

Epilepsie

Lacosamid zur Add-on-Therapie bei fokalen Anfällen

In mehreren klinischen Studien konnte die Wirksamkeit von Lacosamid (Vimpat®) bei Patienten mit fokaler Epilepsie, die bereits mehrere Antiepileptika einnahmen, gezeigt werden. Die Anfallshäufigkeit wurde mit Lacosamid signifikant gesenkt. Anfang September wurde der Wirkstoff durch die EMEA bei Patienten mit fokalen Anfällen mit oder ohne sekundäre Generalisierung als zusätzliche Therapie für Patienten ab 16 Jahren zugelassen.

In Deutschland leiden ungefähr 600 000 bis 800 000 Menschen an Epilepsie. Fokale Anfälle sind bei den Patienten am häufigsten und noch dazu am schwersten zu behandeln. Die meisten Patienten müssen dauerhaft Medikamente einnehmen, aber nur 70 bis 80 % der Epilepsie-Patienten können dabei anfallsfrei werden. Antiepileptika dienen der symptomatischen Behandlung verschiedener Epilepsieformen. Sie wirken entweder hemmend auf die Erregbarkeit von Neuronen und/oder dämpfend auf die räumliche Ausbreitung der Erregung. Angriffspunkte sind dabei Ionenkanäle (z. B. Kalium-, Natrium-, oder Calciumionenkanäle) oder Neurotransmitter-Rezeptoren (z. B. NMDA- oder GABA-Rezeptoren).

Die antiepileptische Wirksamkeit von Lacosamid beruht zum einen auf einer Steigerung der langsamen Inaktivierung spannungsabhängiger Natriumkanäle, ohne dabei die schnelle Inaktivierung zu beeinflussen, die beispielsweise den Angriffspunkt für Carbamazepin, Phenytoin und Lamotrigin darstellt. Dadurch kommt es zu einer Herabsetzung der pathophysiologisch erhöhten neuronalen Aktivität, einer Normalisierung der Aktivierungsschwelle und dadurch zu einer Stabilisierung des Membranpotenzials. Zum anderen bindet Lacosamid an CRMP(Collapsin response mediator protein)-2, ein Phosphoprotein, das an der neuronalen

Differenzierung und Netzwerkbildung beteiligt ist.

Klinische Studien

Bislang wurden drei große, Placebo-kontrollierte, randomisierte und doppelblinde Studien mit jeweils über 400 Epilepsie-Patienten durchgeführt, die an fokalen Anfällen mit oder ohne sekundäre Generalisierung litten (Tab. 1). Die Patienten litten durchschnittlich 20 Jahre an Epilepsie und nahmen bereits ein bis drei Antiepileptika ein. Die Patienten hatten durchschnittlich vier fokale Anfälle innerhalb von 28 Tagen. Während einer achtwöchigen Beobachtungsphase zu Beginn der Studien war der anfallsfreie Zeitraum der Patienten kürzer als 21 Tage. Danach erhielten die Patienten entweder Lacosamid (je nach Studie: 200 mg, 400 mg oder 600 mg) oder Placebo. Die Lacosamid-Dosis wurde da-

bei innerhalb von sechs Wochen einmal pro Woche um 100 mg/d bis zur jeweiligen Zieldosis erhöht. Bei einer Lacosamid-Zieldosis unter 600 mg erfolgte die Titration in den ersten Wochen mit Placebo. Im Anschluss an die Titrationphase folgte eine zwölfwöchige Erhaltungphase.

In den drei Studien konnte jeweils eine signifikante Reduktion der Anfallshäufigkeit durch Lacosamid bei den Patienten gezeigt werden, die die Studien bis zum Ende durchführten (Abb. 1). Eine 50%ige Reduktion der Anfallshäufigkeit erreichten in der Phase-II-Studie, die in den USA und Europa durchgeführt wurde (SP667), 38% der Patienten, die 200 mg Lacosamid einnahmen, jeweils 49% der 400-mg- und 600-mg-Lacosamid-Gruppe und 21% der Placebo-Gruppe. In der Phase-III-Studie

Tab. 1. Überblick über Placebo-kontrollierte, randomisierte und doppelblinde Lacosamid-Studien der Phasen II und III

Studie, Ort	Lacosamid-Dosen	Patienten [n] (ITT)
SP667 (Phase II) USA, Europa	200 mg/d 400 mg/d 600 mg/d	421
SP755 (Phase III) Europa, Australien	200 mg/d 400 mg/d	477
SP754 (Phase III) USA	400 mg/d 600 mg/d	402

ITT = Anzahl der Patienten, die in die Intention-to-treat-Analyse eingegangen ist

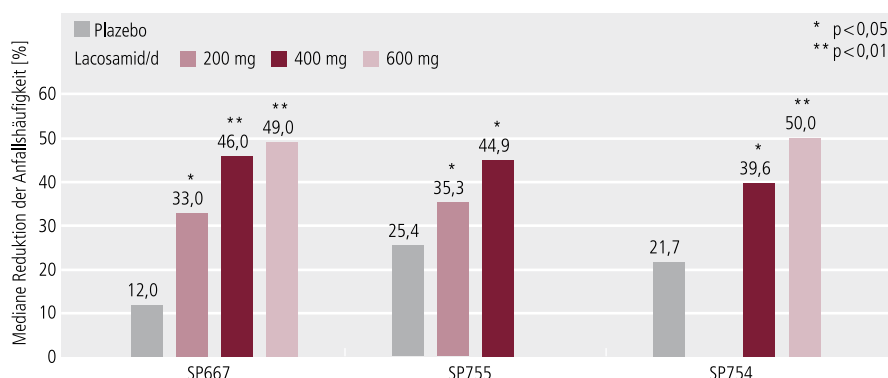


Abb. 1. Mediane Reduktion der Anfallshäufigkeit seit Studienbeginn in den Phase-II- und Phase-III-Studien SP667, SP755 und SP754 (Per-Protocol-Analyse)

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

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

SP755 erreichten nur die Patienten der 400-mg-Lacosamid-Gruppe signifikant häufiger eine 50%ige Reduktion der Anfallshäufigkeit (46%) als Patienten, die 200 mg Lacosamid (35%) oder Placebo (38%) einnahmen. In der Studie SP754, in der die 400-mg- und 600-mg-Lacosamid-Dosis untersucht wurde, erreichten 40% der 400-mg-Gruppe und 51% der 600-mg-Gruppe eine 50%ige Reduktion der Anfallshäufigkeit, dies war signifikant häufiger als in der Placebo-Gruppe (18%).

Die häufigsten *unerwünschten Wirkungen*, die bei mehr als 10% der Patienten während den Behandlungsphasen dosisabhängig auftraten, waren Schwindel, Kopfschmerzen, Diplopie und Übelkeit. Das Körpergewicht oder Laborparameter wurden durch Lacosamid nicht verändert. Im EKG wurde hingegen eine dosisabhängige geringfügige Verlängerung des PR-Intervalls beobachtet.

Klinische Interaktionsstudien haben ergeben, dass die Pharmakokinetik ande-

rer Antiepileptika oder beispielsweise oraler Kontrazeptiva durch Lacosamid nicht beeinflusst wird. Die Pharmakokinetik von Lacosamid kann jedoch durch die gleichzeitige Anwendung anderer, enzyminduzierender Antiepileptika wie Carbamazepin, Phenytoin und Phenobarbital verändert werden; in einer Populationsanalyse wurde eine 25%ige Verringerung der systemischen Lacosamid-Exposition beobachtet.

Zusammenfassung

Lacosamid ist seit Anfang September für Patienten ab 16 Jahre zugelassen für eine ergänzende Behandlung bei fokalen Anfällen mit oder ohne sekundäre Generalisierung. Zu Behandlungsbeginn wird eine Dosis von zweimal täglich 50 mg Lacosamid empfohlen, die dann wöchentlich in Schritten von zweimal täglich 50 mg Lacosamid erhöht werden kann. Die empfohlene Tageshöchstdosis beträgt 400 mg Lacosamid (zweimal 200 mg). Der Wirkstoff ist sowohl in Tablettenform (50 mg, 100 mg, 150 mg

und 200 mg) als auch in Sirupform und als Infusionslösung erhältlich. In klinischen Studien konnte bereits gezeigt werden, dass die kurzfristige parenterale Gabe von Lacosamid bioäquivalent zur oralen Gabe war und auch die Sicherheit und Verträglichkeit beider Applikationsformen vergleichbar waren. Somit stellt die parenterale Gabe eine Alternative für Patienten dar, die vorübergehend nicht in der Lage sind, Lacosamid oral einzunehmen, beispielsweise nach einer Operation.

Quellen

- Dr. Stephan Arnold, München, Prof. Dr. Bernhard J. Steinhoff, Kehl-Kork, Dr. Mischa Uebachs, Bonn. Journalisten-Workshop Lacosamid „Epilepsiemangement 2008“, Monheim, 5. August 2008, veranstaltet von UCB Pharma.
Dr. Stephan Arnold, München, Dr. Günther Krämer, Zürich, Prof. Dr. Christian E. Elger, Bonn. 4. Turmgespräch Epilepsie „Epilepsiemangement 2008“, Köln, 5. September 2008, veranstaltet von UCB Pharma.
Fachinformation Vimpat®. Stand: August 2008.

Dr. Tanja Sauße, Stuttgart

Epilepsitherapie

Erfahrungen mit Zonisamid und Rufinamid

Zum Antiepileptikum Zonisamid (Zonegran®) wurde mit ZEUS nun eine methodisch anspruchsvolle Anwendungsbeobachtung durchgeführt, die Erfahrungen über den Einsatz in der Europäischen Union widerspiegelt.

Beim Lennox-Gastaut-Syndrom konnten in der Praxis mit Rufinamid (Inovelon®) gute Erfolge erzielt werden. Diese Daten zu Zonisamid und Rufinamid wurden auf einem Presseworkshop der Firma Eisai im Rahmen des 8th European Congress on Epileptology vorgestellt.

Zonisamid zur Behandlung fokaler Epilepsien

Zonisamid (Zonegran®) ist seit über drei Jahren in Deutschland auf dem Markt, zugelassen für die Kombinationstherapie von erwachsenen Patienten mit fokalen epileptischen Anfällen mit und ohne sekundäre Generalisierung. Da es in Japan und den USA jedoch schon erheblich länger verfügbar ist, kann insgesamt auf eine Erfahrung von 2,5 Millionen Patientenjahren zurückgegriffen werden. Diese Daten können zur Sicherheit der Epilepsie-Therapie mit Zonisamid beitragen.

Die Untersuchung ZEUS (Zonisamide in the European Union study) ist eine naturalistische, offene Studie. Das Patientenkollektiv war dichter an der epileptologischen Praxis gelagert als in den Zulassungsstudien. Eingeschlossen wurden 317 Patienten aus insgesamt neun europäischen Ländern.

Die Anfallshäufigkeit verringerte sich durch Zonisamid im Mittel um bis zu 41%; die Patienten hatten statt im Median sieben Anfälle in der Anfangsphase drei Anfälle pro Monat weniger. Auch konnte die Schwere der verbliebenen Anfälle signifikant reduziert wer-

den. Bis zu 16% der Patienten wurden komplett anfallsfrei.

Für die Lebensqualität, gemessen mit dem validierten Quality-of-Life-in-Epilepsy-Fragebogen (QOLIE), konnte bei den Patienten, die gemäß Protokoll behandelt wurden, ebenfalls eine statistisch signifikante Besserung dokumentiert werden. Die Ärzte gaben bei 75% der Patienten eine Besserung des klinischen Gesamteindrucks durch die Therapie mit Zonisamid an.

Sedierung und Schlaflosigkeit waren mit 15% die häufigsten Ursachen für Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse. Diese Nebenwirkungen sind möglicherweise auf ein „drug loading“ zurückzuführen, also eine summierte Wirkung zusammen mit der Vor-medikation. Die Patienten, die an der Anwendungsbeobachtung teilnahmen, bekamen ein bis zwei antiepileptische Basistherapeutika.

Therapie des LGS mit Rufinamid

Rufinamid (Inovelon®) wurde Mitte 2007 von der EMEA speziell für die