

Neue Entwicklungen der medikamentösen Epilepsietherapie

B. J. Steinhoff

Grundsätzlich verfügen wir in der Epilepsietherapie über verschiedene, zumeist komplementäre Behandlungsansätze, die heutzutage die medikamentöse Epilepsietherapie, epilepsiechirurgische Eingriffe, verschiedene Neurostimulationsverfahren und diätetische Therapien einschließen. In aller Regel unverzichtbar ist die chronische medikamentöse Behandlung, deren Ziel es ist, das Auftreten von Anfällen grundsätzlich zu verhindern, ohne für die Patienten inakzeptable Störwirkungen hervorzurufen. Es handelt sich also um eine anfallsprophylaktische Dauertherapie [1].

In diesem Beitrag werden die Geschichte der antiepileptischen chronischen Arzneimitteltherapie kurz zusammengefasst, die aktuellen Möglichkeiten und Neuerungen vorgestellt und zukünftige Entwicklungen auf dem Weg zu einer personalisierteren medikamentösen Epilepsiebehandlung beispielhaft skizziert.

Die Geschichte der medikamentösen Epilepsietherapie bis heute

Die Geschichte der medikamentösen Epilepsietherapie begann mit Brom (BR) im Jahre 1857. Es dauerte 55 Jahre, bis mit Phenobarbital (PB) die nächste wirksame antiepileptische Substanz in die Epilepsietherapie eingeführt wurde. Nach weiteren 25 Jahren kam dann mit Phenytoin ein neues Antiepileptikum, das vor allem für die Therapie fokaler Epilepsien und in der Notfalltherapie viele Jahre lang und partiell bis heute ihre Bedeutung behalten hat [2].

Die Verwendbarkeit von BR und PB wurde zufällig durch aufmerksame Kliniker entdeckt: Bei beiden wurde die bekannte sedierende Komponente zunächst zur Sedierung von Patienten verwendet. Eher zufällig entdeckte man dann die viel bedeutsamere antikonvulsive Potenz beider Substanzen.

Eine zielgerichtete Entwicklung als Antiepileptikum wurde erstmals in Teilen bei Phenytoin (PHT) erreicht. Zwar gab es das Molekül schon seit einiger Zeit, es wurde dann aber mit vielen anderen Substanzen in dem von Merritt und Putnam entwickelten *maximum electroshock seizure model* eingesetzt und bewies dort präklinisch seine Wirksamkeit. Nachfolgend wurden lediglich einige Patienten mit PHT erfolgreich behandelt, bevor dann gleich die Zulassung erfolgte [3], ein heute natürlich undenkbarer Vorgang.

Auch die nachfolgend, also nach dem zweiten Weltkrieg in die Epilepsietherapie eingeführten Medikamente, also Ethosuximid (ESM), Mesuximid (MSM), Sultiam (STM), Primidon (PRM), Carbamazepin (CBZ) oder Valproinsäure (VPA), wurden häufig nicht gezielt zur Epilepsietherapie entwickelt. Die Wirksamkeit in weiteren präklinischen Modellen wurde aber zur Vorhersage dafür verwendet, diese Antiepileptika der 2. Generation in humanen Studien zu prüfen.

So kannte man VPA als Molekül schon seit dem 19. Jahrhundert. Es wurde dann in einem präklinischen Absencen-Model zufällig und eher als Placebo eingesetzt. Man ent-

deckte die hohe Wirksamkeit im Absencen-Model, und erst dann wurde VPA, die ja nach wie vor als die wirksamste Substanz bei idiopathisch generalisierten Epilepsien gilt, in die Epilepsietherapie eingeführt [4]. Ähnlich war die Entwicklungsgeschichte von CBZ, das aus der Familie der trizyklischen antidepressiv wirksamen Medikamente stammt und sich dann eigentlich zur Überraschung der Entwickler als besonders potent zur Behandlung neuropathischer Schmerzen und fokaler Epilepsien herausstellte [5].

Die Antiepileptika der 1. und der 2. Generation waren bereits hochwirksame Substanzen. Die meisten Patienten, die in der berühmten Publikation von Kwan und Brodie [6] behandelt wurden, wurden mit Medikamenten der 1. und 2. Generation therapiert.

Die Therapieerfolge waren nicht schlechter als heutzutage nach Einführung einer Vielzahl neuer Antiepileptika [7], von denen im Folgenden die Rede sein wird. Diese 3. Generation der Antiepileptika, die in Deutschland mit Vigabatrin (VGB) im Jahre 1992 begann, umfasst ein Konglomerat von vielfältigen Molekülen. Einige sind Weiterentwicklungen bereits bekannter Substanzen; so können Oxcarbazepin (OXC) und Eslicarbazepinacetat (ESL) als Weiterentwicklungen von CBZ aufgefasst werden. Andere wie VGB wurden schon spezifisch im Hinblick auf den Wirkmechanismus entwickelt, ohne dass man spezifische Epilepsiesyndrome bereits im Blick gehabt hätte. Und schließlich wurden neue Wirkstoffklassen entwi-