

nahme der Medikamente hingewiesen werden.

In der Gruppe mit einer *mäßigen Non-Adhärenz* (**Abb. 1c**) ergab sich eine mittlere Adhärenzrate von 70%, die Einnahme der Medikation schwankte von Tag zu Tag unterschiedlich stark. Hier dürften Vergesslichkeit und Medikamentenpausen während des Urlaubs oder am Wochenende die wichtigste Rolle spielen. Eine Beratung bei solchen Adhärenzproblemen sollte in erster Linie darauf abzielen, Einnameroutinen einzuüben, die strikt durchgehalten werden müssen.

Bei Kindern mit einer *schweren verzögert einsetzenden Non-Adhärenz* (**Abb. 1d**) lag im ersten Monat noch eine gute Adhärenz (>90%) vor, sie ging dann aber sukzessive zurück und lag im sechsten Behandlungsmonat nur noch bei etwa 20%. In dieser Gruppe könnte zunächst eine versehentliche kurzfristige Non-Adhärenz vorgelegen haben (z. B. Vergessen einzelner Einnahmen); weil sich dadurch aber dennoch keine Anfälle ereigneten, sahen die Erziehungsberechtigten offenbar von einer weiteren Medikation ab.

Kinder mit einer *schweren früh einsetzenden Non-Adhärenz* (**Abb. 1e**) nahmen bereits im ersten Monat nur etwa 25 bis 50% der verordneten Arzneimittel und in den folgenden Monaten fast gar nichts mehr ein. Hier dürften sich vor allem die Eltern aktiv gegen die Medikation ausgesprochen haben, sei es, dass sie der Diagnose nicht trauten oder keinen Sinn oder Nachteile in der Medikation sahen. In beiden Gruppen mit einer schweren Non-Adhärenz sind Schulungen dringend erforderlich.

Diskussion

Die Ergebnisse dieser Studie zeigen, dass Non-Adhärenz bei Kindern mit einer neu diagnostizierten Epilepsie ein größeres Problem ist als bisher angenommen. Frühere Studien, in denen die Adhärenz anhand der Selbstauskunft der Patienten ermittelt wurde, ergaben eine Non-Adhärenz bei 12 bis 35% der Kinder. In der vorliegenden Studie, die prospektiv mit einem elektronischen Messverfahren an einem homogenen Patientenkollektiv durchgeführt wurde, waren lediglich 42% der Patienten fast

perfekt adhären, während 58% der Patienten als non-adhären galten. Das Ausmaß der Non-Adhärenz korrelierte mit dem sozioökonomischen Status – je niedriger dieser war, desto schlechter war die Adhärenz. Weder die Erkrankung noch die Verträglichkeit der Arzneimittel hatte einen Einfluss auf die Adhärenz. Nicht untersucht wurde der Einfluss psychosozialer Faktoren; hierzu zählen beispielsweise psychische Störungen (z. B. Angst, Depression, oppositionelles Verhalten, Aufmerksamkeitsdefizit), eine Stigmatisierung der Patienten aufgrund der Epilepsie und das Wissen über die Erkrankung. Ein Zusammenhang zwischen dem Adhärenzmuster und dem Auftreten von epileptischen Anfällen konnte aufgrund der kurzen Studiendauer von sechs Monaten nicht ermittelt werden.

Quelle

Modi AC, et al. Patterns of nonadherence to anti-epileptic drug therapy in children with newly diagnosed epilepsy. *JAMA* 2011;305:1669–76.

Dr. Barbara Kreutzkamp, Hamburg

Epilepsie

Zonisamid als Kombinationspartner

Bei Patienten mit Krampfanfällen, die auf eine Monotherapie nur ungenügend ansprechen, gilt es, einen geeigneten Kombinationspartner auszuwählen. Anforderungen an diesen sind ein geringes Interaktionspotenzial und eine gute Verträglichkeit. Die Erfahrungen aus klinischen Studien und der Praxis sprechen für Zonisamid als Partner für eine frühe Add-on-Therapie, so das Fazit eines Vortrags auf dem 5. Valentinssymposium der Eisai GmbH.

Unter einer Zonisamid-haltigen Kombination (mittlere Dosis 250–350 mg/Tag) wurden in verschiedenen Anwendungsbeobachtungen – der ZEUS-Studie und der ZADE-Studie (**Studienglossar**) – zwischen 16 und 36% der Patienten mit fokalen Epilepsien anfallsfrei. In der ZADE-Studie erreichten 53% der Teilnehmer eine Anfallsreduktion um mehr als 75%. Für einen besonders gro-

ßen Nutzen einer frühen Add-on-Therapie mit Zonisamid spricht auch die hohe Retentionsrate: 89% der Teilnehmer der ZADE-Studie führten die Behandlung mit diesem Antiepileptikum im Anschluss an die Studie freiwillig fort.

Geeignete Kombinationen

Besonders gut können Oxcarbazepin, Lamotrigin und Levetiracetam mit Zo-

Studienglossar

ZEUS-Studie (Zonisamide in the European Union study): Offene, europäische Studie, an der rund 300 erwachsene Patienten mit fokalen Anfällen mit oder ohne sekundäre Generalisierung teilnahmen. Die Population dieser Studie war weniger therapieresistent als die der Zulassungsstudien.

ZADE-Studie (Zonisamid im Alltag von Epilepsiepatienten): An der nicht-interventionellen Praxisstudie nahmen 365 Patienten mit fokalen Epilepsien aus Deutschland und Österreich teil. Sie nahmen mindestens ein weiteres Antiepileptikum ein.

nisamid kombiniert werden, da bei diesen Kombinationen keine pharmakokinetischen Interaktionen über

das hepatische Cytochrom-P450-System zu erwarten sind. Eine Kombination von Zonisamid mit Valproinsäure oder Pregabalin kann erwogen werden, wenn unter diesen Antiepileptika unerwünschte Gewichtszunahmen eingetreten sind und deshalb ihre Dosis reduziert werden soll.

Eine Kombination von Zonisamid mit Topiramat sollte dagegen vermieden werden, weil es hier zu pharmakodynamischen Wechselwirkungen und verstärkt zu Nebenwirkungen kommen kann.

Der Stuttgarter Neurologe Dr. med. Andreas Kowalik empfahl eine deutlich

Tab. 1. Aufdosierung von Zonisamid nach Dr. med. A. Kowalik, Stuttgart

Zeitpunkt	Dosis
1. Woche	2-mal täglich 25 mg
2. Woche	2-mal täglich 50 mg
3. Woche	2-mal täglich 100 mg
Zieldosis	300–500 mg/Tag

langsamere Aufdosierung (**Tab. 1**) als in den Zulassungsstudien, in denen die Dosis alle drei Tage erhöht wurde. Er hatte im Praxisalltag beobachtet, dass Nebenwirkungen, insbesondere Somnolenz, Agitation, Müdigkeit und Konzentrationsschwierigkeiten, bei Aufdosierung

nach diesem Schema deutlich seltener auftraten als bei einer Dosierung nach den Empfehlungen des Herstellers.

Quellen

Dr. med. Andreas Kowalik, Stuttgart. Zonisamid im Praxisalltag. Vortrag auf dem 5. Valentins-symposium, Berlin, 12. Februar 2011, veranstaltet von Eisai GmbH Deutschland.
 Dupont S, et al. Flexible dosing of adjunctive zonisamide in the treatment of adult partial-onset seizures: a non-comparative, open-label study (ZEUS). *Acta Neurol Scand* 2010;121:141–8.
 Disko A, Krämer G. Zonisamid: Erfahrungen 5 Jahre nach Zulassung. *Arzneimitteltherapie* 2010;28:345–52.

Dr. Alexander Kretzschmar, München

Multiple Sklerose

Bald ein neues, oral einzunehmendes Arzneimittel zur Verbesserung der Mobilität?

Eine Verminderung oder ein Verlust der Gehfähigkeit sind Folgen einer multiplen Sklerose (MS), die die Patienten in fast allen Lebensbereichen extrem einschränken. Einen solchen Verlust an Mobilität müssen bisher viele MS-Patienten hinnehmen. Nun steht ein Arzneimittel, das die Gehfähigkeit dieser Patienten verbessern soll, in Europa kurz vor der Zulassung. Klinische Studien, in denen der Kaliumkanalblocker Fampridin untersucht wurde, wurden auf einer Pressekonferenz der Firma Biogen Idec vorgestellt.

Im Verlauf einer multiplen Sklerose (MS) kommt es in aller Regel zu einer Demyelinisierung von Nervenzellen. Werden Axone demyelinisiert, können Aktionspotenziale nicht mehr wie bisher weitergeleitet werden, denn durch den Verlust der Myelinscheide werden ursprünglich verdeckte Kaliumkanäle an den Axonen freigelegt. Dadurch kommt es zu einem vermehrten repolarisierenden Kaliumausstrom aus den Nervenzellen und folglich zu einer Störung der Weiterleitung von Aktionspotenzialen. Durch den *Kaliumkanalblocker Fampridin* werden repolarisierende Kaliumströme vermindert und die Fortleitung der Aktionspotenziale verbessert [1]. Als 4-Aminopyridin ist die Substanz schon lange in der experimentellen Neurophysiologie gebräuchlich. Ob sich dieser Effekt in der Praxis tatsächlich positiv auf die motorischen Fä-

higkeiten von MS-Patienten auswirkt, wurde in mehreren Studien untersucht, unter anderem in zwei Plazebo-kontrollierten Phase-III-Studien (MS-F203, MS-F204). In diesen beiden Studien wurde die Wirksamkeit von zweimal täglich 10 mg Fampridin in einer Re-

tardformulierung untersucht (**Tab. 1**) [2, 3].

An beiden Studien nahmen Patienten mit multipler Sklerose (alle Verlaufsformen) teil, deren Gehfähigkeit aufgrund der Erkrankung eingeschränkt war. Untersucht wurde jeweils der Einfluss der Studienmedikation auf das Ergebnis des „Timed 25-Foot-Walk“ (T25FW), also der Einfluss auf die Gehgeschwindigkeit auf einer Strecke von rund 7,6 Metern. Die Gehgeschwindigkeit wurde bei allen Teilnehmern mehrmals bestimmt: bei vier Visiten während und fünf Visiten außerhalb der Behandlungsphase (vor und nach der Behandlung). Primärer Endpunkt war in beiden Studien der Anteil der Responder im Timed 25-Foot-Walk. Als Responder galten die Patienten, bei denen die Gehgeschwindigkeit bei drei von vier

Tab. 1. Studiendesigns der beiden randomisierten, doppelblinden, multizentrischen Phase-III-Studien mit retardiertem Fampridin

	MS-F203 [2]	MS-F204 [3]
Teilnehmer	301 Patienten mit multipler Sklerose (alle Verlaufsformen)	239 Patienten mit multipler Sklerose (alle Verlaufsformen)
Studienarme (Randomisierung)	• Fampridin (10 mg zweimal täglich, n=229) • Plazebo (n=72)	• Fampridin (10 mg zweimal täglich, n=120) • Plazebo (n=119)
Dauer der Behandlung	14 Wochen	9 Wochen
Dauer der Nachbeobachtung	4 Wochen	2 Wochen
Primärer Endpunkt	Anteil der Responder, definiert als Teilnehmer mit einer anhaltenden Verbesserung im T25FW	Anteil der Responder, definiert als Teilnehmer mit einer anhaltenden Verbesserung im T25FW

T25FW: Timed 25-Foot-Walk

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

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