

Neuropädiatrie: Neue Antiepileptika

Viel Lärm um wenig?

Jürg Lütschg

Abteilung für Neuropädiatrie, Universitäts-Kinderspital beider Basel

Die Therapieresistenz auf antiepileptische Medikamente (AED) ist eine grosse Herausforderung in der Epilepsitherapie. Mehr als 30% der Patienten zeigten auf die alten AED, auch wenn mehrere Medikamente kombiniert verabreicht wurden, höchstens eine leichte Reduktion der Anfallshäufigkeit, aber keine Anfallsfreiheit. Dazu traten bereits während der Monotherapie bei mehr als der Hälfte verschiedene Nebenwirkungen auf, deren Häufigkeit bei einer Kombinationstherapie mit zwei bis drei AED bis auf mehr als 80% zunahm. So hoffte man in den letzten 20 Jahren, mit der Entwicklung neuer Antiepileptika diese unbefriedigende Situation zu verbessern.

Wie sieht die Situation heute aus? Auch mit den neuen Medikamenten können die epileptischen Anfälle bei rund 25% der Patienten ungenügend kontrolliert werden. Dieses allzu ernüchternde Ergebnis wird nur durch verminderte Inzidenz von Nebenwirkungen leicht verbessert. Es stellt sich daher die Frage, warum trotz Entwicklung und intensiver Forschung mit neuen Substanzen kein Durchbruch erreicht werden konnte.

Um diese Frage zu klären, sollen in Kürze einige pathophysiologische Elemente diskutiert werden, welche zu epileptischen Anfällen führen können. Ein erstes Element sind Störungen von Ionenkanälen, die meist genetisch bedingt sind. Dabei können spannungsabhängige Na⁺- und K⁺-Kanäle, spannungsabhängige und GABA-aktivierte Cl⁻-Kanäle sowie Veränderungen im Bereich der Acetylcholinrezeptoren betroffen sein. Ein zweites Element sind Störungen von neuronalen Transportproteinen (z.B. gestörter Glukosetransport in die Neurone durch Glut1-Defekt). Ein drittes und wahrscheinlich wichtigstes Element sind die Störungen im Bereich umschriebener neuronaler Netzwerke, z.B. bei kortikalen Dysplasien oder eng begrenzten erworbenen Läsionen. Dabei kann eine Übererregbarkeit durch eine vermehrte Aktivierung von Glutamatrezeptoren (AMPA- und NMDA-Rezeptoren) oder durch ein vermindertes Ansprechen von GABA-Rezeptoren zustande kommen. Gerade wiederholte Anfälle können über eine Aktivierung von NMDA-Rezeptoren und dem damit verbundenen vermehrten Ca⁺⁺-Einstrom zu abnormen Transkriptionen von Genen und damit zu Veränderungen an Untereinheiten dieser Rezeptoren führen. Dadurch werden sie erregbarer, und es können durch schwache Reize und durch Synchronisations-

effekte vermehrt epileptische Anfälle ausgelöst werden [2, 4].

Bei der Analyse der Wirkungsmechanismen der AED findet man Medikamente, die vor allem Na⁺-Kanäle bzw. durch Glutamat aktivierbare Rezeptoren (AMPA oder NMDA) blockieren; andere wirken auf verschiedene Typen spannungsabhängiger Ca⁺⁺-Kanäle oder auf GABA-Rezeptoren bzw. auf Cl⁻-Kanäle ein. Die Übersicht auf Tabelle 1 zeigt, dass die molekularen Wirkungsmechanismen der alten und der neuen AED ähnlich sind. Einzige Ausnahme sind Levetiracetam, welches über eine Blockierung des SV2-Proteins die Neurotransmitterausschüttung vermindert und Lamotrigin, welches neben Na⁺- auch H-Rezeptoren beeinflusst. Letztere stabilisieren die erregbaren Membranen [2].

Diese Ähnlichkeiten der Wirkungsmechanismen erklären aber nur teilweise den fehlenden Durchbruch der neuen AED bei bisher therapieresistenten Epilepsien. Gerade die Behandlung mit Levetiracetam hat zwar einige Erfolge bei partiellen vor allem vom Frontallappen ausgehenden Anfällen gezeigt. Dennoch bleibt ein grosser Teil der partiellen, vor allem der symptomatischen partiellen Epilepsien therapieresistent.

Eine mögliche Ursache ist die mangelnde Beeinflussung anderer für die Entstehung von Anfällen wichtiger pathophysiologischer Mechanismen. Es konnte z.B. gezeigt werden, dass die extrazelluläre K⁺-Konzentration in epileptischen Herden erhöht ist. Sie spielt gemäss verschiedener experimenteller Daten für die Entstehung von repetitiven und synchronisierten neuronalen Entladungen eine wichtige Rolle.

Daneben führen möglicherweise Umwandlung, Anpassung oder Enthemmung gewisser neuronaler Netzwerke zur gelegentlich während einer AED-Therapie beobachtbaren Toleranzentwicklung oder zum Auftreten von neuen Anfallsarten. Dieser Prozess ist bei gewissen Medikamenten (z.B. Vigabatrin und Benzodiazepinen) etwas häufiger, aber insgesamt schwer voraussehbar. Ein weiterer bis jetzt nicht beeinflussbarer Grund für eine Therapieresistenz ist die Hochregulierung von Medikamenten-Transporter-Molekülen. Diese verhindern, dass die AED an den gewünschten Wirkungsort gelangen [1, 3]. Die Transporter-Gene werden manchmal gerade in epileptogenen Herden hochreguliert. Daraus erklärt sich die Therapieresistenz auf alle Antiepileptika, bei Epilepsien beispielsweise, die durch kortikale Deformation bedingt sind.

Zusammenfassend muss man festhalten, dass der Patient bei Einleitung einer antiepileptischen Therapie über die möglichen Schwierigkeiten aufgeklärt werden sollte. Wenn mit zwei bis drei verschiedenen AED keine Anfallsfreiheit erreicht

wird, ist es sehr unwahrscheinlich, dass man mit der Gabe weiterer Antiepileptika, egal ob neue oder alte, das Ziel einer Anfallsfreiheit erreichen wird. Der wesentlichste Vorteil der neuen AED ist das bessere Nebenwirkungsspektrum.

Tabelle 1. Wichtigste Wirkungsmechanismen der alten und neuen AED (modifiziert nach Peruca E, 2005, und nach Pellock JM et al., 2008).

	Blockade der spannungsabhängigen Na-Kanäle	Blockierung der Glutamat-vermittelten Erregung	Erhöhung des cerebralen oder synaptischen GABA-Spiegels	Selektive Potenzierung der GABA-A-vermittelten Antworten	Blockade der Ca-Kanäle	Andere Wirkungsmechanismen
Alte AED						
Benzodiazepine	-	-	-	+	-	?
Carbamazepin	++	-	?	-	+ (L-Typ)	+
Ethosuximid	-	-	-	-	++ (T-Typ)	?
Phenobarbital	-	-	+	+	-	+
Phenytoin	++	-	?	-	?	+
Valproat	?	-	+	?	+ (T-Typ)	++
Neue AED						
Felbammat	++	++	+	+	+ (L-Typ)	+
Gabapentin	?	-	+	-	++ (N, P/Q-Typ)	+
Lamotrigin	++	-	+	-	++	+
Levetiracetam	-	-	?	+	+ (N-Typ)	++
Oxcarbazepin	++	-	?	-	+ (N, P-Typ)	+
Pregabalin	-	-	?	-	++	?
Rufinamid	++	-	-	-	-	+
Tiagabin	-	-	++	-	-	+
Topirammat	++	++	+	+	+ (L-Typ)	+
Vigabatrin	-	-	++	-	-	+
Zonisamid	++	-	?	-	++	+
++ Hauptwirkung						
+ sekundäre Wirkungen						
- keine Wirkung bekannt						
? kontrovers						

Korrespondenz:
 Prof. Jürg Lütschg
 Universitäts-Kinderspital
 beider Basel
 Abt. für Neuropädiatrie
 CH-4005 Basel
juerg.luetschg@ukbh.ch

Literatur

- 1 Brandt C, Bethmann K, Gastens AM, Löscher W. The multidrug transporter hypothesis of drug resistance in epilepsy. *Neurobiology of disease*. 2006;24:201-11.
- 2 Pellock JM, Bourgeois BFD, Dodson WE. *Pediatric Epilepsy*. New York: Demos; 2008.
- 3 Peruca E. An Introduction to Antiepileptic Drugs *Epilepsia*. 2005;Suppl.4:31-7.
- 4 Schmid D, Löscher W. Drug resistance in Epilepsy: Putative Neurobiologic and Clinical mechanisms. *Epilepsia*. 2005;46: 848-77.
- 5 Stafstrom EC. Epilepsy: a review of selected clinical syndromes and advances in basic science. *Journal of Cerebral Blood flow & metabolism*. 2006;26:983-1004.