Kurzberichte aus der internationalen medizinischen Literatur und von Kongressen

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

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

Epilepsie

Bausteine einer rationalen Pharmakotherapie

Für die Pharmakotherapie der Epilepsie sollten neben der Anfallsart und dem Epilepsiesyndrom auch die Patientencharakteristika sowie die Eigenschaften von Antiepileptika bedacht werden. Bei der Auswahl der Pharmaka könnte insbesondere bei Wirkstoffkombinationen auch der Wirkungsmechanismus zunehmend eine Rolle spielen, so das Fazit eines Satellitensymposiums der UCB Pharma GmbH anlässlich des 83. Jahreskongresses der Deutschen Gesellschaft für Neurologie (DGN) im September 2010 in Mannheim.

Bei der Auswahl eines Antiepileptikums müssen vielfältige Faktoren ins Kalkül gezogen werden. Neben der Wirksamkeit einer Substanz auf die Anfallsart und das Epilepsiesyndrom spielen die Verträglichkeit und Sicherheit sowie die Pharmakokinetik eine Rolle. Zukünftig könnte auch der Wirkungsmechanismus eines Antiepileptikums zu einem relevanten Auswahlkriterium werden.

In der Vergangenheit wurde bereits des Öfteren diskutiert, ob es im Rahmen einer Kombinationstherapie sinnvoll ist, Antiepileptika mit ähnlichen Wirkungsmechanismen (z. B. Carbamazepin und Lamotrigin) miteinander zu kombinieren, oder ob nicht die Kombination von Antiepileptika mit unterschiedlichen Wirkungsmechanismen (z. B. Levetiracetam und Valproinsäure) besser sei. Einer neuen Post-hoc-Analyse der Zulassungsstudien von Lacosamid (Vimpat®) zufolge scheinen die Wirkungsmechanismen der Antiepileptika im Rahmen einer Kombinationstherapie durchaus Relevanz zu haben.

Bei dieser retrospektiven Untersuchung wurde die Wirksamkeit der Therapie in Abhängigkeit vom Wirkungsmechanismus der Begleitantiepileptika untersucht. Ausgewertet wurden die gepoolten Daten von nahezu 1 300 Patienten, die an den Zulassungsstudien teilgenommen hatten. Als Responder galten Patienten mit einer Anfallsreduktion um mindestens 50 %.

Patienten, die zusätzlich zu Lacosamid klassische Natriumkanalblocker wie Carbamazepin, Oxcarbazepin, Lamotrigin und Phenytoin eingenommen hatten, wurden der Gruppe 1 (n = 1 077; 82 %) zugeordnet. In Gruppe 2 (n = 231; 18 %) waren Patienten, die zusätzlich zu Lacosamid Antiepileptika erhalten hatten, deren primärer Wirkungsmechanismus nicht auf einer klassischen Blockade der Natriumkanäle beruht, wie Levetiracetam, Topiramat und Valproinsäure.

Bei Kombination von Lacosamid in einer Dosis von 400 mg/Tag mit klassischen Natriumkanalblockern wurde eine Responderrate von 39,9 % erzielt. Wurde Lacosamid in dieser Dosierung mit Antiepileptika kombiniert, die nicht primär auf Natriumkanäle wirken, war die Responderrate mit 62,3 % deutlich höher.

Kommentar

Wenngleich Post-hoc-Analysen nicht konfirmativ-beweisend sind, sondern lediglich dazu dienen, Hypothesen zu generieren, zeigt diese aufschlussreiche Analyse doch große Unterschiede zwischen den beiden Gruppen. Um weitere Informationen über den Stellenwert der Wirkungsmechanismen im Rahmen einer Kombinationstherapie zu gewinnen, sind jedoch prospektive Studien notwendig.

Quelle

Dr. med. Günter Krämer, Zürich; Satelliten-Symposium „Bausteine einer rationalen Epilepsietherapie“, veranstaltet von UCB Pharma GmbH im Rahmen des Jahreskongresses der Deutschen Gesellschaft für Neurologie (DGN), Mannheim, 23. September 2010.

Ulla Satzger, Rheinfelden

Epilepsie

Kaliumkanal-Öffner: bald eine neue Chance für Patienten mit therapierefraktärer Epilepsie?

Kaliumkanäle spielen eine zentrale Rolle für die Erregbarkeit von Nervenzellen. Mit Retigabin befindet sich eine Substanz im Zulassungsverfahren, die erstmals diese Eigenschaft als antikonvulsives Wirkprinzip nutzt. Die Substanz wurde bei einem Satellitensymposium der GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG [1] anlässlich der 50. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Epileptologie (DGfE) in Wiesbaden vorgestellt.

Die ubiquitär im Körper vorkommenden Kaliumkanäle unterscheiden sich in ihrem Aufbau, den Aktivierungsmechanismen und der gewebespezifischen Expression. Über hundert verschiedene Gene kodieren für unterschiedliche Untereinheiten. Ein für die Epileptologie interessantes Target sind spannungsabhängige Kaliumkanäle der KCNQ-Genfamilie (K_v7-Kanäle). Weil sich diese

K_v7-Kanäle

Die *KCNQ*-Gene kodieren für insgesamt fünf verschiedene Untereinheiten der K_v7-Kanäle (KCNQ-Kanäle). Die Untereinheiten K_v7.2, K_v7.3 und K_v7.5 sind vorwiegend im Gehirn und in den Ganglien anzutreffen, die Untereinheit K_v7.1 vorwiegend am Herzen und wie die Untereinheit K_v7.4 im Innenohr.
Kaliumkanäle bestehen aus jeweils vier Untereinheiten, die gleichartig (homomer) oder, wie bei K_v7.2/7.3-Kanälen, verschieden (heteromer) sein können. *(Red.)*

Kanäle experimentell mit Muscarin blockieren lassen, wird der von ihnen generierte Kaliumstrom als M-Strom bezeichnet.
Relativ selektiv im zentralen und peripheren Nervensystem werden die Subtypen K_v7.2 und K_v7.3 exprimiert. In Neuronen sind diese Kaliumkanäle am Axoninitialsegment in unmittelbarer Nachbarschaft von Natriumkanälen lokalisiert und können dadurch das Membranpotenzial im Subschwellenbereich eines Aktionspotenzials regulieren. Eine Aktivierung der Kanäle führt zu einer Hyperpolarisation und einer geringeren Erregbarkeit der Zelle, eine Blockade der Kanäle dagegen zur neuronalen Übererregbarkeit.
Erstmals in das Blickfeld der Epileptologen gelangten die K_v7.2/7.3-Kanäle, als ihre Beteiligung bei der Pathogenese der sogenannten gutartigen familiären Neugeborenenkrämpfe (benign familial neonatal convulsions, BFNC) entdeckt wurde. Mutationen in den Genen *KCNQ2* und *KCNQ3* bewirken einen Ausfall oder eine Aktivitätsminderung der Kanäle, die zu einer erhöhten Feuerfrequenz der Neuronen führt. Ob der bei diesem Epilepsiesyndrom ursächlich beteiligte Defekt der Kaliumkanäle generell bei der Entstehung von Epilepsien eine Rolle spielt, kann heute noch nicht abschließend beurteilt werden. Es gibt jedoch Hinweise, dass die durch eine Fehlfunktion von Kaliumkanälen gesteigerte Erregbarkeit von Nervenzellen ein eher grundsätzlicher Pathomechanismus ist, dem sich mit einem Kaliumkanalöffner entgegenwirken lässt.

Retigabin

Der erste Vertreter dieses Wirkprinzips ist *Retigabin* (**Abb. 1**). Es bewirkt gewissermaßen das Gegenteil der bei Patienten mit benignen familiären Neugeborenenkrämpfen nachgewiesenen Mutationen. Retigabin bindet an Kaliumkanäle vom Typ K_v7.2 bis K_v7.5. In pharmakologischen Untersuchungen führte dies zur Stabilisierung des offenen Zustands dieser Kanäle und damit Steigerung ihrer Aktivität. Als Folge kam es zu einer Hyperpolarisation und einer verringerten Erregbarkeit der Zelle.
Die *Pharmakokinetik* von Retigabin ist gekennzeichnet durch eine lineare Dosis-Wirkungs-Beziehung; nach oraler Applikation werden maximale Plasmakonzentrationen innerhalb von 1,5 bis 2 Stunden erreicht, die Halbwertszeit liegt bei 6 bis 10 Stunden. Die Verstoffwechslung zu inaktiven oder

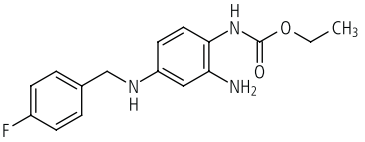

Abb. 1. Retigabin

schwach aktiven Metaboliten erfolgt nicht über hepatische Cytochrom-P450-Enzyme, sondern hauptsächlich durch N-Glucuronidierung sowie N-Acetylierung. Dies lässt ein geringes Potenzial für Interaktionen mit anderen Antikonvulsiva und sonstiger Komedikation bei der Elimination erwarten.
Die *Wirksamkeit und Sicherheit* der neuen Substanz wurde unter anderem in zwei Phase-III-Studien mit den Akronym *RESTORE* (Retigabine efficacy and safety trial for partial onset epilepsy) untersucht [2, 3]. An den in Europa und den USA durchgeführten Studien nahmen Patienten mit therapierefraktären fokalen Epilepsien und hoher Krankheitsaktivität (im Median 9 bis 12 Anfälle pro Monat) teil. Durch den Zusatz von Retigabin zur bestehenden Thera-

RESTORE-Studien

An den RESTORE-Studien nahmen insgesamt 843 Patienten mit fokaler Epilepsie teil, die trotz Behandlung mit 1 bis 3 etablierten Antiepileptika mindestens vier Anfälle pro 4 Wochen hatten. Randomisiert und doppelblind erhielten sie, verteilt auf drei Einzelgaben, Retigabin in einer Tagesdosis von 1 200 mg (RESTORE 1), 900 mg oder 600 mg (RESTORE 2) oder Plazebo. Die Retigabin-Behandlung begann mit 300 mg/Tag und wurde in wöchentlichen 150-mg-Schritten bis zur Zieldosis erhöht; die Zieldosis wurde dann für 12 Wochen beibehalten.

Primärer Endpunkt war die Veränderung der 4-Wochen-Anfallsfrequenz (Median) zwischen Baseline und Doppelblindphase (Titrations- und Erhaltungsphase). Die Anfallsfrequenz sank mit 600 mg/Tag Retigabin um 27,9 %, mit 900 mg/Tag um 39,9 % und mit 1 200 mg/Tag um 44,3 % (Plazebo: –15,9 % bzw. –17,5 %).

Zwischen Baseline und Erhaltungsphase sank die 4-Wochen-Anfallsfrequenz im Median um 35,3 % (600 mg), 44,3 % (900 mg) bzw. 54,5 % (1 200 mg) (Plazebo: –17,4 % bzw. –18,9 %).

Eine mindestens 50 %ige Reduktion der 4-Wochen-Anfallsfrequenz zwischen Baseline und Erhaltunsgphase erreichten 38,6 % (600 mg), 47,0 % (900 mg) und 55,5 % (1 200 mg) (Plazebo: 18,9 % bzw. 22,6 %) der Patienten.

Alle Ergebnisse waren hochsignifikant (meist $p < 0{,}001$).

Studienabbrüche waren in beiden Studien unter Retigabin häufiger als unter Plazebo (14–27 % vs. 8–9 %).

Beide Studien werden als offene Studie fortgesetzt (open-label extension).

[Quellen: www.fda.gov/downloads/AdvisoryCommittees/CommitteesMeetingMaterials/Drugs/PeripheralandCentralNervousSystemDrugsAdvisoryCommittee/UCM221682.pdf (Zugriff 21.10.2010); www.clinicaltrials.gov] *(Red.)*

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

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

pie, die in mehr als 80 % der Fälle aus Zwei- und Dreifachkombinationen bestand, wurde eine stärkere Anfallsreduktion erreicht als durch Zusatz von Plazebo. Die Add-on-Medikation führte zu Responseraten (mindestens 50%ige Anfallsreduktion) von 39 % (600 mg/Tag), 47 % (900 mg/Tag) und 56 % (1 200 mg/Tag) – $p<0{,}01$ bis $p<0{,}001$ versus Plazebo-Gabe (Responserate 19 % bzw. 23 %).

Die aufgetretenen Nebenwirkungen hingen vorwiegend mit der Dämpfung der neuronalen Erregbarkeit zusammen, wie Müdigkeit oder Schwindel. Weil Kanäle mit $K_v7.3$- und $K_v7.5$-Untereinheiten auch in der urogenitalen und gastrointestinalen Muskulatur exprimiert werden, wurde in den Studien sehr sorgfältig auf Beschwerden in diesen Bereichen geachtet. Dabei wurden Blasenentleerungstörungen aufgrund einer Beeinträchtigung der Detrusoraktivität bei rund 5 % der Patienten gesehen (Plazebo: 3 %). Kardiovaskuläre Komplikationen sind dagegen nach heutigem Kenntnisstand unwahrscheinlich, da Retigabin nicht an die im Herzen vorrangig exprimierte Untereinheit $K_v7.1$ bindet [1].

Quellen

1. Prof. Dr. med. Holger Lerche, Tübingen, Satellitensymposium „Schwer zu behandelnde Epilepsien – Definition und Therapie neu durchdacht“, veranstaltet von GlaxoSmithKline im Rahmen der 50. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Epileptologie, Wiesbaden, 29. April 2010.
2. French JA, et al. Retigabine 1200 mg/day as adjunctive therapy in adults with refractory partial-onset seizures. Poster 2405 beim 13th EFNS Congress 2009; Eur J Neurol 2009;16(Suppl 3):472.
3. Efficacy and safety of adjunctive ezogabine (retigabine) in refractory partial epilepsy. Neurology 2010; Epub ahead of print (DOI: 10.1212/WNL.0b013e3181fd6170)

Gabriele Blaeser-Kiel, Hamburg

Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung

Methylphenidat wirkt bei Erwachsenen in einem breiten Dosisbereich

In einer siebenwöchigen Plazebo-kontrollierten Doppelblindstudie wurde die Dosis eines Methylphenidat-Retardpräparats innerhalb der ersten fünf Wochen bis zum Auftreten einer Response in 18-mg-Schritten von 36 mg/Tag auf 108 mg/Tag gesteigert. Unter Methylphenidat nahm bei den erwachsenen Patienten der Gesamtscore der Adult ADHD Investigator Symptom Report Scale (AISRS) signifikant stärker ab als unter Plazebo ($p=0{,}012$). Auch der Score der Clinical Global Impression Scale, Teil Verbesserung (CGI-I), war am Ende der Studie unter Methylphenidat signifikant niedriger als unter Plazebo ($p=0{,}008$). Viele Patienten sprachen bereits auf die niedrigste Dosis (36 mg/Tag) der aktiven Behandlung an.

Am häufigsten wird die Diagnose einer Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung (ADHS) bei Kindern im Grundschulalter gestellt. Auch wenn die Symptome mit zunehmendem Alter unauffälliger werden, dauert die Erkrankung häufig bis in das Erwachsenenalter an. So wurde in einer neueren US-amerikanischen Studie in einer Gruppe von 18- bis 44-Jährigen eine Prävalenz der ADHS von 4,4 % gefunden [1]. Die Symptome bei Erwachsenen sind wie bei Kindern und Jugendlichen unter anderem Unaufmerksamkeit, Konzentrationsstörungen und Schwierigkeiten, das Temperament zu kontrollieren.

Während für die Behandlung der ADHS bei Kindern und Jugendlichen verschiedene Methylphenidat-Präparate zugelassen sind, sind diese für die Behandlung der ADHS bei Erwachsenen nicht zugelassen. Eine Behandlung mit einem nicht zugelassenen Medikament zu Lasten der gesetzlichen Krankenkasse ist laut einem Urteil des Bundessozialgerichts jedoch dann möglich, wenn aufgrund der Datenlage eine begründete Aussicht auf einen Behandlungserfolg besteht, die Lebensqualität durch die Erkrankung auf Dauer nachhaltig beeinträchtigt ist und keine andere Therapie zur Verfügung steht [2]. Die Daten zur Behandlung der ADHS bei Erwachsenen sind zwar begrenzt, doch es gibt Studien, in denen gezeigt wurde, dass Methylphenidat die Symptome auch bei Erwachsenen signifikant reduziert [3].

Die vorliegende Studie [4] ist eine der wenigen großen Plazebo-kontrollierten Untersuchungen und die erste multizentrische Studie mit flexiblen Dosen der Osmotic-Release-Oral-System(OROS®)-Retardformlierung von Methylphenidat. Das Besondere an dieser Galenik ist, dass ein Teil des Wirkstoffs im leicht löslichen (schnell freisetzenden) Überzug der Tablette enthalten ist und ein weiterer Teil des Wirkstoffs aus dem Inneren der Tablette (osmotisch kontrolliert durch ein winziges Loch) über mehrere Stunden hinweg kontinuierlich freigesetzt wird. Die Tablette wird einmal täglich morgens eingenommen und wirkt über bis zu 12 Stunden (bei Kindern/Jugendlichen). Ziel der Studie war die Bewertung der Wirksamkeit und Verträglichkeit dieser Methylphenidat-Formulierung im Vergleich zu Plazebo bei erwachsenen Patienten mit einer ADHS. Dabei wurde überprüft, ob die individuell niedrigste wirksame Dosis von Methylphenidat besser wirksam ist als Plazebo.

Methoden

Die Studie wurde von Mai bis November 2006 an 27 Zentren in den USA durchgeführt. Eingeschlossen waren Patienten im Alter von 18 bis 64 Jahren (durchschnittlich 39 Jahre) mit der DSM-IV-Diagnose einer ADHS, wobei alle drei Subtypen der Erkrankung eingeschlossen wurden: vorwiegend unaufmerksamer Typus, vorwiegend hyperaktiv-impulsiver Typus und Mischtypus. Auf der Adult ADHD Investigator Symptom Report Scale (AISRS, Skala von

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

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