



Valproinsäure, Carbamazepin

Autor: Thomas Mayer, 1/2009 (Original 1996)

Zusammenfassung

- Die allgemein übliche Einteilung antiepileptischer Substanzen in solche 1. und 2. Wahl wird auch im Kommissionsbericht der Liga gegen Epilepsie aus dem Jahre 1992 vorgenommen.
- Tabellarische Informationen zu Mitteln der 1. Wahl:

Valproinsäure (VPA), Carbamazepin (CBZ)
Jahr der Einführung in Deutschland
Deutsche Handelsnamen
Darreichungsform
therapeutische Dosis
mg/kgKG pro Tag für Erwachsene
Wirkungsweise
Wirkbereiche in mg/ml
Halbwertszeit
steady state
Indikationen
Interaktionen
wichtige unerwünschte Wirkungen

- Probleme des Einsatzes von VPA und CBZ

Im Auftrag der Deutschen Sektion der Internationalen Liga gegen Epilepsie (heute Dt. Gesellschaft für Epileptologie) hat eine Kommission 1992 medikamentöse Standardtherapien der Epilepsien erarbeitet und eine Einteilung der antiepileptischen Substanzen in solche der 1. und der 2. Wahl vorgenommen. Die hier vorgelegten Informationen basieren auf dieser Arbeit und der Veröffentlichung ihrer Ergebnisse (s.o. Schmidt, Fröscher, Krämer).

Präparat	Valproinsäure
Jahr der Einführung in Deutschland	1973
Deutsche Handelsnamen	Convulex® , Convulsofin® , Ergenyl® , Leptilan® , Mylproin® , Orfiril® ,
Darreichungsform	Kapseln (150, 300, 500, 600 mg), Saft, Injektions-Lösung, (i.V.-Gabe), (Suppositorien)
therapeutische Dosis	20 mg/kgKG 2(-3)x tägliche Gabe
Wirkungsweise	verstärkt synaptische gabaerge Inhibition, vermindert Wirkung exzitatorischer Neurotransmitter, verringert repetitive Entladung neuronaler Membranen
unterer Wirkbereich in µg/ml	< 40
mittlerer Wirkbereich in µg/ml	40-100
oberer Wirkbereich in µg/ml	> 100
Halbwertszeit	4-15 Stunden

steady state Indikationen	2-4 Tage generalisierte große und kleine Anfälle und fokal beginnende generalisierte Anfälle, Myoklonien, zusätzlich psychiatrische Indikationen
Interaktionen	verdrängt andere an Plasmaeiweiße gebundene Medikamente (z.B. Phenytoin), kaum Enzyminduktion, hebt Plasmaspiegel von Phenobarbital
wichtige unerwünschte Wirkungen	Enzephalopathie, Tremor, Schwindel, gastrointestinale Beschwerden (selten bei dünndarmlöslichen Kapseln), Erbrechen, Thrombozytenverringering, toxische Hepatose, Pankreatitis, Gewichtszunahme, Haarausfall.

Generalisierte Epilepsien sprechen in aller Regel sehr gut auf Valproinsäure (VPA) in Monotherapie an. VPA ist sowohl gegen kleine generalisierte Anfälle wie Absencen, Impulsiv-petit-mal oder myoklonische Anfälle ein sehr effektives Antiepileptikum, als auch gegen generalisierte tonische und tonisch-klonische Anfälle wirksam. Hilfreich kann die neue retardierte Darreichungsform (z.B. Ergenyl chrono, Orfiril retard) sein, wenn Tremor (infolge von Blutspiegelspitzen) als unerwünschte Wirkung stört oder eine Schwangerschaft mit VPA geplant wird. Mit der retardierten Darreichungsform können Blutspiegelspitzen vermieden werden.

Die verschiedenen VPA-Präparate unterscheiden sich u.a. in der Verträglichkeit. Darum kann es sich lohnen, bei unerwünschten Wirkungen zum Präparat eines anderen Herstellers zu wechseln. Leider ist VPA noch nicht weltweit gleich verfügbar. Dies erschwert z.B. in Osteuropa und in der 3. Welt eine optimale medizinische Behandlung.

Probleme in der Therapie mit VPA ergeben sich bei der Neueinstellung insbesondere bei Kindern durch das Risiko des zwar seltenen, dann aber häufig tödlich verlaufenden Leberversagens. Inzwischen wurden Kriterien erarbeitet, deren Einhaltung dies Risiko mindern soll. Dazu gehört insbesondere ein sehr genaues Aufklären der PatientInnen bzw. der Eltern über erste Symptome einer solchen Komplikation (Übelkeit, Unwohlsein, Inappetenz, Erbrechen, Fieber), die bei frühzeitigem Erkennen noch erfolgreich behandelt werden kann.

Neugeborene von Frauen, die während der Schwangerschaft mit VPA behandelt wurden, tragen ein erhöhtes Fehlbildungs-Risiko (Spina bifida). Ob sich dies mit der prophylaktischen Einnahme von Folsäure verringern lässt, bleibt noch offen. Derzeit wird aber diese Medikation in den ersten 12 Schwangerschaftswochen sehr propagiert. Über die empfohlene Dosis (0,5-5 mg pro Tag) besteht noch keine verbindliche Einigkeit. Vermutlich ist aber eine Folsäure-Substitution von 1-2 mg pro Tag ausreichend.

Störungen der Blutgerinnung durch VPA sind zwar nicht selten, meist klinisch aber nicht relevant und meist nur bei größeren operativen Eingriffen zu beachten.

Mit Lamotrigin scheint es inzwischen ein Alternativ-Präparat zu geben für diejenigen PatientInnen, die unter Haarausfall, Tremor und Gewichtszunahme sehr leiden oder die zur Risikogruppe für eine hepatische Komplikation unter VPA gehören.

Valproinsäure ist als 1. Medikament neu diagnostizierter fokaler Epilepsien laut Literatur ebenso wirksam wie CBZ. Es führt aber bei CBZ-resistenten Epilepsien nur sehr selten zum Erfolg.

Präparat

Carbamazepin

Jahr der Einführung in Deutschland 1964

Deutsche Handelsnamen

Carba® , Carbagamma® , Carbamazepin Heumann® ,
Carbamazepin-GRY® , Carbamazepin neuraxpharm® ,
Carbamazepin ratiopharm® , Carbamazepin Stada®, Carbium® ,
Finlepsin® , Fokalepsin® , Sirtal® , Tegretal® , Timonil®

Darreichungsform	Tabletten (a 150, 200, 300, 400, 600 mg), Saft
therapeutische Dosis	10-20 mg/kgKG als Retardpräparat in 2 Tagesdosen zu geben
Wirkungsweise	Verringerung repetitiver Entladungen neuronaler Membranen
unterer Wirkbereich in µg/ml	< 4
mittlerer Wirkbereich in µg/ml	4-10
oberer Wirkbereich in µg/ml	> 10
Halbwertszeit	10-20 (28) Stunden bei chronischer Einnahme, unter Komedikation auch kürzer
steady state	2-4 (7) Tage, Autoinduktion berücksichtigen
Indikationen	fokale Epilepsien mit fokalen Anfällen, GM-Anfälle außer bei idiopathisch generalisierten Epilepsien, zusätzlich psychiatrische und neurologische Indikationen
Interaktionen	wirkt enzyminduzierend, beschleunigt somit Biotransformation anderer AED wie Phenytoin, Valproinsäure, Lamotrigin, Tiagabin, Phenobarbital, aber auch orale Kontrazeptiva, Steroide, Theophyllin, einige Antibiotika
wichtige unerwünschte Wirkungen	Schwindel, Übelkeit, Koordinationsstörungen, Nystagmus, Ataxie, Blutbildveränderungen insbes. Leukopenie, Thrombozytopenie, Agranulozytose, Durchfall, allerg. Exantheme, Magenbeschwerden, Schwindel, Doppeltsehen, Hyponatriämie

Carbamazepin (CBZ) in Monotherapie ist bei allen fokalen Epilepsien das Mittel der 1. Wahl, das Standardmittel schlechthin. Unter Abwägung von Wirkung und unerwünschten Wirkungen gibt es bei Behandlungsbeginn fokaler Epilepsien kaum Alternativen.

Die breite Wirksamkeit mit zusätzlichen Indikationen in der Psychiatrie (u.a. Rezidivprophylaxe von Zyclothymien) und in der Neurologie (z.B. Behandlung von Neuropathien) haben in letzter Zeit viele generische Präparate auf den Markt erscheinen lassen. Für Neueinstellungen von fokalen Epilepsien sind solche meist preisgünstigen generischen Präparate durchaus möglich. Der Wechsel von gut eingestellten Patienten mit einem CBZ-Präparat auf ein anderes sollte aber in jedem Fall unterbleiben, selbst wenn die Präparate bioäquivalent sein sollten.

Um unerwünschte Wirkungen zu vermeiden, sollte man bei Erwachsenen mit 100-200 mg/Tag beginnen, bei Kindern 5 mg/kgKG und alle 3-5 Tage zunächst auf eine Dosis von 10-20 mg/kgKG steigern, in Abhängigkeit der Anfallsituation auch höher. Bei Unverträglichkeiten z.B. Entwicklung eines allergischen Exanthems kann durch Reduzierung der Eindosierungsgeschwindigkeit und Verlängerung der Eindosierungszeit die Verträglichkeit verbessert und manchmal sogar die Allergie vermieden werden. Innerhalb der ersten Wochen setzt die sogenannte Autoinduktion ein, d.h. der CBZ-Blutspiegel sinkt durch beschleunigte Metabolisierung ab. Er muss bei Wiederauftreten von Anfällen angepasst werden.

Unerwünschte Wirkungen unter CBZ sind das Auftreten einer Allergie, Veränderungen des Blutbildes mit zumeist reversiblen Leukopenien, Auftreten von Hyponatriämien, die häufig klinisch nicht relevant sind, und hepatische Nebenwirkungen. Sollten unter CBZ –Therapie Unverträglichkeiten (insbesondere Allergie) auftreten, kann man auf Oxcarbazepin übergehen (Ausnahme: Hyponatriämie).

Oxcarbazepin, das derzeit (1997) in Deutschland über die internationale Apotheke bestellt werden muss, ist bei vergleichbarer Wirkung aufgrund seiner Metabolisierung besser kombinierbar als CBZ, wirkt geringer enzyminduzierend und führt seltener zu allergischen Nebenwirkungen, allerdings häufiger zu Hyponatriämien.

Weiterführende Materialien

- Fröscher, W., Blankenhorn, V., May, Th., Neher, K.-D., Rambeck, B., Steinhoff, B.: Pharmakotherapie der Epilepsien. Schattauer, Stuttgart, 4. Auflage 2008
- Walden, J., Krämer, G.: Valproinsäure - Pharmakologie, Klinischer Einsatz, Nebenwirkungen und Therapierichtlinien [Gebundene Ausgabe] Springer, Berlin; Auflage: 2. Auflage. (Juli 2002), ISBN-10: 3540666028
- ISBN-13: 978-3540666028
- Levy, R.H., Dreyfuss, R.E., Mattson, R.H., Meldrum, B.S., Penry, J.K.: Antiepileptic drugs. New York, Raven Press, 4. edition 1995
- MacDonald, R.L., Kelly, K.M.: Mechanismen of action of currently prescribed and newly developed antiepileptic drugs. Epilepsia 35 (1994) Suppl. 4, 41-50
- Schmidt, D., Fröscher, W., Krämer, G.: Medikamentöse Standardtherapie der Epilepsien des Jugendlichen und Erwachsenenalters. Epilepsie-Blätter 5 (1992) 82-89
- Ernst, J., Steinhoff, B. : Vademecum Antiepilepticum 2009/2010, 20. überarbeitete Auflage
- Wolf, P.: Die Generika kommen. Epilepsie-Blätter 6 (1993) 40-42

Video:

- Using Antiepileptic Drugs in Children (1988/20 Min.)
Anfragen zu diesem fachmedizinischen Film sind zu richten an: International League against Epilepsy,
Internet: www.ilae-epilepsy.org

Informationsblätter

- Die Blätter 060 „Wie Antiepileptika wirken“, 061 „Blutserum-Spiegelbestimmung“, 058 „Medikamentöse Behandlung“, 059 „Beendigung der medikamentösen Behandlung“ behandeln angrenzende Themen.

Hinweise

- Informationen über Epilepsie sind auch erhältlich über:
Deutsche Epilepsievereinigung, Zillestr. 102, 10585 Berlin, Tel.: 030/3424414, Fax: 030/3424466
Internet: www.epilepsie.sh
Stiftung Michael, Münzkamp 5, 22339 Hamburg,
Tel.: 040/5388540 Fax: 040/538-1559 Internet: www.Stiftung-Michael.de

Standardhinweis

Dieses Informationsblatt enthält keine individuellen Behandlungshinweise. Besprechen Sie es gegebenenfalls mit Ihrem behandelnden Arzt.

Herausgeber: Dt. Gesellschaft für Epileptologie e.V.