgeschwindigkeit	Interaktionen	Zulassung	
					Mono-therapie?	Anfallstyp
Carbamazepin	600	1600	mittel	+	+	FE
Oxcarbazepin	900	2400	mittel	(+)	+	FE
Lamotrigin	100	600	langsam	(-)	+	FE/IGE*
Phenytoin					+	FE
Lacosamin					-	FE
Phenobarbital					+	FE/IGE
Valproat					+	FE/IGE
Clobazam					-	FE/IGE
Clonazepam					-	FE/IGE
Gabapentin					+	FE
Pregabalin					-	FE
Levetiracetam					(IGE -)	FE/IGE
Topiramamat					+	FE/IGE
Zonisamid	200	500	langsam	-	+	FE

- Langsame Eindosierung (25 mg/2 Wochen)
- Sonst Gefahr von Hautausschlägen
- Gute Verträglichkeit, auch im Alter
- Stimmungsstabilisierende Wirkung
- Gute Wirksamkeit bei fokale und generalisierten Epilepsie (bis auf myoklonische Anfälle)
- Wahrscheinlich kaum teratogen

Interaktionen

- Halbierung der HWZ durch CBZ, PHT, PHB
- Verdopplung der HWZ durch VPA
- Verstärker Abbau durch Hormone (Pille, Schwangerschaft)

FE: fokale Epilepsien, IGE: idiopathische generalisierte Epilepsien

Häufig eingesetzte Antikonvulsiva

Name	1.Zieldosis (mg/Tag)	Maximaldosis (mg/Tag)	Titrationsge- schwindigkeit	Inter- aktionen	Zulassung	
					Mono- therapie?	Anfallstyp
Carbamazepin	600	1600	mittel	+	+	FE
Oxcarbazepin	900	2400	mittel	(+)	+	FE
Lamotrigin	100	600	langsam	(-)	+	FE/IGE*
Phenytoin	200	400	schnell – mittel	+	+	FE
Lacosamid	<ul style="list-style-type: none"> • Rasche Eindosierung möglich • Gute Verträglichkeit, kaum Nebenwirkungen • NW: Müdigkeit, selten: Aggressivität • Kaum Interaktionen mit anderen Medikamenten • Wahrscheinlich breite und hohe Wirksamkeit bei fokalen und generalisierten Epilepsien • IGEs: „noch“ nicht zur Monotherapie zugelassen 				-	FE
Phenobarbita					+	FE/IGE
Valproat					+	FE/IGE
Clobazam					-	FE/IGE
Clonazepam					-	FE/IGE
Gabapentin					+	FE
Pregabalin					600	schnell
Levetiracetam	1000	4000	schnell	-	+ (IGE -)	FE/IGE
Topiramamat	100	400	mittel - langsam	(-)	+	FE/IGE
Zonisamid	200	500	langsam	-	+	FE

FE: fokale Epilepsien, IGE: idiopathische generalisierte Epilepsien

Häufig eingesetzte Antikonvulsiva

Name	1.Zieldosis (mg/Tag)	Maximaldosis (mg/Tag)	Titrationsgeschwindigkeit	Interaktionen	Zulassung	
					Mono-therapie?	Anfallstyp
Carbamazepin	600	1600	mittel	+	+	FE
Oxcarbazepin	900	2400	mittel	(+)	+	FE
Lamotrigin	400	600	langsam	(-)	+	FE/IGE*
Phenytoin					+	FE
Lacosamid					-	FE
Phenobarbital					+	FE/IGE
Valproat					+	FE/IGE
Clobazam					-	FE/IGE
Clonazepam					-	FE/IGE
Gabapentin					+	FE
Pregabalin					-	FE
Levetiracetam	1000	4000	schnell	-	+ (IGE -)	FE/IGE
Topiramat	100	400	mittel - langsam	(-)	+	FE/IGE
Zonisamid	200	500	langsam	-	+	FE

- Rasche Eindosierung möglich
- Besser verträglich als CBZ, weniger Enzyminduktion
- Gleich Wirksamkeit i. Vgl. zu CBZ
- Hauptnebenwirkung: Schwindel, Hyponatriämie (i. Alter häufiger)
- Nur bei fokalen Epilepsie wirksam
- Alternative: Eslicarbazepin (aktiver Metabolit von Oxcarbazepin, weniger Hyponatriämie, weniger Schwindel)

FE: fokale Epilepsien, IGE: idiopathische generalisierte Epilepsien

Häufig eingesetzte Antikonvulsiva

Name	1.Zieldosis (mg/Tag)	Maximaldosis	Titrationssge-	Inter-	Zulassung	
Carbamazepin	60					
Oxcarbazepin	90					
Lamotrigin	10					
Phenytoin						
Lacosamid						
Phenobarbital	10					
Valproat	750	2000	mittel	+	+	FE/IGE
Clobazam	15	30	langsam	-	-	FE/IGE
Clonazepam	2	6	langsam	-	-	FE/IGE
Gabapentin	600	1600	schnell	-	+	FE
Pregabalin	300	600	schnell	-	-	FE
Levetiracetam	1000	4000	schnell	-	+ (IGE -)	FE/IGE
Topiramamat	100	400	mittel - langsam	(-)	+	FE/IGE
Zonisamid	200	500	langsam	-	+	FE

- Im Notfall (Status) rasche intravenöse Eindosierung möglich
- Bolus 1200 mg/5-10 min, bis zu 5-10g/Tag)
- Enzyminhibitor: Interaktionen bedenken (z.B. LTG)
- Hocheffektiv bei primären GTKAs, myoklonischen Anfällen und Absencen, gute Wirksamkeit bei fokalen Epilepsien
- NW: Gewichtszunahme, polyzystisches Ovar-Syndrom, hämatologische Veränderungen, hepatische Veränderungen, Tremor, Haarausfall
- Teratogen: Spina bifida, Lippen-Kiefer-Gaumenspalten

FE: fokale Epilepsien, IGE: idiopathische generalisierte Epilepsien

Häufig eingesetzte Antikonvulsiva

Name	1.Zieldosis (mg/Tag)	Maximaldosis (mg/Tag)	Titrationsgeschwindigkeit	Interaktionen	Zulassung	
					Mono-therapie?	Anfallstyp
Carbamazepin	600	1600	mittel	+	+	FE
Oxcarbazepin	900	2400	mittel	(+)	+	FE
Lamotrigin	100	600	langsam	(-)	+	FE/IGE*
Phenytoin	200	400	schnell – mittel	+	+	FE
Lacosamid					-	FE
Phenobarbital					+	FE/IGE
Valproat					+	FE/IGE
Clobazam					-	FE/IGE
Clonazepam					-	FE/IGE
Gabapentin					+	FE
Pregabalin					-	FE
Levetiracetam	1000	1000	schnell	-	+	(IGE -) FE/IGE
Topiramamat	100	400	mittel - langsam	(-)	+	FE/IGE
Zonisamid	200	500	langsam	-	+	FE

- Eindosierung relativ langsam (25 mg/Woche)
- Wenig Interaktionen mit anderen Medikamenten (kann Phenytoinspiegel erhöhen)
- Hohe und breite Wirksamkeit bei fokalen und generalisierten Epilepsien
- NW: Kognition (Sprachstörungen u.a.), Gewichtsabnahme, Azidose, Nierensteine, verminderte Schweißsekretion (Hitzschlag), Parästhesien

FE: fokale Epilepsien, IGE: idiopathische generalisierte Epilepsien

Häufig eingesetzte Antikonvulsiva

Name	1.Zieldosis (mg/Tag)	Maximaldosis (mg/Tag)	Titrationsgeschwindigkeit	Interaktionen	Zulassung	
					Mono-therapie?	Anfallstyp
Carbamazepin	600	1600	mittel	+	+	FE
Oxcarbazepin	900	2400	mittel	(+)	+	FE
Lamotrigin	100	600	langsam	(-)	+	FE/IGE*
Phenytoin	200	400	schnell – mittel	+	+	FE
Lacosamid	200	400	schnell – mittel	(-)	-	FE
Phenobarbital						FE/IGE
Valproat						FE/IGE
Clobazam						FE/IGE
Clonazepam						FE/IGE
Gabapentin						FE
Pregabalin						FE
Levetiracetam						FE/IGE
Topiramamat						FE/IGE
Zonisamid	200	500	langsam	-	+	FE

- Rasche Eindosierung i.v. möglich
 - Sehr hohe Aktivität bei fokalen Epilepsie und sekundären GTKAs
- Viele Nebenwirkungen:**
- Idiosynkratische Reaktionen: Steven-Johnson-Syndrom/ Lyell-Syndrom (z.T. tödlich)
 - Müdigkeit, Ataxie/Kleinhirnatrophie, Hirsutismus, Osteoporose, Gingivahyperplasie, hämatologische Nebenwirkungen
 - Enzyminduktor!

FE: fokale Epilepsien, IGE: idiopathische generalisierte Epilepsien

Wirkung vs. Nebenwirkung

- **Deutlich gesundheitsgefährdende Nebenwirkung dürfen trotz Wirksamkeit nicht Wirksamkeit nicht in Kauf genommen werden**
- **Unangenehme NW:
Ziel ist eine maximale Lebensqualität!**

Keine erzwungene Anfallsfreiheit unter Inkaufnahme die Lebensqualität einschränkende NW

Cave: Manchmal merkt man seine Anfälle nicht! (nächtliche Anfälle, Amnesie für die Anfälle)

Viele nächtliche Anfälle können im Verlauf zu Störungen der Hirnfunktion führen!

Können NW auch nach langer Zeit auftreten?

Natürlich! Aber eher selten

1) NW, die lange brauchen, um sich bemerkbar zu machen (z.B. Osteoporose)

2) Zunehmendes Lebensalter

- Medikamente werden anders verstoffwechselt
- Hormonelle Umstellungen bei Frauen
- Andere Erkrankungen (Nierenfunktionsstörungen)
- Neue Medikamente, die den Abbau hemmen

Interaktionen mit anderen Medikamenten

Interaktionen: Hormone/die Pille

- Weibliche Hormone können den Abbau von Antikonvulsiva induzieren: z.B. Lamotrigin
- Antikonvulsiva können eine Abbau weiblicher Geschlechtshormone beschleunigen

Alte Antikonvulsiva

- 1) Phenytoin
- 2) Carbamazepin
- 3) Phenobarbital
- 4) Primidon

Neue Antikonvulsiva

- 1) Oxcarbazepin
- 2) Topiramaten (> 200mg)
- 3) Lamotrigin
- 4) Primidon

Kein Einfluss

- 1) Levetiracetam
- 2) Zonisamid
- 3) Valproat
- 4) Lacosamid
- 5) Ethosuximid

Fertilität bei Einnahme von Antikonvulsiva

- Alte (enzyminduzierende) Antikonvulsiva (Phenytoin, Carbamazepin, Phenobarbital) können zu einem Polyzystischen Ovar-Syndrom führen.

Folge: Zyklusstörungen

Auch durch VPA

Häufigkeit von Zyklusstörungen bei Frauen mit Epilepsie

- Störungen bei ca 50%
- Amenorrhoe bei ca. 15-20%

Ursachen insgesamt unklar

Wichtig Medikamenteninteraktionen

- VPA erhöht LTG und PB
- Die Pille halbiert LTG
- CBZ, PHT, PB erniedrigen LTG, TPM und ZNS
- Johanniskrautpräparate haben ähnliche Wirkung

Addendum 2

Interaktionen von Antiepileptika untereinander

(Modifiziert nach Krämer)

Zugabe von	Effekt auf fortbestehende Therapie										Effekt auf fortbestehende Therapie															
	BRV	CBZ	CLB	ESL	ESM	FBM	GBP	LCM	LTG	LEV	MSM	OXC	PER	PB	PHT	PGB	PRM	RUF	STP	STM	TGB	TPM	VPA	VGB	ZNS	
Brivaracetam (BRV)	x	E+	o						o	o				O/(+)	o							o	o			
Carbamazepin (CBZ)	(-)	x	-	-	-	--	(+)/O	-	--	-				(+/-)	+/-	-	(PB+)	-	-	-	--	--	O/(-)	--		
Clobazam (CLB)		+/-(-E+)	x					o	o	o	o			o	o	(+)/O	+	o	(+)/O			o		+		o
Eslicarbazepin (ESL)		O/(-)	O/(-)	x	-			o	o	-	o			o	+	o	(+)/O	-		-	-	-	o	-	O/-	O/-
Ethosuximid (ESM)					x					o				o		o								--		
Felbamatin (FBM)		--(E+)				x				o				o	++	++							++	o		
Gabapentin (GBP)		o	o	o	o		x		o	o				o	o	(+)/O	O/(-)				o	o	o	o	o	+
Lacosamid (LCM)		o	o	O/(-)	o		o	x		o				o	O/(-)	o								(+)/O	O/-	+/O
Lamotrigin (LTG)	o	O/(-)	o	(-)	o	o	o	o	x					+/-	o	o	o	o	o	o	o					
Levetiracetam (LEV)	o	o	o	o	o			o	o	o	x			o	o	o	o	o	o	o	o	o	o	o	o	o
Mesuximid (MSM)		+	+											x	+	++	++				+	--	--			
Oxcarbazepin (OXC)	o	O/(-)	-	o	-		o	o	--	-				x	+	+	-	o	-	-	-	o	-	O/-	O/-	
Perampanel (PER)		o	+	-	--					o				+	x		O/(-)				--	--	--	--	--	
Phenobarbital (PB)	(-)	--(E+)	--	-	--		O/(-)	-	--	-				+	-	-	x	+/-	o	-(PB+)	-	--	--	--	o	--
Phenytoin (PHT)	(-)	--	--	-	--		O/(-)	-	--	-				+	-	-	+	x		-(PB+)	--	--	--	o	--	
Pregabalin (PGB)		o	o	o			O/(-)	O/-	O/(+)					o	o	o	o	x			o	--	o	o	o	o
Primidon (PRM)		--(E+)	-	--	-	--	O/(-)	-	--	-				-	--	(+)/O	+/-		x				--	--	o	--
Rufinamid (RUF)										o						o	+			x			o	o		
Stiripentol (STP)		+	++	+	+					+				+	+	++	++		++	+	x			+		
Tiagabin (TGB)		o												+	+	++	++		+	-				x		
Sultiam (STM)		+	+											-	-	o	+	o	o		--			x		
Topiramaten (TPM)	o	O/(+)					(+)/-	o						o	o	+	o	o		--			x			
Valproat (VPA)	o	(+/-(-E+)	o	O/(-)	(+)/O	(+)/O	O/(-)	o	++	+				O/(-)	(+)	++	+/-(-FA+)	o	+/-(-PB+)	+	+	o	-	x	+	
Vigabatrin (VGB)		(+)/O												--	--		O/(-)								x	
Zonisamid (ZNS)		O/-(-E+)	o				o	o	o					o	o	o	O/(-)	o	o		--		o		x	

E = Epoxid
 FA = freier Anteil
 O = keine Beeinflussung der Serumkonzentration
 (-) bzw. (+) = leichte Senkung/Erhöhung der Serumkonzentration
 - bzw. + = mittelmäßige Senkung/Erhöhung der Serumkonzentration
 -- bzw. ++ = starke Senkung/Erhöhung der Serumkonzentration

O/(-) bzw. O/(+) = sowohl keine Beeinflussung als auch leichte Senkung bzw. leichte Erhöhung der Serumkonzentration möglich
 O/- bzw. O/+ = sowohl keine Beeinflussung als auch Senkung bzw. Erhöhung der Serumkonzentration möglich
 -/+ = sowohl Senkung als auch Erhöhung der Serumkonzentration möglich
 Leeres Feld = keine Informationen vorhanden

Welche Dosis ist optimal

- Ziel: Beste Wirkung bei minimalster Nebenwirkungen
- In der Regel Zulassung bis zu einer bestimmten Dosis, danach Off label
- Wenn verträglich, kann auch höher dosiert werden
- Außer: Risiko langfristiger NW steigt dadurch (z.B. Kleinhirnschädigung durch PHT)

Therapieüberwachung

- Spiegelbestimmungen: Nicht bei allen Antikonvulsive sinnvoll
- Keine Indikation z.B. bei: LEV, GBP, Perampanel, Pregabalin, Topiramamat, Benzodiazepinen (außer die Frage ist, ob es eingenommen wird!)
- Therapiesteuerung bei PHT (!), PB, VPA
- Möglich bei LTG

Therapieüberwachung

- Spiegelbestimmungen: Nicht bei allen Antikonvulsive sinnvoll
- Keine Indikation z.B. bei: LEV, GBP, Perampanel, Pregabalin, Topiramamat, Benzodiazepinen (außer die Frage ist, ob es eingenommen wird!)
- Therapiesteuerung bei PHT (!), PB, VPA
- Möglich bei LTG

Therapieüberwachung

- Blutbild und so weiter
 - 1) Keine festen Regeln, Abhängig vom Wirkstoff und seinen NW
 - 2) Häufiger in der Aufdosierungsphase, in der Regel danach z.B. alle 3 Monate, später seltener
 - 3) Bei Enzyminduktoren: Vitamin D

Sinn und Zweck einer Notfallmedikation

Indikation:

- 1) Wenn ein Anfall länger als 5 Minuten andauert (bei größeren Anfällen)
- 2) Wenn aus Erfahrung die Anfälle in Serien auftreten (< 1h

Welche Medikamente sind Notfallmedikamente

- Benzodiazepine, Applikation mit schnellem Wirkungseintritt
 - 1) Lorazepam (Tavor expedit[®]), 1 mg, halbmaximaler Plasmaspiegel in 10-40 min, Eliminationshalbwertszeit 13-16 Std.
 - 2) Diazepam Rektiolen, 5mg, halbmax. Plasmaspiegel 10-20 min, Elimination T_{1/2} 1 Std.
 - 3) Midazolam buccal (Buccolam[®]), 2,5 -10 mg, T_{1/2} max und Eliminations T_{1/2} 30 min

Wer darf ein Notfallmedikament verabreichen?

- Eltern, Pflegepersonal, Lehrer, Betreuer, wenn Sie entsprechend geschult sind
- Eindeutige Indikationsstellung für spezifische Situationen durch den behandelnde Arzt
- Wenn möglich, vorsorgliche Einverständniserklärung durch Betroffenen bzw dessen Betreuer/Eltern
- Nach Gabe von Notfallmedikamenten sollte ein Notarzt gerufen werden (außer: große Erfahrung)

Wann sollte nach einem 1. epileptischen Anfall behandelt werden?

Prinzip:

Wird eine dauerhaft bestehende Ursache für eine erhöhte Anfallswahrscheinlichkeit gefunden, kann die Diagnose Epilepsie gestellt werden:

- 1) Strukturelle Hirnläsion (z.B. Hippokampussklerose bei Temporallappen-Anfall, postischämische Läsion kortikal)
- 2) Epileptische Erregbarkeitssteigerung im EEG (fokale Spikes, generalisierte Spike-Wave-Komplexe)

Keine Therapie:

- 1) Bei unauffälligem EEG/MRT
- 2) Provoziertem Anfall: Schlafentzug, Hypoglykämie, Alkoholentzug

Neue Medikamente

Wodurch erfahre ich es, dass es neue gibt?

- 1) Der behandelnde Neurologe sollte es wissen
- 2) Z.B. EpiKurier

SUCHEN

epiKurier

AKTUELLE AUSGABE

SONDERAUSGABEN

ARCHIV

HOME

NEWS

SERVICES ▾

TERMINE

Perampanel (Fycompa®)

- Ganz anderer Wirkmechanismus als vorherige Antikonvulsiva (Blockade von Glutamat-Rezeptoren)
- Aktiv in verschiedensten Formen von Epilepsien
- Zulassung Juli 2012 für fokale und sekundär generalisierte Anfälle (ab 12 Jahre)

Und was dann?

Das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) am 13.12.2012:

- Eisai hat keinen zusätzlicher Nutzen im Vergleich im anderen auf dem Markt befindlichen Antikonvulsiva (Lamotrigin/ Topiramamat) belegt

Jahrestherapiekosten Stand 15.02.2013:

Perampanel	3257,18 – 3262,62 Euro
Lamotrigin	107,44-420,12 Euro
Topiramamat	517,57-913,81 Euro

Folge:

- In Deutschland nicht zu dem angestrebten Preis verkaufen
- Eisai nimmt Fycompa im Januar 2014 in Deutschland vom Markt

Und was dann?

Das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

- B...
 - a...
 - T...
- Jah

Durchschnittliche Kosten für neues Arzneimittel



Quelle: Tufts Center for the Study of Drug Development

Folge

- In Deutschland nicht zu dem angestrebten Preis verkauft
- Eisai nimmt Fycompa im Januar 2014 in Deutschland vom Markt

Aktuell:

ÄNDERUNG FÜR FYCOMPA® AB 1. APRIL 2016

Wie die Firma Eisai in einer Pressemitteilung vom 05.11.2015 mitteilte, wird das Individualimport-Programm (Named Patient Programm) zum 01.04.2016 eingestellt. Dieses Programm hatte Eisai als Übergangslösung im Januar 2014 eingeführt, nachdem der kommerzielle Vertrieb in Deutschland eingestellt wurde, als der G-BA im Jahr 2013 den Zusatznutzen des Arzneimittels aus methodischen Gründen nicht anerkannte und damit den nachgewiesenen klinischen Patientennutzen nicht angemessen bewertete (siehe [epiKurier 4/2013](#), Medikamenten-News).

Dies war auch einer der Hintergründe unserer im Mai 2015 gestarteten Epilepsie-Petition, die sich immer noch im zuständigen Ausschuss zur Prüfung befindet (siehe www.epilepsie-petition.de).

Seit der Einführung im September 2012 wurden geschätzt mehr als 5.000 Betroffene in Deutschland mit dem Wirkstoff Perampanel (Fycompa®) behandelt.



Kann ich trotzdem mit Fycompa behandelt werden?

- Fycompa kann aktuell nur noch über eine Einzelimport aus dem Ausland bezogen werden
- Bevor die Apotheke diese Bestellung durchführt, verlangt die in der Regel, dass eine Kostenübernahmeerklärung der Krankenkasse vorliegt
- Der medizinische Dienst der Krankenkassen begutachtet im Einzelfall, ob keine andere Behandlungsmöglichkeit mehr vorliegt. In diesem Fall werden die Kosten für in der Regel übernommen.

Brivaracetam (Briviact®)

- Entwickelt von der belgischen Firma UCB
- Ähnlich dem Levetiracetam, fast gleicher Wirkungsmechanismus
- Europäische Zulassung als Zusatzbehandlung bei fokalen epileptischen Anfällen ohne/mit Generalisierung 19.01.2016

Vorteil zum Levetiracetam:

Weniger psychische Nebenwirkungen, insbesondere Reizbarkeit, Aggressivität

04.08.2016

Brivaracetam bei Epilepsie: Zusatznutzen nach wie vor nicht belegt

Neuer indirekter Vergleich methodisch besser/ Weiterhin kein Nachweis eines Zusatznutzens gegenüber Lacosamid

Brivaracetam (Handelsname Briviact) ist seit Januar 2016 als Zusatztherapie für Jugendliche ab 16 Jahren und Erwachsene mit epileptischen Krampfanfällen zugelassen. Bereits im Mai hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) den Wirkstoff in einer  frühen Nutzenbewertung untersucht. Die vom Hersteller vorgelegten indirekten Vergleiche waren aus mehreren Gründen nicht geeignet, um einen Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie zu bewerten. Unter anderem hatte der Hersteller nicht alle relevanten  Endpunkte ausgewertet. Im Stellungnahmeverfahren hat er nun einen weiteren indirekten Vergleich vorgelegt.

In dem Addendum, das der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) daraufhin beim IQWiG in Auftrag gegeben hat, stellt das Institut nun fest, dass dieser neue indirekte Vergleich methodisch besser ist. Unter anderem hat der Hersteller jetzt die fehlenden  Endpunkte ausgewertet. Aus diesem nachgereichten indirekten Vergleich ergibt sich aber weiterhin kein Zusatznutzen von Brivaracetam gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Aktuelle Situation

- G-BA ist der IQWiG-Empfehlung gefolgt: Kein Zusatznutzen für Brivaracetam (Handelsname Briviact®) zuerkannt.
- Die Herstellerfirma hat jetzt sechs Monate Zeit, mit dem GKV-Spitzenverband einen Erstattungsbetrag für das Medikament auszuhandeln.
- Nach der zur Zeit geltenden gesetzlichen Vorgabe, wird dieser Erstattungsbetrag auf dem Niveau der preisgünstigsten Vergleichstherapie liegen
- Aktuell wir empfohlen, sich in nächster Zeit für einige Monate mit dem Medikament zu versorgen, sollte man darauf eingestellt sein

Grundzüge der Epilepsiebehandlung: Was, wie und wie lange?

- Nur in einigen Fällen kann man vor Beginn der Behandlung wissen, ob ein Medikament wirkt oder nicht:

Häufig eingesetzte Antikonvulsiva

Name	1.Zieldosis (mg/Tag)	Maximaldosis (mg/Tag)	Titrationsge- schwindigkeit	Inter- aktionen	Zulassung		
					Mono- therapie?	Anfallstyp	
Carbamazepin	600	1600	mittel	+	+	FE	
Oxcarbazepin	900	2400	mittel	(+)	+	FE	
Lamotrigin	100	600	langsam	(-)	+	FE/IGE*	
Phenytoin	200	400	schnell – mittel	+	+	FE	
Lacosamid	200	400	schnell – mittel	(-)	-	FE	
Phenobarbital	100	300	langsam	+	+	FE/IGE	
Valproat	Anfallprovokation bei idiopathischen generalisierten Epilepsie möglich!						FE/IGE
Clobazam							FE/IGE
Clonazepam						2	6
Gabapentin	600	1600	schnell	-	+	FE	
Pregabalin	300	600	schnell	-	-	FE	
Levetiracetam	1000	4000	schnell	-	+ (IGE -)	FE/IGE	
Topiramat	100	400	mittel - langsam	(-)	+	FE/IGE	
Zonisamid	200	500	langsam	-	+	FE	

FE: fokale Epilepsien, IGE: idiopathische generalisierte Epilepsien

In der Regel ist eine Wirksamkeit nicht vorrausssehbar

- Reihenfolge nach Verträglichkeit, Indikation, NW und Dringlichkeit
- Trial an Error, 1.Zieldosis für einen ausreichenden Zeitraum (je nach Anfallshäufigkeit)
- Ausdosierung bis zu Nebenwirkungsgrenze oder zugel. Maximaldosis
- Wenn nicht 100% wirksam bei 1.-3. Einstellung Umstellung auf andere Monotherapie

Wenn mehrere Monotherapien nicht wirken

- Versuch mit Kombinationstherapien
- Z.B. Präparate, die in der Monotherapie teilweise wirksam waren
- Eher unterschiedliche Wirkungsweisen kombinieren
- Interaktionen beachten!
- Ab 3 (max 4) Medikamente wird es unübersichtlich

Muss regelmäßig ein EEG gemacht werden?

Anfallsfrei unter Therapie, was nun?

- Hängt von der Epilepsieform ab
- 2-5 Jahre Anfallsfreiheit: Abdosierung kann versucht werden
- Rückfallrate bei Erwachsenen 35-40%

NW /regelmäßige Medikamenteneinnahme vs.
Nachteile durch erneuten Anfall (Führerschein
etc.)

Herzlichen Dank!