



060

## Wie Antiepileptika wirken

Autor: Thomas Mayer, Stand: Januar 2001

### Zusammenfassung

- Antiepileptika verhindern Anfälle, beseitigen aber nicht die Ursache.
- Ihre Wirkung ist von Patient zu Patient verschieden. Die richtige Dosis muss individuell festgelegt werden.
- Ausschlaggebend für die Wirkung ist nicht unbedingt die Zahl der Tabletten, sondern die Menge der im Gehirn wirksamen Substanz. Diese wird über die Bestimmung ihrer Konzentration im Blutserum ermittelt.
- Der Wert der Blutserumkonzentration bei erreichter Anfallsfreiheit gibt das Maß individueller Wirksamkeit eines Medikaments für die einzelnen Patienten an.
- Blockierung der epileptischen Erregung der Nervenzellen und Eindämmung ihrer Ausbreitung sind die beiden bisher bekannten Wirkmechanismen antiepileptischer Substanzen.

Antiepileptika stellen die wichtigste Behandlungsmöglichkeit nahezu jeder Epilepsie dar. Antiepileptika wirken prophylaktisch, d.h. sie sollen das Auftreten der Symptome einer Epilepsie – die Anfälle – verhindern. Die Ursachen können sie direkt nicht beseitigen. Allerdings kann unter der Einnahme von Antiepileptika, wenn sie zur Anfallsfreiheit führt, eine Epilepsie im Laufe der Zeit ausheilen und die Medikation abgesetzt werden.

### Aufnahmemechanismen

Die meisten Antiepileptika gibt es als Tablette, Kapseln oder Saft. Sie werden nach der Einnahme im Magen oder im Darm vom Körper aufgenommen. Nur einige kann man direkt über eine Spritze ins Blut geben. (Phenytoin, Barbiturate, Valproinsäure) oder als Zäpfchen bzw. Rektiole (Diazepam) verabreichen. Dies ist für den Fall wichtig, dass die Medikamente schnell wirken sollen, oder der Patient z.B. wegen einer Operation nicht essen und trinken kann.

Nach der Aufnahme im Magen und Darm werden die Antiepileptika vom Blut im ganzen Körper und damit auch im Gehirn, wo ihr Wirk-Ort ist, verteilt. Gezielt auf bestimmte Hirnareale (epileptogene Zonen) wirkende Antiepileptika gibt es nicht. Ebenso wenig gibt es das ideale Antiepileptikum, das nur anfallsverhindernd wirkt und sonst keine unerwünschten Nebenwirkungen hat.

### Halbwertszeit

Nach Einnahme einer antiepileptisch wirksamen Substanz steigt deren Konzentration im Blutserum an und fällt danach je nach Substanz verschieden schnell wieder ab. Der Zeitraum, in dem ein Wirkstoff im Körper ohne erneute Einnahme auf die Hälfte gesunken ist, bezeichnet man als Halbwertszeit. Sie ist für jedes Medikament und je nach Komedikation verschieden.

Lebensalter und Körpergewicht beeinflussen die Halbwertszeit. Bei Kindern und Menschen mit geringem Gewicht werden die Antiepileptika rascher als bei anderen Menschen ausgeschieden.

### Fließgleichgewicht (steady state)

Erfolgt eine Tabletteneinnahme, während noch antiepileptischer Wirkstoff im Blut vorhanden ist, so beginnt der Anstieg der Serumkonzentration von dem im Körper vorgefundenen Niveau aus. Dieser Prozess ist nicht endlos zu steigern. Er erreicht bei gleichbleibender Dosis seinen Höhepunkt, den sogenannten „steady state“, von dem ab jede weitere Dosis nur noch das Wirkstoff-Niveau erhält (Erhaltungsdosis).

Je kürzer die Halbwertszeit eines Medikaments, desto rascher muss darum seine Wirkung durch Neueinnahme „aufgefrischt“ werden. Die Zeit, innerhalb derer ein steady state erreicht wird, kann für jedes Medikament mit der Formel „Halbwertszeit x 5“ in etwa berechnet werden (siehe Tabelle). „Fließgleichgewicht“, der deutsche Ausdruck für steady state, trifft den Sachverhalt insofern präzise, als die täglich bzw. in Stundenabständen (besonders bei Kleinkindern) aufzufrischende optimale Blutserumkonzentration eines Antiepileptikums nicht absolut stabil ist, sondern im Tagesverlauf um den gewünschten Durchschnittswert schwankt. So erklärt sich, dass zwar die antiepileptische Wirkung stetig erhalten bleibt, die Intensität eventueller Nebenwirkungen aber im Tagesverlauf ansteigen und abschwellen kann.

Wirkstoffe	Halbwertszeit in Stunden:	Steady state erreicht in:
<b>Standardwirkstoffe*</b>		
Carbamazepin (CBZ)	8-24 (Mehrfachdosis) 24-45 (Einmaldosis)	4-6Tage
Ethosuximid (ET)	20-60 (Kinder) 40-60 (Erwachsene)	2-4 Tage 8-10 Tage
Phenobarbital (PB)	72-144	10 Tage-3 Wochen
Phenytoin (DPH)	9-40	4 Tage –15 Tage
Primidon (PRM)	3-19	4 Tage
Valproat (VPA)	7-17	2-4 Tage
<b>Neue Wirkstoffe**</b>		
Felbamat (FBM)	20	4 Tage
Gabapentin (GBP)	5-7	1-2 Tage
Lamotrigin (LTG)	29	3-15 Tage
Oxcabazepin (OXC)	4	3 Tage
Vigabatrin	7	2 Tage
*Alison u.a., 1992	** nach Kälviäinen u.a. 1993	

## Pharmakokinetik

Fast alle Antiepileptika haben einen linearen Aufnahmemechanismus, d.h. ansteigende Medikamentendosen lassen die Blutserumkonzentration des Wirkstoffs ansteigen und zwar um den gleichen Faktor der Dosismenge (doppelte Dosis, Anstieg ums Zweifache).

Phenytoin ist die bekannteste Ausnahme von dieser Regel (mit exponentiellem Anstieg ab einer individuell unterschiedlichen Dosis), d.h. der Aufnahmeprozess dieses Wirkstoffs gleicht einer erst langsam, zunächst nahezu linearen, dann steiler ansteigenden Kurve. Je nach „Ausgangsniveau“ bewirkt daher die gleichbleibende Steigerung einer Phenytoindosis in unteren Dosisbereichen einen relativ gleichen, oder auch geringen und in oberen Dosisbereichen einen sprunghaften Anstieg der Blutserumkonzentration. Ihn vor jeder Dosiserhöhung zu messen (Blutserum-Spiegelbestimmung) ist bei diesem Antiepileptikum besonders angezeigt.

Beispiel:		
40-jähriger Patient, 80 kg schwer; 400 mg Phenytoin tägl. seit 2 Monaten; Blutserumspiegel: 18,5/ml, aber noch Anfälle		
Phenytoin-Zugabe von mg	Blutserumspiegel von mg/ml	
25	23,5	
50	30 (vermutlich toxisch)	
100	>50 (vermutlich toxisch)	

## Wirkungsbereich

Die Wirkung eines Antiepileptikum ist zwar dosisabhängig. Zur Beurteilung der richtigen Dosis gibt es aber nur Faustregeln. Sie beruhen auf Erfahrungswerten und werden als (unterer, mittlerer, oberer) Wirkungsbereich für das einzelne Medikament angegeben.

Die optimale, anfallsreduzierende oder anfallsverhütende Dosis ist jedoch schwer vorauszubestimmen, da sie individuell von Patient zu Patient unterschiedlich sein kann. Hinweise darauf gibt die

**Blutserumspiegelkonzentration** der Antiepileptika, die über den sog. Blutspiegel festgestellt wird (siehe Informationsblatt 061 –Blutserum-Spiegelbestimmung). Der Wert des Blutspiegels und nicht die Zahl der eingenommenen Tabletten ist bei den „älteren“ Antiepileptika in der Regel das Maß für die Wirkstärke einer Substanz. Bei neuen Substanzen wird dagegen dem Blutspiegel nicht mehr viel Wert beigemessen, so dass dann die Zahl der Tabletten entscheidend ist.

Das eigentliche Maß für die Wirksamkeit eines Antiepileptikums bleibt jedoch seine anfallsverhütende Aktion, die letztendlich durch kein anderes Wirkungsmaß ersetzt werden kann. Der Wert der Blutserumkonzentration bei erreichter Anfallsfreiheit gibt das Maß individueller Wirksamkeit eines Medikaments für den einzelnen Patienten an. Wurde bei einer Blutserumkonzentration, die innerhalb des sogenannten Wirkungsbereichs liegt, keine Anfallsfreiheit erzielt, so sollte bis zur individuellen Grenze der Verträglichkeit aufdosiert werden. Unerwünschte Medikamentenwirkungen und noch auftretende Anfälle hingegen zeigen an, dass eine sog. Pharmakoresistenz gegen dieses Medikament besteht, d.h. dass der Patient mit diesem Antiepileptikum nicht anfallsfrei werden kann. Aufgrund ihrer verschiedenen chemischen Zusammensetzung wirken die einzelnen Substanzen jeweils bei bestimmten Anfallstypen besonders gut, bei anderen weniger oder gar nicht. Wirkt das erste Antiepileptikum nicht anfallsverhindernd, so sucht man das geeignete Medikament in Abhängigkeit zu der Epilepsieform nach den in wissenschaftlichen Studien und in der Praxis erworbenen Erfahrungen.

## Wirkmechanismen

Man unterscheidet im Wesentlichen zwei Wirkprinzipien der Antiepileptika.

### 1. Blockierung der epileptischen Impulse

Epileptische Anfälle lassen auf Erregungen von Nervenzellen zurückführen, die stärker sind und länger andauern als normale Erregungen, die etwa dazu notwendig sind, eine Bewegung zu planen und durchzuführen.

Antiepileptika wie Carbamazepin, Phenytoin und wahrscheinlich auch Valproinsäure können diese übermäßigen epileptischen Erregungen verhindern, indem sie bestimmte Kanäle in der Wand der Nervenzellen verschließen oder deren Öffnung verhindern.

Durch diese Kanäle strömen körpereigene Substanzen wie Natrium, Kalium oder Kalzium ein, die an der Entstehung epileptischer Erregungen beteiligt sind. Wird ihr Einströmen behindert, kann dadurch epileptische Aktivität unterdrückt werden.

### 2. Verhinderung der Ausbreitung epileptischer Impulse

Bei der Entstehung und Ausbreitung epileptischer Erregung spielt ein Ungleichgewicht zwischen Hemmung und Erregung im Gehirn eine besondere Rolle. Hemmung und Erregung, die für die normale Funktion des Gehirns notwendig sind, breiten sich im Gehirn über spezielle Kontaktstellen zwischen den Nervenzellen aus. Einige Antiepileptika, wie z.B. Barbiturate und Benzodiazepine, verstärken die Hemmung an diesen Kontaktstellen und verhindern so die Ausbreitung epileptischer Aktivität im Nervengewebe. Dieses Phänomen lässt sich bildlich am ehesten mit dem Eingrenzen einer Glut veranschaulichen, die sich zum Flächenbrand ausbreiten könnte.

Für fast alle Antiepileptika gilt, dass sich mit zunehmender Höhe der Dosis die Wirksamkeit verbessert (s.o.). Tritt bei regelmäßiger Einnahme des Medikaments ein Anfall auf, der sich nicht durch bekannte Auslöser (z.B. Schlafentzug, übermäßiger Alkoholkonsum) erklären lässt, wird man daher zunächst die Dosis des Medikaments erhöhen. Dabei können jedoch unerwünschte Wirkungen der Antiepileptika auftreten, die anzeigen, dass nun auch die gesunden Hirnzellen stärker beeinträchtigt sind. Dosiserhöhungen sind also nicht unbegrenzt möglich.

## Wirkweise neuer Antiepileptika

Die Entdeckung der antiepileptischen Wirkung der meisten Standardmedikamente geschah häufig zufällig. Bei den neu entwickelten Medikamenten hat man versucht, die Fortschritte in der Erklärung epileptischer Reaktionen und Abläufe im Gehirn für die Entwicklung „maßgeschneiderter“ antiepileptischer Wirkstoffe zu nutzen. Dabei wurden vornehmlich zwei antikonvulsive Wirkmechanismen genutzt:

- Blockierung von exzitatorischer Glutamatausschüttung, siehe unter 1 (Lamotrigin)
- Verstärkung von inhibitorischer GABA-Produktion, siehe unter 2 (Vigabatrin, Gabapentin)

Allerdings schlagen sich die Erkenntnisse, die zur Entwicklung der neuen Medikamente führten, nur sehr begrenzt in klinischen Wirkungen dieser Medikamente nieder. Sicher sind die Wirkungsweisen von Antiepileptika noch nicht zureichend erforscht.

- Für die Entwicklung neuer antiepileptischer Wirkstoffe werden die großen Fortschritte in der Erklärung experimenteller epileptischer Reaktionen und Abläufe im Gehirn genutzt.

### **Weiterführende Materialien**

- DeLorenzo, R.J.: Mechanism of action of anticonvulsant drugs. *Epilepsia*, 29, suppl. 2(1988) S35-S54
- Frey, H.-H., Janz, D. (eds): *Antiepileptic drugs*. Springer, Berlin 1985
- Kälviäinen, R., Keränen, T., Riekkinen Sr., P..J.: Place of newer drugs in the treatment of epilepsy, *Drugs* 46 (1993)1009-1024
- Macdonald, R.L., Kelly, K.M.: mechanisms of action of currently prescribed and newly developed antiepileptic drugs. *Epilepsia*, 35, suppl.4 (1994) S41-S50
- Schmidt, D., Anticonvulsants. In: Dukes, M.N.G. (Hrsg): *Meylers` s side effects of drugs*. 12<sup>th</sup> edition, Elsevier Amsterdam 1992, 122-143
- Schmidt, D.: *Behandlungen der Epilepsien*. 2. Auflage Thieme, Stuttgart 1984
- Schmidt, D.: *Pharmakotherapie von Epilepsien*. Behandlungsstrategien und klinische Pharmakologie. Zuckschwerdt, München 1993
- Siemes, H. : *Die neuen Antiepileptika*, Blackwell, Berlin 1995
- Thomson, A.H., • Brodie, M.J.: Pharmacokinetic optimisation of anticonvulsant therapy. *Clin. Pharmacokinet.* 23 (1992) 216-230

### Video:

- Using Antiepileptic Drugs in Children (1988/20 Min)

### Informationsblätter

- Die Informationsblätter 061 „Blutserum-Spiegelbestimmung“, 058 „Medikamentöse Behandlung“, 059 „Beendigung der medikamentösen Behandlung“ behandeln angrenzende Themen.

### **Hinweis**

Informationen über Epilepsie sind erhältlich auch über:

Deutsche Epilepsievereinigung/einfälle, Zillestr. 102, 10585 Berlin, Internet: [www.epilepsie.vereinigung.de](http://www.epilepsie.vereinigung.de)

Stiftung Michael, Alstraße 12, 53227 Bonn, [www.stiftung-michael.de](http://www.stiftung-michael.de)Internet: [www.stiftung-michael.de](http://www.stiftung-michael.de)

### **Standardhinweis**

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

Herausgeber: Deutsche Gesellschaft für Epileptologie e.V.