

DER ARZNEIMITTELBRIEF

Die neuen Antiepileptika – eine vorläufige Standortbestimmung

Zusammenfassung: Die neuen Antiepileptika wurden zunächst als Zusatzmedikation bei schwer behandelbaren Epilepsien erprobt; inzwischen liegen mit einigen Substanzen aber auch ausreichende Erfahrungen in der Monotherapie vor, so daß Lamotrigin, Gabapentin und Oxcarbazepin auch für die Monotherapie zugelassen sind. Im Vergleich zu den Standard-Antiepileptika sind Lamotrigin und Gabapentin – ohne sichere Überlegenheit in der Wirksamkeit – besser verträglich. Wegen fehlender pharmakokinetischer Interaktionen ist Gabapentin besonders für multimorbide Patienten mit Polypharmakotherapie zu erwägen.

Zur Zeit werden die Indikationen der neuen Antiepileptika auf andere Erkrankungen ausgedehnt, insbesondere Schmerzsyndrome und affektive Psychosen. Definitive Empfehlungen können für diese Indikationen allerdings noch nicht gegeben werden. Die Effektivität von Gabapentin bei Trigeminalneuralgie, Zosterneuralgie und diabetischer Polyneuropathie ist aber nachgewiesen, wenn auch bisher ohne sichere Überlegenheit im Vergleich mit Standardtherapeutika. Der erweiterte Einsatz der neuen Antiepileptika dürfte wohl weniger von ihrer Wirksamkeit auf die Zielsymptome abhängen als vielmehr von ihren Nebenwirkungen, pharmakologischen Interaktionen sowie der Preisentwicklung.

Einleitung: In den letzten Jahren wurde eine Reihe von neuen Antiepileptika eingeführt; dies sind in der Reihenfolge ihrer Zulassung in Deutschland: Vigabatrin (Sabril), Lamotrigin (Lamictal), Felbamate (Taloxa), Gabapentin (Neurontin), Tiagabin (Gabitril), Topiramate (Topamax), Oxcarbazepin (Trileptal), Levetiracetam (Keppra). Weitere Substanzen stehen vor der Zulassung: Zonisamid, Remacemid, Losigamon. Wir befinden uns somit jetzt wieder in einer ähnlichen Situation wie Anfang der 70er Jahre, als Carbamazepin und Valproinsäure auf den Markt kamen und ihr Stellenwert im Vergleich zu den älteren Substanzen (insbesondere Diphenylhydantoin, Suxinotin, Benzodiazepine und Barbiturate) gefunden werden mußte. Auch damals hat es viele Jahre gedauert, bis sich ein weitgehender Konsens im Hinblick auf die Vor- und Nachteile der verschiedenen Antiepileptika eingestellt hat. Dasselbe gilt auch für die Erweiterung der Indikation auf andere Erkrankungen.

Die Entscheidung zum Einsatz eines neuen Antiepileptikums hängt im wesentlichen von folgenden Parametern ab:

1. Wirksamkeit in Abhängigkeit von der Art des epileptischen Syndroms
2. Pharmakokinetische Besonderheiten, ob z.B. zwei Gaben/d ausreichen und ob komplizierte Interaktionen mit Begleitmedikamenten bestehen
3. Unerwünschte Arzneimittelwirkungen (UAW), insbesondere seltene oder lebensgefährliche
4. Preis

5. Parenterale Applizierbarkeit in Notfallsituationen (eine parenterale Applikationsform gibt es bisher bei keinem der neuen Medikamente)

Für den klinisch tätigen Arzt ist es besonders schwierig, die Ergebnisse klinischer Studien zu den neuen Antiepileptika in seine Entscheidungen einzubeziehen, weil sie zunächst nur als „Add-on-Therapie“ bei weitgehend therapierefraktären Epilepsien getestet wurden. Mit diesen Studien haben sich zwar bei problematischen Patienten Wirksamkeit und hinreichende Sicherheit für eine Zulassung der Medikamente nachweisen lassen, eine Aussage zur Wirksamkeit und Sicherheit im Vergleich mit anderen Antiepileptika ist damit aber noch nicht möglich. Die Vergleichsstudien mit Standard-Antiepileptika kamen erst später und haben zwar im allgemeinen keine bessere Wirksamkeit der neuen Substanzen, wohl aber eine bessere Verträglichkeit gezeigt (besonders Lamotrigin und Gabapentin). Beim Vergleich zweier wirksamer Substanzen ist methodisch zu bedenken, daß mangelnde Erfahrung in der Dosierung des neuen Medikaments zu falschen Schlußfolgerungen führen kann, weil z.B. das Standard-Antiepileptikum bis zum toxischen Bereich, das neue aber aus Sorge vor noch unbekanntem UAW nicht ausreichend hoch dosiert wird (1, 2). Schließlich hängt bei der Konzeption von Studien die Auswahl der zu vergleichenden Medikamente nicht nur von pharmakologischen Fragestellungen ab. Auch Marktinteressen spielen eine Rolle, so daß damit zu rechnen ist, daß bei der Vielzahl der Kombinationsmöglichkeiten von alten mit neuen sowie von neuen mit neuen Antiepileptika besonders wirksame Kombinationen (möglicherweise auch zufällig) erst in einigen Jahren bekannt werden, wenn sich – durch Werbemaßnahmen gefördert – in der Praxis bereits Behandlungsgewohnheiten eingeschlichen haben, die dann nur sehr langsam wieder zu verändern sind.

Tab. 1 zeigt die Wirkungsmechanismen der wesentlichen Antiepileptika (3). Leider ist beim einzelnen Patienten nicht genau bekannt, auf welchem speziellen Pathomechanismus seine Anfälle beruhen, so daß die Medikamente nicht ausreichend „maßgeschneidert“ werden können. Bei den idiopathischen Epilepsien ist allerdings bei wenigen Familien inzwischen molekulargenetisch die Art der Ionenkanal-Erkrankung erkannt (4), so daß Therapieentscheidungen in Zukunft stärker kausal begründet werden können.

Wenn Kombinationstherapien nötig sind, sollten synergistische Effekte ausgenutzt werden. So erwies sich Vigabatrin – als gabaerge Substanz – als besonders wirksam in Kombination mit Natriumkanal-Medikamenten (Carbamazepin und Phenytoin), während sich Lamotrigin, ebenfalls ein Natriumkanal-Medikament, als weniger effektiv erwies in Kombination mit anderen Medikamenten vom gleichen Wirkungsmechanismus (2).

Tab. 2 gibt Dosierungsrichtlinien für die nachfolgend dargestellten Substanzen.

Charakterisierung der Substanzen: *Lamotrigin:* Lamotrigin ist jetzt sowohl zur Monotherapie bei Partialepilepsien mit und ohne Generalisation zugelassen, als auch zur Kombinationstherapie bei schwer behandelbaren Partialepilepsien; damit sind im Erwachsenenalter in erster Linie kryptogenetische oder symptomatische Epilepsien mit Grand-mal-Anfällen und häufigen (nach alter Nomenklatur) psychomotorischen Anfällen gemeint (5, 6, 7). Eine Wirksamkeit ist aber auch bei idiopathischen generalisierten Epilepsien nachgewiesen. Dies gilt insbesondere auch für Absenzen

im Kindesalter (8). Ein wesentlicher Nachteil von Lamotrigin besteht darin, daß es wegen der Möglichkeit gefährlicher allergischer Hautreaktionen sehr langsam aufdosiert werden muß. Dies gilt insbesondere bei gleichzeitiger Valproat-Medikation, da Valproat die Elimination von Lamotrigin hemmt. Bei Komedikation mit Carbamazepin besteht die Gefahr von Intoxikationssymptomen, möglicherweise wegen des Anstiegs des Carbamazepin-10-11-Epoxids (9, 10). Die Bestimmung der Serumkonzentration von Lamotrigin ist im allgemeinen entbehrlich, da keine strenge Korrelation zwischen Konzentrationen und Nebenwirkungen besteht und ein sogenannter therapeutischer Bereich nicht klar definiert werden kann. Die Wirksamkeit einer hormonalen Kontrazeption wird durch Lamotrigin nicht beeinträchtigt (11).

Gabapentin: Gabapentin ist – ebenso wie Lamotrigin – sowohl zur Monotherapie bei Partialepilepsien zugelassen als auch zur Kombinationstherapie bei schwer behandelbaren Erkrankungen. Als Monotherapie ist es weniger wirksam als Carbamazepin, aber deutlich besser verträglich (12, 13, 14). Wegen fehlender Bindung an Plasmaproteine und fehlender Biotransformation ergeben sich keine pharmakokinetischen Interaktionen mit anderen Pharmaka und somit auch kein Einfluß auf die Wirksamkeit oraler Kontrazeptiva. Ein therapeutischer Bereich der Serumkonzentration von Gabapentin ist noch nicht definiert. Es gibt bereits reichlich Erfahrung mit der Substanz als Komedikation in der Schmerztherapie.

Oxcarbazepin: Oxcarbazepin ist der Muttersubstanz Carbamazepin chemisch sehr ähnlich. Die Indikationen sind identisch. Wegen geringerer Induktion hepatischer Enzyme bestehen weniger Interaktionen mit anderen Pharmaka; auch sind Allergien seltener. Es kann nach einer allergischen Reaktion auf Carbamazepin als Alternative versucht werden, jedoch bestehen in etwa 30 Prozent Kreuzallergien. Ein rasches Umsetzen von Carbamazepin auf Oxcarbazepin im Verhältnis 1:1,5 ist möglich (15, 16).

Die nachfolgenden Substanzen spielen außerhalb spezieller Epilepsie-Zentren noch keine Rolle bzw. haben wegen gravierender UAW bereits wieder an Bedeutung verloren.

Topiramate: Topiramate ist eine hochwirksame Substanz mit bereits deutlichen zentral-nervösen Nebenwirkungen (Schwindel, Müdigkeit, Verlangsamung des Denkens) bei therapeutisch wirksamen Dosierungen. Sie ist bisher nur als Zusatztherapie bei schwer behandelbaren Epilepsien zugelassen (2, 15, 17).

Tiagabin: Tiagabin ist ebenfalls nur zur Zusatzbehandlung zugelassen. Der Stellenwert ist zur Zeit noch nicht zu bestimmen (2, 15).

Vigabatrin: Vigabatrin ist zur Monotherapie nur beim West-Syndrom (BNS-Krämpfe) zugelassen (18), ansonsten nur noch als Zusatztherapie bei fokalen Anfällen mit oder ohne Generalisierung, bei denen alle anderen adäquaten Arzneimittelkombinationen nicht wirksam waren oder nicht vertragen wurden. Die zum Teil auch nach dem Absetzen irreversible Gesichtsfeld-Ausfälle haben die Substanz inzwischen zu einem Antiepileptikum der letzten Wahl gemacht (19, 20), auch wenn es sich in Studien in Monotherapie dem Carbamazepin als weitgehend gleichwertig erwiesen hat (etwas geringere Wirksamkeit bei besserer zentral-nervöser Verträglichkeit; 21). Psychische Nebenwirkungen

(depressive Verstimmung, Psychosen) treten unter Vigabatrin häufiger auf als unter den anderen neuen Antiepileptika.

Felbamat: Wegen seltener, aber gravierender UAW (aplastische Anämie, Hepatotoxizität) ist Felbamat nur zur Behandlung des Lennox-Gastaut-Syndroms zugelassen, obwohl es sich auch bei anderen Epilepsien in Monotherapie und im „Add-on-Design“ als sehr wirksam erwiesen hat (2, 15, 22).

Levetiracetam: Levetiracetam ist seit November 2000 in Deutschland als Zusatztherapie bei partiellen Anfällen zugelassen. Der Wirkungsmechanismus der Substanz – chemisch mit Piracetam verwandt – ist bisher nicht bekannt. Bei nicht ausreichend zu behandelnden fokalen Anfällen senkt es als Zusatzmedikation die Anfallsfrequenz bei ca. 23%-40% der Patienten um 50% (33, 34). Häufige UAW sind Schwäche, Kopfschmerzen und Benommenheit sowie psychische Symptome (Verhaltensänderungen). Insgesamt sind die Erfahrungen noch nicht sehr groß.

Tab. 3 zeigt schlagwortartig Vor- und Nachteile der neuen Antiepileptika.

Einsatz der Substanzen als Antiepileptika: 1993 haben wir im ARZNEIMITTELBRIEF eine Übersicht zur medikamentösen Standardtherapie der Epilepsien im Jugend- und Erwachsenenalter veröffentlicht (23). Die dort gegebenen Empfehlungen sind im Prinzip unverändert korrekt. Valproinsäure ist weiterhin das Medikament erster Wahl bei idiopathischen generalisierten Epilepsien mit Absencen, Impulsiv-petit-mal und Aufwach-Grand-mal. Carbamazepin wird zur Erstbehandlung aller übrigen Epilepsien empfohlen. Der Ersteinsatz von Valproinsäure bei fokal eingeleiteten generalisierten Anfällen ist aber auch vertretbar. Bei Epilepsien mit fokalen und sekundär generalisierten Anfällen kann aber, trotz der etwa fünf- bis zehnfach höheren Therapiekosten, Lamotrigin oder Gabapentin als primäre Therapie erwogen werden, obwohl beide Substanzen nicht wirksamer sind. Die meisten Patienten mit epileptischen Anfällen sind gut zu behandeln, d.h., diese große Patientengruppe braucht eigentlich keine wirksameren, sondern besser verträgliche Substanzen; diese Anforderung erfüllen nach dem heutigen Wissensstand Lamotrigin und Gabapentin. Ein fehlender Einfluß auf eine orale Kontrazeption und eine geringere kognitive Beeinträchtigung sind wichtige Vorteile für jüngere Patienten/innen; letzteres gilt besonders für das Berufsleben und auch unter dem Aspekt einer möglichst raschen Wiedererlangung der Fahrerlaubnis. Im höheren Alter müssen oft zusätzliche internistische Medikamente mit berücksichtigt werden. In dieser Situation hat insbesondere Gabapentin einen Vorteil, z.B. wenn zusätzlich Antikoagulanzen erforderlich sind.

Bei schwer behandelbaren Epilepsien muß der Begriff der Pharmakoresistenz genauer erläutert werden, auch unter dem Aspekt der in den letzten Jahren erweiterten Möglichkeiten der chirurgischen Epilepsie-Therapie. Üblicherweise wird man zunächst ein Antiepileptikum der ersten Wahl einsetzen. Dabei wird das Medikament, falls notwendig, bis zur individuell tolerablen Maximaldosierung gegeben, d.h., die obere Grenze der Dosis ist nicht eine sogenannte therapeutische Serumkonzentration, sondern die individuelle Verträglichkeit. Ist die Wirkung auch dann noch unzureichend, muß zunächst die Diagnose noch einmal überprüft werden (z.B. psychogene Anfälle, progredienter Hirntumor). Danach sollte ein zweites Medikament der ersten Wahl wiederum als Monotherapie eingesetzt werden. Erst danach folgt eine oder auch eine zweite Kombinationstherapie

unter Berücksichtigung möglicher Synergieeffekte zwischen den Medikamenten und unter Einschluß auch eines neuen Antiepileptikums. Spätestens wenn auch dies nicht erfolgreich ist, sollte man Kontakt mit einem auch operativ tätigen Epilepsie-Zentrum aufnehmen. Im Falle einer gut operablen Epilepsie (z.B. Hamartom im rechten Temporallappen bei Rechtshändern) wäre jetzt Pharmakoresistenz anzunehmen und eine Operation zu empfehlen. Bei operativ schlecht behandelbaren Epilepsien (z.B. extratemporale Epilepsie ohne morphologisch faßbare Läsion im sorgfältig durchgeführten MRT) wären weitere Kombinationstherapien zu erproben. Bei mangelnder Wirksamkeit verschiedener Kombinationstherapien ist letzten Endes anzustreben, wieder zu der bis dahin wirksamsten Mono- oder Zweiertherapie zurückzukehren, um den Patienten nicht unnötigerweise einer ineffektiven chronischen Intoxikation auszusetzen. Bei der Mehrzahl dieser Patienten kommt es unter langsamer (!) Reduktion der Zahl und der Dosierung der Medikamente zu keiner Häufung der Anfälle, gelegentlich aber sogar zu einer Besserung der Anfallssituation und der mentalen Funktionen.

Einsatz der Substanzen bei anderen Indikationen: Bereits die „alten“ Antiepileptika (insbesondere Carbamazepin und Valproat) werden auch bei anderen Erkrankungen eingesetzt. Damit sind folgende Indikationen gemeint:

- neuropathische Schmerzen, insbesondere der elektrisierende Tic-artige Schmerz, die „Epilepsie des peripheren Nerven“
- Therapie der Manie und Phasenprophylaxe bei bipolaren und unipolaren affektiven Psychosen
- Migräneprophylaxe. (Valproat ist inzwischen ein anerkanntes Medikament der zweiten Wahl (24, 25))
- essentieller Tremor (Primidon ist Medikament der zweiten Wahl)
- seltene Syndrome oft mit episodischen Störungsbildern bei erblichen und erworbenen Ionenkanal-Erkrankungen, z.B. episodische Ataxie, paroxysmale Dyskinesien, Neuromyotonie

Unter Berücksichtigung dieser Tatsachen ist es verständlich, daß die neuen Antiepileptika auch für diese Indikationen sowohl im Rahmen klinischer Studien als auch bei individuellen Behandlungsversuchen erprobt worden sind. Es existieren Studien, welche die neuen Antiepileptika gegen andere Standardtherapien vergleichen, aber keine Studien, die bei diesen Indikationen die einzelnen Antiepileptika miteinander vergleichen.

Da der alleinige Einsatz der neuen Antiepileptika bei schwer behandelbaren Epilepsien finanziell nicht interessant sein dürfte, drängen die Pharmafirmen verständlicherweise auf eine Indikationserweiterung auf häufige Erkrankungen (Schmerz im Allgemeinen, besonders Migräne; psychiatrische Indikationen). UAW und Interaktionen werden letztlich darüber entscheiden, welche neuen Substanzen sich langfristig durchsetzen werden.

Die nachfolgend zitierten Studien sollen lediglich beispielhaft belegen, daß die neuen Antiepileptika prinzipiell – wie es auch zu erwarten war – ein therapeutisches Potential für die genannten Indikationen außerhalb der Epilepsie haben, ohne daß man heute bereits ihren speziellen Wert auch nur annähernd beurteilen könnte.

Mit Gabapentin liegen bereits größere Erfahrungen auch in kontrollierten, randomisierten Studien im Rahmen der Schmerztherapie vor, insbesondere auch zur Therapie der Trigeminusneuralgie,

Zosterneuralgie und der schmerzhaften diabetischen Polyneuropathie (26, 27).

Bei der Spastik der quergestreiften Muskulatur und beim essentiellen Tremor ist Gabapentin in Einzelfällen mit positivem Effekt eingesetzt worden (28, 29).

Lamotrigin ist in der Behandlung von Manien und bipolaren Psychosen erprobt (30, 31); zur Prophylaxe des Cluster-Kopfschmerzes liegen Erfahrungen mit Topiramamat vor (32).

Literatur

1. Mignot, G.: Brit. Med. J. [1996, 313,1158](#).
2. Marson, Z.A.K., et al.: Brit. Med. J. [1996, 313, 1169](#).
3. Rho, J.M., und Sankar, R.: Epilepsia [1999, 40, 1471](#).
4. Prasad, A.N., et al.: Epilepsia [1999, 40, 1329](#).
5. De Romanis, F., und Sopranzi, N.: Clin. Ter. [1999, 150, 279](#).
6. Duchowny, M., et al.: Neurology [1999, 53, 1724](#).
7. Gilliam, F., et al.: Neurology [1998, 51, 1018](#).
8. Schlumberger, E., et al.: Epilepsia [1994, 35, 359](#).
9. Warner, T., et al.: Epilepsy Res. [1992, 11, 147](#).
10. Besag, F.M.C., et al.: Epilepsia [1998, 39,183](#).
11. Holdich, T., et al.: Epilepsia 1991, **32** (Suppl.1), 98.
12. Meador, K.J., et al.: Epilepsia [1999, 40, 1279](#).
13. Chadwick, D.W., et al.: Neurology [1998, 51, 1282](#).
14. Beydoun, A., et al.: Epilepsia [1998, 39, 188](#).
15. Wilson, E.A., und Brodie, M.J.: New Antiepileptic Drugs. In: Modern Management of Epilepsy. Baillière s Clinical Neurology. Vol. 5,4. London 1996. S. 723.
16. Schachter, S.C., et al.: Neurology [1999, 52, 732](#).
17. Martin, R., et al.: Neurology [1999, 52, 321](#).
18. Appleton, R.E., et al.: Epilepsia [1999, 40, 1627](#).
19. Kälviäinen, M.D., et al.: Neurology [1999, 53, 922](#).
20. Johnson, M.A., et al.: Neurology [2000, 55, 40](#).
21. Chadwick, D.: Lancet [1999, 354, 13](#).
22. Pellock, J.M., und Brodie, M.J.: Epilepsia [1997, 38, 1261](#).
23. AMB 1993, **27**, 1.
24. Arnold, G., und Einhäupl, K.M.: Der Nervenarzt [1998, 69, 913](#).
25. Diener, H.C., et al.: Nervenheilkunde 2000, **19**, 335.
26. Rowbotham, M., et al.: JAMA [1998, 280, 1837](#).
27. Morelb, C.M., et al.: Arch. Intern. Med. [1999, 159, 1931](#).
28. Cutter, N.C., et al.: Arch. Phys. Med. Rehabil. [2000, 81, 164](#).
29. Pahwa, R., et al.: Mov. Disord. [1998, 13, 465](#).
30. Ichim, L., et al.: Ann. Clin. Psychiatry [2000, 12, 5](#).
31. Calabrese, J. R. et al: J. Clin. Psychiatry [1999, 60, 79](#).
32. Wheeler, S.D., und Carrazana, E.J.: Neurology [1999, 53, 234](#).

33. Shorvon, S.D., et al. Epilepsia [2000, 41, 1179](#).

34. Cereghino, J.J., et al.: Neurology [2000, 55, 236](#).

Tabelle 3
Vorteile und Nachteile der neuen Antiepileptika

Substanz	Vorteile	Nachteile
Lamotrigin (Lamictal)	Breites Anwendungsgebiet; relativ geringe ZNS-Nebenwirkungen; keine Interaktion mit oralen Kontrazeptiva	Sehr langsame Aufdosierung, insbesondere bei Valproat-Kombination; selten schwere allergische Hautreaktionen
Gabapentin (Neurontin)	Gute Verträglichkeit; keine schweren Nebenwirkungen; keine wesentlichen Interaktionen mit anderen Pharmaka	Möglicherweise langfristig weniger wirksam
Oxcarbazepin (Trileptal)	Weniger Hautallergien und geringere Interaktionen mit anderen Pharmaka als Carbamazepin	Keine grundsätzliche Neuerung
Vigabatrin (Sabril)	Gute Wirkung bei BMS-Kollaps; fast keine Interaktionen mit anderen Antiepileptika	Wahrscheinlich permanente Gesichtsfeldstörungen; nur noch sehr eingeschränkte Zulassung
Topiramaten (Topamax)	Hohe Wirksamkeit; nur 1-2 Dosis/d	Deutliche ZNS-Nebenwirkungen; Interaktionen mit oralen Kontrazeptiva
Perampanel (Felbam)	Gute Wirksamkeit bei Lennox-Gastaut-Syndrom; im Allgemeinen gute Verträglichkeit	Selten schwere lebensbedrohliche Nebenwirkungen (Pancytopenie, Hepatotoxizität)
Esigabrin (Zaldivi)	Wirksam als "Add-on"-Medikament; bisher keine lebensbedrohlichen Nebenwirkungen bekannt	Bisher wenig Erfahrungen