

Antikonvulsiva-Therapie im Kindesalter

Dr. Thomas Schmitt-Mechelke

Mit einer Prävalenz von 0,5–1% zählt die Epilepsie nach dem Asthma bronchiale zu den häufigsten chronischen Erkrankungen im Kindesalter. Auch bei zurückhaltender Indikationsstellung für eine antikonvulsive Dauermedikation wird der überwiegende Teil der neu erkrankten Kinder über Jahre hinweg mit einem Antikonvulsivum behandelt werden. Unter einer solchen Dauermedikation werden ca. 80% der Kinder mit einer idiopathischen Epilepsie anfallsfrei; bei den symptomatischen Epilepsien ist bei ca. 60–70% der behandelten Kindern mit einer Anfallskontrolle zu rechnen. Viele Epilepsien haben im Kindesalter eine günstige Prognose; aufgrund des hohen Anteils idiopathischer altersabhängig auftretender sogenannter benigner Formen wird das Anfallsleiden bei 2/3 aller betroffenen Kindern bis zur Adoleszenz „ausgewachsen“ sein.

In den letzten Jahren sind in rascher Reihenfolge eine Vielzahl von neuen antikonvulsiv wirksamen Substanzen auf den Markt gelangt, deren Einsatzbereich,

Wirkungsprofil, pharmakologische Besonderheiten sowie mögliche Nebenwirkungen dem Pädiater noch nicht vertraut sein können. Vom spezialisierten Epileptologen auf ein bestimmtes Präparat eingestellt, präsentiert sich das anfalls- kranke Kind dem Praxispädiater meist mit Fragen und Problemen im Hinblick auf die Einnahmemodalitäten, die möglicherweise notwendigen Labor-, insbesondere Spiegelkontrollen sowie allfällige unerwünschte Nebenwirkungen und Interaktionen. Im Folgenden sollen die wichtigsten Prinzipien der antikonvulsiven Dauermedikation sowie die Charakteristika der verfügbaren Präparate zusammengefasst werden.

Behandlungsindikation

Prinzipiell besteht eine Behandlungsindikation bei einer Epilepsie dann, wenn

- durch den Spontanverlauf der Erkrankung ein bedeutsames Gesundheitsrisiko für die betroffene Person entsteht (z.B. Verletzungsgefahr im

Anfall, negative neuropsychologische Auswirkungen von wiederholten oder prolongierten Anfällen, negative Auswirkungen subklinischer nur im EEG nachweisbarer epileptischer Aktivität) und

- eine medikamentöse Therapie den Spontanverlauf der Epilepsie ausreichend positiv beeinflusst und
- das Risiko einer Gesundheitsschädigung durch die Therapie geringer als die des Spontanverlaufes selbst ist.

Bei der Abwägung der Behandlungsindikation spielen daher epilepsiespezifische Faktoren (z.B. Ätiologie, Rezidivrisiko, Provokationsfaktoren, ausschließliches nächtliches Auftreten von Anfällen, Verletzungsgefahr im Anfall, Gefahr eines Status epilepticus, Erkrankungsdauer und Prognose) als auch patientenspezifische Faktoren (z.B. Alter des Kindes, Grund- oder Begleiterkrankungen, Entwicklungsstand und schulische Situation, Betreuungsqualität, Hobbys und Freizeit) eine entscheidende Rolle.

Bei einigen typischen idiopathischen benignen Epilepsiesyndromen kann daher nach Abwägung dieser Faktoren häufig auf eine Dauermedikation verzichtet werden (z.B. bei der benignen Partialepilepsie mit centro-temporalen sharp-waves [BPECT oder Rolandi-Epilepsie], bei der frühkindlichen Partialepilepsie mit occipitalen Paroxysmen, [Panayiotopoulos-Syndrom] oder bei Reflexepilepsien, wenn die auslösende Trigger-Situation verhindert werden kann [z.B. bei durch visuelle Stimulation ausgelösten Anfällen]).

Ist eine Epilepsieklassifikation und exakte Prognostizierung nach einem ersten

Tabelle 1

Häufig verwendete Benzodiazepine zur Akutbehandlung und zur Intervallprophylaxe zerebraler Anfälle im Kindesalter		
Substanz	Präparate	Dosierungstipps
Diazepam rectal	Diazepam Desitin® rectal tubes 5, 10 mg Stesolid rectiole® 5, 10 mg	KG < 20 kg: 5 mg KG > 20 kg: 10 mg
Diazepam oral	Psychopax®-Lösung (1 ml = 30 gtt = 10 mg) Valiquid®-Lösung (1 ml = 30 gtt = 10 mg)	0,75–1 mg/kgKG/d in 3 ED
Lorazepam bukkal	Temesta expidet® 1 mg, 2,5 mg	0,1 mg/kgKG
Lorazepam IV	Temesta®-Lösung, 1 ml = 4 mg	0,1 mg/kgKG IV, max.4 mg
Midazolam	Dormicum®-Lösung, und zwar: 1 ml = 5 mg 5 ml = 5 mg	0,5 mg/kg bukkal (muss entsprechend zubereitet werden)
Clonazepam IV	Rivotril®-Lösung, 1 ml = 1 mg	0,02 mg/kgKG IV ED
Clobazam	Frisium®-Tabletten 10 mg	0,5–1 mg/kgKG in 3 ED

Anfall noch nicht möglich, so ist es sehr wohl gerechtfertigt, zunächst den Spontanverlauf unter Bereitstellung einer Notfallmedikation abzuwarten („Never treat a single seizure“). Kind und Eltern sind in dieser Abwartesituation auf die notwendigen Vorsichtsmaßnahmen und das Vermeidung von Hochrisikosituationen hinzuweisen (z.B. kein Schwimmen ohne Aufsicht, mögliche Einschränkungen bei anderen Hochrisikosportarten, ggfs. Begleitung auf dem Schulweg o.ä.). Das Rezidivrisiko nach einem ersten unprovokierten Anfall ist innerhalb der nächsten drei Monaten am höchsten, so dass die Vorsichtsmaßnahmen häufig nach dieser Zeit gelockert werden können. Als Notfallmedikation sowie für eine Intervallprophylaxe finden die in Tabelle 1 aufgeführten Benzodiazepine Verwendung.

Entschließt man sich aufgrund der Anfallsdichte und der allgemeinen Lebenssituation des Kindes zu einer Dauermedikation, sind zusätzlich medikamentenspezifische Faktoren zur Beurteilung des Behandlungsrisikos zu berücksichtigen. Hierzu gehören die Effizienz einer Substanz (sowohl im Hinblick auf die Anfallsverhinderung als auch auf möglicherweise schädliche subklinische epilepsietypische Aktivität im EEG), das Nebenwirkungsrisiko, die mögliche Beeinträchtigung neuropsychologischer Funktionen durch die Medikation, verfügbare Zubereitungsformen und deren Galenik, Compliance-Freundlichkeit, therapeutische Breite, mögliche Teratogenität sowie ihr Preis. Die Entscheidung über die Einleitung einer mehrjährigen antikonvulsiven Dauermedikation erfordert daher ausreichende Kenntnisse über die aktuelle Lebenssituation des Kindes, über den Erkrankungsverlauf und über die Effizienz und das Nebenwirkungsprofil des Mittels der Wahl. Sie kann nur nach einer einzelfallspezifischen Nutzen-Risiko-Abwägung erfolgen und hat dabei nicht nur Anfallsfreiheit, sondern eine optimale Gesamtlebensqualität des betroffenen Kindes als therapeutisches Ziel.

Die Substanzen

1. Carbamazepin/Oxcarbazepin

Als Mittel der Wahl zur Behandlung von Epilepsie mit fokalen und fokal sekundär generalisierten Anfällen darf weiterhin Carbamazepin (CBZ) gelten. Es ist in retardierter Galenik als Tegretol CR® oder Timonil retard® in gut teilbaren

oder sogar suspendierbaren Tabletten im Handel. Als Richtdosis gelten 15–20 mg/kg KG/d in zwei Einzeldosen. Bei zu rascher Aufdosierung (oder Unverträglichkeit aufgrund der Wirkung des Epoxids) ist mit vorübergehenden Nebenwirkungen wie Vertigo, Müdigkeit, Kopfschmerzen, Diplopie oder gastrointestinalen Symptomen zu rechnen. Bei ca. 1% der Kinder tritt ein arzneimittelallergisches Exanthem auf, das nicht unbedingt zum Absetzen der Medikation zwingt. Aufgrund der starken hepatischen Enzyminduktion durch Carbamazepin sind Interaktionen mit anderen Pharmaka, die beschleunigt metabolisiert werden können, häufig (z.B. Kontrazeptiva!).

Laborchemisch tritt gelegentlich eine relative Leukopenie, eine leichte Hyponatriämie sowie selten eine Thrombopenie auf. Als therapeutischer Bereich des Serumspiegels gilt eine Konzentration zwischen 16–50 µmol/l mit großen individuellen Schwankungen in der Verträglichkeit und Wirksamkeit. Typische Überdosierungserscheinungen sind neuropsychologische wie Müdigkeit, Kopfschmerzen, Doppelbilder und Strabismus, Ataxie. Bei Inkaufnahme einer Schwangerschaft unter Carbamazepin ist mit einem leicht erhöhten Teratogenitätsrisiko (Neuralrohrdefekte) zu rechnen.

Als „große Schwester“ des Carbamazepin gilt Oxcarbazepin, das als Trileptal® seit einigen Jahren im Handel und auch für Kinder zugelassen ist. Es zeichnet sich durch eine bessere Verträglichkeit bei gleich guter Wirksamkeit und geringere Enzyminduktion aus und kann gegen Carbamazepin von einem auf den anderen Tag ausgetauscht werden. Als Richtdosis gilt hierbei das 1,5- bis 2-fache der bisherigen Carbamazepindosis (30–40 mg/kg KG) in zwei Einzeldosen. Die wichtigste mögliche Nebenwirkung ist die einer Hyponatriämie, die bei ca. 3% der Patienten relevante kritische Werte unter 125 µmol/l erreicht, was dann zum Absetzen zwingt.

2. Valproat

Mit einem breiten Wirkungsspektrum bei generalisierten als auch fokalen Epilepsien ist Valproat seit Jahrzehnten bewährt und als Convulex®, Depakine® oder Orfiril® in retardierten Zubereitungsformen als „first line drug“ im

Die sanfte Alternative



Speziell für Krampfanfälle im Kindesalter geeignet!

Nimm der Spritze die Spitze !

5mg & 10mg Diazepam

Stesolid

Rektaltuben

Immer dann, wenn besonders rasche Wirkung gefragt ist.

sedierend
angstlösend
antikonvulsiv
muskelrelaxierend

Bei Raumtemperatur lagern.

CHEMOMEDICA

Medizintechnik und Arzneimittel Vertriebsges.m.b.H.
Fachkurzinformation siehe Seite 43

Anzeige Plus

42

Handel. Auch Lösungen für die parenterale Gabe stehen zur Verfügung. Der Richtdosisbereich liegt bei 15–20 mg/kg KG, in seltenen Fällen können auch wesentlich höhere Dosen bis 50 mg/kg KG verwendet werden. Als therapeutischer Bereich wird ein Serumspiegel von 170–700 µmol/l angesehen. Valproat wird häufig nebenwirkungsfrei toleriert; vorübergehend kann ein vermehrter Haarausfall auftreten (gegen den oft Biotin wirksam ist). Insbesondere bei Kindern mit vorbestehender feinmotorischer Störung wird – dosisabhängig – häufig ein feinschlägiger Tremor beobachtet.

Dosisabhängig kommt es unter Valproat zum Auftreten einer gelegentlich klinisch relevanten Koagulopathie, die sich laborchemisch mit einer Verlängerung der PTT, einer leichten Thrombopenie, einer Hypofibrinogenämie oder einer Verminderung des Faktor-VIII-assoziierten Antigens (analog der von Willebrand-Jürgens-Erkrankung) äußern kann. Eine Komedikation mit Acetylsalizylsäure oder anderen Thrombozytenaggregationshemmern sollte vermieden werden.

Die vermehrte Blutungsneigung sollte unbedingt vor operativen Eingriffen berücksichtigt werden; bei Wahleingriffen empfiehlt sich die vorherige Bestimmung der oben genannten Parameter. Im Bedarfsfall kann das Blutungsrisiko durch die Gabe von DDAVP (z.B. Minirin®) vermindert werden; die Ausstellung eines Notfallausweises unter höher dosierter Valproatbehandlung muss im Einzelfall erwogen werden.

Unter Valproat besonders zu berücksichtigen ist die Gefahr einer akuten Reye-Syndrom-ähnlichen Hepatoenzephalopathie. Sie manifestiert sich ausschließlich innerhalb der ersten Behandlungswochen mit klinischen Symptomen wie Adynamie, Koma, Erbrechen, Bauchschmerzen, Anfallszunahme und kann unbehandelt letal verlaufen. Das Risiko hierfür ist deutlich erhöht bei Kindern unter zwei Jahren mit unklarer psychomotorischer Retardierung und unklarer Anfallsursache sowie unter Polytherapie (insbesondere Kombination mit Phenobarbital). Vorbestehende Lebererkrankungen, insbesondere Störungen der Fettsäureoxidation, werden als Kontraindikation für eine Valproatmedikation angesehen. Kontrollen von Leberfunktionsparametern sind für das Auftreten dieser Komplikation nicht prädiktiv und brau-

chen unter Therapie nicht wiederholt kontrolliert werden. Eltern und Betreuungspersonen sollten über diese Symptome aufgeklärt und aufgefordert werden, im Zweifelsfall sofort mit dem behandelnden Arzt Kontakt aufzunehmen. Insbesondere von Teenagern oft als störend empfunden wird eine Gewichtszunahme unter längerfristiger Valproattherapie. Die Substanz selbst beeinflusst die Wirksamkeit von Kontrazeptiva nicht, führt jedoch zu einem erhöhten Fehlbildungsrisiko bei Schwangerschaften (Neuralrohrdefekte).

3. Lamotrigin

Hinter Carbamazepin und Valproat auf Platz 2 steht aktuell Lamotrigin (Lamictal®), das sich sowohl für idiopathische generalisierte auch als für fokale Epilepsien eignet. Es zeichnet sich prinzipiell durch eine sehr gute Verträglichkeit und ein geringes Nebenwirkungsrisiko aus. Als mögliche Hauptnebenwirkung ist das Auftreten eines arzneimittelallergischen Exanthems zu nennen, insbesondere in Kombination mit Valproat. Das Risiko für diese Nebenwirkung kann durch ein sehr langsames Eintitrieren in Zwei-Wochen-Schritten reduziert werden („start low, go slow“).

In Monotherapie wird eine Dosis von 0,3 mg/kg KG in zwei Einzeldosen als Startdosis empfohlen. Diese Dosis kann in 14-tägigen Abständen auf 2 mg/kg KG (max. 8) gesteigert werden, höhere Dosen sind vermutlich nicht wirksam. Bei Kombinationstherapie mit Valproat wird eine Startdosis von 0,15 mg/kg KG, empfohlen, die ebenfalls in 14-tägigen Abständen auf 1, max. 5 mg/kg KG gesteigert werden kann. Liegt eine Co-Medikation mit anderen enzyminduzierenden Antikonvulsiva vor, sollte eine Startdosis von 1–2 mg/kg KG verwendet werden, die bis auf max. 10–15 mg/kg KG gesteigert werden kann.

Wird eine Lamotrigin-Monotherapie angestrebt, kann wegen der langen Eintitrierungsphase überbrückungsweise eine Komedikation mit einem niedrig dosierten Benzodiazepin (z.B. Clobazam) für einen sicheren Anfallsschutz notwendig werden. Unerwünschte seltene dosisabhängige Nebenwirkungen unter Lamotrigin sind Doppelbilder, Kopfschmerzen, Schwindel, Insomnie, Tremor oder Ataxie. Labor-, insbesondere Spiegelkontrollen sind nicht routinemäßig ig erforderlich.

4. Sultiam

Sultiam (Ospolot®), ein Carboanhydrasehemmer, hat eine unübertroffene Nutzen-Risiko-Relation bei der Behandlung der benignen Partialepilepsie mit centrotemporalen sharp-waves (Colandische Epilepsie), der häufigsten kindlichen Anfallserkrankung überhaupt. Es wird hier eine relativ niedrige Dosis von 5–7 mg/kg KG in drei Einzeldosen empfohlen, relevante Nebenwirkungen hierunter sind nicht zu befürchten. An Laborkontrollen reicht eine einmalige Bestimmung von Blutbild und Elektrolyten nach Erreichen der Enddosis aus, Plasmaspiegelbestimmungen oder weitere Routinelaborkontrollen sind in der angegebenen Dosierung nicht erforderlich. Sultiam kann auch bei anderen idiopathischen oder symptomatischen Partialepilepsien z. T. in wesentlich höheren Dosen erfolgreich eingesetzt werden.

5. Ethosuximid

Als Suxinutin® oder Petinimid® im Handel, wird die etwas in Vergessenheit geratene Substanz vorwiegend zur Behandlung der Absence-Epilepsie eingesetzt und ist hier möglicherweise nicht weniger effektiv als Valproat; kontrollierte Studien fehlen. Als Dosierungsempfehlung gelten 20–30 mg/kg KG in drei ED; als therapeutischer Bereich 280–700 µmol/l. Hauptnebenwirkungen sind neuropsychologische Beeinträchtigungen.

6. Topiramat

Topiramat (Topamax®) ist im pädiatrischen Bereich zur Add-on-Medikation und zur Monotherapie ab dem 2. Lebensjahr bei generalisierten wie auch fokalen Epilepsien zugelassen. Es lässt sich in seiner Wirksamkeit mit den bewährten bisherigen Mitteln der ersten Wahl vergleichen. Ausgehend von einer Startdosis von 0,5–1 mg/kg KG in zwei Einzeldosen wird eine wirkungsabhängige wochenweise Steigerung auf bis zu 10 mg/kg KG empfohlen. Besondere Labor- oder Blutspiegelkontrollen sind hierunter nicht erforderlich. Nicht selten kommt es unter höheren Dosen zu negativen neuropsychologischen Beeinträchtigungen wie Konzentrationsschwäche, Müdigkeit und insbesondere Sprechschwierigkeiten. Eine weitere häufig relevante Nebenwirkung ist das Auftreten einer Inappetenz mit Gewichtsabnahme.

Die Substanz kann auch bei der BNS-Epilepsie (Infantile Spasmen, WEST-Syndrom) z.T. in noch höheren Dosen wirksam sein. Ihr wird eine besondere neuroprotektive Wirkung sowie eine spezifische Effektivität bei Neugeborenenkrämpfen zugeschrieben.

7. Levetiracetam

Levetiracetam (Keppra®) ist ein neues Antikonvulsivum auf dem Markt. Bei Erwachsenen wirkt es bei generalisierten wie auch fokalen Anfällen und zeichnet sich durch eine besonders gute Verträglichkeit aus, so dass die Eintitrierungsphase wegfallen kann. Bei Kindern allerdings scheint eine schrittweise Dosissteigerung zur Vermeidung von negativen neuropsychologischen Wirkungen

sinnvoll. Die bisherigen Erfahrungen sprechen für eine gute Verträglichkeit und eine „Breitspektrum“-Wirksamkeit bei idiopathischen generalisierten als auch fokalen Epilepsien. Als Dosis wird ein Bereich zwischen 20–50 mg/kg KG in zwei Einzeldosen empfohlen, weitere Dosissteigerungen sind auch bei guter Verträglichkeit selten effektiv („If it works, it works“). Besondere Labor- oder Blutspiegelkontrollen entfallen. Es ist bislang lediglich für die Add-on-Behandlung zugelassen; die Erfahrungen in Monotherapie sind noch limitiert.

8. Vigabatrin

Vigabatrin (Sabril®) bleibt aufgrund seiner möglichen Nebenwirkungen auf Retinazellen (persistierende Gesichtsfeldein-

schränkung) reserviert für die Behandlung der BNS-Epilepsie, die Therapie fokaler Anfälle bei Tuberöser Sklerose und bei anderen schwierig einzustellenden fokalen Epilepsien, insbesondere aufgrund fokaler kortikaler Dysplasien. Es wird meistens in einer Dosis von 40–70 mg/kg KG in zwei Einzeldosen verabreicht, besondere Spiegel- oder Laborkontrollen sind hierunter nicht erforderlich.

9. Zonisamid

Seit kurzem auf dem europäischen Markt zugelassen ist Zonisamid (Zonegran®), das in Japan schon seit mehreren Jahren bei Kindern add-on als auch in Monotherapie angewendet wird. Die publizierten Erfahrungen schreiben der Substanz eine relevante Wirksamkeit bei

Tabelle 2

Antikonvulsiva im Überblick					
Wirkstoff	Handelsnamen	Zubereitungsformen	Dosierung (mg/kgKG/d)	Ther. Bereich	Zu beachten:
Brom (BR)	Dibro-Be®	Tbl. 0,85 g	40–60 in 2 ED	8–18 µmol/l 800–1.800 mg/l	Lange HWZ NW: kutane. Labor: Cl ☹
Carbamazepin (CBZ)	Tegretol CR® Timonil retard®	Tbl. 200/400 mg, Supp, Susp. Tbl. 150/300/600 mg, Susp.	15–20 in 2 ED	17–50 µmol/l 4–12 mg/l	1 st line bei fokalen Anfällen. Enzyminduktor NW. selten kutane, Wasserretention Labor: Ktr. BB+Thr., Bili, ASAT/ALAT, Elyte
Clobazam (CLB)	Frisium®	Tabl. 10 mg	0,2–1 in 3 ED	–	Reservemittel
Diazepam (DZP)	Diazepam Desitin® Psychopax® Stesolid® Valium®	Rectiole 5, 10 mg Sirup 3 gtt = 1mg Rectiole 5, 10 mg, i.v. Supp, Tbl, i.v. (als MM)	Akuttherapie Kurzprophylaxe: 0,75–1 in 3-4 ED	–	Status-Notfallmedikation
Ethosuximid (ESM)	Suxinutin® Petinimid®	Saft 50 mg/ml, Kps 0,25	20–30 in 3 ED	280–700 µmol/l 40–100 mg/l	Bei Absencen
Gabapentin (GBP)	Neurontin®	Kps 0,3 g	30–40 in 2 ED	–	2nd line bei fokalen Anfällen (add-on)
Felbamat (FBT)	Taloxa®	Tabl. 0,4 g	20–45 in 2 ED	–	Reserve-add-on bei Lennox-Gastaut-Syndrom. Cave Granulopenie, Hepatopathie: BB-, Leberwertkontrollen!
Lamotrigin (LTG)	Lamictal®	Tbl 5, 25, 50, 100, 200 mg ohne VPA: 2 - 10 in 2 ED	mit VPA: 0,5–3 in 2 ED	–	NW: selten kutane. Bei generalisierten und fokalen Anfällen. langsamer Aufbau
Levetiracetam (LEV)	Keppra®	Tbl 250, 500 mg	ca. 20–50 mg in ED	–	Add-on-Therapie bei myklonischen, generalisierten und fokale Anfälle
Lorazepam (LOR)	Temesta®	Tbl, Expidet Tabs zu 1 und 2,5 mg	ca. 0,1 mg ED	–	Status-Notfallmedikation
Oxcarbacepin (OXC)	Trileptal®	Tbl 300 mg	30-40 in 2 ED	–	Alternative zu CBZ, selten: Hautausschlag, Hyponatriämie
Phenobarbital (PHB)	Luminal® Luminaletten® Aphenylbarbit	Tbl. 100 mg, i.v. Tbl. 15 mg	3–5 in 2 ED	50–170 µmol/l 10–40 mg/l	Bei Neugeborenen-Krämpfen, beim Status, sonst Reservemittel
Phenytoin (PTN)	Epanutin® Phenhydantol®	Tbl 100 mg, i.v.: 50 mg/ml	5–8 in 2 ED	20–80 µmol/l 5–20 mg/l	Reservemittel bei Neugeborenen-Krämpfen, im Status. Enge therapeutische Breite
Primidon (PRM)	Mysoline®	Tbl 250 mg	10–20 in 2 ED	20–70 µmol/l 4–15 mg/l	Reserve bei generalisierten Anfällen, verwandt mit PHB
Sultiam (SUL)	Ospolot®	Tbl 50, 200 mg	5–7 in 3 ED	–	1. Wahl bei Rolandi-Epilepsie
Topiramamat (TPM)	Topamax®	Tbl. 15, 25, 50, 100 mg	5–9 in 2 ED	2–6	2 nd line bei fokalen Anfällen und generaliserten anfällen. NW Inappetenz/Gewichtsabnahme
Tiagabide (TGB)	Gabitril®	Tbl. 5, 10, 15 mg	0,1–0,3–0,6mg in 3 ED	7–9	2 nd line add-on bei fokalen Anfällen
Valproat (VPA)	Convulex® Depakine® (chrono) Orfiril® (long)	Kps. 0,3 g Tbl 0,3/0,5 g Lösung 1 ml = 300 mg, Sirup 1 ml = 60 mg i.v. - Lösung Mikro-Tabs 0,15/0,3/0,5 g	20–30 in 2 ED	170–800 µmol/l 30–100 mg/l	1 st line bei generalisierten und fokalen Anfällen. NW: meist keine, evtl. Gewicht ↑. Evtl. Gerinnungsstörung. Selten (Cave) akute Hepatoenzephalopathie. Labor: BB + Thr, ASAT/ ALAT, Lipase, PTT, Fibrinogen. Cave Schwangerschaft
Vigabatrin (VGB)	Sabril®	Tbl., Sachets 500 mg	30–100 in 2 ED	–	BNS, fokale Anfälle bei Tuberöser Sklerose. Cave Gesichtsfelddefekte
Zonisamid	Zonegran®	Kps zu 25, 50 und 100 mg	2–8 mg in 2 ED	–	Erfahrungen noch limitiert

generalisierten Anfällen, Partialanfällen und typischen pädiatrischen therapieschwierigen Epilepsiesyndromen (z.B. Lennox-Gastaut-Syndrom, WEST-Syndrom) bei guter Verträglichkeit zu. Als Dosierungsempfehlung werden 2–8 (- 12) mg/kg KG in zwei Einzeldosen angegeben; besondere Labor- oder Spiegelkontrollen werden nicht empfohlen. Nebenwirkungen sind bei Erwachsenen in ca. 15–20 % der Patienten meist ZNS-assoziiert (Schwindel, Verhaltensauffälligkeiten), bei Kindern seltener und ein Therapieabbruch deswegen selten erforderlich.

Bewertung der neuen Antikonvulsiva

Die neuen Antikonvulsiva wie Oxcarbazepin, Lamotrigin, Topiramate und Levetiracetam zeichnen sich durch eine große therapeutische Breite, eine gute Verträglichkeit und eine geringe Organtoxizität aus. Routinemäßige Laborkontrollen von Serumkonzentration oder Verträglichkeitsparametern entfallen meist. Ebenfalls gemeinsam ist den neuen Substanzen ihr hoher Preis, der im Vergleich zu den alten Medikamenten zu 10- bis 20-fach höheren Behandlungskosten führt. Zur Anwendung in der Schwangerschaft liegen bislang noch wenige aussagekräftige Daten vor. Zumindest für Lamotrigin gibt es bislang keine Hinweise für ein spezifisch erhöhtes Teratogenitätsrisiko.

Da die neuen Substanzen zunächst als Add-on-Therapeutika bei therapieschwierigen Epilepsien überprüft und zugelassen worden sind, werden Erfahrungen in der Behandlung von häufigeren, prognostisch günstigeren Anfallsformen mit Verzögerung gewonnen. Bislang liegen einige wenige Vergleichsstudien mit den bewährten „alten“ Substanzen vor. Sie zeigen, dass die neuen Antikonvulsiva keine höhere Effektivität aufweisen, sich jedoch in der Regel durch eine geringere Rate an unerwünschten Nebenwirkungen und eine bessere Verträglichkeit auszeichnen. Negative neuropsychologische Beeinträchtigungen, die häufiger bei Add-on-Einsatz in Polytherapie beobachtet werden, treten in Monotherapie seltener auf.

Allgemeine Labor- und Spiegelkontrollen („drug monitoring“)

Kontrollen des Serumspiegels sollten nicht routinemäßig ohne klinische Fragestellung erfolgen. Sinnvoll sind sie nach

erfolgter Einstellung als Talspiegel (z.B. morgens vor der Einnahme) zusammen mit einer Bestimmung der anderen Verträglichkeitsparameter bei einigen Substanzen (Carbamazepin, Valproat, Ethosuximid). Spiegelbestimmungen sind darüberhinaus sinnvoll möglichst zeitnahe bei einem eventuellen Anfallsrezidiv, bei fraglicher Compliance zur Überprüfung der Einnahme sowie als Anhaltspunkt zur Dosisüberprüfung bei rascher Gewichtszunahme (z.B. bei Säuglingen oder Kleinkindern) oder fraglicher Bioverfügbarkeit. Zu beachten ist, dass der gemessene Gesamtspiegel des Antikonvulsivums nicht mit dem freien, nicht Plasmaeiweiß gebundenen Anteil der Substanz korrelieren muss, der für die klinischen Wirkungen und Nebenwirkungen verantwortlich ist. Eine Dosisenkung bei vermeintlich zu hohem Spiegel aber guter klinischer Verträglichkeit ist ebenso zu vermeiden wie eine Dosissteigerung bei vermeintlich subtherapeutischem Spiegel und anfallsfreiem Patienten.

Nicht-medikamentöse Behandlungsmethoden

Die Chancen auf eine Anfallsfreiheit haben sich seit Einführung der neuen Antikonvulsiva kaum verbessert, die Prognose ist bei einer symptomatischen Epilepsie schlechter als bei den idiopathischen Verlaufsformen. Ist bei einer symptomatischen fokalen Epilepsie ein Mittel der ersten Wahl auch in maximal tolerierter Dosis nicht ausreichend wirksam, soll auf ein anderes Mittel der ersten Wahl in Monotherapie gewechselt und eine Kombinationstherapie erst in zweiter Linie angestrebt werden. Allerdings ist die Wahrscheinlichkeit, nach Versagen der beiden ersten „first-line“ Medikamente Anfallsfreiheit mit einem weiteren Medikament zu erzielen, lediglich ca. 10%. Deutlich höher sind die Chancen auf eine dauerhafte Anfallsfreiheit bei einigen symptomatischen Partialepilepsien nach einer epilepsiechirurgischen Intervention.

Bei Pharmakoresistenz (kein Erzielen einer Anfallsfreiheit mit mindestens zwei Antikonvulsiva der ersten Wahl in Mono- oder Polytherapie innerhalb von zwei Behandlungsjahren; bei ca. 10% aller epilepsiekranker Kinder zu befürchten) sollte daher auch im Kindesalter die Möglichkeit eines epilepsiechirurgischen Eingriffs an einem der hierfür spezialisierten Zentren überprüft werden –

insbesondere in Anbetracht der bei Kindern oft nur gering ausgeprägten neurologischen Defizite und vorhandenen Kompensationsmöglichkeiten nach einem solchen Eingriff.

Als nicht-medikamentöses Therapieverfahren kann bei Pharmakoresistenz eine ketogene Diät erwogen werden, mit der bei ca. 10% der behandelten Kinder eine Anfallsfreiheit erzielt werden kann. Die diätetische Beratung bei der erforderlichen Ernährungsumstellung und langfristige Betreuung hierbei wurden von einigen wenigen Zentren angeboten. Noch wenige und nicht uneingeschränkt ermutigende Erfahrungen bei Kindern bestehen hinsichtlich der Stimulation des N. Vagus. Durch einen implantierten elektrischen Schrittmacher regelmäßig an den Vagus abgegebene Impulse können das Auftreten oder die Ausbreitung von Anfällen unterdrücken. Dieses Verfahren bleibt momentan für einige wenige schwer epilepsiekranker Kinder reserviert.

Zusammenfassung

Die Pharmakotherapie der Epilepsien im Kindesalter ist durch die neuen Antikonvulsiva nicht einfacher geworden; die prinzipielle Prognose kindlicher Anfallskrankheiten wird durch die neuen Substanzen nicht verbessert. Die Entscheidung über die Einleitung einer Dauermedikation und die Auswahl einer geeigneten Substanz sollte nur nach einer sorgfältigen einzelfallspezifischen Nutzen/Risiko-Abwägung erfolgen. Die Betreuung des epilepsiekranken Kindes erfordert eine langfristige Zusammenarbeit zwischen Praxispädiater und Kinderepileptologen und hat neben der Anfallsfreiheit auch die Sicherung einer optimalen Lebensqualität des betroffenen Kindes zum Ziel.

*Dr. Thomas Schmitt-Mechelke
Leitender Arzt Neuropädiatrie
Kinderspital
CH-6000 Luzern 16, Schweiz
thomas.schmitt@ksl.ch*