

# **Wirkstoffprofile ausgewählter Antikonvulsiva**

**- Pharmazeutisches Kolleg -**

**Kathrin Sichert**

**Universität Leipzig  
Institut für Pharmazie  
Pharmakologie für Naturwissenschaftler**

# Epilepsie - Behandlung

## Behandlungsindikation:

- innerhalb von 3-6 Monaten 2 epileptische Anfälle mit Bewußtseinsstörung
- akute symptomatische Epilepsie bei florider Hirnerkrankung
- Diagnose eines epileptischen Syndroms mit hoher Rezidivwahrscheinlichkeit
- nach initialem Status Epilepticus
- hochfrequente epileptische Entladungen im EEG
- Alter > 60 Jahre
- hohes Sicherheitsbedürfnis des Patienten
- erkennbare gravierende psychosoziale Konsequenzen bei Auftreten weiterer Anfälle

# Epilepsie - Behandlung

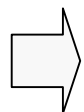
## Behandlungsziel:

- kurzfristig → Anfallsfreiheit
- langfristig → bestmögliche Reduktion der Anfallsfrequenz

## Behandlungsarten:

- medikamentöse Therapie (Antikonvulsiva)
- operative Therapie
- Alternativbehandlung

zusätzlich  
auslösende  
Provokations-  
faktoren  
meiden



bei Diagnose einer unterlagernden akuten oder chronischen Erkrankung muss diese nach den entsprechenden Therapierichtlinien parallel behandelt werden.

# Epilepsie - Behandlung

## Antikonvulsiva:

- symptomatisch Krämpfe ↓
  - Erhöhung der Krampfschwelle
  - gute Verträglichkeit
  - kein Einfluss auf normale motorische Erregbarkeit
  - Monotherapie bevorzugt
  - Therapie einschleichend und ausschleichend
  - klinische und laborchemische Überwachung
  - Therapie in der Schwangerschaft weiterführen
- } in  
therapeutischen  
Dosen

# Epilepsie - Behandlung

Ungleichgewicht zwischen exzitatorischen und inhibitorischen Transmittersystemen

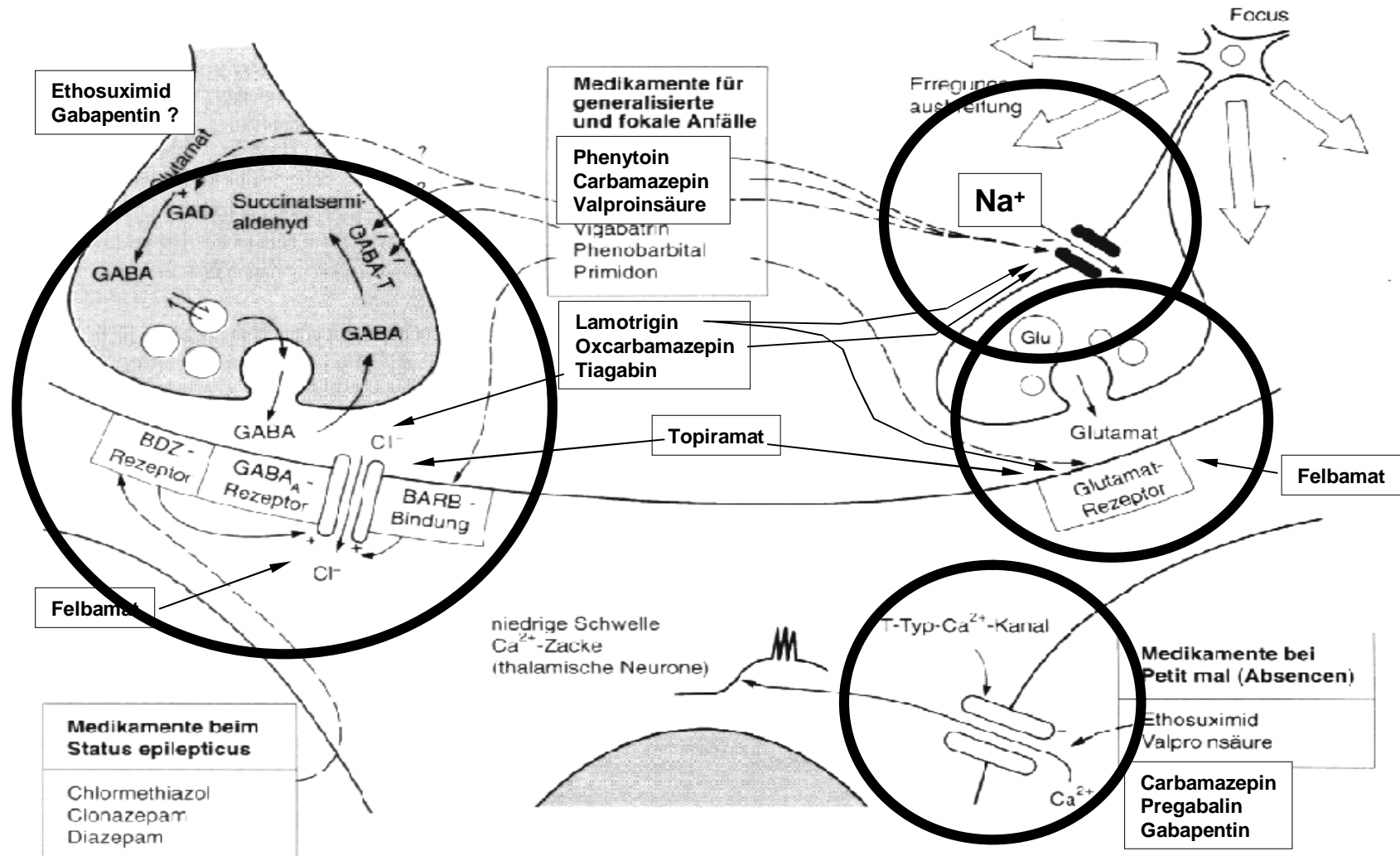
inhibitorisch

GABA

exzitatorisch

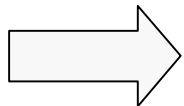
Glutamat  
Aspartat

# Wirkmechanismen in der antikonvulsiven Medikation



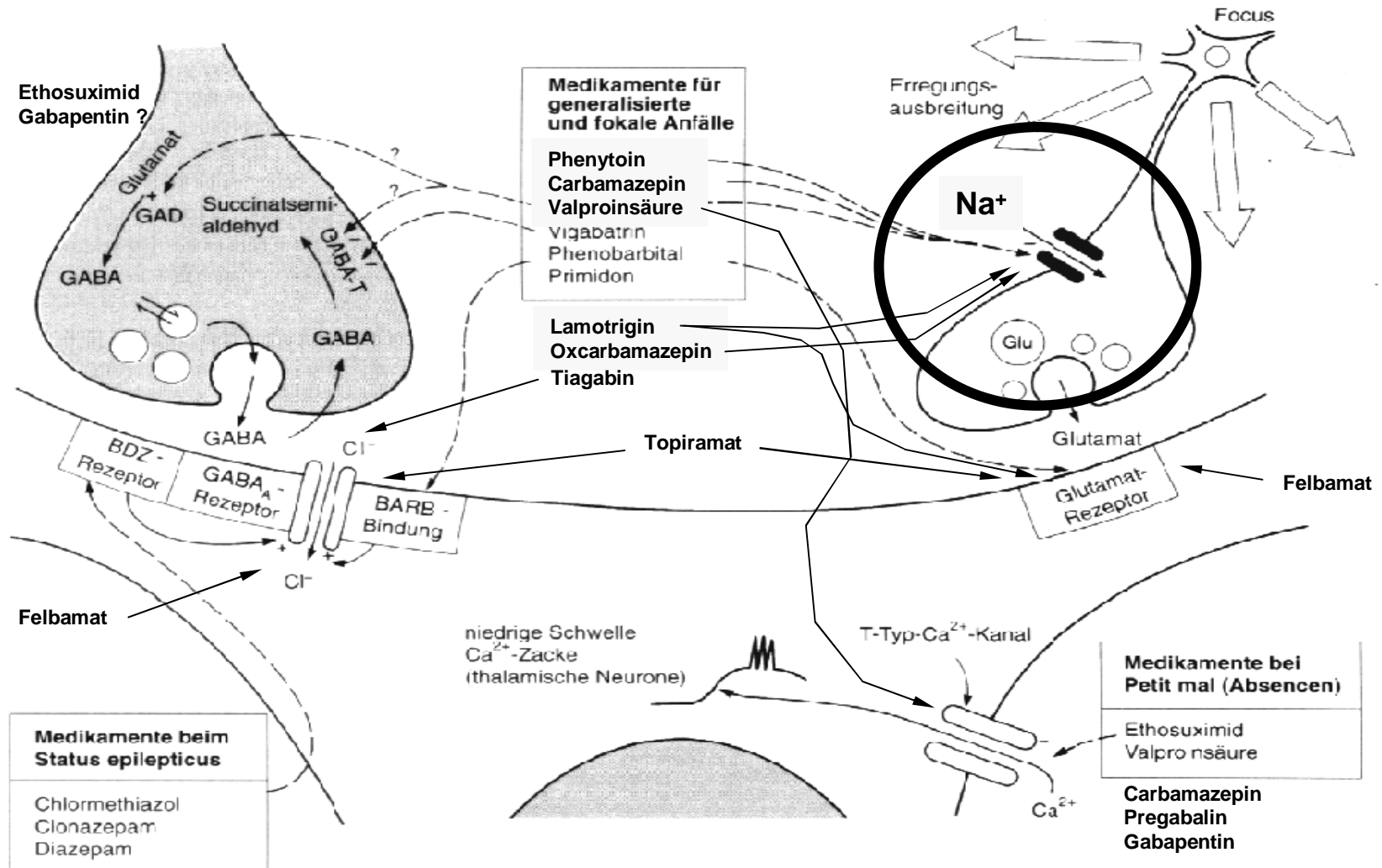
# Wirkmechanismen in der antikonvulsiven Medikation

- Blockade spannungsabhängiger Na<sup>+</sup> und Ca<sup>2+</sup> Kanäle
- Erhöhung des GABA-Effekts durch Hemmung des Abbaus und der Wiederaufnahme
- Verhinderung der Freisetzung von Glutamat und Aspartat  
Blockade glutamaterger Rezeptoren (NMDA, AMPA, Kainat)



**viele antiepileptische Wirkstoffe wirken übergreifend**

# Blockade spannungsabhängiger Na<sup>+</sup>-Kanäle



## **Natriumkanalblocker**

- **use - dependency** → **Selektivität** (repetitive Entladungen ↓)
- **Carbamazepin / Oxcarbamazepin** (Calciumkanäle ↓)
- **Valproinsäure** (GABA-Transaminase ↓)
- **Phenytoin**
- **Lamotrigin** (exzitatorische, glutamaterge synaptische Übertragung ↓)

# Natriumkanalblocker

## Carbamazepin (Finlepsin<sup>®</sup>)

- BV 75%
- $f_b$  75%
- $t_{1/2}$  8-24 h
- CYP3A4 Induktor



- Metabolit: 10,11- Epoxid
  - hochaktiv
  - Diol + Konjugation

## Oxcarbamazepin (Trileptal<sup>®</sup>)

- $f_b$  38%
- $t_{1/2}$  8-10 h
- keine Enzyminduktion



- Metabolit: Hydroxyderivat
  - Hauptwirkstoff
  - Konjugation

# Natriumkanalblocker

## **Carbamazepin** (Finlepsin®)

-D: Erw. 400-2000 mg/d  
Kinder 20-25 mg/kg/d

## **Oxcarbamazepin** (Trileptal®)

- D: Erw. 600-2400 mg/d  
Kinder max 40 mg/kg/d

- I: fokale Anfälle  
1. Wahl  
Alkoholentzug  
Trigeminusneuralgie  
neuropathische Schmerzen
- KI: AV-Block  
Knochenmarksschädigung  
Absencen  
Allergie gg. Carbamazepin  
schwere Leberschäden

# Natriumkanalblocker

**Carbamazepin**  
(Finlepsin®)

**Oxcarbamazepin**  
(Trileptal®)

- NW: v.a. initial  
ZNS-Störungen  
GI-Störungen
- IA: Enzyminduktion (CYP3A4)  
à Serumspiegel ↓ weibliche Sexualhormone  
Kontrazeptiva !!!  
Steroide  
orale Antikoagulantien  
Haloperidol  
Theophyllin  
Antiepileptika (Barbiturate,...)

# Natriumkanalblocker

## Valproinsäure (Ergenyl®)



- $f_b$  90%
- $t_{1/2}$  10 h
- vollständige Resorption aus GIT

-D: Erw. 900-2400 mg/d  
Kinder 20-30 mg/kg/d

- I: Breitspektrum-Antiepileptikum  
GABA ↑ (Transaminasehemmung)  
primär generalisiertes Grand mal  
fokale Anfälle  
Absencen  
Status Epilepticus
- KI: Lebererkrankungen (Anamnese!!!)  
Pankreaserkrankungen  
Porphyrie

# Natriumkanalblocker

## Valproinsäure

(Ergenyl®)

- NW: ZNS- und GI-Störungen  
Haarausfälle (reversibel)  
Leberzerfallskoma } selten, aber schwerwiegend → Letalität  
Pankreatitis }  
Gerinnungsstörungen  
polyzystische Ovarien / Infertilität
- IA: Enzyminhibitor  
→ Serumspiegel ↑ Barbiturate, Lamotrigin

**→ cave: KI ASS, Cumarine**

# Natriumkanalblocker

## Phenytoin (Phenhydan®)



- BV 90%
- $f_b$  90%
- $t_{1/2}$  8-60 h
- Sättigung → einschleichend geben

-D: Erw. 200-300 mg/d  
Kinder 5-7mg/kg/d

- I: Grand mal  
sekundär generalisierter Grand mal
- KI: Leukopenien  
AV-Block II.+III. Grades  
Kleinhirnatrophie (z.T. induzierbar durch Phenytoin)

⇒ stark antikonvulsiv, kaum sedativ, z.T. erregend

# Natriumkanalblocker

## Phenytoin

(Phenhydan®)

- NW: Gingivahyperplasie → konsequente Zahnhygiene  
Hypertrichose  
allergische Hautreaktionen  
Osteoporose
- IA: Enzyminduktor (Analogie zu Carbamazepin)  
→ Serumspiegel ↑ durch Valproinsäure,  
orale Antikoagulantien

# Natriumkanalblocker

## Lamotrigin (Lamictal®)

- BV 90%
- $f_b$  55%
- $t_{1/2}$  12-25 h



- D: Monotherapie:  
Erw. 100-300 mg/d

Kombination mit Enzyminduktoren:  
Erw. 200-700 mg/d  
Kinder 5-10 mg/kg/d

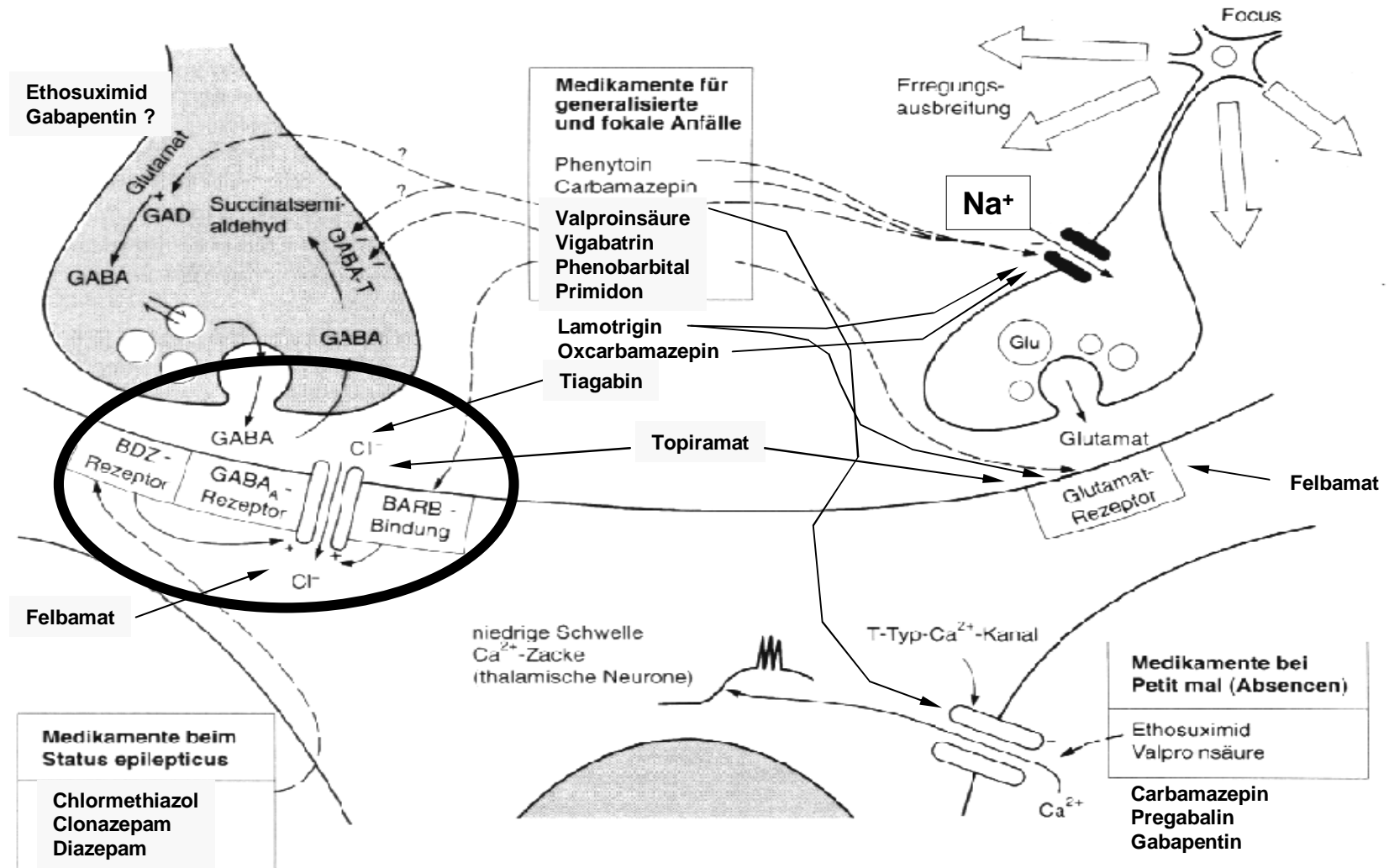
Kombination mit Valproinsäure:  
Erw. 100-300 mg/d  
Kinder 1-5 mg/kg/d

# Natriumkanalblocker

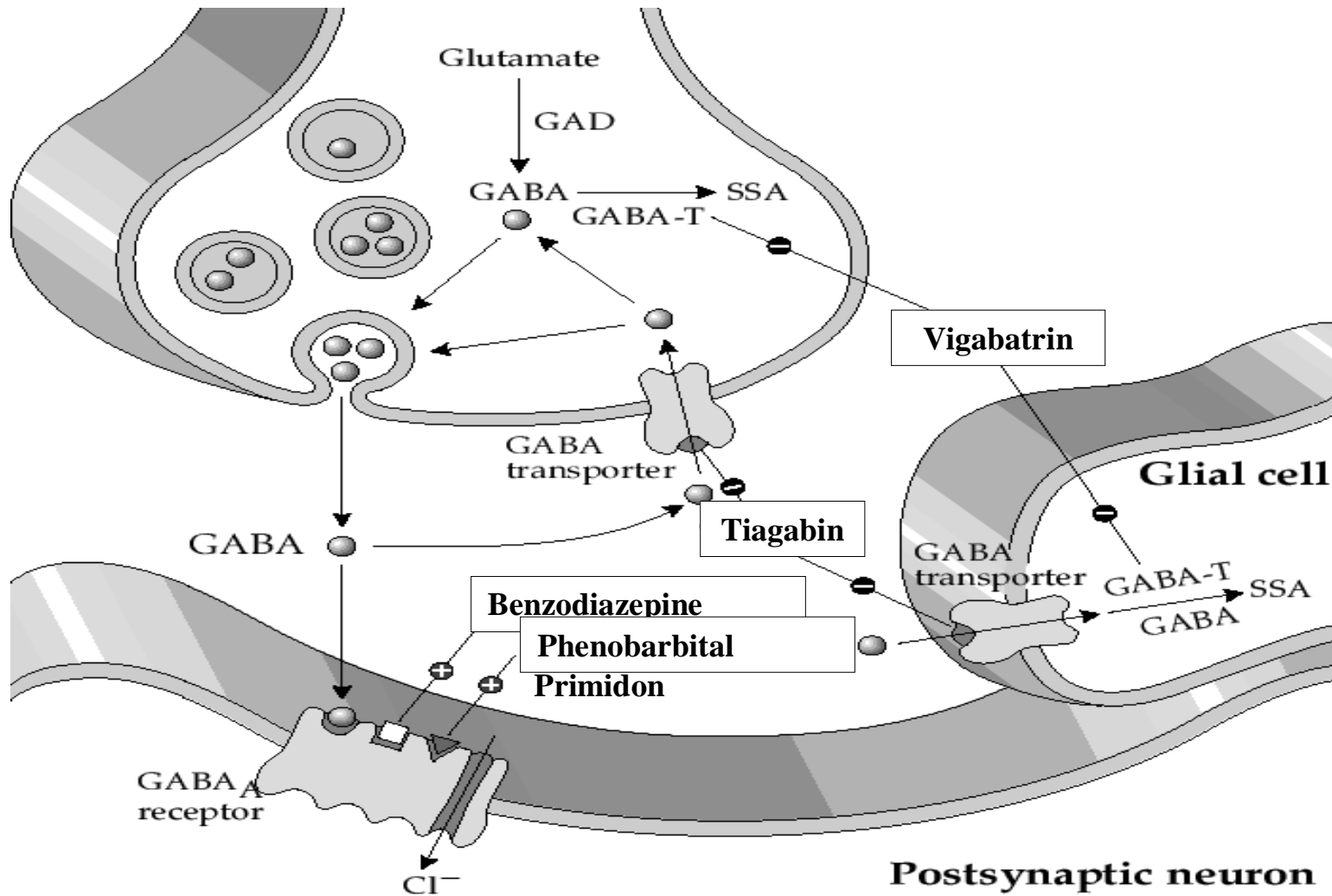
## Lamotrigin (Lamictal®)

- I: Breitspektrum-Antikonvulsivum  
fokale Anfälle (auch hyperresistente)  
sekundär generalisierte tonisch-klonische Anfälle
- KI: Kinder < 12 J.; ältere Patienten  
Leberinsuffizienz  
Niereninsuffizienz
- NW: ZNS  
GI-Störungen  
allergisches Exanthem
- IA: Enzyminduktoren und – inhibitoren erfordern Dosisanpassung  
à orale Kontrazeptiva: beide Wirkungen vermindert!!!!

# Antiepileptika mit GABA-verstärkender Wirkung

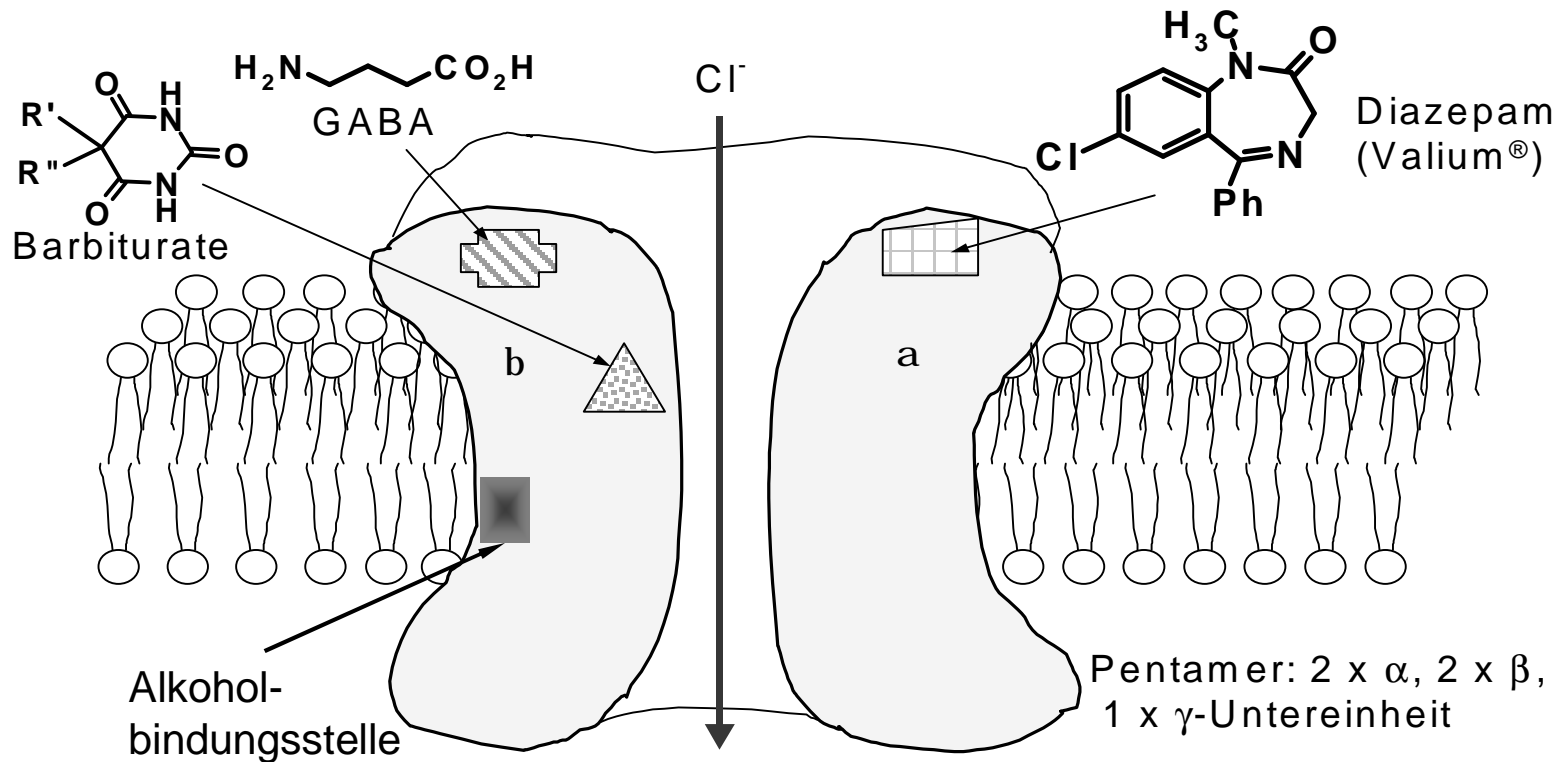


# Antiepileptika mit GABA-verstärkender Wirkung



# GABA<sub>A</sub>-Rezeptor

Der GABA<sub>A</sub>-Rezeptor - ein Ligand-gesteuerter Ionenkanal



# Antiepileptika mit GABA-verstärkender Wirkung

## Barbiturate - Phenobarbital

(Luminal<sup>®</sup>, Luminaletten<sup>®</sup>)

- BV 80 - 100%
- $f_b$  20 - 45%
- $t_{1/2}$  40 - 120 h



- D: Erw. 50 - 300 mg/d  
Kinder 1 - 4 mg/kg/d

- I: Grand mal  
fokale Anfälle  
Status Epilepticus
- KI: Leber-, Myocard-, Nierenstörungen  
Schockzustände  
Status asthmaticus

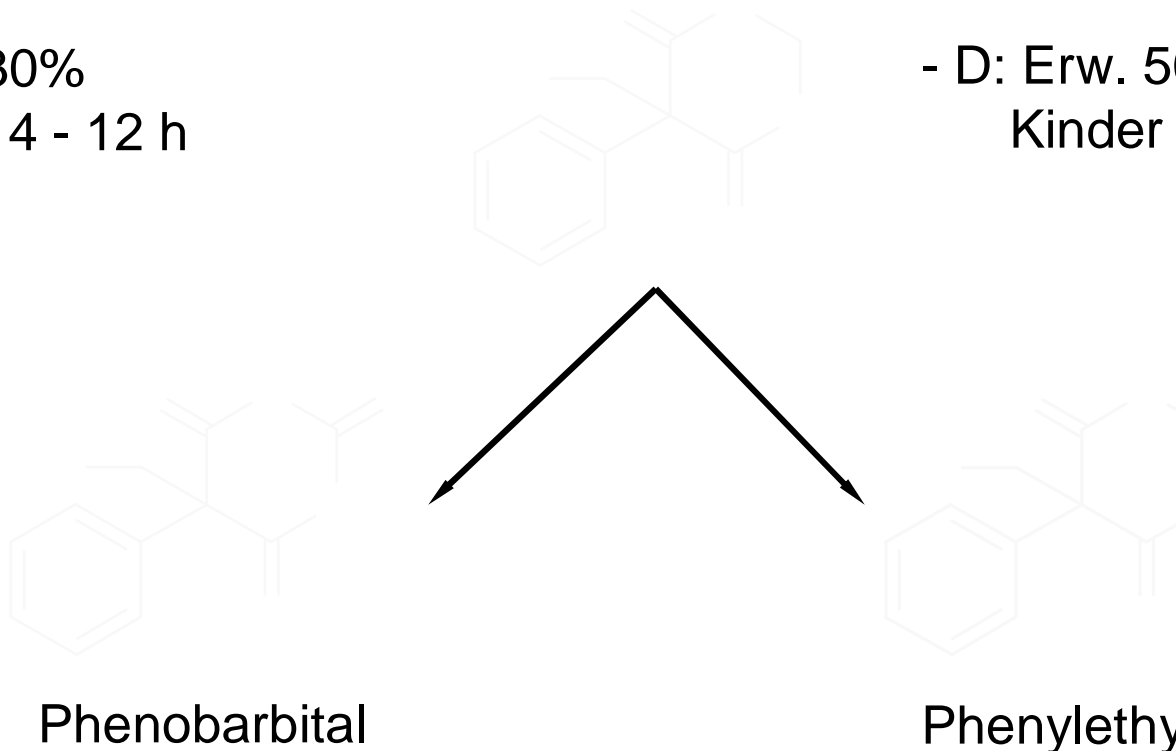
# Antiepileptika mit GABA-verstärkender Wirkung

## Desoxybarbiturate - Primidon

(Liskantin<sup>®</sup>)

- $f_b$  30%
- $t_{1/2}$  4 - 12 h

- D: Erw. 500 - 1500 mg/d
- Kinder 125 - 1000 mg/kg/d



Phenobarbital

Phenylethylmalonimid



Primidon selbst und entstehende Metaboliten besitzen Wirkung

# Antiepileptika mit GABA-verstärkender Wirkung

- I: fokale Anfälle  
Grand mal  
myoklonische Anfälle
- KI: Leber-, Myocard-, Nierenstörungen  
Schockzustände  
Status asthmaticus
- NW: rauschartige Zustände, Schwindel  
à v. a. initial (kleine Dosen zu Beginn)  
Sedierung, Müdigkeit  
Wesensveränderungen mit Agitiertheit  
allergische Hautreaktion
- IA: Enzyminduktor  
à **cave** orale Kontrazeptiva, Steroide,  
Antikoagulantien

# Antiepileptika mit GABA-verstärkender Wirkung

## Diazepam

(Valium®)

- BV 75 – 80%
- $f_b$  95 – 99 %
- $t_{1/2}$  1h (Met. 100 h)
  
- D: 5 – 10 mg i.v.  
max. 30 mg



## Clobazam

(Frisium®)

- BV min 87%
- $f_b$  85 – 91%
- $t_{1/2}$  18 h
  
- D: Erw: 15 – 80 mg/d  
Kinder: 0,3 – 1,0 mg/kg/d



## Clonazepam

(Antelepsin®)

- BV 71 - 76%
- $f_b$  83 - 87%
- $t_{1/2}$  30 - 40 h
  
- D: Erw: 4 - 8mg/d  
Kinder: 0,5mg/d



## Lorazepam

(Tavor®)

- BV 94%
- $f_b$  80,4 – 93,2%
  
- D: 2 mg in 1 min i.v.  
max. 8mg in 12h



# Antiepileptika mit GABA-verstärkender Wirkung

- I: Status epilepticus (à Diazepam, Clonazepam, Lorazepam)  
Zusatztherapeutika
- KI: Alkohol- , Drogen- , Medikamentenabusus  
Ateminsuffizienz, Leberinsuffizienz  
Myastenia gravis  
Schwangerschaft
- NW: Sedierung, Benommenheit  
Muskelrelaxation  
Verminderung der Atemfrequenz  
Clonazepam à vermehrter Speichelfluss und  
Bronchialsekretion bei Kleinkindern
- IA: Sedativa, Hypnotika, Neuroleptika  
Muskelrelaxantien  
**Alkohol!**

# Antiepileptika mit GABA-verstärkender Wirkung

## Tiagabin (Gabitril®)

- BV 89 %
- $f_b$  96%
- $t_{1/2}$  7 - 9 h



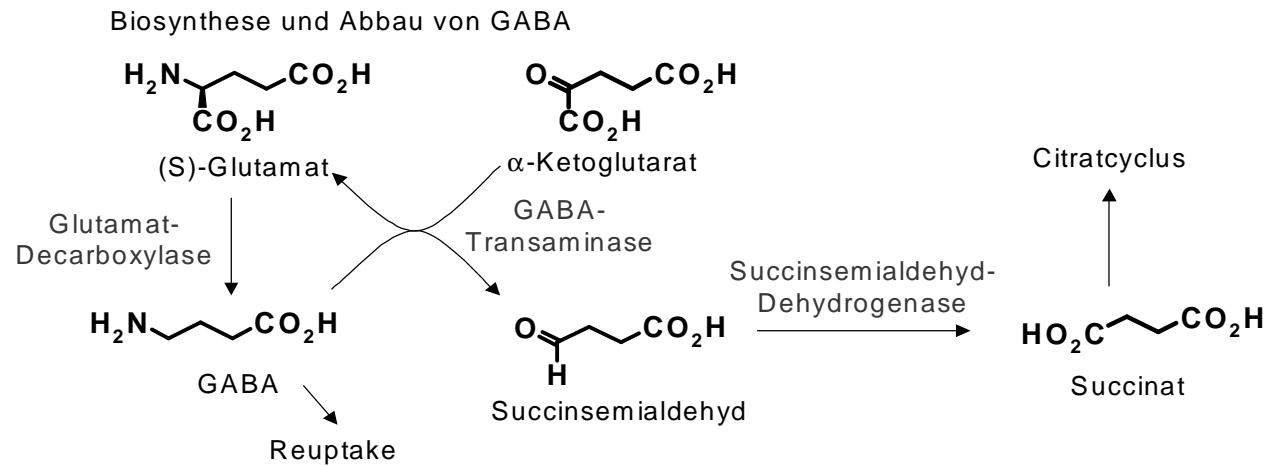
- D: Erw. 30 – 50mg/d (mit Enzymind.)  
15 – 30mg/d (ohne Enzymind.)
- I: Zusatzbehandlung bei fokalen Anfällen (auch mit sekundärer Generalisierung)
- KI: schwere Leberfunktionsstörungen  
Absencen  
non – konvulsiver Status

# Antiepileptika mit GABA-verstärkender Wirkung

## Vigabatrin (Sabril®)



- $f_b$  0%
- $t_{1/2}$  5 – 8h
- D: Erw. 2 – 3g/d  
Kinder 40mg/kg/d



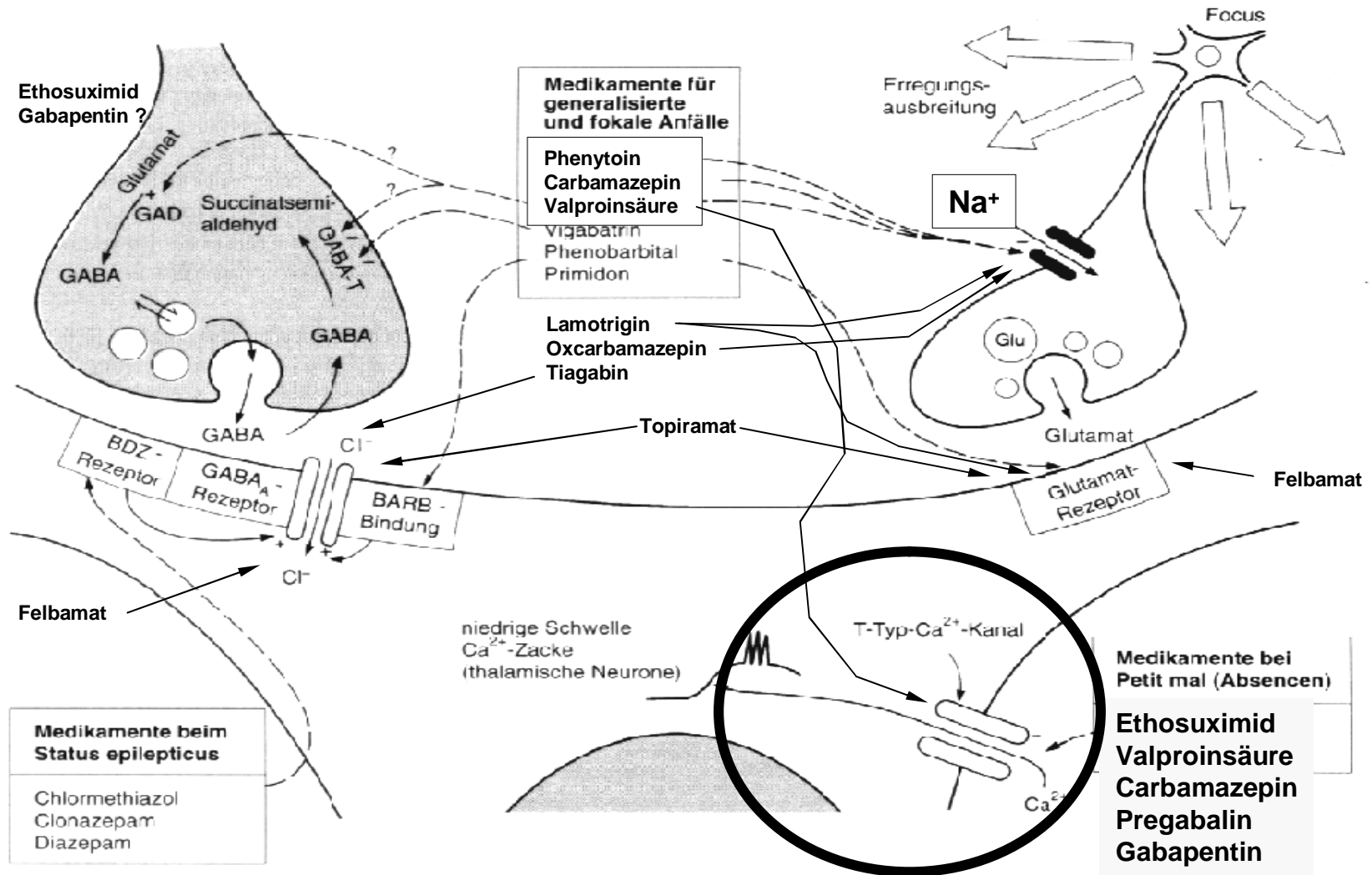
# Antiepileptika mit GABA-verstärkender Wirkung

## Vigabatrin

(Sabril®)

- I: Kombitherapie → fokale Anfälle mit oder ohne sek.Generalisierung  
wenn andere Kombinationen nicht ausreichen (Pharmakoresistenz)  
Monotherapie → West - Syndrom
- KI: Überempfindlichkeit  
Absencen  
„Vorsicht“ bei Gesichtsfeldeinschränkung, Schwangerschaft,  
Psychosen, eingeschränkte Nierenfunktion
- NW: Gesichtsfeldstörungen (ca 1/3 der Patienten)  
ZNS – Störungen (v.a. zu Behandlungsbeginn)
- IA: Phenytoinplasmakonzentration ↓

# Antiepileptika mit Wirkung auf spannungsabhängige $Ca^{2+}$ -Kanäle



## Antiepileptika mit Wirkung auf spannungsabhängige Ca<sup>2+</sup>-Kanäle



Carbamazepin, Valproinsäure  
à Na<sup>+</sup> - Kanalblocker



Ethosuximid, Gabapentin, Pregabalin  
à teilweise Einfluss auf GABA – System und unbekannte Wirkmechanismen zusätzlich vorhanden

# Antiepileptika mit Wirkung auf spannungsabhängige Ca<sup>2+</sup>-Kanäle

## Gabapentin (Neurontin®)



- BV 60% → 30%
- f<sub>b</sub> 0%
- t<sub>1/2</sub> 5 -7 h

- D: Erw: 900 - 3600 mg/d  
Kinder: 30 mg/d/kg (nur Zusatztherapie)

- I: Monotherapeutikum  
Zusatztherapeutikum  
neuropathische Schmerzen

} einfache + komplexe fokale Anfälle mit und ohne sekundäre Generalisierung

- KI: akute Pankreatitis
- NW: ZNS - Störungen  
Übelkeit, Erbrechen  
Ödeme
- IA: Antacida (min. 2 h Abstand)

# Antiepileptika mit Wirkung auf spannungsabhängige Ca<sup>2+</sup>-Kanäle

## Pregabalin (Lyrica®)



- BV 90%
- f<sub>b</sub> 0%
- t<sub>1/2</sub> 6,3 h

- D: Erw. 150 - 600 mg/d

- I: neuropathische Schmerzen im Erwachsenenalter  
Zusatztherapeutikum bei partiellen Anfällen mit und ohne sekundäre Generalisierung im Erwachsenenalter
- KI: Überempfindlichkeit  
Vorsicht: Diabetespatienten mit Gewichtszunahme
- NW: Gewichtszunahme (Appetit↑)  
ZNS – Störungen, Schwindel, verschwommenes Sehen
- IA: keine bekannt

# Antiepileptika mit Wirkung auf spannungsabhängige Ca<sup>2+</sup>-Kanäle

## Ethosuximid

(Petnidan<sup>®</sup>, Suxilep<sup>®</sup>)



- f<sub>b</sub> 0%

- t<sub>1/2</sub> 20 - 60 h

- D: Erw: 15 - 30 mg/kg/d

Kinder: 20 - 40 mg/kg/d

- I: pyknoleptische Absencen

komplexe, atypische Absencen

Grand – mal Prophylaxe in Kombi. mit Primidon, Phenobarbital  
als Zusatz bei persistierenden Absencen unter Valproinsäure

- KI: Überempfindlichkeit, Schwangerschaft

- NW: ZNS - Störungen

GIT, allergische Hautreaktionen

- IA: Alkohol, zentral wirksame Medikamente

Carbamazepin

Valproinsäure

# Antiepileptika mit Wirkung auf spannungsabhängige Ca<sup>2+</sup>-Kanäle

**Mesuximid** (à Prodrug)

(Petinutin®)

- f<sub>b</sub> 0%

- t<sub>1/2</sub> 1 - 3 h



- D: Erw: 150 – 1200 mg/d

- I: Petit mal im Rahmen gemischter Epilepsien  
Absencen, wenn mit anderer Medikation kein Erfolg
- KI: Überempfindlichkeit, Schwangerschaft  
hämatologische Erkrankungen  
hepatische Porphyrrie
- NW: ZNS – Störungen, GIT
- IA: Alkohol, Schlafmittel  
Phenytoin- und Phenobarbitalspiegel ↑  
Valproinsäure- und Lamatriginspiegel ↓  
Methosuximidspiegel ↑ durch Felbamat



# Topiramat (Topamax®)

- BV 80%
- $f_b$  15%
- $t_{1/2}$  21 h



- D: Erw: 100-500mg/d; 200-400mg/d  
Kinder: 3-6 mg/kg/d; 5-9mg/kg/d

- I: Monotherapie mit neu diagnostizierter Epilepsie bzw. zur Umstellung auf Monotherapie  
Zusatztherapie bei fokalen Anfällen mit und ohne Generalisierung  
bei generalisierten tonischen und klonischen Anfällen  
bei Lennox-Gastaut-Syndrom
- KI: Kinder < 2 Jahre  
Vorsicht bei eingeschränkter Nieren- und Leberfunktion

# Topiramat (Topamax®)

- NW: ZNS – Störungen  
Nierensteine

bei Kindern > 2 Jahren → Hyperkinesien, verstärkter Speichelfluss, Verhaltensauffälligkeiten

- IA: Topiramatplasmakonzentration ↓ durch Enzyminduktoren

Hydrochlorothiazid → Topiramatplasmaspiegel ↑

Acetacolamid, Triamteren, Vitamin C → Nierensteinrisiko ↑

## Felbamat (Taloxa®)

- BV 90 %
- $f_b$  22-25%
- $t_{1/2}$  15-23 h



- D: Erw: 600-1200mg/d;  
max 3600mg/d  
Kinder: 7,5-15 mg/kg/d;  
max 45mg/kg/d

- I: Kombinationstherapie bei Erw. und Kindern ab 4 Jahren mit Lennox-Gastaut-Syndrom
- KI: bekannte Bluterkrankung  
Leberfunktionsstörung  
Patienten mit Niereninsuffizienz  
> 65 Jahre

## Felbamat (Taloxa®)

- NW: aplastische Anämie } teilweise mit tödlichem Ausgang  
Lebertoxizität } laborchemische Kontrolle!!!  
Übelkeit  
Anorexie  
Schwindel
- IA: Carbamazepinplasmaspiegel ↓ (30%)  
Phenytoinplasmaspiegel ↑ (20-60%)  
Valproinsäureplasmaspiegel ↑ (20%)  
Felbamatplasmaspiegel ↓ ( i. Kombi m. Carbamazepin)  
Felbamatplasmaspiegel ↑ ( i. Kombi m. Valproinsäure)

## Sultiam (Ospolot<sup>®</sup>)

- f<sub>b</sub> 29%

- D: 5-10 mg/kg/d



- I: Alternativbehandlung der Rolandoepilepsie

- KI: Sulfonamidallergie  
akute Porphyrie  
Hyperthyreose  
Schwangerschaft  
arterielle Hypertonie  
Niereninsuffizienz

## Sultiam (Ospolot®)

- NW: Magenbeschwerden  
Parästhesien in Extremitäten und Gesicht  
Atemfrequenzstörungen  
Nierensteinbildung
- IA: Phenytoin- u. Lamotriginplasmaspiegel ↑  
Topiramat, Acetazolamid → Nierenrisiko ↑  
Alkohol (Sulfonamid → Disulfirameffekt möglich)

# Levetiracetam (Keppra®)

- BV ~100 %
- $f_b < 10\%$
- $t_{1/2}$  6-8 h



- D: 1000-3000 mg/d

- I: Zusatzbehandlung von partiellen Anfällen mit und ohne Generalisierung bei Erwachsenen und Jugendlichen über 16 Jahren
- KI: Überempfindlichkeit  
Schwangerschaft
- NW: Somnolenz  
Asthenie  
Benommenheit
- IA: keine bekannt