

bapentin, Lamotrigin, Topiramamat oder Valproinsäure eingesetzt.

Blutungsrisiko unter Valproinsäure?

Valproinsäure erhöht bei Plasmaspiegeln über 100 µg/ml das Risiko für eine Thrombozytopenie und damit das Blutungsrisiko. Insgesamt ist das Risiko für Gerinnungsstörungen infolge einer Valproinsäure-Therapie allerdings nicht sehr hoch. Berichtet wird zum Beispiel, dass Gerinnungsstörungen bei 2% von Valproinsäure-behandelten Kindern klinisch manifest wurden und bei weiteren 2% im Zuge von präoperativen Kontrollen erkannt wurden.

Generell sollten Valproinsäure-Plasmaspiegel über 100 µg/ml vermieden werden. Solange die Patienten keine Symptome einer erhöhten Blutungsneigung aufweisen, sind keine weiteren Maßnahmen erforderlich. Bei symptomatischen Patienten muss die Dosis reduziert oder Valproinsäure abgesetzt werden.

Vor epilepsiechirurgischen, also in der Regel elektiven Eingriffen wird eine

umfassende Gerinnungsdiagnostik empfohlen (Thrombozytenzahl, Thrombelastogramm, aktivierte Prothrombinzeit [aPTT], Thrombinzeit, Fibrinogen, von-Willebrand-Faktor, Faktor XIII); alternativ sollte Valproinsäure abdosiert werden, sofern dies ohnehin geplant ist. Bei eiligeren operativen Eingriffen genügen einfache Gerinnungstests.

Therapie nach einem epilepsiechirurgischen Eingriff?

Nach einem epilepsiechirurgischen Eingriff wird die antikonvulsive Arzneimitteltherapie zunächst weitergeführt, nach Möglichkeit als Monotherapie mit einem Antiepileptikum, das bereits vor dem Eingriff genommen und vertragen wurde. Allgemein gelten auch hier die Auswahlkriterien gute Langzeitverträglichkeit, geringes Interaktionspotenzial und (bei Frauen im gebärfähigen Alter) geringes teratogenes Risiko.

Da der epilepsiechirurgische Eingriff meist mit kurativer Absicht durchgeführt wird, stellt sich die Frage, ob und

wann das Antiepileptikum abgesetzt werden kann. Dies muss individuell entschieden werden, denn bei routinemäßigem Absetzen kommt es bei etwa einem Drittel der Patienten zum Rückfall. Für das Absetzen des Antiepileptikums spricht es, wenn eine umschriebene epileptogene Läsion vorlag, die vollständig reseziert werden konnte. Allerdings sollte man nach der Operation ein bis zwei Jahre abwarten, ehe das Antiepileptikum abgesetzt wird. Gegen ein Absetzen spricht, wenn postoperativ Auren oder epilepsietypische Potenziale auftreten oder die Epilepsie bereits lange bestanden hat.

Quelle

Priv.-Doz. Dr. med. Christoph Bien, Bonn, Satellitensymposium „Epilepsie und Morbus Parkinson – parenterale Therapieoptionen im OP und auf der Intensivstation“, veranstaltet von UCB im Rahmen der 25. Arbeitstagung für Neurologische Intensiv- und Notfallmedizin, Wiesbaden, 1. Februar 2008.

Dr. Heike Oberpichler-Schwenk, Stuttgart

Lennox-Gastaut-Syndrom

Rufinamid hält im klinischen Alltag, was die Studiendaten versprechen

Als bisher einziges Antiepileptikum ist Rufinamid ausschließlich für die (Zusatz)behandlung von Patienten mit Lennox-Gastaut-Syndrom zugelassen. Die ersten Erfahrungen mit diesem „orphan drug“ unter Alltagsbedingungen werden den hohen Erwartungen gerecht.

Weil es sich beim Lennox-Gastaut-Syndrom (LGS) um ein seltenes, aber sehr schweres Krankheitsbild mit relativ wenig Therapieoptionen handelt, reichten der europäischen Arzneimittelbehörde EMA für die Zulassung von Rufinamid (Inovelon®) die Ergebnisse einer einzigen Studie. Die in Europa und den USA rekrutierten LGS-Patienten waren zwischen 4 und 37 Jahre alt und hatten für zwölf Wochen randomisiert doppelblind entweder Rufinamid (n=74) oder Placebo (n=64) zusätzlich (add-on) zu ihrer bestehenden antikonvulsiven Medikation erhalten.

Die *Responderrate* (mindestens 50%ige Anfallsreduktion) war im Verum-Arm

mit 31% statistisch signifikant höher als in der Kontrollgruppe mit 11% (p=0,0045). Im Mittel hatte die Anfallsfrequenz (bezogen auf einen Zeitraum von 28 Tagen) unter Add-on-Rufinamid um 33% und unter Add-on-Placebo um 12% abgenommen (p=0,0015). Besonders stark zurückgegangen waren nach Therapiemodifikation die tonisch-atonischen Anfälle – so genannte Sturz-anfälle –, nämlich um 43%, während im Placebo-Arm eine Zunahme um 1,4% dokumentiert wurde (p<0,0001). In der anschließenden Extensionstudie wurden 124 Patienten im Median über 432 Tage (10 bis 1 149 Tage) offen mit Rufinamid (weiter-)behandelt. Es gab in dieser

Tab. 1. Ansprechen auf Add-on-Rufinamid bei Patienten mit Lennox-Gastaut-Syndrom (N=60) [nach Kluger]

Abnahme der Anfallsfrequenz um	Patienten [n]	Responderrate 53%
< 50 %	17	
50–75 %	9	
75–99 %	5	
100 %	5	

Zeit keinerlei Hinweise auf eine Toleranzentwicklung, sondern kam im Gegenteil sogar noch zu einer weiteren Abnahme der Anfallsaktivität.

In Deutschland werden derzeit die Erfahrungen mit Rufinamid in acht Epilepsiezentren systematisch erfasst. Für eine erste Zwischenauswertung konnten die Daten von 60 Epilepsiekranken im Alter zwischen 1 und 50 Jahren berücksichtigt werden. Dass es sich um ein sehr therapieschwieriges Kollektiv handelt, zeigt die Vielzahl der Therapieversuche: Vorbehandlung mit im Mittel elf Antiepileptika, außerdem epilepsiechirurgische Eingriffe (13%), Vagusnervstimulation (23%) und ketogene Diät (15%).

Der Einsatz von Rufinamid – zum Teil „off label“ – zusätzlich zur Basistherapie mit einem bis vier anderen Antiepileptika führte in 47% der Fälle zu einer Response (Abnahme der Anfallsfrequenz um mehr als 50%). Von den Patienten mit gesicherter Diagnose eines Lennox-Gastaut-Syndroms (n=36) erfüllten 53% das Responsekriterium (Tab. 1). Die Verträglichkeit entsprach den Er-

wartungen. Wie in der Zulassungsstudie litten die Patienten am häufigsten an Übelkeit und Erbrechen. Diese Beschwerden lassen sich wahrscheinlich vermeiden, wenn man langsam aufdosiert – im Wochenabstand statt, wie in der Fachinformation angegeben, alle zwei Tage.

Diabetische Polyneuropathie

Pregabalin wirksam in der Behandlung neuropathischer Schmerzen

In eine randomisierte, doppelblinde, Placebo-kontrollierte Studie wurden 395 erwachsene Patienten mit schmerzhafter diabetischer Polyneuropathie, die länger als ein Jahr anhielt, aufgenommen. Die Behandlung erfolgte mit Placebo und 150, 300 oder 600 mg Pregabalin über einen Zeitraum von 12 Wochen. In einer Dosis von 600 mg war Pregabalin signifikant wirksamer als Placebo, während die niedrigeren Dosen unwirksam waren.

Etwa 20 bis 25% aller Patienten mit Diabetes mellitus entwickeln eine Polyneuropathie und bei einem Großteil dieser Patienten ist die Polyneuropathie mit neuropathischen Schmerzen verbunden. Im Rahmen der evidenzbasierten Medizin wurden die folgenden Substanzen mit belegter Wirksamkeit gegen neuropathische Schmerzen identifiziert: trizyklische Antidepressiva, die Antikonvulsiva Carbamazepin und Oxcarbazepin sowie Gabapentin und Pregabalin. Darüber hinaus sind retardierte Opioiden wirksam. Zu Pregabalin (Lyrica®) gibt es bisher sieben publizierte, randomisierte, Placebo-kontrollierte Studien, die die Wirksamkeit dieser Substanz bei der schmerzhaften diabetischen Polyneuropathie und bei der postzosterischen Neuropathie belegt haben.

Studiendesign

Die hier referierte Studie wurde an 58 Zentren in Deutschland, Ungarn, Polen, England, Australien und Südafrika durchgeführt.

Eingeschlossen wurden Männer und Frauen im Alter über 18 Jahren mit einem Diabetes mellitus Typ 1 oder 2 und einem Wert von ≥ 40 mm auf einer

visuellen Analogskala, die die Schmerzen im Rahmen der Polyneuropathie misst. Insgesamt nahmen 325 Patienten an der 12-wöchigen, doppelblinden, Placebo-kontrollierten Studie teil. Die Patienten erhielten entweder Placebo, 150, 300 oder 600 mg Pregabalin, wobei Pregabalin zweimal täglich gegeben wurde.

Der primäre Endpunkt war die Änderung des mittleren Schmerz-Scores in den Tagebüchern, die die Patienten führten; die Schmerzintensität wurde dafür auf einer Skala von 0 bis 10 beurteilt. Sekundäre Endpunkte maßen die Beeinträchtigung des Nachtschlafs durch die Schmerzen, die klinische Einschätzung von Patienten und behandelnden Ärzten und den EQ-5D, der die Lebensqualität misst.

Ergebnisse

Eine Verbesserung der Schmerzen von 0,91 Punkten gegenüber dem Ausgangswert von 3,7 Punkten ergab sich für die 600-mg-Dosis. Der Unterschied war signifikant (vs. Placebo $p=0,0093$).

Für 150 und 300 mg Pregabalin täglich war die Reduktion der Schmerz-Scores nicht signifikant.

Quelle

Dr. med. Gerhard Kluger, Vogtareuth, Satellitensymposium „Weichenstellung für die lebenslange Epilepsitherapie“, veranstaltet von der Eisai GmbH im Rahmen der 34. Jahrestagung der Gesellschaft für Neuropädiatrie Jena, 4. April 2008.

Glauser T, et al. Rufinamide for generalized seizures associated with Lennox-Gastaut syndrome. *Neurology* 2008;70:1950–8.

Gabriele Blaeser-Kiel, Hamburg

46% der Patienten, die mit 600 mg Pregabalin behandelt wurden, berichteten eine über 50%ige Verbesserung der Schmerzen verglichen mit 30% in der Placebo-Gruppe ($p=0,036$). Die Number needed to treat betrug 6,3.

600 mg Pregabalin waren auch signifikant wirksamer als Placebo, wenn es um die schmerzbezogenen Schlafstörungen sowie die globale Einschätzung der Wirkung ging.

Die häufigsten Nebenwirkungen waren Benommenheit, Schwindel, Ödeme, Müdigkeit, Mundtrockenheit und Gewichtszunahme. Kopfschmerzen wurden dagegen durch Pregabalin eher gebessert.

Kommentar

Die Studie zeigt wie viele andere, dass Pregabalin bei der schmerzhaften Diabetes-Neuropathie wirksam ist. Allerdings gilt dies nur für die höchste Dosis von 600 mg täglich. Die Ergebnisse dieser Studie stimmen auch mit den klinischen Erfahrungen überein. Pregabalin wird relativ gut toleriert und eignet sich daher auch für ältere Patienten, die die Nebenwirkungen von Trizyklika und Opioiden nicht tolerierten. Naturgemäß ist diese Therapie nicht in der Lage, die Polyneuropathie selbst zu beeinflussen. Dies gelingt nur durch eine optimale Behandlung des Diabetes mellitus.

Quelle

Tölle T, et al. Pregabalin for relief of neuropathic pain associated with diabetic neuropathy: A randomized, double-blind study. *Eur J Pain* 2008;12:203–13.

Prof. Dr. H. C. Diener, Essen