

Absetzen von Antiepileptika – Risiken und Prognosen

Interview mit dem Epilepsie-Experten Prof. Dr. med. Martin Holtkamp, Berlin

Die medikamentöse Therapie ist nach wie vor wichtigster Bestandteil der Epilepsie-Behandlung, mit der bei den meisten Patienten eine zufriedenstellende Anfallskontrolle oder sogar Anfallsfreiheit erreicht werden kann. In Bezug auf den Beginn der Pharmakotherapie bei Epilepsien und die Auswahl der jeweiligen Antiepileptika sowie ihrer Dosierungen ist die wissenschaftliche Datenlage gut, die Evidenz in Bezug auf das Absetzen von Epilepsie-Medikamenten hingegen unzureichend. Bei einem Absetzversuch ist es zwingend erforderlich, die Pharmakokinetik und Pharmakodynamik der einzelnen Substanzen zu berücksichtigen. Die letzte Entscheidung, ob ein Antiepileptikum abgesetzt wird oder nicht, trifft nach ausführlicher Aufklärung

durch den Arzt letztendlich der Patient selbst. Im Rahmen der 8. Dreiländertagung der Deutschen und Österreichischen Gesellschaften für Epileptologie sowie der Schweizerischen Liga gegen Epilepsie 2013 in Interlaken hatte die Redaktion von NeuroNews.de Gelegenheit zu einem Exklusiv-Interview mit dem Berliner Epilepsie-Experten Prof. Dr. med. Martin Holtkamp, über die Risiken eines Absetzens von Antiepileptika und die Prognose der betroffenen Patienten.

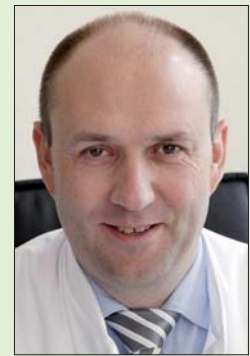


Foto: Privat

Interview mit Prof. Dr. med. Martin Holtkamp, Direktor des Epilepsie-Zentrums Berlin-Brandenburg und Chefarzt der Abteilung für Epileptologie und des Instituts für Diagnostik der Epilepsien am evangelischen Krankenhaus Königin Elisabeth Herzberge, Klinik für Neurologie, Charité – Universitätsmedizin Berlin.



Interlaken mit Blick auf das imposante Dreigestirn „Eiger, Mönch und Jungfrau“.

? Die Firma DESITIN Arzneimittel GmbH, Hamburg, veranstaltete im Rahmen der diesjährigen Dreiländertagung ein Satelliten-Symposium mit dem Thema „Kritische Faktoren in der Epilepsie-Therapie“. Sie sprachen hierbei über die bislang eher selten diskutierte Frage, welche Folgen ein Absetzen von Antiepileptika haben kann und welche Prognose die betroffenen Patienten in die-

sem Zusammenhang haben? Wann kann bei Epilepsie-Patienten generell an ein Absetzen der medikamentösen Therapie gedacht werden?

! Wir haben eine recht gute Evidenz hinsichtlich der Frage, wann eine antiepileptische Therapie begonnen werden soll, wir haben aber leider nur sehr wenig Daten, die uns bei der Frage leiten, bei wem, wann und wie Antiepileptika wieder abgesetzt

werden können. Die Dauer der Anfallsfreiheit scheint ein wichtiger Biomarker und somit Faktor für das Rezidivrisiko nach Absetzen der Antiepileptika zu sein. Generell sollte eine antiepileptische Behandlung erst einmal für mindestens 2 Jahre durchgeführt werden. In der Regel erfolgt die Behandlung jedoch auch bei Anfallsfreiheit deutlich länger, solange die Ursache der erhöhten Epileptogenität weiterhin besteht.

? Gibt es Epilepsie-Formen, die besonders günstig für einen Absetzversuch sind, und bei welchen Epilepsien ist nach Absetzen der Therapie eher mit einem hohen Rezidivrisiko zu rechnen?

! Patienten mit einer strukturellen Läsion als Ursache einer fokalen Epilepsie und Patienten mit einer idiopathisch generalisierten Epilepsie (IGE) haben ein deutlich erhöhtes Rezidivrisiko nach Absetzen der Antiepileptika. Patienten mit generalisiert tonisch-klonischen Anfällen ohne fokale Einleitung und ohne auffällige EEG- und MRT-Veränderungen haben dagegen eine eher günstige Prognose nach Beendigung der pharmakologischen Therapie.

” **Die Dauer der Anfallsfreiheit scheint ein wichtiger Biomarker und somit Faktor für das Rezidivrisiko nach Absetzen der Antiepileptika zu sein.** “

? Spielt das Alter der Patienten bei einem Absetzen von Antiepileptika eine Rolle?

! Jüngere Daten, u. a. aus einer großen Studie an der Berliner Charité, haben interessanterweise gezeigt, dass bei idiopathisch generalisierten Epilepsien die Wahrscheinlichkeit einer mehrjährigen Anfallsfreiheit signifikant ansteigt, je älter die Patienten werden. Rezidivraten beim Absetzen der Antiepileptika lagen unter 60%.

? Unter welchen Umständen sollte kein Absetzversuch unternommen werden?

! Wenn in den letzten zwei Jahren unprovokede epileptische Anfälle aufgetreten sind, sollte die anti-epileptische Medikation bis auf Weiteres fortgesetzt werden.

? Wenn Sie sich dazu entschieden haben, bei einem Epilepsie-Patienten einen Absetzversuch der antiepileptischen Therapie vorzunehmen, wie ist hier die Vorgehensweise und worauf sollte besonders geachtet werden?

! Wenn ich mich zum Absetzen entschieden habe, dann kläre ich den Patienten über meine Empfehlung auf, entscheiden muss letztlich der Patient selbst. Grundsätzlich schleiche ich Antiepileptika langsam aus. Zum einen bergen manche Substanzen das Risiko von Entzugsanfällen, zum anderen kann beobachtet werden, ob unter dem protrahierten Absetzen leichtere Anfallstypen wie Auren wieder auftreten. Dies wäre dann ein Grund, den Absetzversuch zu stoppen. EEG-Untersuchungen führen wir vor und während des Absetzens nicht routinemäßig durch, da Epilepsietypische Potenziale kein reliabler Biomarker für ein erhöhtes Rezidivrisiko sind.

? Gibt es beim Absetzen der Therapie Unterschiede zwischen den einzelnen Antikonvulsiva, die beachtet werden müssen?

! Beim Absetzen müssen wir die Pharmakokinetik und die Pharmakodynamik der einzelnen Substanzen berücksichtigen. In einer Kombinationstherapie führt das Absetzen von hepatischen Enzyminduktoren, wie Carbamazepin, zu einem Ansteigen der Serumkonzentration von einigen anderen Antiepileptika. Analog führt das Absetzen von Inhibitoren, wie Valproat, zu einem deutlichen Abfall der Serumkonzentration von z. B. Lamotrigin. Eine langjährige Behandlung mit Antiepileptika, die vorwiegend am neuronal inhibitorischen GABA-Rezeptor wirken, wie Phenobarbital oder Primidon, führt zu einer Downregulation dieser Rezeptoren. Ein rasches Absetzen dieser Substanzen erhöht mangels ausreichender Inhibition die neuronale Erregbarkeit, die klinische Folge sind Entzugsanfälle. Daher müssen die genannten GABAergen Substanzen sehr langsam, oft über mehrere Monate, auch mal über ein Jahr, ausgeschlichen werden (A.d.R. siehe Abb. 1).

→ Prognosen von Epilepsien

- langfristig: Mehrheit ohne Antiepileptika anfallsfrei

→ Risikobewertung des Absetzens

- bei wem? - unauffälliger Neuro-Status
- wann? - nach langer Anfallsfreiheit, mindestens 2 Jahre
- wie? - langsam über Monate

CAVE: Interaktionen und GABAerge Substanzen

Abb. 1: Prognosen und Risikobewertung beim Absetzen von Antiepileptika

? Wie sind Ihre eigenen klinischen Erfahrungen beim Absetzen von Antiepiletika? Wie häufig unternehmen Sie Absetzversuche?

! Das Absetzen von Antiepileptika ist eine höchst individuelle Entscheidung. Neben biologischen Faktoren der Epilepsie sind hier auch soziale Faktoren wie Berufstätigkeit, die Notwendigkeit des Führens eines Kraftfahrzeugs, die familiäre Situation und die persönlichen Erwartungen und Sorgen der Patienten in die Abwägung einzubeziehen.

Die gutgemeinte Empfehlung, dass ein Antiepileptikum wieder abgesetzt werden kann, wird dann mitunter mit der Realität konfrontiert, dass der Patient nach einigen Wochen oder Monaten mit einem Rezidivanfall wieder vorstellig wird. Im ungünstigsten Fall hat sich der Patient dabei Verletzungen zugezogen. Ich erinnere mich an einen Patienten mit ausgeschlagenem Schneidezahn im Zuge eines solchen Rezidivanfalls.

Dennoch sollte man sich nicht von den Erfahrungen bei solchen Einzelfällen, sondern von den verfügbaren

klinischen Daten leiten lassen. Ich bespreche mit Patienten, die für einen Absetzversuch in Frage kommen, das Für und Wider und kläre über die Risiken auf. Hatte ein Patient nach Absetzen im Verlauf einen Rezidivanfall, sehe ich in der Regel von einem erneuten Absetzversuch ab.

? Wie schätzen Sie die derzeitige Situation in der Praxis ein? Sollten Ihrer Ansicht nach mehr Versuche unternommen werden, bei Epilepsie-Patienten die Antiepiletika wieder abzusetzen?

! Am wichtigsten ist es, dass unter Anfallsfreiheit die Auswahl und Dosis der eingesetzten Antiepileptika zu keinen, den Alltag beeinträchtigenden Nebenwirkungen führen. Viele Patienten wollen auch bei Anfallsfreiheit über mehrere Jahrzehnte kein Absetzen. Dieser Wunsch ist nachvollziehbar und muss respektiert werden. Dennoch ist es auch unsere Pflicht, Patienten darüber aufzuklären, dass Antiepileptika abgesetzt werden können, wenn die Gesamtkonstellation nicht für ein erhöhtes Rezi-

„ Beim Absetzen von Antiepileptika müssen die Pharmakokinetik und die Pharmakodynamik der einzelnen Substanzen berücksichtigt werden. “

divrisiko spricht. Am Ende entscheidet nach ausführlicher Aufklärung durch den Arzt der Patient selbst, da er und nicht der Arzt das Risiko für einen erneuten Anfall persönlich tragen muss.

Herr Professor Holtkamp, vielen Dank für dieses Gespräch!

Das Interview führte Frau Dr. med. Susanne Schweizer im Auftrag des Medizin-Medienverlags, Aschau i. Chiemgau/München.



8. Dreiländertagung 2013
Gemeinsame Jahrestagung der Deutschen und Österreichischen Gesellschaften für Epileptologie und der Schweizerischen Liga gegen Epilepsie
Gast: Arbeitsgemeinschaft für pädiatrische Diagnostik und operative Epilepsie
08.-11. Mai 2013
Congress Centre Kursaal Interlaken, Schweiz

Am Freitag, den 10. Mai 2013 veranstaltete die Firma DESITIN Arzneimittel GmbH, Hamburg, im Rahmen der 8. Dreiländertagung der Deutschen und Österreichischen Gesellschaften für Epileptologie sowie der Schweizerischen Liga gegen Epilepsie in Interlaken ein Satelliten-Symposium mit dem Thema „Kritische Faktoren in der Epilepsie-Therapie“. Den Vorsitz hatte Prof. Dr. med. Christian E. Elger, Direktor der Klinik für Epileptologie, Universität Bonn. Referenten des Symposiums waren neben Prof. Dr. med. Christian E. Elger, Dr. med. Ulrich Specht, Leitender Arzt der Rehabilitationsklinik und der Abteilung für junge Erwachsene mit Epilepsie, Epilepsie-Zentrum Bethel, Krankenhaus Mara, Bielefeld, sowie Prof. Dr. med. Martin Holtkamp, Direktor des Epilepsie-Zentrums Berlin-Brandenburg und Chefarzt der Abteilung für Epileptologie und des Instituts für Diagnostik der Epilepsien am evangelischen Krankenhaus Königin Elisabeth Herzberge, Klinik für Neurologie, Charité – Universitätsmedizin Berlin.

Impressum

NEURONEWS.DE
DAS NEUROLOGIE PORTAL

NeuroNews – Das Neurologie-Portal
www.NeuroNews.de

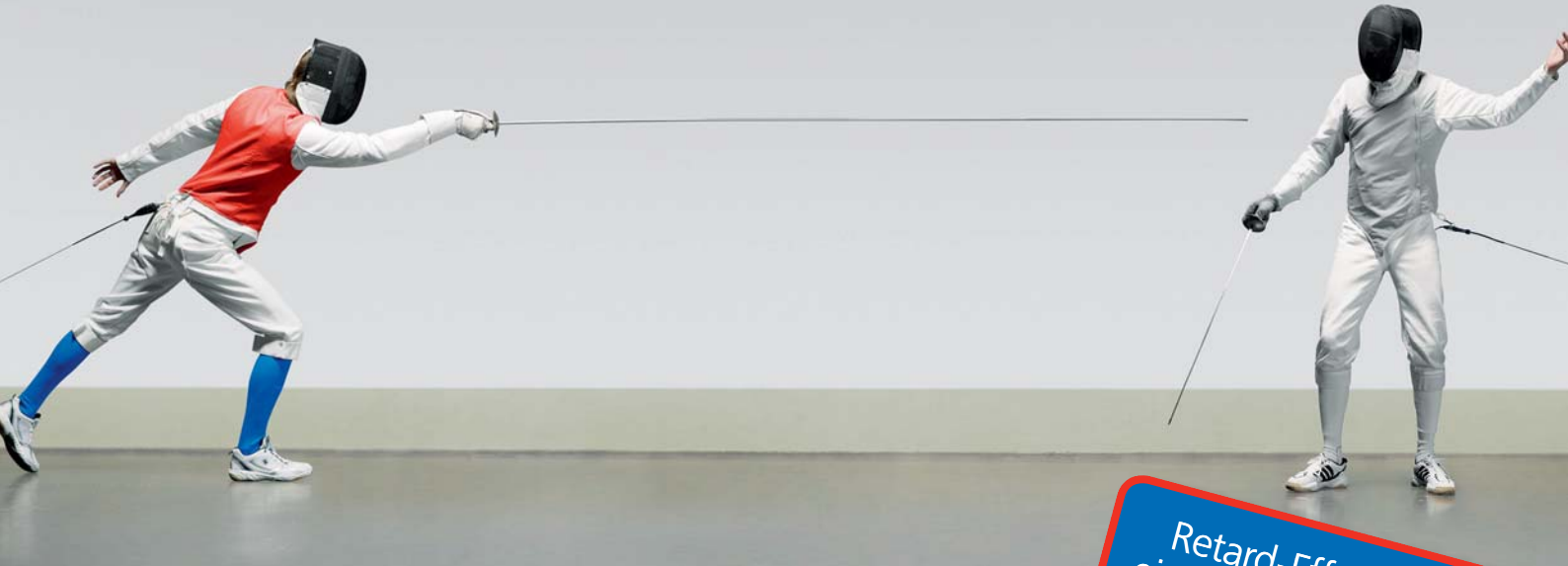
Redaktion für Sonderpublikationen:
Dr. med. Susanne Schweizer

Verlag:
MedienCompany GmbH
Medizin-Medienverlag
Amselweg 2
83229 Aschau i. Chiemgau
Tel. 08052-95 11 966
Fax: 08052-95 11 968
www.medizin-medienverlag.de
E-Mail: info@medizin-medienverlag.de
Geschäftsführung: Beate Döring

Publikation im Internet verfügbar:
www.NeuroNews.de/upload/2013-Interview-Prof.-Holtkamp.pdf

ISSN-Nr. 1619-7577 (Print)
ISSN-Nr. 1619-7585 (Online)
© 2013 • MedienCompany GmbH
Medizin-Medienverlag
Aschau i. Chiemgau / München

Apydan® extent – Das einzige retardierte Oxcarbazepin*



Retard-Effekt² für
eine starke Wirkung³

Apydan® extent – Bei fokalen Anfällen**

- Signifikant weniger ZNS-Nebenwirkungen¹
- Größere therapeutische Breite¹
- Größerer Dosierungsspielraum¹

Apydan® 
extent 

* Apydan® extent ist das einzige retardierte Oxcarbazepin in Deutschland. ** Ab 6 Jahren

1. im Vergleich zu schnell freisetzender Oxcarbazepin-Formulierung, Steinhoff et al., Nervenarzt 2012, 83:1292-1299; 2. Steinhoff, Expert Rev Clin Pharmacol 2009, 2/2: 155-162;
3. Steinhoff und Wendling, Epilepsy Research, 2009, 87:256-259

Apydan® extent 150 mg/300 mg/600 mg Tabletten mit veränderter Wirkstofffreisetzung. Wirkstoff: Oxcarbazepin. **Verschreibungspflichtig. Zus.:** Arznei. wirksamer Bestandteil: 1 Tabl. Apydan® extent 150 mg/300 mg/600 mg enthält 150 mg/300 mg/600 mg Oxcarbazepin. **Sonst. Bestandt.:** Ammoniummethacrylat-Copolymer (Typ B), Riboflavin, Mikrokristalline Cellulose, Carboxymethylstärke-Natrium (Typ A) (Ph. Eur.), Magnesiumstearat (Ph. Eur.) [pflanzl.] **Anw.-gebiete:** Fokale Anfälle mit od. ohne sek. generalisierte tonisch-klonische Anfälle in Mono- od. Kombinationstherapie bei Erw. u. Kdm. ab 6 J. **Gegenanz.:** Überempfindlich gg. Oxcarbazepin od. e. d. sonst. Bestandt. **Nebenwirk.:** Sehr häufig (≥1/10): Schläfrigkeit, Kopfschmerz, Schwindelgefühl, Doppeltsehen, Übelk., Erbrechen, Müdigk. Häufig (≥1/100 bis <1/10): Verwirrheitszust., depress. Verstimmungen, Unruhe, gefühlsmäßige Labilität, Hyponatriämie, Apathie, Ataxie, Tremor, Nystagmus, Konz.-schwäche, Gedächtnisstör., Verschwommensehen, Sehstör., Schwindel, Verstopf., Diarrhoe, Bauchschmerzen, Akne, Alopezie, Exanthem, Schwächegefühl. Gelegentl. (≥1/1.000 bis <1/100): Urtikaria, Leukopenie, Anstieg d. Leberenzymwerte u/od. der alkal. Phosphatase. Sehr selten (<1/10.000): Thrombozytopenie, Überempf.-Reakt. (charakt. durch Sympt. wie Exanthem, Fieber, Lymphknotenschwell., Leberfunktionswerte außerh. der Norm, Eosinophilie, Gelenkschmerzen), Hyponatriämie mit klin. Sympt. wie epilept. Anfällen, Verwirrtheit, Bewusstseinsstör., Enzephalopathie, Sehstör. (z. B. Verschwommensehen), Erbrechen u. Übelk.; Arrhythmien, atrioventrikulärer Block, Angioödem, Stevens-Johnson-Syndrom, Epidermolysis acuta toxica (Lyell-Syndrom), Erythema multiforme, system. Lupus erythematoses, Pankreatitis u/od. Anstieg Lipase u/od. Amylase; Hepatitis. Häufigk. nicht bekannt: aplast. Anämie, Agranulozytose, Knochenmarkdepression, Neutro-, Panzytopenie, Schilddrüsenunterfunkt., Verschlecht. d. bestehenden Anfallsleidens bei Kdm. (bei Anfallsformen außerhalb d. zugell. Anw. v. Apydan® extent. Daher Anw. nur f. d. zugell. Anw.-gebiete!), Abn. d. Knochendichte unter d. Bild v. Osteoporose bis hin zu patholog. Frakturen b. Langzeith. **Vorsichtsmaßn. f. d. Anw.:** B. Überempf. auf Carbamazepin: Kreuzreaktionsrate 25 – 30 %; Überempf.-Reakt. auch b. Pat. ohne Carbamazepin-Überempf. mögl.; Absetzen b. Anzeichen v. Überempf.-Reakt. od. schweren Hautreakt./B. Pat. thailänd. od. Han-chines. Abstamm. m. d. Genvariante HLA-B*1502 (Prävalenz ca. 10 %) Möglichk. e. erhöht. Risikos für d. Auftr. d. SJS. Diese u. and. asiatische Bevölker.-gruppen (z.B. Philippinen, Malaysia: Prävalenz HLA-B*1502 ca. 15 %) v. Beginn d. Ther. wenn mögl. auf d. Allel hin untersuchen. B. pos. Testergebn. kann d. Ther. m. Apydan® extent unter Nutzen-Risiko-Abschätz. erwogen werden. B. Pat. europ. od. japan. Abstamm. m. d. Genvariante HLA-A*3101 erh. Risiko f. d. Auftr. v. Carbamazepin-induziertem SJS, TEN, DRESS-Syndr. od. AGEP u. makulopapulös. AM-exanthem; daher bei bekannt. Genvariante HLA-A*3101 auch bei chem. verwandt. Wirkst. wie Oxcarbazepin Nutzen-Risiko-Abschätz. erforderl./Serum-Na-Spiegel < 125 mmol/l mögl., aber gewöhnl. asymptomatisch u. keine Dosisanpass. erforderl./b. Pat. mit Nierenerkr. od. Behandl. m. d. Na-Spiegel senkenden AM od. NSAR Serum-Na-Spiegel vor u. währ. d. Behandl. bestimmen. Serum-Na-Spiegel b. klin. Zeichen e. Hyponatriämie bestimmen/b. Pat. mit Herzinsuff. regelm. Gewichtskontrollen/Cave b. Pat. m. Beeinträchtigt. d. Reizleitung/Einzelfälle v. Hepatitis wurden berichtet. Leberfunktionsstest b. v. a. Leberschäden durchführen u. Absetzen erwägen/b. Anzeichen v. KM-Depression Absetzen erwägen/Hormon. Kontrazeptiva ggf. unwirksam, andere nicht-hormon. Verhütungsmethod. empf./b. gleichz. Alkoholgenuß additive sedative Wirkg., Reakt.-vermögen ggf. beeinträchtigt/b. Behandl.-Ende langsam absetzen/Pat. hinsichtl. suizidaler Gedanken u. Verhaltensweisen überwachen u. geeignete Behandl. in Erwäg. ziehen. **Weitere Hinweise siehe Fach- bzw. Gebrauchsinformation.** Packungsgrößen: Apydan® extent 150 mg/300 mg/600 mg Tabl.: Originalpackg. mit 50 (N1), 100 (N2) u. 200 (N3) Tabl., Klinikpackg. DESITIN ARZNEIMITTEL GMBH, Weg beim Jäger 214, 22335 Hamburg, Tel.: 040 59101-525, www.desitin.de. **Stand der Information: Februar 2013**



DESITIN
SUCCESS IN CNS