

# Vademecum Antiepilepticum Helveticorum

2023



**Pharmakotherapie der Epilepsien**

2.  Auflage

von: B. J. Steinhoff · Th. Bast

Schutz bei Epilepsie



# Vademecum Antiepilepticum Helveticorum

2023

## Pharmakotherapie der Epilepsien

2. Auflage

Prof. Dr. B. Steinhoff

PD Dr. T. Bast

(Vademecum Antiepilepticum: begründet von Prof. Dr. A. Matthes,  
fortgeführt von Prof. Dr. R. Kruse, Dr. H. Schneble und  
Dr. J.- P. Ernst)

## Epilepsiezentrum Kork

Landstrasse 1 · 77694 Kehl-Kork · Deutschland

Telefon 0049 (0) 7851-842250

Telefax 0049 (0) 7851-842555

info@epilepsiezentrum.de

www.epilepsiezentrum.de

## Herausgeber

DESITIN Pharma GmbH

Hammerstrasse 47 · 4410 Liestal · www.desitin.ch

## WICHTIG – VALPROAT

Valproat soll bei Frauen im gebärfähigen Alter, Schwangeren, weiblichen Jugendlichen und Mädchen nur angewendet werden, wenn kein anderes Mittel wirksam ist oder vertragen wird.

Die Verwendung von Valproat während der Schwangerschaft kann zu schwerwiegenden Entwicklungsstörungen und Missbildungen beim ungeborenen Kind führen.

Führen Sie bei den o.g. Patientinnen regelmässig die Nutzen-/Risiko-Bewertung einer Valproat-Behandlung durch. Klären Sie Ihre Patientinnen über die potenziellen Risiken sowie die Notwendigkeit der Anwendung einer wirksamen Verhütungsmethode auf.

Informationsmaterialien sowie ein Formular zur Risikoaufklärung stellt die Swissmedic auf ihrer Website zur Verfügung ([www.swissmedic.ch](http://www.swissmedic.ch)).

## Hinweis

Für Angaben bzgl. Medikamenteneinsatz, Zulassung bzw. Zulassungsbeschränkung, Dosierungsempfehlungen, Wechselwirkungen, Nebenwirkungen und Applikationsformen kann von den Autoren und der Firma DESITIN Pharma GmbH keine Haftung übernommen werden. Jeder Benutzer/jede Benutzerin ist angehalten, durch sorgfältige Prüfung der Medikamenten-Beipackzettel, bzw. der aktuellen Fachinformationen ([www.swissmedicinfo.ch](http://www.swissmedicinfo.ch)) und ggf. nach Konsultation einer fachkundigen Person festzustellen, ob die dort gegebenen Empfehlungen gegenüber denen in diesem Vademecum abweichen.

## Wichtig

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

<b>1. Akut- und Notfalltherapie</b>	6
1.1 Anweisungen für Laien	6
1.2 Behandlungsvorschläge für ersthelfende Ärzte/Ärztinnen	9
1.3 Behandlungsvorschläge für Klinikärzte und Klinikärztinnen	14
1.4 Schnellaufsättigung oral/i.m.: Vorschläge für Klinikärzte und Klinikärztinnen	21
1.5 Rektale und parenterale Ersatzmedikation für orale Antiepileptika	23
1.6 Prämedikation und Anästhesie bei diagnostischen Eingriffen und Operationen	25
<b>2. Medikamentöse Langzeittherapie</b>	26
2.1 Allgemeine Behandlungsrichtlinien	26
2.1.1 Diagnose – Therapieindikation	26
2.1.2 Patientenmotivation	27
2.1.3 Therapieziele	27
2.1.4 Monotherapie – Polytherapie	27
2.1.5 Therapiebeginn und Überwachung	29
2.1.6 Blutspiegelbestimmung der Antiepileptika	30
2.1.7 Therapiedauer	32
2.1.8 Pharmakoresistenz – Problemfälle	33
2.1.9 Flankierende Massnahmen	34
2.1.10 Informationsquellen für Patienten/Patientinnen und Angehörige	35
2.2 Spezielle Behandlungssituationen	36
2.2.1 Antiepileptika und Wechselwirkungen	36
2.2.2 Kontraindikationen und Unverträglichkeiten	43
2.2.3 Antiepileptika und Schwangerschaftsverhütung	45
2.2.4 Kinderwunsch und Schwangerschaft	47
Folgende Punkte müssen beachtet werden	
2.2.5 Valproinsäure: Kontraindiziert bei Frauen im gebärfähigen Alter oder schwangeren Frauen	49
2.2.6 Antiepileptika, Neugeborenenzeit und Stillen	55
2.2.7 Impfungen, Infektionsprophylaxe und Hyposensibilisierung bei Epilepsie	56

2.3	Einnahme von Antiepileptika bei Fernreisen	58
2.4	Spezielle Therapieüberwachung bei Valproat-Langzeittherapie	59
2.4.1	Anamnestische Hinweise für besondere Vorsicht beim VPA-Ersteinsatz	59
2.4.2	Massnahmen vor Einleitung einer VPA-Therapie	60
2.4.3	Empfehlungen zur Begleitung und Kontrolle nach Therapiebeginn	61
2.5	Spezielle Behandlungsrichtlinien und Therapieüberwachung für Depot-ACTH und Kortikoide	67
	<b>Medikamentenwahl nach wichtigen Epilepsie-Syndromen</b>	70
	<b>Derzeit verfügbare und einsetzbare Antiepileptika</b>	72
	<b>Verträglichkeitsprüfungen bei antiepileptischer Pharmakotherapie</b>	102
	<b>3. Nicht-medikamentöse Epilepsitherapien</b>	104
3.1	Epilepsiechirurgie	104
3.2	Vagusnervstimulation	105
3.3	Tiefenhirnstimulation	105
3.4	Ketogene Ernährungstherapie	106
	<b>Antiepileptika in der Schweiz</b>	108
	<b>Addendum 1</b>	124
	<b>Addendum 2</b>	126
	<b>Hinweis</b>	130
	<b>Generika-Abkürzungen</b>	131
	<b>Danksagung</b>	132
	<b>Über die Autoren</b>	133

# 1. Akut- und Notfalltherapie

## 1.1 Anweisungen für Laien

### Sinnvolle Massnahmen

- Patient/Patientin aus einer Gefahrenzone bringen (z.B. Strassenverkehr, scharfe Gegenstände und Kanten)
- Lockerung der Kleidung, besonders am Hals
- Stabile Seitenlage zur Vermeidung von Aspiration, wenn möglich
- Ruhe bewahren und Anfallsverlauf genau beobachten
- Auf die Uhr schauen: Anfallsdauer?
- Medikamentöse Behandlung bei verlängerten grossen epileptischen Anfällen (bilateral tonisch-klonischer Anfall), d. h. mehr als 3 Min.
- Im Anfall: Bei einer postiktalen Apnoe (drohender SUDEP) kann eine Reanimation notwendig werden
- Nach dem Anfall: Beim Patienten bis zur Wiedererlangung des Bewusstseins bleiben, vor Auskühlung schützen, Seitenlagerung, Atmung überwachen

### Diazepam rektal (Rektaltuben zu 5 mg und 10 mg)

**Wirkungseintritt meist nach 5–10 Min.**

Säuglinge und Kinder < 15 kg Körpergewicht	5 mg
Kinder > 15 kg Körpergewicht	10 mg
Erwachsene	10–20 mg

- Nochmalige Gabe frühestens nach weiteren 5–10 Minuten bei Fortdauer des Anfalls oder erneutem Anfall. Dann stets den Notarzt/die Notärztin rufen, Angehörige benachrichtigen.



- Prinzipiell können Laien auch **Lorazepam buccal** (Temesta Expidet®), **Clonazepam oral** (Rivotril® Tr.) oder **Midazolam buccal** als Notfallmedikation einsetzen. Besonders gilt dies für Jugendliche und Erwachsene, bei denen die rektale Gabe von Diazepam oft unpraktikabel und gerade in der Öffentlichkeit immer traumatisierend ist. Studiendaten sind kaum verfügbar. Eine Zulassung liegt nur für buccales Midazolam für Patienten < 18 Jahren vor. Bei Erwachsenen hat sich die Wirksamkeit und Praktikabilität von oralem Midazolam überzeugend zeigen lassen. Literatur hierzu liegt vor.

Bei intranasaler Anwendung oder Einsatz anderer Benzodiazepine ist eine vorherige Absprache mit dem betreuenden Arzt oder der betreuenden Ärztin unerlässlich.

Zum Zeitpunkt der Drucklegung sind laientaugliche nasale oder intramuskuläre Applikationen in Vorbereitung befindlich, aber leider noch nicht eingeführt.





### **Midazolam buccal oder nasal:**


6 Monate – < 1 Jahr:	2,5 mg *
1 Jahr – < 5 Jahre:	5 mg
5 Jahre – < 10 Jahre:	7,5 mg
10 Jahre – < 18 Jahre:	10 mg

\* Anwendung im Alter von 3 Monaten bis < 6 Monaten nur unter Überwachung in der Klinik (off label). Auch die buccale und/oder intranasale Anwendung von Midazolam Injektionslösung (z.B. Dormicum® Injektionslösung) kann wirksam und praktikabel sein.

## Lorazepam buccal (Temesta Expidet®)

**Empfohlene Dosis 0,05 mg / kg KG, aber als Erstmassnahme nicht mehr als 1 mg bei Kindern und 2,5 mg bei Erwachsenen**

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

- \* Zugelassene Höchstdosis bei Kindern (in D;  in der Schweiz für Kinder unter 12 Jahren kontraindiziert!) und Jugendlichen 1 mg. Bei Jugendlichen können zur Anfallsbehandlung in der Akut- und Notfalltherapie höhere Dosierungen notwendig sein.
- \*\* Bei mangelndem Effekt nach 10–15 Minuten und nach vorheriger Absprache mit dem behandelnden Arzt oder der Ärztin ggf. eine weitere Dosis von 2,5 mg verabreichen.

## Clonazepam buccal (z.B. Rivotril®-Tropfen)

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

Nach wie vor steht die Notfallmedikation mit Diazepam rectal tubes, insbesondere im frühen Kindesalter, an erster Stelle, obwohl einige Studien die mögliche Überlegenheit von Midazolam andeuten. Andere Mittel kommen dann in Betracht, wenn sich Diazepam als unwirksam erwiesen hat oder die spezielle Situation eine rektale Applikation nicht erlaubt. Bei Erwachsenen entspricht der Einsatz von Midazolam buccal einer Offlabel-Anwendung.

Gleichwohl nicht zugelassen ist die ebenfalls im Erwachsenenalter bewährte und sozial akzeptablere Anwendung von Lorazepam buccal (Temesta Expidet®) in einer Dosis von 1–2,5–(5) mg (längerer Wirkeintritt). Wichtig ist, dass aufgrund des verzögerten Wirkeintritts, zumindest bei Erwachsenen, die Notfallmedikation eher zur Prophylaxe weiterer Anfälle bei bekannter Serienneigung als zur direkten Unterbrechung eines anhaltenden Anfalls geeignet ist.

### **Überflüssige Massnahmen**

- Festhalten der Extremitäten
- Gewaltames Auseinanderziehen der zusammengepressten Kiefer und Aufbiegen der verkrampften Finger – kein Beisskeil!
- Herzmassage; Mund-zu-Mund-Beatmung
- Festhalten des Kranken bei dringhafter Bewegungsunruhe (stattdessen beruhigendes Begleiten)

## **1.2 Behandlungsvorschläge für ersthelfende Ärzte/Ärztinnen**

Ein Notfall liegt vor, wenn ein konvulsiver Status Epilepticus (bilaterale tonisch-klonische) oder Halbseitenanfälle (prolongierte oder rasch aufeinander folgende Anfälle) drohen oder bereits eingetreten sind.

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



## Notfalltherapie vor Krankenhauseinweisung

### Mittel der 1. Wahl:

Diazepam, Lorazepam (Temesta® Injektionslösung), Clonazepam (Rivotril®) oder Midazolam (z.B. Dormicum®) zur i.v. Injektion. Wenn nicht vorhanden oder bei fehlendem venösen Zugang Diazepam rectal tubes. Auch Midazolam buccal ist zur Behandlung akuter, prolongierter Anfälle bei diagnostizierter Epilepsie zugelassen. Für die buccale Gabe von Lorazepam besteht keine Zulassung (siehe S. 8).

### Mittel der 2. Wahl:

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

### Mittel der 3. Wahl:

Valproinsäure\* i.v. (z.B. Orfiril® Injektionslösung) im Status generalisierter konvulsiver Anfälle (konvulsiver Status). Die aktuelle deutsche Leitlinie empfiehlt den Einsatz von Levetiracetam i.v. in einer Einzeldosis von 30–60 mg/kg KG, ggf. mit Wiederholung. Levetiracetam, Brivaracetam und Lacosamid sind zur Behandlung des Status Epilepticus nicht zugelassen.

\* VPA ist bei mitochondrialen Erkrankungen kontraindiziert.



## Medikament

Dosierungsvorschläge für ersthelfende Ärzte/Ärztinnen

### Lorazepam\*

Möglichst i.v.\*\* (1 Ampulle 1 ml = 4 mg), Alternative mit verzögertem Wirkeintritt: (Temesta Expidet®, siehe S. 8)\*\*\*

### Clonazepam (z.B. Rivotril®)

Möglichst i.v.\*\*\*, sonst i.m. (Mischampulle 2 ml = 1 mg), Alternative mit verzögertem Wirkeintritt: Lösung oral über Spritze ohne Kanüle

### Diazepam

Möglichst i.v.\*\* (1 Amp. enthält 2 ml = 10 mg), Alternative mit verzögertem Wirkeintritt: rektal (z.B. Diazepam Desitin® rectal tubes, 1 Rektaltube = 5 mg oder 10 mg)

### Midazolam

i.m./i.v.

5 mg bis 10 mg i.m./i.v.

CAVE: Ampullen mit unterschiedlichen Konzentrationen im Handel (1 mg/ml und 5 mg/ml)


Buccal (Fertigspritzen zu 2,5 mg, 5 mg, 7,5 mg oder 10 mg, siehe S. 7)

### Valproat (z.B. Orfiril® Injektionslösung)

nur i.v.

### Phenobarbital (z.B. Luminal® Injektionslösung)

Möglichst i.v.\*\*\*, sonst i.m. (1 Ampulle = 1 ml = 200 mg)

- \* Nicht bei Säuglingen unter 4 Monaten.  Gemäss Zulassung in der Schweiz für Kinder und Jugendliche unter 18 Jahren nicht empfohlen.
- \*\* 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.

Säuglinge	Klein- und Schulkinder	Erwachsene****
0,05–0,1 mg/kg	0,05–0,1 mg/kg Ggf. nach 10–15 Min. wiederholen	4 mg ggf. nach 10–15 Min. wiederholen; max. Dosis in 12 Stunden: 8 mg
0,01–0,05 mg/kg bis 0,5 mg	0,01–0,05 mg/kg entspricht 1–2 mg	1–2 mg
0,15–0,3 mg/kg bis 5 mg* 1 Rektaltube (à 5 mg)	0,2–0,4 mg/kg entspricht 10–20 mg 1–2 Rektaltuben (à 10 mg)	10–30 mg  1–3 Rektaltuben (à 10 mg)

#### Säuglinge, Klein- und Schulkinder:

0,15–0,2 mg/kg i.m. oder 0,15 mg/kg i.v. Bolus

#### Erwachsene:

5–10 mg i.m. oder i.v.

#### Alle:

Dann Infusion: 0,05–0,2 mg/kg pro Stunde; intravenöse Applikation wegen Atemdepression in Intubationsbereitschaft

#### Säuglinge, Klein- und Schulkinder:

3 Mo. – < 1 J.: 2,5 mg\*\*\*, 1 J. – < 5 J.: 5 mg

5 J. – < 10 J.: 7,5 mg, 10 J. – < 18 J.: 10 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 pro Stunde\*\*\*\*\*

4–10 mg/kg  
bis 100 mg

4–6 mg/kg  
bis 200 mg

200–400 mg

#### Kontraindikationen:

Myasthenie: keine Benzodiazepine

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

## 1.3 Behandlungsvorschläge für Klinikärzte und Klinikärztinnen

Ist der Patient/die Patientin mit einem Benzodiazepin (**Lorazepam** [Temesta® Injektionslösung], **Diazepam** [z.B. Valium®], **Clonazepam** [Rivotril®], **Midazolam** [z.B. Dormicum®]), mit **Phenobarbital** (z.B. Phenobarbital «Bichsel» Injektionslösung®) oder **Phenytoin** (z.B. Phenhydan®) 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, Midazolam, Clonazepam** oder **Diazepam** i.v. (alternativ: **Phenytoin i.v., Phenobarbital i.v.** oder **Valproinsäure i.v.** [z.B. Orfiril® Injektionslösung]), entsprechend dem unter «Behandlungsvorschläge für ersthelfende Ärzte/Ärztinnen» angegebenen Stufenschema). Der Einsatz von Levetiracetam und Lacosamid kann, ausserhalb der Zulassungen, überlegt werden.

**Vorsicht:** Gefahr der Atemdepression bei hohen Dosierungen bzw. bei hoher Gesamtdosis durch lange Anfallsdauer, bei Gabe von **Phenobarbital** nach **Lorazepam, Clonazepam, Midazolam** oder nach **Diazepam** und selten umgekehrt. Tonische Anfälle können durch **Benzodiazepine** selten aktiviert bzw. provoziert werden.

**Phenytoin** ist in den letzten Jahren, wegen der komplizierten Anwendbarkeit und hohem kardiovaskulären Risiko, vor allem





ausserhalb von Kliniken in den Hintergrund getreten. Seine Verfügbarkeit als intravenöse Formulierung ist eingeschränkt. Es sollte daher nur noch im klinischen Setting Verwendung finden. **Phenytoin** ist in der Regel dann Mittel der Wahl, wenn vorher höhere Dosen von Benzodiazepinen (BZP) oder Phenobarbital appliziert wurden oder wenn als Folge eines Status Epilepticus Atmung und Kreislauf beeinträchtigt sind. Exakt dann sollte man aber auch an die Möglichkeit denken, **Valproinsäure** (z.B. Orfiril® Injektionslösung) einzusetzen (Dosierung siehe S. 11). Levetiracetam kann in einer Dosis von 30 mg/kg KG intravenös gegeben werden. Die Verträglichkeit ist sehr gut. Es ist absehbar, dass die bislang nicht zur Behandlung des Status Epilepticus zugelassenen Antiepileptika Lacosamid und Levetiracetam auch aufgrund ihrer fehlenden Atemdepression und Interaktionsarmut gute Alternativen sind. **Phenytoin** (z.B. Phenhydan® Injektionslösung) wird ausschliesslich allein unverdünnt und sehr langsam i.v. (0,5 ml/Minute) über einen sicheren, in der Regel zentralvenösen, 1-Weg-Venenkatheter gegeben (siehe S. 18 ff). Es besitzt in der angegebenen Dosierung keinen atem- oder kreislaufdepressori-schen Effekt.

Da der Wirkeintritt um 15 bis 20 Minuten verzögert ist, kann Phenytoin nicht, wie die den Anfall unmittelbar blockierenden **Benzodiazepine** oder **Phenobarbital i.v.**, nach Wirkung dosiert werden.



## Bei anhaltendem konvulsivem Status mit fehlendem Ansprechen auf BZP und einer zweiten, adäquaten Substanz (PB, PHT): Intubationsnarkose

### Allgemeinmassnahmen

- Atemwege freihalten, Herz- und Kreislaufkontrolle, ggf. O<sub>2</sub>-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 konvulsivem Status Epilepticus möglich)
- Infektionsprophylaxe (Aspirationsgefahr)
- Sitzwache oder Intensivpflege





## Medikament

Dosierungsvorschläge für Klinikärzte und Klinikärztinnen

### Lorazepam

(1 Ampulle 1 ml = 4 mg)

**Clonazepam (z.B. Rivotril®)\*** (Mischampulle 2 ml = 1 mg)

**Diazepam\*** (1 Ampulle = 2 ml = 10 mg)

### Midazolam

(1 Ampulle 5 ml = 5 mg)

**Phenobarbital (z.B. Phenobarbital «Bichsel» Injektionslösung®)**

i.v., notfalls i.m. (1 Ampulle = 1 ml = 200 mg)

**Phenytoin (z. B. Phenhydan®)\*\***

i.v., (kann nicht nach Wirkung dosiert werden),  
(1 Ampulle = 5 ml = 250 mg [Phenhydan®])

**Valproat\*\*\* (z.B. Orfiril® Injektionslösung)**

nur i.v.

**Levetiracetam\*\*\*\* (z.B. Levetiracetam DESITIN®)**

nur i.v. (1 Ampulle = 5 ml = 500 mg Levetiracetam)

\* \* \* \* \* Erläuterungen auf Seite 20



Säuglinge	Klein- und Schulkinder	Erwachsene
0,05–0,1 mg/kg	0,05–0,1 mg/kg ggf. nach 10–15 Min. wiederholen.	4 mg, ggf. nach 10–15 Min. wiederholen; max. Dosis in 12 Stunden: 8 mg
0,01–0,05 mg/kg	0,01–0,05 mg/kg	1–3 mg
0,15–0,3mg/kg	0,15–0,3 mg/kg	10–30 mg
<b>Säuglinge, Klein- und Schulkinder:</b> 0,15–0,2 mg/kg i.m. oder 0,15 mg/kg i.v. Bolus		<b>Erwachsene:</b> 5–10 mg i.m. oder i.v.
<b>Alle:</b> Dann Infusion: 0,05–0,2 mg/kg pro Stunde; intravenöse Applikation wegen Atemdepression in Intubationsbereitschaft		
6–15 mg/kg	6–10 mg/kg	200–400 mg
–	10–15 mg/kg	
–	<b>Empfehlungen der Autoren:</b> Einmalgabe: 15–30 mg/kg, maximal 5 mg/kg/Min.      1200–1800 mg Perfusor: 10–20 mg/kg innerhalb 10–20 Min.,      innerhalb von 10 Min. dann 1,5–3 mg/kg/h      2400–9000 mg in 24 h (2–4 mg/kg/h)	
	<b>Schulkinder und Erwachsene:</b> laut Fachinformation Orfiril® Injektionslösung: 15–20 mg/kg innerhalb von 5–10 Min., anschliessend kontinuierliche Infu- sion mit 1–2 mg/kg/KG/h***	
10–20 mg/kg	Einzeldosis 20–30 mg/kg	Einzeldosis von 30–60 mg/kg KG, ggf. wiederholen

Weitere Antiepileptika zur Therapie des konvulsiven Status wie Chloralhydrat in wässriger (nicht ölig) Lösung, Clomethiazol, Flunitrazepam, Lidocain, Paraldehyd (kein Handelspräparat), Thiopental s. Spezialliteratur.

- \* Diazepam-Injektionslösungen dürfen nicht mit anderen Arzneimitteln in der Injektionsspritze gemischt werden und können in der Regel nur als Bolus-Injektion verabreicht werden. Clonazepam (Rivotril®) 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.

- \*\* Während der Phenhydan®-Injektion keine andere Infusion durch dieselbe Kanüle verabreichen.
- \*\*\* Falls der Patient/die Patientin Lamotrigin oder Felbamat einnimmt, sollte die Erhaltungsdosis 100 mg Natriumvalproat/Stunde nicht überschreiten. VPA hemmt den Metabolismus von LTG. VPA kann den Serumspiegel von Felbamat um ca. 50 % erhöhen. Die Infusionsdauer sollte mindestens 24 Stunden betragen.
- \*\*\*\* Levetiracetam ist nicht zur Behandlung des Status Epilepticus zugelassen. Lacosamid i.v. und Brivaracetam i.v. sind ebenfalls nicht zur Behandlung des Status Epilepticus zugelassen. Für Lacosamid empfiehlt sich bei Off-Label-Gabe eine Initialdosis von 400 mg im Erwachsenenalter. Klein- und Schulkinder erhalten 5–8 mg/kg als Kurzinfusion über 15 Minuten, maximal 200 mg als Einzeldosis. Für Brivaracetam empfiehlt sich bei Erwachsenen eine Initialdosis 2 mg/kg KG (persönliche Empfehlung der Autoren).

## 1.4 Schnellaufsättigung oral/i.m.: Vorschläge für Klinikärzte und Klinikärztinnen

Sofern kein Notfall (siehe S. 6–20) 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 oder bei kurzfristig notwendiger medikamentöser Umstellung wegen Allergie).

### Phenobarbital

- **Kleinkinder:** initial 10–15 mg/kg KG i.m. oder oral (max. 200 mg); 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 (max. 200 mg); 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 oralen Dauertherapie-Dosis (Dauertherapiedosis 5–7 mg/kg), aber nicht mehr als 400 mg im Kindes- bzw. 700 mg im Erwachsenenalter.
- Am 2. Tag 75 % der ersten Dosis.

- Ab dem dritten Tag die errechnete Dauertherapie-Dosis (= 5–7 mg/kg). Eine Phenytoinschnellaufsättigung kann das Auftreten eines allergischen Exanthems begünstigen. Wegen der 100% Bioverfügbarkeit nach oraler Gabe ist diese möglichst zu bevorzugen.

Eine Schnellaufsättigung ist bei Antiepileptika mit rasch erreichtem Plasmafließgleichgewicht und/oder parenteraler Applikationsmöglichkeit leichter. Weder bei Levetiracetam noch Brivaracetam ist der Einsatz der parenteralen Gabe erforderlich, weil beide prinzipiell schon mit einer wirksamen Erhaltungsdosis begonnen werden können. Für Lacosamid wurde zwar prinzipiell gezeigt, dass ein Wechsel zu einer oralen Erhaltungsdosis möglich ist, praktische Erfahrungen in grösserem Umfang liegen aber nicht vor. Eine rasche Aufsättigung für Lamotrigin, Carbamazepin, Oxcarbazepin und Eslicarbazepinacetat scheitert an der fehlenden Verfügbarkeit parenteraler Applikationsformen und am deutlich erhöhten Risiko für allergische Reaktionen und Hyponatriämien (diese nur unter Carbamazepin, Oxcarbazepin und Eslicarbazepinacetat). In klinisch schwierigen Situationen kann es vertretbar sein, Antiepileptika mit langer Halbwertszeit sehr viel rascher als üblich einzudosieren, um so rasch wie möglich den klinischen Effekt beurteilen zu können und dafür unter stationären Bedingungen Störwirkungen eher in Kauf zu nehmen. Systematische Daten zu hierfür in Frage kommenden Substanzen wie Topiramaten, Zonisamid oder Perampanel gibt es aber nicht in ausreichendem Umfang.



## 1.5 Rektale und parenterale Ersatzmedikation für orale Antiepileptika

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

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 Magensondenspritze – kein Darmrohr!), unverdünnt; Dosis bei CBZ rectal 1,5 bis 2-fach erhöht
- statt **Clonazepam** (oder anderen Benzodiazepinen) oral: **Clonazepam** oder **Diazepam** i.m./i.v. oder **Diazepam** rektal (z.B. Diazepam Desitin® rectal Tubes), oder Lorazepam oder Midazolam i.v.
- statt **Lacosamid, Levetiracetam, Brivaracetam, Valproat, Phenytoin** und **Phenobarbital** oral: identische Dosis intravenös
- statt **Lamotrigin** oral: aufgelöst (Schmelztablette) rektal applizieren, Dosis ggf. 2× erhöhen

- statt **Levetiracetam** oral: aufgelöst rektal, Dosis plus 30 %; wenn Levetiracetam i.v. nicht möglich ist
- statt **Topiramat** und **Valproat** oral: aufgelöst rektal in identischer Dosis
- statt **Oxcarbazepin Carbamazepin rectal** in der Dosis 1:1,5 (Oxcarbazepin wird rektal nicht resorbiert)
- statt **Primidon** oral: **Phenobarbital** i.m./i.v. (250 mg Primidon sind 50 mg Phenobarbital äquivalent), Phenobarbital kann rektal in identischer Dosis wie oral gegeben werden
- **Vigabatrin**: Rectal (aufgelöst in Wasser) möglich, Dosis 0,5–1:1 gegenüber oraler Gabe
- Alle übrigen Antiepileptika: überbrückend durch Benzodiazepine i.v. (**Diazepam, Lorazepam, Clonazepam, Midazolam**) oder rectal (**Diazepam**) ersetzen und die weitere Gabe möglichst rasch fortsetzen.

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

## 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** oder **Midazolam**
- 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. Medikamentöse Langzeittherapie

### 2.1 Allgemeine Behandlungsrichtlinien

#### 2.1.1 Diagnose – Therapieindikation

- Die Epilepsiediagnose muss sicher sein. Nichtepileptische zerebrale oder extrazerebrale Anfälle ausschliessen (z.B. respiratorische Affektkrämpfe; Synkopen; Herzrhythmusstörungen [z.B. Long-QT-Syndrom]; narkoleptische Anfälle; Parasomnien [z. B. Pavor Nocturnus]; paroxysmale Bewegungsstörungen; dissoziative Anfälle).
- Bei epileptischen Anfällen bitte unbedingt achten auf:
  - provozierte Anfälle, z. B. Fieberkrämpfe, oder akute symptomatische Anfälle im Rahmen korrigierbarer metabolischer Entgleisungen, z.B. Hypokalziämie und Hypoglykämie
  - Hirnprozesse lokal oder diffus, z.B. Hirntumor.
- Bei akuten, symptomatischen Anfällen kann bei Vorliegen einer epilepsiedisponierenden Konstellation die Therapie für einen begrenzten Zeitraum von wenigen Monaten in Einzelfällen sinnvoll sein.
- Nur klinisch manifeste Epilepsien behandeln. Epilepsietypische Muster im EEG ohne manifeste Anfälle sind in der Regel keine eindeutige Indikation für eine medikamentöse Langzeittherapie (wichtige Ausnahmen: kontinuierlicher Spike-wave Status im Schlaf [CSWS], Landau-Kleffner-Syndrom). Dennoch ist eine solche Konstellation ungewöhnlich



und kann Anlass z.B. zu einem Langzeit-Video-EEG geben, um unbemerkte und dann behandlungsbedürftige Anfälle nicht zu übersehen.

- In jedem Fall initial und bei Problemen/Komplikationen im weiteren Verlauf einen/eine epileptologisch erfahrenen/erfahrene Neuropädiater/Neuropädiaterin bzw. Neurologen/Neurologin hinzuziehen.

### 2.1.2 Patientenmotivation

- Patienten/Patientinnen und Angehörige über Notwendigkeit regelmässiger Medikamenteneinnahme, Behandlungsziel und Behandlungsrisiken umfassend aufklären.
- Keine Therapie gegen den Willen des Patienten/der Patientin (entsprechende Dokumentation aber wichtig).

### 2.1.3 Therapieziele

- Anfallsfreiheit ohne Beeinträchtigung der körperlichen und psychischen Leistungsfähigkeit.
- Uneingeschränkte schulische, berufliche und soziale Teilhabe.
- Bei Kindern stabile Basis für die weitere soziale, emotionale und kognitive Entwicklung.

### 2.1.4 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 so genannten therapeutischen Bereichs der Blutspiegel.
- Zur Wirkungsbeurteilung zunächst abwarten, bis Fließgleichgewicht der jeweiligen Enddosis erreicht ist (siehe S. 72 ff.); bei ungenügender Wirkung evtl. späten Wirkungseintritt abwarten (mitunter erst nach 4–6 Wochen, gilt besonders für Valproat sowie für alle Antiepileptika, bei denen das Plasmafließgleichgewicht aufgrund einer langen Halbwertszeit erst nach Wochen erreicht wird wie z.B. Topiramat, Zonisamid oder Perampanel), sofern es die Anfallsfrequenz zulässt.
- Falls das initial eingesetzte Medikament nicht den gewünschten Erfolg zeigt, möglichst «alternative Monotherapie» anstreben.
- Bei Anfallsfreiheit unter Kombination kann diese unter Umständen auch belassen werden, wenn die Verträglichkeit einwandfrei ist.
- 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 Generikawechsel in der Medikation verhindern.

### 2.1.5 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, zumindest aber Einnahme der Medikation zu vergleichbaren Zeiten und unter vergleichbaren Umständen.
- Anfallskalender führen lassen (erhältlich z.B. bei der Schweizerischen Epilepsie-Liga, [www.epi.ch](http://www.epi.ch) oder Desitin Pharma GmbH, [www.desitin.ch](http://www.desitin.ch)).
- Wochendispenser benutzen lassen.
- Moderne Möglichkeiten wie das Smartphone zur Verbesserung der Adhärenz einsetzen.



- Patienten/Patientinnen auch bei gutem Therapieergebnis zu regelmässigen Kontrolluntersuchungen einbestellen (in der Regel ein- bis zweimal bzw. dreimal jährlich, siehe S. 102–103).

## 2.1.6 Blutspiegelbestimmung der Antiepileptika

- Blutspiegelbestimmungen sind vor allem indiziert zur Abschätzung der Dosisreserven, zum Erkennen von Intoxikationen, zur Erfassung von Interaktionen (siehe S. 124–125) und von Blutspiegelschwankungen (z.B. Selbstinduktion eines Medikaments, Gravidität, interkurrente Erkrankungen) und zur Überprüfung der Compliance.
- Bestimmung des freien Anteils, der nicht an Plasmaeiweiss 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).
- Ggf. Bestimmung von Metaboliten wie Carbamazepin-Epoxid, die bei Kombinationen ansteigen können (z.B. beim Austausch von Levetiracetam gegen Brivaracetam).
- Blutentnahme in der Regel erst nach Erreichen des Fließgleichgewichts (siehe S. 72 ff.).



- Einmalige Blutentnahme pro Tag morgens tablettennüchtern oder unmittelbar nach Anfallsrezidiv oder – bei Antiepileptika mit kurzer Halbwertszeit – zum Zeitpunkt des erwarteten Resorptionsmaximums. Ansonsten zumindest zu gleichen Tageszeiten.
- 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, Brivaracetam, Cannabidiol, Cenobamat, Fenfluramin, Gabapentin, Levetiracetam, Perampanel, Pregabalin, Rufinamid, Stiripentol, Tiagabin, Topiramate, Vigabatrin und Zonisamid kann nach heutigem Kenntnisstand wegen fehlender bzw. (noch) nicht bekannter Korrelation zum antiepileptischen Effekt und zu klinischen Nebenwirkungen in der Regel verzichtet werden, sofern es um die Therapiestrategie geht. Als Ausnahme gilt die individuelle Untersuchung zur Aufdeckung von Interaktionseffekten. Ähnliches gilt für Sultiam: hier weist das klinische Zeichen der Hyperpnöe recht zuverlässig auf das Erreichen oder Überschreiten des oberen therapeutischen Bereichs hin. Zur Bestimmung des individuellen Referenzbereichs kann die Blutspiegelbestimmung durchaus sinnvoll sein.



- Blutspiegel sind nur sinnvoll und hilfreich bei Bewertung der Messdaten im Rahmen des klinischen Bildes. Die so genannte therapeutische Breite unterliegt individuellen Schwankungen.
- Ein niedriger Blutspiegel, der zu Anfallsfreiheit führt, ist nicht «subtherapeutisch» oder wirkungslos. Ein «toxischer» Blutspiegel zwingt zur Dosisreduktion in der Regel nur dann, wenn auch klinisch Verdacht auf Unverträglichkeit und Überdosierung besteht. Dabei gibt es wenige Ausnahmen, wie z.B. Phenytoin, das bei dauerhaften Blutspiegeln von über 20 mg/l Gesamtkonzentration bzw. 2,2 mg/l freiem Anteil auch schleichende toxische Effekte haben kann.

## 2.1.7 Therapiedauer

- 2–5 jährige Anfallsfreiheit (je nach Epilepsieform) ist in der Regel Voraussetzung für einen vorsichtigen und stufenweisen Absetzversuch; bei Anfallsfreiheit nach epilepsiechirurgischem Eingriff schon nach einem Jahr.
- Rezidiv-Quote während oder 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 – wenn überhaupt – eher Absetzen der Therapie vor Erreichen des 18. Lebensjahres, da sich danach (Führerschein, Berufsfindung, Mobilitätsnotwendigkeit) die Nutzen-Risiko-Relation bei Rezidivanfällen deutlich verschlechtert.
- Beste Langzeitprognose (d.h. Anfallsfreiheit ohne Medikation) bei selbstlimitierenden fokalen Epilepsien (z.B. Rolando-Epilepsie, Panayiotopoulos-Syndrom) und bei einem Teil der idiopathischen generalisierten Epilepsien (z.B. kindliche Absenceepilepsie). 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 nach ausführlicher und gut dokumentierter Aufklärung über mögliche Folgen eines Anfallsrezidivs. Bei Fahrtüchtigkeit und Besitz eines Führerscheins Gruppe 3 darüber aufklären, dass ein Fahrverzicht von drei Monaten notwendig wird.

### 2.1.8 Pharmakoresistenz – Problemfälle

- Bei unklarer Epilepsie-Diagnose, mangelnder Klassifizierung von Anfällen und epileptischem Syndrom, bei Pharmakoresistenz, psychiatrischen und psychosozialen Problemen Überweisung des Patienten/der Patientin zum Experten/zur Expertin mit Epilepsieschwerpunkt.

- Eine Pharmakoresistenz kann nach dem Scheitern zweier Therapieversuche mit adäquater Medikation in ausreichender Dosierung über einen adäquaten Zeitraum hin angenommen werden. Bei nachgewiesener Pharmakoresistenz: an epilepsiechirurgische Intervention denken. Voraussetzung: Suffiziente prächirurgische Diagnostik in dafür spezialisierten Einrichtungen. Falls ein epilepsiechirurgischer Eingriff nicht in Frage kommt, Vagus-Nerv-Stimulation oder vergleichbare Verfahren (z.B. Tiefenhirnstimulation) erwägen. Auch ketogene Ernährungstherapie als Alternative bedenken. Auf klinische Therapiestudien mit neuen Antiepileptika und Literatur zu neuen komplementären und eventuell bei genetischen Epilepsien personalisierten Therapieverfahren achten.

## 2.1.9 Flankierende Massnahmen

- Geregelter Lebensführung (besonders wichtig bei generalisierten idiopathischen Epilepsien):
  - Vermeidung von übermässigem Schlafmangel und stark wechselndem Schlaf-Wach-Rhythmus
  - kein übermässiger Alkoholkonsum.
- Ärztliche Hilfe auch bei sozialmedizinischen Problemen (Schule, Beruf, Familie, Freizeit, Verkehrstüchtigkeit, Führerschein, Militärdienst, Versicherungen, u.a.). Aber: die Qualität der Therapie muss «normalen» Alltagsbelastungen standhalten.



- Keine Überbehütung und keine soziale Invalidisierung durch übertriebenes Verbotsszenario.

## **2.1.10 Informationsquellen für Patienten/Patientinnen und Angehörige**

- Schweizerische Epilepsie-Liga  
Seefeldstrasse 84, 8008 Zürich, [www.epi.ch](http://www.epi.ch)
- Schweizerischer Verein für Epilepsie  
Seefeldstrasse 84, 8008 Zürich, [www.epi-suisse.ch](http://www.epi-suisse.ch)
- Schweizerische Epilepsie-Stiftung  
Bleulerstrasse 60, 8008 Zürich, [www.swissepi.ch](http://www.swissepi.ch)
- Fondation Eclipse  
Avenue de Rumine 2, 1005 Lausanne, [www.epi-eclipse.ch](http://www.epi-eclipse.ch)
- SeSi, Società Epilettica della Svizzera Italiana  
Via Ghiringhelli 6a, 6500 Bellinzona, [www.sesi.ch](http://www.sesi.ch)
- Institution de Lavigny  
Route du Vignoble 60, 1175 Lavigny, [www.ilavigny.ch](http://www.ilavigny.ch)

## 2.2 Spezielle Behandlungssituationen

### 2.2.1 Antiepileptika und Wechselwirkungen

Interaktionen der Antiepileptika untereinander sind in jeder Richtung möglich und nicht immer vorhersehbar (Wichtigkeit der Blutspiegelkontrollen während der Kombinationstherapie!). Die Tabelle auf S. 124–125 gibt Ihnen einen Überblick über die häufigsten Interaktionen (Generika-Abkürzungen siehe S. 131):

- 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. 88–89)! VPA kann die Konzentration von RUF erhöhen.
- VPA kann initial verdrängend auf die Eiweissbindung 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).
- 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-Gabe im oberen Bereich bewegt). Nicht selten kommen pharmakodynamische Wechselwirkungen bei gleichzeitiger Gabe verschiedener Natriumkanal-Blocker (Carbamazepingruppe, Lamotrigin, Lacosamid) vor. Bei entsprechenden Störfwirkungen im Rahmen einer Umstellung sollte die Dosis der zuvor nicht ausreichend wirksamen Substanz verringert werden.

- 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.
- Brom geht keine pharmakokinetischen Interaktionen ein. Zentral dämpfende Antiepileptika wie PB/PRM, MSM, Benzodiazepine und Brom führen pharmakodynamisch zur gegenseitigen Verstärkung der zentralnervösen Nebenwirkungen (kumulative Toxizität bei Kombination dieser Antiepileptika).
- Eine Kombination von drei und mehr Antiepileptika kann auch bei nichttoxischen Blutspiegeln im so genannten mittleren oder oberen therapeutischen Bereich zur kumulativen Toxizität aufgrund der hohen Drug-load führen.
- Enzyminduktoren (z.B. PHT, CBZ, OXC) senken den PER-Spiegel.

- BRV führt zu einer Erhöhung des CBZ-Epoxids.
- CBD erhöht den Spiegel von Clobazam und den aktiven Metaboliten N-Desmethyloclobazam. Andere Interaktionen aufgrund inhibitorischer Wirkung auf verschiedene CYP450-Isoenzyme sind hoch wahrscheinlich.
- CNB erhöht die Serumkonzentrationen von Phenytoin, Phenobarbital und von N-Desmethyloclobazam, dem Hauptmetaboliten von Clobazam. Die Serumkonzentrationen von Lamotrigin und Carbamazepin können abfallen. Umgekehrt fällt der CNB-Spiegel um knapp  $\frac{1}{3}$  unter Einfluss von Phenytoin. Weitere Interaktionen sind möglich, aber noch nicht ausreichend untersucht.

## 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 2–3-fache (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; Meropenem kann den VPA-Spiegel senken.

### **Antidepressiva**

Imipramin, Trazodon und Viloxazin erhöhen die Spiegel von PHT und CBZ. Die Störwirkungen von Lithium werden durch PHT und CBZ verstärkt. Abbau von Citalopram kann durch STP gehemmt werden. Verstärkter Abbau von NaSSA (z.B. Mirtazapin) und Trizyklika (z.B. Amitriptylin) unter Enzyminduktoren (z.B. CBZ, PHT).

### **Antihistaminika**

Abbau kann durch STP gehemmt werden.

### **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.

## **Betablocker**

Abbau kann durch STP gehemmt werden.

## **Calciumantagonisten**

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

## **Disulfiram**

Der PHT-Spiegel wird durch Disulfiram signifikant erhöht.

## **Immunsuppressiva**

Tacrolimus, Cyclosporin und Sirolimus können durch STP erhöht werden. Enzyminduktoren (z.B. PHT, CBZ) senken die Everolimuskonzentration. Cannabidiol erhöht den Everolimuspiegel.



## **Kardiaka**

Die Spiegel der Antiarrhythmika Chinidin und Disopyramid und die von Digitoxin können durch PB/PRM, CBZ und PHT abgesenkt werden (Gefahr der Underdigitalisierung!). 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.

## **Protonenpumpenhemmer**

Abbau kann durch STP gehemmt werden.

## **Statine**

Abbau kann durch STP gehemmt werden.

## **Steroide, Hormone und Vitamine**

Kortikoide, orale Kontrazeptiva, Vitamin D, aber auch Vitamin B<sub>6</sub> (Pyridoxin) und Folsäure können durch PB/PRM, PHT, CBZ und OXC schneller abgebaut und damit in ihrer Wirkung vermindert werden. STP hemmt den Abbau oraler Steroide, insbesondere Kontrazeptiva. 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. Perampanel vermindert die Levonorgestrelwirkung (bei Kombinationspräparaten zur Kontrazeption).

## **Stimulanzien**

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

## **Theophyllin und Derivate**

Die Spiegel von PHT und CBZ werden durch Theophyllin und Derivate gesenkt (Gefahr der PHT-Intoxikation beim Absetzen); umgekehrt werden die Theophyllin-Spiegel durch PB/PRM, PHT und CBZ vermindert und durch STP erhöht. Wechselwirkungen von STP mit Theophyllin oder Coffein (CYP1A2) sind nicht auszuschliessen.

## **Virostatika**

Aciclovir kann den VPA-Spiegel senken.

## **Zentral dämpfende Pharmaka und Alkohol**

PB/PRM und Benzodiazepine und generell alle sedierenden oder in höherer Dosis Schwindel und Sehstörungen verursachenden Antiepileptika in Kombination mit zentral dämpfenden Pharmaka und Alkohol führen zu gegenseitigen Wirkungsverstärkungen.

## Zytostatika

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

### 2.2.2 Kontraindikationen und Unverträglichkeiten

- Keine Benzodiazepine bei akutem Engwinkelglaukom und bei Myasthenia gravis.
- Kein Carbamazepin bei Überempfindlichkeit gegen trizyklische Antidepressiva.
- Ein erhöhtes Risiko für allergische Reaktionen auf verschiedene Antiepileptika wie Carbamazepin, Oxcarbazepin, Phenytoin oder Lamotrigin wurde inzwischen für verschiedene HLA Genmarker wie HLA-B\*1502, HLA-A\*2402, HLA-A\*3101, HLA-A\*3303 oder HLA-B\*3502 beschrieben.
- Kein CBZ und PHT bei AV-Block. Kein ESL und LCM bei AV-Block 2. und 3. Grades. Patienten/Patientinnen mit bekannter Reizleitungsstörung unter OXC sorgfältig überwachen. Patienten/Patientinnen mit Brugada-Syndrom unter LTG sorgfältig überwachen.
- Kein Phenobarbital/Primidon, Phenytoin, Carbamazepin, Valproat und Clonazepam bei hepatischer Porphyrie (z.B. akute intermittierende Porphyrie oder Porphyria cutanea tarda).

- Vorsicht mit Topiramaten oder Zonisamid bei sekundärem Engwinkelglaukom plus Myopie.
- Bei Patienten/Patientinnen mit einer Depression oder Psychose, aktuell oder in der Vorgeschichte, bitte besondere Vorsicht und genaueste Beobachtung, vor allem beim Einsatz von Ethosuximid, Sultiam, Vigabatrin, Topiramaten, Zonisamid, Levetiracetam, Brivaracetam und Perampanel.
- Bezüglich Vorsichtsmaßnahmen beim Valproat- (siehe S. 59 ff) und ACTH- bzw. Kortikoid-Einsatz (siehe S. 67 ff.).

### Allgemein sollten bei Epilepsiekranken...

(wegen möglicher Aktivierung epileptischer Anfälle)

- **vorsichtig angewendet werden:**  
Antihistaminika (z.B. auch als Antiemetika), einige ältere trizyklische Antidepressiva in hohen Dosen, Chloroquin, Desmopressin, Dopaminantagonisten, Gadopentetate (Gadolinium [Häufigkeit einer Anfallsprovokation ca. 1:1000]), Indometacin, Interferone, Isoniazid, Lokalanästhetika (Lidocain, Procain), 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 konvulsiven Status Epilepticus bei erhöhten Theophyllin-Blutspiegeln).
- **möglichst nicht angewendet werden:**  
Chinolone (Gyrasehemmer), Piperazin-haltige Wurmmittel, Mefloquin.

### 2.2.3 Antiepileptika und Schwangerschaftsverhütung

Hormonelle Antikonzeption («Pille») wirkt bei gleichzeitiger Einnahme von Carbamazepin, Eslicarbazepinacetat, Oxcarbazepin, Phenobarbital/Primidon, Phenytoin, Topiramamat (bei Dosis >200 mg/Tag) und Felbamat weniger sicher, deshalb ist neben der «Pille» eine zusätzliche Verhütungsmethode bzw. die Wahl einer nichthormonellen Verhütungsmethode angezeigt. In letzter Zeit wurde dies auch für Lamotrigin diskutiert. Die Datenlage reicht aber nicht aus, um eine eindeutige Stellungnahme abzugeben. Ähnlich wie bei Topiramamat ist auch bei Perampnolam und Brivaracetam nur in einem bestimmten Dosisbereich eine Wechselwirkung klinisch relevant. PER vermindert, auch in niedrigen Dosen, die Konzentration von Levonorgestrel. Bei einer Perampnolam Dosis ab 12 mg/Tag kann nicht mehr von einer sicheren Kontrazeption ausgegangen werden. Gleiches gilt für eine Dosis von 400 mg Brivaracetam pro Tag, was jedoch dem Zweifachen der empfohlenen Tageshöchstdosis entspricht. Unter einer Tagesdosis von 100 mg CNB wurde keine Änderung der Ethinylestradiolspiegel festgestellt. Dennoch lässt die derzeitige Datenlage den Schluss

zu, dass die hormonelle Kontrazeption durch CNB klinisch relevant beeinflusst werden kann, da CNB ein potenter CYP3A4-Induktor ist.

Kommt es bei gleichzeitiger Einnahme der «Pille» (Dosierung von Ethinylestradiol nicht unter 50 µg, evtl. 80 µg) und Antiepileptika zu Zwischenblutungen, ist der hormonelle Schutz sicher 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/die Frauenärztin 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). Bei Patientinnen unter LTG kann der Einfluss auf die Serumkonzentration durch Einsatz vorwiegend gestagenhaltiger Substanzen reduziert werden. Bewährt hat sich der wechselwirkungsfreie und sichere Einsatz einer Hormonspirale (z.B. Mirena®), der in der Regel auch bei noch jungen Mädchen möglich ist.





## 2.2.4 Kinderwunsch und Schwangerschaft

### Folgende Punkte müssen beachtet werden

#### **Vor geplanter Schwangerschaft**

Aufgrund jüngerer Veröffentlichungen zur Teratogenität von VPA nimmt dieses Thema einen besonders grossen Raum in der Planung der medikamentösen Epilepsitherapie und der Beratung ein. Die Teratogenität von Antiepileptika wird seit längerer Zeit in mehreren Schwangerschaftsregistern erfasst. In einer dänischen Populationsstudie\* von insgesamt 837 795 Lebendgeburten wurde eine Fehlbildungsrate (z.B. Gaumenspalte, Hypospadie, Spina bifida) von 2.4 % in der Normalbevölkerung und von 3.2 % bei pränataler Exposition mit neueren Antiepileptika beschrieben. Die aktuellste Publikation des Europäischen Schwangerschaftsregisters EURAP hat wesentliche Daten zur Teratogenität in Monotherapie beigetragen. Danach beträgt die mittlere Wahrscheinlichkeit grosser Fehlbildungen für alle Dosisbereiche zusammengefasst für Lamotrigin 2.9 %, für Carbamazepin 5.5 %, für Valproinsäure 10.3 %, für Levetiracetam 2.8 %, für Oxcarbazepin 3.0 %, für Phenobarbital 6.5 %, für Topiramamat 3.9 % und für Phenytoin 6.4 %. Das Risiko stieg dosisabhängig unter Lamotrigin, Carbamazepin, Valproinsäure und Phenobarbital.

Eine zu niedrige Folsäurekonzentration im Serum wirkt sich möglicherweise zusätzlich ungünstig auf das Entstehen von Neuralrohrdefekten aus. Eine prophylaktische Folsäuregabe sollte

\* Elkjær LS et al., JAMA Neurol. 2018 Jun 1;75(6):663-671.  
doi: 10.1001/jamaneurol.2017.5035

daher möglichst schon deutlich 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 (so genannte Minor-Anomalien – z.B. Ohrmuschelanomalien, 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 und Schwangerschaftsverhütungsprogramm sowie Kontraindikationen für Valproat (s.u.) beachten; Verteilung auf mehrere (in der Regel 3) Tagesdosen; bei Valproat als Schutz vor bilateral tonisch-klonischen Anfällen Patientin gut aufklären und versuchen, die Dosis zu reduzieren, ggf. durch Levetiracetam 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.

Das Risiko von Fehlbildungen steigt mit der Dosishöhe und mit der Zahl gleichzeitig eingenommener Antiepileptika. Bei Monotherapie wurde allerdings unter Therapie mit Levetiracetam,



Oxcarbazepin, Phenytoin und Topiramate keine Dosisabhängigkeit nachgewiesen.

### **2.2.5 Valproinsäure: Kontraindiziert bei Frauen im gebärfähigen Alter oder schwangeren Frauen**

Valproat ist sowohl bei alleiniger Gabe als auch bei Gabe in Kombination mit anderen Arzneimitteln mit einem dosisabhängigen Risiko für Anomalien des Neugeborenen assoziiert. Die Daten legen nahe, dass bei Einnahme von Valproat zur Behandlung von Epilepsie zusammen mit anderen Arzneimitteln ein höheres Risiko für Anomalien des Neugeborenen besteht, als wenn Valproat alleine eingenommen wird.

Das Risiko für angeborene Missbildungen beträgt ca. 10 %, während Studien an Vorschulkindern, die im Mutterleib Valproat ausgesetzt waren, zeigen, dass es bei bis zu 30–40 % zu Verzögerungen in der frühkindlichen Entwicklung kommt. Sie fangen zum Beispiel später an zu sprechen und zu laufen, haben geringe geistige Fähigkeiten, eine geringe Sprachkompetenz und leiden unter Gedächtnisproblemen.

Der Intelligenzquotient (IQ), der in einer Studie bei Kindern im Alter von 6 Jahren mit einer Exposition gegenüber Valproat im Mutterleib gemessen wurde, war durchschnittlich 7–10 Punkte niedriger als bei Kindern, die anderen Antiepileptika (Carbamazepin, Phenytoin oder Lamotrigin) ausgesetzt waren. Die bereits erwähnte dänische Studie lässt zudem befürchten, dass die kognitive Leistung auch noch bei Adoleszenten schlechter als bei

Kindern von Müttern ist, die während der Schwangerschaft andere Antiepileptika eingenommen hatten.

Die verfügbaren Daten zeigen, dass Kinder, die im Mutterleib Valproat ausgesetzt waren, im Vergleich zur allgemeinen Studienpopulation ein erhöhtes Risiko für Störungen des autistischen Formenkreises (ca. 3-fach erhöht) und kindlichen Autismus (ca. 5-fach erhöht) aufweisen.

Begrenzte Daten legen nahe, dass Kinder, die im Mutterleib gegenüber Valproat exponiert waren, mit einer höheren Wahrscheinlichkeit Symptome einer Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung (ADHS) entwickeln. Hinsichtlich der Dosishöhe wurde geschlussfolgert, dass erst Valproinsäuredosen ab 1000 mg für den negativen Effekt von Valproinsäure in dieser Studie verantwortlich waren. Die dänische Studie hat nun aber selbst die bisher postulierte Dosisabhängigkeit negativer Effekte von VPA auf die Kognition nachdrücklich in Frage gestellt. Kinder, deren Mütter in der Schwangerschaft VPA eingenommen hatten, schnitten sowohl in Sprachtests als auch im mathematischen Leistungsnachweis signifikant schlechter ab als die Kinder, deren Mütter keine Antiepileptika eingenommen hatten, aber auch im Vergleich zu Kindern, deren Mütter mit LTG behandelt worden waren. Das Phänomen war dosisunabhängig. Anhand der verfügbaren Daten lässt sich damit keine Schwellendosis ableiten, unterhalb der kein Risiko negativer Effekte von Valproat besteht. Die nachweislich erhöhte Teratogenität durch VPA und ihr negativer Einfluss auf die kognitive Entwicklung des werdenden Kindes hat die Europäische Arzneimittel-Agentur (EMA) zu der deutlichen Empfeh-



lung veranlasst (EMA, 21.11.2014), den Gebrauch von VPA bei Patientinnen auf Fälle zu beschränken, bei denen es unverzichtbar ist.

### **Aus diesen Gründen ist:**

- Valproat während der Schwangerschaft kontraindiziert, es sei denn, es stehen keine geeigneten alternativen Behandlungen zur Verfügung.
- Valproat bei Frauen im gebärfähigen Alter kontraindiziert, es sei denn, die Bedingungen des Schwangerschaftsverhütungsprogramms (siehe S. 2) werden eingehalten.

### **Wenn trotz der bekannten Risiken von Valproat während der Schwangerschaft und nach sorgfältiger Erwägung alternativer Behandlungen der Ausnahmefall eintritt, dass eine Schwangere (oder eine Frau, die plant, schwanger zu werden) Valproat zur Behandlung von Epilepsie erhalten muss:**

- Alle Dosisstärken sind mit einem Risiko behaftet. Das Risiko für angeborene Missbildungen und Entwicklungsstörungen ist bei hohen Dosen allerdings höher. Die niedrigste wirksame Dosis ist anzuwenden und die tägliche Valproat-Dosis ist in mehrere kleine Dosen aufzuteilen, die über den Tag verteilt einzunehmen sind.
- Möglicherweise ist die Anwendung einer Retardformulierung anderen Darreichungsformen vorzuziehen, um hohe Spitzenkonzentrationen im Plasma zu vermeiden.

- Alle Patientinnen, die während der Schwangerschaft Valproat ausgesetzt sind, sollten gemeinsam mit ihren Partnern an einen Spezialisten mit Erfahrung in Embryonaltoxikologie oder Pränatalmedizin überwiesen werden, damit er die Auswirkungen der Exposition während der Schwangerschaft beurteilen und entsprechend aufklären kann.

Bei einer bereits eingetretenen Schwangerschaft müssen die Risiken einer Fortführung der Therapie gegenüber denen einer potenziellen Anfallsverschlechterung bei Beendigung abgewogen werden. Ergibt sich dennoch der Wunsch auch im Hinblick auf mögliche kognitive Einbussen der Kinder, kommen nur Antiepileptika mit raschem und verlässlichem Wirkeintritt, wie Phenytoin oder Levetiracetam, in Frage.

Zur Risikominimierung stellt die Swissmedic auf ihrer Homepage ([www.swissmedic.ch](http://www.swissmedic.ch)) Materialien für Fachpersonen und Patientinnen zur Verfügung sowie ein Formular zur Bestätigung über die Risikoaufklärung.

Die Risiken der Valproateinnahme bei Männern im zeugungsfähigen Alter sind noch nicht abschliessend zu bewerten. Daher sollte vor Gabe bei dieser Patientengruppe immer der aktuelle wissenschaftliche Kenntnisstand via aktueller Fach- und/oder Behördeninformation geprüft werden.

### **Bei eingetretener Schwangerschaft**

Nach Eintritt einer ungeplanten Gravidität die Antiepileptika nicht absetzen (Absetzen nach Bekanntwerden der Schwangerschaft



wenig sinnvoll, da die Gefahr einer Störung der Organogenese in den ersten Schwangerschaftswochen am grössten ist), Dosis überprüfen, Plasmaspiegel kontrollieren (evtl. auch freien Anteil). Valproat zumindest auf 3 Dosen verteilen, möglichst Umsetzung auf ein Retard-Präparat (um Plasmaspiegelspitzen zu vermeiden). Nach Erkennen einer Schwangerschaft in den allerersten Schwangerschaftswochen ggf. Umsetzen von Valproinsäure z.B. auf Levetiracetam erwägen. Schwangere bzgl. Notwendigkeit und Risiken der antiepileptischen Therapie und über die Möglichkeit pränataler Diagnostik informieren und beraten.

In Absprache mit der Patientin Kooperation mit dem betreuenden Gynäkologen/der betreuenden Gynäkologin anstreben.

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

Der konvulsive 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 epilepsietypischen Potentiale im EEG erforderlich (Cave: Überdosierung nach Ende der Schwangerschaft!).

Während die deutlichen Spiegelabfälle von Levetiracetam und Oxcarbazepin in der Regel komplikationslos sind, stellt Lamotrigin

einen Sonderfall dar. Hier kann es durch einen Abfall der Serumkonzentration bis auf ein Viertel des Ausgangswerts, gerade bei ohnehin aktiven Epilepsien, zu deutlichen Verschlechterungen der Anfallssituation kommen, sodass ggf. Dosisanhebungen bis hin zu einer Verdopplung der Ausgangsdosis erforderlich werden. Es ist absolut essentiell, zur Vorbeugung postpartaler Intoxikationen unmittelbar nach der Entbindung wieder auf die vormalige Dosis in einem Schritt zurückzukehren.

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

Eine 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 (Urbanyl®) alle 12 Stunden peripartal hat sich, nach unserer Erfahrung, zur Anfallsprophylaxe ohne negativen Einfluss auf den Geburtsverlauf bei prolongiertem Geburtsverlauf bewährt, wobei auf eine mögliche transiente Atemdepression beim Neugeborenen geachtet werden muss.

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 (Konaktion® MM 10 mg, deutsche Fachinformation, abgerufen am 12.08.2022): Vitamin-K-Prophylaxe für Schwangere, die (enzyminduzierende) Antiepileptika einnehmen: 10–20 mg Vitamin K<sub>1</sub> oral 48 Stunden bis einige Std. vor der Entbindung. Eine signifikante Reduzierung der Blutungsgefahr wurde allerdings in der wissenschaftlichen Literatur nicht gezeigt, daher optionales Vorgehen.

### 2.2.6 Antiepileptika, Neugeborenenzeit und Stillen

Neugeborene, deren Mütter während der Schwangerschaft mit Phenobarbital, Phenytoin oder Carbamazepin behandelt worden sind, haben ein **höheres Blutungsrisiko**, daher unbedingte **Vitamin K-Gabe** beim Neugeborenen (einmalig 1 mg Konaktion® MM Paediatric, ausnahmsweise i.m.). Dies sollte auch unter Gabe von neueren Antiepileptika bedacht werden, die mit Enzyminduktion einhergehen.

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).

## 2.2.7 Impfungen, Infektionsprophylaxe und Hyposensibilisierung bei Epilepsie

Das Vorliegen einer Epilepsie stellt prinzipiell keine Kontraindikation gegen die aktuell durch die STIKO (Ständige Impfkommission, Deutschland) empfohlenen Regelimpfungen dar, wenngleich durch die Impfreaktion vereinzelt Anfälle ausgelöst werden können. Zurückhaltung ist geboten bei neu aufgetretener Epilepsie (insbesondere im Säuglingsalter), solange die Einordnung (und ggf. Ursache) noch nicht geklärt ist.

Fieberhafte Impfreaktionen können das Auftreten eines Anfalls begünstigen, weshalb bei Kindern mit Epilepsie die prophylaktische



Gabe von Antipyretika am Tag einer Totimpfung überlegt werden kann. Bei einer Temperaturerhöhung zwischen dem 7. und 12. Tag nach einer Lebendimpfung kann der grosszügige Einsatz überlegt werden. Eventuell können Benzodiazepine bei einer Risikoanamnese für febrile Status überbrückend eingesetzt werden.

Es ergeben sich keine Anhaltspunkte für ein erhöhtes Risiko bei den COVID-19-Impfungen. Im Einzelfall können sie dennoch nicht ausgeschlossen werden.

Die Schweizerische Epilepsie-Liga nimmt wie folgt dazu Stellung (abgerufen am 12.08.2022):

«Grundsätzlich gilt: Gleicher Impfschutz wie bei Menschen ohne Epilepsie. Prinzipiell gilt dies auch bei Kindern, wobei sich bei gewissen Impfungen eine Fieberprophylaxe empfiehlt, zum Beispiel bei der Dreifachimpfung gegen Diphtherie, Starrkrampf (Tetanus) und Keuchhusten (Pertussis), auch als DiTePer-Impfung bekannt. Nur bei einigen seltenen Epilepsieformen wird manchmal dazu geraten, die Kinder für Impfungen einige Tage stationär aufzunehmen.»

## **Homologe Immunglobulin-Präparate und heterologe Antiseren**

Anwendung bei Epilepsie problemlos.

## **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.

## 2.3 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  $\frac{1}{4}$  der Tagesdosis als Zusatzdosis.
  - Tagesverlängerung > 6 Stunden:  
bei Ankunft  $\frac{1}{2}$  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\*.

\* Gilt unabhängig von der Anzahl der Einnahmen.



## 2.4 Spezielle Therapieüberwachung bei Valproat-Langzeittherapie

In Anlehnung an die 1995 und 2011 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-Ersteintritt und die Therapie-Überwachung zu berücksichtigen.

#### 2.4.1 Anamnestische Hinweise für besondere Vorsicht beim VPA-Ersteintritt

##### 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.

## Familienanamnese

Todesfall unter Valproat in der Verwandtschaft (direkte Linie).

## 2.4.2 Massnahmen vor Einleitung einer VPA-Therapie

Neben den Einschränkungen des Einsatzes von VPA bei Mädchen und Frauen im gebärfähigen Alter (s. S. 49), sowie 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.

## Klinische Untersuchung

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

## Laboruntersuchungen

Blutbild und Thrombozyten, Gerinnungsparameter (Prothrombinzeit = Quick-Test (INR), partielle Thromboplastinzeit = PTT, Fibrinogen im Plasma, Alpha-Amylase im Blut und Leberwerte (Gesamt-Bilirubin, SGOT, SGPT, Gamma-GT). Bei Kindern mit assoziierter Entwicklungsstörung und/oder neurologischen Befunden (z.B. Ataxie), insbesondere bei Progredienz, 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).

### 2.4.3 Empfehlungen zur Begleitung und Kontrolle nach Therapiebeginn

#### Klinische Überwachung

Die klinische Überwachung des Patienten/der Patientin sollte in erster Linie durch die Beobachtung der (informierten!) Eltern bzw. anderer Bezugspersonen mit Berichterstattung an den behandelnden Arzt/die behandelnde Ärztin, in zweiter Linie durch ärztliche Untersuchungen erfolgen. Je unzuverlässiger die Eltern/Bezugspersonen sind, desto häufiger sollten ärztliche Untersuchungen stattfinden. Ggf. ist in den ersten Wochen und Monaten der Therapie ein enger direkter oder auch telefonischer Kontakt zwischen Arzt/Ärztin 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).

### **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.

\* In Anlehnung an die 1995 und 2011 revidierten Empfehlungen des Königsteiner Arbeitskreises für Epileptologie.



- 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 (z.B. Minirin® – Cave: mögliche Anfallsprovokation) 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 Untersuchung und kontinuierlichen Beobachtung erfolgen; u.a. kommt in dieser Phase der Ableitung eines EEGs besondere Bedeutung zu: Verlangsamung der Grundaktivität? Zunahme der epilepsietypischen 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; umso wichtiger sind die ausführliche Information und Beratung des Patienten/der Patientin (je nach Alter und Verständnis) und/oder seiner/ihrer Eltern zu Beginn einer erstmaligen VPA-Therapie sowie die sorgfältige Beobachtung des Kindes in seinem häuslichen Milieu.

## **B. Vorgehen im Erwachsenenalter**

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

Die klinischen und laborchemischen Verträglichkeitsprüfungen nach Therapiebeginn sollten dann wie bei anderen Standard-Antiepileptika vorgenommen werden (siehe S. 102 ff.) – 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 plötzlich aufgetretenen, starken Blutungsneigung
- mehr als 2,5-fache Erhöhung der Transaminasen (auch wenn keine anderen klinischen oder laborchemischen Auffälligkeiten bestehen)
- akuter leichter Erhöhung (auf das 1,5–2,5-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 (Carnitene<sup>®</sup>, 100 mg/kg KG in 2 Gaben täglich) ist indiziert. Ferner werden eine parenterale Ernährung mit hochdosierter Glucose (8–12 g/kg KG/Tag) und die Gabe von Acetylcystein (14 mg/kg KG oral) empfohlen. Fetthaltige Lösungen dürfen nicht infundiert werden.

## 2.5 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. Eingesetzt werden neben **Depot-ACTH-Präparaten** (z.B. Synacthen® Depot) orale **Kortikoide** (z.B. Prednisolon oder Dexamethason).

### Vorschlag für Initialdosierung pro Tag (in frühmorgendlicher Einzelgabe) bei West-Syndrom\*:

- Prednisolon 40–60 mg/Tag per os: Dauer jeweils 2 Wochen + 2 Wochen schrittweise Beendigung  
Depot ACTH (Tetracosactid): 40 IE i.m. für 2 Wochen, jeweils alle 2 Tage + 2 Wochen schrittweise Beendigung über Prednisolon per os.

### Kortikosteroide bei anderen Epilepsieformen

Häufig wird alternativ zur kontinuierlichen Hormongabe die sogenannte hoch dosierte pulsatile Kortikoid-Therapie eingesetzt – z.B.: 3 Tage lang täglich 20 mg/kg (Methyl) Prednisolon p.o. einmal tgl. gefolgt von 4 Tagen Pause (= 1 Wochenzyklus). Durchführung von 4 Zyklen, dann ggf. Streckung des Intervalls auf 2-, später 3-wöchentlich mit ausschleichender Beendigung (Einzelheiten sollten unbedingt mit einem in dieser Therapie erfahrenen Epileptologen besprochen werden). Die bisherigen Erfahrungen

\* Zu Details der Durchführung und Überwachung der Steroid-Therapie bei Westsyndrom wird auf die AWMF-Leitlinie 022-022k\_S3 (Stand 10/2014) verwiesen.

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

### Untersuchungen vor Therapiebeginn:

- EEG im Wachen und im Schlaf
- Körperlänge, Körpergewicht, Blutdruck
- Altersabhängig: Tuberkulintest, Röntgen-Thorax (Ausschluss einer floriden Tuberkulose), Röntgen-Handwurzel, EKG, abdominelle Sonographie (Pankreas, Nieren), Echokardiographie
- 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); Komplettierung des Impfstatus möglichst vor Therapiebeginn.



## Verträglichkeitsprüfung während der Therapie:

- Blutdruckkontrollen, zu Beginn täglich
- In den ersten 4 Wochen regelmässig EEG im Wachen und im Schlaf, Nüchternblutzucker, Elektrolyte, evtl. Blutgasanalyse, mind. einmalig EKG
- Nach mehreren Wochen Nierensonographie, evtl. Echokardiographie
- Augenärztliche Untersuchung (Katarakt? Erhöhter Augeninnendruck?)

## Beendigung der Therapie

- Abbruch der Behandlung, wenn innerhalb von 4 Wochen kontinuierlicher täglicher Einzelgabe (siehe S. 72 ff) 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 mittels schrittweiser Dosisreduktion oder, bei Pulstherapien, Strecken der Intervalle. Im Anschluss Hydrocortison in Substitutionsdosis (10–14 mg/Quadratmeter Körperoberfläche/Tag) und (mindestens 3-fach erhöhte) «Stressdosis» bei hochfieberhaften Infekten, Operation, Status etc. empfehlen.

Weitere Einzelheiten bezüglich Dosierung und Verträglichkeitsprüfung mit pädiatrischem Epileptologen/pädiatrischer Epileptologin besprechen.

# Medikamentenwahl nach wichtigen Epilepsie-Syndromen



<b>Epilepsie mit fokalen Anfällen</b>	<b>AE der ersten Wahl</b>
Ursache strukturell oder unbekannt	LTG <sup>6</sup>
Rolando-Epilepsie (und Verwandte)	STM, OXC <sup>3</sup>
Atypische Verlaufsformen idiopathischer fokaler Epilepsien	STM, CLB
<b>Epilepsien mit generalisierten Anfällen</b>	
Kindliche Absence-Epilepsie	ESM
Juvenile myoklonische Epilepsie	VPA (männlich), LTG <sup>4</sup> (weiblich)
<b>Spezielle Epilepsie-Syndrome</b>	
West-Syndrom	VGB <sup>2</sup> und/oder CS
Dravet-Syndrom	VPA
Myoklonisch-astatische Epilepsie	VPA
Lennox-Gastaut-Syndrom	VPA, LTG <sup>3</sup>

<sup>1</sup> Bei allen Epilepsie-Syndromen können als Mittel fernerer Wahl auch Benzodiazepine (CLB, CZP) eingesetzt werden mit allerdings meist nur vorübergehendem Effekt (Rezidiv infolge Toleranzentwicklung).

<sup>2</sup> 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!

<sup>3</sup> Besond. Zulassungsbestimmungen: siehe S. 126 ff.

<sup>4</sup> 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 («experimentelle Therapie im Einzelfall» / «individueller Heilversuch»).



AE der zweiten Wahl	AE der fernerer Wahl <sup>1</sup>	Hinweise
LCM <sup>3</sup> , OXC <sup>3</sup> , PER <sup>3</sup>	BRV <sup>3</sup> , CNB <sup>3</sup> , ESL <sup>3</sup> , GBP <sup>3</sup> , KD <sup>7</sup> , PB, PER, PGB <sup>3</sup> , STM, VGB <sup>2</sup> , VPA, ZNS <sup>3</sup>	
BRV <sup>3</sup> , LCM <sup>3</sup> , LEV <sup>3</sup> , VPA	CLB, ESL <sup>3</sup> , KD <sup>7</sup> , PER <sup>1</sup> , TPM, ZNS <sup>3</sup>	Generelle Therapieindikation streng prüfen.
CS <sup>9</sup> , ESM, LEV, VPA, TPM	KD <sup>7</sup> , LCM <sup>3</sup> , ZNS <sup>3</sup>	Frühzeitiger Einsatz von CS.
VPA, LTG <sup>4</sup>	CLB, KD <sup>7</sup> , LEV <sup>3</sup> , STM <sup>3</sup> , TPM, ZNS <sup>3</sup>	
LEV, TPM, VPA (weiblich), LTG <sup>4</sup> (männlich), PER <sup>3</sup> (bei bilateral tonisch-klonischen Anfällen)	BRV <sup>3</sup> , CLB, ESM, STM, ZNS <sup>3</sup> , PB	LTG kann Myoklonien verstärken und ist weniger effektiv als VPA. LEV ist bei IGE nur zur Zusatzbehandlung zugelassen, wirkt aber auch in Monotherapie gut.
STM, VPA, TPM	KD <sup>7</sup> , LEV <sup>3</sup> , LTG, RUF <sup>3</sup> , ZNS <sup>3</sup>	Initialer Versuch mit Pyridoxal-phosphat (30 mg/kg/d 3 Tage).
+CBD <sup>3</sup> , +CLB, +BR, +STP <sup>3</sup> , +TPM, +FFA <sup>3</sup>	ESM <sup>3</sup> , KD <sup>7</sup> , LEV <sup>3</sup> , MSM <sup>8</sup> , PB, PRM, ZNS <sup>3</sup>	Rasche Polytherapie. Nicht: CBZ, ESL, LTG, OXC, PHT, RUF.
ESM, LTG, KD <sup>7</sup>	BR, CLB, CS <sup>9</sup> , MSM <sup>8</sup> , PB, PRM, TPM, ZNS <sup>3</sup>	
+CBD <sup>3</sup> , +CLB, ESM, PB, RUF <sup>3</sup> , ZNS <sup>3</sup>	BR, CS <sup>9</sup> , FBM <sup>5</sup> , KD <sup>7</sup> , MSM <sup>8</sup> , PHT, PRM, VGB <sup>2</sup> , TPM	Je nach Anfallstypen im Prinzip jedes AE einsetzbar. Cave: Verschlechterungen möglich.

<sup>5</sup> Felbamat ist nur beim (bisher therapieresistenten) Lennox-Gastaut-Syndrom ab dem 4. Lebensjahr (zur Kombinationsbehandlung) zugelassen!

<sup>6</sup> Laut Leitlinien der DGN bevorzugte Mittel der 1. Wahl für Jugendliche ab 16 Jahren.

<sup>7</sup> KD = Ketogene Diät

<sup>8</sup> Mesuximid ist zugelassen bei Petit Mal im Rahmen gemischter Epilepsien und bei Absencen, deren Behandlung mit anderen Antiepileptika nicht zum gewünschten Erfolg geführt hat.

<sup>9</sup> CS = Corticosteroide. Evtl. auch pulsatile Corticosteroidtherapie erwägen. Bei West-Syndrom ACTH oder orale Steroide (z.B. Prednisolon).

# Derzeit verfügbare und einsetzbare Antiepileptika



Antiepileptikum (Abkürzung)	Tagesdosis Kind	Tagesdosis Erwachsene	Zeitraum bis zum konstanten Blutspiegel	Therapeutische Serumkonzentration der Gesamtfraction Umrechnungsfaktor()
<b>Acetazolamid<sup>1</sup></b> (AZA)	ca. 10 mg/kg	750 – 1000 mg	2 – 3 Tage	10 – 20 mg/l = 45 – 90 µmol/l (4,5)
<b>Brivaracetam<sup>2</sup></b> (BRV)	2 – 4 mg/kg, Höchstdosis (off-Label) ca. 5 mg/kg	50 – 200 mg	2 Tage	0,2 – 2 mg/l = 1 – 10 µmol/l (5)



<b>Enzyminduktion</b> Interaktionen	<b>Störwirkungen</b>	<b>Zulassung</b>	<b>Besonderheiten</b>
Enzyminhibition	Tachypnoe, Hyperpnoe, Dysgeusie, Paraesthesien, Benommenheit, Übelkeit, metabolische Azidose, Hypokaliämie, Hyperglykämie, bei Leberzirrhose Orientierungsstörungen, (Ammoniakserumkonzentration bei alkalisiertem Urin), Nieren- und Ureterverkalkungen.	Zusatztherapie	Antiepileptikum der fernsten Wahl.
Leichte Enzyminduktion: Anstieg von CBZ-Epoxid.	Müdigkeit, Schwindel, Übelkeit, Gereiztheit.	Zusatztherapie fokale Epilepsien, ab 2 Jahre.   Zulassung in der Schweiz explizit nur für Erwachsene!	Wirksame Dosis vom ersten Tag an, einfacher Austausch mit LEV, parenterale Form vorhanden.

# Derzeit verfügbare und einsetzbare Antiepileptika



<b>Antiepileptikum</b> (Abkürzung)	<b>Tagesdosis</b> Kind	<b>Tagesdosis</b> Erwachsene	<b>Zeitraum</b> bis zum konstanten Blutspiegel	<b>Therapeutische Serumkonzentration der Gesamtfraktion</b> Umrechnungsfaktor()
<b>Bromide</b> (z.B. Kaliumbromid) (BR)	Kleinkinder: 50–70 mg/kg Kinder: 40–60 mg/kg	850 – 2250 mg	60 Tage	100 – 250 mg/dl = 31,25 mmol/l



Enzyminduktion Interaktionen	Störwirkungen	Zulassung	Besonderheiten
Keine	<p><b>Häufiger:</b> Chronische Intoxikation mit einer Vielzahl zentralnervöser Störungen wie Müdigkeit, Konzentrations- und Merkfähigkeitsstörungen, allgemeines Schwächegefühl und Appetitlosigkeit, später dann Unruhe, Kopfschmerzen, Schlaflosigkeit, Desorientiertheit, Depression, Gedächtnisstörungen bis hin zu dementieller Symptomatik, Halluzinationen, Psychosen, Koordinationsstörungen, Tremor, Ataxie, Sensibilitätsstörungen, Abschwächung der Eigenreflexe und schliesslich Verlust der Pupillenreflexe sowie vasomotorische Störungen.</p> <p><b>Hautveränderungen:</b> Akneiforme Eruptionen an Gesicht und Oberkörper, Bromoderma tuberosum, Halogenpannikulitis.</p> <p><b>Gastrointestinal:</b> Magenschmerzen, Erbrechen kurz nach Behandlungsbeginn, in schwereren Fällen Ulcera bis hin zur Perforation, bei hohen Serumspiegeln belegte Zunge, Mundgeruch, Rhinitis, Polydipsie, Durchfälle oder Obstipation.</p> <p><b>Seltener:</b> Pankreatitiden, Arthritis, Hypothyreose, Nierenversagen, Dismorphiesyndrome von Kindern, deren Mütter in der Schwangerschaft Brom einnahmen.</p>	<p>Monotherapie, Epilepsien mit bilateral tonischen Anfällen und schwere myoklonische Syndrome im Kindesalter.</p> <p><b>+</b> Keine zugelassenen Präparate in der Schweiz</p>	<p>Nach wie vor in der Neuropädiatrie unverzichtbar (Dravet-Syndrom!). Bei Überdosierung Kochsalzzufuhr (auch intravenös) zur Verkürzung der Eliminationshalbwertszeit, Cave Pseudohyperchlorämie.</p>

# Derzeit verfügbare und einsetzbare Antiepileptika



Antiepileptikum (Abkürzung)	Tagesdosis Kind	Tagesdosis Erwachsene	Zeitraum bis zum konstanten Blutspiegel	Therapeutische Serumkonzentration der Gesamtfraction Umrechnungsfaktor()
<b>Carbamazepin</b> (CBZ)	20– 25 mg/kg	400– 2400 mg	4–7 Tage (bei lang dauernder Monothera- pie durch Autoinduk- tion absin- kend)	CBZ: 3–12 mg/l = 13–50 µmol/l (4,2) Freies CBZ: 20–30% CBZ-Epoxid: 0,6–3,0 mg/l = 2,3–11,7 µmol/l (3,9)



<b>Enzyminduktion</b> Interaktionen	<b>Störwirkungen</b>	<b>Zulassung</b>	<b>Besonderheiten</b>
<p>Massive Enzyminduktion, verschiedene andere Antiepileptika erhöhen die Epoxidkonzentration (z.B. OXC, FBM, BRV).</p>	<p>Exantheme (ca. 10 %) wie exfoliative Dermatitis, selten Stephens-Johnson-Syndrom, Leukozytopenie (ca. 2 %), Thrombozytopenie, aplastische Anämie, Agranulozytose, Müdigkeit, Schwindel, Nystagmus, Verschwommensehen, Diplopie, Dysarthrophonie, Reizleitungs- und Herzrhythmusstörungen, Immunglobulinmangel, Hyponatriämie (seltener als unter OXC und ESL), Wasserretentionssyndrom, Übelkeit, Erbrechen, Kopfschmerzen, Obstipation, Haarausfall, Hyper- und Dyskinesien, Osteopathie (Vitamin-D-Mangel) und andere Folgen der massiven Enzyminduktion, Vaskulitis, Nephritis, Myokarditis, interstitielle Pneumonie, Lupus erythematoses, Hepatitis, Pankreatitis, Cholangitis, Proteinurie, Hämaturie, Oligurie bis Anurie, Anfallsprovokation generalisierter Anfälle wie Absencen oder Myoklonien, EEG-Verschlechterung, Enzephalopathie.</p>	<p>Fokale Epilepsien</p>	<p>Deutlich bessere Steuerbarkeit und Verträglichkeit in retardierter Form.</p>



# Derzeit verfügbare und einsetzbare Antiepileptika

<b>Antiepileptikum</b> (Abkürzung)	<b>Tagesdosis</b> Kind	<b>Tagesdosis</b> Erwachsene	<b>Zeitraum</b> bis zum konstanten Blutspiegel	<b>Therapeutische</b> <b>Serumkonzentration</b> <b>der Gesamtfraction</b> Umrechnungsfaktor()
<b>Cannabidiol</b> (CBD)	5–20 mg/kg	400– 1600 mg	10–12 Tage	Unbekannt
<b>Cenobamat</b> (CNB)	Noch nicht bekannt	100–400 mg	Ca. 14 Tage	10–40 mg/l





<b>Enzyminduktion</b> Interaktionen	<b>Störwirkungen</b>	<b>Zulassung</b>	<b>Besonderheiten</b>
<p>Massive Inhibition von CYP450 Isoenzymen. Daher Anstieg abhängiger AE-Spiegel zu erwarten. Massiver Anstieg von CLB und Desmethylclobazam. Anstieg von EVR. Wegen UGT-Hemmung Anstieg von LTG.</p>	<p>Appetitmangel, abdominale Beschwerden, Durchfall, Gewichtsabnahme, Sedierung, Verhaltensprobleme. Kreatininerhöhung. Anstieg der Transaminasen (v.a. in Kombination mit VPA).</p>	<p>In Kombination mit CLB bei Patienten ab 2 Jahren mit Dravet-Syndrom oder LGS.</p> <p>☝ In der Schweiz auch mit Tuberöser Sklerose (TSC).</p>	<p>Einnahme als ölige Lösung zur (auch Fett enthaltenden) Mahlzeit. Resorption stark von Nahrungszusammensetzung abhängig.</p>
<p>Inhibition von CYP2C19, Induktion von CYP3A4. Anstieg der Serumkonzentrationen von Phenytoin, Phenobarbital und (massiv) von N-Desmethyl-Clobazam, dem Hauptmetaboliten von Clobazam. Abfall der Serumkonzentration von Lamotrigin und Carbamazepin. Der CNB-Spiegel kann unter Einfluss von Phenytoin um knapp 1/3 sinken. Pharmakodynamische Interaktion mit Natriumkanalblockern wie Lacosamid, die bei hoher Ausgangsdosis reduziert werden sollten, wenn CNB in den wirksamen Bereich angehoben wird.</p>	<p>Schwindel, Müdigkeit, Verschwommensehen, Diplopie, Ataxie.</p>	<p>Zusatztherapie bei fokalen Epilepsien bei erwachsenen Patienten, deren Epilepsie trotz des Einsatzes von mindestens 2 antiepileptischen Arzneimitteln nicht adäquat kontrolliert ist.</p>	<p>Einmaldosis abends in der Regel ausreichend, langsame Aufdosierung über mehrere Wochen nach vorgegebenem Schema zur Vermeidung immunologischer Reaktionen (DRESS-Syndrom).</p>

# Derzeit verfügbare und einsetzbare Antiepileptika



Antiepileptikum (Abkürzung)	Tagesdosis Kind	Tagesdosis Erwachsene	Zeitraum bis zum konstanten Blutspiegel	Therapeutische Serumkonzentration der Gesamtfraktion Umrechnungsfaktor()
<b>Clobazam<sup>3</sup></b> (CLB)	0,2– 1,0 mg/kg	5–40 mg	3–6 Tage, N-Desme- thyl-CLB: 14–28 Tage	CLB: 0,03–0,3 mg/l = 0,1–1,0 µmol/l (3,3), N-Desmethyl-CLB: 0,3–3,0 mg/l = 1–10 µmol/l (3,3)
<b>Clonazepam<sup>3</sup></b> (CZP)	Kleinkinder 0,5–1,0 mg Kinder 0,5–3,0 mg	1–6 mg	7 Tage	0,013–0,038 mg/l = 0,04–0,12 µmol/l (3,1)



Enzyminduktion Interaktionen	Störwirkungen	Zulassung	Besonderheiten
<p>Kaum Wechselwirkungen: CBZ-Epoxid, PB und PRM können ansteigen, massiver Anstieg der CLB-Konzentration unter Einfluss von CBD, massiver Anstieg der Konzentration des Hauptmetaboliten N-Desmethyl-Clobazam unter CBD und CNB. Abfall der Serumkonzentration bei gleichzeitiger Gabe von Enzyminduktoren.</p>	<p>Bei allen Benzodiazepinen möglich, unter CLB aber am geringsten ausgeprägt: Sedierung, Diplopie, Dysarthrophonie, Ataxie, Muskelhypotonie, emotionale Steuerungsschwäche, Dysphorie, Depression, Libidoverlust, Hypersekretion der Speichel- und Bronchialdrüsen, Atemdepression, Verschlechterung tonischer Anfälle, Toleranzentwicklung, Entzugssyndrom einschliesslich Entzugsanfällen beim Absetzen, paradoxe Reaktion mit Agitation und Verwirrtheit vor allem bei älteren Patienten und Kindern.</p>	<p>Fokale und generalisierte Epilepsien.</p> <p>☒ Zulassung in der Schweiz nur als Zusatzmedikation zur antikonvulsiven Basistherapie.</p>	<p>In der Dauertherapie bei Dravet-Syndrom und LGS alleine oder mit CBD bewährt. In niedriger Dosis breit einsetzbar, aber Wirkverlust möglich. Gut geeignete Bedarfstherapie («Überbrückung») im Rahmen von schwierigen Umstellungen oder zur Anfallsprophylaxe an besonderen Tagen (Familienfeier, Prüfung, Auftritt etc.).</p>
<p>Abfall der Serumkonzentration bei gleichzeitiger Gabe von Enzyminduktoren.</p>	<p>Siehe CLB, nur häufiger und ausgeprägter.</p>	<p>Fokale und generalisierte Epilepsien.</p> <p>☒ i.v. oder i.m. bei allen Formen des Status epilepticus.</p>	<p>Auch parenteral und als Tropfen (oral) verfügbar, als chronische Medikation fast ausschliesslich bei progressiven Myklonusepilepsien.</p>



# Derzeit verfügbare und einsetzbare Antiepileptika

Antiepileptikum (Abkürzung)	Tagesdosis Kind	Tagesdosis Erwachsene	Zeitraum bis zum konstanten Blutspiegel	Therapeutische Serumkonzentration der Gesamtfraction Umrechnungsfaktor()
<b>Eslicarbaze- pinacetat</b> (ESL)	10–30 mg/kg	400– 2400 mg	4–5 Tage	MHD (Monohydroxy- derivat als wirksamer Metabolit): 20–35 mg/l = 80–140 µmol/l (4,0)
<b>Ethosuximid</b> (ESM)	20–30 mg/kg	750– 1500 mg	4–10 Tage	40–100 µg/ml = 280–700 µmol/l



Enzyminduktion Interaktionen	Störwirkungen	Zulassung	Besonderheiten
<p>Abfall der Serumkonzentration bei gleichzeitiger Gabe von Enzyminduktoren, neurotoxische Störwirkungen wie Müdigkeit und Schwindel verstärkt bei gleichzeitiger Gabe z.B. von CBZ oder LCM.</p>	<p>Schwindel, Sedierung, Kopfschmerzen, Koordinationsstörungen, Aufmerksamkeitsstörung, Tremor, Verschwommensehen, Diplopie, Übelkeit, Erbrechen, Durchfall, Exanthem, Hyponatriämie, diese häufiger als unter CBZ und gleich häufig wie unter OXC.</p>	<p>Monotherapie bei Erwachsenen mit fokalen Epilepsien und Zusatztherapie bei fokalen Epilepsien, ab 6 Jahre.</p>	
<p>Keine wesentlichen, VPA-Spiegel können abfallen.</p>	<p><b>Häufiger:</b> Gastrointestinale Symptome (Übelkeit, Appetitlosigkeit, Gewichtsabnahme, Singultus), Kopfschmerzen, Sedierung, Schlafstörungen, psychotische Symptome.</p> <p><b>Seltener:</b> Depression, Dyskinesien, Akathisie, Exanthem, Erythema multiforme, Stevens-Johnson-Syndrom, Lupus erythematodes, hämatotoxische Effekte.</p>	<p>Generalisierte Epilepsien mit Absencen und/oder myoklonischen Anfällen.</p>	

# Derzeit verfügbare und einsetzbare Antiepileptika



Antiepileptikum (Abkürzung)	Tagesdosis Kind	Tagesdosis Erwachsene	Zeitraum bis zum konstanten Blutspiegel	Therapeutische Serumkonzentration der Gesamtfraction Umrechnungsfaktor()
<b>Everolimus</b> (EVR)	Startdosis für Kinder unter 10 Jahren 6 mg/m <sup>2</sup> ohne zusätzliche Enzyminduktoren, 9 mg/m <sup>2</sup> bei zusätzlichen Enzyminduktoren, bei Patienten im Alter von 10–18 Jahren 5 und 8 mg/m <sup>2</sup> , danach Aufdosierung am Blutspiegel orientiert.	Startdosis 3 mg/m <sup>2</sup> ohne zusätzliche Enzyminduktoren und 5 mg/m <sup>2</sup> bei zusätzlichen Enzyminduktoren, danach, Aufdosierung am Blutspiegel orientiert.	7 Tage	3–15 ng/ml
<b>Felbamat</b> (FBM)	20–45 mg/kg	1200–3600 mg	4 Tage	20–45 mg/l = 85–190 µmol/l (4,2)



Enzyminduktion Interaktionen	Störwirkungen	Zulassung	Besonderheiten
Erhebliche Beeinflussung durch Enzyminduktoren und -inhibitoren, enzyminduzierend.	Stomatitis, Durchfall, Ulzerationen im Mundraum, Nasopharyngitis, Infektionen der oberen Atemwege, Aphthen, Fieber, Husten, Erbrechen, Exanthem, Thrombozytopenie, Leukozytopenie, Hyperlipidämie.	Zusatztherapie bei schwer behandelbaren Epilepsien auf der Grundlage einer tuberosen Sklerose, ab 2 Jahre.  + Zulassung in der Schweiz für Epilepsiebehandlung als Zusatztherapie bei refraktären epileptischen Anfällen und nur für dispergierbare Tabletten.	
Anstieg der Blutspiegel von CBZ-Epoxid, PHT und VPA, Abfall der Serumkonzentration von CBZ, die Serumkonzentration von FBM sinkt ab unter Einfluss von CBZ, PHT und PB und steigt unter Einfluss von VPA an.	Appetitlosigkeit, Gewichtsverlust, Dysgeusie, Dyspepsie, Kopfschmerzen, Schwindel, Diplopie, Sedierung, Schlaflosigkeit, aplastische Anämien (1:4000), toxische (auch fatale) Hepatopathie, Exantheme, Stevens-Johnson-Syndrom.	Zusatztherapie als Ultima Ratio bei Lennox-Gastaut-Syndrom, ab 4 Jahre.	Blutbildkontrollen vor Therapiebeginn und danach alle 2 Wochen.

# Derzeit verfügbare und einsetzbare Antiepileptika



Antiepileptikum (Abkürzung)	Tagesdosis Kind	Tagesdosis Erwachsene	Zeitraum bis zum konstanten Blutspiegel	Therapeutische Serumkonzentration der Gesamtfraktion Umrechnungsfaktor()
<b>Fenfluramin</b> (FFA)  + In der Schweiz liegt keine Zulassung vor.	0,2– 0,7 mg/kg und max 26 mg ohne STP, 0,2– 0,4 mg/kg und max 17 mg mit STP	max 26 mg ohne STP und 17 mg mit STP	4–5 Tage	unklar
<b>Gabapentin</b> (GBP)	10– 60 mg/kg	1200– 3600 mg	1–2 Tage	3–21 mg/l = 20–120 µmol/l (6), therapeutischer Bereich fraglich.
<b>Lacosamid</b> (LCM)	2–10 mg/kg	200–600 mg	3 Tage	3–12 mg/l = 12–48 µmol/l (4)





Enzyminduktion Interaktionen	Störwirkungen	Zulassung	Besonderheiten
Die Serumkonzentration von FFA steigt an unter STP	Appetitmangel, Gewichtsverlust, Diarrhoe, Sedierung. Theoretisch Herzklappenveränderungen, daher ECHO vor Therapiebeginn und alle 6 Monate	Zusatztherapie bei Dravet-Syndrom ab 2 Jahre	Therapieeinleitung und -überwachung sollte Erfahrung voraussetzen. Aktuell nur über kontrollierten Zugang (CAP) mit Verschreiber-ID.
Keine wesentlichen.	Sedierung, Benommenheit, Schwindel, Ataxie.	Monotherapie bei fokalen Epilepsien ab 12 Jahre, Zusatztherapie bei fokalen Epilepsien ab 6 Jahre.  Zulassung in der Schweiz als Zusatztherapie ab 3 Jahre.	Saturable Resorption, daher bei hohen Dosen vergleichsweise niedrigere Serumkonzentrationen.
Keine wesentlichen. Neurotoxische (pharmakodynamisch bedingte) Störwirkungen wie Müdigkeit und Schwindel verstärkt bei gleichzeitiger Gabe z.B. von CBZ, OXC, ESL, PHT oder LTG.	Sedierung, Schwindel, Benommenheit, Ataxie, ggf. Reizleitungsstörungen (EKG-Kontrolle zu Therapiebeginn empfohlen).	Monotherapie und Zusatztherapie bei fokalen Epilepsien, ab 4 Jahre.	Auch parenteral verfügbar.

# Derzeit verfügbare und einsetzbare Antiepileptika



Antiepileptikum (Abkürzung)	Tagesdosis Kind	Tagesdosis Erwachsene	Zeitraum bis zum konstanten Blutspiegel	Therapeutische Serumkonzentration der Gesamtfraction Umrechnungsfaktor()
<b>Lamotrigin<sup>4</sup></b> (LTG)	1–15 mg/kg	Monotherapie 100–700 mg. Zusatztherapie zu VPA 100–200 mg. Zusatztherapie zu Enzyminduktoren 400–1000 mg.	5–6 Tage bei Monotherapie. 9–11 Tage bei Kombination mit VPA. 2–3 Tage bei Kombination mit Enzyminduktoren.	2–14 mg/l = 7,8–54,6 µmol/l (3,9)
<b>Levetiracetam</b> (LEV)	20–60 mg/kg	1000–4000 mg	2 Tage	5–41 mg/l = 30–240 µmol/l (6), therapeutischer Bereich wegen Dosisunabhängigkeit hinsichtlich Wirksamkeit und Verträglichkeit fraglich.



<b>Enzyminduktion</b> Interaktionen	<b>Störwirkungen</b>	<b>Zulassung</b>	<b>Besonderheiten</b>
<p>Massiver Anstieg der Serumkonzentration durch VPA (supra-additiver Effekt?). Erheblicher Abfall der Serumkonzentration durch Enzyminduktoren bei oestrogenhaltigen Antikontrazeptiva und in der Schwangerschaft.</p>	<p>Toxisch-allergische Haut- und Schleimhautreaktionen, Stevens-Johnson-Syndrom, Schwindel, Verschwommensehen, Diplopie, Ataxie, Dysarthrophonie, Schlaflosigkeit, Reizbarkeit, Übelkeit, Erbrechen, sehr selten Nierenversagen, Rhabdomyolyse, Multiorganversagen, lymphoproliferatives Syndrom. Verstärkung einer vorbestehenden oder neues Auftreten einer kardialen Reizleitungsstörung (AV-Block, QTc-Zeitverlängerung).</p>	<p>Monotherapie fokale und generalisierte Epilepsien ab 13 Jahre (☒ ab 12 Jahre), Zusatztherapie ab 2 Jahre.</p>	<p>Extrem langsame Eindosierung, vor allem bei bestehender VPA-Therapie, ist essentiell, ggf. Dosisanpassung in der Schwangerschaft und rasche Restitution der ehemaligen Dosis nach Entbindung.</p>
<p>Keine wesentlichen.</p>	<p>Sedierung, Reizbarkeit, Depression, Stimmungsschwankungen, psychotische Episoden, Schwächegefühl, Schleimhautirritationen der oberen Atemwege.</p> <p><b>Selten:</b> Schwindel, Übelkeit, Erbrechen, Dyspepsie, Durchfall, Gewichtsabnahme (sehr selten), Hyponatriämie.</p>	<p>Monotherapie fokale Epilepsien ab 16 Jahre, Zusatztherapie fokale Epilepsien ab 1 Monat, Zusatztherapie GTKA bei juveniler myoklonischer Epilepsie ab 12 Jahre.</p>	<p>Auch parenteral verfügbar.</p>

# Derzeit verfügbare und einsetzbare Antiepileptika



Antiepileptikum (Abkürzung)	Tagesdosis Kind	Tagesdosis Erwachsene	Zeitraum bis zum konstanten Blutspiegel	Therapeutische Serumkonzentration der Gesamtfraktion Umrechnungsfaktor()
<b>Mesuximid</b> (MSM)	10– 15 mg/kg lt. Zulassung (praktisch bis 20).  + Die Anwendung und Sicher- heit von Petinutin bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jah- ren ist bisher nicht geprüft worden.	450– 1200 mg  + In der Schweiz sind nur Kapseln zu 300 mg erhältlich.	8 Tage N-Desme- thyl-Mesu- ximid	20–35 mg/l = 100–175 µmol/l (4,9)
<b>Oxcarbazepin</b> (OXC)	25– 35 mg/kg	600– 3000 mg	4–5 Tage	MHD (Monohydroxy- derivat als wirksamer Metabolit): 20–35 mg/l = 80–140 µmol/l (4,0)



Enzyminduktion Interaktionen	Störwirkungen	Zulassung	Besonderheiten
<p>Erhebliches Interaktionspotential aufgrund von Enzyminhibition, z.B. massiver Anstieg der Serumkonzentration von PHT und PB.</p>	<p>Wie ESM, zusätzlich Sedierung, Abdominalschmerzen und Borborygmi, Gewichtsabnahme, Leukozytopenie, Thrombozytopenie, aplastische Anämie, Exantheme, allergische Reaktionen.</p>	<p>☒ Psychomotorische Anfälle (Petit mal) im Rahmen gemischter Epilepsien. Absenzen und psychomotorische Anfälle, deren Behandlung mit anderen Antiepileptika nicht zum gewünschten Erfolg geführt hat.</p>	
<p>Abstieg der Serumkonzentrationen von PHT und PB sowie CBZ-Epoxid, potente Enzyminduktion mit resultierendem Abfall der Serumkonzentration z.B. von LTG, Abfall der Serumkonzentration von MHD durch potente Enzyminduktoren wie CBZ, PHT oder PB, neurotoxische (pharmakodynamisch bedingte) Störwirkungen wie Müdigkeit und Schwindel verstärkt bei gleichzeitiger Gabe z.B. von LCM oder TPM.</p>	<p>Wie CBZ und ESL, weniger sedierend als CBZ, ebenso häufig Hyponatriämie wie unter ESL und häufiger als unter CBZ, allergische Reaktionen, Kreuzallergierate nach allergischer Reaktion auf CBZ ca. 25 %.</p>	<p>Monotherapie bei Erwachsenen mit fokalen Epilepsien und Zusatztherapie bei fokalen Epilepsien, ab 6 Jahre.</p> <p>☒ Zulassung in der Schweiz ab 1 Monat (nur Trileptal).</p>	<p>Als retardierte Form deutlich bessere Steuerbarkeit und Verträglichkeit.</p>

# Derzeit verfügbare und einsetzbare Antiepileptika



Antiepileptikum (Abkürzung)	Tagesdosis Kind	Tagesdosis Erwachsene	Zeitraum bis zum konstanten Blutspiegel	Therapeutische Serumkonzentration der Gesamtfraktion Umrechnungsfaktor()
<b>Perampanel</b> (PER)	2–12 mg	4–12 mg	14 Tage	0,1–1 mg/l = 0,25–2,85 µmol/l (2,8), therapeutischer Bereich wegen Dosisunabhängigkeit hinsichtlich Wirk- samkeit und Verträ- glichkeit fraglich.
<b>Phenobarbital</b> (PB)	2–5 mg/kg	Bis 300 mg	14–21 Tage	10–40 mg/l = 45–170 µmol/l (4,3)



<b>Enzyminduktion</b> Interaktionen	<b>Störwirkungen</b>	<b>Zulassung</b>	<b>Besonderheiten</b>
Abfall der Serumkonzentration bei gleichzeitiger Gabe von Enzyminduktoren.	Sedierung, Müdigkeit, Schwindel, Reizbarkeit, Ataxie.	Zusatztherapie fokaler Anfälle mit oder ohne sekundäre Generalisierung bei Epilepsiepatienten ab 4 Jahren. Zusatztherapie bei primär generalisierten tonisch-klonischen Anfällen bei Epilepsiepatienten ab 7 Jahren.	Einmalgabe vor dem Einschlafen, unter Umständen in Kombination mit Enzyminduktoren deutlich höhere Dosen erforderlich.
Erhebliche Interaktionen: Potenter Enzyminduktor, Konzentration von PB wird durch andere Enzyminduktoren gesenkt.	Sedierung, Antriebsmangel, Wesensänderung, Konzentrationsstörungen, Depression, Libidoverlust, Verschwommensehen, Diplopie, Ataxie, Dysarthrophonie, paradoxe Reaktion bei Kindern und älteren Patienten möglich: Erregbarkeitssteigerung, Dysphorie, megaloblastäre Anämie, Vitaminmangelzustände, Fibromatosen, Obstipation, Harnverhalt, Exantheme, exfoliative Dermatitis, Erytheme multiforme, Stevens-Johnson-Syndrom, Entzugssymptome einschliesslich Anfallszunahme bei Absetzen.	Fokale und generalisierte Epilepsien.	Auch parenteral verfügbar, parenterale (intramuskuläre oder intravenöse) Schnellsättigung möglich.



# Derzeit verfügbare und einsetzbare Antiepileptika

Antiepileptikum (Abkürzung)	Tagesdosis Kind	Tagesdosis Erwachsene	Zeitraum bis zum konstanten Blutspiegel	Therapeutische Serumkonzentration der Gesamtfraction Umrechnungsfaktor()
<b>Phenytoin</b> (PHT)	5–7 mg/kg	100–400 mg	5–14 Tage	5–20 mg/l = 20–80 µmol/l (4,0). Freies PHT: < 2,3 mg/l
<b>Pregabalin</b> (PGB)	Keine Empfehlungen.	150–600 mg	1–2 Tage	2–6 mg/l = 10–35 µmol/l (5), therapeutischer Bereich fraglich.





<b>Enzyminduktion</b> Interaktionen	<b>Störwirkungen</b>	<b>Zulassung</b>	<b>Besonderheiten</b>
Erhebliche Interaktionen: Potenter Enzyminduktor, Konzentration von PHT wird durch andere Enzyminduktoren gesenkt.	Verschwommensehen, Diplopie, Ataxie, Dysarthrophonie, Schwindel, Tremor, Faszikulationen, Delir, psychotische Symptome, Enzephalopathie, extrapyramidale Bewegungsstörungen, Kleinhirnatrophie bei chronischer Intoxikation, kardiale Reizleitungsstörungen, Blutbildveränderungen, Hepatitis, Leberzellnekrose, Lupus erythematodes, Albuminurie, Nierenversagen, megaloblastäre Anämie, Vitaminmangelzustände, vergrößerte Gesichtszüge, Gingivahyperplasie, Hypertrichose, Exantheme, exfoliative Dermatitis, Erytheme multiforme, Stevens-Johnson-Syndrom, Anfallszunahme bei toxischer Serumkonzentration, Anfallsprovokation generalisierter Anfälle wie Absencen oder Myoklonien, bei intravenöser Gabe und Paravasat: Nekrosen und Purple-Glove-Syndrom, bei zu rascher intravenöser Gabe massive Herzrhythmusstörungen bis zur Asystolie.	Fokale Epilepsien und primär generalisierte tonisch-klonische Anfälle.	Auch parenteral verfügbar, orale oder parenterale Schnellsättigung möglich.
Keine wesentlichen.	Sedierung, Stimmungsschwankungen, Libidoverlust, Gewichtszunahme, Schwindel, Verschwommensehen, Diplopie, Dysarthrophonie, Ataxie, Obstipation, Mundtrockenheit.	Zusatztherapie bei fokalen Epilepsien, ab 18 Jahre.	

# Derzeit verfügbare und einsetzbare Antiepileptika

Antiepileptikum (Abkürzung)	Tagesdosis Kind	Tagesdosis Erwachsene	Zeitraum bis zum konstanten Blutspiegel	Therapeutische Serumkonzentration der Gesamtfraktion Umrechnungsfaktor()
<b>Primidon</b> (PRM)	20 mg/kg	Bis 1250 mg	PB 14– 21 Tage (wesent- licher Meta- bolit), PRM 1–2 Tage.	PB 10–40 mg/l = 45–170 µmol/l (4,3) PRM 4–15 mg/l = 20–70 µmol/l (4,6)
<b>Rufinamid</b> (RUF)	Unter 30 kg ohne VPA: bis 35 mg/kg Unter 30 kg mit VPA: bis maximal 600 mg/d. Über 30 kg: bis maximal 600 mg/d.	2400– 3200 mg	2 Tage	4–31 mg/l = 15–130 µmol/l (3,9)
<b>Stiripentol</b> (STP)	20– 50 mg/kg in Kombina- tion mit VPA und CLB.	2000– 3000 mg	2–3 Tage	4–22 mg/l = 15–95 µmol/l (4)
<b>Sultiam</b> (STM)	3–10 mg/kg	100–300 mg	2–3 Tage	1–3 mg/l = 3,5–10,5 µmol/l (fokale Epilepsie mit zentrotemporalen epilepsietypischen Mustern), 5–10 mg/l = 17,5–35 µmol/l andere fokale Epilepsien (3,5).



<b>Enzyminduktion</b> Interaktionen	<b>Störwirkungen</b>	<b>Zulassung</b>	<b>Besonderheiten</b>
Wie PB.	Wie PB, zusätzlich in der Eindosierung häufiger als unter PB Übelkeit und Erbrechen.	Fokale und generalisierte Epilepsien.	
Potenter Enzyminduktor, unter VPA deutlicher Anstieg der Serumkonzentration.	Kopfschmerzen, Sedierung, Schwindel, Verschwommensehen, Diplopie, Appetitminderung, Erbrechen, Gewichtsabnahme, Schlafstörung.	Zusatztherapie bei Lennox-Gastaut-Syndrom, ab 1 Jahr.	
Potenter Enzyminhibitor mit der Möglichkeit toxischer Serumkonzentrationen anderer Medikamente.	Appetitlosigkeit, Gewichtsabnahme, Wachstumsstörungen, Schlafstörungen, Ataxie, Muskelhypotonie, Dystonie.	Zusatztherapie zusammen mit VPA und CLB bei Dravet-Syndrom.	
Potenter Enzyminhibitor mit der Möglichkeit toxischer Serumkonzentrationen anderer Medikamente, z.B. deutlicher Anstieg von PHT.	Tachypnoe, Hyperpnoe, Paraesthesien, psychotische Symptome, im Erwachsenenalter nicht selten Wirkverlust.	Epilepsie mit zentrotemporalen epilepsietypischen Mustern.	

# Derzeit verfügbare und einsetzbare Antiepileptika



Antiepileptikum (Abkürzung)	Tagesdosis Kind	Tagesdosis Erwachsene	Zeitraum bis zum konstanten Blutspiegel	Therapeutische Serumkonzentration der Gesamtfraction Umrechnungsfaktor()
<b>Topiramate</b> (TPM)	3–10 mg/kg	50–600 mg	4–8 Tage	2–10 mg/l = 6–30 µmol/l (3)
<b>Valproat</b> (VPA)	20– 30 mg/kg	600– 2000 mg	2–4 Tage	50–120 mg/l = 205–820 µmol/l (6,9) Freies VPA < 10%



Enzyminduktion Interaktionen	Störwirkungen	Zulassung	Besonderheiten
Anstieg der Serumkonzentration von PHT, Abfall der Serumkonzentration bei gleichzeitiger Gabe von Enzyminduktoren.	Schwindel, Müdigkeit, Appetitminderung, Gewichtsabnahme, Nierensteine, Paraesthesien, Denkstörungen, Dysphasie, Aphasie, Glaukom, Psychose.	Monotherapie fokale und generalisierte Epilepsien ab 6 Jahre (☝ Zulassung in der Schweiz ab 7 Jahre), Zusatztherapie ab 2 Jahre.	
Potenter Enzyminhibitor. Abfall der Serumkonzentration bei gleichzeitiger Gabe von Enzyminduktoren.	Appetitlosigkeit, Übelkeit, Erbrechen, Appetitsteigerung, Gewichtszunahme, polyzystische Ovarien, Syndrom der polyzystischen Ovarien, Gerinnungsstörungen, Hepatopathie, Leberversagen, Leukozytopenie, Thrombozytopenie, aplastische Anämie, Pankreatitis, Ödeme, Tremor, akute und chronische Enzephalopathie, Haarausfall, negative Auswirkungen auf die Kognition von Kindern, deren Mütter in der Schwangerschaft VPA einnahmen, deutlich erhöhte Teratogenität.  <b>Selten:</b> Hyponatriämie	Fokale und generalisierte Epilepsien.	Auch parenteral verfügbar, bei Mädchen und jungen Frauen unbedingt die Notwendigkeit von VPA überprüfen und über die teratogenen und negativen kognitiven Effekte von Kindern aufklären. Diese Aufklärung dokumentieren. Zumindest ein medikamentöser Versuch mit einem anderen Antiepileptikum sollte vor Einsatz von VPA durchgeführt und ebenfalls dokumentiert werden. Bei Frauen im gebärfähigen Alter Schwangerschaftsverhütungsprogramm beachten.

# Derzeit verfügbare und einsetzbare Antiepileptika

Antiepileptikum (Abkürzung)	Tagesdosis Kind	Tagesdosis Erwachsene	Zeitraum bis zum konstanten Blutspiegel	Therapeutische Serumkonzentration der Gesamtfraktion Umrechnungsfaktor()
<b>Vigabatrin</b> (VGB)	50– 100 mg/kg	2000– 4000 mg	1–3 Tage	Serumkonzentration bestimmbar, kein therapeutischer Bereich vorgeschla- gen oder definiert.
<b>Zonisamid</b> (ZNS)	4–12 mg/kg	200–600 mg	13 Tage	15–40 mg/l = 70–190 µmol/l (4,7)

## Legende:

Im individuellen Fall ist es möglich, dass je nach klinischer Wirksamkeit und Verträglichkeit höhere oder auch niedrigere Dosen als die hier angegebenen zum Erreichen des Behandlungsziels notwendig sind. Die Dosisan-  
gaben hier beziehen sich auf klinische Erfahrungswerte und stimmen nicht immer mit den zugelassenen Dosen  
überein. Diese richten sich nach den Dosen, die in den Zulassungsstudien eingesetzt wurden.

<sup>1</sup> Acetazolamid ist nur in Deutschland nicht zur Epilepsitherapie zugelassen.

<sup>2</sup> Brivaracetam ist in der Schweiz für Kinder nicht zugelassen, off-Label-Gebrauch.

<sup>3</sup> Von den Benzodiazepinen sind nur Clobazam und Clonazepam aufgeführt, da sie für die chronische medika-  
mentöse Epilepsitherapie am ehesten in Frage kommen.

<sup>4</sup> 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; an-  
schließend alle 1–2 Wochen um max. 50–100 mg erhöhen
- in Kombination mit enzyminduzierenden Antiepileptika (z. B. CBZ, PB, PRM, PHT):  
Beginn mit 2 × tägl. 25 mg, bei guter Verträglichkeit Steigerung alle 2 Wochen auf 2 × tägl. 50 mg bis  
2 × tägl. 100–200 mg (evtl. bis 2 × tägl. 300 mg); evtl. weitere Aufdosierung nach klinischen Gesichts-  
punkten (Anfallsfreiheit/Nebenwirkungen)

Enzyminduktion Interaktionen	Störwirkungen	Zulassung	Besonderheiten
Keine wesentlichen.	Schwindel, Sedierung, Kopfschmerzen, Gewichtsänderung (eher Zunahme), Diplopie, Provokation von Myoklonien und bilateral tonisch-klonischen Anfällen möglich, psychotische Symptome, Erregung, Aggressivität, in 30 % irreversible Gesichtsfelddefekte, Wirkverlust, Entzugsanfälle beim Absetzen.	Monotherapie West-Syndrom, Zusatztherapie als Ultima Ratio bei fokalen Epilepsien.	
Keine wesentlichen.	Schwindel, Verschwommensehen, Diplopie, Ataxie, Aufmerksamkeitsstörungen, Übelkeit, Appetitminderung, Gewichtsabnahme, Nierensteine, psychotische Symptome.	Monotherapie bei Erwachsenen mit fokalen Epilepsien und Zusatztherapie bei fokalen Epilepsien, ab 6 Jahre.	

- 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 2–12 Jahren (Add-on-Therapie):

- in Monotherapie oder Kombination mit wechselwirkungsfreien Begleitmedikamenten/in Komb. mit enzymind. Antiepileptika: Beginn mit 0,3/0,6mg/kg KG/Tag (2 Einzeldosen), nach 2 Wochen Verdopplung der Dosis (für 2 Wochen); bis zum Erreichen der Erhaltungsdosis (5–15mg/kg KG/Tag) sollte die Dosis alle (1–)2 Wochen um 0,3/0,6mg/kg bis auf max. 400mg/Tag erhöht werden. Im Einzelfall können auch höhere Dosierungen notwendig werden. Bei guter Verträglichkeit können Serumkonzentrationen von bis 16mg/l sinnvoll sein.
- in Kombination mit VPA: Beginn mit 0,15mg/kg KG (1x täglich) für zwei Wochen; für die folgenden 6 Wochen Steigerung alle 2 Wochen um 0,15mg/kg KG (1x oder 2x täglich). Bis zum Erreichen der Erhaltungsdosis (1–5mg/kg KG, 1x oder 2x täglich) sollte die Dosis alle 2 Wochen um 0,3mg/kg KG bis auf max. 200mg/Tag erhöht werden. Bei guter Verträglichkeit können Serumkonzentrationen von bis 10 mg/l sinnvoll sein.



# Verträglichkeitsprüfungen bei antiepileptischer Pharmakotherapie\*

## Vor Therapiebeginn:

- Allgemeinuntersuchung mit Körpergewicht und Blutdruckmessung
- Laboruntersuchungen
  - Grosses Blutbild, Thrombozyten und Urinanalyse
  - Leberwerte: Bilirubin, Transaminasen ( $\gamma$ -GT, GOT, GPT) und alkalische Phosphatase
  - Gesamteiweiss + Elektrophorese (bei Verdacht auf Dysproteinämie, Leber- und Nierenerkrankungen)
  - Calcium, Kalium (vor AZA), Natrium (vor CBZ, ESL und OXC)
  - K und Mg vor Natriumkanalblockern, möglichst hoch normale Werte wegen kardialer Reizleitung
  - EKG vor Therapie und nach Erreichen der ersten Zieldosis bei LTG, LCM, CBZ, OXC, PHT
  - Nüchternblutzucker

## Nach der Einstellung:

Erstmals nach 1–3 Monaten, später in etwa 6-monatigen und dann jährlichen 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  $\gamma$ -GT, GPT, GOT und alk. Phosphatase (AP).
  - Elektrolyte: Natrium (bei CBZ und insbesondere bei OXC und ESL) und Kalium (bei AZA).
  - Calcium bei Verdacht auf Osteopathia antiepileptica (unter CBZ, PB/PRM, PHT) zusammen mit AP, evtl. als Zusatzuntersuchung Cholecalciferol-Blutspiegel (25-OH-D = Transportform des Vitamin D<sub>3</sub> im Blut); bei erhöhten Werten der AP im Kindes- und Jugendalter und gleichzeitigem Verdacht auf antiepileptikabedingte Osteomalazie evtl. Bestimmung des Knochenisoenzyms. Bei entsprechenden Hinweisen Knochendichtemessung erwägen.
  - Ggf. Blutfette, die unter Antiepileptika ansteigen können.
- In der Regel genügt bei stabiler Therapie und wiederholten Kontrollen die gelegentliche Kontrolle von  $\gamma$ -GT, AP und dem Blutbild.

\* Spezielle Therapieüberwachung bei Valproat-Langzeittherapie und Depot-ACTH- sowie Kortikoid-Therapie siehe S. 59 ff.



## 3. Nicht-medikamentöse Epilepsitherapien

### 3.1 Epilepsiechirurgie

Für geeignete Kandidaten stellt die Epilepsiechirurgie bei pharmakorefraktärem Verlauf (=Versagen von zwei adäquaten medikamentösen Therapieversuchen) die mit Abstand aussichtsreichste Therapiealternative dar. Leider beträgt die Latenz zwischen Epilepsiediagnose und erfolgreicher Operation auch heute noch im Durchschnitt über 20 Jahre.

Eine prächirurgische Epilepsiediagnostik an einem damit erfahrenen Zentrum sollte veranlasst werden bei Patienten und Patientinnen mit fokalen Anfällen, mit oder ohne potenziell epileptogene Läsion im Routine-MRT. Insbesondere bei jungen Kindern ist die Diagnostik auch bei scheinbar generalisiert imponierenden Anfällen (z.B. epileptischen Spasmen beim Säugling) indiziert, wenn sich im MRT eine unilaterale Läsion findet. Die Entscheidung darüber, ob einem Patienten/einer Patientin die Epilepsiechirurgie in Abwägung der individuellen Chancen und Risiken empfohlen werden kann oder nicht, steht am Ende eines aufwändigen diagnostischen Prozesses und kann keinesfalls alleine auf der Basis von Anamnese, Routinebefunden und eigenem Eindruck getroffen werden!



## 3.2 Vagusnervstimulation

Die VNS ist eine nicht-resektive operative Methode mit der Chance auf eine signifikante Besserung der Anfallssituation von etwa 30–40% bei allerdings sehr niedriger Anfallsfreiheitsrate. Letzteres ist der Grund dafür, dass sie erst nach sicherem Ausschluss der Möglichkeit eines kurativen resektiven epilepsiechirurgischen Eingriffs erwogen werden sollte. Die Wirkung setzt in der Regel erst nach vielen Monaten und nach schrittweiser Optimierung der Stimulationsparameter ein.

Die Gesamtverträglichkeit ist gut (selten Schluckstörung, Hustenreiz). Bei liegendem VNS sind manche MRT-Untersuchungen (z.B. Ganzkörper-MRT) nicht möglich. Vor einem MRT z.B. mit Kopfspule muss das Gerät ausgeschaltet werden.

## 3.3 Tiefenhirnstimulation

Soeben wurde in Deutschland eine epidurale Stimulationsmethode zugelassen, die die Stimulation über neokortikal und oberflächennahen epileptigen Arealen zulässt. Klinische Erfahrungen über die Zulassungsstudien hinaus liegen noch nicht vor. Eine weitere in Deutschland für Erwachsene zugelassene Stimulations-therapie ist die Tiefenhirnstimulation. Diese der Stimulation bei Patienten und Patientinnen mit M. Parkinson vergleichbare Anwendung ist für Patienten und Patientinnen in verzweifelter Situation denkbar, die Erfolge sind bislang leider mässig.

## 3.4 Ketogene Ernährungstherapie

Eine extrem fettreiche Ernährung führt zur Produktion von Ketonkörpern und anderen, antiepileptisch wirksamen Stoffwechselveränderungen am Gehirn. Sie ist die Therapie der Wahl bei Glucose-1-Transporterdefizienz und Pyruvatdehydrogenase-Mangel, kann aber auch bei allen anderen Epilepsieformen und Ätiologien eingesetzt werden. Sie bewährte sich insbesondere bei schwerer myoklonisch-astatischer Epilepsie und tuberöser Sklerose.

Kontraindikationen aufgrund eines gestörten Fettsäurestoffwechsels müssen ausgeschlossen werden (Bestimmung der Acylcarnitine im Blut und der organischen Säuren im Urin). Die Einleitung der Diät sollte unter stationärer Überwachung an einem damit erfahrenen Zentrum erfolgen.

Neben der klassischen ketogenen Diät (für jede Mahlzeit Gewichtsverhältnis Fette: (Kohlenhydrate+Protein) von 4:1 [Erwachsene] bis 2:1 [Säuglinge] – ggf. als sondengängige Formula) kommen die «low glycemic index» Therapie und die modifizierte Atkins Diät (mit Reduktion der tgl. Kohlenhydratmenge auf initial 10–15 g/Tag bei freier Protein- und Fettzufuhr und Verteilung über den Tag) zur Anwendung, letztere vor allem bei Kindern im Alter über 3 Jahren. Da es sich um eine unphysiologische Ernährung handelt, müssen die Kalorienzufuhr bilanziert und Spurenelemente und Vitamine supplementiert und kontrolliert werden.

Die Effektivität der Diät lässt sich spätestens nach 3 Monaten beurteilen. Sie wird ähnlich einem Medikament dann je nach Epilepsiesyndrom für 1 bis 3 Jahre (selten länger) fortgeführt. Störwirkungen können Wachstumsstörung, Nephrocalcinose, Leberfunktionsstörung und kardiale Probleme (z.B. long-QT Syndrom) sein.



Handelsname <sup>1</sup>	Wirkstoff	Abkürzung
Aphenlybarbit	Phenobarbital	PB
Apydan <sup>®</sup> extent	Oxcarbazepin	OXC
Briviact <sup>®</sup>	Brivaracetam	BRV
Buccolam <sup>®</sup>	Midazolam	MDZ
Convulex <sup>®</sup>	Valproinsäure	VPA
Depakine Chrono Depakine Lösung Depakine Sirup Depakine Trockensubstanz	Valproinsäure	VPA
Diacomit <sup>®</sup> Kapseln Diacomit <sup>®</sup> Pulver	Stiripentol	STP
Diazepam Desitin <sup>®</sup> rectal tube	Diazepam	DZP
Dormicum <sup>®</sup>	Midazolam	MDZ



<b>Darreichungsform</b>	<b>Wirkstärke</b>
Tabletten	15 mg, 50 mg, 100 mg
Tabletten mit veränderter Wirkstofffreisetzung	150 mg, 300 mg, 600 mg
Filmtabletten Injektions-/Infusionslösung Lösung zum Einnehmen	10 mg, 25 mg, 50 mg, 75 mg, 100 mg 10 mg/ml 10 mg/ml
Lösung zur Anwendung in der Mundhöhle	2,5 mg/0,5 ml, 5 mg/1 ml, 7,5 mg/1,5 ml, 10 mg/2 ml
Kapseln Sirup	150 mg, 300 mg, 500 mg 50 mg/ml
Filmtabletten Orale Lösung Sirup Lyophilisat	300 mg, 500 mg 300 mg/ml 60 mg/ml 95 mg/ml
Kapseln Pulver	250/500 mg 250/500 mg
Miniklistier (Rektaltube)	5 mg/2,5 ml, 10 mg/2,5 ml
Filmtabletten Injektionslösung (Ampullen)	7,5 mg, 15 mg 5 mg/5 ml, 5 mg/1 ml, 15 mg/3 ml, 50 mg/10 ml



Handelsname <sup>1</sup>	Wirkstoff	Abkürzung
Epidyolex®	Cannabidiol	CBD
Fycompa®	Perampanel	PER
Gabapentin-Mepha Lactab®	Gabapentin	GBP
Gabapentin Pfizer®	Gabapentin	GBP
Gabapentin Sandoz® Gabapentin Sandoz Eco®	Gabapentin	GBP
Gabapentin Spirig HC®	Gabapentin	GBP
Inovelon®	Rufinamid	RUF
Keppra® Keppra® Infusionskonzentrat Keppra® Lösung	Levetiracetam	LEV
Lacosamid Desitin®	Lacosamid	LCM





<b>Darreichungsform</b>	<b>Wirkstärke</b>
Lösung	100 mg/ml
Tabletten Suspension zum Einnehmen	2 mg, 4 mg, 6 mg, 8 mg, 10 mg, 12 mg 0,5 mg/ml
Filmtabletten Hartkapseln	600 mg, 800 mg 100 mg, 300 mg, 400 mg
Filmtabletten Hartkapseln	600 mg, 800 mg 100 mg, 300 mg, 400 mg
Filmtabletten Hartkapseln	600 mg, 800 mg 100 mg, 300 mg, 400 mg
Filmtabletten Hartkapseln	600 mg, 800 mg 100 mg, 300 mg, 400 mg
Filmtabletten Suspension zum Einnehmen	200 mg, 400 mg 40 mg/ml
Filmtabletten Infusionskonzentrat (Durchstechflasche) Lösung zum Einnehmen	250 mg, 500 mg, 1000 mg 100 mg/ml 100 mg/ml
Filmtabletten Sirup Infusionslösung	50 mg, 100 mg, 150 mg, 200 mg 10 mg/ml (2000 mg/200 ml) 10 mg/ml (2x 100 mg/10 ml)



Handelsname <sup>1</sup>	Wirkstoff	Abkürzung
Lacosamid-Mepha Lactab <sup>®</sup>	Lacosamid	LCM
Lacosamid Sandoz <sup>®</sup>	Lacosamid	LCM
Lamictal <sup>®</sup>	Lamotrigin	LTG
Lamotrigin Desitin <sup>®</sup>	Lamotrigin	LTG
Lamotrigin Sandoz <sup>®</sup>	Lamotrigin	LTG
Lamotrigin Zentiva <sup>®</sup>	Lamotrigin	LTG
Lamotrin-Mepha <sup>®</sup>	Lamotrigin	LTG
Levetiracetam Desitin <sup>®</sup> Levetiracetam Desitin <sup>®</sup> Infusionskonzentrat Levetiracetam Desitin <sup>®</sup> Lösung	Levetiracetam	LEV
Levetiracetam Helvepharm <sup>®</sup>	Levetiracetam	LEV



<b>Darreichungsform</b>	<b>Wirkstärke</b>
Filmtabletten	50 mg, 100 mg, 150 mg, 200 mg
Filmtabletten	50 mg, 100 mg, 150 mg, 200 mg
Dispersible Tabletten	5 mg, 25 mg, 50 mg, 100 mg, 200 mg
Teilbare Tabletten	5 mg, 25 mg, 50 mg, 100 mg, 200 mg
Dispersible Tabletten	25 mg, 50 mg, 100 mg, 200 mg
Dispersible Tabletten	5 mg, 25 mg, 50 mg, 100 mg, 200 mg
Dispersible Tabletten	5 mg, 25 mg, 50 mg, 100 mg, 200 mg
Filmtabletten, Minitabletten* Infusionskonzentrat (Ampullen)	250 mg, 500 mg, 1000 mg 500 mg/5 ml (100 mg/ml)
Lösung zum Einnehmen	100 mg/ml
Filmtabletten	250 mg, 500 mg, 1000 mg

\* Minitablette = zugelassene Darreichungsform: befilmte Minitabletten im Beutel



Handelsname <sup>1</sup>	Wirkstoff	Abkürzung
Levetiracetam-Mepha <sup>®</sup> Infusionskonzentrat	Levetiracetam	LEV
Levetiracetam-Mepha <sup>®</sup> Teva Lactab	Levetiracetam	LEV
Levetiracetam Sandoz <sup>®</sup>	Levetiracetam	LEV
Levetiracetam Spirig HC <sup>®</sup>	Levetiracetam	LEV
Lorazepam Xilmac <sup>®</sup>	Lorazepam	LZP
Lyrica <sup>®</sup>	Pregabalin	PGB
Mysoline <sup>®</sup>	Primidon	PRM
Neurontin <sup>®</sup>	Gabapentin	GBP
Ontozry	Cenobamat	CNB



<b>Darreichungsform</b>	<b>Wirkstärke</b>
Infusionskonzentrat (Ampullen)	500 mg/5 ml (100 mg/ml)
Filmtabletten	250 mg, 500 mg, 750 mg, 1000 mg
Filmtabletten Lösung zum Einnehmen	250 mg, 500 mg, 1000 mg 100 mg/ml
Filmtabletten	250 mg, 500 mg, 1000 mg
Injektionslösung (Ampullen)	4mg/ml
Hartkapseln	25 mg, 50 mg, 75 mg, 100 mg, 150 mg, 200 mg, 300 mg
Tabletten	250 mg
Hartkapseln Filmtabletten	100 mg, 300 mg, 400 mg 600 mg, 800 mg
Filmtabletten	12,5 mg, 25 mg, 50 mg, 100 mg, 150 mg, 200 mg



Handelsname <sup>1</sup>	Wirkstoff	Abkürzung
Orfiril® long	Natriumvalproat	VPA
Orfiril® Injektionslösung Orfiril® Saft	Natriumvalproat	VPA
Ospolot®	Sultiam	STM
Petinimid®	Ethosuximid	ESM
Petinutin®	Mesuximid	MSM
Phenhydantol® Phenhydantol® Injektionslösung	Phenytoin Phenytoin-Natrium	PHT PHT
Phenytoin-Gerot	Phenytoin	PHT
Pregabalin axapharm®	Pregabalin	PGB
Pregabalin-Mepha Lactab®	Pregabalin	PGB



<b>Darreichungsform</b>	<b>Wirkstärke</b>
Kapseln mit Retard-Minitabletten Beutel mit Retard-Minitabletten	150 mg, 300 mg 500 mg, 1000 mg
Injektionslösung (Ampullen) Saft	300 mg/3 ml 60 mg/ml
Filmtabletten	50 mg, 200 mg
Weichkapseln	250 mg
Hartkapseln	300 mg
Tabletten Injektionslösung (Ampullen)	100 mg 250 mg Phenytoin/5 ml
Tabletten	100 mg
Kapseln	25 mg, 50 mg, 75 mg, 100 mg, 150 mg, 200 mg, 300 mg
Kapseln	25 mg, 50 mg, 75 mg, 100 mg, 150 mg, 200 mg, 300 mg
Lösung zum Einnehmen	20 mg/ml



Handelsname <sup>1</sup>	Wirkstoff	Abkürzung
Pregabalin Pfizer®	Pregabalin	PGB
Pregabalin Sandoz®	Pregabalin	PGB
Pregabalin Spirig HC®	Pregabalin	PGB
Pregabalin Xiromed®	Pregabalin	PGB
Pregabalin Zentiva®	Pregabalin	PGB
Rivotril®  Rivotril® Konzentrat	Clonazepam	CZP
Sabril® Sabril® Beutel	Vigabatrin	VGB
Synacthen®	Tetracosactid	ACTH



Darreichungsform	Wirkstärke
Kapseln	25 mg, 50 mg, 75 mg, 100 mg, 150 mg, 200 mg, 300 mg
Kapseln	25 mg, 50 mg, 75 mg, 100 mg, 150 mg, 200 mg, 300 mg
Kapseln	25 mg, 50 mg, 75 mg, 100 mg, 150 mg, 200 mg, 300 mg
Kapseln	25 mg, 50 mg, 75 mg, 100 mg, 150 mg, 200 mg, 300 mg
Kapseln	25 mg, 50 mg, 75 mg, 100 mg, 150 mg, 200 mg, 300 mg
Tabletten Tropfen	0,5 mg, 2 mg 2,5 mg/ml (25 Tropfen=1ml, 1 Tropfen=0,1 mg)
Injektionskonzentrat und Verdünnungsmittel (Ampullen)	1 mg/ml
Filmtabletten Granulat	500 mg 500 mg
Injektionslösung	0,25 mg Tetracosactid/1 ml



Handelsname <sup>1</sup>	Wirkstoff	Abkürzung
Taloxa® Taloxa® Saft	Felbamat	FBM
Temesta® Temesta Expidet®	Lorazepam	LZP
Tegretol®  Tegretol® Suspension 2 %	Carbamazepin	CBZ
Timonil® Timonil® Saft Timonil® retard	Carbamazepin	CBZ
Topamax®	Topiramat	TPM
Topiramat-Mepha Teva Lactab®	Topiramat	TPM
Topiramat Sandoz®	Topiramat	TPM
Topiramat Spirig HC®	Topiramat	TPM
Trileptal® Trileptal® Suspension	Oxcarbazepin	OXC



Darreichungsform	Wirkstärke
Tabletten Suspension	600 mg 600 mg/5 ml
Tabletten Schmelztabletten	1 mg, 2,5 mg 1 mg, 2,5 mg
Tabletten Retardtabletten  Suspension	200 mg, 400 mg 200 mg, 400 mg  100 mg/5 ml
Tabletten Saft Retardtabletten	200 mg 20 mg/ml (100 mg/5 ml) 200 mg, 300 mg, 400 mg, 600 mg
Filmtabletten Hartkapseln	25 mg, 50 mg, 100 mg, 200 mg 15 mg, 50 mg
Filmtabletten	25 mg, 50 mg, 100 mg, 200 mg
Filmtabletten	25 mg, 50 mg, 100 mg, 200 mg
Filmtabletten	25 mg, 50 mg, 100 mg, 200 mg
Filmtabletten Suspension	300 mg, 600 mg 60 mg/ml



Handelsname <sup>1</sup>	Wirkstoff	Abkürzung
Urbanyl®	Clobazam	CLB
Valium® Injektionslösung	Diazepam	DZP
Valproat Chrono Desitin®	Valproat natrium et Valproinsäure	VPA
Valproate Chrono Sanofi®	Valproat natrium et Valproinsäure	VPA
Valproat Sandoz®	Valproat natrium et Valproinsäure	VPA
Vimpat® Vimpat® Infusionslösung Vimpat® Sirup	Lacosamid	LCM
Zebinix®	Eslicarbazepinacetat	ESL
Zonegran®	Zonisamid	ZNS
Zonisamid Sandoz®	Zonisamid	ZNS

<sup>1</sup> Die Aufstellung listet die in der Schweiz erhältlichen Fertigarzneimittel auf mit den hier zugelassenen Dosisstärken auf. Abweichungen im Handelsnamen oder bei den Dosisstärken in anderen Ländern sind möglich.



<b>Darreichungsform</b>	<b>Wirkstärke</b>
Tabletten	10 mg
Injektionslösung	10 mg/2 ml
Tabletten	300 mg, 500 mg
Filmtabletten	300 mg, 500 mg
Tabletten	300 mg, 500 mg
Filmtabletten Infusionslösung (Durchstechflasche) Sirup	50 mg, 100 mg, 150 mg, 200 mg 10 mg/ml (200 mg/20 ml) 10 mg/ml (2000 mg/200 ml)
Tabletten	200mg, 800 mg
Hartkapseln	25 mg, 50 mg, 100 mg
Hartkapseln	25 mg, 50 mg, 100 mg



Zugabe von	Effekt auf fortbestehende Therapie												
	BRV	CBD	CBZ	CNB	CLB	ESL	ESM	EVR	FBM	GBP	LCM	LTG	LEV
Brivaracetam (BRV)	x		E+		O							O	O
Cannabidiol (CBD)		x			++			++					
Carbamazepin (CBZ)	(-)		x	O	-	-		--	--	(+)/O	-	--	-
Cenobamat (CNB)			(-)		++						O	-	O
Clobazam (CLB)		++	+/(E+)		x					O	O	O	O
Eslicarbazepin (ESL)			O/(-)		O/(-)	x		--		O	O	-	O
Ethosuximid (ESM)							x					O	
Everolimus (EVR)								x					
Felbamat (FBM)			--(E+)						x			O	
Gabapentin (GBP)			O		O	O			(+)	x		O	O
Lacosamid (LCM)			O			O	O		O		x		
Lamotrigin (LTG)	O		O/(-)		O	(-)			O	O	O	x	
Levetiracetam (LEV)	O		O		O	O				O	O	O	x
Mesuximid (MSM)			+			+						--	
Oxcarbazepin (OXC)	O		O/(-)		-	O		--		O	O	--	-
Perampnel (PER)			O			+							O
Phenobarbital (PB)	(-)		--(E+)	O	--	-		--	--	O/(-)	-	--	-
Phenytoin (PHT)	(-)		--	(-)	--	-		--	--	O/(-)	-	--	-
Pregabalin (PGB)			O		O	O				O/(-)		O/-	O/(+)
Primidon (PRM)			--(E+)		-	--			--	O/(-)	-	--	-
Rufinamid (RUF)												O	
Stiripentol (STP)			+		++	+						+	O
Sultiam (STM)			+			+						+	
Topiramat (TPM)	O		O/(+)			-						(+/-)	O
Valproat (VPA)	O		(+)/(E+)	O	O	O/(-)			(+)/O	O/(-)	O	++	+
Vigabatrin (VGB)			(+)/O		O		O						
Zonisamid (ZNS)			O/-(E+)			O				O	O	O	

- 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

# Interaktionen von Antiepileptika untereinander

(Modifiziert nach Krämer)

MSM	OXC	PER	PB	PHT	PGB	PRM	RUF	STP	STM	TGB	VPA	VGB	ZNS
	O			O/(+)	O						O		
											(-)		
	-	-	(+)/-	+/-	-	-(PB+)	-		-		--	O/(-)	--
			+	+									
	O	O	(+)/O	+	O	(+)/O		(+)	O		+		O
	O	-	(+)/O	+	O	(+)/O	-		-		O/-		O/-
			O			O					--		
	O		++	++							++	O	
O	O		O	(+)/O	O/(-)				O		O		+
O	O	O/(-)			O					O	O	O	O
	+/-	O	O	O	O	O			O		O/-		+/O
	O	O	O	O	O	O	O	O	O	O	O	O	O
x	+		++	++					+		--		
	x		+	+	-	O	-		-		O/-		O/-
	+	x		O/(-)					O	--	O		O
+	-	-	x	+/-	O	-(PB+)	-		--	--	--		--
+	-	-	+	x		-(PB+)			--	--	--	O	--
O	O		O	O	x				O	--	O		O
	-	--	(+)/O	+/-		x			--		--	O	--
			+	+			-				O		
+	+	+	++	++		++	+	x			(+)		
	+		+	++		+/-				x			
	-	-	O	+	O	O			--				
	O/(-)	(+)	++	+/- (fA+)	O	+/- (PB+)	+		+	O	x		+/-
	O		O	O		O/(-)						x	
	O	O	O	O/(+)	O	O			--		O		x

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



		Zulassung 	
Wirkstoff	Abkürzung	Fokale und sekundär generalisierte Anfälle	
		Monotherapie	Kombinations- therapie
<b>Brivaracetam</b>	BRV	nein	ja, nur Erwachsene
<b>Cannabidiol</b>	CBD	nein	nein
<b>Carbamazepin</b>	CBZ	ja	ja
<b>Cenobamat</b>	CNB	nein	ja, nur Erwachsene
<b>Clobazam</b>	CLB	nein	ja <sup>7)</sup>
<b>Clonazepam</b>			
<b>Diazepam</b>		nein	nein
<b>Ethosuximid</b>	ESM	nein	nein
<b>Everolimus</b>	EVR	nein	nein
<b>Felbamat</b>	FBM	nein	nein
<b>Gabapentin</b>	GBP	ab 12 J	ab 3 J
<b>Lacosamid</b>	LCM	ab 18 J	ab 4 J
<b>Lamotrigin</b>	LTG	ab 12 J	ab 2 J
<b>Levetiracetam*</b>	LEV	ab 16 J	ab 1 M
<b>Mesuximid</b>	MSM	nein	nein

1) Plus Monotherapie bei typischen Absencen.

2) Zugelassen in Kombination mit VPA und Clobazam.

3) Bei Versagen anderer Medikamente.

4) Zulassung für generalisierte tonisch-klonische Anfälle bei idiopathischer generalisierter Epilepsie und Myoklonien juveniler myoklonischer Epilepsie.


5) Laut Leitlinien DGN 2017.

6) Zusatztherapie bei refraktären fokalen Anfällen mit und ohne sekundäre Generalisierung.

7) Kinder unter 3 Jahren nur in aussergewöhnlichen Situationen, bei zwingender Indikation.






Zulassung 		Spezielle Syndrome oder Anfälle	Interaktionspotenzial
Monotherapie	Kombinations-therapie		
nein	nein		
nein	nein	Dravet und LGS ab 2 Jahre	+
		GTKA	+
nein	nein		+
nein	ja <sup>7)</sup>		-
		Lennox-Syndrom, BNS-Krämpfe, primär oder sekundär generalisierte tonisch-klonische Krämpfe, Status epilepticus, fokale Anfälle bei Erwachsenen	
nein	nein	Krampfstöße	
ja	ja	Absencen, Myoklonische Anfälle	(-)
nein	nein	Refraktäre Anfälle bei TSC ab 2 J <sup>6)</sup>	+
nein	nein	LGS ab 4 J <sup>3)</sup>	+
nein	nein		-
nein	nein		(-)
ab 12 J <sup>1)</sup>	ab 2 J		(-)
nein	ab 12 J <sup>4)</sup>	IGE und JME ab 12 J	-
nein	nein	Absencen	+

\* In Österreich als «Levebon» zugelassen zur Monotherapie bei fokalen Anfällen ab 1 Monat und bei generalisierter Epilepsie ab 12 Jahre.

- kein Interaktionspotenzial  
 (-) geringes Interaktionspotenzial  
 (+) mässiges Interaktionspotenzial  
 + starkes Interaktionspotenzial



Wirkstoff	Abkürzung	Zulassung 	
		Fokale und sekundär generalisierte Anfälle	
		Monotherapie	Kombinations- therapie
Midazolam			
Nitrazepam			
Oxcarbazepin	OXC	ab 1 M	ab 1 M
Perampanel	PER	nein	ab 4 J
Phenobarbital	PB	ja	ja
Phenytoin	PHT	ja	ja
Pregabalin	PRG	nein	ab 18 J
Primidon	PRM	ja	ja
Rufinamid <sup>3)</sup>	RUF	nein	nein
Stiripentol	STP	nein	nein
Sultiam	STM	nein	nein
Topiramate	TPM	ab 7 J	ab 2 J
Valproat	VPA	ja	ja
Vigabatrin	VGB	nein	ja <sup>3)</sup>
Zonisamid	ZNS	ab 18 J	ab 6 J

1) Plus Monotherapie bei typischen Absencen.

2) Zugelassen in Kombination mit VPA und Clobazam.

3) Bei Versagen anderer Medikamente.

4) Zulassung für generalisierte tonisch-klonische Anfälle bei idiopathischer generalisierter Epilepsie und Myoklonien juveniler myoklonischer Epilepsie.

5) Laut Leitlinien DGN 2017.

6) Zusatztherapie bei refraktären fokalen Anfällen mit und ohne sekundäre Generalisierung.

7) Kinder unter 3 Jahren nur in aussergewöhnlichen Situationen, bei zwingender Indikation.



Zulassung <span style="color: red;">+</span>		Spezielle Syndrome oder Anfälle	Interaktionspotenzial
Monotherapie	Kombinations-therapie		
		Krampfanfälle > 5 Min. bei 6 – 18 J	
		West-Syndrom, Lennox-Syndrom	
nein	nein	GTKA	(+)
nein	ja, ab 7 J		(+)
ja	ja	GTKA	+
ja	ja		+
nein	nein		-
ja	ja		+
nein	nein	LGS ab 1 J	+
nein	nein	Dravet <sup>2)</sup>	+
nein	nein	Rolandoepilepsie <sup>3)</sup>	+
ab 7 J	ab 2 J	LGS ab 2 J	(-)
ja	ja		+
	nein	West-Syndrom	+
nein	nein		-

\* In Österreich als «Levebon» zugelassen zur Monotherapie bei fokalen Anfällen ab 1 Monat und bei generalisierter Epilepsie ab 12 Jahre.

- kein Interaktionspotenzial  
 (-) geringes Interaktionspotenzial  
 (+) mässiges Interaktionspotenzial  
 + starkes Interaktionspotenzial



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 **«Vademecum Antiepilepticum Helveticorum»** können angefordert werden bei der

DESITIN Pharma GmbH  
Hammerstrasse 47  
4410 Liestal  
info@desitin.ch

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.



<b>Acetazolamid</b>	= AZA
<b>Brivaracetam</b>	= BRV
<b>Bromid</b>	= BR
<b>Cannabidol</b>	= CBD
<b>Carbamazepin</b>	= CBZ
<b>Cenobamat</b>	= CNB
<b>Clobazam</b>	= CLB
<b>Clonazepam</b>	= CZP
<b>Diazepam</b>	= DZP
<b>Eslicarbazepinacetat</b>	= ESL
<b>Ethosuximid</b>	= ESM
<b>Everolimus</b>	= EVR
<b>Felbamat</b>	= FBM
<b>Fenfluramin</b>	= FFA
<b>Gabapentin</b>	= GBP
<b>Lacosamid</b>	= LCM
<b>Lamotrigin</b>	= LTG
<b>Levetiracetam</b>	= LEV
<b>Mesuximid</b>	= MSM
<b>Midazolam</b>	= MDZ
<b>Nitrazepam</b>	= NZP
<b>Oxcarbazepin</b>	= OXC
<b>Perampanel</b>	= PER
<b>Phenobarbital</b>	= PB
<b>Phenytoin</b>	= PHT
<b>Pregabalin</b>	= PGB
<b>Primidon</b>	= PRM
<b>Rufinamid</b>	= RUF
<b>Stiripentol</b>	= STP
<b>Sultiam</b>	= STM
<b>Topiramat</b>	= TPM
<b>Valproat</b>	= VPA
<b>Vigabatrin</b>	= VGB
<b>Zonisamid</b>	= ZNS

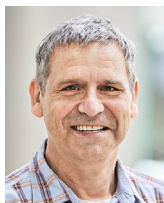
Seit vielen Jahren gehört das «Vademecum Antiepilepticum» zu den begehrtesten deutschsprachigen Publikationen im Bereich der Epilepsie. Die Version 2021/22 war bereits die 26. deutsche Auflage dieses beliebten Wegbegleiters und erhielt mit dem «Vademecum Antiepilepticum Helveticorum» erstmals im Jahr 2020 zusätzlich eine für die Schweiz angepasste, in zwei Sprachen erhältliche Ausgabe. Diese Pflege beider Ausgaben erfolgt durch die beiden Autoren mit grossem Engagement und rein ehrenamtlich. Für all diese Arbeit gebührt ihnen unser grösster Respekt und Dank auch im Namen der unzähligen Nutzer dieser Publikation.

Desitin Pharma GmbH  
CH-Liestal, im März 2023



**Professor Dr. med.  
Bernhard Jochen Steinhoff**

Professor Dr. med. Bernhard Jochen Steinhoff (\*1961) ist seit Jahrzehnten in der Forschung und Behandlung der Epilepsie aktiv und Verfasser und Co-Autor von ca. 1500 wissenschaftlichen Beiträgen. Als Mitglied einer Vielzahl von Fachgesellschaften und -gruppen, darunter mehrere frühere Mandate als Vorsitzender oder Vorstandsmitglied verfügt er über ein exzellentes Netzwerk. Heute führt Professor Steinhoff als ärztlicher Direktor das Epilepsiezentrum der Diakonie Kork und leitet als Chefarzt die dortige Klinik für Erwachsene.



**Privatdozent Dr. med.  
Thomas Bast**

Privatdozent Dr. med. Thomas Bast (\*1965) ist seit 30 Jahren epileptologisch tätig. Auch er ist bestens vernetzt als Mitglied und ehemaliges Vorstandsmitglied verschiedener Fachgesellschaften und aktuelles Vorstandsmitglied der DGfE. Mit mehreren Auszeichnungen versehen übt er für zahlreiche Fachzeitschriften eine Gutachtertätigkeit aus. PD Dr. Bast steht als Chefarzt der Epilepsieklinik für Kinder und Jugendliche des Epilepsiezentrum der Diakonie Kork vor.







## Das Arzneimittel-Kompendum als digitale App



Die **AmiKo Desitin** App beinhaltet die vollständigen, kompakten, praxisrelevanten und tagesaktuellen Daten von Swissmedic AIPS, Spezialitätenliste und Refdata.

The screenshot displays the AmiKo Desitin application interface. On the left, a search sidebar is visible with a search bar and a list of results. The main content area shows the details for 'Levitracetam DESITIN 250 mg, 500 mg und 1000 mg Filmtabletten' by Desitin Pharma GmbH. The interface is organized into several sections:

- Suche Präparat:** Includes fields for 'Präparat', 'Inhaltsstoffe / ATC Code', 'Zulassungsnummer', 'Therapie', and 'Volltext'.
- Zusammensetzung:** Lists 'Levitracetam' as the active ingredient and 'Hilfsstoffe' (Levitracetam DESITIN Filmtabletten) as excipients. It also describes the film-coated tablet structure and the film-coated suspension.
- Galenische Form und Wirkstoffmenge pro Einheit:** Specifies 'Filmtabletten (beisbar) zu 250, 500 oder 1000 mg Levitracetam'.
- Indikationen/Anwendungsmöglichkeiten:** States that Levitracetam DESITIN is indicated for the treatment of partial seizures with or without secondary generalization in patients aged 16 years and older with epilepsy.
- Other sections:** Includes 'Zusammensetzung', 'Hilfsstoffe', 'Im Filmüberzug', 'Levitracetam DESITIN 250 mg Filmtabletten', 'Levitracetam DESITIN 500 mg Filmtabletten', and 'Levitracetam DESITIN 1000 mg Filmtabletten'.

Weitere Informationen finden Sie auf **desitin.ch** im Fachbereich und im Video (QR Code).



Auf allen gängigen Betriebssysteme online und offline einsetzbar und für alle Gerätearten optimiert.



Zum AmiKo-Video



