



066

## Nebenwirkungen von Antiepileptika

Autoren: Thomas Dorn, Günter Krämer, Original 2001, März 2008

### Zusammenfassung:

- Treten Nebenwirkungen (unerwünschte Wirkungen) dosisabhängig auf, so betreffen sie meist das Zentralnervensystem.
- Dosisunabhängig kann der Organismus idiosynkratisch (überempfindlich) reagieren, vor allem im Bereich der Haut, des Blutes und der Leber.
- Nebenwirkungen können bei Absetzen des Medikaments verschwinden (reversibel) oder Dauerschäden zur Folge haben (irreversibel). Unter Antiepileptika kann es zudem zur Veränderung von Laborparametern meist ohne klinische Relevanz kommen.
- Die teratogene (fruchtschädigende) Wirkung von Antiepileptika ist noch weitgehend unerforscht.
- Den vielfältigen Formen und Ursachen von Nebenwirkungen der Antiepileptika ist mit einem differenzierten Maßnahmenkatalog zu begegnen.
- Tabellarische Darstellung der häufigsten Nebenwirkungen der gängigen Antiepileptika (einschließlich der neuen Antiepileptika) in alphabetischer Reihenfolge.

Dosisabhängig / dosisunabhängig reversibel / irreversibel

Nebenwirkungen von Antiepileptika können eingeteilt werden in dosisabhängige und dosisunabhängige. Bei den dosisabhängigen Effekten handelt es sich überwiegend um Symptome im Bereich des ZNS. Meist sind dies Störungen der Koordination (z.B. Gangstörung), Schwindel, Doppelbilder sowie kognitive Beeinträchtigungen, d. h. Störungen der Aufmerksamkeit, der Konzentration, des Gedächtnisses. Außerdem führen die meisten Antiepileptika zu vermehrter Müdigkeit. Die Übergänge dieser Symptome in Vergiftungserscheinungen sind fließend. Bei schweren Vergiftungen kann es neben einer zunehmenden Beeinträchtigung des Bewusstseins bis zum Koma (seltener auch Delirium) auch zu einer Zunahme der Anfälle kommen.

Herz-Kreislauf- und Atemstillstände werden vor allem bei intravenöser Gabe von Benzodiazepinen, Phenobarbital bzw. Phenytoin gesehen.

Herzrhythmusstörungen können unter Carbamazepin, Phenytoin und möglicherweise auch unter Lamotrigin auftreten. Ausgenommen die nach einer Phenytoinintoxikation mögliche irreversible Kleinhirnatrophie bilden sich alle genannten Veränderungen nach der Entgiftung wieder vollständig zurück.

Die Medikamentendosen bzw. Serumkonzentrationen, bei denen solche dosisabhängigen unerwünschten Effekte auftreten, sind von Mensch zu Mensch sehr verschieden.

Die dosisunabhängigen oder auch idiosynkratischen unerwünschten Wirkungen treten in der Regel in den ersten 3 Monaten einer Behandlung auf. Es handelt sich dabei meist um allergische bzw. in ihrer Natur noch nicht ausreichend verstandene Symptome, die vor allem Haut, Schleimhäute, Leber, Knochenmark sowie die Bauchspeicheldrüse betreffen können.

Die Schwere ist sehr unterschiedlich und reicht von Hautausschlägen (skin rash), die sich u. U. nach dem Absetzen schnell zurückbilden, bis hin zu schweren lebensbedrohlichen, nach Absetzen des auslösenden Medikamentes nicht mehr rückläufigen Erkrankungen wie aplastischer Anämie (schwere Beeinträchtigung der Bildung aller Blutzellen im Knochenmark), Leberversagen, Pankreatitis (Bauchspeicheldrüsenentzündung) oder gefährlichen Haut- und Schleimhautschädigungen (Stevens-Johnson – und Lyell-Syndrom). Eine langsame Aufdosierung kann ihr Auftreten z. T. verhindern (z. B. Nebenwirkungen beim Lamotrigin, die vor allem in Kombination mit Valproinsäure zu beobachten sind). Im Falle eines Hautausschlages kann später versucht werden, das Medikament erneut in sehr langsam steigender Dosierung und intensiver Überwachung einzusetzen. Beim Carbamazepin ist auch der Übergang auf Oxcarbazepin denkbar.

Darüber hinaus gibt es für jedes Antiepileptikum mehr oder weniger spezifische Effekte, deren Natur meist nicht klar ist und die meist erst nach längerer Anwendung auftreten. Eine Beziehung zur Dosis ist oft nicht erkennbar (z. B. Hypertrichose unter Phenytoin, Gewichtszunahme oder auch Stein-Leventhal-Syndrom unter Valproinsäure, Gewichtsabnahme unter Topiramat und Felbamat, Bindegewebsveränderungen unter Phenytoin und Phenobarbital, Suchtpotential bei Phenobarbital und Benzodiazepinen).

Schließlich können Veränderungen von verschiedenen Laborwerten auftreten. Als harmlos einzustufen sind dabei eine isolierte Erhöhung der  $\gamma$ -GT, eine Erniedrigung von GPT bzw. GOT unter Vigabatrin, eine vorübergehende leichte Erniedrigung der weißen Blutzellen (nicht niedriger als 2500/ml) unter Carbamazepin, Phenytoin. Hingegen kann eine Erhöhung der Leberenzyme bei Kindern, die mit Valproinsäure behandelt werden, auf ein drohendes Leberversagen hinweisen. Die vor allem unter Carbamazepin, Phenytoin oder auch Phenobarbital anzutreffende Erhöhung der alkalischen Phosphatase kann auf eine Störung des Knochenstoffwechsels (Osteomalazie) hinweisen und ist gegebenenfalls weiter abzuklären bzw. zu behandeln.

Die Möglichkeit einer Schädigung der Leibesfrucht (Teratogenität) ist bei Antiepileptika nicht sicher beurteilbar, da bereits epilepsiekranke Mütter, die keine Antiepileptika nehmen, ein erhöhtes Risiko für Fehlbildungen bei ihren Kindern haben.

Wahrscheinlich erhöhen aber Antiepileptika dieses Risiko. Valproinsäure und möglicherweise auch Carbamazepin begünstigen das Auftreten von Neuralrohrdefekten („offener Rücken“). Die Teratogenität der neuen Antiepileptika ist noch nicht beurteilbar, Lamotrigin scheint aber diesbezüglich günstig zu sein.

### **Die neuen Antiepileptika**

Selbst bei den konventionellen Antiepileptika sind nicht alle in der Tabelle aufgelisteten Nebenwirkungen unumstritten (z.B. Knochenstoffwechselstörungen) bzw. verstanden (z. B. Leberversagen unter Valproinsäure). Noch mehr gilt dies für die neuen Antiepileptika, bei denen überdies noch längst nicht alle unerwünschten Effekte, insbesondere bei Langzeitanwendung, bekannt sein dürften. Die Beurteilung ihres Nebenwirkungsprofils ist auch dadurch erschwert,

dass sie in den Zulassungsstudien überwiegend zusätzlich zu konventionellen Medikamenten verabreicht wurden, so dass manche unerwünschte Wirkung möglicherweise Interaktionen zwischen der Testsubstanz und der Basismedikation zuzuschreiben ist.

### **Maßnahmen bei Nebenwirkungen**

So vielfältig die Nebenwirkungen der Antiepileptika sind, so differenziert sollte auch darauf reagiert werden. Bei dosisabhängigen Nebenwirkungen genügen in der Regel kleinere Dosisreduktionen bzw. Umverteilungen der Tagesdosen. Insbesondere in der Eindosierungsphase können vorübergehend unerwünschte Effekte auftreten, denen oft alleine durch eine langsamere Dosissteigerung begegnet werden kann. Vorsicht ist beim Phenytoin geboten, da es hierunter auch bei nur kurz dauernden Intoxikationen zu irreversiblen Kleinhirnschädigungen kommen kann.

Bei idiosynkratischen (überempfindlichen) Reaktionen ist dagegen ein schnelles Absetzen des Medikamentes im Allgemeinen unter Benzodiazepinschutz erforderlich.

### **Weiterführende Materialien**

- Antiepileptic Drug Selection and Adverse effects: Current Issues... The Cand. Journal of Neurological Sciences. 3 (1994) S1 ff
- Besser, R., Gross-Selbeck, G. (Hrsg.): Epilepsiesyndrome, Therapiestrategien. Thieme, Stuttgart, 2. Auflage 1996
- Engel, J., Pedley, T.A. (eds): Epilepsy: A comprehensive textbook. Volume 2. Lippincott-Raven, Philadelphia 1997
- Fröscher, W. Blankenhorn, V., Neher, K.-D., Rambeck, B.: Pharmakotherapie der Epilepsien. Schattauer, Stuttgart, 2. Auflage 1996
- Krause, K.-H.: Nebenwirkungen der Antiepileptika. In: Fröscher, W., Vassella, F.: Die Epilepsien. Grundlagen, Klinik, Behandlung. Walter de Gruyter, Berlin, 1994, 660 - 698
- Krause, K.-H., Steinhoff, B.J.: Nebenwirkungen von Antiepileptika. In: Fröscher, W., Krämer, G., Vassella, F. (Hrsg.): Epilepsieberichte 3. Blackwell-Wissenschaft, Berlin 1997
- Krämer, G.: Effects of antiepileptic drugs. Epilepsie-Blätter 9 (1996) 9 ff
- Neher, K.-D., Fröscher, W.: Nebenwirkungen der Antiepileptika – Teil I u. II. Akt. Neurol. (1991) 157-162
- Schmidt, D.: Epilepsien und epileptische Anfälle. Thieme, Stuttgart, 1993
- Schneble, H., Ernst, J.P.: Vademecum Antiepileptikum 1997. O.O. 14. Auflage 1997
- Shorvon, S., Dreifuss, F., Fish, D., Thomas, D. (Hrsg.), The Treatment of Epilepsy, Blackwell Science, London 1996
- Stefan, H.: Epilepsien – Diagnose und Behandlung. Chapman and Hall, London, 2. Auflage 19

### **Informationsblätter**

Von den Informationsblättern behandeln die Nummern 058, 060, 061, 062, 063, 064, 081 und 101 angrenzende Themen.

### **Internet**

- Epilepsy Foundation of America (EFA) [www.efa.org](http://www.efa.org)
- University of Washington (USA) [www.neuro.wustl.edu](http://www.neuro.wustl.edu)

### **Hinweise**

Informationen über Epilepsie sind erhältlich über: Deutsche Epilepsievereinigung/einfälle, Zillestr. 102, 10585 Berlin, tel 030/3424414, fax 030/3424466, Internet: [www.epilepsie-vereinigung.de](http://www.epilepsie-vereinigung.de)

Stiftung Michael, Alsstraße 12, 53227 Bonn, Tel: 0228 - 94 55 45 40, Internet: [www.stiftung-michael.de](http://www.stiftung-michael.de)

Nachstehend eine Übersicht der Nebenwirkungen:

Substanz	Handelsname(n)	dosisabhängig	Intoxikation	dosisunabhängig (idiosynkratisch)	andere	meist harmlose Veränderungen von Laborwerten
Benzodiazepine	z.B. Dormicum, Frisium, Rivotril, Valium	HerzKreislauf- und Atemdepression, vermehrte Speichel- und Bronchialsekretion sowie Schluckstörung (cave bei i.v. Gabe und Kombination mit anderen sedierenden Medikamenten) Müdigkeit, Schläfrigkeit, Koordinationsstörungen, Doppelbilder, Nystagmus, Gereiztheit, Hyperaktivität	siehe i.v. Gabe bzw. Kombination mit sedierenden Medikamenten  HerzKreislaufstillstand	? keine	Suchtpotential, Induktion tonischer Anfälle	
Carbamazepin	Finlepsin, Fokalepsin, Sirtal, Tegretal, Timonil	Übelkeit, Schwindel, Doppelbilder, Müdigkeit, Kopfschmerz, Koordinationsstörungen	weite Pupillen, Augenmuskellähmung, Halluzinationen, generalisierte Anfälle, Dyskinesie, Koma, Atemstillstand, Herzrhythmusstörungen	Dyskinesien, Hautausschlag, Stevens-Johnson-Syndrom, Lyell-Syndrom, eosinophile Myokarditis, aplastische Anämie, Agranulozytose, Hepatitis, systemischer Lupus erythematodes	Herzrhythmusstörungen (v.a. ältere Patienten), Hyponatriämie, Harnretention, Glaukomverstärkung, Osteomalazie	Leukopenie bis 2500 Y-GT-Erhöhung
Ethosuximid	Petnidan, Pyknolepsinum, Suxilep, Suxinutin	Übelkeit, Erbrechen, Gewichtsverlust, Durchfall, Benommenheit, Schwindel, Müdigkeit, Kopfschmerz, Verhaltensstörungen, Depression, Psychose, Schlafstörungen, kognitive Einschränkungen, Granulozytopenie	siehe dosisabhängige Nebenwirkungen, aber auch Koma, Atemdepression	Kopfschmerz, Verhaltensstörungen, Depression, Psychose, Schlafstörungen, kognitive Einschränkungen; skin rash, Stevens-Johnson- und Lyell-Syndrom, systemischer Lupus erythematodes, Sklerodermie, schwere Knochenmarkschädigung, sehr selten Leberversagen, Hashimoto-Thyreoiditis	extrapyramidal-motorische Störungen	Granulozytopenie
Felbamat	Taloxa	Übelkeit, Erbrechen, Gewichtsverlust, Doppelbilder, Sehstörungen, Kopfschmerz, Koordinationsstörungen, Schlafstörungen, Angstzustände, Dysphorie, Tremor, unwillkürliche Bewegungen, Psychose (?), Schläfrigkeit bei Kindern, Brennen in der Speiseröhre	siehe dosisabhängige Nebenwirkungen, andere Zeichen?	aplastische Anämie, schweres Leberversagen, Hautausschlag und andere Hypersensitivitätssyndrome (z.T. nicht reversibel auch bei frühzeitigem Erkennen)		
Gabapentin	Neurontin	Müdigkeit, Schwindel, Koordinationsstörungen, Nystagmus, Kopfschmerz, Tremor, Doppelbilder, Übelkeit, Erbrechen, Schnupfen, v.a. beim Eindosieren, nicht streng dosisabhängig	aufgrund der Sättigungskinetik der enteralen Resorption nicht möglich	? keine		bisher keine
Lamotrigin	Lamictal	Asthenie, Doppelbilder, Kopfschmerz, Schläfrigkeit, Koordinationsstörungen, Schwindel, Übelkeit, Nervosität	Nystagmus, Koordinationsstörungen, Bewusstseinsstrübung, Kom	Hautausschlag, Stevens-Johnson-Syndrom		bisher keine

			a			
Oxcarbazepin	Trileptal	Müdigkeit, Kopfschmerz, Schwindel, Koordinationsstörungen	Schläfrigkeit, Benommenheit, Übelkeit, Erbrechen, Bewegungsstörungen, Koordinationsstörungen, Hyponatriämie	Hautausschlag (seltener als bei Carbamazepin)	Hyponatriämie  (häufiger als bei Carbamazepin)	leichter Anstieg der Leberenzyme
Phenobarbital	Luminal, Phenaemal	kognitive Einschränkungen, Verlangsamung Reizbarkeit, Depression, Aggressivität, Müdigkeit Osteomalazie, Folsäuremangel  (megaloblastäre Anämie)		Hautausschlag, Lyell-Syndrom, Agranulozytose, aplastische Anämie,  Hepatitis	Dupuytrensche Kontraktur, Schulter-Arm-Syndrom, Gesichtsveränderungen,  Akne, Suchtpotential	leichter Anstieg der Leberenzyme
Phenytoin	Phenhydan, Zentropil	Nystagmus, Koordinationsstörungen, Schläfrigkeit, Dyskinesien,  kognitive Einschränkungen; bei i.v. Gabe: Herzrhythmusstörungen, besonders bei vorgeschädigtem Herzen, kontraindiziert bei AV-Block II. und III. Grades	äußere Augenmuskellähmung,  andere fokale neurologische Ausfälle, Dyskinesien,  vermehrte Anfälle, Delirium,  Koma; als Folge: irreversible Kleinhirnatrophie	Hautausschlag, evtl. mit Fieber, Lymphknotenschwellung, Leukopenie, Thrombozytopenie, Panzytopenie, aplastische Anämie, Lyell-Syndrom, Stevens-Johnson-Syndrom, Serumkrankheit, Hepatitis, ? systemischer Lupus erythematodes, ? maligne  Lymphome	Zahnfleischwucherung, Gesichtsveränderungen,  Hirsurtismus, Akne, Osteomalazie, irreversible Kleinhirnatrophie, Polyneuropathie, IgA-Mangel, Folsäure-, ? Vitamin B12-Mangel	Leukopenie bis 2500
Primidon	Lepsiral, Liskantin, Mylepsinum, Resimatil	wie Phenobarbital, aber beim Eindosieren noch häufiger Schläfrigkeit, Schwindel, Koordinationsstörungen, Übelkeit, Erbrechen	wie Phenobarbital,  Suizid aber unmöglich	wie Phenobarbital	wie Phenobarbital	wie Phenobarbital
Sulthiam	Ospolot	Hyperventilation mit respirator. Alkalose, Gefühlsstörungen, Magen-Darm-Beschwerden, Gewichtsverlust, Kopfschmerz, Schläfrigkeit, Koordinationsstörungen, vermehrter Speichelfluß, Schwindel, Psychosen	evtl. tödlich	? Stevens-Johnson-Syndrom	Polyneuropathie	
Tiagabin	Gabitril	Konzentrationsstörungen, Benommenheit, Sehstörungen, Schwindel, Tremor, Schläfrigkeit, Nervosität, Verwirrtheit,  Magen-Darm-Beschwerden, Kopfschmerz	siehe dosisabhängige Nebenwirkungen, Koordinationsstörungen, Sprechhemmung, epileptische Anfälle, Bewusstseinsstörung	? bisher keine	fokaler status epilepticus Verwirrtheit, Halluzinationen,	bisher keine
Topiramax	Topamax	Schwindel, Koordinationsstörungen, Kopfschmerz, Gefühlsstörungen Tremor, Gedächtnisstörungen, Verwirrtheit, Antriebssteigerung, Sprachstörungen, Depression, Stimmungsschwankungen, Übelkeit,	?	? bisher keine		bisher keine

		Durchfall, Doppelbilder, Gewichtsverlust, Nierensteine				
Valproinsäure	Convulex, Convulsofin, Ergenyl, Leptilan, Mylproin, Orfiril	Halte- und Intensionstremor, Gewichtszunahme, Haarausfall, Sedierung, Müdigkeit, Depression, Verwirrtheit, Verhaltensstörungen	Asterixis, negativer Myoklonus, Sedierung	Thrombozytopenie (selten mit Blutungen), akute Pankreatitis, bei Kindern schweres Leberversagen	Valproat-Enzaphalopathie, Erkrankung der Eierstöcke	keine
Vigabatrin	Sabril	Sedierung, Müdigkeit, Depression, Verwirrtheit, Verhaltensauffälligkeiten, Hyperaktivität bei Kindern,? Psychosen	siehe dosisabhängige Nebenwirkungen, Benommenheit, Koma	selten Hautausschlag	Netzhautschäden	GOT-, GPT-Erniedrigung
Levetiracetam	Keppra	Schläfrigkeit, Erschöpfungsgefühl, Kopfschmerzen	?	?	Infektneigung?	?

Herausgeber: Dt. Gesellschaft für Epileptologie