

Vademecum Antiepilepticum

2025/2026



Pharmakotherapie der Epilepsien

28. überarbeitete Auflage

von: B. J. Steinhoff · Th. Bast



Zu allen Zeiten suchten Anfallkranke und ihre Angehörigen Hilfe bei überirdischen Mächten (Ausschnitt aus Raffaels „Transfiguration“: Vater bringt seinen epilepsiekranken Sohn zu Christus).

Vademecum Antiepilepticum

2025/2026

Pharmakotherapie der Epilepsien

28. überarbeitete Auflage

Prof. Dr. B.J. Steinhoff

PD Dr. Th. Bast

(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

Telefon 0049 (0) 7851-842250

Telefax 0049 (0) 7851-842555

info@epilepsiezentrum.de

www.epilepsiezentrum.de

Herausgeber

Prof. Dr. B.J. Steinhoff

PD Dr. Th. Bast

WICHTIG – VALPROAT UND TOPIRAMAT

Valproat und Topiramat bei Mädchen und Frauen im gebärfähigen Alter: Aufgrund der erhöhten teratogenen Risiken gelten besondere Anwendungsbedingungen (s. Seite 48 ff). Diskutiert wird auch eine potenziell teratogene Wirkung von Valproat bei Männern, wobei die Datenlage noch keine abschließende Beurteilung zulässt. Vorerst sollen die Maßgaben des BfArM und die Empfehlungen der Fachgesellschaft beachtet werden.



BfArM Schulungsmaterial



Stellungnahmen der Deutschen
Gesellschaft für Epileptologie

Hinweis

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

Wichtig

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



Der Druck dieser Broschüre wurde ermöglicht durch die freundliche Unterstützung der Firma DESITIN Arzneimittel GmbH, Hamburg. www.desitin.de

1. Akut- und Notfalltherapie	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 Anfallssuppressiva	23
1.6 Prämedikation und Anästhesie bei diagnostischen Eingriffen und Operationen	25
2. Medikamentöse Langzeittherapie	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	28
2.1.5 Therapiebeginn und Überwachung	29
2.1.6 Blutspiegelbestimmung der Anfallssuppressiva	30
2.1.7 Therapiedauer	33
2.1.8 Pharmakoresistenz – Problemfälle	34
2.1.9 Flankierende Maßnahmen	35
2.1.10 Informationsquellen für Patienten und Angehörige	35
2.2 Spezielle Behandlungssituationen	36
2.2.1 Anfallssuppressiva und Wechselwirkungen	36
2.2.2 Kontraindikationen – Auswahl	44
2.2.3 Anfallssuppressiva und Schwangerschaftsverhütung	46
2.2.4 Kinderwunsch und Anfallssuppressiva	48
2.2.5 Impfungen, Infektionsprophylaxe und Hyposensibilisierung bei Epilepsie	64
2.3 Einnahme von Anfallssuppressiva bei Fernreisen	65

2.4	Spezielle Therapieüberwachung bei Valproat-Langzeittherapie	67
2.4.1	Anamnesticke Hinweise für besondere Vorsicht beim VPA-Ersteinsatz	67
2.4.2	Maßnahmen vor Einleitung einer VPA-Therapie	68
2.4.3	Empfehlungen zur Begleitung und Kontrolle nach Therapiebeginn	69
2.5	Spezielle Behandlungsrichtlinien und Therapieüberwachung für Depot-ACTH und Kortikoide	74
	Medikamentenwahl nach wichtigen Epilepsie-Syndromen	78
	Derzeit verfügbare und einsetzbare Anfallssuppressiva	80
	Verträglichkeitsprüfungen bei anfallssuppressiver Pharmakotherapie	110
	3. Nicht-medikamentöse Epilepsietherapien	112
3.1	Epilepsiechirurgie	112
3.2	Neurostimulation	113
3.2.1	Vagusnervstimulation	113
3.2.2	Epikranielle Focusstimulation	113
3.2.3	Tiefenhirnstimulation	114
3.3	Ketogene Ernährungstherapie	114
	Anfallssuppressiva in Deutschland	116
	Addendum 1	128
	Addendum 2	130
	Hinweis	134
	Generika-Abkürzungen	135
	Danksagung	136
	Über die Autoren	137

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 Anfallsunterbrechung bei verlängerten großen epileptischen Anfällen (bilateral tonisch-klonischer Anfall), d. h. mehr als 3 Min.
- Nach dem Anfall: Bei einer postiktalen Apnoe (drohender SUDEP) kann eine Reanimation notwendig werden
- Beim Patienten bis zur Wiedererlangung des Bewusstseins bleiben, vor Auskühlung schützen, Seitenlagerung, Atmung überwachen

Diazepam rektal (z.B. Diazepam DESITIN® Rektaltuben zu 5 mg und 10 mg) Wirkungseintritt meist nach ca. 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 10 Minuten bei Fortdauer des Anfalls oder erneutem Anfall. Dann stets den Notarzt /die Notärztin rufen, Angehörige benachrichtigen.

- Prinzipiell können Laien auch **Lorazepam buccal** (Tavor® Expidet), **Clonazepam oral** (Rivotril® Tr.) oder **Midazolam buccal** (z.B. Midazolam DESITIN®) 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 vor.

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

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

Midazolam buccal oder nasal:

3 Monate – < 1 Jahr:	2,5 mg*
1 Jahr – < 5 Jahre:	5 mg
5 Jahre – < 10 Jahre:	7,5 mg
ab 10 Jahre	10 mg

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

Lorazepam buccal (Tavor® 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) ***

* Lorazepam buccal ist nicht zur Behandlung von Anfällen zugelassen.

** Zugelassene Höchstdosis bei Kindern (bei Kindern unter 6 Jahren kontraindiziert) und Jugendlichen 1 mg (Angstzustände und Sedierung). Bei Jugendlichen können zur Anfallsbehandlung in der Akut- und Notfalltherapie höhere Dosierungen notwendig sein.

*** Bei mangelndem Effekt nach 20 Minuten und nach vorheriger Absprache mit dem behandelnden Arzt oder 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 Desitin® rectal tubes im frühen Kindesalter an erster Stelle. Andere Mittel kommen dann in Betracht, wenn sich Diazepam als unwirksam erwiesen hat oder die spezielle Situation eine rektale Applikation nicht erlaubt.

Bei Kindern ab dem Schulalter, Jugendlichen und Erwachsenen wird in der Regel buccales Midazolam eingesetzt. Nicht zugelassen ist die ebenfalls im Erwachsenenalter bewährte und sozial akzeptablere Anwendung von Lorazepam buccal (Tavor® Expidet) in einer Dosis von 1–2,5–(5) mg (längerer Wirkeintritt). Wichtig ist, dass aufgrund des verzögerten Wirkeintritts die Notfallmedikation eher zur Prophylaxe weiterer Anfälle bei bekannter Serienneigung als zur direkten Unterbrechung eines anhaltenden Anfalls geeignet ist. Chloralhydrat kommt in wässriger Lösung (Rezeptur) für die orale und rektale Gabe infrage. Die Dosis liegt bei 50 bis 100 mg/kg (maximal 1200 mg).

Überflüssige Maßnahmen

- Festhalten der Extremitäten
- Gewaltsames Auseinanderziehen der zusammengepressten Kiefer und Aufbiegen der verkrampften Finger – kein Beißkeil!
- Herzmassage; Mund-zu-Mund-Beatmung (im Anfall)
- Festhalten des Kranken bei dranghafter Bewegungsunruhe (stattdessen beruhigendes Begleiten)

1.2 Behandlungsvorschläge für ersthelfende Ärzte/Ärztinnen

Ein Notfall liegt vor, wenn bei einem prolongierten Anfall ein konvulsiver Status Epilepticus (bilateral tonisch/tonisch-klonisch) droht oder eingetreten ist, oder derartige Anfälle in Serie rasch aufeinander folgend auftreten.

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

Notfalltherapie vor Krankenhauseinweisung

Mittel der 1. Wahl:

Diazepam, Lorazepam, Clonazepam (Rivotril®) oder Midazolam (z.B. Dormicum®) zur i.v. Injektion. Wenn nicht vorhanden oder bei fehlendem venösen Zugang Diazepam Desitin® rectal tubes oder auch Midazolam buccal (z.B. Midazolam DESITIN®). 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. Phenhydan®) siehe S. 18–19. 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). Levetiracetam i.v. in einer Einzeldosis von 30–60 mg/kg KG, ggf. mit Wiederholung (off-label use). Levetiracetam, Brivaracetam und Lacosamid sind zur Behandlung des Status Epilepticus nicht zugelassen, können aber im Einzelfall wirksam sein.

* VPA ist bei mitochondrialen Erkrankungen kontraindiziert.

Medikament	Säuglinge	Klein- und Schulkinder	Erwachsene****
Dosierungsvorschläge für erstellende Ärzte/Ärztinnen			
Lorazepam* Möglichst i.v.** (1 Ampulle 1 ml = 2 mg), Alternative mit verzögertem Wirkeintritt: Tavor® Exipidet (siehe S. 8)****	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
Clonazepam (z. B. Rivotril®) Möglichst i.v.**; sonst i.m. (Mischampulle 2 ml = 1 mg), Alternative mit verzögertem Wirkeintritt: Lösung oral	0,01–0,05 mg/kg bis 0,5 mg	0,01–0,05 mg/kg entspricht 1–2 mg	1–2 mg
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)	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)
Midazolam 1 Ampulle 5 ml = 5 mg bis 10 mg i.m., i.v. oder buccal (1 Fertigspritze = 2,5 mg, 5 mg, 7,5 mg oder 10 mg siehe S. 7)	Säuglinge, Klein- und Schulkinder: 0,15–0,2 mg/kg i.m. oder 0,15 mg/kg i.v. Bolus Alle Dann Infusion: 0,05–0,2 mg/kg pro Stunde; intravenöse Applikation wegen Atemdepression in Intubationsbereitschaft	Säuglinge, Klein- und Schulkinder: Erwachsene: 5–10 mg i.m. oder i.v.	
Buccal	Säuglinge, Klein- und Schulkinder: 3 Mo. – <1 J.: 2,5 mg***, 1 J. – <5 J.: 5 mg 5 J. – <10 J.: 7,5 mg, ab 10 J.: 10 mg		
Valproat (z. B. Orfiril® Injektionslösung) nur i.v. (3 ml Ampulle = 300 mg, 4 ml Ampulle = 400 mg, 10 ml Ampulle = 1000 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*****	
Phenobarbital (z. B. Luminal® Injektionslösung) Möglichst i.v.**; sonst i.m. (1 Ampulle = 1 ml = 200 mg)	4–10 mg/kg bis 100 mg	4–6 mg/kg bis 200 mg	200–400 mg

- * Nicht bei Säuglingen unter 4 Monaten.
- ** i.v. Injektion sehr langsam: 1 Ampulle in 10 Min.
- *** Anwendung im Alter von 3 Monaten bis <6 Monaten nur unter Überwachung in der Klinik.
- **** off-label-Anwendung
- ***** Cave bei Erwachsenen im höheren Lebensalter eher vorsichtiger und niedriger 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.

Kontraindikationen:

Myasthenie: keine Benzodiazepine

Hepatische Porphyrie: keine Benzodiazepine, kein Phenobarbital, kein Phenytoin und kein Valproat, stattdessen Chloralhydrat rektal (30–100 mg/kg, max. 1200 mg). (In Ausnahmefällen mögliche Alternative: Magnesium i.v.).

1.3 Behandlungsvorschläge für Klinikärzte und Klinikärztinnen

Ist der Patient/die Patientin mit einem Benzodiazepin (**Lorazepam** [Lorazepam Xilmac®], **Diazepam** [z.B. Valium®], **Clonazepam** [Rivotril®], **Midazolam** [z.B. Dormicum®]), mit **Phenobarbital** (z.B. Luminal®) oder **Phenytoin** (z.B. Phenhydan®) vorbehandelt und der Anfall klinisch eindeutig beendet, kann man mit weiteren Gaben von Anfallssuppressiva 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.** [z.B. Phenhydan®], **Phenobarbital i.v.** [z.B. Luminal®] oder **Valproinsäure i.v.** [z.B. Orfiril® Injektionslösung]), entsprechend dem unter „Behandlungsvorschläge für ersthelfende Ärzte/Ärztinnen“ angegebenen Stufenschema). Der Einsatz von Levetiracetam, Brivaracetam 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** (Levetiracetam DESITIN® i.v.) 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 Anfallssuppressiva Levetiracetam, Brivaracetam und Lacosamid 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). 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.** (z.B. Luminal®), nach Wirkung dosiert werden.

Bei anhaltendem konvulsivem Status mit fehlendem Ansprechen auf Benzodiazepine und einer zweiten, adäquaten Substanz (z.B. PB, PHT, VPA): Intubationsnarkose

Allgemeinmaßnahmen

- Atemwege freihalten, Herz- und Kreislaufkontrolle, ggf. O₂-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	Säuglinge	Klein- und Schulkinder	Erwachsene
Lorazepam (1 Ampulle 1 ml = 2 mg)	0,05–0,1 mg/kg ggf. nach 10–15 Min. wiederholen.	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
Clonazepam (z.B. Rivotril®)* (Mischampulle 2 ml = 1 mg) i.v., notfalls i.m. (1 Ampulle = 2 ml = 10 mg)	0,01–0,05 mg/kg	0,01–0,05 mg/kg	1–3 mg
Diazepam* (1 Ampulle = 2 ml = 10 mg)	0,15–0,3 mg/kg	0,15–0,3 mg/kg	10–30 mg
Midazolam (1 Ampulle 5 ml = 5 mg)	Säuglinge, Klein- und Schulkinder: 0,15–0,2 mg/kg i.m. oder 0,15 mg/kg i.v. Bolus Alle Dann Infusion: 0,05–0,2 mg/kg pro Stunde; intravenöse Applikation wegen Atemdepression in Intubationsbereitschaft	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.	
Phenobarbital (z.B. Luminal® Injektionslösung) i.v., notfalls i.m. (1 Ampulle = 1 ml = 200 mg)	6–15 mg/kg	6–10 mg/kg	200–400 mg
Phenytoin (z.B. Phenhydantol®)** i.v., (kann nicht nach Wirkung dosiert werden), (1 Ampulle = 5 ml = 250 mg [Phenhydantol®])	–	10–15 mg/kg	
Valproat*** (z.B. Orfiril® Injektionslösung) nur i.v. (3 ml Ampulle = 300 mg, 4 ml Ampulle = 400 mg, 10 ml Ampulle = 1000 mg)	–	Empfehlungen der Autoren: Einmalgabe: 15–30 mg/kg, maximal 5 mg/kg/Min. Perfusor: 10–20 mg/kg innerhalb 10–20 Min., dann 1,5–3 mg/kg/h Schulkinder und Erwachsene: laut Fachinformation Orfiril® Injektionslösung: 10–20 mg/kg innerhalb von 5–10 Min., anschließend kontinuierliche Infusion mit 6 mg/kg/h***	1200–1800 mg innerhalb von 10 Min. 2400–9000 mg in 24 h (2–4 mg/kg/h)
Levetiracetam**** (z.B. Levetiracetam DESITIN®) nur i.v. (1 Ampulle = 5 ml = 500 mg Levetiracetam)	10–20 mg/kg	Einzelosis 20–30 mg/kg	Einzelosis von 30–60 mg/kg KG, ggf. wiederholen

Weitere Anfallssuppressiva zur Therapie des konvulsiven Status wie Chloralhydrat (kein Handelspräparat) in wässriger (nicht ölgiger) Lösung, Clomethiazol, Flunitrazepam, Lidocain, Paraldehyd (kein Handelspräparat), Ketamin, 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®-Infusion 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** (z.B. Luminal®) oder **Phenytoin** (z.B. Phenhydan®) 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), dann nach Serumkonzentration.
- **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, dann nach Serumkonzentration.
- Am 2. Tag 75 % der ersten Dosis.

- Ab dem dritten Tag die errechnete Dauertherapie-Dosis (= 5–7 mg/kg), dann nach Serumkonzentration.
- 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 Anfallssuppressiva 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 (z.B. Lacosamid DESTIN®) 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, Eslicarbazepinacetat und Cenobamat 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, Anfallssuppressiva 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 Topiramamat, Zonisamid oder Perampanel gibt es aber nicht in ausreichendem

Umfang. Der Einsatz entspricht dann einer individuellen Nutzen-Risiko-Abwägung außerhalb der Fachinformation.

1.5 Rektale und parenterale Ersatzmedikation für orale Anfallssuppressiva

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** (z.B. Timonil®) rektal (z.B. mittels Magensondenspritze – kein Darmrohr!), unverdünnt; Dosis bei CBZ rektal 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..

* Außer Diazepam ist keiner der Wirkstoffe zur rektalen Applikation zugelassen

- statt **Lacosamid, Levetiracetam, Brivaracetam, Valproat, Phenytoin** und **Phenobarbital** oral: identische Dosis intravenös.
- statt **Lamotrigin** oral: aufgelöst (Schmelztablette) rectal 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 Anfallssuppressiva: 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, Lorazepam, Midazolam** oder **Nitrazepam**
- buccal: **Lorazepam** oder **Midazolam**
- rektal: **Diazepam** als Supp. oder als Lösung
- i.m.: **Clonazepam, Diazepam** oder **Midazolam**
- i.v.: **Clonazepam, Diazepam** oder **Midazolam** zur Narkose-Einleitung

2. Medikamentöse Langzeittherapie

2.1 Allgemeine Behandlungsrichtlinien

2.1.1 Diagnose – Therapieindikation

- Die Epilepsiediagnose muss sicher sein. Nichtepileptische Anfälle ausschließen (z.B. respiratorische Affektkrämpfe; Synkopen; Herzrhythmusstörungen [z.B. Long-QT-Syndrom]; narkoleptische Anfälle; Parasomnien [z. B. Pavor Nocturnus]; paroxysmale Bewegungsstörungen; nicht-epileptische 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. Wenn Unsicherheit besteht, ob epilepsietypische Potentiale vorliegen oder nicht, erfahrene EEG-Befunder befragen. Falsch positive Befunde können fatal sein!

- 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. Bei Epilepsiesyndromen mit schwieriger Prognose andererseits frühzeitige realistische Therapiezieldefinition.

2.1.4 Monotherapie – Polytherapie

- Therapieplan konsequent verfolgen – nicht ungezielt herumprobieren. Immer auch schon Plan «B» besprechen und darlegen, falls Plan «A» scheitern sollte. Dies erhöht massiv das Sicherheitsempfinden der Patientinnen und Patienten. Konzept geht vor Rezept.
- Initial nur ein Anfallssuppressivum 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. 80 ff.); bei ungenügender Wirkung evtl. späten Wirkungseintritt abwarten (mitunter erst nach 4–6 Wochen, gilt besonders für Valproat sowie für alle Anfallssuppressiva, bei denen das Plasmafließgleichgewicht aufgrund einer langen Halbwertszeit erst nach Wochen erreicht wird wie z.B. Topiramate, 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 Anfallssuppressiva auskommen.
- Medikamente, die sich als unwirksam erwiesen haben, schrittweise absetzen.
- Im Verlauf der Langzeit-Behandlung sind Generikawechsel in der Regel auch bei Anfallsfreiheit möglich. Speziell bei Lamotrigin, Levetiracetam, Valproinsäure, Barbituraten und Carbamazepin besteht kein triftiger genereller Grund zur Sorge. Ausnahmen kann es z.B. bei Sorgen um die Adhärenz geben. Ein Wechsel von retardierten auf unretardierte Formulierungen kann allerdings ein Risiko bzgl. Wirksamkeit und Verträglichkeit darstellen und sollte zwingend vermieden werden.

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
- Wochendispenser benutzen lassen.
- Moderne Möglichkeiten wie Apps (z.B. Smartphone) zur Verbesserung der Adhärenz einsetzen.
- Patienten/Patientinnen auch bei gutem Therapieergebnis zu regelmäßigen Kontrolluntersuchungen einbestellen (in der Regel ein- bis zweimal jährlich, siehe S. 110–111).

2.1.6 Blutspiegelbestimmung der Anfallssuppressiva

- Blutspiegelbestimmungen sind vor allem indiziert zur Abschätzung der Dosisreserven, zum Erkennen von Intoxikationen, zur Erfassung von Interaktionen (siehe S. 128–129) und von Blutspiegelschwankungen (z.B. Selbstinduktion eines Medikaments, Gravidität, interkurrente Erkrankungen) und zur Überprüfung der Compliance.
- Bestimmung des freien Anteils, der nicht an Plasmaprotein 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).

- Bestimmung von N-Desmethyclobazam, das unter Therapie mit Cannabidiol oder Cenobamat extrem ansteigen kann. Die Rolle von Carbamazepin-Epoxid hingegen wurde in der Vergangenheit überschätzt.
- Blutentnahme in der Regel erst nach Erreichen des Fließgleichgewichts (siehe S. 80 ff.).
- Einmalige Blutentnahme pro Tag morgens tablettennüchtern oder unmittelbar nach Anfallsrezidiv oder – bei Anfalls suppressiva mit kurzer Halbwertszeit – zum Zeitpunkt des erwarteten Resorptionsmaximums. Ansonsten zumindest zu gleichen Tageszeiten.
- Mehrmalige Blutentnahme pro Tag (Tagesprofil) erlaubt bei Anfallssuppressiva mit kurzer Halbwertszeit eine genauere Abschätzung der Dosisreserve und Aufdeckung toxischer Blutspiegelspitzen.
- Auf eine Blutspiegelbestimmung von Benzodiazepinen, Brivaracetam, Cannabidiol, Cenobamat, Fenfluramin, Gabapentin, Levetiracetam, Perampanel, Pregabalin, Rufinamid, Stiripentol, Tiagabin, Topiramat, Vigabatrin und Zonisamid kann nach heutigem Kenntnisstand wegen fehlender bzw. (noch) nicht bekannter Korrelation zum

anfallssuppressiven Effekt und zu klinischen Nebenwirkungen in der Regel verzichtet werden, sofern es um die Therapiestrategie geht. Ausnahmen sind die individuelle Untersuchung zur Aufdeckung von Interaktionseffekten oder der Verdacht auf eine Non-Compliance. Ähnliches gilt für Sulti-
am: hier weist das klinische Zeichen der Hyperpnoe recht zuverlässig auf das Erreichen oder Überschreiten des oberen therapeutischen Bereichs hin. Zur Bestimmung des individuellen Referenzbereichs kann die Blutspiegel-Bestimmung für die genannten Anfallssuppressiva durchaus sinnvoll sein. Wichtiger ist die Bestimmung des typischen Bereichs, der viel eher die Realität trifft als der Begriff des therapeutischen Bereichs.

- 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 meist schon nach einem Jahr.
- Rezidiv-Quote während oder nach dem Absetzen je nach Epilepsieform zwischen 2 % (Rückfall-Quote bei Erwachsenen nach 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 idiopathischen generalisierten Epilepsien mit Beginn im Jugendalter eher kein Reduktionsversuch. Bei dringendem Wunsch allerdings am besten vor dem 18. Lebensjahr, 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 anfallssuppressiven 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 1 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, epikranielle Focusstimulation (ab 18 Jahre), Vagus-Nerv-Stimulation oder vergleichbare Verfahren (z.B. Tiefenhirnstimulation oder epikraniale Neurostimulation) erwägen. Auch ketogene Ernährungstherapie als Alternative bedenken. Auf klinische Therapiestudien mit neuen Anfallssuppressiva und Literatur zu neuen komplementären und eventuell bei genetischen Epilepsien personalisierten Therapieverfahren achten.

2.1.9 Flankierende Maßnahmen

- Geregelte Lebensführung (besonders wichtig bei idiopathischen generalisierten 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

- Gesellschaft für Epileptologie
www.dgfe.info
- Deutsche Epilepsievereinigung
www.epilepsie-vereinigung.de
- Epilepsie Bundes-Elternverband
www.epilepsie-elternverband.de

- Stiftung Michael, Alstraße 12, 53227 Bonn
www.stiftung-michael.de
- Kontaktstellen (z.B. Selbsthilfegruppe im regionalen Umfeld)
Möglichkeiten zur Selbstschulung und Selbstkontrolle (z.B. MOSES, PEPE, Famoses, Tagebuch E [Epilepsie] und Jugend-Tagebuch E). Weitere Information im Internet.
- Epilepsiezentrum Kork
www.epilepsiezentrum.de
- Informationsmaterial
<https://diakonie-kork.de/epilepsiezentrum/therapie-beratung/epilepsieberatungsstelle/>

2.2 Spezielle Behandlungssituationen

2.2.1 Anfallssuppressiva und Wechselwirkungen

Interaktionen der Anfallssuppressiva untereinander sind in jeder Richtung möglich und nicht immer vorhersehbar (Wichtigkeit der Blutspiegelkontrollen während der Kombinationstherapie!). Die Tabelle auf S. 128–129 gibt Ihnen einen Überblick über die häufigsten Interaktionen (Generika-Abkürzungen siehe S. 135). Ob ein Anfallssuppressivum mit potentiell enzyminduzierendem Effekt im Einzelfall wirklich enzyminduzierend wirkt, lässt sich gut daran ablesen, ob die Gamma-GT im Labor tatsächlich erhöht ist.

- VPA wirkt als Inhibitor bei Kombination mit PB (Cave: PB-Intoxikation durch Zugabe von PB/PRM zu VPA, auch als Späteffekt); als Soforteffekt Cave Valproatenzephalopathie (Sopor, schwere Verlangsamung im EEG und Anfallszunahme), auch (in der Regel weniger schwerwiegend) als Späteffekt. 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. Allerdings mehren sich die Indizien dafür, dass CBZ-Epoxid weitaus weniger toxisch wirkt als viele Jahre lang in der Literatur propagiert. Bei Hinzugabe von VPA steigt FBM im Serum massiv an. 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. 96–97)! VPA kann die Konzentration von RUF bei Kleinkindern 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).
- Nicht selten kommen pharmakodynamische Wechselwirkungen bei gleichzeitiger Gabe verschiedener Natriumkanal-Blocker (Carbamazepingruppe, Lamotrigin, Lacosamid) vor. Bei entsprechenden Störwirkungen 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 Anfallssuppressiva wie PB/PRM, MSM, Benzodiazepine und Brom führen pharmakodynamisch zur gegenseitigen Verstärkung der zentralnervösen Nebenwirkungen (kumulative Toxizität bei Kombination dieser Anfallssuppressiva).
- Eine Kombination von drei und mehr Anfallssuppressiva kann auch bei nichttoxischen Blutspiegeln im so genannten mittleren oder oberen therapeutischen Bereich zur kumulativen Toxizität aufgrund der hohen Medikamentenlast führen.
- Enzyminduktoren (z.B. PHT, CBZ, OXC) senken die Spiegel anderer Anfallssuppressiva, zum Beispiel von PER.
- BRV führt zu einer Erhöhung des CBZ-Epoxids.
- CBD erhöht den Spiegel von Clobazam und dessen aktivem 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 vor allem von LTG, in geringerem Ausmaß auch von anderen Anfallssuppressiva wie CBZ oder PER können abfallen. Umgekehrt fällt der CNB-Spiegel um knapp 1/3 unter Einfluss von Phenytoin. Weitere Interaktionen sind möglich, aber noch nicht ausreichend untersucht.

Interaktionen mit Nicht-Anfallssuppressiva

(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 Spiegel von ESL, CNB und VPA 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; Carbapeneme (v.a. 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. Amitryptilin) 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 Anfallssuppressiva 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. Unter Cenobamat können die Spiegel der modernen Antikoagulantien abfallen, vermutlich auch durch den Einfluss anderer enzyminduzierender Anfallssuppressiva.

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 Everolimusspiegel.

Kardiaka

Die Spiegel der Antiarrhythmika Chinidin und Disopyramid und die von Digitoxin können durch PB/PRM, CBZ und PHT abgesenkt werden (Gefahr der Unterdigitalisierung!). 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 und vermutlich auch unter dem Einfluss anderer potentiell enzyminduzierender Anfallssuppressiva 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 B₆ (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. Perampampel vermindert die Levonorgestrelwirkung (bei Kombinationspräparaten zur Kontrazeption).

Stimulanzen

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

Brom, PB/PRM und Benzodiazepine und generell alle sedierenden oder in höherer Dosis Schwindel und Sehstörungen verursachenden Anfallssuppressiva 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 – Auswahl

- Keine Benzodiazepine bei akutem Engwinkelglaukom und bei Myasthenia gravis.
- Kein Carbamazepin bei Überempfindlichkeit gegen trizyklische Antidepressiva.
- Ein erhöhtes Risiko für allergische Reaktionen auf verschiedene Anfallssuppressiva 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.
- Cenobamat kann eine QT-Verkürzung verursachen.
- Kein Phenobarbital/Primidon, Phenytoin, Carbamazepin, Valproat und Clonazepam bei hepatischer Porphyrie (z.B.

akute intermittierende Porphyrie oder Porphyria cutanea tarda).

- Vorsicht mit Topiramat 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, Topiramat, Zonisamid, Levetiracetam, Brivaracetam und Perampanel.
- Bezüglich Vorsichtsmaßnahmen beim Valproat- (siehe S. 67 ff) und ACTH- bzw. Kortikoid-Einsatz (siehe S. 74 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 anfallsbegünstigend 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 Anfallssuppressiva und Schwangerschaftsverhütung

Hormonelle Antikonzeption („Pille“) wirkt bei gleichzeitiger Einnahme von Carbamazepin, Eslicarbazepinacetat, Oxcarbazepin, Phenobarbital/Primidon, Phenytoin, Topiramat (bei Dosis > 200 mg/Tag) und Felbamat sowie Cenobamat 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 Topiramat ist auch bei Perampamel und Brivaracetam nur in einem bestimmten Dosisbereich eine Wechselwirkung klinisch relevant. PER vermindert, auch in niedrigen Dosen, die Konzentration von Levonorgestrel. Bei einer Perampamel 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 Anfallssuppressiva 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 jugendlichen Mädchen möglich ist.

2.2.4 Kinderwunsch und Anfallssuppressiva

Folgende Punkte müssen beachtet werden

Aufgrund jüngerer Veröffentlichungen zur Teratogenität und weiterer Risiken hinsichtlich Autismusspektrum- und kognitiver Entwicklungsstörungen der Nachkommen von Patientinnen und neuerdings sogar männlichen Patienten, die unter einer Therapie mit Valproat und möglicherweise auch unter Behandlung mit anderen Anfallssuppressiva (ASM) wie zum Beispiel Topiramaten standen, nimmt dieses Thema einen besonders großen Raum in der Planung der medikamentösen Epilepsitherapie und der Beratung ein.

Fehlbildungen

Die Fehlbildungsraten nach Einnahme von Anfallssuppressiva in der Schwangerschaft werden seit längerer Zeit in mehreren Schwangerschaftsregistern erfasst. In einer kürzlich publizierten großen 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 ASM beschrieben. Die aktuellste Publikation des Europäischen Schwangerschaftsregisters EURAP hat die wesentlichen Daten

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

zur Teratogenität in Monotherapie beigetragen. Danach beträgt die mittlere Wahrscheinlichkeit großer Fehlbildungen für alle Dosisbereiche zusammengefasst für Lamotrigin 3.1 %, für Carbamazepin 5.4 %, für Valproinsäure 9.9 %, für Levetiracetam 2.5 %, für Oxcarbazepin 2.9 %, für Phenobarbital 6.2 %, für Topiramat 4.9 % und für Phenytoin 6.3 %. Das Risiko stieg dosisabhängig unter Carbamazepin, Valproinsäure und Phenobarbital, aber nicht unter den anderen untersuchten Anfallssuppressiva. Die Häufigkeit großer Fehlbildungen nach Einnahme von ASM hat erfreulicherweise abgenommen, wenn die Zeiträume 1998 bis 2004 und 2015 bis 2022 verglichen werden, da zuletzt doch deutlich häufiger Lamotrigin und Levetiracetam eingesetzt wurden. Leider gibt es aus der Studie des Europäischen Schwangerschaftsregisters keine Angaben zu Lacosamid oder den noch neueren ASM. In einer rezenten Publikation wurde allerdings immerhin über 202 Schwangerschaften unter Einnahme von Lacosamid ohne erkennbar erhöhtes Fehlbildungsrisiko berichtet.

Autismusspektrumstörungen und kognitive Entwicklungsstörungen

Die Literatur hat in den letzten Jahren Hinweise dafür geliefert, dass unter dem Einfluss der Einnahme von Anfallssuppressiva das Risiko für Autismusspektrumstörungen und kognitive Beeinträchtigungen unter der Nachkommenschaft ansteigen kann. Diese Beobachtungen sind deshalb besonders beunruhigend, weil derartige Folgen pränatal nicht erkennbar sind und der Nachweis ursächlicher Zusammenhänge methodisch schwierig bis unmöglich werden dürfte. Dennoch sind diese Daten aufklärungsrelevant:

Autismus-Spektrum-Störungen und neurokognitive Störungen beim valproatexponierten Kind werden mit 2- bis 5-fach erhöht angegeben. Wie auch für Valproat wurden Hinweise auf ein 3- bis 4-fach erhöhtes Risiko für neurokognitive Entwicklungsstörungen und ein 2- bis 4-fach erhöhtes Risiko für Autismus-Spektrum-Störungen unter Topiramateinfluss beschrieben.

Es ist entscheidend wichtig, dass die tatsächlichen Risiken für Fehlbildungen, Autismusspektrumstörungen und kognitive Entwicklungsstörungen bei Kindern von Müttern und Vätern (siehe unten), die bestimmte Anfallssuppressiva einnehmen, vorab intensiv besprochen werden. Es ist falsch, hier apodiktische Positionen einzunehmen. Ein Medikament, das Patientinnen und Patienten zur Anfallsfreiheit verhelfen kann, kann nicht generell kontraindiziert sein, denn es wäre unethisch, die erwiesenermaßen wirksamste Medikation bei idiopathisch generalisierten Epilepsien, nämlich Valproat, Betroffenen vorzuenthalten, die weiter unter Anfällen zu leiden haben. Eine aktuelle retrospektive Kohortenstudie zur Häufigkeit von Verletzungen und Krankenhausaufenthalten im Rahmen von Valproat-Absetzversuchen zeigte ein 1–7 % höheres Risiko für negative Folgen im Vergleich zu Patientinnen, die weiterhin Valproat einnahmen. Beim Umstellen von Valproat auf Levetiracetam oder Lamotrigin beträgt das Einjahresrisiko für Anfallsrezidive immerhin 25 %, bzw. 40 %. Wenn also bekannt ist, dass Valproat bei einer Frau mit Kinderwunsch zur Kontrolle der Anfallssituation alternativlos ist, sollte die niedrigste wirksame Dosis gewählt werden, im Idealfall unter 650 mg/Tag, da dann das Risiko großer Fehlbildungen nach neu vorliegenden Studiendaten „nur“ noch bei

6% liegt. Empfohlen wird ferner der Übergang auf 3 bis 4 Einzeldosen.

Valproat bei Vätern mit Epilepsie

Zusätzliche Verunsicherung entstand nun auch bei Männern unter Valproat-Therapie durch die Warnung der European Medicine Agency (EMA), dass auch deren Nachkommen ein erhöhtes Risiko für Entwicklungsstörungen aufweisen könnten. Der Ausschuss für Risikobewertung im Bereich der Pharmakovigilanz (PRAC) der EMA empfiehlt die regelmäßige Überprüfung, ob eine Valproatmedikation bei Männern mit Kinderwunsch weiterhin geeignet ist, und die Aufklärung über die Notwendigkeit einer wirksamen Empfängnisverhütung des Patienten und der Partnerin. Anlass hierfür waren Ergebnisse einer retrospektiven Beobachtungsstudie, in die Daten aus norwegischen, dänischen und schwedischen Schwangerschaftsregistern zu Kindern einfließen, die von ihren Vätern unter Einnahme von Valproat, Lamotrigin oder Levetiracetam gezeugt wurden. Von 100 Kindern von Vätern, die 3 Monate vor der Zeugung Valproat eingenommen hatten, wiesen 5 neurologische Entwicklungsstörungen auf, bei Vätern mit Lamotrigin und Levetiracetam waren es von 100 Kindern 3. Die bislang nur von der EMA publizierten Teile der Studie, wiesen neben der inadäquaten Fallzahl zusätzliche erhebliche methodische Mängel auf. So fehlen Angaben zur Art der Epilepsie der Väter und damit ggf. unterschiedlichen a priori Risiken in den Untergruppen.

Eine kürzlich veröffentlichte Studie relativiert das Risiko für neurologische Entwicklungsstörungen des Kindes nach Zeugung unter

Valproat deutlich. Die dänische Kohortenstudie untersuchte 1336 Kinder von während der Spermatogenese mit VPA exponierten Vätern über einen medianen Beobachtungszeitraum von 10 Jahren und verglich diese hinsichtlich kongenitaler Fehlbildungen und kognitiver Entwicklungsstörungen mit nicht Valproat-exponierten Kindern. In allen angewandten statistischen Analysen war die Valproatexposition während der Spermatogenese nicht mit einem erhöhten Risiko für kongenitale Fehlbildungen oder neurokognitiven Entwicklungsstörungen einschließlich Autismus-Spektrum-Störungen verbunden. Auch diese Daten lagen der EMA vor, trotzdem ergaben sich obige Empfehlungen, Männer über das potenzielle Risiko aufzuklären (https://www.bfarm.de/DE/Arzneimittel/Pharmakovigilanz/Risikoinformationen/Schulungsmaterial/_functions/Schulungsmaterial_Formular.html?wirkstoffPrefix=listWirkstoffV). Uns erscheint die Vorgehensweise der EMA voreilig und übertrieben, aus rein rechtlicher Sicht, sollten aber auch männliche Patienten über die Datenlage und ein damit potenziell verbundenes Risiko aufgeklärt werden.

Folsäureprophylaxe

Eine zu niedrige Folsäurekonzentration im Serum wirkt sich möglicherweise zusätzlich ungünstig auf das Risiko von Neuralrohrdefekten aus. Eine prophylaktische Folsäuregabe sollte daher möglichst schon deutlich vor Schwangerschaftsbeginn eingeleitet werden. Inzwischen wird von einer auch von uns früher empfohlenen Hochdosis-Folsäureprophylaxe mit 4–5mg pro Tag abgeraten, da in einer skandinavischen Kohortenstudie ein erhöhtes Neoplasierisiko von 1,5 % bis zum 20. Lebensjahr für Kinder von Schwangeren mit Epilepsie, die > 1 mg Folsäure/Tag in der Schwangerschaft

eingenommen hatten, gezeigt wurde. Empfohlen wird daher eine Folsäureprophylaxe von 0,4 – 0,8 mg/Tag bereits präkonzeptionell und mindestens im 1. Trimenon oder auch darüber hinaus.

Generelle Empfehlungen

Spezielle epileptologische Beratung bei Kinderwunsch:

- Frühzeitige aktive Thematisierung
- Indikation zur Fortführung der Anfallssuppressiva-Einnahme besonders streng stellen
- Polytherapie in möglichst niedrig dosierte Monotherapie verwandeln
- Schwangerschaftsverhütungsprogramm sowie relative Kontraindikationen für Valproat und Topiramat (s.u.) beachten
 - Verteilung auf mehrere (in der Regel 3) Tagesdosen;
 - Bei Valproat als Schutz vor tonisch-klonischen Anfällen Patientin gut aufklären und versuchen, die Dosis zu reduzieren, ggf. durch Levetiracetam oder Lamotrigin ersetzen. Dabei empfehlen wir eindeutig die Bevorzugung von Levetiracetam, weil die Umstellung deutlich einfacher ist und gezeigt werden konnte, dass das Risiko für Anfälle beim Umstellen auf Lamotrigin höher ist.

Zur Bewertung des Risikos teratogener Nebenwirkungen gilt es, die derzeit geführten Schwangerschaftsregister und die resultierenden Veröffentlichungen im Auge zu behalten. Gesichert scheint ein erhöhtes Risiko für zahlreiche Kombinationen, offenbar aber

nicht für die Kombination aus Lamotrigin und Levetiracetam. Das hohe teratogene Risiko der Kombination aus Valproat und Lamotrigin bedeutet, dass die Schwangerschaft auf keinen Fall eintreten sollte, wenn der vollständige Austausch noch nicht abgeschlossen ist. Das Risiko von Fehlbildungen steigt mit der Dosishöhe und mit der Zahl gleichzeitig eingenommener Anfalls-suppressiva. Bei Monotherapie wurde wie oben erwähnt unter Therapie mit Levetiracetam, Lamotrigin, Oxcarbazepin, Phenytoin und Topiramat keine Dosisabhängigkeit nachgewiesen.

Valproinsäure und Topiramat: Vorsicht bei Frauen im gebärfähigen Alter oder schwangeren Frauen

Wie bereits oben erwähnt ist Valproat sowohl bei alleiniger Gabe als auch bei Gabe in Kombination mit anderen Arzneimitteln mit einem dosisabhängigen Risiko für Anomalien des Neugeborenen assoziiert. 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/Störungen 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 Anfallssuppressiva (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 Anfalls-suppressiva 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 Anfallssuppressiva eingenommen hatten, aber auch im Vergleich zu Kindern, deren Mütter mit Lamotrigin 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 Valproat und ihr negativer Einfluss auf die kognitive

Entwicklung des werdenden Kindes hat die Europäische Arzneimittel-Agentur (EMA) zu der deutlichen Empfehlung veranlasst (EMA, 21.11.2014), den Gebrauch von VPA bei Patientinnen auf Fälle zu beschränken, bei denen es unverzichtbar ist. Dies hat das Bundesamt für Arzneimittelsicherheit veranlasst, die Empfehlungen zur Therapie mit Valproat drastisch zu modifizieren.

Das Risiko für größere Fehlbildungen unter Topiramat liegt bei 4,9%. Wie auch für Valproat wurden Hinweise auf neurokognitive Entwicklungsstörungen unter Topiramat (Risiko 3- bis 4fach erhöht) und Autismus-Spektrum-Störung (2- bis 4fach erhöht) gefunden. Bei Frauen im gebärfähigen Alter sollte daher auch auf Topiramat möglichst verzichtet werden, was insbesondere die Anfallsprophylaxe bei idiopathisch generalisierten Epilepsien zusätzlich erschwert. Wenn nicht darauf verzichtet werden kann, gilt auch hier die Notwendigkeit der Aufklärung und consequenten Verhütung. Wie für Valproat hat das Bundesamt für Arzneimittelsicherheit auch hinsichtlich Topiramat ein jährlich zu dokumentierendes Aufklärungsformular entworfen.

Die Empfehlungen des BfArM bezüglich Valproat und Topiramat lauten daher wie folgt:

Bei der Epilepsitherapie sind Valproat und Topiramat während der Schwangerschaft kontraindiziert, es sei denn, es gibt keine geeignete Behandlungsalternative. Topiramat ist auch bei Frauen im gebärfähigen Alter mit Epilepsie kontraindiziert, die keine hochwirksame Verhütungsmethode anwenden. Die einzige Ausnahme ist eine Frau, für die es keine geeignete Behandlungsalter-

native gibt, die aber eine Schwangerschaft plant und die umfassend über die Risiken der Einnahme von Valproat bzw. Topiramat während der Schwangerschaft informiert wurde.

Unabhängig von der Indikation sollte Valproat oder Topiramat bei Frauen im gebärfähigen Alter nur dann angewendet werden, wenn die folgenden Voraussetzungen des Schwangerschaftsverhütungsprogramms erfüllt sind:

- Schwangerschaftstest vor Beginn der Behandlung;
- Aufklärung über die Risiken der Behandlung mit Valproat oder Topiramat und die Notwendigkeit einer hochwirksamen Empfängnisverhütung während der Behandlung;
- Mindestens einmal jährlich eine Überprüfung der laufenden Behandlung durch Ausfüllen eines Formulars zur Bestätigung der Risikoaufklärung für Mädchen und Frauen im gebärfähigen Alter. Um zu bestätigen, dass geeignete Maßnahmen ergriffen wurden, gehen Patienten und verschreibende Ärzte dieses Formular zu Beginn der Behandlung und bei jeder jährlichen Überprüfung durch, sowie wenn die Patientin eine Schwangerschaft plant oder schwanger geworden ist. Es sollte sichergestellt werden, dass die Patientin vollständig informiert ist und die Risiken und zu treffenden Maßnahmen verstanden hat.

Es sollten alternative therapeutische Möglichkeiten in Betracht gezogen werden und die Notwendigkeit der Behandlung sollte

mindestens einmal jährlich gemeinsam mit der Patientin neu bewertet werden. Eine laufende Behandlung sollte erneut bewertet werden, um zu bestätigen, dass die oben genannten Maßnahmen ergriffen wurden.

Aus diesen Gründen sind:

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

Wenn trotz der bekannten Risiken von Valproat oder Topiramat 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, gilt:

- Alle Dosisstärken sind mit einem Risiko behaftet. Das Risiko für angeborene Missbildungen und Entwicklungsstörungen ist bei hohen Dosen unter Valproat allerdings höher. Die niedrigste wirksame Dosis ist anzuwenden und die tägliche Dosis ist in mehrere kleine Dosen aufzuteilen, die über den Tag verteilt einzunehmen sind.

- Möglicherweise ist die Anwendung einer Retardformulierung von Valproat anderen Darreichungsformen vorzuziehen, um hohe Spitzenkonzentrationen im Plasma zu vermeiden.
- Alle Patientinnen, die während der Schwangerschaft Valproat oder Topiramate ausgesetzt sind, sollten gemeinsam mit ihren Partnern an Spezialisten mit Erfahrung in Embryonaltoxikologie oder Pränatalmedizin überwiesen werden, damit die Auswirkungen der Exposition während der Schwangerschaft beurteilt und die Betroffenen fachkundig aufgeklärt werden können.
- 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 Anfallssuppressiva mit raschem und verlässlichem Wirkeintritt wie Phenobarbital, Clobazam oder Levetiracetam in Frage.
- Zur Risikominimierung stellt das BfArM auf seiner Homepage (www.bfarm.de/valproat) Schulungsmaterialien für Ärzte/Ärztinnen und Patientinnen zur Verfügung, sowie ein Formular zur Bestätigung über die Risikoauflärung.

Bei eingetretener Schwangerschaft

Nach Eintritt einer Gravidität:

- Anfallssuppressiva nicht absetzen (Absetzen nach Bekanntwerden der Schwangerschaft falsch, da die Gefahr einer Störung der Organogenese in den ersten Schwangerschaftswochen, also in der Zeit vor Feststellung der Schwangerschaft, am größten ist)
- Dosis überprüfen, Plasmaspiegel kontrollieren
- Valproat zumindest auf 3 Dosen verteilen, möglichst Umsetzung auf ein Retard-Präparat (um Plasmaspiegelspitzen zu vermeiden)
- Nach Erkennen einer Schwangerschaft doch in den allerersten Schwangerschaftswochen ggf. Umsetzen von Valproinsäure z.B. auf Levetiracetam erwägen, allerdings unter Beachtung, dass das Risiko des Wiederauftretens von Anfällen ca. 25% beträgt.
- Schwangere bzgl. Notwendigkeit und Risiken der anfalls-suppressiven Therapie und über die Möglichkeit pränataler Diagnostik und möglicher Interventionen informieren und beraten
- In Absprache mit der Patientin Kooperation mit betreuendem Gynäkologen / betreuender Gynäkologin anstreben

- Eine Schwangerschaft führt selten (in ca. 10%) zur Epilepsieverschlechterung, dennoch sollte jede Schwangerschaft epileptologisch begleitet werden.

Der konvulsive Status ist bei epilepsiekranken Schwangeren eine seltene Komplikation (0,5 – 1 %). Meist kommt es zu einem Absinken der Plasmakonzentrationen der Anfallssuppressiva. Dosisanhebungen sind 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, Lacosamid und Oxcarbazepin in der Regel und vor allem hinsichtlich Levetiracetam 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. erhebliche Dosisanhebungen 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 epilepsiekranken 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, weil häufig bei längerem Geburtsverlauf die orale Einnahme der Anfallssuppressiva vergessen wird. Dies muss zwingend präpartal besprochen werden!

Der prophylaktische Einsatz von 5 – 10 mg Clobazam (Frisium®) 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, Fachinformation, abgerufen am 18.11.2022): Vitamin-K-Prophylaxe für Schwangere, die (enzyminduzierende) Anfallssuppressiva einnehmen: 10 – 20 mg Vitamin K1 oral 48 Stunden bis wenige Std. vor der Entbindung.

Eine signifikante Reduzierung der Blutungsgefahr wurde allerdings in der wissenschaftlichen Literatur nicht gezeigt, daher optionales Vorgehen.

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 Anfallssuppressiva bedacht werden, die mit Enzyminduktion einhergehen.

Während der Schwangerschaft eingenommene sedierende Anfallssuppressiva (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).

Anfallssuppressiva 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; diese Konstellation ist aber extremen Ausnahmesituationen vorbehalten. Grundsätzlich gilt umgekehrt, dass die Entwicklung der gestillten Kinder trotz der Medikationseinnahme der Mütter im Trend (nicht signifikant) günstiger verläuft. Beson-

derer 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 anderen im Haushalt lebenden Personen 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).

Im Bedarfsfall sollte sichergestellt sein, dass Rücksprache mit den Epileptologen in der Phase der Schwangerschaft und postnatal unkompliziert ermöglicht wird.

2.2.5 Impfungen, Infektionsprophylaxe und Hyposensibilisierung bei Epilepsie

Das Vorliegen einer Epilepsie stellt prinzipiell keine Kontraindikation gegen die aktuell durch die STIKO (Ständige Impfkommission) 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.

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 Zeitintervalle) erfolgen.

2.3 Einnahme von Anfallssuppressiva 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. Grundsätzlich gilt, dass man sich dem Tagesrhythmus des Aufenthaltslandes so schnell wie möglich anpassen sollte, ebenso nach der Rückreise.

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-Erstein-satz und die Therapie-Überwachung zu berücksichtigen.

2.4.1 Anamnestische Hinweise für besondere Vorsicht beim VPA-Ersteinsatz

Familienanamnese

Ungeklärte Todesfälle im Kindesalter; ungeklärt gebliebene krisenhaften 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 Anfallssuppressivum (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. 54), 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/die behandelnde/n Arzt/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-Anfallssuppressiva.
- 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).
- 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 epileptischen 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-Anfallssuppressiva vorgenommen werden (siehe S. 110 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 anfallssuppressive 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 (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. Fettthaltige 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 mg/Tag per os für 2 Wochen; bei fehlendem Ansprechen 60 mg/Tag für 2 Wochen. Schrittweise Beendigung über 2 Wochen.
- Depot ACTH (Tetracosactid): 40 IE i.m. für 2 Wochen, jeweils alle 2 Tage + 2 Wochen schrittweise Beendigung über Prednisolon per os.

* Zu Details der Durchführung und Überwachung der Steroid-Therapie bei Westsyndrom wird auf die AWMF-Leitlinie 022-022k_S3 (Stand 02/2021) verwiesen.

- Kortikosteroide können mit VGB kombiniert eingesetzt werden.

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/erfahrener Epileptologin besprochen werden). Die bisherigen Erfahrungen 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.80 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.

Epilepsie mit fokalen Anfällen		ASM der ersten Wahl	ASM der zweiten Wahl	ASM der ferneren Wahl ¹	Hinweise
Ursache strukturell oder unbekannt Rolando-Epilepsie (und Verwandte) Atypische Verlaufsfornen idiopathischer fokaler Epilepsien		LTG ⁶	LCM ³ , LEV ³ , OXC ³	BRV ³ , CNB ³ , ESL ³ , GBP ³ , KD ⁷ , PB, PER, PGB ³ , STM, VGB ² , VPA, ZNS ³	
		STM	BRV ² , LCM ³ , LEV ³ , OXC ³	CLB, ESL ³ , KD ⁷ , PER ³ , TPM, VPA, ZNS ³	Generelle Therapieindikation streng prüfen.
		STM, CLB	CS ⁹ , ESM, LEV, VPA, TPM	KD ⁷ , LCM ³ , ZNS ³	Frühzeitiger Einsatz von CS.
Epilepsien mit generalisierten Anfällen					
Kindliche Absence-Epilepsie Juvenile myoklonische Epilepsie		ESM	VPA, LTG ⁴	BRV ³ , CLB, KD ⁷ , LEV ³ , STM ⁸ , TPM, ZNS ³	
		VPA (männlich, weiblich bei mit hohem Maß an Sicherheit ausgeschlossen-ner Konzeption), LTG ⁴ (weiblich, Konzeption nicht ausgeschlossen)	LEV, LTG ⁴ , PER ³ , PB, VPA (weiblich nach Versagen anderer Optionen)	BRV ³ , CLB, ESM, TPM, ZNS ³	LTG kann Myoklonien verstärken und ist weniger effektiv als VPA. LEV ist bei IGE nur zur Zusatzbehandlung zugelassen, wirkt aber auch in Monotherapie gut.
Spezielle Epilepsie-Syndrome					
West-Syndrom	VGB ² und/oder CS		STM, VPA, TPM	KD ⁷ , LEV ³ , LTG, RUF ³ , ZNS ³	Initialer Versuch mit Pyridoxal-phosphat (30 mg/kg/d 3 Tage).
Dravet-Syndrom	VPA		+CBD ³ , +CLB, +BR, +STP ³ , +TPM, +FFA ³	BRV ³ , ESM ³ , KD ⁷ , LEV ³ , MSM ⁸ , PB, PRM, ZNS ³	Ggf. rasche Polytherapie in der Regel nicht vermeidbar. Nicht: CBZ, ESL, LTG, OXC, PHT, RUF.
Myoklonisch-astatische Epilepsie	VPA		ESM, LTG, KD ⁷	BR, CLB, CS ⁹ , MSM ⁸ , PB, PRM, TPM, ZNS ³	
Lennox-Gastaut-Syndrom	VPA, LTG ³		+CBD ³ , +CLB, ESM, FFA ³ , PB, RUF ³ , TPM, ZNS ³	BR, CS ⁹ , FBM ⁵ , KD ⁷ , MSM ⁸ , PHT, PRM, VGB ² , FFA ³	Je nach Anfallstypen im Prinzip jedes AE einsetzbar. Cave: Verschlechterungen möglich. Polytherapie in der Regel nicht vermeidbar.

¹ Bei allen Epilepsie-Syndromen können als Mittel erster Wahl auch Benzodiazepine (CLB, CZP) eingesetzt werden mit allerdings meist nur vorübergehendem Effekt (flektiv infolge Toleranzentwicklung).
² Gesichtsfeld einschränkungen durch VGB vergleichsweise häufig (wahrscheinlich bei 30 % oder mehr aller mit VGB behandelten Patienten). Cave: Stellenwert der möglichen Gesichtsfeld einschränkung durch VGB gerade im Säuglingsalter unklar!
³ Besond. Zulassungsbestimmungen: siehe S. 130 ff.
⁴ 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 („individueller Heilversuch“)

⁵ Felbamal ist nur beim (bisher therapiereisistenten) Lennox-Gastaut-Syndrom ab dem 4. Lebensjahr zur Kombinationsbehandlung zugelassen!
⁶ Laut Leitlinien der DGN bevorzugtes Mittel der 1. Wahl für Jugendliche ab 16 Jahren.
⁷ KD = Ketogene Diät
⁸ Mesuximid ist zugelassen bei Petit Mal im Rahmen gemischter Epilepsien und bei Absenzen, deren Behandlung mit anderen Anfallsuppressiva nicht zum gewünschten Erfolg geführt hat.
⁹ CS = Corticosteroide. Evtl. auch pulsatile Corticosteroidtherapie erwägen. Bei West-Syndrom ACTH oder orale Steroide (z.B. Prednisolon).

Anfalls-suppressivum (Abkürzung)	Tagesdosis Kind	Tagesdosis Erwachsene	Zeitraum bis zum konstanten Blutspiegel	Typische Serumkonzentration der Gesamtfraction Umrechnungsfaktor()	Interaktionen	Störwirkungen	Zulassung	Besonder- heiten
Acetazolamid¹ (AZA)	ca. 10 mg/kg	750 – 1000 mg	2 – 3 Tage	10 – 20 mg/l = 45 – 90 µmol/l (4,5) Meist nicht relevant	Enzyminhibition	Tachypnoe, Hyperphnoe, Dysgeusie, Paraesthesien, Benommenheit, Übelkeit, metabolische Azidose, Hypo- kaliämie, Hyperglykämie, bei Leberzirrhose Orientie- rungsstörungen, (Ammoniak- serumkonzentration bei alkalisiertem Urin), Nieren- und Ureterverkalkungen.	Zusatztherapie	Anfallssuppres- sivum der fernesten Wahl, selten in der Pädiatrie einge- setzt
Brivaracetam² (BRV)	2 – 4 mg/kg, Höchstosis (off-Label) ca. 5 mg/kg	50 – 200 mg max. 400 mg	2 Tage	0,2 – 2,2 mg/l = 1 – 11 µmol/l (5) Meist nicht relevant	Leichte Enzymin- duktion: Anstieg von CBZ-Epoxid.	Müdigkeit, Schwindel, Übelkeit, Gereiztheit, Depression.	Zusatztherapie fokaler Anfälle, ab 2 Jahre.	Wirksame Dosis vom ersten Tag an, einfacher Aus- tausch mit LEV, parenterale Form vorhanden.

Anfalls-suppressivum (Abkürzung)	Tagesdosis Kind	Tagesdosis Erwachsene	Zeitraum bis zum konstanten Blutspiegel	Typische Serumkonzentration der Gesamtfraction Umrechnungsfaktor)	Interaktionen	Störwirkungen	Zulassung	Besonder- heiten
Bromid (z.B. Kaliumbromid) (BR)	Kleinkinder: 50–70 mg/kg Kinder: 40–60 mg/kg	850 – 2250 mg	21 – 40 Tage	100 – 250 mg/dl = 12,5 – 30 mmol/l Relevant	Keine	Häufiger: 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. Hautveränderungen: Akneiforme Eruptionen an Gesicht und Oberkörper, Bromoderma tuberosum, Halogenpannikulitis. Gastrointestinal: Magenschmerzen, Erbrechen kurz nach Behandlungsbeginn, in schwereren Fällen Ulcera bis hin zur Perforation, bei hohen Serumspiegeln belegte Zunge, Mundgeruch, Rhinitis, Polydipsie, Durchfälle oder Obstipation. Seltener: Pankreatitiden, Arthritis, Hypothyreose, Nierenversagen, Dismorphiesyndrome von Kindern, deren Mütter in der Schwangerschaft Brom einnahmen.	Monothe- rapie, Epi- lepsien mit bilateral tonischen Anfällen und schwere myoklonische Syndrome im Kindesalter.	Nach wie vor in der Neu- ropädiatrie unverzichtbar (Dravet- Syndrom!). Bei Überdo- sierung Flüs- sigkeits- und Kochsalzzu- fuhr (auch intravenös) zur Verkür- zung der Eli- minations- halbwertszeit, Cave Pseudo- hyperchlorä- mie.

Anfalls-suppressivum (Abkürzung)	Tagesdosis Kind	Tagesdosis Erwachsene	Zeitraum bis zum konstanten Blutspiegel	Typische Serumkonzentration der Gesamtfraktion Umrechnungsfaktor()	Interaktionen	Störwirkungen	Zulassung	Besonder- heiten
Cannabidiol (CBD)	5–25 mg/kg	400– 1600 mg	2–4 Tage	Unbekannt	Enzyminhibition. Daher Anstieg abhängiger ASM-Spiegel zu erwarten. Starker Anstieg von Desmethylcloba- zam. Anstieg von EVR. Wegen UGT-Hemmung Anstieg von LTG.	Appetitmangel, abdominelle Beschwerden, Durch- fall, Gewichtsabnahme, Sedierung, Verhaltensprobleme. Kreatinin- erhöhung. Anstieg der Transamina- sen (v.a. in Kombination mit VPA).	In Kombina- tion mit CLB bei Patienten ab 2 Jahren mit Dravet- Syndrom oder LGS. Zusatzthera- pie bei TSC Nahrungszu- sammenset- zung abhän- gig.	Einnahme als ölige Lösung zur (auch Fett enthal- tenden) Mahlzeit. Resorption stark von Nahrungszu- sammenset- zung abhän- gig.
Carbamazepin (CBZ)	20– 30 mg/kg	400– 1600 mg	2–4 Tage (bei lang dauernder Monothera- pie durch Autoinduk- tion absin- kend)	CBZ: 4–11 mg/l = 17–48 µmol/l (4,2) Freies CBZ: 20–30% CBZ-Epoxid: 0,6–3,0 mg/l = 2,3–11,7 µmol/l (3,9) Relevant	Massive Enzym- induktion, ver- schiedene andere Anfallsuppres- siva erhöhen die Epoxidkonzentra- tion (z.B. OXC, FBM, BRV). Die klinische Relevanz hiervon ist aller- dings fraglich.	Exantheme (ca. 10 %) wie exfoliative Dermatitis, selten Stephens-John- son-Syndrom, Leukozytopenie (ca. 2 %), Thrombozytopenie, aplastische Anämie, Agranulozytose, Müdigkeit, Schwindel, Nyctagmus, Verschwom- mensehen, Diplopie, Dysarthropho- nie, Reizleitungs- und Herzrhythmus- störungen, Immunglobulinmangel, Hyponatriämie (seltener als unter OXC und ESL), Wasserretentionssyn- drom, Übelkeit, Erbrechen, Kopf- schmerzen, Obstipation, Haarausfall, Hyper- und Dyskinesien, Osteopa- thie (Vitamin-D-Mangel) und andere Folgen der massiven Enzyminduk- tion, Vaskulitis, Nephritis, Myokar- ditis, interstielle Pneumonie, Lupus erythematoses, Hepatitis, Pankreati- tis, Cholangitis, Proteinurie, Hämatu- rie, Oligurie bis Anurie, Anfallsprovo- kation generalisierter Anfälle wie Absencen oder Myoklonien, EEG- Verschlechterung, Enzephalopathie.	Fokale Anfälle, bilaterale tonisch- klonische Anfälle	Deutlich bes- sere Steuer- barkeit und Verträglich- keit in retar- dierter Form.

Anfalls-suppressivum (Abkürzung)	Tagesdosis Kind	Tagesdosis Erwachsene	Zeitraum bis zum konstanten Blutspiegel	Typische Serumkonzentration der Gesamtfraction Umrechnungsfaktor()	Interaktionen	Störwirkungen	Zulassung	Besonder- heiten
Cenobamat (CNB)	Noch nicht bekannt	100 – 400 mg	Ca. 14 Tage	5–50 mg/l Relevanz noch unklar	Inhibition von CYP2C19, Induktion von CYP3A4. Anstieg der Serum- konzentrationen 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 Ein- fluss von Phenytoin um knapp 1/3 sinken. Bei pharmakodynamisch bedingten Störwirkun- gen kombinierte Natri- umkanalblocker ggf. reduzieren.	Schwindel, Müdigkeit, Verschwoommensehen, Diplopie, Ataxie, DRESS-Syndrom, immu- nologisch/allergische Reaktionen bei zu schneller Eindosierung.	Zusatz- therapie bei fokalen Epilepsien, bei erwachsenen Patienten, deren Epilep- sie trotz des Einsatzes von mindestens 2 anfallssup- pressiven Arz- neimitteln nicht adäquat kontrolliert ist.	Einmaldosis abends in der Regel ausreichend, langsame Aufdosierung über mehrere Wochen nach vorgegebenem Schema zur Vermeidung immunologi- scher Reaktio- nen.

Anfalls-suppressivum (Abkürzung)	Tagesdosis Kind	Tagesdosis Erwachsene	Zeitraum bis zum konstanten Blutspiegel	Typische Serumkonzentration der Gesamtfraction Umrechnungsfaktor()	Interaktionen	Störwirkungen	Zulassung	Besonder- heiten
Clobazam² (CLB)	0,2 – 1,0 mg/kg	5 – 60 mg	3 – 7 Tage, N-Desme- thyl-CLB: bis 14 Tage	CLB: 0,03 – 0,3 mg/l = 0,1 – 1,0 µmol/l (3,3), N-Desmethyl-CLB: 0,3 – 4,0 mg/l = 1 – 13 µmol/l (3,3) Bei Kombinations- therapien relevant	Kaum Wechsel- wirkungen: CBZ- Epoxid, PB und PRM können ansteigen, massi- ver Anstieg der CLB-Konzentra- tion unter Einfluss von CBD, massiver Anstieg der Kon- zentration des Hauptmetaboliten N-Desmethyl- Clobazam unter CBD und CNB. Abfall der Serum- konzentration bei gleichzeitiger Gabe von Enzym- induktoren.	Bei allen Benzodiazepinen möglich, unter CLB aber am geringsten ausgeprägt: Sedierung, Diplopie, Dysarthrophonie, Ataxie, Muskelhypotonie, emotionale Steuerungsschwäche, Dyspho- rie, Depression, Libidoverlust, Hypersekretion der Speichel- und Bronchialdrüsen, Atemde- pression, Verschlechterung tonischer Anfälle, Toleranz- entwicklung, Entzugssyndrom einschließlich Entzugsanfällen beim Absetzen, paradoxe Reaktion mit Agitation und Verwirrtheit vor allem bei älteren Patienten und Kindern.	Zusatz- therapie bei epileptischen Anfällen	In der Dauerthe- rapie bei Dravet- Syndrom und LGS allein oder mit CBD bewährt. In niedriger Dosis breit einsetzbar, aber Wirkver- lust möglich. Gut geeignete Bedarfstherapie („Überbrü- ckung“) im Rahmen von schwierigen Umstellungen oder zur Anfalls- prophylaxe an besonderen Tagen (Familien- feier, Prüfung, Auftritt etc.).
Clonazepam² (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) Meist nicht relevant	Abfall der Serum- konzentration bei gleichzeitiger Gabe von Enzyminduktoren.	Siehe CLB, nur häufiger und ausgeprägter.	Zusatz- therapie oder Nichtanspre- chen auf andere ASM	Auch parenteral und als Tropfen (oral) verfügbar, als chronische Medikation fast ausschließlich bei progressiven Myoklonusepi- lepsien.

Anfalls-suppressivum (Abkürzung)	Tagesdosis Kind	Tagesdosis Erwachsene	Zeitraum bis zum konstanten Blutspiegel	Typische Serumkonzentration der Gesamtfraction Umrechnungsfaktor()	Interaktionen	Störwirkungen	Zulassung	Besonder- heiten
Eslicarba- zopinacetat (ESL)	10– 30 mg/kg	400– 2400 mg	4–5 Tage	MHD (Monohydroxy- derivat als wirksamer Metabolit): 10–35 mg/l = 40–140 µmol/l (4,0) Relevant	Abfall der Serum- konzentration bei gleichzeitiger Gabe von Enzyminduk- toren, neurotoxi- sche Störwirkungen wie Müdigkeit und Schwindel verstärkt bei gleichzeitiger Gabe z.B. von CBZ oder LCM.	Schwindel, Sedierung, Kopfschmerzen, Koor- dinationsstörungen, Aufmerksamkeitsstörung, Tremor, Verschwommen- sehen, Diplopie, Übelkeit, Erbrechen, Durchfall, Exanthem, Hyponatriämie, diese häufiger als unter CBZ und gleich häufig wie unter OXC.	Monotherapie bei Erwach- senen mit foka- len Anfällen und Zusatzthe- rapie bei foka- len Anfällen ab 6 Jahre.	
Ethosuximid (ESM)	20– 35 mg/kg	750– 1500 mg	6–14 Tage	40–100 mg/l = 285–710 µmol/l Relevant	Keine wesentlichen	Häufiger: Gastrointestinale Symptome (Übelkeit, Appetit- losigkeit, Gewichtsabnahme, Singultus), Kopfschmerzen, Sedierung, Schlafstörungen, psychotische Symptome. Seltener: Depression, Dyskinesien, Akathisie, Exan- them, Erythema multiforme, Stevens-Johnson-Syndrom, Lupus erythematoses, hämatoxische Effekte.	Absenzen, myoklonisch- atonische Epilepsie, myoklonische Anfälle des Jugendlichen	

Anfalls-suppressivum (Abkürzung)	Tagesdosis Kind	Tagesdosis Erwachsene	Zeitraum bis zum konstanten Blutspiegel	Typische Serumkonzentration der Gesamtfraction Umrechnungsfaktor()	Interaktionen	Störfwirkungen	Zulassung	Besonder- heiten
Everolimus (EVR)	Startdosis für Kinder unter 10 Jahren 6 mg/m ² ohne zusätzliche Enzyminduk- toren, 9 mg/m ² bei zusätzli- chen Enzymin- duktoren, bei Patienten im Alter von 10–18 Jahren 5 und 8 mg/m ² , danach Auf- dosierung am Blutspiegel orientiert.	Startdosis 5 mg/m ² ohne zusätz- liche Enzym- induktoren und 8 mg/m ² bei zusätzli- chen Enzymin- duktoren, danach, Aufdosie- rung am Blutspiegel orientiert.	7–14 Tage	3–15 ng/ml = 5,2–15,7 nmol/l Relevant	Erhebliche Beein- flussung durch Enzyminduktoren und -inhibitoren.	Stomatitis, Durchfall, Ulzera- tionen im Mundraum, Naso- pharyngitis, Wundheilungs- störungen, Aphthen, Fieber, Husten, Erbrechen, Exanthem, Thrombozytopenie, Leukozy- topenie, Hyperlipidämie.	Zusatztherapie bei refraktären fokalen Anfäl- len bei tubero- ser Sklerose, ab 2 Jahre.	
Felbamat (FBM)	20–45 mg/kg	1200– 3600 mg	4–5 Tage	20–60 mg/l = 85–250 µmol/l (4,2) Bei Kombinations- therapien relevant	Anstieg der Blut- spiegel von CBZ-Epoxid, PHT und VPA, Abfall der Serumkonzent- ration von CBZ, die Serumkonzent- ration von FBM sinkt ab unter Einfluss von CBZ, PHT und PB und steigt unter Einfluss von VPA an.	Appetitlosigkeit, Gewichtsver- lust, Dysgeusie, Dyspepsie, Kopfschmerzen, Schwindel, Diplopie, Sedierung, Schlaf- losigkeit, aplastische Anämien (1:4000), toxische (auch fatale) Hepatopathie (bis Lebersa- gen), Exantheme, Stevens- Johnson-Syndrom.	Zusatztherapie als Ultima Ratio bei Lennox- Gastaut- Syndrom, ab 4 Jahre.	Blutbildkon- trollen unter Therapie und danach alle 2 Wochen.

Anfalls-suppressivum (Abkürzung)	Tagesdosis Kind	Tagesdosis Erwachsene	Zeitraum bis zum konstanten Blutspiegel	Typische Serumkonzentration der Gesamtfraction Umrechnungsfaktor()	Interaktionen	Störwirkungen	Zulassung	Besonder- heiten
Fenfluramin (FFA)	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	Die Serumkonzentra- tion von FFA steigt unter Enzym- inhibitoren (z.B. STP) an. Abfall der Serumkonzentration unter Enzyminduk- toren.	Appetitmangel, Gewichts- verlust, Diarrhöe, Sedie- rung, Herzklappenverände- rungen und pulmonale Hypertension möglich, daher Echokardiographie vor Therapiebeginn und alle 6 Monate	Zusatztherapie bei Dravet- und Lennox-Gast- aut-Syndrom ab 2 Jahre	Therapieeinlei- tung und -über- wachung sollte Erfahrung voraussetzen. Aktuell nur über kontrollierten Zugang (CAP) mit Verschrei- ber-ID.
Gabapentin (GBP)	10 – 50 mg/kg	1200 – 3600 mg	1–2 Tage	3–20 mg/l = 25–120 µmol/l (6), Nicht relevant	Keine wesentlichen.	Sedierung, Benommenheit, Schwindel, Ataxie, Appetit- steigerung.	Monotherapie bei fokalen Anfällen ab 12 Jahre, Zusatztherapie bei fokalen Anfällen ab 6 Jahre.	Saturable Resorption, daher bei hohen Dosen vergleichsweise niedrigere Serumkonzen- trationen.
Ganaxolon (GNX)	20 – 60 mg/kg	900 – 1800 mg	2–3 Tage	unklar	Abfall der Serum- konzentration bei Hinzugabe von Enzyminduktoren	Sedierung, Somnolenz, Sialorrhöe, Pyrexie	Zusatztherapie bei CDKL5- Defizienz im Alter 2-17 Jahre (fortführung > 18 Jahre möglich)	Auch parenteral verfügbar.
Lacosamid (LCM)	2–12 mg/kg	200–600 mg	3 Tage	3–12 mg/l = 12–48 µmol/l (4) Relevant	Keine wesentlichen. Neurotoxische (phar- makodynamisch bedingte) Störwir- kungen wie Müdig- keit und Schwindel verstärkt bei gleich- zeitiger Gabe z.B. von CBZ, CNB, OXC, ESL, PHT oder LTG.	Sedierung, Schwindel, Benommenheit, Ataxie, ggf. Reizleitungsstörungen (EKG-Kontrolle zu Thera- piebeginn empfohlen).	Monotherapie und Zusatz- therapie bei fokalen Anfä- len, ab 2 Jahre. Zusatztherapie bei generali- sierten tonisch- klonischen Anfällen bei IGE ab 4 Jahre.	

Anfalls-suppressivum (Abkürzung)	Tagesdosis Kind	Tagesdosis Erwachsene	Zeitraum bis zum konstanten Blutspiegel	Typische Serumkonzentration der Gesamtfraction Umrechnungsfaktor(1)	Interaktionen	Störwirkungen	Zulassung	Besonder- heiten
Lamotrigin³ (LTG)	1–15 mg/kg	Monotherapie 100–700 mg. Zusatztherapie zu VPA 100–200 mg. Zusatztherapie zu Enzyminduktoren 400–1000 mg.	4–6 Tage bei Monotherapie. 10–14 Tage bei Kombination mit VPA.	1–16 mg/l = 4–64 µmol/l (3,9) mit VPA 1–8 mg/l = 4–32 µmol/l Relevant	Massiver Anstieg der Serumkonzentration durch VPA (supra-additiver Effekt?). Erheblicher Abfall der Serumkonzentration durch Enzyminduktoren, bei oestrogenhaltigen Antikontrazeptiva und in der Schwangerschaft sowie unter Therapie mit CNB.	Toxisch-allergische Haut- und Schleimhautreaktionen, Stevens-Johnson-Syndrom, Schwindel, Verschommen-sehen, 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).	Zusatztherapie bei fokalen und generalisier-ten Anfällen sowie LGS ab 2 Jahre. Monotherapie bei fokalen und generalisier-ten Anfällen ab 13 Jahre sowie typischen Absencen ab 2 Jahre.	Langsame Eindosierung, vor allem bei bestehender VPA-Therapie, ist essentiell, ggf. Dosisanpassung in der Schwan-gerschaft und rasche Res-titution der ehe-maligen Dosis nach Entbindung.
Levetiracetam (LEV)	20–60 mg/kg	1000–4000 mg	2 Tage	5–41 mg/l = 30–240 µmol/l (6), Nicht relevant	Keine wesentlichen.	Sedierung, Reizbarkeit, Depression, Stimmungs-schwankungen, psychotische Episoden, Schwächegefühl. Selten: Schwindel, Übelkeit, Erbrechen, Dyspepsie, Durchfall, Gewichtsabnahme, Hyponatriämie (sehr selten).	Monotherapie fokaler Anfälle ab 16 Jahre, Zusatz-therapie fokaler Anfälle ab 1 Monat, Zusatz-therapie GTKA bei IGE sowie myoklonischen Anfällen bei juve-niler myokloni-scher Epilepsie ab 12 Jahre.	Auch paren-teral verfüg-bar.
Mesuximid (MSM)	10–15 mg/kg lt. Zulassung (praktisch bis 20).	450–1200 mg	2–4 Tage N-Desme-thyl-Mesu-ximid 6–16 Tage	10–50 mg/l = 53–265 µmol/l (5,3) Relevant	Erhebliches Interaktionspotential aufgrund von Enzyminhibition, z.B. massiver Anstieg der Serumkonzentration von PHT und PB.	Wie ESM, zusätzlich Sedierung, Abdominalschmerzen und Borborygmi, Gewichtsab-nahme, Leukozytopenie, Thrombozytopenie, aplasti-sche Anämie, Exantheme, allergische Reaktionen.	„Petit-mal“	

Anfalls-suppressivum (Abkürzung)	Tagesdosis Kind	Tagesdosis Erwachsene	Zeitraum bis zum konstanten Blutspiegel	Typische Serumkonzentration der Gesamtfraction Umrechnungsfaktor()	Interaktionen	Störwirkungen	Zulassung	Besonder- heiten
Oxcarbazepin (OXC)	20– 40 mg/kg	600– 3000 mg	2 – 3 Tage	MHD (Monohydroxy- derivat als wirksamer Metabolit): 10 – 35 mg/l = 40 – 140 µmol/l (4,0) Relevant	Inhibition von CYP2C19: Anstieg der Serumkonzentrationen von PHT und PB sowie CBZ-Epoxid. Induktion von CYP3A4 mit 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 weiterer Natriumkanalblocker.	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 %.	Monotherapie bei Erwachsenen mit fokalen Anfällen und Zusatztherapie bei fokalen Anfällen ab 6 Jahre.	Als retardierte Form deutlich bessere Steuerbarkeit und Verträglichkeit.
Perampanel (PER)	2 – 12 mg	4 – 12 mg	14 Tage	0,1 – 1 mg/l = 0,25 – 2,85 µmol/l (2,8), Selten relevant	Abfall der Serumkonzentration bei gleichzeitiger Gabe von Enzyminduktoren.	Sedierung, Müdigkeit, Schwindel, Reizbarkeit, Ataxie, allergische Reaktionen.	Zusatztherapie bei fokalen Anfällen ab 4 Jahren. Zusatztherapie bei primär generalisierten Anfällen bei IGE ab 7 Jahren.	Einmalgabe vor dem Einschlafen, unter Umständen in Kombination mit Enzyminduktoren deutlich höhere Dosen erforderlich.

Anfalls-suppressivum (Abkürzung)	Tagesdosis Kind	Tagesdosis Erwachsene	Zeitraum bis zum konstanten Blutspiegel	Typische Serumkonzentration der Gesamtfraction Umrechnungsfaktor()	Interaktionen	Störwirkungen	Zulassung	Besonder- heiten
Phenobarbital (PB)	3 – 5 mg/kg	Bis 300 mg	10–30 Tage	10–40 mg/l = 45–170 µmol/l (4,3) Relevant	Erhebliche Enzyminduktion. Anstieg von VPA und Abfall oder Anstieg von PHT bei Hinzugabe von PB. Abfall von PB bei Hinzugabe von Enzyminduk- toren, Anstieg von PB bei Hinzugabe von FBM, OXC, PHT, STP.	Sedierung, Antriebsmangel, Wesensänderung, Konzentra- tionsstörungen, Depression, Libidoverlust, Verschwommen- sehen, Diplopie, Ataxie, Dysarthrophonie, paradoxe Reaktion bei Kindern und älte- ren Patienten möglich: Erreg- barkeitssteigerung, Dysphonie, megaloblastäre Anämie, Vitaminmangelzustände, Fibro- matosen, Obstipation, Harn- verhalt, Exantheme, Periarthri- tis humeroscapularis, exfoliative Dermatitis, Erytheme multi- forme, Stevens-Johnson- Syndrom. Entzugssymptome einschließlich Anfallszunahme bei Absetzen.	„Grand-mal“ und „Petit- mal“ bei ver- schieden Formen der Epilepsie.	Auch parente- ral verfügbar, parenterale (intramuskuläre oder intra- venöse) Schnellsätti- gung möglich.

Anfalls-suppressivum (Abkürzung)	Tagesdosis Kind	Tagesdosis Erwachsene	Zeitraum bis zum konstanten Blutspiegel	Typische Serumkonzentration der Gesamtfraction Umrechnungsfaktor()	Enzyminduktion Interaktionen	Störwirkungen	Zulassung	Besonder- heiten
Phenytoin (PHT)	5–7 mg/kg	100–400 mg	5–10 Tage	5–20 mg/l = 20–80 µmol/l (4,0). Freies PHT: < 2,3 mg/l Relevant	Erhebliche Inter- aktionen: Potenter Enzyminduktor, Konzentration von PHT wird durch andere Enzymin- duktoren gesenkt. Anstieg von PHT bei Hinzugabe von ESM, FBM, MSM, OXC, STM, STP, VPA.	Verschwommensehen, Diplo- pie, Ataxie, Dysarthrophonie, Schwindel, Tremor, Faszikula- tionen, Delir, psychotische Symptome, Enzephalopathie, extrapyramidale Bewegungs- störungen, Kleinhirnatrophie bei chronischer Intoxikation, kardiale Reizleitungsstörungen, Blutbildveränderungen, Hepa- titis, Leberzellekrose, Lupus erythematoses, Albuminurie, Nierenversagen, megaloblas- täre Anämie, Vitaminmangel- zustände, vergrößerte Gesichts- züge, Gingivahyperplasie, Hypertrichose, Exantheme, exfoliative Dermatitis, Erytheme multiforme, Stevens-Johnson- Syndrom, Anfallszunahme bei toxischer Serumkonzentration, Anfallsprovokation generali- sierter Anfälle wie Absenzen oder Myoklonien, bei intrave- nöser Gabe und Paravasat: Nekrosen und Purple-Glove- Syndrom, bei zu rascher intravenöser Gabe massive Herzrhythmusstörungen bis zur Asystolie.	Fokale Anfälle und primär generalisierte tonisch-kloni- sche Anfälle. Anfallsprophy- laxe im Rahmen neurochirurgi- scher Eingriffe.	Auch parente- ral verfügbar, orale oder parenterale Schnell-sätti- gung möglich.
Pregabalin (PGB)	Keine Em- pfehlungen.	150–600 mg	1–2 Tage	2–6 mg/l = 10–35 µmol/l (5) Nicht relevant	Keine wesentlichen	Sedierung, Stimmungs- schwankungen, Libidoverlust, Gewichtszunahme, Schwindel, Verschwommensehen, Diplo- pie, Dysarthrophonie, Ataxie, Obstipation, Mundtrockenheit.	Zusatztherapie bei fokalen Anfällen ab 18 Jahre.	

Anfalls-suppressivum (Abkürzung)	Tagesdosis Kind	Tagesdosis Erwachsene	Zeitraum bis zum konstanten Blutspiegel	Typische Serumkonzentration der Gesamtfraction Umrechnungsfaktor()	Interaktionen	Störwirkungen	Zulassung	Besonder- heiten
Primidon (PRM)	15– 20 mg/kg	Bis 1500 mg	PB 10– 30 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) Relevant PRM-Spiegel > erwartbarer PB-Spie- gel: Adhärenz?	Wie PB.	Wie PB, zusätzlich in der Eindosierung häufiger als unter PB Übelkeit und Erbrechen.	Fokale und generalisierte Anfälle.	
Rufinamid (RUF)	Unter 30 kg ohne VPA: bis 40 mg/kg Unter 30 kg mit VPA: bis maximal 600 mg/d. Über 30 kg: bis maximal 1200 mg/d.	1200– 3200 mg	1–3 Tage	20–40 mg/l = 40–160 µmol/l (3,9) Nicht relevant	Anstieg der Serum- konzentration bei Hinzugabe von VPA, STP, CBD. Abfall von RUF bei Hinzugabe von Enzyminduktoren. Bei Hinzugabe von RUF Abfall von CBZ und Anstieg von PB und PHT.	Kopfschmerzen, Sedierung, Schwindel, Verschwommen- sehen, Diplopie, Appetit- minderung, Erbrechen, Gewichtsabnahme, Schlaf- störung.	Zusatztherapie bei Lennox-Gastaut- Syndrom, ab 1 Jahr.	
Stiripentol (STP)	20– 50 mg/kg in Kombina- tion mit VPA und CLB.	1600– 3200 mg	1–4 Tage	4–22 mg/l = 15–95 µmol/l (4) Nicht relevant	Enzyminhibitor. Bei Hinzugabe von STP Anstieg von CLB, Desmethyl- CLB, CBZ, PB, PRM, PHT.	Appetitosigkeit, Gewichtsab- nahme, Wachstumsstörun- gen, Schlafstörungen, Ataxie, Muskelhypotonie, Dystonie.	Zusatztherapie zusammen mit VPA und CLB bei Dravet- Syndrom.	
Sultiam (STM)	3–10 mg/kg	100–300 mg	2–3 Tage	1–10 mg/l = 3,5–35 µmol/l (3,5) Nicht relevant	Enzyminhibitor, z.B. deutlicher Anstieg von PHT.	Tachypnoe, Hyperphnoe, Paraesthesien, psychotische Symptome, im Erwachsenen- alter nicht selten Wirkverlust.	Selbstlimitierte fokale Epilepsie mit zentrotemporalen Spikes (Rolando- Epilepsie)	

Anfalls-suppressivum (Abkürzung)	Tagesdosis Kind	Tagesdosis Erwachsene	Zeitraum bis zum konstanten Blutspiegel	Typische Serumkonzentration der Gesamtfraction Umrechnungsfaktor(1)	Interaktionen Interaktionen	Störwirkungen	Zulassung	Besonderheiten
Topiramate (TPM)	3–10 mg/kg	50–600 mg	4–6 Tage	2–10 mg/l = 6–30 µmol/l (3) Nicht relevant	Bei Hinzugabe von TPM Anstieg der Serumkonzentration von PHT, Abfall der Serumkonzentration von TPM bei gleichzeitiger Gabe von Enzyminduktoren.	Schwindel, Müdigkeit, Appetitminderung, Gewichtsabnahme, Nierensteine, Paraesthesien, kognitive Störungen, Dysphasie, Aphasie, Glaukom, Psychose deutlich erhöhte Embryotoxizität.	Monotherapie fokaler und generalisierter tonisch-klonischer Anfälle ab 6 Jahre, Zusatztherapie ab 2 Jahre bei fokalen Anfällen, GTKA und LGS.	
Valproat (VPA)	20– 45 mg/kg	600– 2000 mg	2–4 Tage	40–120 mg/l = 280–770 µmol/l (6;9) Freies VPA < 10% Relevant Unter einer konstanten VPA-Therapie können Spiegel- schwankungen um +/- 20% vorkommen. Ohne klinischen Grund erfordern diese Messergebnisse keine Änderung der Therapie	Potenter Enzyminhibitor. Abfall der Serumkonzentration von VPA bei gleichzeitiger Gabe von Enzyminduktoren und Anstieg bei Hinzugabe von FBM. Anstieg der VPA-Metabolite bei Hinzugabe von PB, PHT.	Appetitlosigkeit, Übelkeit, Erbrechen, Appetitsteigerung, Gewichtszunahme, polyzystische Ovarien, Syndrom der polyzystischen Ovarien, Gerinnungsstörungen, Hepatopathie, Leberversagen, Leukozytopenie, Thrombozytopenie, aplastische Anämie, Pankreatitis, Ödeme, Hyponatriämie, Tremor, akute und chronische Enzephalopathie, Haarausfall, negative Auswirkungen auf die Kognition von Kindern, deren Mütter in der Schwangerschaft VPA einnehmen, deutlich erhöhte Teratogenität.	Fokale und generalisierte Anfälle.	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 Anfallssuppressivum sollte vor Einsatz von VPA durchgeführt und ebenfalls dokumentiert werden. Bei Frauen im gebärfähigen Alter Schwangerschaftsverhütungsprogramm beachten.

Anfalls-suppressivum (Abkürzung)	Tagesdosis Kind	Tagesdosis Erwachsene	Zeitraum bis zum konstanten Blutspiegel	Typische Serumkonzentration der Gesamtfraction Umrechnungsfaktor ⁽¹⁾	Interaktionen	Störwirkungen	Zulassung	Besonder- heiten
Vigabatrin (VGB)	50– 150 mg/kg	1000– 3000 mg	1–2 Tage	2–10 mg/l = 15–75 µmol/l. Nicht relevant	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 Anfällen.	
Zonisamid (ZNS)	4–10 mg/kg	200–800 mg	10–12 Tage	10–40 mg/l = 50–190 µmol/l (4,7) Nicht relevant	Keine wesentlichen	Schwindel, Verschwommensehen, Diplopie, Ataxie, Aufmerksamkeitsstörungen, Übelkeit, Appetitminderung, Gewichtsabnahme, Nierensteine, psychotische Symptome.	Monotherapie bei Erwachsenen mit fokalen Anfällen und Zusatztherapie bei fokalen Anfällen ab 6 Jahre.	

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.

¹ Acetazolamid ist nur in Deutschland nicht zur Epilepsie-therapie zugelassen.

² Von den Benzodiazepinen sind nur Clobazam und Clonazepam aufgeführt, da sie für die chronische medika-mentöse Epilepsie-therapie am ehesten in Frage kommen.

³ 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 Anfallssuppressiva (z. B. CBZ, PB, PRM, PHT): Beginn mit 2 x tägl. 25 mg, bei guter Verträglichkeit Steigerung alle 2 Wochen auf 2 x tägl. 50 mg bis 2 x tägl. 100–200 mg (evtl. bis 2 x tägl. 300 mg); evtl. weitere Aufdosierung nach klinischen Gesichts-punkten (Anfallsfreiheit/Nebenwirkungen)

- in Kombination mit enzyminhibitorischen Anfallssuppressiva (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 kli-nischen Gesichtspunkten (Anfallsfreiheit/Nebenwirkungen)

Richtlinien für die Eindosierung von LTG bei Kindern von 2–12 Jahren (Add-on-Therapie):

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

Vor Therapiebeginn

- Sorgfältige körperliche Untersuchung
- Blutbild, Transaminasen, Bilirubin, alkalische Phosphatase, Kreatinin, Glucose, Elektrolyte (insbesondere Natrium vor Therapie mit CBZ, ESL, OXC)
- Eiweiß und Eiweißelektrophorese bei Verdacht auf Dysproteinämie, Leber- und Nierenerkrankungen
- Bei Erwachsenen HBA1c vor Therapie mit VPA
- EKG vor Therapiebeginn mit CBZ, ESL, LCM, LTG, OXC, PHT (v.a. bei Erwachsenen)
- Empfehlenswert: Neuropsychologische Untersuchung

Nach der Einstellung:

- Elektrolytkontrolle innerhalb von 2 Wochen (v.a. bei CBZ, ESL, OXC, VPA)
- Innerhalb von 3 Monaten, dann im Verlauf in Abständen von 3 bis 6 Monaten, später einmal jährlich (Beachte: Spezielle Therapieüberwachung bei VPA, ACTH-/Kortikosteroiden, FBM): Großes Labor (s. oben „Vor Therapiebeginn“), Amylase.
- Ein- bis zweimal jährlich Messung von 25-OH-Vitamin-D3 und Folsäure.
- Regelmäßige körperliche Untersuchung, Gewichtskontrollen
- Neuropsychologische Untersuchung (v.a. bei Verdacht auf Störwirkungen)
- EEG-Kontrollen (Bedeutung variiert je nach Epilepsiesyndrom)
- EKG bei potenziell kardial wirksamen ASM zumindest einmal nach Erreichen einer stabilen medikamentösen Einstellung

* Spezielle Therapieüberwachung bei Valproat-Langzeittherapie und Depot-ACTH- sowie Kortikoid-Therapie siehe S. 67 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 15 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 Neurostimulation

3.2.1 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 und es können Beschränkungen für die Protokolle bei einer Untersuchung im Hochfeld-Gerät bestehen.

3.2.2 Epikranielle Focusstimulation

Bei Erwachsenen mit einem klar umschriebenen, möglichst oberflächennahen epileptogenem Focus kann eine Stimulation mittels Wechsel- und Gleichstrom über eine epikrankiell implantierte Elektrode aussichtsreich sein.

3.2.3 Tiefenhirnstimulation

Eine weitere in Deutschland für Erwachsene zugelassene Stimulationstherapie 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.

3.3 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 ¹	Wirkstoff	Abkürzung	Darreichungsform	Wirkstärke
Anteipsin®	Clonazepam	CZP	Teilbare Tabletten	0,5 mg, 2 mg
Apydan® extent	Oxcarbazepin	OXC	Teilbare Tabletten mit veränderter Wirkstofffreisetzung	150 mg, 300 mg, 600 mg
Briviact®	Brivaracetam	BRV	Filmtabletten Injektions-/Infusionslösung Lösung zum Einnehmen	10 mg, 25 mg, 50 mg, 75 mg, 100 mg 10 mg/ml 10 mg/ml
Buccolam®	Midazolam	MDZ	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
Clobazam DESITIN®	Clobazam	CLB	Suspension zum Einnehmen	2 mg/ml
Convulex®	Valproinsäure	VPA	Kapseln	300 mg, 500 mg
Diacomit® Kapseln Diacomit® Pulver	Stiripentol	STP	Kapseln Pulver	250/500 mg 250/500 mg
Diazepam Desitin® rectal tube	Diazepam	DZP	Miniklistier (Rektaltube)	5 mg/2,5 ml, 10 mg/2,5 ml
Diazepam-ratiopharm®	Diazepam	DZP	Injektionslösung (Ampullen) Tabletten Tropfen Zapfchen	10 mg/2 ml 2 mg, 5 mg, 10 mg 10 mg/ml (1ml = 20 Tropfen) 10 mg

Handelsname ¹	Wirkstoff	Abkürzung	Darreichungsform	Wirkstärke
Dormicum®	Midazolam	MDZ	Filmtabletten Injektionslösung (Ampullen)	7,5 mg 5 mg/5 ml, 5 mg/1 ml, 15 mg/3 ml
Epaclob®	Clobazam	CLB	Suspension zum Einnehmen	1 mg/ml, 2 mg/ml
Epidyolex®	Cannabidiol	CBD	Lösung zum Einnehmen	100 mg/ml
Ergenyl® Ergenyl® chrono Ergenyl® Lösung Ergenyl® intravenös	Valproat-Na Valproat-Na/Valproinsäure Valproat-Na Valproat-Na	VPA	Filmtabletten Retardtabletten Lösung Injektionslösung (Ampullen)	150 mg, 300 mg, 500 mg 300 mg, 500 mg 300 mg/ml 100 mg/ml
Fintepla®	Fenfluramin	FFA	Lösung zum Einnehmen	2,2 mg/ml
Fycompa®	Perampanel	PER	Tabletten Suspension zum Einnehmen	2 mg, 4 mg, 6 mg, 8 mg, 10 mg, 12 mg 0,5 mg/ml
Inovelon®	Rufinamid	RUF	Filmtabletten Suspension zum Einnehmen	200 mg, 400 mg 40 mg/ml
Kaliumbromid Desitin®	Kaliumbromid	KBR	Tabletten	850 mg

Handelsname ¹	Wirkstoff	Abkürzung	Darreichungsform	Wirkstärke
Keppra® Keppra® Infusionskonzentrat Keppra® Lösung	Levetiracetam	LEV	Filmtabletten Infusionskonzentrat (Durchstechflasche) Lösung zum Einnehmen	250 mg, 500 mg, 750 mg, 1000 mg 100 mg/ml 100 mg/ml
	Lacosamid	LCM	Filmtabletten zum Teilen Sirup (Lösung zum Einnehmen) Infusionslösung (Ampullen)	50 mg, 100mg, 150 mg, 200mg 10 mg/ml 10 mg/ml (20 ml = 200 mg)
	Lamotrigin	LTG	Dispersible Tabletten	2 mg, 5 mg, 25 mg, 50 mg, 100 mg, 200 mg
Lamotrigin Desitin®	Lamotrigin	LTG	Teilbare Tabletten	5 mg, 50 mg, 100 mg, 200 mg 100 mg quadro (viertelbar)
Levetiracetam Desitin® Levetiracetam Desitin® Infusionskonzentrat Levetiracetam Desitin® Lösung	Levetiracetam	LEV	Minitabletten* im Beutel Infusionskonzentrat (Ampullen) Lösung zum Einnehmen	250 mg, 500 mg, 750 mg, 1000 mg, 1500 mg 500 mg/5 ml (100 mg/ml) 100 mg/ml
	Primidon	PRM	Teilbare Tabletten Suspension zum Einnehmen	250 mg 25 mg/ml (5 ml = 125 mg)
	Phenobarbital Phenobarbital-Na	PB PB	Teilbare Tabletten Tabletten Injektionslösung (Ampullen)	100 mg 15 mg 200 mg/ml
Lyrica®	Pregabalin	PGB	Hartkapseln Lösung zum Einnehmen	25 mg, 50 mg, 75 mg, 100 mg, 150 mg, 200 mg, 225 mg, 300 mg 20 mg/ml
Midazolam DESITIN®	Midazolam	MDZ	Lösung zur Anwendung in der Mundhöhle (Fertigspritzen)	2,5 mg, 5 mg, 7,5 mg, 10 mg

* Minitablette = zugelassene Darreichungsform: befülltes Granulat im Beutel

Handelsname ¹	Wirkstoff	Abkürzung	Darreichungsform	Wirkstärke
Mylopsinum®	Primidon	PRM	Tabletten	250 mg
Neurontin®	Gabapentin	GBP	Hartkapseln Filmtabletten	100 mg, 300 mg, 400 mg 600 mg, 800 mg
Ontozry®	Cenobamat	CNB	Tabletten Filmtabletten	12,5 mg 25 mg, 50 mg, 100 mg, 150 mg, 200 mg
Orfiril® long	Natriumvalproat	VPA	Retard-Minitabletten in Kapseln Retard-Minitabletten in Beuteln	150 mg, 300 mg 500 mg, 1000 mg
Orfiril® Orfiril® Saft Orfiril® Injektionslösung	Natriumvalproat	VPA	Dragees Lösung zum Einnehmen Injektionslösung (Ampullen)	150 mg, 300 mg, 600 mg 60 mg/ml 300 mg/3 ml, 400 mg/4 ml, 1000 mg/10 ml (je 100 mg/ml)
Orfiril® chrono	Natriumvalproat, Valproinsäure	VPA	Retardtabletten	300 mg, 500 mg
Ospolot® Ospolot® Suspension	Sultiam	STM	Teilbare Filmtabletten Suspension zum Einnehmen	50 mg, 200 mg 20 mg/ml
Petnidan® Petnidan® Saft	Ethosuximid	ESM	Weichkapseln Lösung zum Einnehmen	250 mg 50 mg/ml (5 ml = 250 mg)
Petinutin®	Mesuximid	MSM	Hartkapseln	150 mg, 300 mg
Phenhydan® Phenhydan® Injektionslösung	Phenytoin Phenytoin-Natrium	PHT PHT	Teilbare Tabletten Injektionslösung (Ampullen)	100 mg 250 mg Phenytoin/5 ml (50 mg/ml)

Handelsname ¹	Wirkstoff	Abkürzung	Darreichungsform	Wirkstärke
Rivotril®	Clonazepam	CZP	Tabletten Tropfen	0,5 mg, 2 mg 2,5 mg/ml (25 Tropfen=1ml, 1 Tropfen=0,1 mg)
Rivotril® Konzentrat			Injektionskonzentrat und Verdünnungsmittel (Ampullen)	1 mg/ml
Sabril® Sabril® Beutel	Vigabatrin	VGB	Filmtabletten Granulat	500 mg 500 mg
Suxilep®	Ethosuximid	ESM	Hartkapseln	250 mg
Synacthen® Synacthen® Depot	Tetracosactid	ACTH	Injektionslösung Injektionssuspension (Ampullen)	0,25 mg Tetracosactid/1 ml 1 mg Tetracosactid/1 ml
Taloxa® Taloxa® Saft	Felbamat	FBM	Tabletten Suspension	600 mg 600 mg/5 ml
Tavor® Tavor® Expidet Tavor® pro injectione	Lorazepam	LZP	Tabletten Plättchen Injektionslösung (Ampullen)	0,5 mg, 1 mg, 2 mg, 2,5 mg 1 mg, 2,5 mg 2 mg/ml
Tegretal® Tegretal® Suspension	Carbamazepin	CBZ	Tabletten Retardtabletten Suspension	200 mg 200 mg, 400 mg 100 mg/5 ml
Timox® extent Timox® Suspension	Oxcarbazepin	OXC	Teilbare Tabletten mit veränderter Wirkstofffreisetzung Suspension zum Einnehmen	150 mg, 300 mg, 600 mg 60 mg/ml

Handelsname ¹	Wirkstoff	Abkürzung	Darreichungsform	Wirkstärke
Timonil® Saft Timonil® retard	Carbamazepin	CBZ	Suspension zum Einnehmen Teilbare Retardtabletten	20 mg/ml (100 mg/5 ml) 150 mg, 200 mg, 300 mg, 400 mg, 600 mg
Topamax®	Topiramate	TPM	Filmtabletten Hartkapseln	25 mg, 50 mg, 100 mg, 200 mg 25 mg, 50 mg
Trileptal® Trileptal® Suspension	Oxcarbazepin	OXC	Filmtabletten Suspension	150 mg, 300 mg, 600 mg 60 mg/ml
Vimpat® Vimpat® Infusionslösung Vimpat® Sirup	Lacosamid	LCM	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)
Zebinix®	Eslicarbazepinacetat	ESL	Tabletten Suspension	200 mg, 800 mg 50 mg/ml
Zonegran®	Zonisamid	ZNS	Hartkapseln	25 mg, 50 mg, 100 mg
Zonisol® Suspension	Zonisamid	ZNS	Suspension zum Einnehmen	20 mg/ml
Ztalmý®	Ganaxolon	GAN	Suspension zum Einnehmen	50 mg/ml

¹ Die Aufstellung listet aus Gründen der Übersichtlichkeit nicht alle in Deutschland für die anfallsuppressive Therapie zugelassenen Fertigarzneimittel auf. Von den Substanzen, für die mehrere Handelspräparate zur Verfügung stehen, sind in erster Linie die aufgeführt, die besonders häufig eingesetzt werden.

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

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

* = n-Desmethyloclobazam
 E = Epoxid
 FA = freier Anteil
 (-) bzw. (+) = leichte Senkung/Erhöhung der Serunkonzentration
 - bzw. + = mittelmäßige Senkung/Erhöhung der Serunkonzentration
 -- bzw. ++ = starke Senkung/Erhöhung der Serunkonzentration

Wirkstoff	Abkürzung	Zulassung		Zulassung			Spezielle Syndrome oder Anfälle	Interaktions-potenzial
		Fokale und sekundär generalisierte Anfälle		Generalisierte Anfälle				
		Monotherapie	Kombinations-therapie	Monotherapie	Kombinations-therapie			
Brivaracetam	BRV	nein	ab 2 J	nein	nein	nein	GTKA, schwere myoklonische Syndrome	(+)
Bromid	BR	nein	nein	nein	nein	nein		-
Cannabidiol	CBD	nein	nein	nein	nein	nein	Dravet und Lennox-Gastaut-Syndrom ab 2 Jahre in Kombination mit CLB. Bei TSC ab 2 Jahre in Kombinationstherapie auch ohne CLB.	+
Carbamazepin	CBZ	ja	ja	nein ⁸⁾	nein ⁸⁾	nein ⁸⁾		+
Cenobamat	CNB	nein	ab 18 J ⁷⁾	nein	nein	nein		+
Clobazam	CLB	nein	ab 2 J ⁶⁾	nein	nein	ab 2 J ⁶⁾		-
Clonazepam		nein	ab 18 J	nein	nein	nein ⁸⁾	Lennox-Syndrom, BNS-Krämpfe, primär oder sekundär generalisierte tonisch-klonische Krämpfe, Status epilepticus, fokale Anfälle bei Erwachsenen	
Diazepam	DZP	nein	nein	nein	nein	nein	Akute Krampfzustände	
Eslicarbazepinacetat	ESL	ab 18 J	ab 6 J	nein	nein	nein		(+)
Ethosuximid	ESM	nein	nein	nein ⁹⁾	nein ⁹⁾	nein ⁹⁾		(-)
Everolimus	EVR	nein	nein	nein	nein	nein	Refraktäre Anfälle bei TSC ab 2 J ⁹⁾	+
Felbamat	FBM	nein	nein	nein	nein	nein ³⁾	Lennox-Gastaut-Syndrom ab 4 J ³⁾	+
Fenfluramin	FFA	nein	nein	nein	nein	nein	Dravet- und Lennox-Gastaut-Syndrom ab 2 Jahre in Kombinationstherapie	-
Gabapentin	GBP	ab 12 J	ab 6 J	nein	nein	nein		-
Ganaxolon	GNX	nein	nein	nein	nein	nein	Bei CDKL5 Defizienz im Alter 2 – 17 Jahre	

1) Plus Monotherapie bei typischen Absenzen ab 2 Jahren.

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 Myoklonen juveniler myoklonischer Epilepsie.

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

6) Im Alter von 1 Monat bis 2 Jahren nur in außergewöhnlichen Situationen, wenn eine

klare Epilepsiediagnose vorliegt, nach Versagen eines ASM.

7) Bei Erwachsenen, die trotz einer vorangegangenen Behandlung mit mindestens

2 anfallssuppressiven Arzneimitteln nicht ausreichend kontrolliert sind.

8) nur bei GTKA

9) Absenzen, myoklonische Anfälle bei IGE

10) GTKA bei IGE ab 4 Jahren in Kombinationstherapie

11) GTKA bei IGE und JME ab 12 Jahre

12) GTKA bei IGE ab 7 Jahre in Kombinationstherapie

13) Nach Versagen aller anderen adäquaten Kombinationsbehandlungen

14) bei Absenzen

* In Österreich als „Leybren“ 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		Zulassung			Spezielle Syndrome oder Anfälle	Interaktions-potenzial
		Fokale und sekundär generalisierte Anfälle	Generalisierte Anfälle					
		Monotherapie	Kombinations-therapie	Monotherapie	Kombinations-therapie			
Lacosamid	LCM	ab 2 J	ab 2 J	nein	nein ⁽¹⁰⁾			-
Lamotigin	LTG	ab 12 J	ab 2 J	ab 12 J ⁽¹⁾	ab 2 J	Lennox-Gastaut-Syndrom ab 2 Jahren		(-)
Levetiracetam*	LEV	ab 16 J	ab 1 M	nein	nein ⁽¹¹⁾			-
Mesuximid	MSM	nein	nein	nein ⁽¹⁴⁾	nein ⁽¹⁴⁾			+
Nitrazepam		nein	nein	nein	nein	West-Syndrom		
Oxcarbazepin	OXC	ab 6 J	ab 6 J	nein	nein			(+)
Perampanel	PER	nein	ab 4 J	nein	nein ⁽¹²⁾			(+)
Phenobarbital	PB	ja	ja	ja	ja			+
Phenytoin	PHT	ja	ja	nein ⁽⁸⁾	nein ⁽⁸⁾			+
Pregabalin	PRG	nein	ab 18 J	nein	nein			-
Primidon	PRM	ja	ja	ja	ja			+
Rufinamid ³⁾	RUF	nein	nein	nein	nein	Lennox-Gastaut-Syndrom ab 1 J		+
Stiripentol	STP	nein	nein	nein	nein	Dravet-Syndrom ²⁾		+
Sultiam	STM	nein	nein	nein	nein	Rolandoepilepsie		+
Topiramate	TPM	ab 6 J	ab 2 J	nein ⁽⁸⁾	nein ⁽⁸⁾	Lennox-Gastaut-Syndrom ab 2 J		(-)
Valproat	VPA	ja	ja	ja	ja			+
Vigabatrin	VGB	nein	ja ³⁾	nein	nein ⁽¹³⁾	West-Syndrom		+
Zonisamid	ZNS	ab 18 J	ab 6 J	nein	nein			-

1) Plus Monotherapie bei typischen Absenzen ab 2 Jahren.

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 Myoklonen juveniler myoklonischer Epilepsie.

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

6) Im Alter von 1 Monat bis 2 Jahren nur in außergewöhnlichen Situationen, wenn eine klare Epilepsiediagnose vorliegt, nach Versagen eines ASM.

7) Bei Erwachsenen, die trotz einer vorangegangenen Behandlung mit mindestens 2 anfallsuppressiven Arzneimitteln nicht ausreichend kontrolliert sind.

8) nur bei GTKA

9) Absenzen, myoklonische Anfälle bei IGE

10) GTKA bei IGE ab 4 Jahren in Kombinationstherapie

11) GTKA bei IGE und JME ab 12 Jahre

12) GTKA bei IGE ab 7 Jahre in Kombinationstherapie

13) Nach Versagen aller anderen adäquaten Kombinationsbehandlungen

14) bei Absenzen

* In Österreich als „Leveton“ 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 Anfallssuppressiva 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“** können angefordert werden bei der

DESITIN Arzneimittel GmbH
Weg beim Jäger 214
22335 Hamburg
www.desitin.de

Auch zum Download erhältlich



www.desitin.de/vademecum

vom Informationszentrum Epilepsie der Dt. Gesellschaft
für Epileptologie
Reinhardtstraße 27c, 10117 Berlin

Alle Rechte, insbesondere das Recht auf Vervielfältigung und Verbreitung sowie der Übersetzung, vorbehalten. Kein Teil des Werkes darf in irgendeiner Form ohne schriftliche Genehmigung der Verfasser vervielfältigt oder verbreitet werden.

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

Seit vielen Jahren gehört das „Vademecum Antiepilepticum“ zu den begehrtesten deutschsprachigen Publikationen im Bereich der Epilepsie. Die Version 2025/2026 ist bereits die 28. deutsche Auflage dieses so beliebten Wegbegleiters. Die Informationen stets aktuell zu halten ist eine immense, höchst zeitaufwändige und manchmal auch „nervenzehrende“ Arbeit. Umso bemerkenswerter ist, dass diese Arbeit vollumfänglich unentgeltlich von den beiden Autoren geleistet wird.

Für dieses große ehrenamtliche Engagement gebührt ihnen unser größter Respekt und Dank auch im Namen der unzähligen Nutzer dieser Publikation.

Desitin Arzneimittel GmbH
Hamburg, im Februar 2025



**Professor Dr. med.
Bernhard J. 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 eine exzellente Expertise. Heute führt Professor Steinhoff als ärztlicher Direktor das Epilepsiezentrum der Diakonie Kork und leitet als Chefarzt die dortige Klinik und Ambulanz für Erwachsene.



**Privatdozent Dr. med.
Thomas Bast**

Privatdozent Dr. med. Thomas Bast (*1965) ist seit über 30 Jahren epileptologisch tätig. Als Mitglied im aktuellen Vorstand der DGfE und Kommissionen verschiedener Fachgesellschaften ist er bestens vernetzt. Klinisch-wissenschaftlich beschäftigt er sich vor allem mit der Pharmakotherapie und den nicht-medikamentösen Epilepsiebehandlungen. PD Dr. Bast steht als Chefarzt der Epilepsieklinik für Kinder und Jugendliche des Epilepsiezentrum der Diakonie Kork vor.



DESICAMPUS: Jetzt mit DESITIN fortbilden

Unser Serviceangebot für Sie:

- Anmeldung zu allen unseren bekannten Fortbildungsveranstaltungen
- Zahlreiche Live-Online- sowie zeitunabhängige Online-Formate, z.B. Webcasts und eLearnings
- CME-zertifizierte Module



www.desicampus.de

DESITIN MAGAZIN

Neurologie und Neuropädiatrie praxisnah verpackt.

DESITIN Magazin

Neurologie und Neuropädiatrie praxisnah verpackt.

- Online Magazin
- Praxisnahe Themen
- Alle zwei Monate eine neue Ausgabe

Ihr Vorteil beim Desitin Facharzt-Service

Desitins Facharzt-Service E-Mail-Newsletter bietet regelmäßig aktuelle und relevante Informationen aus dem neurologischen und psychiatrischen Indikationsbereich.



www.desitin.de/magazin



