



## Ethosuximid, Phenytoin, Phenobarbital, Primidon

Autor: Thomas Mayer, Joachim Hübner, Original 2006, 12/2008

# 063

### Zusammenfassung

- Die allgemein übliche Einteilung antiepileptischer Substanzen in solche 1. und 2. Wahl wird auch im Kommissionsbericht der Liga gegen Epilepsie aus dem Jahre 1992 (2001) vorgenommen.
- Tabellarische Informationen zu Mitteln der 2. Wahl: Ethosuximid (ESM), Phenytoin (DPH), Phenobarbital (PB), Primidon (PRM)
  - Jahr der Einführung in Deutschland
  - Deutsche Handelsnamen
  - Darreichungsform
  - therapeutische Dosis
  - mg/kg Körpergewicht (KG) pro Tag für Erwachsene
  - Wirkungsweise
  - Wirkungsbereiche in mg/ml
  - Halbwertszeit
  - steady state
  - Indikationen
  - Interaktionen
  - wichtige unerwünschte Wirkungen
- Probleme des Einsatzes von ESM, DPH, PB und PRM

### Ethosuximid, Phenytoin, Phenobarbital, Primidon

Im Auftrag der Deutschen Sektion der Internationalen Liga gegen Epilepsie hat eine Kommission 1992 medikamentöse Standardtherapien der Epilepsien erarbeitet (Überarbeitung 2001) und eine Einteilung der antiepileptischen Substanzen in solche der 1. und 2. Wahl vorgenommen. Die hier vorgelegten Informationen basieren zum großen Teil auf dieser Arbeit und der Veröffentlichung ihrer Ergebnisse (s.u. Schmidt, Fröscher, Krämer,)

**Ethosuximid (ESM)** ist als Standard-Antiepileptikum zur Behandlung von Absencen und anderer sogenannter kleiner generalisierter Anfälle etabliert. Es eignet sich aber nicht zur Monotherapie bei generalisierten Epilepsien mit GM-Anfällen, muss also bei solchen Epilepsien mit anderen Antiepileptika kombiniert werden.

ESM ist kaum hilfreich in der Behandlung fokaler Epilepsien. Aufgrund seiner geringen Interaktionen ist es ein gut kombinierbares Präparat. Es bereitet hauptsächlich in der Eindosierung Probleme. Es kann gastrointestinale Beschwerden zur Folge haben. Bei manchen Patienten treten psychische Beschwerden auf, und im Extremfall kann ESM eine Psychose hervorrufen.

Ethosuximid ist ein mit Valproinsäure sehr gut kombinierbares Präparat, dem in dieser Kombination bei therapieresistenten Patienten mit generalisierten Anfällen, vorwiegend Absencen, sogar ein supra-additiver Effekt zugeschrieben wird.

Nach Einführung von Lamotrigin hat ESM etwas an Bedeutung verloren, insbesondere, weil Lamotrigin bei ähnlichem Wirkungsspektrum auch bei GM-Anfällen und fokalen Anfällen wirksam ist und ein günstigeres Nebenwirkungsprofil hat. ESM hat gegenüber Lamotrigin u.a. den Vorteil der schnelleren Eindosierbarkeit.

## Präparat

### Ethosuximid (ESM)

Jahr der Einführung in Deutschland	1960
Deutsche Handelsnamen	Petnidan®, Suxilep®,
Darreichungsform	Tabletten (250 mg), Saft, 2-3x tägliche Gabe
therapeutische Dosis	20(-40)mg/kgKG pro Tag für Kinder, 2-3x tägliche Gabe 15(-30)mg/kgKG pro Tag für Erwachsene
Wirkungsweise	hemmt T-Calcium-Einstrom neuronaler Membranen
unterer Wirkbereich in µg/ml	< 40
mittlerer Wirkbereich in µg/ml	40-100
oberer Wirkbereich in µg/ml	> 100
Halbwertszeit	Kinder 26-39 Stunden, Erwachsene (20-)30–60 (-72) Stunden
steady state	4-10 (-12) Tage
Indikationen	Absencen, Impulsiv-Petit mal, myoklonisch-astatische Anfälle
Interaktionen	Serumkonzentration wird gesenkt durch enzyminduzierende Antiepileptika (z.B. Phenobarbital); Serumkonzentration kann durch Valproinsäure gesenkt, aber auch angehoben werden
wichtige unerwünschte Wirkungen	Kopfschmerzen, Dyskinesien, Schlafstörungen, Schwindel, Singultus, Thyreoiditis, Anorexie, gastrointestinale Beschwerden, psychotische Episoden, Porphyrurie

**Phenytoin (DPH, PHT)** ist bei fokalen Anfällen Mittel der 2. Wahl nach Carbamazepin aufgrund seines ungünstigeren Nebenwirkungsprofils. Es sollte in einer Dosis von 5 (-6) mg/kg/KG (aufgrund der langen Halbwertszeit von DPH auch als Einmalgabe/Tag möglich) eindosiert werden.

Insbesondere bei Frauen sind die kosmetisch sehr störenden Nebenwirkungen wie Hirsutismus, Vergrößerung der Gesichtszüge, Gingivahyperplasie limitierend für den Einsatz. Nicht völlig geklärt ist die Frage, ob bei langjährigem Einsatz der Entwicklung peripherer Neuropathien Vorschub geleistet wird. Sicher erscheint, dass sich bei länger andauernden DPH-Intoxikationen Kleinhirnatrophien entwickeln können. Diese unerwünschte Wirkung ist aber bei guter Verträglichkeit von DPH nicht bewiesen.

Ein wichtiger Vorteil von DPH gegenüber Carbamazepin stellt die Möglichkeit zur parenteralen Gabe dar. DPH kann bei einem Status epilepticus ohne ausgeprägt sedierende Effekte gegeben werden, aufgrund seiner kardialen Nebenwirkungen bei rascher Anflutung aber möglichst unter EKG-Monitoring.

## Präparat

### Phenytoin (DPH, PHT)

Jahr der Einführung in Deutschland	1940
Deutsche Handelsnamen	Phenhydantol®, Zentropil®, Phenytoin AWD®
Darreichungsform	Tabletten (100 mg), Tropfen, Injektions-Lösung (i.V.-Gabe), Infusions-Konzentrat
therapeutische Dosis	5 mg/kgKG pro Tag, Einmalgabe möglich
Wirkungsweise	Verringerung repetitiver Entladungen neuronaler Membranen, stabilisiert neuronale Membranen, unterdrückt die epileptische Erregungsausbreitung
unterer Wirkbereich in µg/ml	< 10
mittlerer Wirkbereich in µg/ml	10-20
oberer Wirkbereich in µg/ml	> 20
Halbwertszeit	(7-)13-29 (-42) Stunden, abhängig von der Konzentration, bei Früh- und Neugeborenen länger (60 ± 50 Stunden)
steady state	5-15 Tage, interindividuell sehr variabel, abhängig von Serumkonzentration, da nicht-lineare Kinetik
Indikationen	fokale Anfälle aller Art, Statusbehandlung von großen und fokalen Anfällen, Zusatzbehandlung bei großen Anfällen im

## Rahmen idiopathisch generalisierter Epilepsien

Interaktionen	wirkt enzyminduzierend, beschleunigt somit Biotransformation anderer Antiepileptika wie CBZ, VPA, PB, Lamotrigin, Tiagabin, aber auch orale Kontrazeptiva, Steroide, Theophyllin, einige Antibiotika, wird selbst angehoben im Serum, u. a. durch Sultiam, Isoniazid, Disulfiram, VPA führt zur Erhöhung des freien Anteils von Phenytoin im Serum
wichtige unerwünschte Wirkungen	Sedierung, Koordinationsstörungen, Nystagmus, Schwindel, Nausea, Doppeltsehen, (allergisches) Exanthem, Gingivahyperplasie, Hirsutismus, (aplastische) Anämie, Kleinhirnschädigung bei (länger andauernder) Überdosierung, periphere Neuropathien (?), Osteomalazie (Vit-D-Mangel), Porphyrie

**Phenobarbital (PB)** kann als Schutz vor Grand mal-Anfällen bei generalisierten Epilepsien auch in kleiner Dosis (z.B. 100 mg) erfolgreich eingesetzt werden. Es wirkt auch gegen Absencen. PB ist aufgrund seiner Verbreitung und des günstigen Preises immer noch eines der weltweit meist benutzten Antiepileptika. Eine schon über 80-jährigen Anwendung, eine lange Halbwertszeit und das breite Wirkungsspektrum machen seinen Vorteil aus. In Bezug auf unerwünschte Wirkungen sollte neben Sedierung, Einschränkung von Konzentration und Merkfähigkeit auch auf die sogenannte schmerzhafteste Schultersteife geachtet werden, die sich manchmal erst nach Jahren einstellt. Sie ist krankengymnastisch gut behandelbar.

### Präparat

### Phenobarbital (PB)

Jahr der Einführung in Deutschland	1912
Deutsche Handelsnamen	Luminal(etten)®,
Darreichungsform	Tabletten á 15 oder 100 mg, Injektionslösung
therapeutische Dosis	1-3 mg/kgKG
Wirkungsweise	Verstärkt synaptische gabaerge Inhibition
unterer Wirkbereich in µg/ml	< 20
mittlerer Wirkbereich in µg/ml	20-40
oberer Wirkbereich in µg/ml	> 40
Halbwertszeit	(60-)75-125 (-150) Stunden, bei Säuglingen und Kindern kürzer
steady state	2-4 Wochen
Indikationen	fokale Anfälle aller Art, generalisierte Anfälle: Grand mal-Anfälle, tonische Anfälle, myoklonische Anfälle, auch im Rahmen generalisierter Epilepsien; Status epilepticus
Interaktionen	wirkt enzyminduzierend, kann somit Antiepileptika wie Carbamazepin, Phenytoin, Valproinsäure, Lamotrigin, Tiagabin senken, kann selbst durch Carbamazepin, Oxcarbazepin, Phenytoin und Valproinsäure erhöht werden
wichtige unerwünschte Wirkungen	Sedation, Störung der Kognition/Aufmerksamkeit, psychomotorische Verlangsamung, Schulter-/Armsteife, selten allergische Exantheme, Agranulozytose, Dupuytren'schen Kontraktur, Porphyrie, Osteomalazie (Vitamin-D-Mangel)

**Primidon (PRM)** ist antiepileptisch wirksam über seinen aktiven Metaboliten PB. 250 mg PRM entsprechen der Menge von 50 mg PB. Aufgrund seiner beschränkten Metabolisierbarkeit in der Leber zu PB ist PRM z. B. indiziert bei Patienten, die PB auch in suizidaler Absicht nehmen könnten. PRM selbst wird keine eigene antiepileptische Wirkung zugeschrieben, weswegen man Blutspiegelkontrollen von PRM immer mit Phenobarbital-Spiegelbestimmungen kombinieren sollte.

Das Verhältnis von PRM zu PB ist im Fließgleichgewicht individuell immer konstant, so dass es sich zur Compliance-Prüfung besser eignet als Phenobarbital alleine. Leider ist das Nebenwirkungsprofil von PRM/PB relativ ungünstig. Das schränkt seinen Einsatz bei Kindern stark ein. Bei Erwachsenen gilt es deswegen, trotz hoher Wirksamkeit, allenfalls als Mittel der 2. Wahl.

## Präparat

## Primidon (PRM)

Jahr der Einführung in Deutschland	1954
Deutsche Handelsnamen	Liskantin®, Mylepsinum®
Darreichungsform	Tabletten á 250 mg, Saft
therapeutische Dosis	10-20 mg/kgKG, Eindosieren: Initial nie mehr als 62,5 mg/d
Wirkungsweise	s. Phenobarbital (Hauptmetabolit des Primidon)
unterer Wirkbereich in µg/ml	< 8
mittlerer Wirkbereich in µg/ml	8-15
oberer Wirkbereich in µg/ml	> 15
Halbwertszeit	Nach Erreichen des steady state (3-) 7-11 (-19) Stunden
steady state	2-4 (8) Tage
Indikationen	s. Phenobarbital, zusätzlich wirksam bei (essenziellem) Tremor
Interaktionen	wirkt enzyminduzierend, kann somit Antiepileptika wie Carbamazepin, Phenytoin, Valproinsäure, Lamotrigin, Tiagabin senken, wird selbst durch Carbamazepin und Phenytoin und Valproinsäure gesenkt oder erhöht, aktiver Metabolit Phenobarbital aber erhöht
wichtige unerwünschte Wirkungen	s. Phenobarbital (Intoxikationen mit Primidon verlaufen günstiger als solche mit Phenobarbital, da PRM in der Leber erst zu PB metabolisiert werden muss, dieser Prozess aber limitiert ist.)

## Weiterführende Materialien

- Besser, R., Gross-Selbeck, G. (Hrsg): Epilepsiesyndrome, Therapiestrategien. Thieme, Stuttgart, 2. Auflage 1996
- Fröscher, W., Blankenhorn, V., May, T.W., Neher, K.-D. Rambeck, B.: Pharmakotherapie der Epilepsien. Schattauer, Stuttgart, 4. vollständig überarb. Auflage 2007
- Levy R.H., Mattson, R.H., Meldrum, B.S., Perruca, E.: Antiepileptic drugs. Raven Press, New York, 5. edition 2000
- MacDonald, R.L., Kelly, K.M.: Mechanism of action of currently prescribed and newly developed antiepileptic drugs. Epilepsia 35 (1994) Suppl. 4, 41-50
- Schmidt, D., Fröscher, W., Krämer, G.: Medikamentöse Standardtherapie der Epilepsien des Jugendlichen und Erwachsenenalters. Epilepsie-Blätter 5 (1992) 82-89
- Schneble, H., Ernst, J.P.: Vademecum Antiepilepticum 2005/2006 Pharmakotherapie der Epilepsien, 18. überarbeitete Auflage
- Fröscher, W., Brandl, U., Krämer, G., Schmidt, D., Siemes, H., Stefan, H.: Empfehlungen zur medikamentösen Epilepsitherapie bei Jugendlichen und Erwachsenen, Zeitschrift f. Epileptologie, 14. Jahrgang August 2001, S. 88-96
- Schmitz, B., Stephani, U.: Epilepsie Update 2006: Krämer, G.: Therapie Erwachsene S. 102 – 105
- Schmitz, B., Stephani, U. Epilepsie-Update 2006: Rating, D., Ernst, J.P.: Therapiestandard Kinder, S. 35-38

## Video

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

## Informationsblätter

- Von den Informationsblättern dieser Serie behandeln Nr. 060 „Wie Antiepileptika wirken, 061 „Blutserum-Spiegelbestimmung“, 058 „Medikamentöse Behandlung“, 059 „Beendigung der medikamentösen Behandlung“ angrenzende Themen.

## Hinweise

Informationen über Epilepsie sind auch 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, [www.stiftung-michael.de](http://www.stiftung-michael.de)

## Standardhinweis

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

Herausgeber: Dt. Gesellschaft für Epileptologie