

Das neue Antiepileptikum Perampanel

Eine aktuelle Übersicht

Bernhard J. Steinhoff, Kehl-Kork

Die antiepileptische Pharmakotherapie ist unverändert der Standard der Epilepsiebehandlung. Grundsätzlich sind verschiedene Wirkungsmechanismen möglich. Obwohl naheliegend ist, dass die exzitabilitätsmindernde antiglutamaterge Wirkung ein wichtiger Ansatz sein könnte, repräsentieren die bisher zugelassenen Medikamente diese Option nicht oder kaum. Erstmals steht jetzt mit Perampanel ein selektiver, nicht kompetitiver Alpha-Amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolpropionsäure (AMPA)-Rezeptorantagonist zur Verfügung, der spezifisch antiglutamaterg wirkt. Die europäische Zulassungsbehörde (EMA) hat Perampanel am 27. Juli 2012 zur Zusatzbehandlung von Epilepsien fokalen Ursprungs bei Patienten im Alter von mindestens 12 Jahren zugelassen.

Diese Übersicht fasst alle wesentlichen präklinischen und klinischen Daten einschließlich Pharmakologie und Resultaten der Zulassungsstudien zusammen.

Schlüsselwörter: Epilepsie, medikamentöse Therapie, Glutamat, Perampanel

Psychopharmakotherapie 2012;19:202–8.

Standard der Epilepsitherapie ist nach wie vor die chronische antiepileptische Pharmakotherapie, somit also die Vorbeugung epileptischer Anfälle durch kontinuierliche, meist orale Applikation [11]. Mittlerweile steht neben den klassischen Antiepileptika eine Vielzahl neuer Substanzen zur Verfügung, von denen in Deutschland als erste Vigabatrin im Jahre 1992 eingeführt wurde [11]. Im Gegensatz zu anderen neurologischen Indikationen wie der Therapie des Morbus Parkinson oder der Migränebehandlung eint neue Antiepileptika nicht ein gemeinsames Wirkprinzip, wie dies bei den genannten Erkrankungen für Dopaminagonisten oder Triptane zutrifft. Vielmehr handelt es sich bei den neuen Antiepileptika um eine heterogene Gruppe verschiedenster Moleküle mit verschiedensten Wirkprinzipien, die sich letztlich zunächst nur anhand des Einführungsdatums nach 1992 als Gruppe zusammenfassen lassen.

Wenige neue Antiepileptika wiesen selektive Mechanismen auf, beispielsweise Vigabatrin über die irreversible Hemmung der GABA-Aminotransferase oder Tiagabin über die Blockade

der Wiederaufnahme von Gamma-Aminobuttersäure (GABA) im synaptischen Spalt [11]. Auch Gabapentin, Pregabalin und Levetiracetam definieren sich zum Teil über einen spezifischen Wirkungsmechanismus: Gabapentin und Pregabalin modulieren Calciumkanäle durch die Besetzung spezifischer Bindungsstellen am Kanal [11, 12], Levetiracetam wirkt über die Bindung einer sogenannten SV2A-Rezeptor-Bindungsstelle [11]. Die letzten in Deutschland eingeführten neuen Antikonvulsiva, Lacosamid und Retigabin, zeichneten sich im Vergleich zu anderen Arzneimitteln ebenfalls durch einen spezifischen, nur diesen Substanzen eigenen Mechanismus aus, nämlich einerseits die langsame Inaktivierung von Natriumkanälen durch Lacosamid und andererseits die Öffnung inhibitorischer Kaliumkanäle durch Retigabin [11].

Es ist eine verlockende Idee, dass die etwa 30% pharmakotherapieresistenten Epilepsiepatienten möglicherweise eher durch Antiepileptika erfolgreich behandelt werden können, die einen von den etablierten Mechanismen differenziellen Effekt ausüben. Neben den bereits

genannten Mechanismen spielt unter etablierten Antikonvulsiva unter Einbeziehung der neuen Substanzen Lamotrigin, Oxcarbazepin und Eslicarbazepinacetat die Blockade spannungs- und gebrauchabhängiger Natriumkanäle, darüber hinausgehend die Wirkung auf weitere spannungsabhängige Ionenkanäle, dabei insbesondere Calciumkanäle, sowie der aktivierende Einfluss auf inhibitorische Neurotransmitter, insbesondere GABA, die wesentliche Rolle. Eine denkbare und potenziell wichtige antikonvulsive Wirkweise ist sicher der hemmende Einfluss auf exzitatorische Neurotransmitter, hier vor allem Glutamat.

Die bisher verfügbaren Antikonvulsiva haben nur zum Teil und dann eher schwach ausgeprägte antiglutamaterge Effekte. Dies gilt vor allem für Felbamat und Topiramamat [11]. Mit Perampanel wird nun erstmals eine antiglutamaterge spezifisch wirksame

Prof. Dr. Bernhard J. Steinhoff, Epilepsiezentrum Kork, Landstraße 1, 77694 Kehl-Kork, E-Mail: bsteinhoff@epilepsiezentrum.de

Substanz in die Epilepsitherapie eingeführt, deren Zulassung zur Zusatztherapie von Patienten mit fokalen epileptischen Anfällen ab einem Alter von 12 Jahren seitens der europäischen Zulassungsbehörde erfolgt ist. Die hier vorgelegte Übersichtsarbeit fasst den Wirkungsmechanismus, die wesentlichen pharmakologischen Eigenschaften und die Ergebnisse der Zulassungsstudien zusammen.

Substanz und Wirkungsmechanismus

Perampanel (**Abb. 1**) ist ein oral aktiver, nichtkompetitiver und hoch selektiver Antagonist am Alpha-Amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolpropionsäure (AMPA)-Rezeptor, der als Antiepileptikum in den letzten Jahren in klinischer Prüfung war [5]. AMPA-Rezeptoren finden sich vorwiegend an der postsynaptischen Membran exzitatorischer Synapsen im Gehirn. Sie weisen eine Glutamatbindungsstelle auf und leiten glutamatvermittelte postsynaptische Signale weiter [10]. Man geht davon aus, dass im menschlichen hippocampalen und neokortikalen Gewebe bei Epilepsien eine Hypersensitivität von AMPA-Rezeptoren und eine erhöhte Anzahl von Glutamatbindungsstellen vorliegen [13, 14]. Aus diesem Grund erwartet man von AMPA-Rezeptorantagonisten ein therapeutisches antikonvulsives Potenzial [9, 10]. Perampanel hemmt wahrscheinlich den durch Glutamat induzierten Anstieg der intrazellulären Calciumkonzentration, wodurch die neuronale Exzitabilität abnimmt [8]. Es konnte gezeigt werden, dass Perampanel nicht mit anderen ionotropen Glutamatrezeptoren wie dem N-Methyl-D-Aspartat (NMDA)-Rezeptor oder Kainat-Rezeptoren relevant

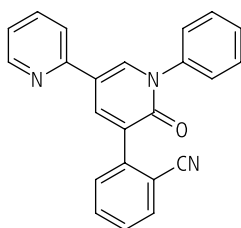


Abb. 1. Perampanel

interagiert [5, 10] und keine Phencyclidin-artigen Störwirkungen auf das Verhalten induziert, wie sie unter Einfluss verschiedener NMDA-Rezeptorantagonisten beobachtet wurden, [10]. Neben Perampanel befindet sich mit Talampanel ein anderer AMPA-Rezeptorantagonist ebenfalls in klinischer Prüfung als Antiepileptikum [2].

Experimentelle Pharmakologie und Toxikologie [5]

Perampanel wurde in verschiedenen präklinischen Modellen eingesetzt [5]. Im Maximal-Elektroschock-Modell, das als Indikator für eine Wirksamkeit gegen generalisierte tonisch-klonische Anfälle beim Menschen sprechen soll [12], wurde an Mäusen eine hohe Wirksamkeit nachgewiesen [5]. Gleiches gilt für audiogene Anfälle der Maus [5], die ebenfalls als Modell für generalisierte tonisch-klonische Anfälle angesehen werden. Perampanel unterdrückt Pentylentetrazol-induzierte Anfälle der Maus, woraus sich auf einen therapeutischen Effekt auf klonische Anfälle schließen lässt. In allen drei klassischen präklinischen Anfallsmodellen waren die erforderlichen Dosen für eine Anfallskontrolle niedriger als für die traditionellen Antikonvulsiva Carbamazepin und Valproinsäure. Im Amygdala-Kindling-Modell der Ratte, dem klassischen Modell für mesial-temporale Epileptogenese, erhöhte Perampanel die Nachentladungsschwelle dosisabhängig ebenso wie die Anfallsdauer der motorischen Anfallsphase und die Dauer der Nachentladungen. Im 6-Hz-Elektroschock-Modell der Maus, in dem zahlreiche verfügbare Antikonvulsiva unwirksam sind, war ebenfalls eine hohe Wirksamkeit von Perampanel nachweisbar. Die antikonvulsive Aktivität nimmt üblicherweise ab, wenn die Stimulationsintensität 22 mA überschreitet. Nur wenige Antikonvulsiva inhibieren Anfälle bei einer Stimulationsintensität von 44 mA. Dosisabhängig ließ sich mit Perampanel auch unter diesen Stimulationsintensitäten ein inhibitorischer Effekt nachweisen. Perampanel wirkte dage-

gen nicht im klassischen Absenzen-Modell der Strasbourg-Ratte.

Pharmakokinetik [1]

Perampanel wird rasch und komplett aus dem Gastrointestinaltrakt resorbiert. Bei gesunden Probanden ergab sich eine maximale Plasmakonzentration im Mittel eine Stunde nach Einnahme, wobei dieser Zeitraum zwischen 15 Minuten und zwei Stunden variierte. Nahrung reduzierte die maximale Plasmakonzentration, nicht aber das Ausmaß der Resorption. Die absolute Bioverfügbarkeit liegt nahe 100%.

Perampanel wird zu 95% an Plasmaproteine gebunden. Es wird umfangreich metabolisiert, wobei die wesentlich involvierten Cytochrome CYP3A4 und/oder CYP3A5 sind. Die Perampanel-Konzentration wird durch die Inhibition von CYP3A kaum, wohl aber durch eine massive Induktion von CYP3A4 beeinflusst, was sich in Interaktionsstudien niederschlug. Die Clearance von Perampanel steigt unter Einfluss von Carbamazepin um das Dreifache und unter Einfluss von Phenytoin und Oxcarbazepin um das Zweifache. Unter Einfluss von Ketoconazol, einem potenten CYP3A-Inhibitor, kommt es dagegen nur zu einem leichten Anstieg der Konzentration und zu einer Verlängerung der Halbwertszeit um 15%. Perampanel selbst ist kein potenter Enzyminduktor oder -inhibitor. Es hat keinen signifikanten Einfluss auf die Clearance von Clonazepam, Levetiracetam, Phenobarbital, Phenytoin, Topiramamat und Zonisamid. Die Clearance von Oxcarbazepin wird um 26% reduziert. Die Clearance von Carbamazepin, Clobazam, Lamotrigin und Valproinsäure wird unter der höchsten untersuchten Perampanel-Dosis zwar signifikant, aber nur im Ausmaß von unter 10% verändert. Unter einer Tagesdosis von 4 mg und 8 mg wurde kein Effekt von Perampanel auf Levonorgestrel oder Ethinylestradiol berichtet, während unter Tagesdosen von 12 mg die maximale Plasmakonzentration und die Konzentration über 24 Stunden von Levonorgestrel um etwa 40% fiel.

Perampanel wird fast komplett über den CYP3A-Metabolismus eliminiert. Die mittlere Halbwertszeit beträgt 105 Stunden. Sie wird in Kombination mit Carbamazepin auf 25 Stunden gesenkt. Üblicherweise wird das Plasmafließgleichgewicht 14 Tage nach Beginn der Eindosierung erreicht. Perampanel wird zu 70% fäkal und zu 30% mit dem Urin eliminiert.

Die Pharmakokinetik ist linear. Im Dosisbereich zwischen 2 und 12 mg wurde die Dosisproportionalität gezeigt.

Es wird empfohlen, dass Perampanel einmal täglich vor dem Zubettgehen eingenommen wird. Unter Einfluss von Nahrung wird die maximale Plasmakonzentration reduziert und erst zwei Stunden nach Einnahme erreicht. Eine fettreiche Mahlzeit senkt die Resorptionsrate: Die maximale Konzentration wird um 40% gesenkt, während das Resorptionsausmaß, die Konzentration über 24 Stunden und die Halbwertszeit nicht verändert werden. Man kann vermutlich daraus schließen, dass Plasmakonzentrationsspitzen, die für die Verträglichkeit eher störend und für die Wirksamkeit überflüssig sind, bei Einnahme von Perampanel nach Nahrungsaufnahme in der Praxis vermieden werden.

Phase-II-Studien [6]

Mit Perampanel wurden zwei Phase-II-Studien durchgeführt, um die maximal tolerierte Dosis zu ermitteln. Dabei handelte es sich um doppelt verblindete, Plazebo-kontrollierte Studien bei erwachsenen Patienten mit epileptischen Anfällen fokalen Ursprungs [6]. Die Patienten waren 18 bis 70 Jahre alt. In der ersten Studie wurden sie für 12 Wochen mit Plazebo oder Perampanel behandelt, wobei die Dosis über acht Wochen aufdosiert wurde und eine vierwöchige Erhaltungsphase folgte. In dieser Studie wurde Perampanel bis zu 4 mg pro Tag entweder einmal oder zweimal pro Tag gegeben. In der zweiten Studie erhielten Patienten Plazebo oder einmalig pro Tag appliziertes Perampanel bis zu einer maximalen Dosis von 12 mg für 16 Wochen, mit einer Aufdosierung

über 12 Wochen und einer Erhaltungsperiode über 4 Wochen. Insgesamt wurden 153 Patienten in der ersten Studie randomisiert (Perampanel zweimal täglich bei 51 Patienten, einmal täglich bei 51 Patienten und Plazebo bei 51 Patienten). In der zweiten Studie wurden 48 Patienten eingeschlossen (Perampanel 38 Patienten, Plazebo 10 Patienten). In der ersten Studie ergaben sich keine Verträglichkeitsunterschiede zwischen Plazebo und Perampanel, und zwar unabhängig davon, ob Perampanel einmal oder zweimal pro Tag gegeben wurde. In der zweiten Studie vertrugen die meisten Patienten Dosen von mehr als 6 mg Perampanel in einmal täglicher Applikation. In beiden Studien waren die häufigsten Störwirkungen zentralnervöser Art und überwiegend mäßig ausgeprägt. Aus diesen Studien wurde auf einen anzustrebenden Dosierungsbereich zwischen 4 und 12 mg pro Tag bei einmal täglicher Gabe geschlossen und die nachfolgenden drei entscheidenden Zulassungsstudien entsprechend konzipiert.

Ergebnisse der zulassungsrelevanten Phase-III-Studien [3, 4, 8]

Perampanel wurde bei Patienten mit schwer behandelbaren Epilepsien ab einem Alter von 12 Jahren als Zusatzmedikation in insgesamt drei randomisierten, Plazebo-kontrollierten, multizentrischen Studien getestet. Die Basismedikation bestand dabei aus ein bis drei Antiepileptika.

In zwei Studien wurde eine Perampanel-Tagesdosis von 8 mg bzw. 12 mg mit Plazebo verglichen [3, 4], in der dritten Studie Dosen von 2 mg, 4 mg und 8 mg mit einem zusätzlich gegebenen Scheinmedikament [8]. Alle drei Studien führten letztlich in eine offene Weiterbeobachtung, in der dann als Maximaldosis 12 mg möglich waren. In den Zulassungsstudien wurde die Behandlung mit Perampanel immer in einer Dosis von 2 mg pro Tag begonnen. Je nach Randomisierung wurde dann wöchentlich in Schritten von 2 mg gesteigert. Die Erhaltungsphase wurde

über 13 Wochen beobachtet, ehe in einer Transitionsphase von vier Wochen schließlich in die offene Weiterbehandlung übergegangen werden konnte.

In allen drei Studien waren die primären Zielvariablen entsprechend den unterschiedlichen Vorgaben der amerikanischen und der europäischen Zulassungsbehörde

- die mediane Änderung der Anfallsfrequenz über 28 Tage im Vergleich zur Vorbeobachtungsphase bzw.
- die Responderrate, also die Zahl von Patienten, die eine Anfallsreduktion um mindestens 50% erfuhren.

Sekundäre Zielvariablen waren die mediane Veränderung der Frequenz von komplex-fokalen und sekundär generalisierten Anfällen und die umfangreiche Erfassung von Sicherheitsparametern einschließlich Laborparametern und EKG.

Studie 306 [8]

In der Studie 306 betrug die Zieldosis von Perampanel 2 mg, 4 mg und 8 mg. Die Studie wurde in Europa, Asien und Australien durchgeführt. 878 Patienten wurden rekrutiert, 712 randomisiert. Letztlich betrug die Behandlungstärken n=185 in der Plazebo-Gruppe, n=180 in der 2-mg-Gruppe, n=172 in der 4-mg-Gruppe und n=169 in der 8-mg-Gruppe. In diesen Gruppen betrug die Rate an Studienbeendern 89,7%, 85,6%, 91,9% und 85,8%. Ein Studienabbruch aufgrund von Störwirkungen erfolgte in 3,2% der Fälle unter Plazebo, in 5,6% der Fälle unter einer angestrebten Erhaltungsphase von 2 mg Perampanel, in 2,9% unter 4 mg Perampanel und in 6,5% unter 8 mg Perampanel. Die demographischen Merkmale waren in allen Behandlungsgruppen ähnlich. Die Dauer der Epilepsie betrug im Mittel 19,1 Jahre. 14,7% der Patienten nahmen zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses ein Antiepileptikum ein, 85,3% zwei oder drei Antiepileptika. Die mediane Anfallshäufigkeit während der Vorbeobachtungsperiode von sechs Wochen lag je nach Behandlungsgruppe zwischen 9,3 und 10,9 Anfällen pro 28 Tage.

Wirksamkeit. Die mediane Änderung der Anfallshäufigkeit betrug unter Placebo 10,7%, unter 2 mg Perampanel 13,6%, unter 4 mg Perampanel 23% und unter 8 mg Perampanel 30,8%. Für 4 mg und 8 mg Perampanel waren diese Unterschiede statistisch signifikant ($p=0,003$ bzw. $p<0,001$). Die Responderrate betrug unter Placebo 17,9%, unter 2 mg Perampanel 20,6%, unter 4 mg Perampanel 28,5% und unter 8 mg Perampanel 34,9%. Für 4 mg Perampanel und 8 mg Perampanel waren diese Unterschiede statistisch signifikant ($p=0,013$ bzw. $p<0,001$). Um einen Responder zu erzielen, waren 37 Behandlungen mit 2 mg Perampanel, 8 Behandlungen mit 4 mg Perampanel und 6 Behandlungen mit 8 mg Perampanel notwendig (Numbers needed to treat).

Anfallsfreiheit wurde bei 1,2% der Patienten unter Placebo, bei 1,9% unter 2 mg Perampanel, bei 4,4% unter 4 mg Perampanel und bei 4,8% unter 8 mg Perampanel erreicht. Zusätzliche Untersuchungen des globalen klinischen Eindrucks sprachen ebenfalls für einen positiven Effekt von Perampanel unter 4-mg- und unter 8-mg-Dosen.

Verträglichkeit. Schwindel und Schläfrigkeit waren die Störwirkungen, die am häufigsten zu einer Dosisreduktion führten. Generell wurden Schwindel, Schläfrigkeit, Erschöpfung und Gangstörungen unter Perampanel mindestens doppelt so häufig beobachtet wie unter Placebo. Für Schwindel deutete sich eine Dosis-Wirkungs-Beziehung an. Kopfschmerzen wurden von 9 bis 11% der Patienten unter Perampanel berichtet, allerdings berichteten auch 8,6% der Patienten unter Placebo über diese Störwirkung. Unerwünschte Ereignisse, die zu einem Abbruch der Behandlungen führten, traten bei 3,8% unter Placebo, bei 6,7% unter 2 mg Perampanel, bei 2,9% unter 4 mg Perampanel und bei 7,1% unter 8 mg Perampanel auf. Die am häufigsten zum Abbruch der Behandlung führenden Störwirkungen waren unter Perampanel Schwindel, Anfälle und Erschöpfung. Eine Verschlechterung der Anfallsituation, die als eine mehr als 50%ige Zu-

nahme der Anfälle gegenüber der Vorbeobachtungsperiode definiert war, wurde unter Placebo bei 15%, unter 2 mg Perampanel bei 11%, unter 4 mg Perampanel bei 8% und unter 8 mg Perampanel ebenfalls bei 8% der Patienten beobachtet.

Studie 305 [4]

In diese Studie, in der Placebo mit Perampanel in einer Erhaltungsdosis von 8 mg bzw. 12 mg verglichen wurde, wurden 496 Teilnehmer rekrutiert und letztlich 389 randomisiert. In der Placebo-Gruppe waren 136 Patienten, in der 8-mg-Gruppe 129 Patienten und in der 12-mg-Gruppe 121 Patienten. Studienbeender waren 88,2%, 83,7% und 76,9%; 11,8%, 16,3% und 23,1% der Patienten brachen die Studie ab. Ein Abbruch aufgrund von unerwünschten Ereignissen erfolgte unter Placebo bei 2,9%, unter 8 mg Perampanel bei 8,5% und unter 12 mg Perampanel bei 19% der Patienten.

Die Zielvariablen waren identisch mit denen der Studie 306. Die mediane prozentuale Änderung der Anfallshäufigkeit betrug unter Placebo 9,7%, unter 8 mg Perampanel 30,5% und unter 12 mg Perampanel 17,6%. Für beide untersuchten Perampanel-Dosen war dieser Unterschied statistisch signifikant ($p=0,0008$ bzw. $p=0,0105$). Die Responderraten betrugen unter Placebo 14,7%, unter 8 mg Perampanel 33,3% und unter 12 mg Perampanel 33,9%. Auch bezüglich dieses Kriteriums waren die Unterschiede statistisch signifikant (0,0018 bzw. 0,0006). Anfallsfreiheit wurde in der Erhaltungsphase unter Placebo bei 1,7%, unter 8 mg Perampanel bei 2,8% und unter 12 mg Perampanel bei 6,5% der Patienten erreicht. Die globale Evaluation der klinischen Effizienz sprach signifikant für Perampanel.

Störwirkungen traten unter Placebo bei 68,4%, unter 8 mg Perampanel bei 86,8% und unter 12 mg Perampanel bei 86,0% der Patienten auf. Die Rate schwerwiegender Störwirkungen betrug 5,1%, 7,8% und 9,9%. Die häufigsten unerwünschten Ereignisse (mit einer Häufigkeit von mehr als 10%) be-

trafen Schwindel, Müdigkeit, Erschöpfung und Kopfschmerzen, wobei erneut Kopfschmerzen in der Placebo-Gruppe gleich häufig berichtet wurden. Die häufigsten unerwünschten Ereignisse, die zu einer Dosisänderung oder einem Studienabbruch führten, waren Schwindel, Müdigkeit, Kopfschmerzen, Erschöpfung, Ataxie und Asthenie.

Studie 304 [3]

Auch in dieser multizentrischen, doppelblinden, Placebo-kontrollierten Studie wurde Perampanel in einer Erhaltungsdosis von 8 mg oder 12 mg mit Placebo bei Patienten verglichen, die mindestens 12 Jahre alt waren, an therapieresistenten Epilepsien mit Anfällen fokalen Ursprungs erkrankt waren und mindestens ein bis drei Antiepileptika als Basismedikation einnahmen. Die Patienten wurden im Verhältnis 1:1:1 randomisiert. Nach einer Vorbeobachtungsperiode von sechs Wochen mit stabiler Medikation folgte eine sechswöchige Aufdosierungsphase mit nachfolgend dreizehnwöchiger Erhaltungsperiode. Die primären Zielvariablen waren zu den anderen beiden zulassungsrelevanten Studien identisch. Von 534 rekrutierten Patienten wurden letztlich 390 randomisiert. In der Placebo-Gruppe waren 121 Patienten, 133 Patienten wurden mit 8 mg Perampanel und 134 Patienten mit 12 mg Perampanel behandelt. Die Studie beendeten 87,6%, 85,7% und 74,6%, entsprechend betrugen die Quoten der Studienabbrecher 12,4%, 14,3% und 25,4%. Aufgrund von unerwünschten Ereignissen brachen in der Placebo-Gruppe 5,8%, in der 8-mg-Gruppe 6,8% und in der 12-mg-Gruppe 17,9% der Patienten ab.

In dieser Studie war hinsichtlich der Wirksamkeit der hohe Anteil von erfolgreichen Therapien unter Placebo bemerkenswert und statistisch relevant. Die mediane prozentuale Abnahme der Anfallshäufigkeit betrug unter Placebo 21,0%, unter 8 mg Perampanel 26,3% und unter 12 mg Perampanel 34,5%. Die Ergebnisse unter Perampanel waren statistisch signifikant besser ($p=0,0261$ bzw. 0,0158). Dies galt nicht hinsicht-

lich der Zielvariable der Responderate, die für Placebo 26,4%, für 8 mg Perampanel 37,6% und für 12 mg Perampanel 36,1% betrug. Perampanel war hinsichtlich dieser Zielvariable nur im Trend, aber nicht signifikant besser ($p=0,0076$ bzw. $0,091$). Die Zahl der Behandlungen bis zu einem erfolgreichen Ergebnis im Sinne eines Responders (Numbers needed to treat) betrug 9 bzw. 10. Die Anfallsfreiheitsquoten betragen 0% für Placebo, 2,6% für 8 mg Perampanel und 2,0% für 12 mg Perampanel. Eine globale klinische Verbesserung wurde statistisch signifikant nur unter 8 mg Perampanel beschrieben. Die ungewöhnlich hohe Placebo-Rate erklärte sich zum großen Teil dadurch, dass in bestimmten Ländern (Mittel- und Südamerika) extrem hohe Placebo-Raten beobachtet wurden, die sich mit hoher Wahrscheinlichkeit methodisch negativ auf die Datenqualität und letztlich auch auf das Wirksamkeitsergebnis auswirkten.

Störwirkungen wurden generell bei 82,6% unter Placebo, 88,0% unter 8 mg Perampanel und 91,8% unter 12 mg Perampanel beobachtet. Unerwünschte Ereignisse, die zu einer Dosisreduktion oder einem Abbruch führten, wurden unter Placebo bei 5,0%, unter 8 mg Perampanel bei 22,6% und unter 12 mg Perampanel bei 33,6% berichtet. Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse traten in einer Häufigkeit von 5,0%, 6,0% und 6,7% auf. Die häufigsten unerwünschten Ereignisse mit einer Häufigkeit von mindestens 10% betrafen Schwindel, Müdigkeit, Kopfschmerzen (neuerlich mit einer hohen Placebo-Rate, die sich von Perampanel nicht unterschied), Stürze, Irritabilität und Ataxie.

Die Wirksamkeitsergebnisse und die zusammengefassten Störwirkungen der drei zulassungsrelevanten Studien werden in den **Tabellen 1, 2 und 3** wiedergegeben.

Die Ergebnisse der Studien führten zur Zulassung von Perampanel seitens der europäischen Zulassungsbehörde für die Zusatzbehandlung von Patienten ab einem Alter von 12 Jahren, bei denen trotz einer antiepileptischen

Tab. 1. Wirksamkeit von Perampanel in den Zulassungsstudien

Studie	Placebo		Verum			
		2 mg	4 mg	8 mg	12 mg	
Mediane Änderung der Anfallshäufigkeit						
Krauss et al., 2012 [8]	-10,7%	-13,6	-23,3%	-30,8%	-	
p-Wert	-	n. s.	0,003	<0,001		
French et al., 2012 [4]	-9,7%	-	-	-30,5%	-17,6%	
p-Wert	-	-	-	0,0008	0,0105	
French et al., 2012 [3]	-21,0%	-	-	-26,3%	-34,5%	
p-Wert	-	-	-	0,0261	0,0158	
Responderate						
Krauss et al., 2012 [8]	17,9%	20,6%	28,5%	34,9%	-	
p-Wert	-	n. s.	0,013	<0,001		
French et al., 2012 [4]	14,7%	-	-	33,3%	33,9%	
p-Wert	-	-	-	0,0018	0,0006	
French et al., 2012 [3]	26,4%	-	-	37,6%	36,1%	
p-Wert	-	-	-	0,076; n. s.	0,091; n. s.	

n. s.: nicht signifikant

Tab. 2. Unerwünschte Ereignisse in allen drei Zulassungsstudien

	Placebo		Verum			
		2 mg	4 mg	8 mg	12 mg	
Unerwünschte Ereignisse gesamt [%]	66,5	61,7	64,5	81,2	89,0	
Schwindel [%]	9,0	10,0	16,3	31,8	42,7	
Müdigkeit („sommolence“) [%]	7,2	12,2	9,3	15,5	17,6	
Kopfschmerzen [%]	11,3	8,9	11,0	11,4	13,3	
Erschöpfung („fatigue“) [%]	4,8	4,4	7,6	8,4	12,2	
Irritabilität [%]	2,9	3,9	4,1	6,7	11,8	
Stürze [%]	3,4	1,1	1,7	5,1	10,2	
Übelkeit [%]	4,5	2,2	2,9	5,8	7,8	
Nasopharyngitis [%]	4,1	3,9	5,2	5,3	4,3	
Infektionen des oberen Respirationstrakts [%]	2,7	6,1	3,5	3,2	3,9	
Ataxie [%]	0,0	0,0	0,6	3,2	8,2	
Gleichgewichtsstörung [%]	0,5	0,0	0,0	5,1	3,1	

Basismedikation weiterhin Anfälle fokalen Ursprungs auftreten. Die Studienergebnisse sind in dreierlei Hinsicht interessant:

- Es wird klar gezeigt, dass Perampanel als erster selektiver, nichtkompetitiver AMPA-Rezeptorantagonist als Zusatzmedikation bei schwer behandelbaren fokalen Epilepsien wirksam ist. Dies lässt hoffen, dass mit Perampanel eine zusätzliche effiziente Möglichkeit zur Therapie schwer behandelbarer Epilepsien zur Verfügung gestellt wird.
- Es zeigt sich auch im Entwicklungsprogramm von Perampanel, dass die Auswahl von Studienzentren bei multizentrischen Studien essenziell

sein kann. In der Studie 304 waren die Ergebnisse von Perampanel letztlich deswegen schlechter als in den anderen Studien, weil die Rate von Placebo-Respondern deutlich höher war. Dies wiederum ließ sich auf die besonders hohen Erfolgsquoten unter Placebo in Mittel- und Südamerika zurückführen. Es bleibt zu hoffen, dass auch bei zukünftigen Entwicklungsprogrammen mehr auf die Qualität der Studienzentren als unter Umständen auf das Tempo der Rekrutierung geachtet wird.

- Die Wirksamkeitsdaten deuten an, dass zwischen 8 mg Perampanel und 12 mg Perampanel ein Plateau besteht. Die höhere Störwirkungsrate

Tab. 3. Unerwünschte Ereignisse in allen drei Zulassungsstudien, die zu Dosisänderungen (>2%) oder zum Studienabbruch (>1%) führten

	Plazebo (n=442)	Verum			
		2 mg (n=180)	4 mg (n=172)	8 mg (n=431)	12 mg (n=255)
Unerwünschte Ereignisse gesamt [%]	66,5	61,7	64,5	81,2	89,0
Schwindel					
• Dosisänderung [n (%)]	4 (0,9)	0	6 (3,5)	37 (8,6)	42 (16,5)
• Studienbeendigung [n (%)]	4 (0,9)	1 (0,6)	1 (0,6)	9 (2,1)	11 (4,3)
Müdigkeit („Somnolence“)					
• Dosisänderung [n (%)]	2 (0,5)	0	0	17 (3,9)	13 (5,1)
• Studienbeendigung [n (%)]	1 (0,2)	1 (0,6)	0	2 (0,5)	7 (2,7)
Erschöpfung („Fatigue“)					
• Dosisänderung [n (%)]	1 (0,2)	0	1 (0,6)	8 (1,9)	3 (1,2)
• Studienbeendigung [n (%)]	0	2 (1,1)	2 (1,2)	1 (0,2)	2 (0,8)
Irritabilität					
• Dosisänderung [n (%)]	0	0	0	1 (0,2)	8 (3,1)
• Studienbeendigung [n (%)]	1 (0,2)	0	0	1 (0,2)	3 (1,2)
Ataxie					
• Dosisänderung [n (%)]	0	0	0	5 (1,2)	7 (2,7)
• Studienbeendigung [n (%)]	0	0	0	3 (0,7)	4 (1,6)

unter 12 mg ist wesentlich für dieses Resultat bei einer Intention-to-treat-Analyse verantwortlich. Trotzdem zeigt die Post-hoc-Analyse, dass Patienten durchaus von einer höheren Dosierung (12 mg) profitieren können. Entsprechend wurde auch das Zulassungsdossier formuliert.

Besondere Aspekte der Verträglichkeit

Aufgrund des neuen Wirkungsmechanismus der Substanz hat man in den Zulassungsstudien besonderen Wert auf eine sehr umfangreiche Verträglichkeitsprüfung gelegt. In keiner der drei Zulassungsstudien wurden relevante Laborauffälligkeiten oder EKG-Veränderungen gesehen. Die Rate von allergischen Hautausschlägen war niedrig, sie betrug unter Plazebo 1,6%, unter 2 mg Perampanel 1,1%, unter 4 mg 2,3%, unter 8 mg 2,8% und unter 12 mg 2,0%. Psychiatrische unerwünschte Ereignisse waren selten, was im Kontext des Wirkungsmechanismus vom Perampanel von größerer Bedeutung ist. Schlaflosigkeit wurde unter Plazebo bei 3,6% der Patienten beobachtet, die entsprechenden Häufigkeiten betragen für 2 mg, 4 mg, 8 mg und 12 mg

Perampanel 1,1%, 1,2%, 3,5% und 4,3%. Für Angst betragen diese Quoten (Plazebo, 2 mg, 4 mg, 8 mg, 12 mg Perampanel) 1,1%, 2,2%, 1,7%, 3,0% und 3,5%, für Aggression 0,5%, 0,6%, 0,6%, 1,6% und 3,1%, für Depression 1,6%, 0,6%, 0,6%, 0,7% und 2,4%. Gedächtnisstörungen traten bei 1,1% der Patienten unter Plazebo auf, die Häufigkeit betrug unter 2 mg Perampanel 1,1%, unter 4 mg 0%, unter 8 mg 1,2% und unter 12 mg 2,0%.

Zusätzlich Ergebnisse aus der offenen Weiterbehandlungsstudie [7]

Offensichtlich war die Häufigkeit von zentralnervösen unerwünschten Ereignissen niedriger, wenn – wie in der Transition zur offenen Weiterbehandlung – die Dosierung alle zwei Wochen und nicht jede Woche um 2 mg Perampanel gesteigert wurde. In der Konversionsphase erreichten mehr als 91% der Patienten Dosishöhen von 10 mg oder 12 mg, was dafür spricht, dass unter diesen Bedingungen eher noch höhere Dosen erreicht werden können. Unerwünschte Effekte, die zu einer Studienbeendigung bzw. zu einem Therapieabbruch führten, waren unter diesen

Bedingungen mit 11,7% eher selten. Vergleicht man die mediane Anfallsreduktion der Patienten, die während der Studien Verum erhalten hatten, mit den Patienten, die in der verblindeten Studienphase mit Plazebo behandelt wurden und dann auf Perampanel in der offenen Weiterbehandlung eingestellt wurden, ergibt sich auch im Langzeitverlauf von einem Jahr hinsichtlich der Wirksamkeit kein Unterschied. Die mediane prozentuale Anfallsreduktion nach einem Jahr betrug bei Patienten, die während der gesamten Zeit mit Verum behandelt wurden 48,8% und bei den vormals mit Plazebo behandelten Patienten 49,2%.

Interessenkonflikte

BS gibt folgende potenziellen Interessenkonflikte an: Honorare für die Beratung oder Teilnahme an einem Expertenbeirat von Eisai, GlaxoSmithKline und UCB; Honorare für Vorträge, Stellungnahmen oder Artikel von Bial, Desitin, Eisai, GlaxoSmithKline und UCB; Forschungsbeihilfe für die Einrichtung von Bial, Carbamed, Desitin, Eisai, GlaxoSmithKline, Novartis und UCB, sonstige Unterstützung für die Einrichtung von Desitin, Eisai, GlaxoSmithKline, Novartis und UCB.

The new antiepileptic drug perampanel

Antiepileptic drug (AED) treatment is still the golden standard of epilepsy treatment. In general, various antiepileptic modes of action are possible. Although it is obvious that the ant glutamatergic reduction of hyperexcitability should be a major strategy, currently licenced AEDs do not or hardly address this option.

For the first time, with perampanel, a selective, non-competitive alpha-amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionic acid (AMPA) receptor antagonist is now available that has specific ant glutamatergic effects.

The European regulation authorities approved perampanel for the add-on treatment of epilepsies of focal origin in patients with difficult-to-treat epilepsies and a minimum age of 12 years.

This review summarizes all relevant preclinical and clinical data including pharmacology and pivotal phase III trials.

Key words: Epilepsy, antiepileptic drug treatment, glutamate, perampanel

Literatur

1. Bialer M, Johannessen SI, Levy RH, Perucca E, et al. Progress report on new antiepileptic drugs: a summary of the Tenth Eilat Conference (EILAT X). *Epilepsy Res* 2010;92:89–124.
2. Chappell AS, Sander JW, Brodie MJ, Chadwick D, et al. A crossover, add-on trial of talampanel in patients with refractory partial seizures. *Neurology* 2002;58:1680–2.

3. French J, Krauss GL, Biton V, Squillacote D, et al. Adjunctive perampanel for refractory partial-onset seizures: randomized phase III study 304. *Neurology* 2012;79:589–96.
4. French JA, Krauss GL, Steinhoff BJ, Squillacote D, et al. Evaluation of adjunctive perampanel in patients with refractory partial-onset seizures: Results of randomized global phase III study 305. *Epilepsia* 2012. Im Druck. doi: 10.1111/j.1528-1167.2012.03638.x. (Epub ahead of print).
5. Hanada T, Hashizume Y, Tokuhara N, Takenaka O, et al. Perampanel: a novel, orally active, noncompetitive AMPA-receptor antagonist that reduces seizure activity in rodent models of epilepsy. *Epilepsia* 2011;52:1331–40.
6. Krauss GL, Bar M, Biton V, Klapper JA, et al. Tolerability and safety of perampanel: two randomized dose-escalation trials. *Acta Neurol Scand* 2012;125:8–15.
7. Krauss GL, Perucca E, Ben-Menachem E, Kwan P, et al. Perampanel, a selective, non-competitive α -amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionic acid receptor antagonist, as adjunctive therapy for refractory partial-onset seizures: interim results from phase III extension study 307. *Epilepsia*. Im Druck. doi: 10.1111/j.1528-1167.2012.03648.x. (Epub ahead of print).
8. Krauss GL, Serratosa JM, Villanueva V, Endziniene M, et al. Randomized phase III study 306: adjunctive perampanel for refractory partial-onset seizures. *Neurology* 2012;78:1408–15.
9. Meldrum BS, Rogawski MA. Molecular targets for antiepileptic drug treatment. *Neurotherapeutics* 2007;4:18–61.
10. Rogawski MA. Revisiting AMPA receptors as an antiepileptic drug target. *Epilepsy Curr* 2011;11:56–63.
11. Steinhoff BJ. Pharmakotherapie der Epilepsie. *Klin Neurophys* 2012;43:131–7.
12. Steinhoff BJ, Herrendorf G, Bittermann H-J, Kurth C. Neue Antiepileptika: Gabapentin. *Epilepsie-Blätter* 1995;8:3–11.
13. Vollmar W, Gloger J, Berger E. RNA editing (R/G site) and flip-flop splicing of the AMPA receptor subunit GluR2 in nervous tissue of epilepsy patients. *Neurobiol Dis* 2004;15:371–9.
14. Zilles K, Qu MS, Köhling R, Speckmann EJ. Ionotropic glutamate and GABA receptors in human epileptic tissue: quantitative in vitro receptor autoradiography. *Neuroscience* 1999;94:1051–61.

PPT – Bücherforum

Burnout: erschöpft, verbittert, ausgebrannt

Von Volker Faust. S. Hirzel Verlag, Stuttgart 2011. Audio CD. Laufzeit 66 Minuten. 19,80 Euro.

Das Hörbuch richtet sich maßgeblich an Betroffene und deren Angehörige. In gut nachvollziehbarer Weise schildert der Psychiater Prof. Dr. med. Volker Faust ein Syndrom, das in aller Munde ist und dennoch von den gängigen Klassifikationssystemen für psychische Erkrankungen und den Krankenkassen nicht als Diagnose anerkannt wird.

Die Hintergründe hierzu werden auch für den Laien gut verständlich dargestellt. Ein historischer Überblick zeigt, was die wenigsten vermuten: Burnout ist kein neues Phänomen, keines, was nur unserer Leistungsgesellschaft geschuldet ist, sondern

eines, das bereits seit langem unter immer anderen Bezeichnungen existiert. Und doch kommt dem Phänomen heute aufgrund seiner Verbreitung und der immensen Folgekosten eine nie dagewesene sozial- und gesundheitspolitische Bedeutung zu. „Belastung ohne Aussicht auf Entlastung“ wird vom Fachmann als eine der Hauptursachen herausgearbeitet. Dabei spielen Stressoren von außen eine ebenso große Rolle wie interne Stressoren, also Anforderungen, die zunächst von außen herangetragen und dann vom leistungsbe-reiten, motiviert Arbeitenden als überhöhte Ansprüche an sich selbst internalisiert werden. Die Folge ist eine Kraftlosigkeit, die sich über verschiedene Phasen und Symptome bis zum Vollbild des Burnouts in seiner facettenreichen Erscheinung steigern kann. Oder um in dem Bild des Autors zu bleiben: Der Betroffene als schmelzende Pyramide, die schichtenweise abgetra-

gen wird. Die Entwicklung des Syndroms in seinen verschiedenen Phasen wird dabei anschaulich beschrieben und die Wichtigkeit der Frühwarnsymptome betont. Denn Voraussetzung dafür, einem beginnenden Burnout entgegenzuwirken, ist das möglichst frühzeitige Erkennen desselben. Der Autor referiert ausführlich über Präventivmaßnahmen, die jeder berücksichtigen und anwenden kann. Dabei schlägt er den Bogen von einer Auseinandersetzung mit Fragen, die das Selbst- und Lebenskonzept betreffen, über alltagspraktische Hinweise hin zu dem, was wir von früheren Generationen lernen können.

Insgesamt eine ausführliche, informative und vielschichtige Auseinandersetzung mit einem allgegenwärtigen Thema.

*Toni von Tiedemann,
München*