

Epilepsien: Neue Therapien und Arzneimittel

Thomas Dorn



Pharmazeutische Gesellschaft Zürich

14.1.2016

Deklaration Interessenskonflikte

- Finanzielle oder Eigentümerinteressen:
 - Keine
- Tätigkeiten für die pharmazeutische Industrie und andere Firmen des Gesundheitssystems:
 - Ja (diverse Hersteller von Antiepileptika)
- Drittmittel / Spenden:
 - Keine
- Persönliche Beziehungen:
 - Keine
- Sonstige Mitgliedschaften:
 - FMH, SNG, SAGB, SGMG

Übersicht

- Epilepsie – Definition und Klassifikation
- Grundzüge der Pharmakotherapie
- Bedeutung der Galenik - Generika
- Neuere Antiepileptika
- Neue Therapien bei Epilepsien im Rahmen seltener Erkrankungen
- Nicht medikamentöse Therapien
- Fazit/Ausblick

Tabelle 2: Klassifikation epileptischer Anfälle nach [4]. Epileptische Anfälle, zu denen keine für die Klassifikation ausreichende Informationen vorliegen, sind als nicht klassifiziert zu bezeichnen. So ist beispielsweise die Unterscheidung einer Absenz von einem dyskognitiven Anfall ohne EEG in manchen Fällen nicht möglich.

Generalisierte Anfälle	Fokale Anfälle
Tonisch-klonisch	Ohne Einschränkung des Bewusstseins oder der Aufmerksamkeit
Absence	– Mit beobachtbaren motorischen oder autonomen Komponenten . Dies entspricht in etwa dem Konzept des <i>einfachen fokalen Anfalls</i> .
– Typisch	– Mit nur subjektiven sensiblen/sensorischen oder psychischen Phänomenen . Dies entspricht dem Konzept einer <i>Aura</i> .
– Atypisch	Mit Einschränkung des Bewusstseins oder der Aufmerksamkeit. Dies entspricht in etwa dem Konzept des <i>komplexen fokalen Anfalls</i> . Für dieses Konzept wurde der Ausdruck « dyskognitiv » vorgeschlagen.
– Mit speziellen Merkmalen	Mit Entwicklung zu einem bilateralen, konvulsiven Anfall (mit tonischen, klonischen oder tonischen und klonischen Komponenten). Dieser Ausdruck ersetzt den Begriff <i>sekundär generalisierter Anfall</i> .
• Myoklonische Absence	
• Lidmyoklonien mit Absence	
Myoklonisch	
– Myoklonisch	
– Myoklonisch-atonisch	
– Myoklonisch-tonisch	
Klonisch	
Tonisch	
Atonisch	
Epileptische Spasmen	

Dorn, T. SWISS MEDICAL FORUM 2015;15: 542 – 550

Tabelle 1: Neue Definitionen einer Epilepsie und einer geheilten* Epilepsie nach [2].

Epilepsie ist eine Gehirnerkrankung, definiert durch eine der nebenstehenden Bedingungen	Mindestens zwei unprovokierte epileptische Anfälle im Abstand von >24 Stunden
	Ein unprovokierter oder Reflexanfall und die Wahrscheinlichkeit für weitere Anfälle von mindestens 60% über die nächsten zehn Jahre – so wie es nach zwei unprovokierten Anfällen der Fall ist
	Diagnose eines Epilepsie-Syndroms
Epilepsie geheilt	Altersabhängiges Epilepsiesyndrom
	Anfallsfrei für mindestens zehn Jahre, davon mindestens fünf Jahre ohne Medikation

* Im englischen Text der Publikation wird das Wort «resolved» verwendet.

Dorn, T. SWISS MEDICAL FORUM 2015;15: 542 – 550

Tabelle 3: Klassifikation der Epilepsien nach [4]. Zwischen den Kategorien der drei Zeilen bestehen keine eindeutigen Beziehungen. Erläuterungen siehe Text.

Genetisch	Strukturell-metabolisch	Ätiologisch unklar
Elektroklinisches Syndrom	Unverwechselbare Konstellation	Keine(s) von beidem
Epileptische Enzephalopathie		Keine epileptische Enzephalopathie

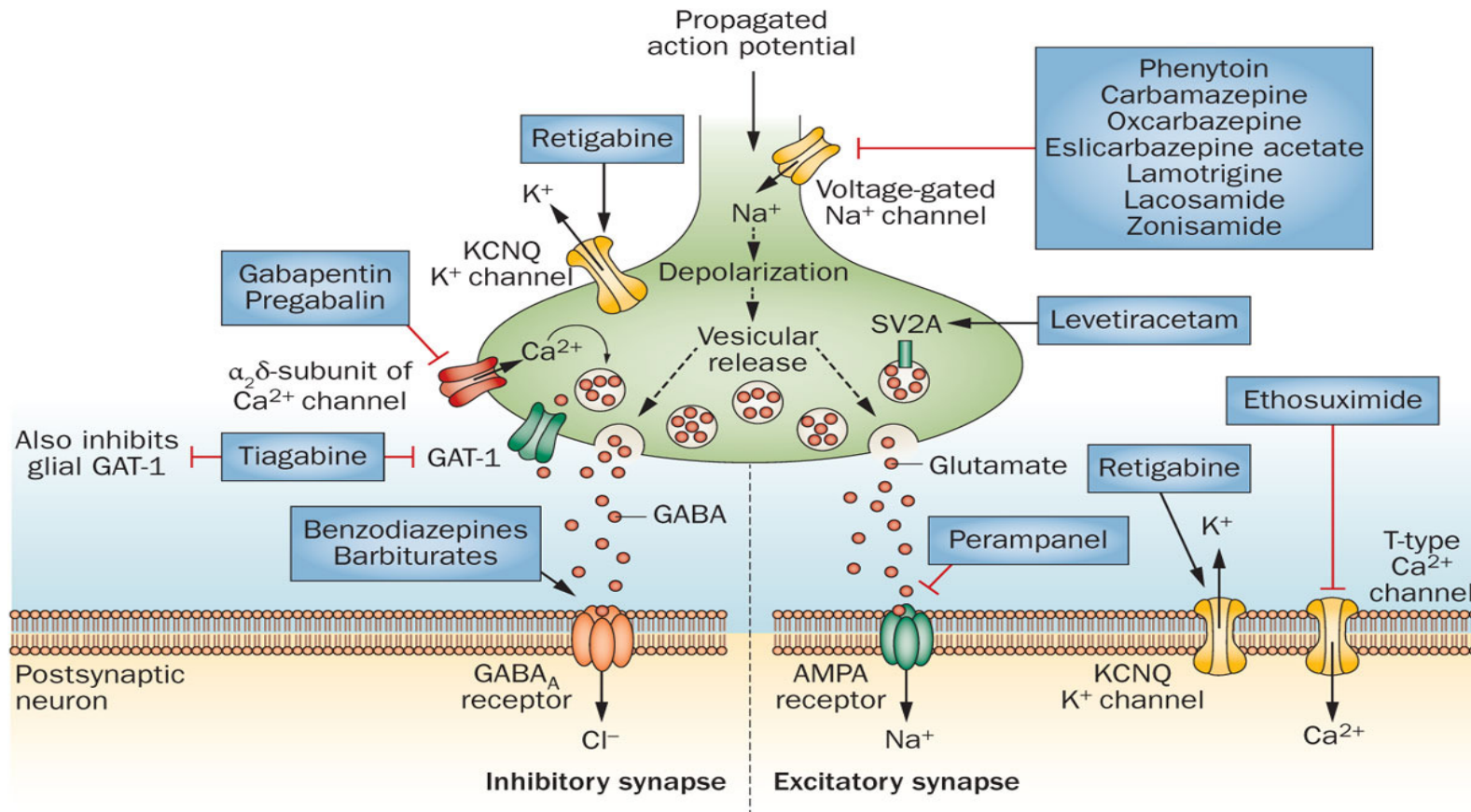
Dorn, T. SWISS MEDICAL FORUM 2015;15: 542 – 550

Grundzüge der Pharmakotherapie

- **Antiepileptika sind die wichtigste Säule der Epilepsitherapie**
- **Nur in seltenen Fällen kann bei einer Epilepsie Anfallsfreiheit alleine durch eine Verhaltensänderung erreicht werden** (Wolf P, Okujava N. Seizure 1999;8:45-52).
- **Eine epilepsiechirurgische Behandlung ist zunächst keine Alternative zur medikamentösen Behandlung. Erst nach zweijähriger postoperativer Anfallsfreiheit kann die Medikation abgesetzt werden**
- **Psychotherapeutische Therapieverfahren (bio-feedback, Anfallsunterbrechung) sind komplementär**
- **Eine Antiepileptika-Therapie schliesst andere Behandlungsverfahren (z.B. Homöopathie) nicht aus**

- **Therapieziel**
 - **Anfallsfreiheit bei**
 - **Keinen bzw. tolerablen Nebenwirkungen**
- **Ca. 70% aller Menschen mit Epilepsie können mit einer geeigneten Pharmakotherapie anfallsfrei werden, ohne dass intolerable Nebenwirkungen auftreten**
- **Indikation i.d.R., wenn mindestens zwei provozierte Anfälle aufgetreten sind bzw. bereits nach einem ersten Anfall die Definition einer Epilepsie erfüllt ist**

Grundzüge der Pharmakotherapie

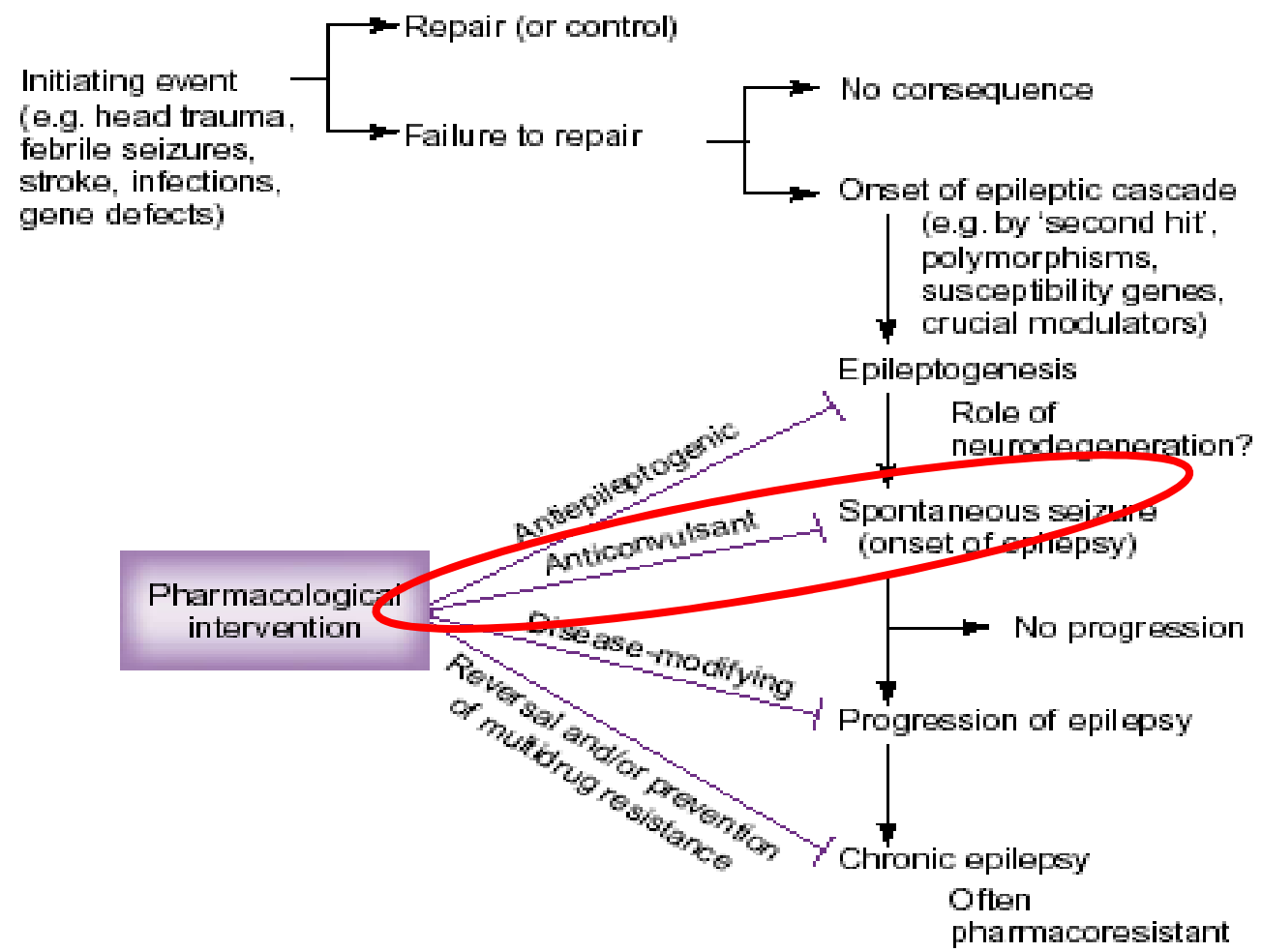


Not illustrated:

- Vigabatrin → ↓ GABA degradation and drugs with multiple mechanisms:
- Valproate → ↑ GABA turnover, ↓ Na⁺ channels, ↓ NMDA receptors
- Topiramate → ↓ Na⁺ channels, ↓ AMPA/kainate receptors, ↑ GABA_A receptors
- Felbamate → ↓ Na⁺ channels, ↑ GABA_A receptors, ↓ NMDA receptors

Löscher, W. & Schmidt, D. (2012) *Nat. Rev. Neurol.* doi:10.1038/nrneuro.2012.222

Grundzüge der Pharmakotherapie



TRENDS in Pharmacological Sciences

Aus :Löschner W.
Trends in
Pharmacological
Sciences 2002; 23:
113 - 118

Pharmakokinetik von Phenytoin

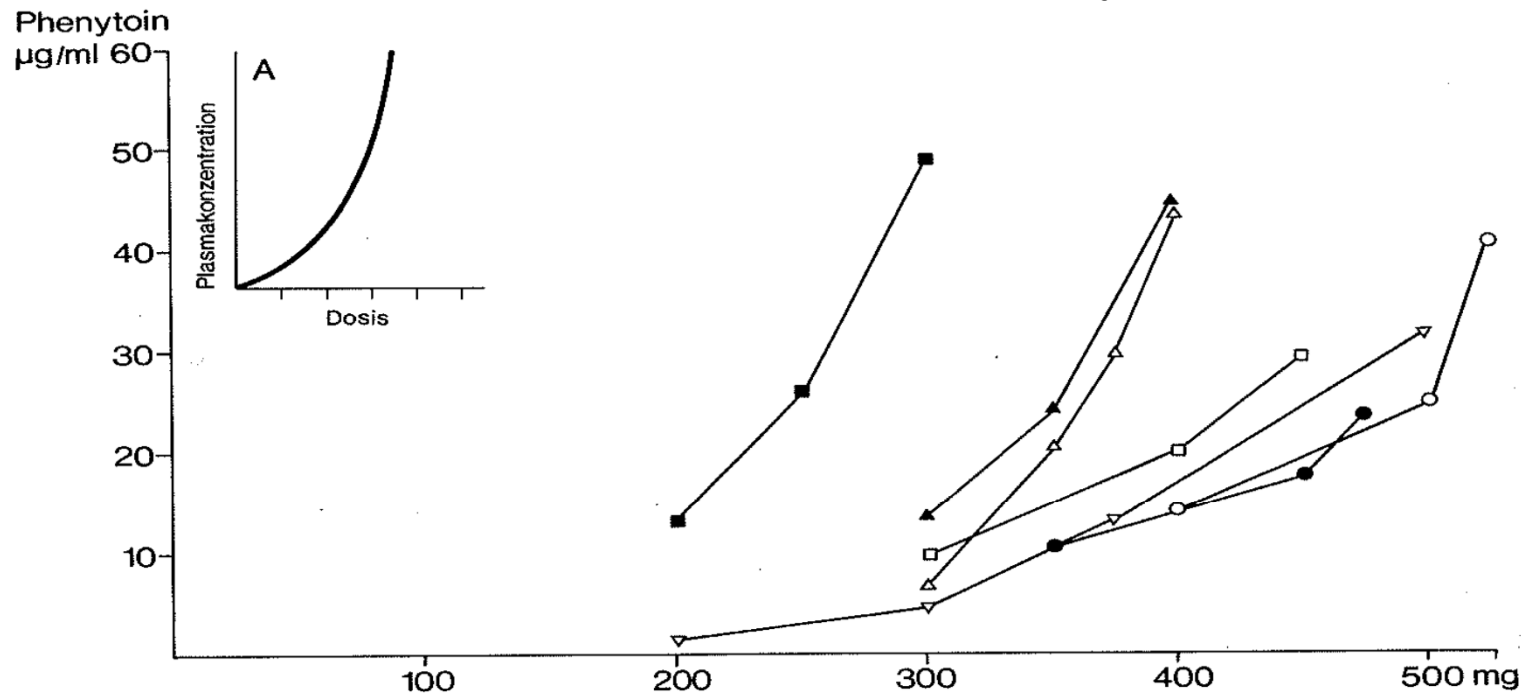


Abb. 3.3 Die nicht-lineare Pharmakokinetik von Phenytoin. Dargestellt sind Steady-state-Plasmakonzentrationen derselben Patienten bei verschiedenen Gesamtdosen. Die Patienten zeigen ab verschiedenen Gesamtdosen einen Übergang von einer annähernd linearen zur nicht-linearen Pharmakokinetik (■ = 250 mg; ▽ = 300 mg; ▲, △ = 350 mg; □ = 400 mg; ● = 450 mg; ○ = 500 mg).

Bei einer nicht-linearen Pharmakokinetik steigt die Plasmakonzentration ab einer bestimmten Dosis steil an (A). Die Menge des metabolisierten Medikamentes nimmt trotz höherer Dosis nicht oder nur wenig zu infolge einer Sättigung der Enzymsysteme.

Schmidt D, Behandlung der Epilepsien, 2. Auflage, Thieme 1984

Pharmakokinetik von Phenytoin

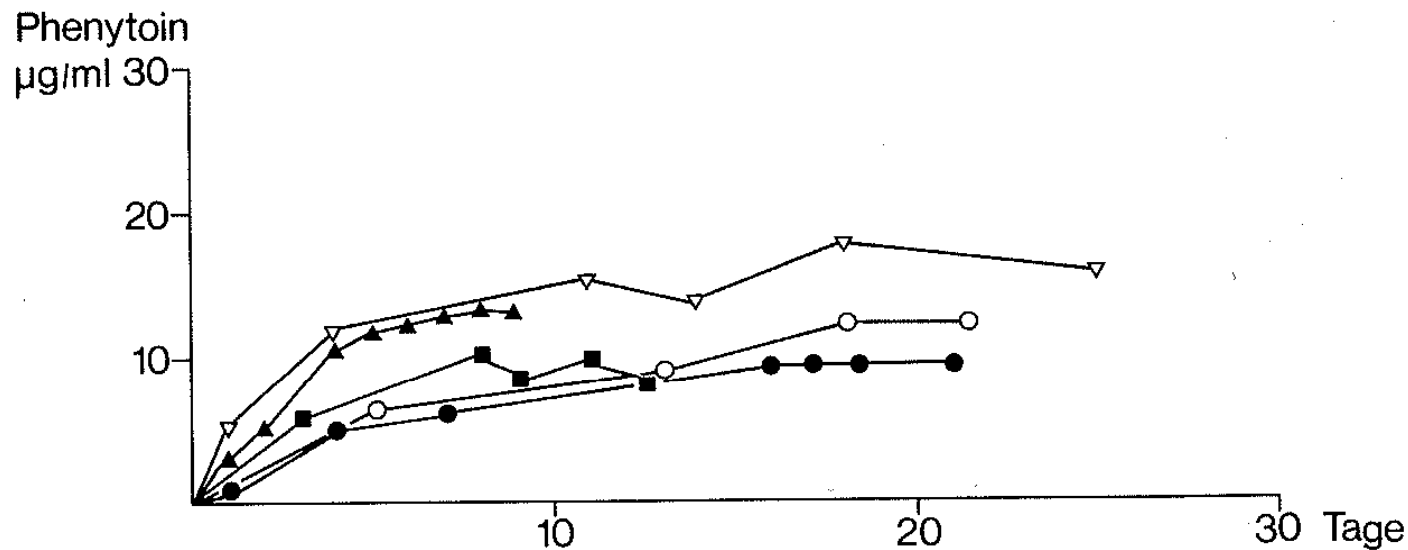
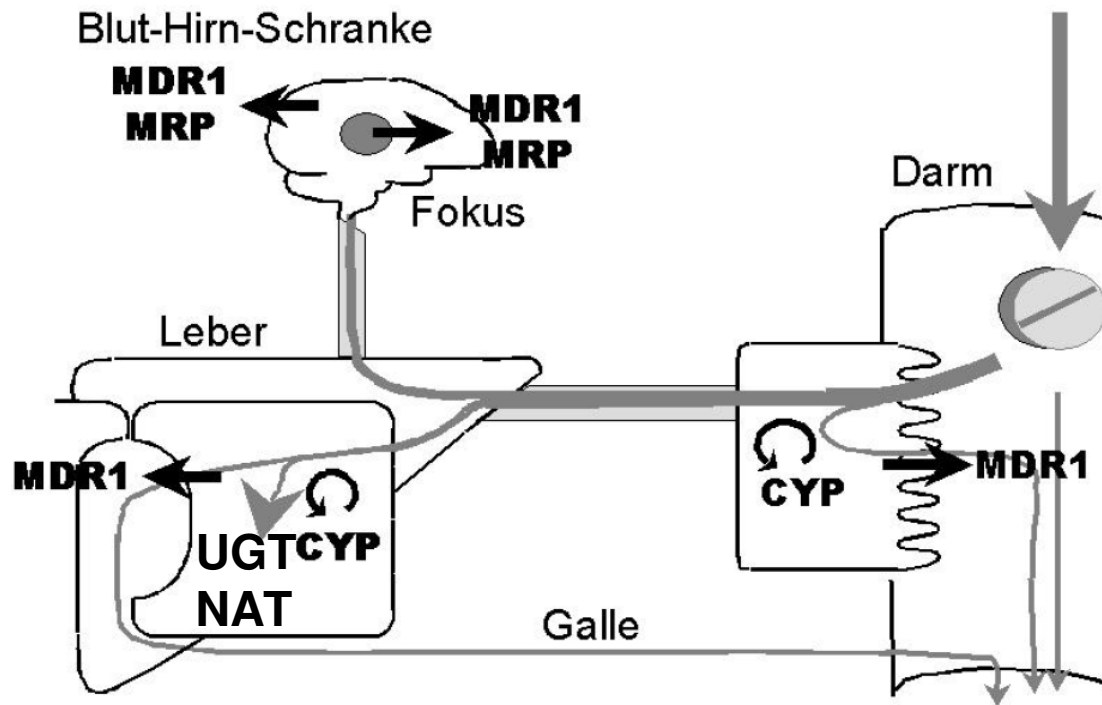


Abb. 3.4 Steady-state-Konzentrationen von Phenytoin werden, je nach Dosis, erst nach 5–15 Tagen erreicht. Dargestellt sind jeweils die Plasmakonzentrationen von fünf Patienten (●; ■; ▽; ○; ▲) bis zum Erreichen des Steady-state.

Schmidt D, Behandlung der Epilepsien, 2. Auflage, Thieme 1984

Schauplätze pharmakokinetischer Interaktionen



nach Pauli-Magnus 2003

MDR1, MRP = Transporterproteine, CYP = Cytochrom-P450-Isoenzyme,
UGT = UDP-Glucuronyltransferase, NAT = N-Acetyltransferase

Akteure pharmakokinetischer Interaktionen

AED	Main Route of Elimination	CYP Degradation	CYP Induction	CYP Inhibition	UGT Degradation	UGT Induction	UGT Inhibition
Carbamazepine	Oxidation	Yes, 3A4, and epoxide hydrolase (metabolite)	Yes, CYP3A4, 2C9, 1A2	No	No	Yes	No
Clobazam	Oxidation	Yes, CYP3A4	No	No	No	No	No
Clonazepam	Oxidation	Yes, CYP3A4	No	No	No	No	No
Eslicarbazepine acetate	Glucuronidation	No	Yes, CYP3A4	No	Yes, but isoenzymes not identified	No	No
Ethosuximide	Oxidation	Yes, CYP3A4	No	No	No	No	No
Felbamate	Oxidations (>50 %), renal excretion (<30 %)	Yes, CYP 3A4, 2E1	CYP3A4*	CYP2C19	No	No	No
Gabapentin	Renal excretion	No	No	No	No	No	No
Lacosamide	Demethylation	No	No	No	No	No	No
Lamotrigine	Conjugation	No	No	No	Yes, UGT1A4	No	No
Levetiracetam	Hydrolysis (25 %), renal excretion (75 %)	No, type-B esterase	No	No	No	?	No
Oxcarbazepine	Conjugation (>50 %), renal excretion (>30 %)	No, arylketone reductase	Yes, CYP3A4,	Yes, CYP2C19*	Yes	Yes, UGT1A4	No
Phenobarbital	Oxidation/conjugation (75 %), renal excretion (25 %)	Yes, CYP2C9, 2C19, 2E1	Yes, CYP3A4, 2C9, 1A2	No	Yes	No	No
Phenytoin	Oxidation	Yes, CYP2C9, 2C19	Yes, CYP3A4, 2C9, 1A2	Yes, CYP2C9	No	Yes	No
Pregabalin	Renal excretion	No	No	No	No	No	No
Rufinamide	Hydrolysis, glucuronidation	No, carboxyl esterases	Yes, CYP3A4	No	Yes	No	No
Stiripentol	Oxidation, hydroxylation, O-methylation, glucuronidation	No, carboxyl esterases	No	Yes, CYP 1A2, 3A4, 2C19, 2D6	No	No	No?
Tiagabine	Oxidation	Yes, CYP3A4	No	No	No	No	No
Topiramate	Oxidation (20-60 %), renal excretion (40-80 %)	Yes, but isoenzymes not identified	Yes, CYP3A4* (>200 mg/day)	Yes, CYP2C19*	No	No	No
Topiramate	Oxidation (>50 %), conjugation (30-40 (30-40 %)	Yes, 2A6, 2C9, 2C19, 2B6 and mitochondrial oxidases	No	Yes, CYP2C9, CYP3A4?, and epoxide hydrolase	Yes, UGT1A3, 2B7	No	Yes
Vigabatrin	Renal excretion	No	No	No	No	No	No
Zonisamide	Oxidation, reduction, acetylation (>50 %), renal excretion (30 %)	Yes, CYP3A4, and N-acetyl transferase	No	No	No	No	No

Johannessen SI,
Johannessen Landmark C.
Curr Neuropharmacol.2010;8:254-267

Pharmakokinetische Interaktionen: Antiepileptika -> andere Medikamente

Affected Drug Classes					
AEDs Susceptible to Interactions	AEDs	Antidepressants and Antipsychotics	Oral Contraceptives	Antimicrobial Drugs	Various (e.g. Warfarin, Antineoplastic Drugs, Immuno-Suppressants)
<i>Enzyme inducers that will decrease serum concentrations of affected drugs</i>					
Carbamazepine, phenobarbital, phenytoin, primidone	Benzodiazepines, ethosuximide, lamotrigine, oxcarbazepine, pregabalin, rufinamide, stiripentol, tiagabine, topiramate, zonisamide, valproic acid,	<i>Typical:</i> Chlorpromazine, haloperidol <i>Atypical:</i> Aripiprazol, clozapine, olanzapine, quetiapine, risperidone, ziprasidone Antidepressants: Clomipramine Imipramine	Estrogen component of combination pills	Doxycycline, indinavir, itraconazole, metronidazol, praziquantel	Warfarin Antineoplastic agents (e.g. cyclophosphamide, irinotecan, methotrexate, tamoxifen) Immuno-suppressants: Ciclosporin, tacrolimus Varia: Cortisol derivatives, dextropropoxyphene, dihydropyridine calcium antagonists, fentanyl, statines, methadone, theophylline, thyroxine
Eslicarbazepine and oxcarbazepine	Lamotrigine, phenobarbital, phenytoin, (mainly induction)		Estrogen component of combination pills		
Felbamate	Carbamazepine Clobazam				
Topiramate	Phenytoin (in some cases)		Estrogen component of combination pills (topiramate doses >200 mg/day)		Carboanhydrase inhibitors, digoxin, hydrochlortiazide, metformin, pioglitazone,
<i>Enzyme inhibitors that will increase serum concentrations of affected drugs</i>					
Valproic acid	Carbamazepine, ethosuximide, lamotrigine, phenobarbital, rufinamide	Amitriptyline, nortriptyline		Carbapenem antibiotics: Imipenem, meropenem, panipenem	Cisplatin, etoposide
Felbamate	Clonazepam phenobarbital, phenytoin, valproic acid		Estrogen component of combination pills		Warfarin
Rufinamide	Carbamazepine, clobazam, phenytoin, phenobarbital, valproic acid		Estrogen component of combination pills		Triazolam
Stiripentol	Carbamazepine, clobazam, phenytoin, phenobarbital, valproic acid				Various potential interactions*

Johannessen SI,
Johannessen Landmark C.
Curr Neuropharmacol.2010;8:254–267

Pharmakokinetische Interaktionen: Andere Medikamente -> Antiepileptika

Therapeutic Drug Classes	Affected AEDs	Mechanism of Interaction and Clinical Consequence
Antidepressants and antipsychotics Haloperidol, risperidone Chlorpromazine Clomipramine Sertraline	Carbamazepine Valproic acid Carbamazepine, phenytoin, phenobarbital, valproic acid Carbamazepine, lamotrigine, phenytoin, valproic acid,	Enzyme inhibition leading to increased serum concentrations of AEDs
Oral contraceptives	Lamotrigine, valproic acid (oxcarbazepine?)	Induction of metabolism (glucuronidation) and reduced serum concentrations of AEDs
Antimicrobial drugs Macrolides (clarithromycin, erythromycin, troleandomycin) Rifampicin Isoniazid	Carbamazepine Lamotrigine Carbamazepine, ethosuximide, phenytoin, valproic acid	Enzyme inhibition by antimicrobial drugs leading to increased serum concentrations of AEDs
Others		
Probenicid	Carbamazepine	Induction of metabolism and reduced serum concentrations of carbamazepine
Antacides Cimetidine	Gabapentin	Decreased absorption of gabapentin Reduction in excretion of gabapentin leading to a prolonged half-life
Salicylates and naproxene	Tiagabine	Displacement of tiagabine from plasma proteins leading to a decrease in the total serum concentration of tiagabine but unchanged free concentration

Johannessen SI,
 Johannessen Landmark C.
 Curr Neuropharmacol.2010;8:254–267

Noch längst sind nicht alle Interaktionen publiziert/ bekannt →

- Paracetamol induziert den Lamotriginmetabolismus (Gastrup S et al. Br J Clin Pharmacol. 2015 doi: 10.1111/bcp.12840. [Epub ahead of print])
- Aufmerksame Beobachtung und Blutspiegelkontrollen vor und nach Einführung von anderen Medikamenten



Lamotrigine-intoxication due to interaction with codeine – three case reports

P. Stepanek, G. Krämer, T. Dorn
Swiss Epilepsy Centre Zurich, Switzerland

Purpose: The metabolism of lamotrigine can be influenced by many drugs. We report on three female patients who experienced intoxications with lamotrigine due to a co-medication with codeine for the treatment of cough. To our knowledge, this interaction has not been reported up to now.

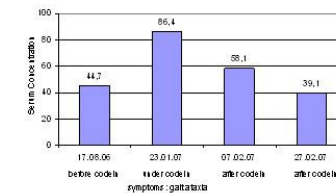
Methods: Case reports of three female patients on antiepileptic monotherapy with lamotrigine in two and polytherapy in the third patient. One patient suffered from symptomatic epilepsy due to sequelae of a completely resected meningioma, the remaining two had cryptogenic epilepsies.

Results: All patients developed signs of central nervous system intoxication as dizziness/vertigo, blurred vision and gait ataxia within 2 days after initiation of codeine. Serum concentrations of lamotrigine reached almost the double level as usual with the same dose. All symptoms resolved after the cessation of codeine within a few days.

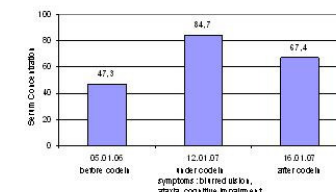
Conclusion: Adding codeine to lamotrigine may cause lamotrigine intoxication. Since both, lamotrigine [1] and codeine [2], are metabolised by glucuronidation with UDP-glucuronosyltransferase 2B7, our observations suggest an inhibition of UGT2B7-catalyzed lamotrigine glucuronidation by codeine. Further studies are warranted to confirm these findings. In patients on lamotrigine cough treatment with codeine should either be avoided or monitored carefully to detect early signs of intoxication.

References: [1] Rowland, A., Elliot, D. J., Williams, J. A., MacKenzie, P. I., Dickinson, R. G. and Miners, J. O. (2006) In vitro characterization of lamotrigine N2-glucuronidation and the lamotrigine-valproic acid interaction. *Drug Metabolism and Disposition*, 34 6: 1055-1062.
[2] A. David Rodrigues (2008) *Drug-Drug Interactions*, Second Edition

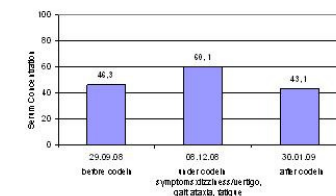
Patients 1-3: serum concentrations of lamotrigine before, under and after the administration of codeine.



Patient 1 41 years _symptomatic epilepsy due to sequelae of a completely resected meningioma



Patient 2 17 years _cryptogenic epilepsy



Patient 3 47 years _cryptogenic epilepsy
comedication: valproic acid, primidone

Grundzüge der Pharmakotherapie

Auswahl des Antiepileptikums

Tabelle 3. In der Schweiz derzeit zur Monotherapie für die verschiedenen Epilepsieformen zugelassene Antiepileptika.

	Idiopathisch	Symptomatisch/kryptogen
Fokal	BBX, CBZ, CLP, GBP ¹ , LTG ¹ , LEV ² , OXC, PB, PHT, PRM, STM ⁴ , TPM ⁶ , VPA	<p>Inzwischen wurden noch PGN, ZNS und LAC neu als add-on-Therapie für fokale und RUF für symptomatisch generalisierte Epilepsien zugelassen</p>
Generalisiert	BBX, CBZ, CLP, ESM, LTG ¹ , MSM, OXC ³ , PB, PRM, TPM ⁶ , VPA	

1) ab 12 Jahren
 2) ab 16 Jahren
 3) nur generalisierte tonisch-klonische Anfälle
 4) nur Rolando-Epilepsie
 5) nur infantile Spasmen (West-Syndrom)
 6) ab 7 Jahren

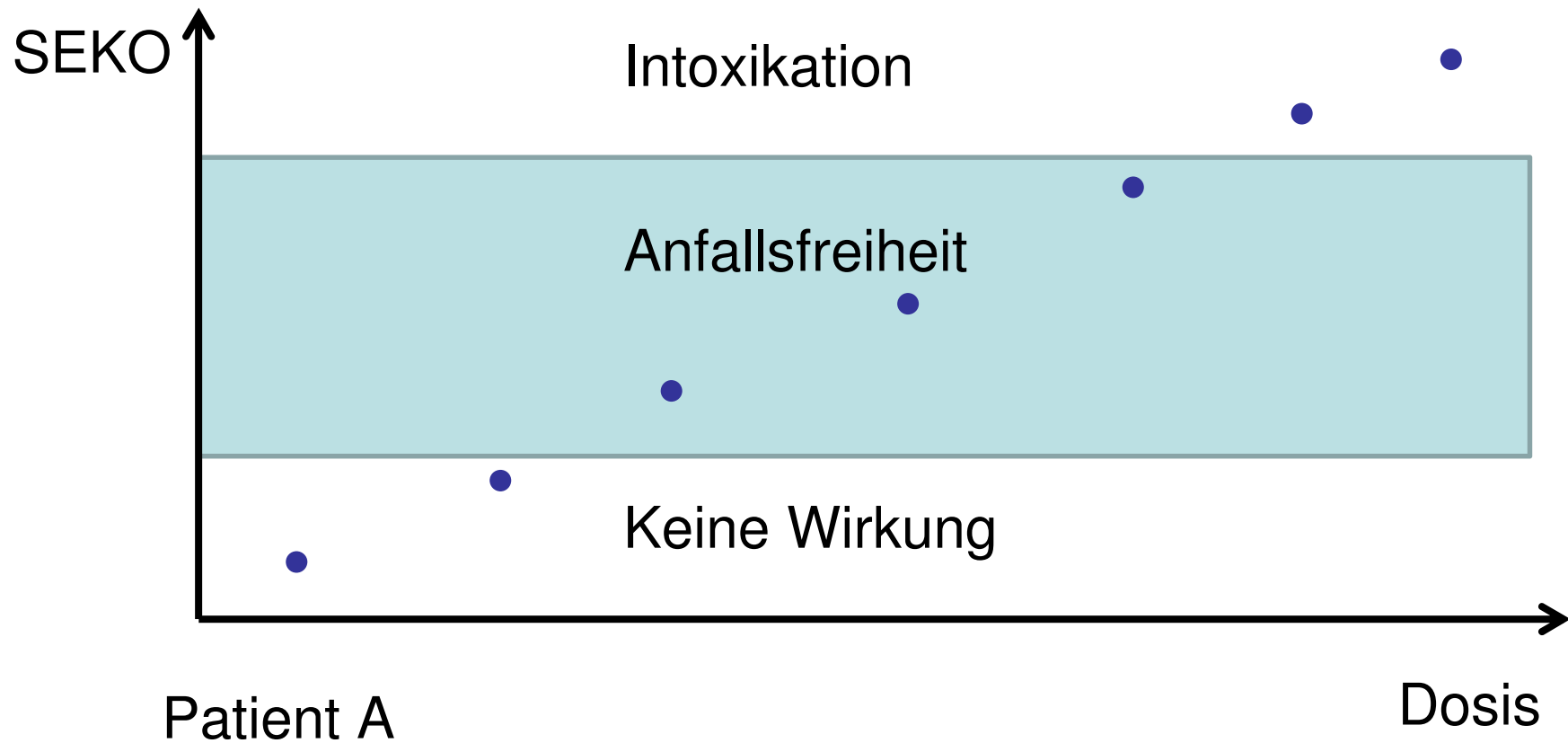
Die Reihenfolge der Medikamente bedeutet **keine** Rangordnung!

Dorn T et al. Schweiz Med Forum 2009;9(14):278-283
 Dorn T et al. Schweiz Med Forum 2009;9(14):278-283

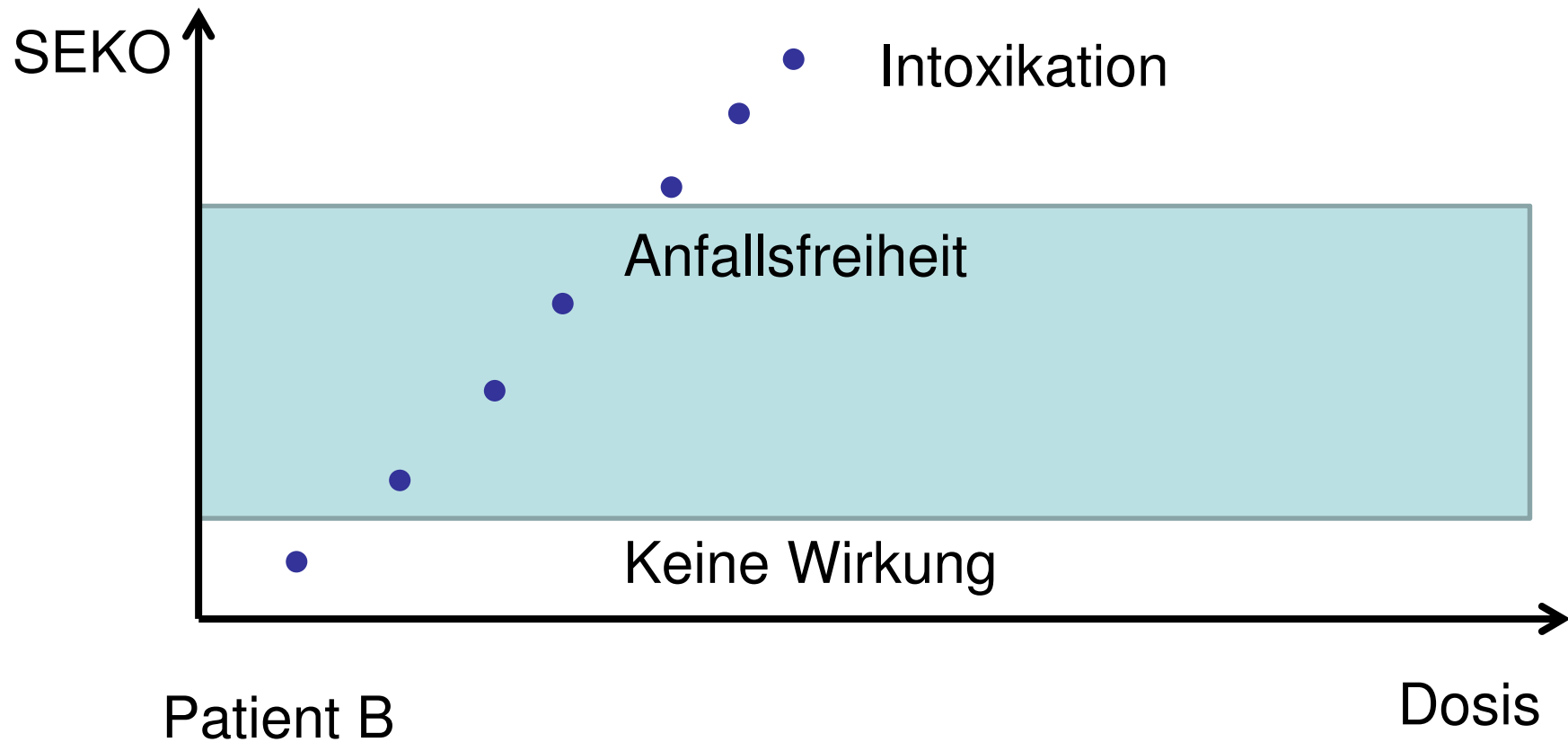
Auswahl des Antiepileptikums

- Epilepsieyndrom
- Nebenwirkungen
- Alter
- Geschlecht
- Familienplanung,
- Komorbiditäten
- Begleitmedikamente
- Behandlungsvorgeschichte
- (Kosten)

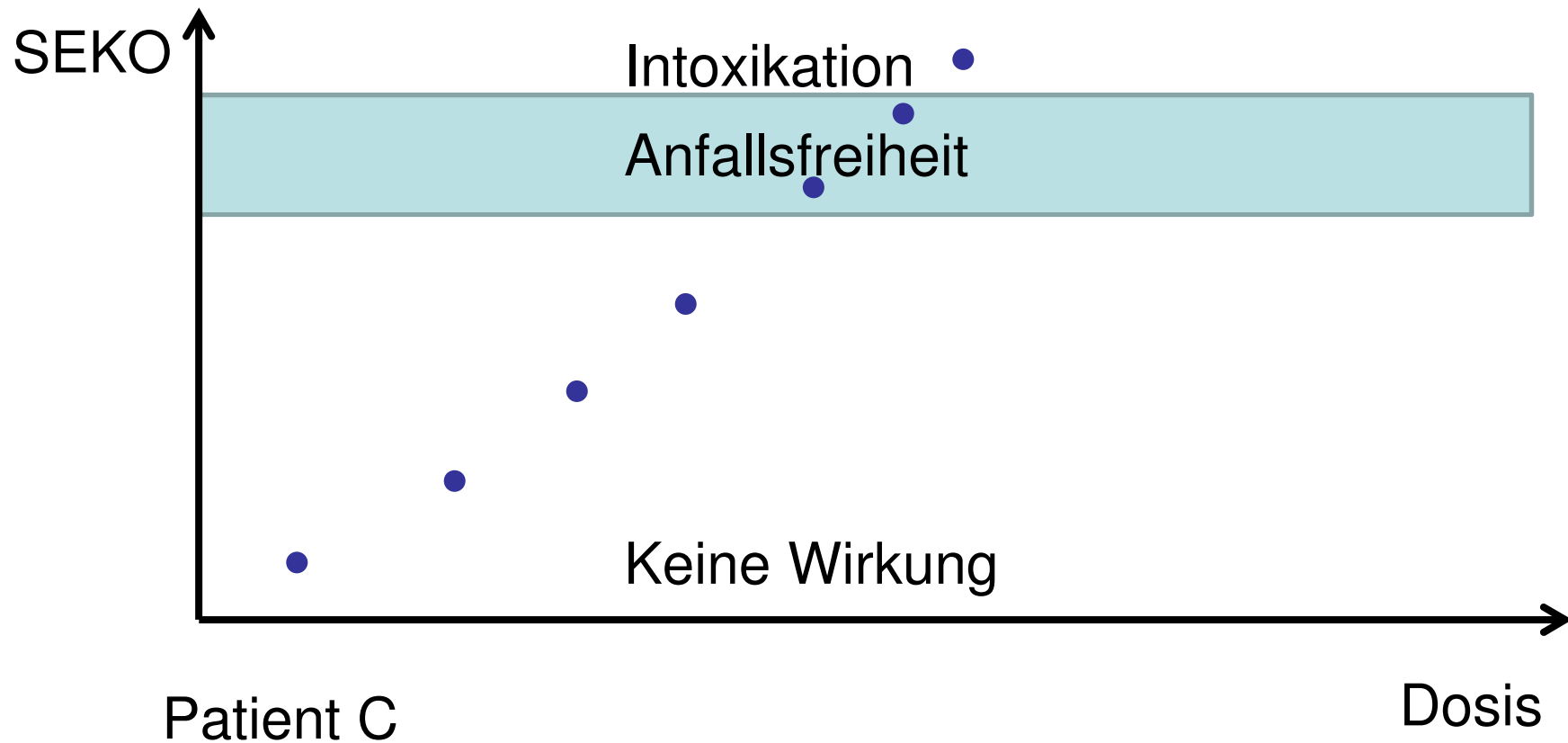
Dosis – Serumkonzentration – (Neben-)Wirkung



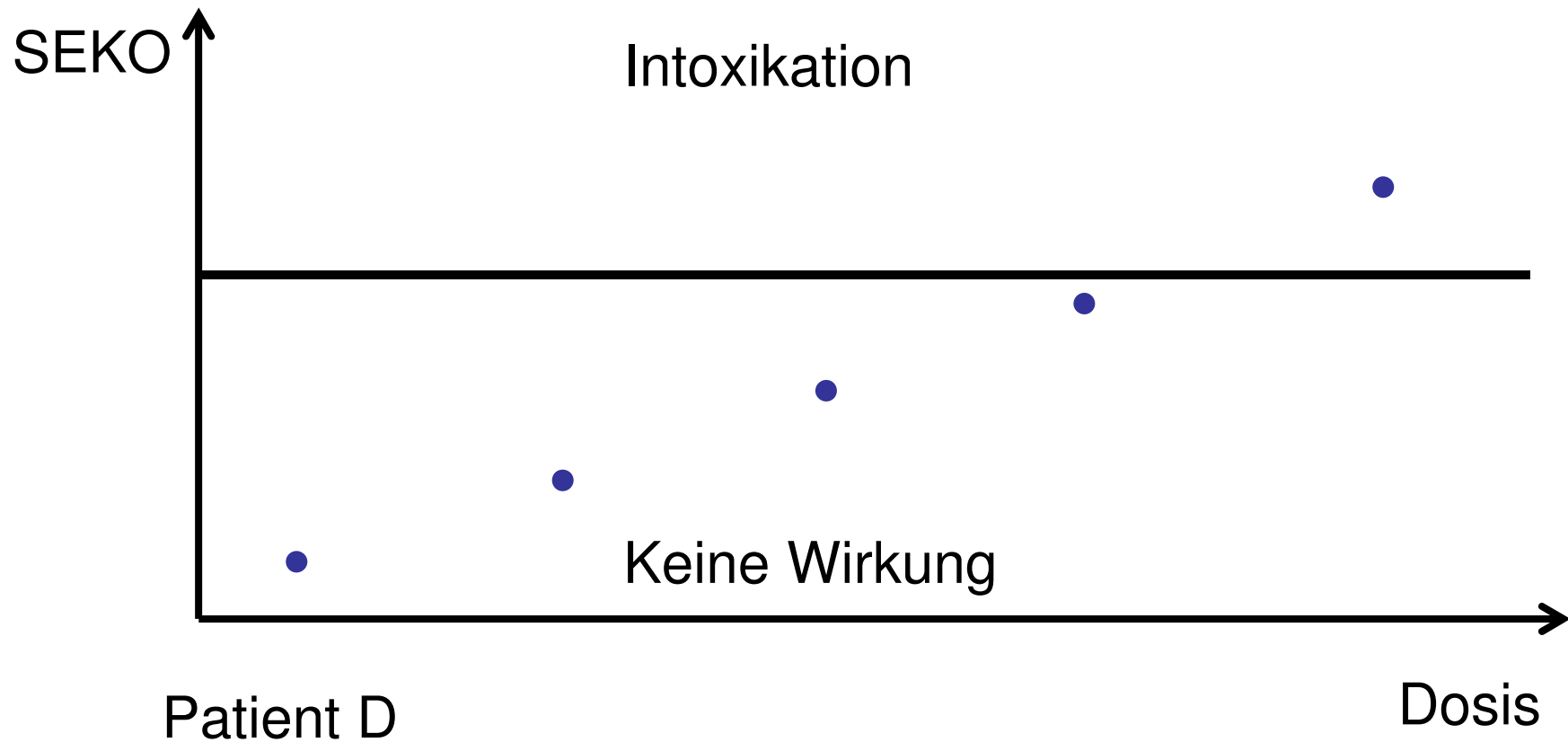
Dosis – Serumkonzentration – (Neben-)Wirkung



Dosis – Serumkonzentration – (Neben-)Wirkung



Dosis – Serumkonzentration – (Neben-)Wirkung



Serumkonzentrationsbestimmungen

- „Antiepileptika haben keinen therapeutischen Bereich“
- «Die Messung...liefert nur Zahlen, die an sich noch nichts besagen, sondern gedeutet werden müssen»
- Dennoch TDM bei richtiger Anwendung und Interpretation der Daten für die Erreichung des Therapieziels Anfallsfreiheit wichtig
- «Unterer, mittlerer und oberer Wirkungsbereich» statt «therapeutischer Bereich»

Wolf P. DMW 1991; 116: 631 -633

Adhärenz

Nonadherence to treatment causing acute hospitalizations in people with epilepsy: An observational, prospective study

*Christian Samsonsen, †‡Arne Reimers, *§Geir Bråthen, §Grethe Helde, and *§Eylert Brodtkorb

Epilepsia, **(*)1–4, 2014
doi: 10.1111/epi.12801



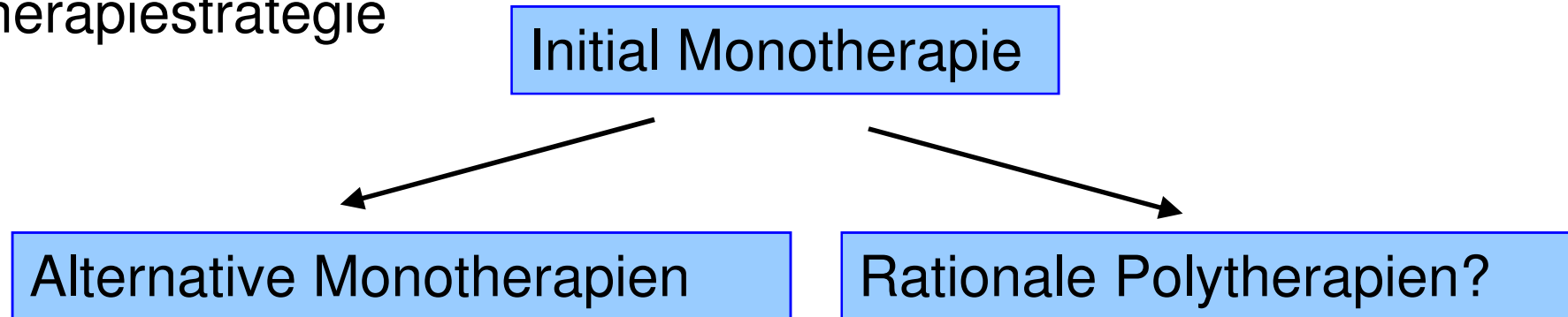
Christian Samsonsen is a neurologist at the Department of Neurology and Clinical Neurophysiology, St.Olav's University Hospital, Trondheim, Norway.

SUMMARY

The aim was to assess the clinical relevance of antiepileptic drug (AED) nonadherence by means of therapeutic drug concentration monitoring (TDM). Two hundred eighty-two consecutive patients with epilepsy acutely admitted to hospital for seizures were included. Nonadherence was defined as having a serum concentration/dose ratio at admission of <75% of the patient's own control value (probable nonadherence: 50–75%; definite: <50%). Nonadherence was identified in 39% of patients (definite 24%; probable 15%). It was significantly more common in patients with generalized seizures compared to those with focal onset seizures, and in patients <30 years compared to older patients. When specifically asked, 44% of nonadherent patients claimed regular intake. Nonadherence is a major cause of seizure breakthrough in patients with epilepsy, particularly in young adults. Many patients seem to be unaware of missed drug intake. Prompt measurements of AED serum concentrations should be available as part of the emergency care for patients acutely hospitalized for seizures to permit this issue to be thoroughly addressed prior to discharge.

KEY WORDS: Adherence, Therapeutic drug monitoring, Seizure.

Therapiestrategie

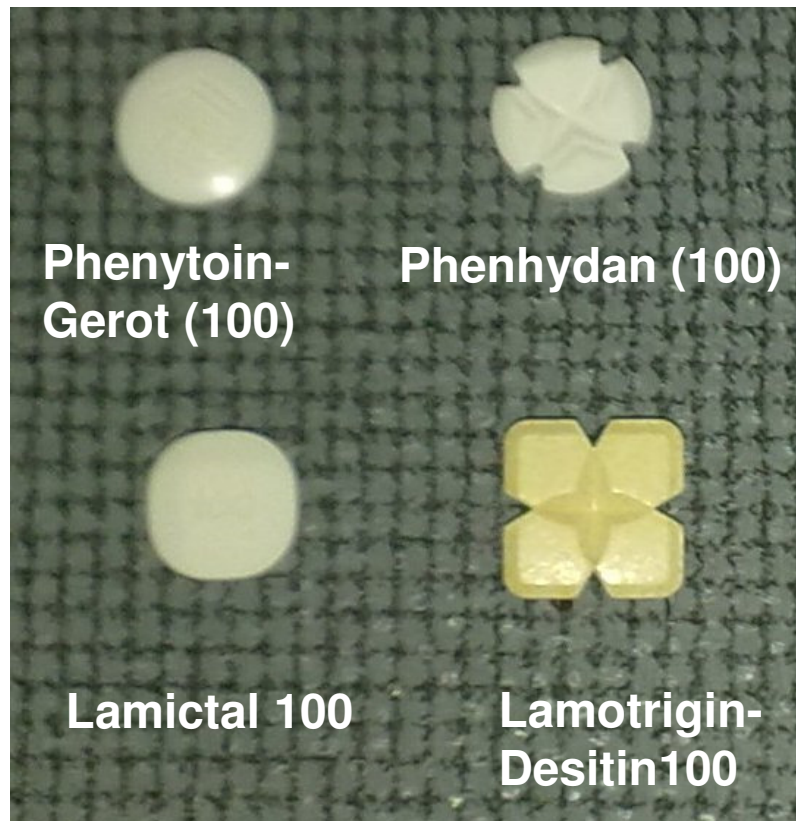


- Die Frage nach der richtigen Therapiestrategie ist nicht i. S. der „evidence based medicine“ geklärt
- Im Falle eines Scheiterns der initialen Monotherapie alle weiteren Therapieschritte systematisch, dabei Therapieziel Anfallsfreiheit nicht vergessen
- Monotherapien besser für Adhärenz (?), Beurteilung von Wirkung und Nebenwirkungen eines Medikamentes
- Polytherapien sollten nur in Ausnahmen mehr als 2 Komponenten enthalten
- Einzig die Kombination aus VPA und LTG hat sehr wahrscheinlich einen suppradditiven Effekt
- Antiepileptika ohne pharmakokinetische Interaktionen sind in Polytherapien einfacher zu handhaben

PUBMED-Recherchen (1/16):

- **(galenic OR galenics)** AND (antiepileptic OR lamotrigine OR lamotrigin OR valproate OR "valproic acid" OR carbamazepine OR oxcarbazepine OR phenytoin OR phenytoine OR topiramate OR topiramate OR zonisamid OR zonisamide OR phenobarbital OR levetiracetam OR lacosamid OR lacosamide OR pregabalin OR pregabaline OR gabapentin OR gabapentine OR tiagabine OR tiagabin OR ethosuximide OR mesuximide OR rufinamide OR perampanel)
→ **13 Einträge**
- **(generic OR genericum OR generica)** AND (antiepileptic OR lamotrigine OR lamotrigin OR valproate OR "valproic acid" OR carbamazepine OR oxcarbazepine OR phenytoin OR phenytoine OR topiramate OR topiramate OR zonisamid OR zonisamide OR phenobarbital OR levetiracetam OR lacosamid OR lacosamide OR pregabalin OR pregabaline OR gabapentin OR gabapentine OR tiagabine OR tiagabin OR ethosuximide OR mesuximide OR rufinamide OR perampanel)
→ **420 Einträge**

Teilbarkeit von Tabletten



Teilbare Tabletten

- Pro:
 - verschiedene Dosierungen mit einer Tablettensorte herstellbar
 - Einfachere Dosierschemata
- Contra:
 - Hygienische Bedenken

Retardformen

$t_{1/2} < 20 \text{ h} \rightarrow$ Retard-Präparation sinnvoll, wenn (Neben)-Wirkung abhängig von Serumkonzentration

- **Carbamazepin – Tegretol/- CR®**
 - $t_{1/2} = 16 - 20 \text{ h}$ (Einzeldosis), $9 - 10 \text{ h}$ (Enzyminduktion)
 - $t_{\max} = 24 \text{ h}$ (*CR Divitabs*), 12 h (Tabletten, Suppositorien), 2 h (orale Suspension)
 - unzerkaut mit etwas Flüssigkeit
- **Carbamazepin – Timonil/ - retard®**
 - $t_{1/2} = 36 \text{ h}$ (Einzeldosis), $16-24 \text{ h}$ (Autoinduktion), $9- 10 \text{ h}$ (Enzyminduktion durch Komedikation)
 - $t_{\max} = 28 \text{ h}$ (*Retardtabletten*), 14 h (Tabletten) 1 h (Sirup)
 - Retard-Wirkung bleibt auch nach dem Suspendieren der Retard-Tabletten erhalten.

Nielsen KA, Dahl M, Tømmerup E, Hansen BR, Erdal J, Wolf P. *Epilepsy Behav.* 2008; 13: 470-473.
www.compendium.ch, 1/11

Retardformen

$t_{1/2} < 20$ h → Retard-Präparation sinnvoll, wenn (Neben-)Wirkung abhängig von Serumkonzentration

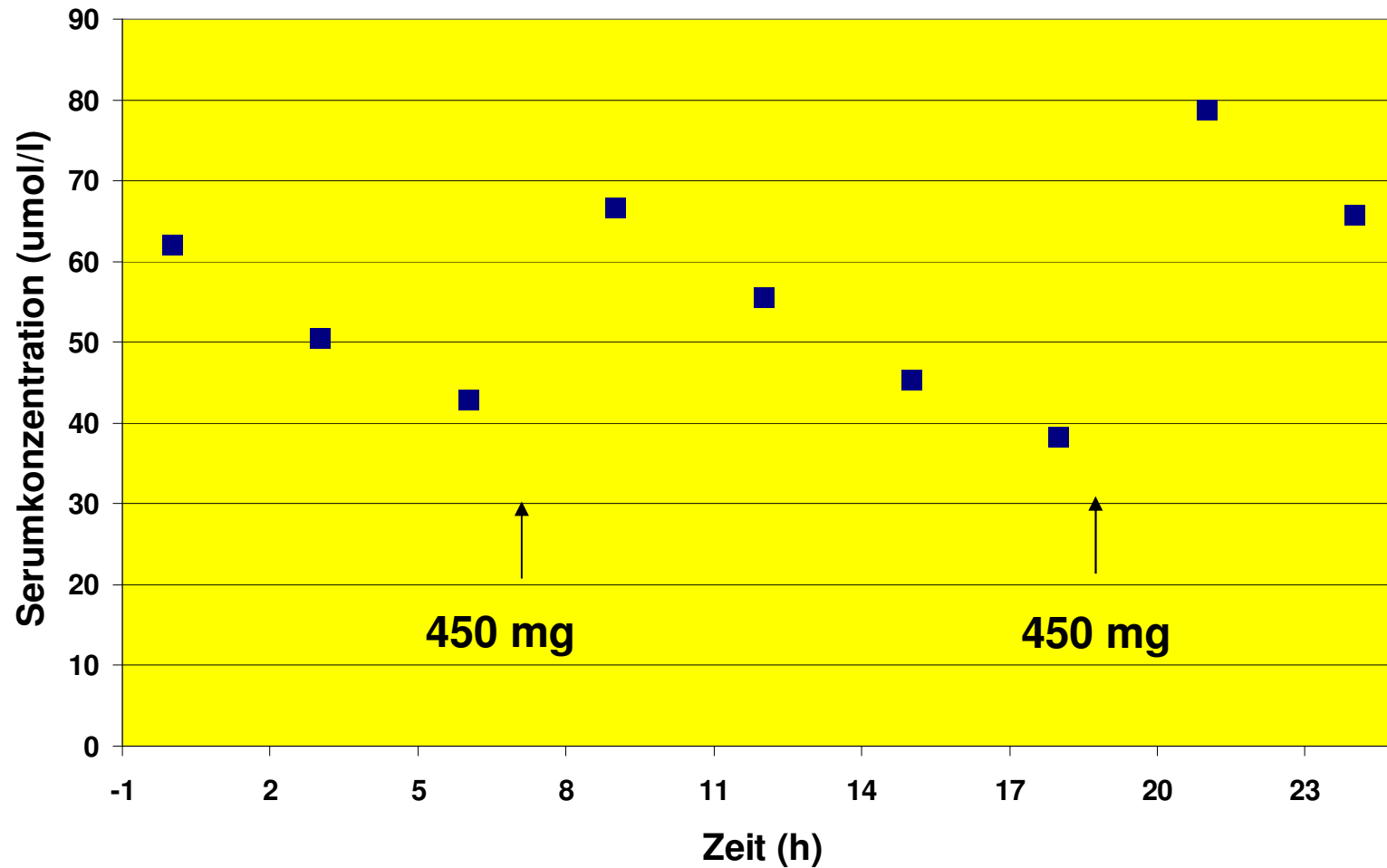
- **Lamotrigin - Lamictal®**
 - $t_{1/2} = 24 - 35$ h (Monotherapie bzw. keine enzyminduzierende Komedikation), 15 h (mit Induktor der Glucuronidierung wie Carbamazepin und Phenytoin), 70 ± 14 h (mit Valproat)
- **Lamotrigin - ??????????**
 - Zumindest bei enzyminduzierender Komedikation ist Retard-Form wünschenswert

Nielsen KA, Dahl M, Tømmerup E, Hansen BR, Erdal J, Wolf P. *Epilepsy Behav.* 2008; 13: 470-473.
www.compendium.ch, 1/11

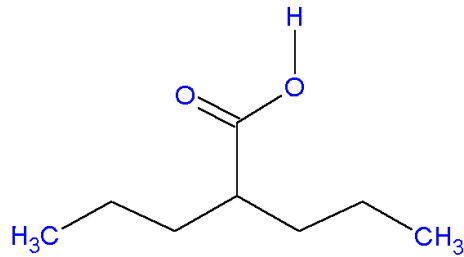
Bedeutung der Galenik - Generika



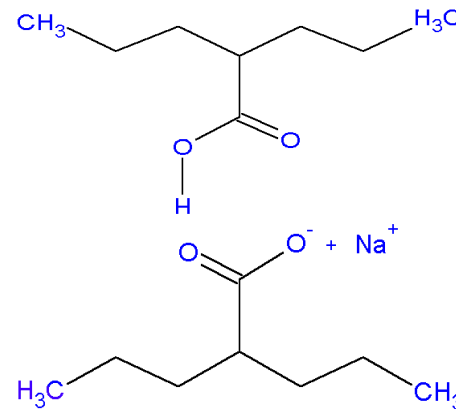
W, 26 J: Schwankungen der Lamotriginserumkonzentraion unter 900mg/d bid plus Microgynon



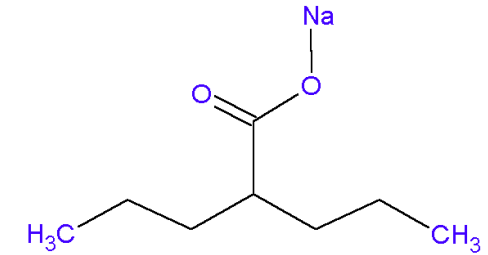
Problemfall Valproinsäure



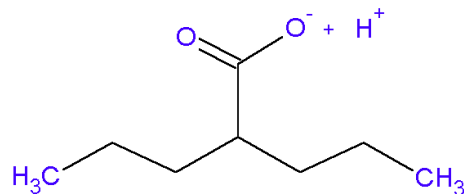
Valproic acid



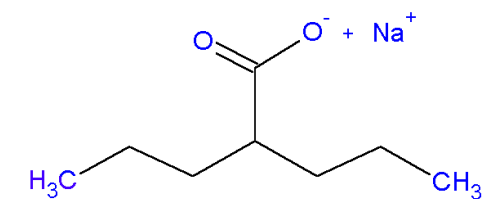
Divalproex sodium



Sodium valproate



Valproate⁻ + H⁺

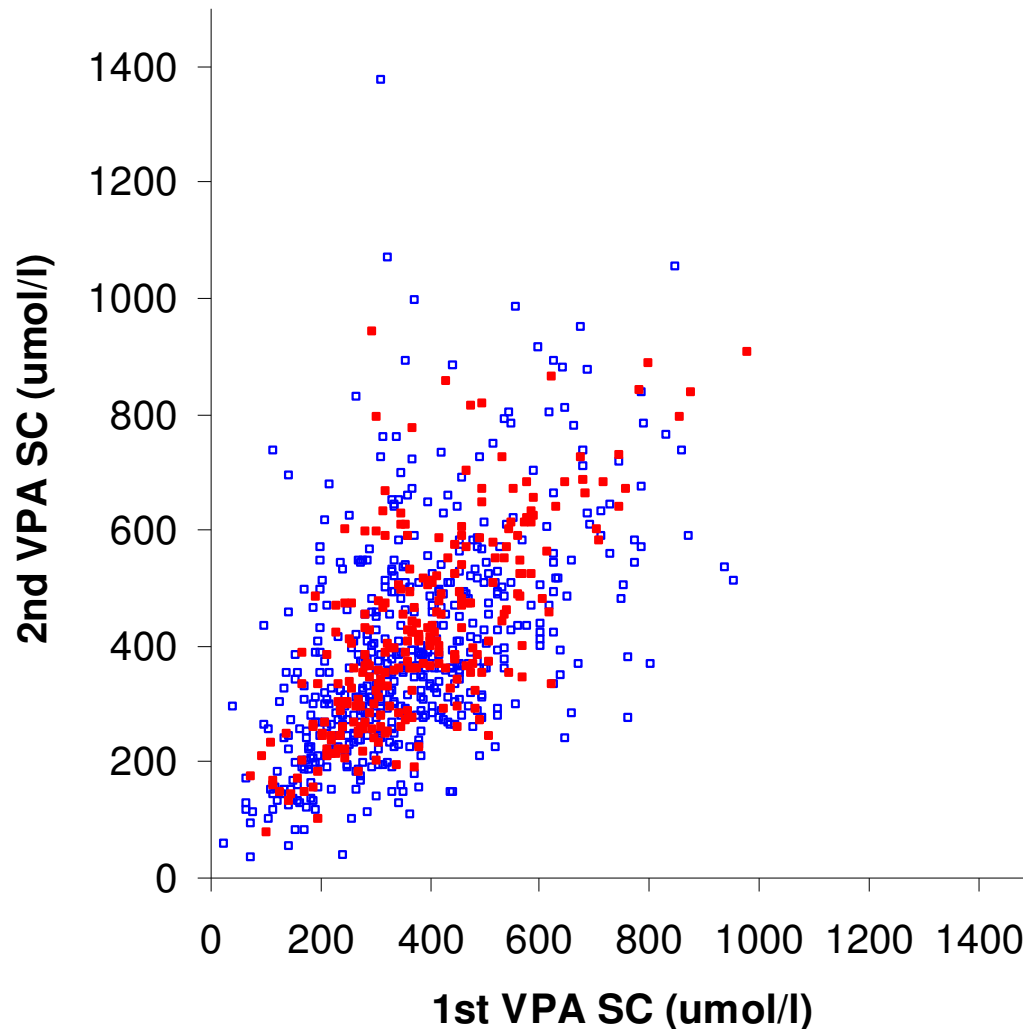


Valproate⁻ + Na⁺

Problemfall Valproinsäure

- Valproinsäure als Reinsubstanz wird im Magen resorbiert, führt dort aber zu Reizerscheinungen
- Deshalb “enteric coated” – Formen (früher Orfiril®, Depakine enteric®)
- Sustained release enteric coated tablets (z.B. Orfiril retard®)
- Wegen variabler Resorptionsverzögerung und damit unberechenbarer Pharmakokinetik dieser Formen Entwicklung der “Chrono”-Präparation (Depakine Chrono ®)
- Wegen “Drug Dumping” der “Chrono”-Form Entwicklung der “Retard Minitabletten” (Orfiril long®)

Problemfall Valproinsäure

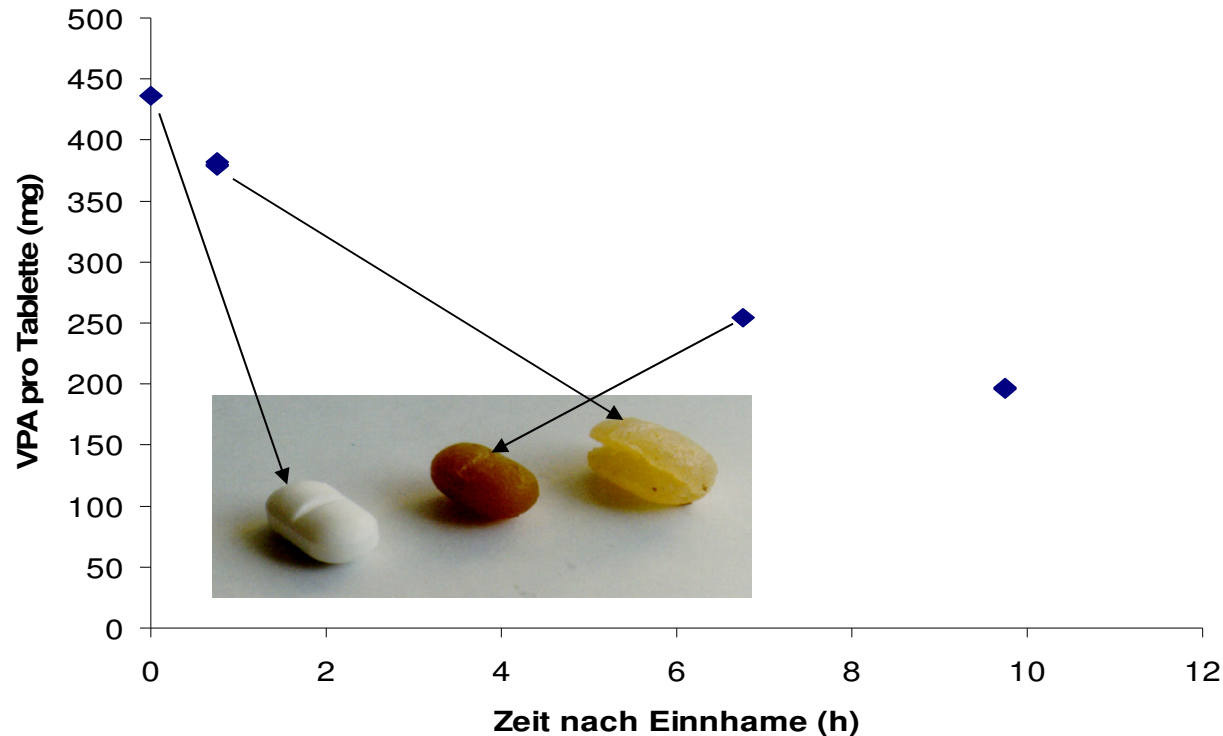


$$r_E = 0.54; n_E = 512$$

$$r_{CR} = 0.70; n_{CR} = 257$$

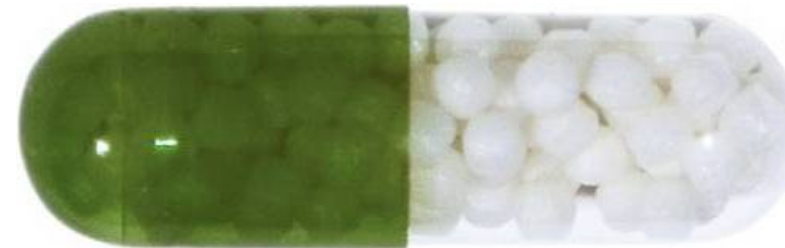
Correlation between two separate determinations of VPA serum concentration (trough values) in 457 patients under constant dosages of VPA enteric coated (E) and VPA „chrono“ (CR). For up to 6 different dosages in single patients paired values were included. $n_{E/CR}$ gives the number of paired values

Problemfall Valproinsäure



Gehalt freier Valproinsäure in einer frischen Tablette Depakine Chrono® sowie in zu verschiedenen Zeiten nach Einnahme erbrochenen Tabletten gemäss Foto. Die Patientin hatte gegen 8, 11 und 17 Uhr 2-2-3 Tabletten Depakine Chrono® eingenommen und gegen 17.45 insgesamt 6 davon (wahrscheinlich entsprechend 2-1-3) erbrochen. Sie erbrach also von den eingenommenen 2616 mg freier Valproinsäure 1786 mg, also rund 2/3 der Tagesdosis. Die Freisetzungsgeschwindigkeit der Substanz aus der Tablette ist offenbar über den Tag weitgehend konstant (Kinetik 0. Ordnung)

Problemfall Valproinsäure



Orfiril long 300®

Problem: VPA ist hygroskopisch, deshalb sind nur die Minipacks prinzipiell für Wochendosetten geeignet, aber dafür zu gross

Galenischer Wunschzettel

- Teilbare Tabletten von noch mehr Antiepileptika
- Lamotrigin retardiert
- Orfiril long 500 und 1000mg dosettenkompatibel
- Intravenös applizierbare Formen vom
Carbamazepin, Oxcarbazepin, Lamotrigin
- Midazolam nasal offiziell, Lorazepam nasal

Bedeutung der Galenik - Generika



European Medicines Agency

London, 20 January 2010

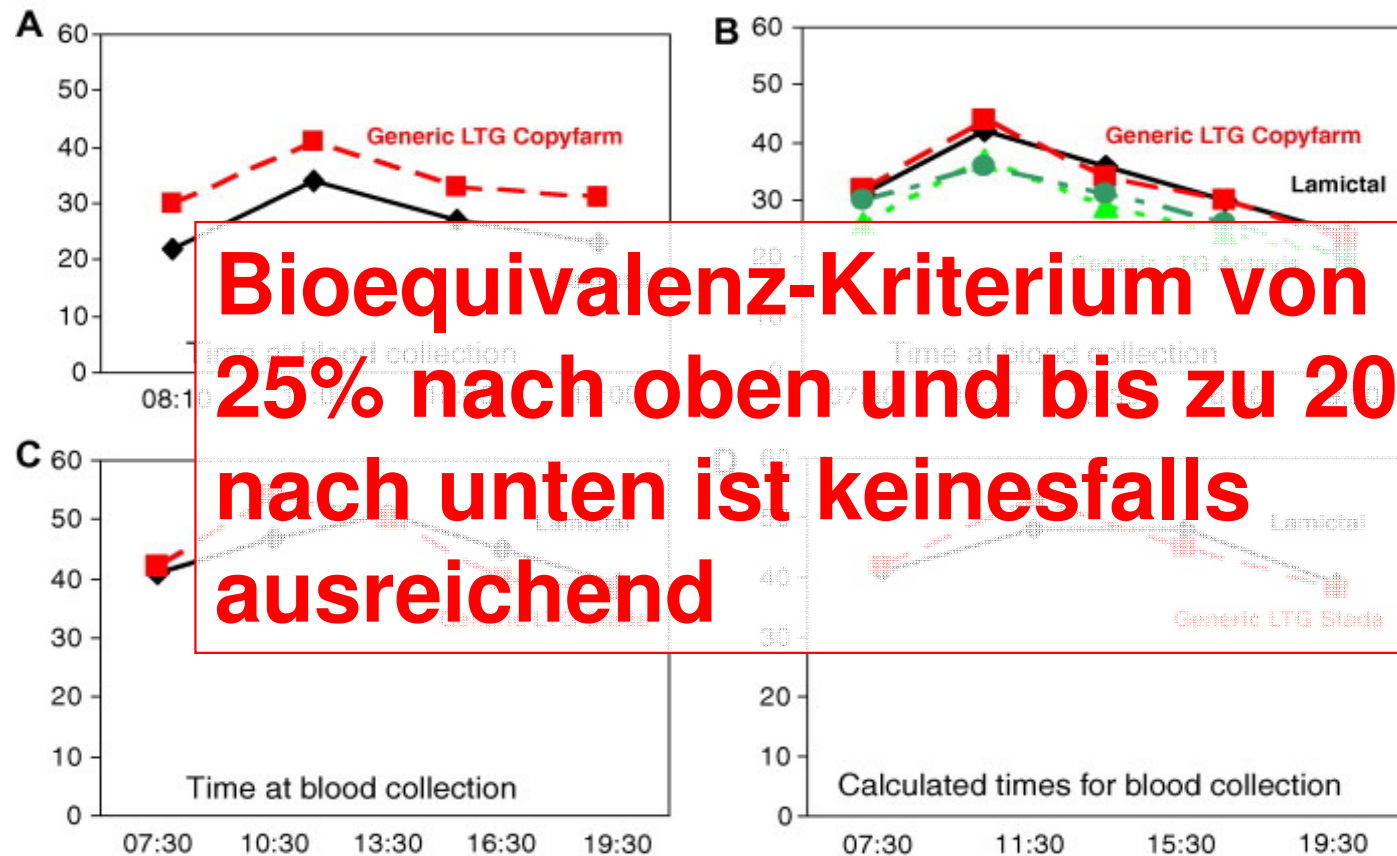
Doc. Ref.: CPMP/EWP/QWP/1401/98 Rev. 1/ Corr **

COMMITTEE FOR MEDICINAL PRODUCTS FOR HUMAN USE
(CHMP)

GUIDELINE ON THE INVESTIGATION OF BIOEQUIVALENCE

“In studies to determine bioequivalence after a single dose, the parameters to be analysed are AUC(0-t), or, when relevant, AUC(0-72h), and C_{max}. For these parameters the 90% confidence interval for the ratio of the test and reference products should be contained within the acceptance interval of **80.00-125.00%**. To be inside the acceptance interval the lower bound should be $\geq 80.00\%$ when rounded to two decimal places and the upper bound should be $\leq 125.00\%$ when rounded to two decimal places”

Bioaquivalenz-Kriterien in der Epileptologie



Bioequivalenz-Kriterium von bis zu 25% nach oben und bis zu 20% nach unten ist keinesfalls ausreichend

Graphic presentations of daily profiles (DPs) of (A) patient 3, who experienced gait ataxia resulting in falls, a skull fracture, and an epidural hematoma; (B) patient 8, who experienced status epilepticus; (C) patient 9, who reported transient gait ataxia with generic LTG Stada starting ca. 1.5 hours after the morning dose; and (D) patient 9, for whom 3-hour-interval data (C) were extrapolated to the case of 4-hour blood sampling intervals.

Nielsen KA, Dahl M, Tømmerup E, Wolf P. *Epilepsy. Behav.* 2008; 3:127-30.

Generic substitution of antiepileptic drugs

Sander JW, Ryvlin P, Stefan H, Booth DR, Bauer J.

Abstract

Substitution of antiepileptic drugs with generic formulations may affect individual people, as well as healthcare systems. Analyses of large medical claims databases suggest that generic substitution of antiepileptic drugs is associated with increased morbidity and greater use of healthcare resources. While a single brand-to-generic switch may be associated with a slight increase in overall medical costs, multiple switches may be associated with higher costs, perhaps because different generic agents are not required to be bioequivalent to each other. Generic substitution also affects the individual: along with the possible increased risk of seizures or adverse events, **inconsistency of supply may make the medication appear unfamiliar, thus discouraging adherence.** Importantly, substitution is often carried out at the dispensing level, without the knowledge or consent of physicians and affected individuals. Therefore, regulatory and professional bodies advocate that substitution should not be carried out without specific counseling of the individual by healthcare professionals on the details and implications of the change.

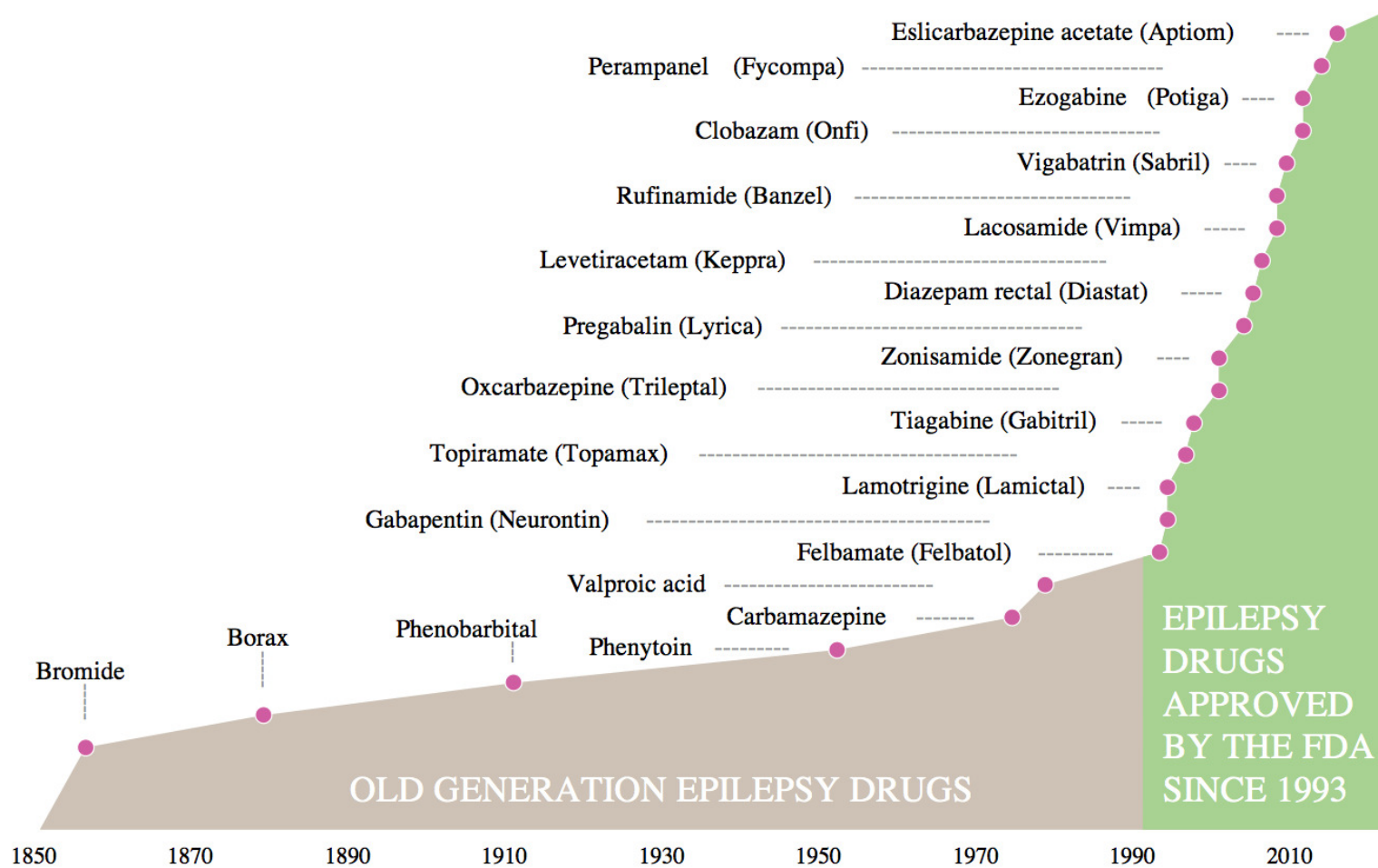
Expert Rev Neurother. 2010 Dec;10(12):1887-98.

Empfehlungen zu Generika:

- Bei einer **Neueinstellung** oder **ohnehin erforderlichen Umstellung** einer antiepileptischen Therapie können sie (*Generika*) meist **problemlos** eingesetzt werden.
- Bei bestehender Einstellung mit **Anfalls- und Nebenwirkungsfreiheit** sollte ein **Wechsel von Originalpräparat zu Generikum, von einem Generikumpräparat zu einem anderen oder von einem Generikum auf ein Originalpräparat unterbleiben**.
- Cave: bei einem Wechsel unter zwei Generika sogar Abnahme von bis zu 36 % bzw. Zunahme von bis zu 56 % der AUC und der Cmax denkbar!
- Neue Selbstbehaltregelung (Änderung Artikel 38a der Krankenpflegeverordnung vom 1.7.2011) problematisch, da Patienten zu einem höheren Selbstbehalt „genötigt“, wenn der Hersteller eines im Einzelfall sich bewährt habenden Präparates einen 20 % über dem Durchschnitt des kostengünstigsten Drittels der Substanz-Anbieter liegenden Preis verlangt

S. Rüegg, M. Seeck, K.Meyer, G. Krämer, Einsatz von Antiepileptika-Generika, Epileptologie 2012; 29: 51 - 54

Neuere Antiepileptika



http://www.childrenshospital.org/centers-and-services/programs/a_-e/epilepsy-program/resources-for-families/medical-treatments

Neuere Antiepileptika



Tabelle 6: Neuere Antiepileptika gemäss Arzneimittelinformation von swissmedic vom 31.1.2015. MT = Monotherapie, ZT = Zusatztherapie.

Handelsname	Substanz	Galenik	Wirkmechanismus	Indikation	MT	ZT
Vimpat®	Lacosamid	Filmtablette Sirup Infusionslösung	Selektive Verstärkung der langsamen Inaktivierung der spannungsabhängigen Natriumkanäle	Partielle Anfälle mit oder ohne sekundäre Generalisierung bei Patienten ab 18 Jahren Bei Patienten >65 Jahre (N = 16) nur limitierte Erfahrungen	nein	ja
Zonegran®	Zonisamid	Kapsel	Wirkung auf spannungsabhängige Natrium- und Kalziumkanäle Wirkung auf die GABA-vermittelte neuronale Inhibition Carboanhydrase-Hemmer	MT: fokale Anfälle mit oder ohne sekundäre Generalisierung bei Erwachsenen ZT: fokale Anfälle mit oder ohne sekundäre Generalisierung bei Patienten ab 6 Jahren	ja	ja
Trobalt®	Retigabin	Filmtabletten	Öffnung neuronaler Kaliumkanäle (KCNQ2 [Kv7.2] und KCNQ3 [Kv7.3]). Andere Wirkungen (?) z.B. Verstärkung GABA-vermittelter Ströme	Arzneimittelresistente fokale Anfälle mit oder ohne Entwicklung eines bilateralen konvulsiven Anfalls bei Patienten zwischen 18 und 65 Jahren mit Epilepsie, bei denen sich andere angemessene Wirkstoffkombinationen als nicht hinreichend wirksam oder unverträglich erwiesen haben*	nein	ja
Fycompa®	Perampanel	Filmtabletten	Selektiver, nicht-kompetitiver Antagonist des ionotropen α -Amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazol-propionsäure (AMPA) Glutamat-Rezeptors auf postsynaptischen Neuronen. Hemmung der AMPA-induzierten Erhöhung von intrazellulärem Calcium	Fokale Anfälle mit oder ohne sekundäre Generalisierung bei Patienten ab 12 Jahren	nein	ja
Inovelon®	Rufinamid	Filmtablette Suspension	Modulation der Aktivität von Natriumkanälen und Verlängerung deren inaktivierten Zustandes	Anfälle bei Lennox-Gastaut-Syndrom bei Patienten ab dem vierten Lebensjahr	nein	ja

* Die Indikationseinschränkung beim Retigabin basiert auf Beobachtungen von Pigmentveränderungen an Haut, Nägeln und Auge sowie Visusverschlechterungen.

Dorn, T. SWISS MEDICAL FORUM 2015;15: 542 – 550

- Seltene Erkrankungen: Häufigkeit < 1:2000
 - Genetische bedingte Erkrankungen (häufig mit zusätzlich Intelligenzminderung)
 - Cerebrale Immunopathien
- Bei einigen dieser Erkrankungen sind Therapien möglich, die in die Pathogenese des gesamten neuropsychiatrischen Symptomenkomplexes eingreifen und auch das Symptom epileptischer Anfall unterdrücken können

Fallvignette

63-jähriger Mann mit facio-brachial-dystonen Anfällen mit Anti-LGI1-Antikörpern im Serum, Pharmakotherapieresistenz und Anfallsfreiheit nach Einleitung bzw. Abschluss einer immunsuppressiven Therapie

Anamnese 10/10

- Nach unauffälliger Vorgeschichte ab 8/10 mehrmals täglich Anfälle folgender Semiotik: initial Angst und Engegefühl in der Brust gefolgt von *speech arrest* und Schwächegefühl im Arm und im Bein rechts mit einer Dauer von wenigen Sekunden
- Oxcarbazepin, Levetiracetam, Pregabalin und Phenytoin konnten Anfälle nicht unterdrücken

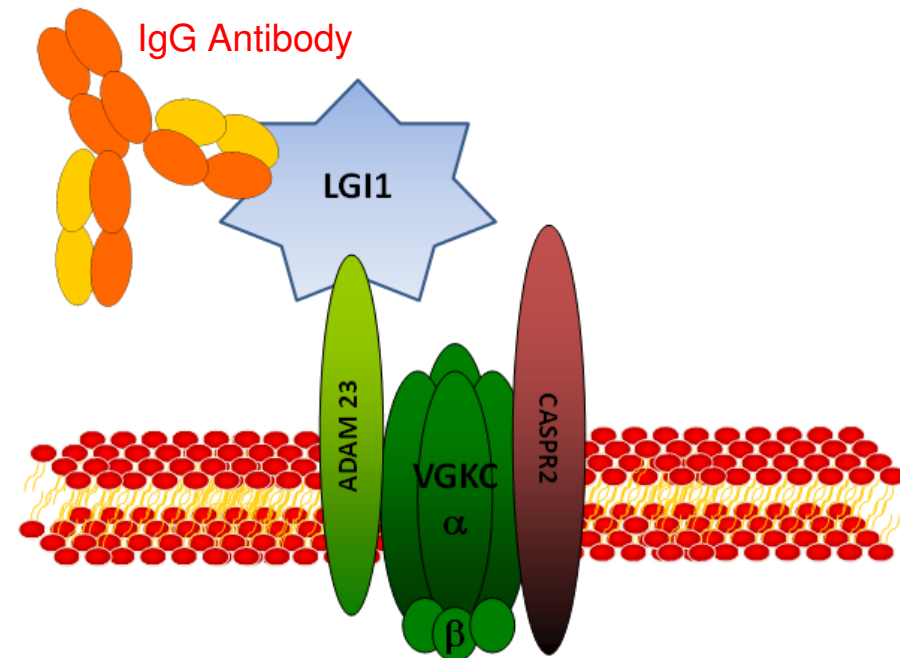
Diagnostik 10/10

- Video-EEG-Monitoring: tonische Anfälle unter Beteiligung aller Extremitäten, rechts mehr als links, mit einer Dauer von maximal 1 Sekunde. Im interiktalen EEG intermittierende Verlangsamung temporal beidseits
- MRI: leichte cerebrale Mikroangiopathie
- Detaillierte infektiologische and immunologische Diagnostik (u.a. diverse anti-neurale Antikörper in Liquor und Serum): Anti-LGI1-Antikörper im Serum (nicht im Liquor)
- Tumorsuche (inkl. FDG-PET): kein Tumornachweis

Therapie und weiterer Verlauf

- Intravenöse Immunglobuline (IVIg), Corticosteroide und Azathioprin stoppten die Anfälle komplett ab 1/11
- Komplikationen: leichte Manie und Lungenembolie durch Corticosteroide
- Neuropsychologische Testuntersuchung 2/11: leichte Störung der exekutiven Funktionen und des anterograden verbalen und non-verbalen Gedächtnisses
- 7/11 Anfallsfreiheit unter Azathioprin und intravenösen IVIg. Antiepileptische Pharmakotherapie, zuletzt mit Lamotrigin, konnte zwischenzeitlich komplikationslos sistiert werden
- 10/12 Anfallsfreiheit ohne antiepileptische und ohne immunsuppressive Therapie
- 1/15 weiterhin Wohlbefinden ohne spezifische Therapie

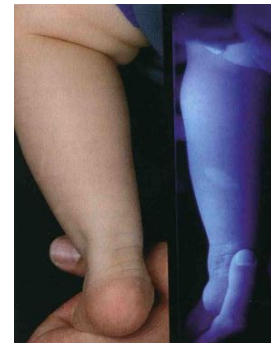
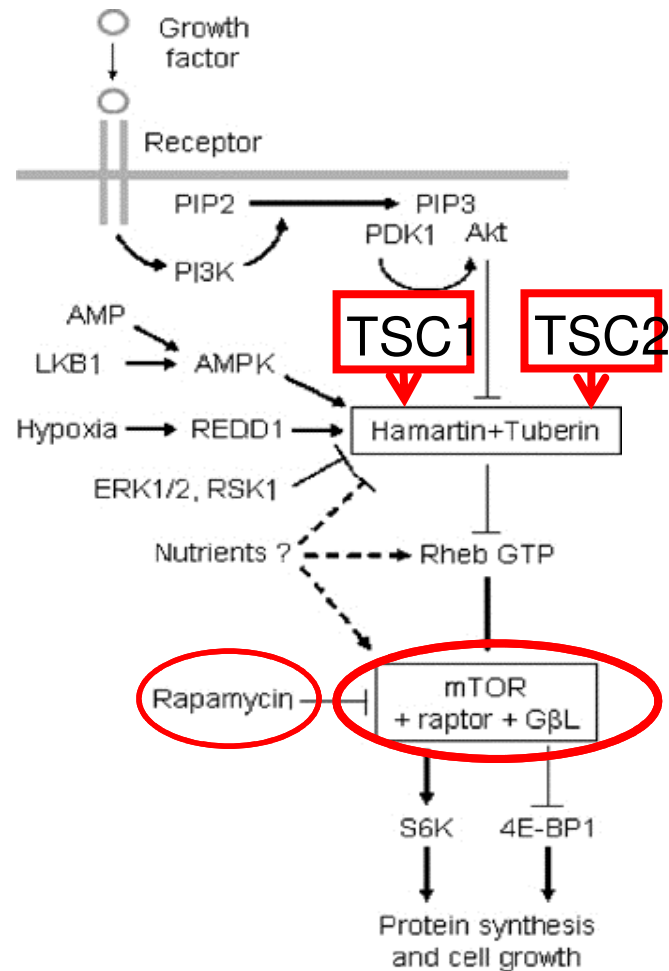
Anti-LGI1-Antikörper vermittelte Encephalitis



Dorn, T. SWISS MEDICAL FORUM 2015;15: 542 – 550

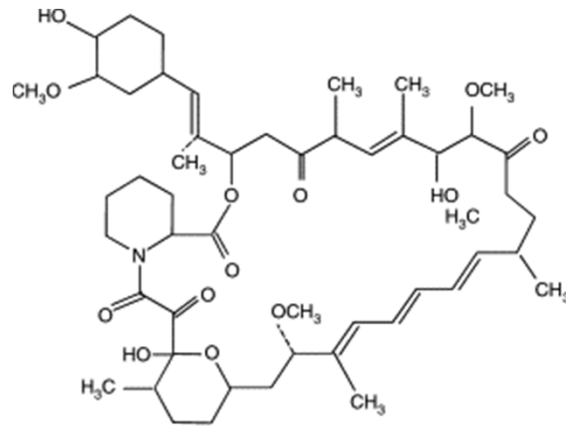
Nach Pakozdy A et al. J Vet Intern Med. 2013; 27: 212 - 214

Tuberöse Sklerose

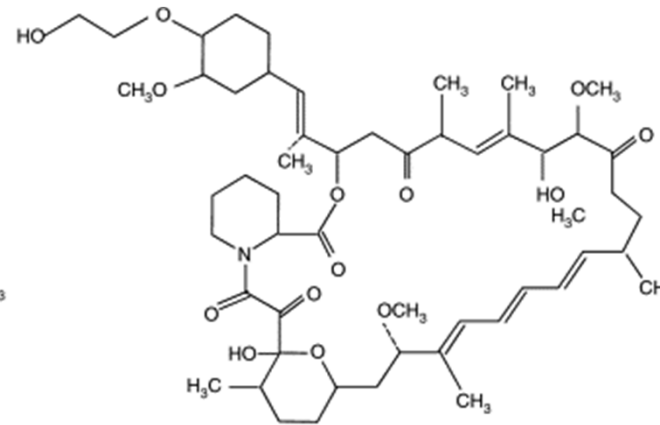


Yates JRW European Journal of Human Genetics 2006; 14: 1065–1073.

www.tsdev.org



Sirolimus



Everolimus

Sirolimus = rapamycin (Rapamune®),

- from streptomyces hygroscopicus (Easter Island Rapa Nui 1975)
- (Antimykoticum)
- Immunsuppression after organ transplantation
- Oncology
- **TSC (several indications, off label)**

Everolimus (Votubia®)

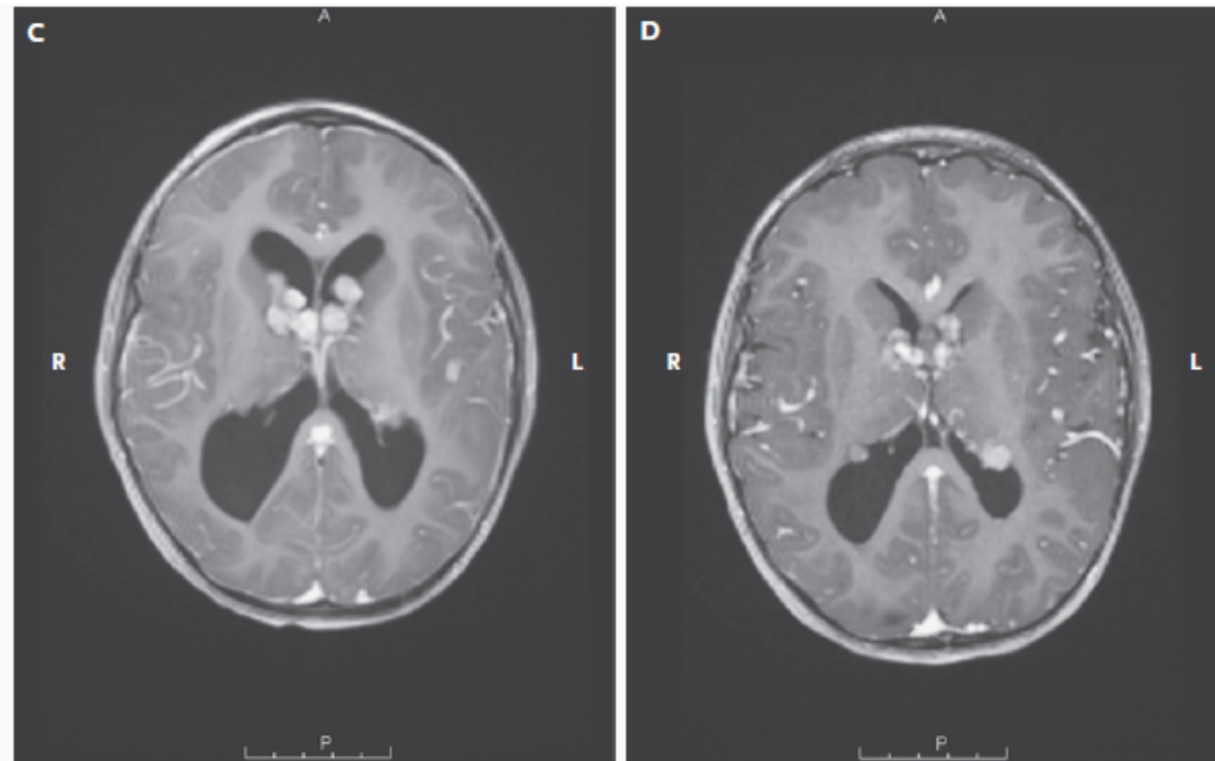
- derivative of rapamycin
- Esp. Oncology
- **TSC (SEGA, Angiomyolipoma)**

Nach Otto, T, Hrsg. mTOR-Inhibitoren Update 2011, Uni-Med Verlag AG, Bremen 2011

Tuberöse Sklerose

Everolimus for Subependymal Giant-Cell Astrocytomas in Tuberous Sclerosis

Darcy A. Krueger, M.D., Ph.D., Marguerite M. Care, M.D.,
Katherine Holland, M.D., Ph.D., Karen Agricola, F.N.P., Cynthia Tudor, P.N.P.,
Prajakta Mangeshkar, M.S., Kimberly A. Wilson, M.S., Anna Byars, Ph.D.,
Tarek Sahmoud, M.D., Ph.D., and David Neal Franz, M.D.

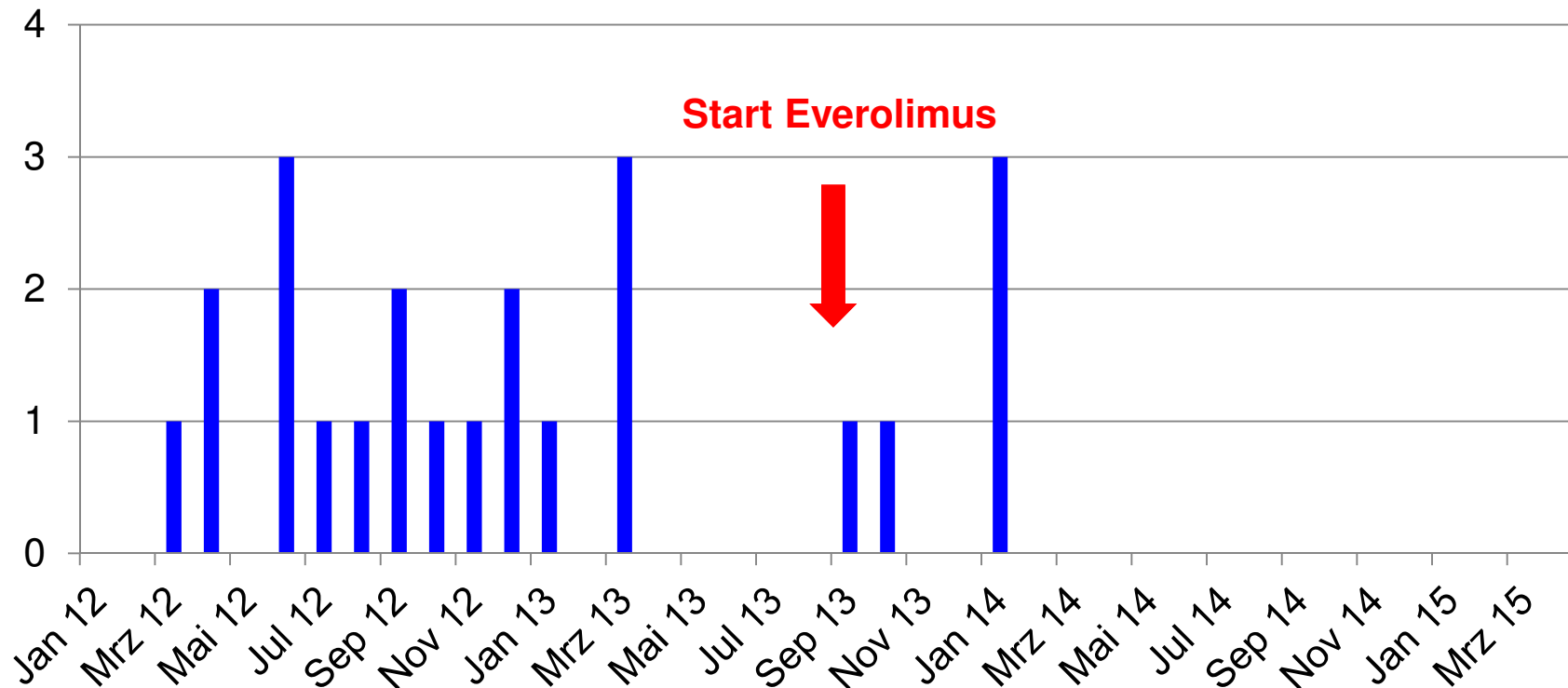


Krueger DA et al.. New England Journal of Medicine 2010;363:1801- 1811

Tuberöse Sklerose

w,*1967

Anfallstage/Monat



Ausgangspunkt Pharmakotherapieresistenz

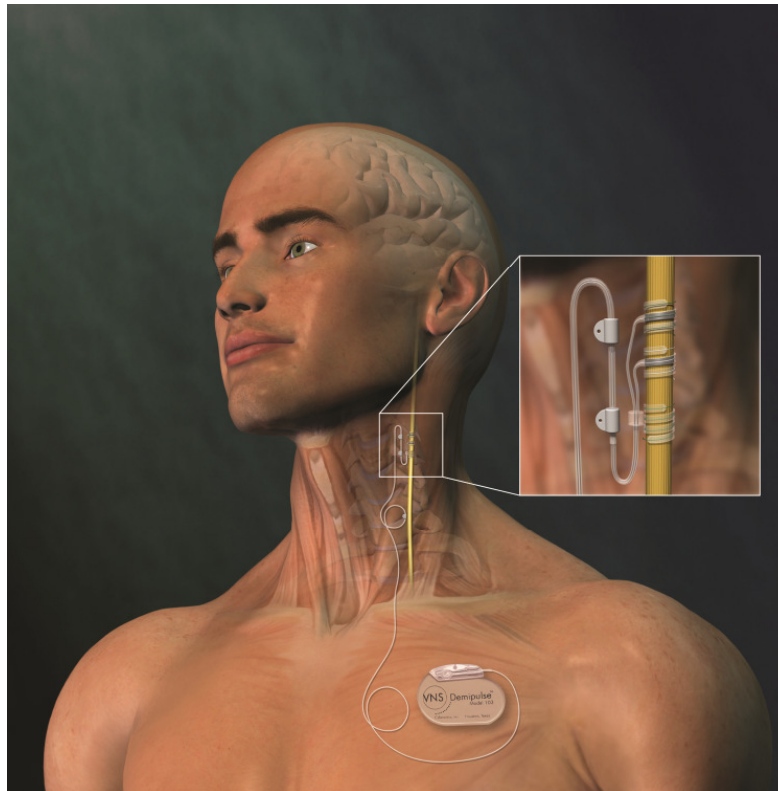
It is proposed as a testable hypothesis that drug resistant epilepsy is defined as failure of adequate trials of two tolerated, appropriately chosen and used antiepileptic drug schedules (whether as monotherapies or in combination) to achieve sustained seizure freedom.

Kwan P et al. Definition of drug resistant epilepsy: consensus proposal by the ad hoc Task Force of the ILAE Commission on Therapeutic Strategies. *Epilepsia*. 2010; 51:1069-77

Epilepsiechirurgie

Anfallsfreiheit bei
50 – 80% der Patienten

Vagus-Nerv-Stimulation



Reduktion der Anfallsfrequenz
um mindestens 50%
bei ca. 30% der Patienten

http://www.epilepsysociety.org.uk/vagus-nerve-stimulation#.Vou3_61lg6U

Tiefe Hirnstimulation

Reduktion der Anfallsfrequenz



Halpern CH et al. Neurotherapeutics. 2008; 5 : 59–67

- Bei Epilepsien ist die symptomatische antikonvulsive Pharmakotherapie bis auf weiteres die wichtigste Therapiesäule, mit der 2/3 aller Patienten anfallsfrei werden
- Auch die neuen und neueren Antiepileptika ändern nichts an der Prognose dieser Therapieform, erweitern aber die Behandlungsmöglichkeiten bei Unverträglichkeiten, Komorbiditäten und Interaktionen
- Bei Pharmakotherapie-resistenz ist die epilepsiechirurgische Behandlungsoption mit dem Ziel Anfallsfreiheit zu prüfen
- Mit Stimulationsverfahren wird i.d.R. keine Anfallsfreiheit erreicht
- Das Potenzial von auf die einer Epilepsie zugrundeliegenden Hirnerkrankung gerichteten Therapien wird zunehmend erkannt