

**Epilepsie**

**Hemmung der glutamatergen Neurotransmission durch Perampanel**

Nur knapp die Hälfte aller Patienten mit neu diagnostizierter Epilepsie wird unter einer ersten Monotherapie anfallsfrei, etwa ein Drittel der Patienten gilt als therapieresistent. Neue Antiepileptika werden daher dringend benötigt. Eine Neuentwicklung ist der AMPA-Rezeptorantagonist Perampanel, der eine glutamaterg vermittelte Übererregung der Nervenzellen im Gehirn unterdrückt. Die Substanz wurde bei einem Fachpressegespräch der Firma Eisai anlässlich der 7. Gemeinsamen Jahrestagung der Deutschen, Österreichischen und Schweizerischen Liga gegen Epilepsie in Graz vorgestellt.

Das primäre Ziel in der Epilepsitherapie ist, Anfallsfreiheit zu erreichen. Mit den derzeit verfügbaren Arzneimitteln wird jedoch nur knapp die Hälfte aller Patienten mit neu diagnostizierter Epilepsie unter einer ersten Monotherapie anfallsfrei und etwa ein Drittel der Patienten gilt als therapieresistent. Neue Antiepileptika werden daher dringend benötigt. Bei der Entwicklung neuer Wirkstoffe werden im Wesentlichen zwei Strategien verfolgt: einerseits die Verbesserung bereits eingeführter Wirkstoffe, andererseits die Entwicklung von Wirkstoffen mit neuen Wirkungsmechanismen [1].

Derzeit verfügbare Antikonvulsiva wirken auf spannungsabhängige Ionenkanäle (vor allem auf Natrium-, aber auch auf Calcium- und Kaliumkanäle), verstärken die GABAerge Inhibition oder modulieren die präsynaptische Freisetzung von Neurotransmittern. Die glutamaterge Neurotransmission wird nur durch wenige Antiepileptika beeinflusst (z. B. Felbamat, Topiramate) [2].

**Neue Zielstruktur AMPA-Rezeptor**

Die zentralnervöse Exzitation wird im Wesentlichen durch *Glutamat* und in geringerem Maße durch Aspartat und einige weitere exzitatorische Aminosäuren vermittelt. Im Tiermodell korreliert die Auslösbarkeit epileptischer

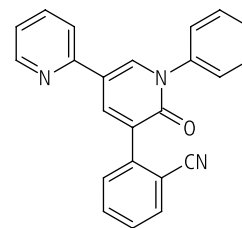
Anfälle mit der Glutamatkonzentration; dieser wird daher eine Schlüsselrolle für die Generierung epileptischer Anfälle zugesprochen [1]. Glutamat bindet im Wesentlichen an drei ionotrope Rezeptoren (Ionenkanal-Rezeptoren, **Tab. 1**), daneben an metabotrope Glutamat-Rezeptoren (G-Protein-gekoppelte Rezeptoren) [3, 4].

In der Vergangenheit hielt man vor allem den *NMDA-Rezeptor* für eine vielversprechende Zielstruktur für die Entwicklung neuer Antiepileptika. Einige selektive NMDA-Rezeptorantagonisten zeigten dann auch im Tiermodell eine eindrucksvolle antiepileptische Wirksamkeit, doch bei Menschen erwiesen sie sich wegen inakzeptabler, vor allem kognitiver und psychomimetischer Nebenwirkungen bislang als unbrauchbar für die Therapie der Epilepsie. Das Interesse der Forscher richtete sich daher verstärkt auf den *AMPA-Rezeptor*. Eine Aktivierung dieses Rezeptors durch Glutamat erzeugt in der post-

synaptischen Zelle eine Depolarisierung. Man nimmt an, dass AMPA-Rezeptoren wesentlich an der Entstehung und Ausbreitung epileptischer Anfälle beteiligt sind. Mittlerweile gibt es gute Evidenz dafür, dass durch Modulation dieses Rezeptortyps eine klinisch bedeutsame antikonvulsive Wirkung erreicht werden kann [4].

**Perampanel**

Der neue Wirkstoff Perampanel ist ein nichtkompetitiver und hochselektiver AMPA-Rezeptorantagonist (**Abb. 1**), der oral eingenommen werden kann.



**Abb. 1.**  
Perampanel

Durch Bindung von Perampanel an AMPA-Rezeptoren wird der Einstrom von Natrium- und Calciumionen unterdrückt, die Kaskade der glutamatergen Erregung wird unterbrochen. Perampanel zeigte in verschiedenen Tiermodellen eine hohe antikonvulsive Wirksamkeit. Im Amygdala-Kindling-Modell, einem Modell für die Temporallappen-Epilepsie, führte die Verabreichung von Perampanel (10 mg/kg, eine Stunde vor der Stimulation) bei Ratten zu einer signifikanten Reduktion der Anfallsdauer, sowohl hinsichtlich der motorischen Symptome als auch hinsichtlich der Nachentladungen im Elektroenzephalogramm (EEG, **Abb. 2**) [1, 5].

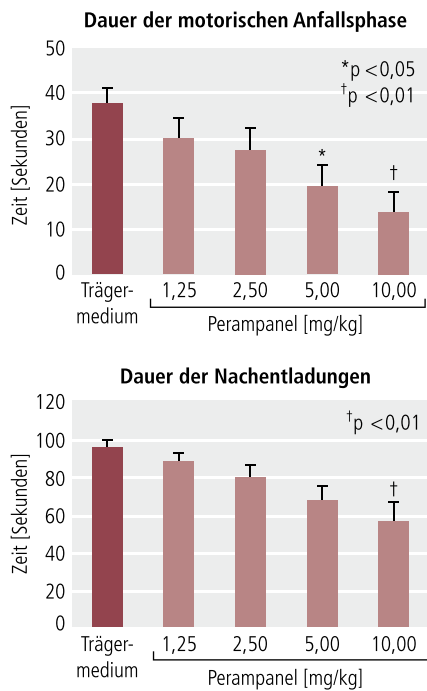
**Tab. 1. Ionotrope Glutamat-Rezeptoren [3, 4]**

Ionenkanal-Rezeptor	Ionenströme durch den Rezeptor nach Bindung von Glutamat
NMDA-Rezeptor	Calcium-Einstrom, daneben Natrium-Einstrom und Kalium-Ausstrom; bei Ruhepotenzial ist der Kanal durch Magnesium verschlossen
AMPA-Rezeptor	Natrium-Einstrom und Kalium-Ausstrom (teilweise auch Calcium-Einstrom)
Kainat-Rezeptor	Natrium-Einstrom und Kalium-Ausstrom

NMDA: N-Methyl-D-Aspartat; AMPA:  $\alpha$ -Amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isooxazole-propionic acid

Kein Nachdruck, keine Veröffentlichung im Internet oder Intranet ohne Zustimmung des Verlags!

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart, Download von: www.ppt-online.de



**Abb. 2. Reduktion der Anfallsdauer durch Perampanel (oral, 1 Stunde vor Stimulation) im Amygdala-Kindling-Modell der Ratte (Mittelwert, Standardfehler) [6]**

In zwei Phase-II-Studien wurde die Verträglichkeit von Perampanel (2–12 mg/Tag) bei Erwachsenen mit therapierefraktärer fokaler Epilepsie untersucht. Die Ergebnisse dieser Studien waren Anlass dafür, die Wirksamkeit und Verträglichkeit der Substanz (2, 4, 8, und 12 mg/Tag) in drei Placebo-kontrollierten, doppelblinden, multizentrischen Phase-III-Studien als Add-on-Therapie bei erwachsenen Patienten mit schwer behandelbaren fokalen Anfällen zu untersuchen. Erste Ergebnisse einer dieser Phase-III-Studien wurden im Dezember 2010 bei der Jahrestagung der American Epilepsy Society vorgestellt; Perampanel (2–8 mg/Tag) reduzierte hier dosisabhängig die mediane Anfallsfrequenz um bis zu 33,5% (Placebo –13,8%) [6]. Nach Angaben von Eisai wurden mittlerweile auch die anderen beiden Phase-III-Studien mit konsistenten Ergebnissen abgeschlossen, die Publikation der Ergebnisse steht aber noch aus [1, 4].

**Quellen**

1. Prof. Dr. med. Eugen Trinka, Salzburg, Prof. Dr. med. Bernhard J. Steinhoff, Kehl-Kork. Fachpressegespräch „Näher am Patienten: Strategien in der Entwicklung moderner Antiepileptika“, veranstaltet von Eisai anlässlich der 7. Gemeinsamen Jahrestagung der Deutschen, Österreichischen und Schweizerischen Liga gegen Epilepsie, Graz, 3. Juni 2011.
2. Schulze-Bonhage A. Epilepsien und ihre medikamentöse Behandlung. Med Monatsschr Pharm 2010;33:207–14.
3. Aktories K, Förstermann U, Hofmann FB, Starke K (Hrsg.). Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie. 10. Auflage. München: Elsevier, Urban & Fischer, 2009.
4. Rogawski MA. Revisiting AMPA receptors as an antiepileptic drug target. Epilepsy Currents 2011;11:56–63.
5. Hashizume Y, et al. Anticonvulsant activity of perampanel, a selective AMPA receptor antagonist, in rodent models of epileptic seizure. Neurology 2008; 70(Suppl):Poster P02.113.
6. Krauss GL, et al. Efficacy and safety of perampanel, an AMPA receptor antagonist, as an adjunctive therapy in a Phase III study of patients with refractory partial-onset seizures. Epilepsy Curr 2011;11(Suppl 1):555(abstract 2.380).

*Abdol A. Ameri, Weidenstetten*

**Epilepsie**

**Neue Therapieleitlinien in Entwicklung**

Für die Therapie der Epilepsie steht heute eine Vielzahl von Arzneimitteln zur Verfügung. Um das Management von epileptischen Anfällen für die behandelnden Ärzte klarer zu gestalten und zugleich die Prognose der Patienten zu verbessern, werden zurzeit neue Leitlinien zum Management des Status epilepticus sowie zur Therapie des ersten Anfalls und der Epilepsie im Erwachsenenalter erarbeitet. Über diese neue Leitlinien wurde bei einem Satellitensymposium der Firma UCB im Rahmen der 7. Gemeinsamen Jahrestagung der Deutschen, Österreichischen und Schweizerischen Liga gegen Epilepsie in Graz berichtet.

**Status epilepticus**

Ein Status epilepticus liegt vor, wenn ein epileptischer Anfall länger anhält als gewöhnlich (>5 Minuten bei generalisiert tonisch-klonischen Anfällen, >20 bis 30 Minuten bei fokalen Anfällen und Absencen) oder wenn mehrere Anfälle aufeinanderfolgen, zwischen denen der Patient das Bewusstsein nicht wiedererlangt. Ein Status epilepticus ist ein potenziell lebensbedrohlicher Notfall und muss dementsprechend sofort konsequent behandelt werden, um mögliche

schwere Komplikationen zu vermeiden. Voraussetzung für eine optimale Therapie ist ein standardisiertes Konzept. In der klinischen Realität ist die Behandlung des Status epilepticus jedoch durch eine ätiologische, syndromatische und phänomenologische Heterogenität geprägt. Aufgrund der häufig fehlenden Evidenz aus klinischen Studien sind die Therapieentscheidungen der behandelnden Ärzte oft mit einem relativ hohen Grad an Unsicherheit verbunden. Ziel systematisch entwickelter evidenzba-

sierter Leitlinien ist es, die Morbidität und Mortalität der betroffenen Patienten zu reduzieren.

In der Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Neurologie (DGN) zur Therapie des Status epilepticus im Erwachsenenalter aus dem Jahr 2008 gelten Benzodiazepine wie Lorazepam (z. B. Tavor®), Diazepam (z. B. Faustan®) oder Clonazepam (Rivotril®) als Mittel der ersten Wahl [2]. Führt diese Therapie nicht innerhalb von 10 bis 20 Minuten zum Erfolg, werden bei Status generalisierter tonisch-klonischer Anfälle an zweiter Stelle Phenytoin (z. B. Phenhydantol®) und als Mittel der dritten Wahl Valproinsäure (z. B. Orfiril®) oder Phenobarbital (z. B. Luminal®) empfohlen [2].

An dieser Leitlinie können verschiedene Punkte bemängelt werden: nicht berücksichtigt werden zum einen die Nebenwirkungen der Benzodiazepine, zum anderen einige neuere Antiepileptika wie Levetiracetam (z. B. Keppra®) oder Lacosamid (Vimpat®) [1]. Auch wenn diese beiden Antiepileptika nicht für die Therapie des Status epilepticus

Kein Nachdruck, keine Veröffentlichung im Internet oder Intranet ohne Zustimmung des Verlags!

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart, Download von: www.ppt-online.de