

# Allroundtalente Antikonvulsiva: Indikationsgebiete jenseits der Epilepsie

Weit mehr als nur Krampfschutz

Martina Hahn und Sibylle C. Roll, Frankfurt/Main

**In der Behandlung von Epilepsie sind Antikonvulsiva nicht wegzudenken. Wie sieht es aber mit anderen Erkrankungen aus? Welchen Stellenwert besitzen Antikonvulsiva in anderen Indikationsgebieten? In welchen Indikationen sind sie Mittel der ersten Wahl?**

**Schlüsselwörter:** Antikonvulsiva, Antiepileptika, Mood stabilizer

**Psychopharmakotherapie 2024;31:48–55.**

## Einleitung und historischer Überblick

Der Ursprung der Antikonvulsiva liegt vor mehr als einem Jahrhundert mit der Einführung des ersten Antikonvulsivums, Phenobarbital. Seitdem wurden zahlreiche neue Wirkstoffe

**Tab. 1.** Stoffgruppenzugehörigkeit der Antikonvulsiva

Stoffgruppe	Beispiel
Barbiturate	Phenobarbital, Primidon
Hydantoine	Phenytoin
Succinimide	Ethosuximid, Mesuximid
Benzodiazepine	Clonazepam, Diazepam
Carbamate	Cenobamat, Felbamat
Carboxamide	Carbamazepin, Oxcarbazepin, Eslicarbazepin, Rufinamid
Racetame	Brivaracetam, Levetiracetam
Fettsäuren	Valproinsäure
GABA-Derivate	Gabapentin, Pregabalin, Vigabatrin
Pyridinon-Derivate	Perampanel
Phenyltriazine	Lamotrigin
Salze	Kaliumbromid
Sulfonamid-Derivate	Sultiam, Zonisamid
Amide	Lacosamid
Sulfamat-substituierte Monosaccharide	Topiramate
Cannabinoide	Cannabidiol
Nipicotsäure-Derivat	Tiagabin



## Anticonvulsants as all-round talents – indications beyond epilepsy

Anticonvulsants are well known for their antiepileptic effects and widely used in this indication. However, they have other properties and mechanisms of action that make them a therapy of first choice for other indications like migraines, neuropathic pain, diabetic neuropathy and also menopausal hot flashes, weight reduction, restless legs syndrome and many others. This opens up synergistic effects that could reduce polypharmacy if one anticonvulsant can treat several diseases in one patient. Several anticonvulsants cause many drug interactions (especially pharmacokinetic interactions) so that a drug interaction's check is essential. To increase drug therapy safety in the use of anticonvulsants, preemptive pharmacogenetic testing for HLA and POLG variants can be used. During therapy, therapeutic drug monitoring is important as many anticonvulsants have narrow therapeutic ranges. Other tests as liver function, blood count, sodium or ammonium levels are essential as well, making some anticonvulsants treatments like valproic acid, carbamazepin or phenytoin complex. The selection of the treatment has to include all patient factors to ensure drug therapy safety but also to use synergistic effects.

**Key words:** anticonvulsants, antiepileptics, mood stabilizer

entwickelt und zugelassen. Unter den Sammelbegriff „Antikonvulsiva“ fällt heute eine vielfältige Gruppe von Medikamenten, die sich chemisch, pharmakologisch und toxikologisch stark unterscheiden (Tab. 1). Antikonvulsiva finden nicht nur Anwendung in der Behandlung von Epilepsie – in diesem Zusammenhang wird in der Epilepsie-Leitlinie jetzt die Bezeichnung „Anfallssuppressivum“ empfohlen [20a] –, sondern haben sich in vielen anderen Bereichen etabliert, oft auch in Form von Off-Label-Anwendungen. Verschiedene Leitlinien zeigen positive Empfehlungen für ihren Einsatz auf, insbesondere dort, wo alternative Therapieoptionen begrenzt sind und Symptomlinderung erzielt werden kann (Tab. 2). Somit haben

**Prof. Dr. Martina Hahn**, Klinik für psychische Gesundheit, varisano Klinikum Frankfurt Höchst, Gotenstraße 6–8, 65929 Frankfurt, E-Mail: martina.hahn@varisano.de

**Prof. Dr. med. Sibylle C. Roll**, Klinik für psychische Gesundheit, varisano Klinikum Frankfurt Höchst, Gotenstraße 6–8, 65929 Frankfurt

Abkürzungsverzeichnis

AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften
CYP	Cytochrom P450
GABA	Gamma-Aminobuttersäure
HLA	Humanes Leukozyten-Antigen
POLG	DNA-Polymerase $\gamma$
RLS	Restless-Legs-Syndrom
SSNRI	Selektive Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer
SUNCT	Short-Lasting Unilateral Neuralgiform Headache with Conjunctival Injection and Tearing
SSRI	Selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer
TDM	Therapeutisches Drug-Monitoring

sich die einst als „Antiepileptika“ bekannten Medikamente zu einer vielseitig einsetzbaren Wirkstoffgruppe entwickelt, vergleichbar mit Antidepressiva, die ebenfalls häufig off Label in zahlreichen Indikationen verwendet werden.

**Wirkungsweise von Antikonvulsiva  
Modulation an glutamatergen und GABAergen Neuronen**

Die Wirkungsweise der Antikonvulsiva beruht auf der Inhibition neuronaler Entladungen, dabei wird die Reizweiterleitung sowohl im peripheren als auch im zentralen Nervensystem reduziert. Antikonvulsiva lassen sich aufgrund zweier unterschiedlicher Wirkungsmechanismen unterteilen: Substanzen mit Wirkung an glutamatergen Synapsen („anti-exzitatorisch“) und an GABAergen Synapsen („inhibitorisch“). Modulatoren der GABAergen Signalleitung wie Lorazepam, Diazepam oder Alprazolam finden eher Anwendung in der Anxiolyse, beispielsweise bei Myokardinfarkten, vor Operationen oder in psychiatrischen Notfällen. Antikonvulsiva mit Wirkung auf glutamaterge Neuronen wie Carbamazepin, Lamotrigin, Topiram, Pregabalin, Gabapentin oder Valproinsäure werden eher als Stimmungsstabilisatoren, in der Schmerztherapie als Koanalgetika und in der Migräneprophylaxe eingesetzt.

**Indikationen und besondere Wirkmechanismen  
Neuropathische Schmerzen und diabetische Neuropathie**

Die Gabapentinoide Gabapentin und Pregabalin zeigen eine ausgeprägte Wirkung bei neuropathischen Schmerzen und diabetischer Neuropathie. Die Substanzen binden an die  $\alpha_2\delta$ -Untereinheit von spannungsabhängigen Calciumkanälen in präsynaptischen Nervenendigungen im zentralen Nervensystem. Durch diese Bindung wird die Freisetzung von Neurotransmittern wie Glutamat, Noradrenalin und Substanz P, die an der Schmerzweiterleitung beteiligt sind, reguliert. Die Modulation dieser Neurotransmitter führt zu einer verminderten

Erregbarkeit der Nerven, was letztendlich zur Schmerzlinderung bei neuropathischen Schmerzen führt. Zudem wird die Translokation von Calciumkanälen am Nerv blockiert, was in Folge zu einer reduzierten Neubildung von Calciumkanälen und damit zur Verminderung der Ausschüttung von Substanz P und Glutamat führt [24, 39]. Auch eine Glutamat-Wiederaufnahme durch Aminosäuretransporter wird durch Gabapentin ausgelöst, was eine analgetische Wirkung vermittelt [7].

Die Leitlinie „Neuropathie bei Diabetes im Erwachsenenalter“ empfiehlt zur Therapie ausschließlich Duloxetine und Pregabalin. Andere Antikonvulsiva werden nicht empfohlen [6].

Gabapentin unterscheidet sich von Pregabalin vor allem in der oralen Bioverfügbarkeit, was sich in den sehr unterschiedlichen Dosierungen beider Substanzen ausdrückt. Beide Substanzen sind in den Leitlinien zur Neuropathie bei Diabetes und zu neuropathischen Schmerzen empfohlen [36]. Das Abhängigkeitspotenzial für Gabapentinoide scheint nur bei Patienten mit Drogenabhängigkeit und insbesondere der Opiatabhängigkeit in der Vorgeschichte relevant zu sein [5]. Eine Suchtanamnese ist daher vor der Verordnung sehr wichtig.

**Trigeminusneuralgie**

Die Schmerzlinderung bei Trigeminusneuralgie durch Carbamazepin (1. Wahl) erfolgt vermutlich durch die Hemmung der synaptischen Reizweiterleitung im spinalen Trigeminuskern. Die empfohlene Dosierung beträgt maximal 1200 mg pro Tag, was etwas niedriger ist als die empfohlene Dosierung von 1600 mg pro Tag für die Behandlung von Epilepsie. Obwohl Carbamazepin nicht mehr grundsätzlich für die Behandlung von neuropathischen Schmerzen empfohlen wird, bleibt es dennoch das bevorzugte Medikament erster Wahl bei Trigeminusneuralgie [36]. Phenytoin wird aufgrund seiner engen therapeutischen Breite und seines Profils an Nebenwirkungen und Wechselwirkungen zwar selten eingesetzt, ist jedoch ebenfalls eine Therapieoption der ersten Wahl. Pregabalin und Gabapentin sind in der Indikation Mittel der zweiten Wahl, aber mit einem wesentlich günstigeren Interaktionspotenzial.

**Post-Zoster-Neuralgie**

Die Schmerzen, die nach einer Zoster-Infektion auftreten, resultieren aus Ganglionitiden. Erst wenn diese Schmerzen über einen Zeitraum von mehr als drei Monaten nach der Erkrankung bestehen bleiben, wird es als Post-Zoster-Neuralgie bezeichnet. Für neuropathische Post-Zoster-Schmerzen empfiehlt die S2-Leitlinie der AWMF den Einsatz von Pregabalin oder Gabapentin. Die Wirkung beruht auf der Hemmung der Glutamatausschüttung sowie einer neuroprotektiven und antiinflammatorischen Wirkung [15, 16, 23, 38].

**Fibromyalgie**

Die Fibromyalgie ist eine Erkrankung, die mit Schmerzen in verschiedenen Körperregionen einhergeht [11]. Es ist die

Kein Nachdruck, keine Veröffentlichung im Internet oder einem Intranet ohne Zustimmung des Verlags! © Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

**Tab. 2.** In- und Off-Label-Einsatz, positive und negative Leitlinienempfehlungen der Antikonvulsiva

Indikation	In Deutschland zugelassene und off Label eingesetzte Wirkstoffe	Leitlinienempfehlung (unterschiedliche Empfehlungsgrade durch S1-, S2-, S2k-, S3- und NVL-Leitlinien)
Epilepsie	Alle	Alle empfohlen, nach Epilepsieform erste oder zweite Wahl
Bipolare Erkrankung	Carbamazepin, Valproinsäure, Lamotrigin, Oxcarbazepin	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Akute Depression: Carbamazepin (O), Lamotrigin (O), Valproinsäure (abratend)</li> <li>■ Akute Manie: Carbamazepin (B), Valproinsäure (B), Lamotrigin (keine Empfehlung), Oxcarbazepin (keine Empfehlung), Topiramat (abratend), Levetiracetam (abratend), Gabapentin (abratend) Benzodiazepine (O, nur kurzfristig)</li> <li>■ Phasenprophylaxe: Carbamazepin (O), Lamotrigin (B), Valproinsäure (O), Gabapentin (keine Empfehlung)</li> </ul>
Generalisierte Angsterkrankung	Pregabalin	Pregabalin (B), Benzodiazepine (abratend)
Akutbehandlung Migräne		Benzodiazepine (abratend)
Migräneprophylaxe	Valproinsäure, Topiramat	Valproinsäure, Topiramat (beide wirksam)
Essenzieller Tremor	Primidon, Topiramat	Primidon, Topiramat (beide „soll“), Pregabalin, Gabapentin (beide „soll nicht“)
Neuropathische Schmerzen	Carbamazepin, Pregabalin, Gabapentin, Phenytoin, Topiramat	Pregabalin, Gabapentin (beide „soll“), Carbamazepin, Oxcarbazepin, Lamotrigin, Lacosamid, Cannabinoide (alle „kann nicht generell empfohlen werden“), Phenytoin, Levetiracetam, Topiramat, Benzodiazepine (alle „sollte nicht“)
Gewichtsreduktion bei Menschen mit Schizophrenie	Topiramat	Topiramat („soll“)
Alkoholentzugssyndrom	Carbamazepin, Phenobarbital, Benzodiazepine	Benzodiazepine (A), Antikonvulsiva (B)
Restless-Legs-Syndrom	Carbamazepin, Pregabalin, Gabapentin	Pregabalin, Gabapentin (beide wirksam)
Schizophrenie	Valproinsäure, Lamotrigin, Carbamazepin	Valproinsäure, Lamotrigin, Carbamazepin (alle „soll nicht“)
Posttraumatische Belastungsstörung	Valproinsäure, Benzodiazepine, Topiramat	Valproinsäure, Benzodiazepine, Topiramat, Tiagabin (alle „soll nicht“, A)
Impulskontrollstörung im Rahmen von Intelligenzminderungen	Valproinsäure	Valproinsäure, Topiramat (beide wirksam)
Prophylaxe bei Cluster-Kopfschmerzen	Topiramat, Valproinsäure	Topiramat (2. Wahl), Valproinsäure (3. Wahl)
Fibromyalgie	Pregabalin	Pregabalin („soll“)
Post-Zoster-Neuralgie	Pregabalin, Gabapentin	Pregabalin, Gabapentin (beide „soll“)
Angstzustände (akute Suizidalität, psychiatrischer Notfall)	Benzodiazepine	Lorazepam, Diazepam (beide wirksam)
Soziale Phobie	Pregabalin	Pregabalin (wirksam)
Insomnie	Benzodiazepine	Benzodiazepine (A)
Depression	Benzodiazepine, Lamotrigin	Benzodiazepine (abratend, außer in bestimmten Akutsituationen), andere Antikonvulsiva (abratend)
Trigeminusneuralgie	Carbamazepin, Phenytoin, Oxcarbazepin, Valproinsäure, Topiramat, Pregabalin, Gabapentin, Lamotrigin, Clonazepam	Carbamazepin (1. Wahl), Oxcarbazepin, Valproinsäure, Topiramat, Gabapentin, Lamotrigin, Phenytoin (alle 2. Wahl), Clonazepam, Pregabalin (beide 3. Wahl)
Schizophrenie	Carbamazepin, Lamotrigin, Topiramat, Valproinsäure	Carbamazepin, Lamotrigin, Valproinsäure (alle „soll nicht“)
Prophylaxe SUNCT	Lamotrigin, Gabapentin, Topiramat, Valproinsäure, Carbamazepin, Oxcarbazepin	Lamotrigin (1. Wahl), Gabapentin, Topiramat, Valproinsäure, Carbamazepin, Oxcarbazepin (alle wirksam)
Reizdarmsyndrom	Pregabalin	Pregabalin („soll nicht“)
Multiple Sklerose	Gabapentin	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Bei Augenbewegungsstörungen: Gabapentin („kann“)</li> <li>■ Bei epileptischen Anfällen: Carbamazepin („soll nicht“)</li> </ul>
Menopausale Beschwerden	Gabapentin	Bei Hitzewallungen: Gabapentin („Option bei Gegenanzeigen für Hormonersatztherapie“)

Fortsetzung auf nächster Seite

Tab. 2. Fortsetzung

Indikation	In Deutschland zugelassene und off Label eingesetzte Wirkstoffe	Leitlinienempfehlung (unterschiedliche Empfehlungsgrade durch S1-, S2-, S2k-, S3- und NVL-Leitlinien)
Zwangsstörungen	Topiramat, Lamotrigin, Pregabalin	Benzodiazepine, Topiramat, Pregabalin, Lamotrigin (alle „soll nicht“)
Tourette/Tic-Störungen	Topiramat, Valproinsäure, Cannabinoide	Topiramat (Reserve [24])
Autismus-Spektrum-Störung	Levetiracetam, Valproinsäure, Lamotrigin, Topiramat	Levetiracetam, Valproinsäure, Lamotrigin, Topiramat (alle KKP: soll nicht eingesetzt werden)

Empfehlungsgrad A: starke Empfehlung „soll/soll nicht“; Empfehlungsgrad B: Empfehlung „sollte/sollte nicht“; Empfehlungsgrad O: Empfehlung offen „kann erwogen werden/kann verzichtet werden“; KKP: klinischer Konsenspunkt (Empfehlung, zu deren Begründung keine Studien durchgeführt werden können oder die einer breiten Werte- und Präferenzentscheidung in unserer Gesellschaft entsprechen)

häufigste generalisierte Form von Muskelschmerzen. Die Schmerzen treten häufig in der Umgebung von Gelenken auf, beispielsweise an Schultern, Ellenbogen und Händen. Die genauen Ursachen sind unbekannt. Patienten fühlen sich steif und unbeweglich und können sich vor Schmerzen schlecht bewegen. Pregabalin und Gabapentin sind hier mögliche Therapieoptionen neben SSNRI wie Duloxetin und Milnacipran sowie Amitriptylin. Pregabalin ist in Studien gut wirksam und daher in vielen anderen Ländern in dieser Indikation auch zugelassen [2]. Es reduziert die glutamaterge Aktivität in der Inselregion und verbessert die Konnektivität zwischen dem „Default Mode Network“ und der Insel [17]. Die Evidenzlage für Gabapentin ist schlechter und es sollte daher als letzte Wahl eingesetzt werden [8].

### Prophylaxe von Migräne und Cluster-Kopfschmerz

Die Antikonvulsiva Valproinsäure und Topiramat eignen sich nicht für akute Migräneattacken, sondern ausschließlich zur Rezidivprophylaxe der Migräne [12]. Ihre Wirkung entfaltet sich erst nach etwa zweimonatiger regelmäßiger Einnahme. Der Wirkungsmechanismus wird mit der Blockade von Calcium- und Natriumkanälen und verstärkte Hemmung und dadurch Modulation der Neurotransmitter-Freisetzung diskutiert [3]. Des Weiteren wird vermutet, dass Antikonvulsiva die Cortical Spreading Depression, eine sich langsam über den Cortex ausbreitende Depolarisationswelle, bei Migränapatienten verhindern können, was zu einer Verringerung der Häufigkeit von Anfällen führt [35].

Topiramat kann auch bei Clusterkopfschmerzen eingesetzt werden und stellt die zweite Wahl für die Prophylaxe dar (1. Wahl ist Verapamil). Alternativ kann ein Versuch mit Valproinsäure in Betracht gezogen werden. Ebenso gehört das SUNCT-Syndrom zu den Kopfschmerzen, bei dem ein Antikonvulsivum – in diesem Fall Lamotrigin in einer Dosis von mindestens 100 bis 200 mg – das bevorzugte Mittel ist [10]. Als alternative Off-Label-Behandlungsoptionen stehen in dieser Indikation auch Gabapentin, Valproinsäure und Topiramat zur Verfügung.

### Restless-Legs-Syndrom

Das Restless-Legs-Syndrom (RLS) ist ein quälendes Bewegungsdranggefühl in den Beinen. Neuesten Erkenntnissen zufolge spielt der Eisenstoffwechsel bei dieser Erkrankung eine entscheidende Rolle, weshalb eine Eisensubstitution als Mittel der ersten Wahl betrachtet wird. Gabapentinoide können beim RLS verschrieben werden, insbesondere bei besonders schmerzhaften Ausprägungen oder bei Impulskontrollstörungen unter Dopaminagonisten oder bei begleitenden Angstkrankungen. In Deutschland sind Pregabalin oder Gabapentin nicht zur Behandlung des RLS zugelassen. Gabapentin zeigt Wirksamkeit bei RLS in einer Dosierung von 800 mg bis maximal 1800 mg, aufgeteilt auf mehrere Einzeldosen pro Tag, die langsam gesteigert werden sollte [19]. Pregabalin ist bei moderatem bis schwerem RLS wirksam und wird in Dosierungen zwischen 150 und 450 mg einmal täglich eine bis drei Stunden vor dem Schlafengehen eingenommen [19]. Beide Substanzen werden über die Nieren ausgeschieden, daher ist bei Niereninsuffizienz eine Anpassung der Dosierung erforderlich.

### Gewichtsreduktion

Während Valproinsäure, Carbamazepin, Gabapentin und Pregabalin zur Gewichtszunahme führen, haben andere Antikonvulsiva den gegenteiligen Effekt [1]. Topiramat kann zur Gewichtsreduktion eingesetzt werden, insbesondere bei Patienten mit Schizophrenie empfiehlt die S3-Leitlinie den Einsatz („soll“-Empfehlung). In einer Metaanalyse wurden mehrere Studien, die die Wirkung belegen konnten, zusammengefasst [25]. Eine der Hauptwirkungen von Topiramat in Bezug auf die Gewichtsreduktion scheint die Beeinflussung des Appetits und des Sättigungsgefühls zu sein. Darüber hinaus wird angenommen, dass Topiramat den Stoffwechsel dahingehend beeinflusst, dass es zu einem erhöhten Energieverbrauch und möglicherweise zu einem geringeren Körperfettanteil kommt. Es könnte auch die Insulinempfindlichkeit verbessern, was wiederum Auswirkungen auf den Glucosestoffwechsel und das Gewicht haben kann. Die Wirkungsmechanismen umfassen:

- Reduktion der Lipoprotein-Lipase-Aktivität (dadurch verminderte Freisetzung von Fettsäuren aus Very-low-density-Lipoproteinen und Chylomikronen)

- Reduzierte Fettspeicherung
- Appetitminderung
- Verbesserte Thermoregulation: erhöhter Energieverbrauch [33].

Auch Zonisamid führt zu einer Gewichtsreduktion. Als Wirkungsmechanismen werden jedoch andere als beim Topiramamat diskutiert, und zwar eine erhöhte Synthese und Freisetzung von Serotonin („Ion-dependent release“) und Dopamin mit Folge einer dadurch vermittelten Appetitminderung. Die unter Zonisamid gemessenen erhöhten Dopaminkonzentrationen führen dabei zu einer Appetitreduktion in der Area postrema und dem Nucleus accumbens.

Eine Gemeinsamkeit von Zonisamid und Topiramamat ist die Hemmung von mitochondrialen und zytosolischen Carboanhydrasen, wodurch es zur Reduktion der Lipogenese kommt. Ein Fallbericht zeigte unter Topiramamat-Einnahme eine Verbesserung der Leberwerte bei einem Patienten mit Fettleber [21]. Auch die Triglycerid-Werte sanken. Die Verwendung von Topiramamat und Zonisamid zur Gewichtsabnahme sollte als Teil eines umfassenden Gewichtsmanagements betrachtet werden, das eine gesunde Ernährung, regelmäßige körperliche Aktivität und Lebensstiländerungen beinhaltet.

### Menopausale Beschwerden, Hitzewallungen bei antihormoneller Therapie

Gabapentin wird zunehmend auch zur Linderung von perimenopausalen Beschwerden eingesetzt und stellt eine Alternative zur klassischen Hormonersatztherapie dar. Ein systematisches Review und auch eine Metaanalyse bestätigen eine deutliche Reduktion der Schwere und der Anzahl der Hitzewallungen [18, 40]. Eine Wirksamkeit konnte auch für Frauen mit Brustkrebs unter Tamoxifen-Therapien gezeigt werden [31]. Auch für Männer ist Gabapentin eine Therapieoption, wenn Hitzewallungen durch Hormondeprivation nach Prostatakarzinom auftreten [28]. Der genaue Wirkungsmechanismus von Gabapentin bei postmenopausalen Beschwerden ist nicht vollständig geklärt, es wird angenommen, dass Gabapentin über die Blockade von Calciumkanälen im Hypothalamus zu einer Modulation der Thermoregulation führt und damit die Anzahl der Hitzewallungen reduziert wird. Wirksame Dosierungen liegen bei 900 mg pro Tag.

### Psychiatrische Indikationen von Antikonvulsiva

#### Angsterkrankungen

Die angstlösende Wirkung von Benzodiazepinen ist wohl bekannt. Vermittelt wird dies über eine verstärkte Affinität der körpereigenen GABA zum GABA<sub>A</sub>-Rezeptor, sodass es zu einer erhöhten Öffnungswahrscheinlichkeit der Chloridkanäle kommt. Es besteht aber eine erhebliche Abhängigkeitsgefahr und das Risiko einer schnellen Toleranzentwicklung, was den Einsatz auf Notfallsituationen minimiert. Die S3-Leitlinie „Behandlung von Angststörungen“ spricht sich daher gegen den

Einsatz aus („soll nicht“-Empfehlung) [4]. Alternativen stellen SSRI und SSNRI dar. Ein Antikonvulsivum zeichnet sich durch bessere Verträglichkeit aus, welches daher mittlerweile oft eingesetzt wird: Pregabalin. In einer großen Metaanalyse konnte es sowohl bei Wirksamkeit (Remission) wie auch bei Verträglichkeit Überlegenheit gegenüber SSRI zeigen [22]. In der gleichen Metaanalyse ist auch ein zweites Antikonvulsivum positiv aufgefallen, welches in der Indikation aber nicht zugelassen ist: Tiagabin. Auch andere Studien belegen die gute Wirksamkeit [34].

#### Bipolare Erkrankung

Der Inositol-Kreislauf ist ein wesentlicher Bestandteil der Signalübertragung und spielt eine Rolle bei der Regulation von Stimmung und neuronalen Prozessen. Inositol ist ein natürlicher Bestandteil von Zellmembranen und dient als Vorläufer von Second-Messenger-Molekülen wie Inositoltriphosphat (IP<sub>3</sub>) und Diacylglycerol (DAG), die wichtige Signale im Gehirn vermitteln [29]. Einige Mood Stabilizer, insbesondere Lithium und die Antikonvulsiva Valproinsäure und Carbamazepin, haben Auswirkungen auf den Inositol-Kreislauf. Sie beeinflussen die Aktivität von Enzymen, die den Signalweg regulieren, was zur Modulation der Neurotransmitter-Freisetzung und Signalübertragung führt. Dadurch kommt es vermutlich zur antimanischen Wirkung dieser Substanzen [30]. Zudem wird vermutet, dass Valproinsäure in die Funktionalität der Mitochondrien eingreift und diverse Auswirkungen hervorruft. Dies könnte die Aktivität mitochondrialer Enzyme beeinflussen, den Energiestoffwechsel stören sowie die Replikation der mitochondrialen DNA und die Funktion der Atmungskette modulieren. Diese Wirkungen könnten mit einigen der beobachteten Nebenwirkungen wie Lebertoxizität, Gewichtszunahme oder metabolischen Veränderungen in Verbindung stehen, aber auch mit der antimanischen Wirkung. Auch wird diskutiert, ob die Inhibition der Histondeacetylasen an der stimmungsstabilisierenden Wirkung beteiligt ist [26]. Möglicherweise kann auch die Wirkung von Valproinsäure auf Glutamat und GABA die antimanische Wirksamkeit begründen. Lamotrigin verbessert die Mitochondrienfunktion und damit den Energiehaushalt der Neuronen, es entfaltet rezidiv-prophylaktische antidepressive Wirkungen (In-Label-Indikation).

#### Nebenwirkungen, Interaktionen und Kontraindikationen

Durch die ZNS-Gängigkeit der Präparate treten insbesondere zentralnervöse Nebenwirkungen auf, die von Patienten als sehr störend empfunden werden und die Lebensqualität – falls sie nicht nur vorübergehend zu Therapiebeginn auftreten – stark einschränken. Dadurch kann auch die Fahrtauglichkeit beeinträchtigt sein, insbesondere in der Eindosierungsphase besteht daher eine Fahrtauglichkeit. Da einige Nebenwirkungen la-

borchemisch nachgewiesen werden können, bevor der Patient eine Veränderung bemerkt, wird in **Tabelle 3** zu den Nebenwirkungen einiger Antikonvulsiva auch aufgezeigt, welches Monitoring sinnvoll wäre. Eine regelmäßige Laborkontrolle ist daher extrem wichtig.

### Frauen im gebärfähigen Alter

Für Valproinsäure und Topiramamat besteht ein hohes Risiko für Teratogenität, sodass Blaue-Hand-Schulungsmaterialien vom BfArM für die besondere Beratung angefordert wurden. Frauen im gebärfähigen Alter sollten die Präparate daher sehr zurückhaltend und nur, wenn andere Therapieoptionen

**Tab. 3.** Monitoring-Parameter und wichtige Nebenwirkungen von Antikonvulsiva

Wirkstoff	Sehr häufige Nebenwirkungen (besondere Nebenwirkungen)	Anticholinerg Score nach ACB Calculator*	Monitoring erforderlich in Bezug auf
Valproinsäure	Hyperammonämie, Übelkeit, Tremor, (Enzephalopathie, Leukopenie, Thrombozytopenie, Hyponatriämie, Haarausfall, Gewichtszunahme)	1	Ammoniak, Leberenzyme, Blutbild, Blutzucker, Amylase, PTT (partielle Thromboplastinzeit), INR (International Normalized Ratio), Bilirubin, Valproat-Spiegel
Carbamazepin	Somnolenz, Sedierung, Schwindel, Schläfrigkeit, Ataxie, Verwirrtheit, Übelkeit, Erbrechen, allergische Hautreaktionen, Leukopenie, Anstieg der Gamma-Glutamyltransferase, (Hyponatriämie, Stevens-Johnson-Syndrom, toxisch-epidermale Nekrolyse, Gewichtszunahme)	2	Natrium, Leberenzyme, Blutbild, Lipide, Harnstoff, TSH (Thyreotropin), Eisen, Carbamazepin-Spiegel
Lamotrigin	Kopfschmerzen, Hautausschlag, Diplopie, Verschwommensehen, (Stevens-Johnson-Syndrom)	0	Leberenzyme, Blutbild, Hautausschlag (Cave: Dosis darf nur sehr langsam gesteigert werden!)
Gabapentin	Virusinfektionen, Somnolenz, Schwindel, Ataxie	0	Nierenfunktion, Leberenzyme
Oxcarbazepin	Schläfrigkeit, Kopfschmerzen, Schwindelgefühl, Müdigkeit, Erbrechen, Übelkeit, (Hyponatriämie, Stevens-Johnson Syndrom, toxisch-epidermale Nekrolyse)	2	Natrium, Leberenzyme, Blutbild
Topiramamat	Nasopharyngitis, Somnolenz, Schwindel, Parästhesie, Depression, Nausea, Diarrhö, Fatigue, Gewichtsabnahme, (Nierensteine, Stevens-Johnson-Syndrom, toxisch-epidermale Nekrolyse)	0	Nierenfunktion, Blutbild, Elektrolyte, Serumcreatinin, Bicarbonat, Ammoniak, Gewicht
Pregabalin	Benommenheit, Schläfrigkeit, Kopfschmerzen, (toxisch epidermale Nekrolyse, Stevens-Johnson-Syndrom, Ödeme)	0	Nierenfunktion, Blutbild
Levetiracetam	Somnolenz, Kopfschmerzen, Nasopharyngitis, (Persönlichkeitsveränderung, Feindseligkeit, Depression, Reizbarkeit, Psychose, toxisch-epidermale Nekrolyse, Stevens-Johnson-Syndrom,)	0	Blutbild, Nierenfunktion, Leberenzyme
Primidon	Somnolenz, Sedierung, Schwindel, Ataxie, Verwirrtheit, Akkommodationsstörungen, Nausea, Erbrechen, (Abhängigkeit, Stevens-Johnson-Syndrom)	1	Leberenzyme, alkalische Phosphatase, Vitamin-D-Spiegel, Blutbild, Primidon- und Phenobarbital-Spiegel
Benzodiazepine	Häufig: Somnolenz, Sedierung, Schwindel, (Ataxie, Gedächtnisstörungen, anterograde Amnesie, Abhängigkeit)	1	Leberenzyme
Phenytoin	Somnolenz, Sedierung, Schwindel, Ataxie, Verwirrtheit, Diplopie, Kopfschmerzen, Tremor, Nystagmus, Schwindel, Dyskinesien, Merkfähigkeitsstörungen, (Hirsutismus, Gingivahyperplasie, aplastische Anämie, Stevens-Johnson-Syndrom, Enzephalopathie)	0	Leberenzyme, Blutbild, Phenytoin-Spiegel
Cannabidiol	Verminderter Appetit, Gewichtsabnahme, Diarrhö, Erbrechen, Fieber, Müdigkeit, Somnolenz, (Suizidgedanken, Leberschädigungen)	0	Leberenzyme, Bilirubin

\*www.acbcalc.com; Anticholinerg Score = 0: keine anticholinerge Wirkung; Score = 1: leichte anticholinerge Wirkung; Score = 2: moderate anticholinerge Wirkung; Score = 3: starke anticholinerge Wirkung

nicht wirksam waren, verordnet werden. Dazu muss jedoch eine Kontrazeption sichergestellt sein. Entsprechend wurde in einem Rote-Hand-Brief bereits 2018 auf ein Schwangerschaftsverhütungsprogramm hingewiesen. Eine entsprechende Informationskarte darüber ist bei der Abgabe von Valproinsäure- und Topiramat-haltigen Präparaten in der Apotheke auszuhändigen. Embryotox.de listet Risiken auch für andere Antikonvulsiva wie beispielsweise Carbamazepin. In jedem Falle ist ein Interaktionscheck bei der Kombination von Kontrazeptiva mit Antikonvulsiva anzuraten, da viele Antikonvulsiva zu einem Wirkverlust des Kontrazeptivums führen. Sollte eine Schwangerschaft unter Antikonvulsiva eintreten, so ist ein TDM im Verlauf der Schwangerschaft besonders wichtig, da sich CYP-Enzyme während der Schwangerschaft in ihrer Aktivität verändern und somit zu hohe oder zu niedrige Wirkspiegel auftreten können [32].

### TDM und Genotypisierungsempfehlungen

Sinnvoll ist auch die Anwendung von therapeutischem Drug-Monitoring, um Intoxikationen mit Antikonvulsiva zu vermeiden [20]. Die Leitlinie der Arbeitsgemeinschaft für Neuropsychopharmakologie und Pharmakopsychiatrie listet die Empfehlungsgrade für jedes einzelne Antikonvulsivum.

Genotypisierungen sind einerseits für die Dosisfindung wichtig (z. B. Phenytoin und CYP2C9-Genotyp) und andererseits pharmakodynamisch zur Vermeidung des Stevens-Johnson-Syndroms (Phenytoin, Carbamazepin, Lamotrigin und HLA-Varianten). Die Homepage des Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium ([www.cpicpgx.org](http://www.cpicpgx.org)) listet alle vorhandenen Genotypisierungsempfehlungen. Andere Länder schreiben diese HLA-Testungen bereits vor dem Ansetzen vor, da dadurch lebensbedrohliche Hautreaktionen vermieden werden können. Bei Kindern, die mit Valproinsäure behandelt werden sollen, kann das POLG-Gen typisiert werden, um Leberversagen vorzubeugen [38].

### Interaktionspotenzial

Wie in Tabelle 4 dargestellt, spielen vor allem pharmakokinetische Interaktionen eine bedeutsame Rolle, sodass diese Gruppe als „Red Flag“-Gruppe gesehen werden kann. Aber auch pharmakodynamische Interaktionen sind möglich, insbesondere Hyponatriämie in Kombination von Diuretika, ACE-Hemmern oder Sartanen mit Carbamazepin, Oxcarbazepin oder Valproinsäure zeigt sich klinisch häufiger [13, 37]. Zudem kann additive Hämatoxizität beobachtet werden, so dass regelmäßige Blutuntersuchungen insbesondere bei Polypharmazie wichtig sind [9].

### Schlussfolgerung und Bewertung

Antikonvulsiva sind vielseitig einsetzbar und besitzen ein beachtliches Wirkungsspektrum. Es gibt Studien, die die Wirkung eines Antikonvulsivums auf mehrere Erkrankungen be-

Tab. 4. Pharmakokinetische Interaktionen der Antikonvulsiva

CYP-Enzym	Inhibitoren	Induktoren
1A2	Stiripentol, CBD	Carbamazepin, Phenytoin
2B6	CBD	Carbamazepin, Phenytoin, Phenobarbital
2C8	–	Phenobarbital
2C9	Valproinsäure, CBD	Carbamazepin, Phenytoin, Phenobarbital, Primidon
2C19	Oxcarbazepin, Felbamat, Topiramat, Stiripentol, Cenobamat, CBD	Carbamazepin, Phenytoin, Primidon
2D6	Stiripentol, CBD	
3A4	Stiripentol	Carbamazepin, Oxcarbazepin, Esclicarbazepin, Phenobarbital, Felbamat, Phenytoin, Topiramat, Primidon, Rufinamid, Cenobamat

CBD: Cannabidiol

legen [14]. Die Anwendung kann so zu einer Reduktion der Polypharmazie führen, wenn mehrere Indikationen mit einem Medikament behandelt werden können. Die Berücksichtigung von Begleiterkrankungen bei Epilepsiepatienten spielt somit eine entscheidende Rolle bei der Auswahl eines geeigneten Antikonvulsivums. Hierbei können synergistische Effekte genutzt und unerwünschte Auswirkungen auf begleitende Krankheiten vermieden werden. Durch präemptive pharmakogenetische Testungen auf CYP-, HLA- und POLG-Varianten können schwere unerwünschte Wirkungen verhindert werden, sodass die Sicherheit in der Anwendung erhöht werden kann. Aufgrund des breiten Interaktionspotenzials der Antikonvulsiva ist es wichtig, auch die Begleitmedikationen bei der Wahl des Antikonvulsivums zu berücksichtigen. Die Auswahl der am besten geeigneten Therapie sollte daher stets auf individueller Patientenebene erfolgen. Aufgrund von psychischen Nebenwirkungen bei neueren Antikonvulsiva wie Levetiracetam, Perampanel oder Brivaracetam ist besondere Vorsicht in Hinblick auf Einsatzkriterien bei psychischen Komorbiditäten geboten.

### Interessenkonflikterklärung

Die Autorinnen geben an, dass keine Interessenkonflikte bestehen.

### Literatur

1. Antel J, Hebebrand J. Weight-reducing side effects of the antiepileptic agents topiramate and zonisamide. *Handb Exp Pharmacol* 2012;433–66.
2. Arnold LM, Choy E, Clauw DJ, Oka H, et al. An evidence-based review of pregabalin for the treatment of fibromyalgia. *Curr Med Res Opin* 2018;34:1397–409.
3. Aurora S, Brin MF. Chronic migraine: an update on physiology imaging and the mechanism of action of two available pharmacologic therapies. *Headache* 2017;57:109–25.
4. Bandelow B, Aden I, Alpers GW, Benecke A, et al. Deutsche S3-Leitlinie „Behandlung von Angststörungen“. Version 2 (2021).

5. Bonnet U, Scherbaum N. Über das Abhängigkeitspotential von Gabapentinen (On the risk of dependence on gabapentinoids). *Fortschr Neurol Psychiatr* 2018;86:82–105.
6. Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). Nationale VersorgungsLeitlinie „Neuropathie bei Diabetes im Erwachsenenalter“. Version 3 (2012).
7. Chincholkar M. Analgesic mechanisms of gabapentinoids and effects in experimental pain models: a narrative review. *Br J Anaesth* 2018;120:1315–34.
8. Cooper TE, Derry S, Wiffen PJ, Moore RA. Gabapentin for fibromyalgia pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2017;1:CD012188.
9. de Leon J, Santoro V, D'Arrigo C, Spina E. Interactions between antiepileptics and second-generation antipsychotics. *Expert Opin Drug Metab Toxicol* 2012;8:311–34.
10. Deutsche Gesellschaft für Neurologie e. V. (DGN), Deutsche Migräne- und Kopfschmerzgesellschaft e. V. (DMKG). S1-Leitlinie „Clusterkopfschmerz und trigeminoautonome Kopfschmerzen“. Version 5.1 (2015) (in Überarbeitung, Stand 01.03.2024).
11. Deutsche Schmerzgesellschaft e. V. S3-Leitlinie „Definition, Pathophysiologie, Diagnostik und Therapie des Fibromyalgiesyndroms“. Version 1.7 (2017) (in Überarbeitung, Stand 29.02.2024).
12. Diener HC. Valproinsäure: Was bei der Migränephylaxe zu beachten ist. *Dtsch Arztebl* 2011;108:A406/B330/C330.
13. Druschky K, Bleich S, Grohmann R, Engel R, et al. Use and safety of antiepileptic drugs in psychiatric inpatients—data from the AMSP study. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2018;268:191–208.
14. Finocchi C, Villani V, Casucci G. Therapeutic strategies in migraine patients with mood and anxiety disorders: clinical evidence. *Neurol Sci* 2010;31(Suppl 1):95–8.
15. Frampton JE, Foster RH. Pregabalin: in the treatment of postherpetic neuralgia. *Drugs* 2005;65:111–8; discussion 119–20.
16. Hadley GR, Gayle JA, Ripoll J, Jones MR, et al. Post-herpetic neuralgia: a review. *Curr Pain Headache Rep* 2016;20:17.
17. Harris RE, Napadow V, Huggins JB, Pauer L, et al. Pregabalin rectifies aberrant brain chemistry, connectivity, and functional response in chronic pain patients. *Anesthesiology* 2013;119:1453–64.
18. Hayes L, Carroll D, Kelley K. Use of gabapentin for the management of natural or surgical menopausal hot flashes. *Ann Pharmacother* 2011;388–94.
19. Deutsche Gesellschaft für Neurologie (DGN), Deutsche Gesellschaft für Schlafforschung und Schlafmedizin (DGSM). S2k-Leitlinie „Restless-Legs-Syndrom“. Version 5.3 (2022).
20. Hiemke C, Bergemann N, Clement HW, Conca A, et al. Consensus guidelines for therapeutic drug monitoring in neuropsychopharmacology: update 2017. *Pharmacopsychiatry* 2018;51:9–62.
- 20a. Holtkamp M, May TW, Berkenfeld R, Bien CG, et al. Erster epileptischer Anfall und Epilepsien im Erwachsenenalter, S2k-Leitlinie, 2023; in: Deutsche Gesellschaft für Neurologie (Hrsg.), Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie. Online: [www.dgn.org/leitlinien](http://www.dgn.org/leitlinien) (Zugriff am 06.03.2024).
21. Kohut T, Serai S, Panganiban J. Utilization of topiramate as an adjunct to lifestyle intervention for weight loss in pediatric nonalcoholic fatty liver disease. *JPGN Rep* 2021;2:e126.
22. Kong W, Deng H, Wan J, Zhou Y, et al. Comparative remission rates and tolerability of drugs for generalised anxiety disorder: A systematic review and network meta-analysis of double-blind randomized controlled trials. *Front Pharmacol* 2020;11:580858.
23. Kopel J, Brower GL. Effectiveness of pregabalin as a secondary treatment for neuropathic pain from postherpetic neuralgia. *Proc (Bayl Univ Med Cent)* 2020;33:469–70.
24. Kukkar A, Bali A, Singh N, Jaggi AS. Implications and mechanism of action of gabapentin in neuropathic pain. *Arch Pharm Res* 2013;36:237–51.
25. Li Z, Maglione M, Tu W, Mojica W, et al. Meta-analysis: pharmacologic treatment of obesity. *Ann Intern Med* 2005;142:532–46.
26. Manji HK, Bebchuk JM, Moore GJ, Glitz D, et al. Modulation of CNS signal transduction pathways and gene expression by mood-stabilizing agents: therapeutic implications. *J Clin Psychiatry* 1999;60 Suppl 2:27–116.
27. McAnally H, Bonnet U, Kaye AD. Gabapentinoid Benefit and Risk Stratification: Mechanisms Over Myth. *Pain Ther* 2020;9:441–52.
28. Moraska A, Atherton P, Szydlo D, Barton D, et al. Gabapentin for the management of hot flashes in prostate cancer survivors: a longitudinal continuation Study-NCCTG Trial N00CB. *J Support Oncol* 2010;8:128–32.
29. Moya PR, Murphy DL, McMahon FJ, Wendland JR. Increased gene expression of diacylglycerol kinase eta in bipolar disorder. *Int. J. Neuropsychopharmacol* 2010;13:1127–8.
30. O'Donnell T, Rotzinger S, Nakashima TT, Hanstock CC, et al. Chronic lithium and sodium valproate both decrease the concentration of myoinositol and increase the concentration of inositol monophosphates in rat brain. *Eur. Neuropsychopharmacol.* 2003;13:199–207.
31. Pandya K, Thummala A, Griggs J, Rosenblatt J, et al. Pilot study using gabapentin for tamoxifen-induced hot flashes in women with breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2004;83:87–9.
32. Paulzen M, Schoretsanitis G. Psychopharmakotherapie in Schwangerschaft und Stillzeit – Teil I: Schwerpunkt Schwangerschaft: Möglichkeiten der Unterstützung durch therapeutisches Drug-Monitoring. *Der Nervenarzt* 2023;7:1–10.
33. Richard D, Ferland J, Lalonde J, Samson P, et al. Influence of topiramate in the regulation of energy balance. *Nutrition* 2000;16:961–6.
34. Rosenthal M. Tiagabine for the treatment of generalized anxiety disorder: a randomized, open-label, clinical trial with paroxetine as a positive control. *J Clin Psychiatry* 2003;64:1245–9.
35. Ruiz L, Ferrandi D. Topiramate in migraine progression. *J Headache Pain* 2009;10:419–22.
36. Deutsche Gesellschaft für Neurologie (DGN). S2k-Leitlinie Diagnose und nicht interventionelle Therapie neuropathischer Schmerzen. (2019) Version 4.3.
37. Seifert J, Letmaier M, Greiner T, Schneider M, et al. Psychotropic drug-induced hyponatremia: results from a drug surveillance program—an update. *J Neural Transm (Vienna)* 2021;128:1249–64.
38. Stewart JD, Horvath R, Baruffini E, Ferrero I, et al. Polymerase  $\gamma$  gene POLG determines the risk of sodium valproate-induced liver toxicity. *Hepatology* 2010;52:1791–6.
39. Verma V, Singh N, Singh Jaggi A. Pregabalin in neuropathic pain: evidences and possible mechanisms. *Curr Neuropharmacol* 2014;12:44–56.
40. Yoon SH, Lee JY, Lee C, Lee H, Kim SN. Gabapentin for the treatment of hot flashes in menopause: a meta-analysis. *Menopause* 2020;27:485–93.