## Epilepsiebehandlung bei Kindern

**Ohne Antiepileptika geht es kaum**

 »Grundsätzlich streben wir an, dass unsere Patienten dauerhaft anfallsfrei werden, ohne inakzeptable Nebenwirkungen der Behandlung hinnehmen zu müssen«, sagt Dr. med. Stefan Kuczaty, Klinik für Epileptologie der Universität Bonn. Um dies zu erreichen, muss nach Schulze-Bonhage »so einschleichend und so niedrig wie möglich, aber ausreichend hoch dosiert werden«.

Hat eine Epilepsieform eine sehr gute Spontanprognose, prüfen die Ärzte sogar, ob eine chronische medikamentöse Behandlung überhaupt notwendig ist. Im Allgemeinen ist sie aber indiziert, wenn es trotz einer Lebensführung, die individuell anfallsprovozierende Situationen, beispielsweise Schlafentzug oder Flackerlicht, vermeidet, weiterhin zu Anfällen kommt (10).

Da die Epilepsie auf einer nicht heilbaren Krankheit beruht, können Antiepileptika das Leiden lediglich symptomatisch behandeln: Sie erhöhen die Krampfschwelle. Idealerweise sollte ein Antikonvulsivum die Steuerung der Feinmotorik nur wenig beeinflussen, kaum müde machen und selbst bei Daueranwendung nur zu geringen Nebenwirkungen führen. Bis heute gibt es kein Medikament, das diese Anforderungen vollständig erfüllt (7).

Der genaue Wirkungsmechanismus der verschiedenen Antiepileptika ist nur teilweise bekannt. Viele greifen gleichzeitig an mehreren Zielstrukturen an. Eine antiepileptische Wirkung kann erreicht werden durch Blockade spannungsabhängiger Natrium- oder Calciumkanäle, Verstärkung GABAerger Effekte, Verhinderung der Freisetzung exzitatorischer Aminosäuren (Glutamat, Aspartat) und Hemmung der glutamatergen Erregungsübertragung (7).

Die Resorption der meisten Antiepileptika ist gut. Die Plasmahalbwertszeiten können jedoch interindividuell stark schwanken. Daher sollte die Dosierung nach klinischen Gesichtspunkten erfolgen.

**Zwei Arzneistoffgenerationen**

Nach Einführung der Valproinsäure als Antiepileptikum vor rund 30 Jahren kam für mehr als zwei Jahrzehnte keine neue antikonvulsiv wirksame Substanz mehr auf den Markt. Erst zu Beginn der 1990er-Jahre wurde mit Vigabatrin ein neues Medikament zur Behandlung epileptischer Anfälle zugelassen. Danach folgten weitere antiepileptisch wirksame Substanzen.

Die aus heutiger Sicht wichtigsten »alten« Antiepileptika sind Carbamazepin, Ethosuximid, Phenobarbital/Primidon, Phenytoin, Valproinsäure, Clonazepam, Sultiam und Mesuximid. Zu den neuen Antiepileptika, die in Deutschland auf dem Markt sind, gehören Lamotrigin, Oxcarbazepin, Levetiracetam, Felbamat, Gabapentin, Rufinamid, Stiripentol, Tiagabin, Topiramat, Vigabatrin und Zonisamid.

* **Tabelle 1: Indikationen für Antiepileptika der 1. Generation**


|  |  |
| --- | --- |
| * **Arzneistoff**
 | **Indikation (Auswahl)**  |
| Benzodiazepine (Clobazam, Clonazepam, Diazepam)  | bei massiver Anfallsexazerbation, im Intervall und bei Status epilepticus  |
| Carbamazepin  | neben Oxcarbazepin Mittel der 1. Wahl bei allen Epilepsien fokalen Ursprungs  |
| Ethosuximid  | Add-on-Behandlung von Absencen zu Valproinsäure  |
| Phenobarbital  | generalisierte und fokale Epilepsien nach Ausschöpfung anderer Medikamente, Status epilepticus, zugelassen ab 12 Monate  |
| Phenytoin  | Status epilepticus  |
| Valproinsäure  | Mittel der 1. Wahl bei generalisierten Anfällen, auch bei fokalen Anfällen gute Wirksamkeit, zugelassen für Kinder ab 6 Monate  |



Von den Medikamenten der ersten Generation gelten Valproinsäure und Carbamazepin als Antiepileptika der ersten Wahl für unterschiedliche Epilepsieformen in der Mono- und der Add-on-Therapie (Tabelle 1). Carbamazepin wird bevorzugt bei fokalen Epilepsien verwendet, Valproinsäure als Breitspektrum-Antiepileptikum primär für generalisierte Anfälle und Ethosuximid zur Therapie von Absencen. Zur Behandlung des Status epilepticus werden insbesondere Benzodiazepine, Phenytoin und Phenobarbital eingesetzt. Unter Antiepileptika der ersten Generation treten zahlreiche unerwünschte Wirkungen auf (Tabelle 2).


**Tabelle 2: Unerwünschte Wirkungen älterer Antiepileptika (4)**


|  |  |
| --- | --- |
| **Arzneistoff**  | **Nebenwirkungen**  |
| Benzodiazepine   | Sedierung, psychomotorische Verlangsamung, bei Kindern auch Hyperaktivität, vermehrter Speichelfluss  |
| Carbamazepin  | allergisches Exanthem, mögliche kognitive Beeinträchtigung, Hyponatriämie, Leukopenie, bei längerer Anwendung gastrointestinale Unverträglichkeit  |
| Ethosuximid  | Schwindel, Übelkeit, Erbrechen, Oberbauchbeschwerden, allergische Hautreaktionen, Reizbarkeit, Verstimmungs- und Erregungszustände  |
| Phenobarbital  | Müdigkeit, Sedierung, Depression, Wesensänderung mit Agitiertheit, psychomotorische Verlangsamung oder Irritabilität oder aggressive Wesensänderung, Appetitlosigkeit, Obstipation, Allergie, Sehstörungen, Ataxie, Dupuytren’sche Kontraktur, irreversible kognitive Beeinträchtigungen  |
| Phenytoin  | allergisches Exanthem, Gingivahyperplasie, Virilisierung mit Hirsutismus, Vergröberung der Gesichtszüge, kognitive Einschränkungen, Nystagmus bei Überdosierung, Kleinhirnatrophie  |
| Valproinsäure  | gastrointestinale Unverträglichkeit, zentralnervöse Störungen, Haarausfall, Gewichtszunahme, Gewichtsverlust, Gerinnungsstörungen, Ödeme, Ataxie, Sedierung, Parästhesien, verminderte Fertilität  |



Zu beachten sind auch viele Wechselwirkungen. So verringert Carbamazepin beispielsweise als Enzyminduktor von CYP3A4 die Wirkungen verschiedener oxidativ metabolisierter Stoffe wie Clonazepam, Ethosuximid, Tiagabin, Topiramat oder hormoneller Kontrazeptiva. Valproinsäure und Sultiam erhöhen durch CYP-Hemmung und damit verminderten Abbau den Phenytoinspiegel. Carbamazepin, Phenobarbital, Phenytoin und Primidon beschleunigen den Abbau von Lamotrigin, Valproinsäure hemmt dagegen seine Biotransformation (7).

**Pluspunkte für die Neulinge**

In der Regel kann bei 50 bis 60 Prozent der erstmals behandelten Patienten Anfallsfreiheit erreicht werden Bei weiteren 20 bis 30 Prozent kommt es zu einer wesentlichen Besserung, das heißt mindestens zu einer Halbierung der Anfallsfrequenz. Dabei ist die Prognose bei den einzelnen Anfallstypen sehr unterschiedlich (11).

Die neueren Antiepileptika sind in der medikamentösen Therapie unverzichtbar. Sie zeichnen sich insbesondere durch verbesserte Pharmakokinetik und Verträglichkeit, aber auch durch ein geringeres pharmakodynamisches und pharmakokinetisches Interaktionspotenzial aus (Tabelle 3).


**Tabelle 3: Indikationen für Antiepileptika der 2. Generation; modifiziert nach (4)**


|  |  |
| --- | --- |
| **Arzneistoff**  | **Indikation (Auswahl)**  |
| Felbamat  | Add-on-Therapie bei refraktärer fokaler Epilepsie und refraktärem Lennox-Gastaut-Syndrom  |
| Gabapentin  | Mono- und Add-on-Therapie bei fokalen Anfällen mit und ohne sekundäre Generalisierung  |
| Lamotrigin  | Mono- und Add-on-Therapie bei Erwachsenen und bei Kindern ab 12 Jahren, Lennox-Gastaut-Syndrom bei Kindern im Alter von 2 bis 11 Jahren  |
| Levetiracetam  | Monotherapie von fokalen Epilepsien bei Patienten ab 16 Jahre, Add-on-Therapie bei fokalen Epilepsien ab 4 Jahre  |
| Oxcarbazepin  | fokale Epilepsieanfälle mit oder ohne sekundär generalisierte tonisch-klonische Anfällen in Mono- oder Kombinationstherapie für Kinder ab 6 Jahre  |
| Pregabalin  | Add-on-Therapie bei partiellen epileptischen Anfällen mit und ohne sekundäre Generalisierung bei Erwachsenen  |
| Rufinamid  | Add-on-Therapie bei Lennox-Gastaut-Syndrom für Kinder ab 4 Jahre  |
| Stiripentol  | Add-on-Therapie zu Clobazam oder Valproinsäure bei Dravet-Syndrom für Kinder ab 3 Jahre  |
| Tiagabin  | Add-on-Therapie bei fokalen Anfällen mit und ohne sekundäre Generalisierung bei Kindern über zwei Jahren und bei Erwachsenen  |
| Topiramat  | Epilepsien mit fokalen und sekundär generalisierten Anfällen, primär generalisierte tonisch-klonische Anfälle  |
| Vigabatrin  | Epilepsien mit fokalen und sekundär generalisierten Anfällen, die mit anderen Antiepileptika nicht zu behandeln sind, West-Syndrom bei Kindern  |
| Zonisamid  | Add-on-Therapie fokaler epileptischer Anfälle mit und ohne sekundäre Generalisierung bei Erwachsenen  |



»Sehr häufig sind Lamotrigin und Oxcarbazepin bei fokaler Epilepsie gut wirksam«, erklärt Schulze-Bonhage. Insbesondere Lamotrigin beeinflusse die kognitiven Fähigkeiten kaum (10). Auch Levetiracetam kann eingesetzt werden. Die Kinder könnten jedoch reizbar und aggressiv werden und eine Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung (ADHS) entwickeln. Manchmal führe Levetiracetam zu Persönlichkeitsstörungen: Es zeige sich eine tiefgreifende Veränderung des individuellen Erlebens und Verhaltens und schizophrene oder depressive Psychosen könnten auftreten, warnte der Epileptologe. Diese Veränderungen sind reversibel und bilden sich zurück, wenn das Medikament abgesetzt wird.

»Bei generalisierten Epilepsien ist Valproinsäure noch immer das Medikament der ersten Wahl«, sagt Schulze-Bonhage. Die Nebenwirkungen sind dosisabhängig. Obwohl Lamotrigin und Topiramat bei generalisierten Epilepsien zur Monotherapie zugelassen sind, ist die Datenlage zurzeit noch unklar. Lamotrigin scheint bei Epilepsien mit myoklonischen Anfällen und Topiramat bei Absencen weniger wirksam zu sein als Valproinsäure (10). Bei Topiramat wurden zudem Sprachstörungen sowie kognitive Beeinträchtigungen beobachtet.

Auch die anderen Antiepileptika der zweiten Generation sind nicht frei von Nebenwirkungen. So kann Felbamat, das als Add-on-Therapeutikum bei refraktärer fokaler Epilepsie und refraktärem Lennox-Gastaut-Syndrom zugelassen ist (Tabelle 3), beispielsweise zu einer aplastischen Anämie führen.

**Die Eltern unterstützen**

Antiepileptika sind für Kinder oft nicht zugelassen. Die Eltern müssen darüber aufgeklärt werden und der Therapie als individuellem Heilversuch zustimmen. Ein übersichtlicher Medikationsplan hilft ihnen, die Medikation für ihr Kind korrekt auszuführen. Für jedes Antiepileptikum gilt: Gewinnen die Eltern den Eindruck, dass ihr Kind »anders« ist als früher, sollten sie sofort den Arzt aufsuchen. Gemeinsam wird entschieden, ob die Medikation verändert werden muss.

Der Apotheker kann die Eltern bei der korrekten Anwendung der Antiepileptika unterstützen. Unter Umständen muss der Arzneimittelplan mehrfach erklärt und das richtige Abmessen der Einzeldosis bei flüssigen Zubereitungen (Säfte, Suspensionen) geübt werden. Wenn keine passenden Dosierungen als Fertigarzneimittel erhältlich sind oder das Dosieren nicht zuverlässig erfolgt, kann die Rezepturherstellung von Kapseln als einzeldosierte Arzneiform (für unretardierte Antiepileptika) hilfreich sein.

»Eine Blutspiegelmessung ist meist überflüssig«, erklärt der Kinderepileptologe Kuczaty. »Weitaus wichtiger ist die Klinik. Ist der Patient anfallsfrei? Leidet er unter Nebenwirkungen?« Auch wenn der Spiegel im therapeutischen Bereich liegt, können Unverträglichkeiten oder Symptome einer Überdosierung auftreten. Dann muss die Dosis reduziert werden. Manchmal kann eine Blutspiegelmessung erforderlich sein, um die Compliance zu prüfen: Nimmt der Patient das Medikament überhaupt ein?

Doch auch wenn die Compliance gesichert und die Arzneimittelvielfalt ausgeschöpft ist, gelingt es bei 15 bis 30 Prozent der Patienten nicht, die Anfälle ausreichend zu kontrollieren. Immer noch endet etwa jeder zehnte Status epilepticus unbehandelt letal.

Weiterentwicklungen von Arzneistoffen aus der 2. Generation, sogenannte Follow-up-Compounds, aber auch Wirkstoffe mit neuen chemischen Strukturen und Wirkmechanismen wie Lacosamid, Retigabin und Talampanel befinden sich derzeit in der klinischen Prüfung. Man erwartet, damit dem Therapieziel näher zu kommen: Anfallsfreiheit ohne Nebenwirkungen ­ sogar bei bislang therapierefraktären Epilepsien.

**Vorsicht mit der Substitution**

Um die Kosten im Gesundheitswesen zu senken, sind die Apotheker seit einigen Jahren zur Aut-idem-Substitution von Arzneimitteln, die generisch verfügbar sind, verpflichtet. Doch auch wenn beispielsweise für Carbamazepin und Valproinsäure eine austauschbare Darreichungsform mit gleicher Einzeldosis und nachgewiesener Bioäquivalenz verfügbar ist, sollte vor der Substitution immer eine kritische Einzelfallprüfung erfolgen, warnen die Ärzte. Denn bei den Antiepileptika handelt es sich teilweise um schlecht wasserlösliche Wirkstoffe (Carbamazepin, Phenytoin) mit möglichen Bioverfügbarkeitsproblemen und geringer therapeutischer Breite sowie um langsam freisetzende Retardpräparate. Dafür sollte möglichst ein Bioäquivalenznachweis aus In-vivo-Studien vorliegen (2).

»Zwar verordnen wir unseren Patienten bei Neueinstellung durchaus ein Generikum«, erklärt Kuczaty. »Wir vermeiden aber zu wechseln.« Denn eine Umstellung könne gefährlich sein: Die Wirkstoffkonzentration im Serum kann um bis zu 50 Prozent schwanken. Die Umstellung von Medikamenten muss von Kind, Eltern, Arzt und Apotheker daher immer sehr aufmerksam begleitet werden und sollte so selten wie möglich erfolgen. Der Apotheker sollte das abgegebene Fertigarzneimittel (nicht nur den Wirkstoff) möglichst in einem Epilepsieausweis dokumentieren. Ein Präparatewechsel ist auf jeden Fall zu vermeiden, wenn er beim Patienten zu Compliance-Problemen führen könnte.

**Wann darf abgesetzt werden?**

Bei Anfallsfreiheit kann die Beendigung der Therapie versucht werden. Dabei wird die Dosierung der Antiepileptika unter EEG-Kontrolle über sechs bis zwölf Monate stufenweise erniedrigt. Der richtige Zeitpunkt für das Absetzen im Kindesalter ist unbekannt. Für die Entscheidung ist immer eine individuelle Abwägung von Grunderkrankung, Epilepsieform und psychosozialen Umständen erforderlich (9).

Bei Neugeborenen besteht Übereinstimmung, Antiepileptika innerhalb von zwei bis zwölf Wochen nach dem letzten Anfall abzusetzen. Bei der Rolando-Epilepsie sind ein bis drei Jahre Anfallsfreiheit ausreichend. Im Fall einer symptomatisch fokalen Epilepsie ist die Grunderkrankung mitentscheidend für das Absetzen. Die Behandlung der Absence-Epilepsie kann nach zwei Jahren beendet werden. Die Medikation wird immer langsam ausgeschlichen (9).

Etwa ein Drittel der Epilepsiepatienten spricht nur unzureichend auf eine medikamentöse Behandlung an (4): Obwohl das Kind bereits unter Nebenwirkungen leidet, treten immer noch Anfälle auf. Manchmal ist die Erklärung einfach. Die Dosis reicht nicht mehr, weil das Kind gewachsen ist und zugenommen hat.

Ist jedoch sichergestellt, dass der Patient das Medikament regelmäßig und in ausreichend hoher Dosierung eingenommen hat, sollte umgestellt werden. »Außer bei Valproinsäure ist es wenig sinnvoll, lange zu warten«, erklärt Kuczaty. »Im Allgemeinen beginnen wir nach einer bis zwei Wochen mit der Umstellung auf ein anderes Präparat. Wir dosieren zunächst das neue Antiepileptikum ein. Zeigt sich eine gute Wirksamkeit, schleichen wir das alte aus.«

Was tun, wenn auch das neue Antiepileptikum keine ausreichende Wirksamkeit zeigt? Wann soll man mehrere Präparate kombinieren? »Da gehen die Meinungen auseinander«, stellt Schulze-Bonhage fest. »Es ist nicht nachgewiesen, dass es besser ist, zunächst mehrere Monotherapien auszuprobieren als relativ schnell mit einer Kombinationstherapie zu beginnen. Meist werden mindestens zwei Monotherapien getestet, bevor man sich für eine Kombination entscheidet. Die Medikamente der zweiten Generation sind wesentlich besser kombinierbar, da sie weniger Interaktionen zeigen.«

Bei manchen Epilepsieformen wirken die verfügbaren Arzneistoffe allerdings oft nur unzureichend (4). »Besonders schwer haben es Patienten, die unter einer Hippocampus-Sklerose oder einer corticalen Dysplasie leiden«, sagt Schulze-Bonhage. Die Hippocampus-Sklerose ist durch Nervenzellausfälle im Unterhorn des Seitenventrikels charakterisiert; bei der fokalen corticalen Dysplasie handelt es sich um eine Entwicklungsstörung im Bereich der Großhirnrinde. Nur jeder zehnte Patient mit einer Hippocampus-Störung erlebt unter einer medikamentöse Therapie keine Anfälle mehr, bei einer fokalen corticalen Dysplasie sind es 24 Prozent. »Hier ist eine Operation zu erwägen«, sagt Schulze-Bonhage. »Durch eine operative Entfernung des Fokus wird etwa die Hälfte der Patienten anfallsfrei.«

 **Literatur**


1. Böhme, I. Lüddens, H., Zielstrukturen für Antiepileptika: Molekulare Neurobiologie der Epilepsie. Pharm. uns. Zeit 4 (2007) 262-268.
2. DPhG Leitlinie »Gute Substitutionspraxis«. 2008. [www.dphg.de/lib/dphg\_leitlinie01\_gsp\_02-1.pdf](http://www.dphg.de/lib/dphg_leitlinie01_gsp_02-1.pdf).
3. Forum Epilepsie, Epilepsie im Kindesalter. Spezielle Aspekte bei Neugeborenen, Kleinkindern und älteren Kindern. 2008. [www.epi.ch/forum/isfiles/fe\_d\_02\_04.pdf](http://www.epi.ch/forum/isfiles/fe_d_02_04.pdf).
4. Ganso, M., Krämer, I., Pharmazeutische Betreuung von Epilepsie-Patienten: Betreuung im ambulanten und stationären Sektor. Pharm. uns. Zeit 4 (2007) 288-297.
5. Haverkamp, F., Bölling, T., Noeker, M., Neuropsychologische Risiken für die kognitive Informationsverarbeitung bei Kindern mit Epilepsie. Monatsschr. Kinderheilkd. 145 (1997) 1208-1215.
6. Jokeit, H., Grunwald, T., Epilepsie und Gedächtnisbeeinträchtigungen. Z. Epileptol. 16 (2003) 137-143.
7. Mutschler, E., et al., Mutschler Arzneimittelwirkungen kompakt. Basiswissen Pharmakologie und Toxikologie. Wiss. Verlagsges. Stuttgart, 2. Aufl. 2006.
8. Petermann, F., Rau, J., Epilepsien im Jugendalter. Psychosoziale Anpassung und Krankheitsbewältigung. Zeitschrift für Psychiatrie, Psychologie und Psychotherapie 55, Nr. 3 (2007) 177-184.
9. Schmitt, B., et al., Epilepsie im Kindesalter: Wann kann die antiepileptische Therapie abgesetzt werden? Eine Meinungsäußerung des Königsteiner Arbeitskreises. Z. Epileptol. 20 (2007) 113-119.
10. Steinhoff, B. J., Klinisches Management unterschiedlicher Epilepsiesyndrome. Auf dem Weg zum Breitbandantiepileptikum? Pharm. uns. Zeit 4 (2007) 282-287.
11. Weber, R., Fröscher, W., Stellenwert alter und neuer Antiepileptika. Der Neurologe & Psychiater 7-8 (2002) 18-22.
* **Die Autorin**

* Claudia Borchard-Tuch studierte Medizin an der Universität Düsseldorf, erhielt 1982 die Approbation und schloss ein Jahr später ihre Promotion ab. Nach einer Tätigkeit als Assistenzärztin studierte sie Informatik an der Fernuniversität Hagen und schloss mit dem Diplom ab. Seit 1983 ist Dr. Borchard-Tuch freiberuflich tätig als Fachjournalistin und bearbeitet naturwissenschaftliche und medizinische Themen für Fachzeitschriften und große Zeitungen. Zudem verfasst sie wissenschaftliche Publikationen für die Pharmaindustrie und ist Autorin mehrerer Bücher.

*Dr. med. Claudia Borchard-Tuch*

*Forsthofweg 9*

*86441 Zusmarshausen*

*claudia.borchard-tuch(at)a-city.de*