

## Fokale Epilepsien

### Rationale Kombinationstherapie bei Therapieresistenz

Durch eine Add-on-Therapie mit Antiepileptika der zweiten Generation, die kaum Interaktionen hervorrufen, haben Patienten mit fokaler Epilepsie, die unter einer Monotherapie keine ausreichende Anfallskontrolle erreicht haben, eine hohe Chance anfallsfrei zu werden. Wichtige Voraussetzungen für eine rationale Kombinationstherapie sind die Kenntnis der Wirkungsmechanismen und des Interaktionsprofils der Kombinationspartner. Die Wirksamkeit von Lacosamid als Add-on-Therapeutikum mit verschiedenen Basistherapien wurde auf einem Presse-Round-Table der Firma UCB im Rahmen der 52. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Epileptologie e. V. am 15. Mai in Bonn präsentiert.

Mit einer antiepileptischen Monotherapie kann bei einem Teil von Epilepsiepatienten selbst bei mehrmaligem Wechsel der Medikation keine ausreichende Anfallskontrolle erreicht werden. Für diese Patienten kann eine Zusatztherapie in Betracht gezogen werden. Bislang ging man davon aus, dass die Add-on-Therapie mit einem Antiepileptikum mit einem alternativen Wirkungsmechanismus zu einem größeren Zusatznutzen führen kann als die Kombination zweier Substanzen mit dem gleichen Wirkungsmechanismus [1].

Mit *Lacosamid* (Vimpat®) steht ein für die Zusatztherapie fokaler Anfälle mit oder ohne sekundäre Generalisierung zugelassenes Antiepileptikum zur Verfügung, das kaum Interaktionen verursacht [2]. Im Gegensatz zu klassischen Natriumkanal-blockierenden Antiepileptika verstärkt Lacosamid nicht die schnelle Inaktivierung spannungsabhängiger Natriumkanäle, sondern selektiv die langsame Inaktivierung und trägt so zur Stabilisierung des Ruhemembranpotenzials bei. Die Substanz weist ein günstiges pharmakokinetisches Profil auf. Sie wird schnell und vollständig resorbiert und ist zu annähernd 100% bioverfügbar [2].

In einer Post-hoc-Analyse der drei Zulassungsstudien mit insgesamt 1308 Patienten wurden die Wirksamkeit und Verträglichkeit einer Zusatztherapie mit Lacosamid untersucht und zwar in Ab-

hängigkeit davon, ob die antiepileptische Basismedikation klassische Natriumkanalblocker beinhaltet oder nicht [3]. Die Ergebnisse zeigen, dass Lacosamid sowohl in Kombination mit klassischen Natriumkanalblockern als auch mit Nicht-Natriumkanalblockern die Anfallsfrequenz im Vergleich zu Placebo signifikant reduziert und den Anteil der Responder (Anfallsreduktion um  $\geq 50\%$ ) erhöht. Als Add-on-Therapie zu klassischen Natriumkanalblockern (z. B. Levetiracetam, Topiramid oder Valproinsäure) führte Lacosamid (400 mg/Tag) bei 39,9% der Patienten zu einem Ansprechen gegenüber 22,7% unter Placebo ( $p < 0,01$ ). Bei Patienten, die Nicht-Natriumkanalblocker (definiert als Carbamazepin, Lamotrigin, Oxcarbazepin und Phenytoin) als Basismedikation erhielten, betrug die Responderate 62,3% (versus 25,0% unter Placebo;  $p < 0,01$ ) bei gleichzeitig besserer Verträglichkeit [3].

#### Auch im klinischen Alltag effektiv und verträglich

Die Ergebnisse dieser retrospektiven Analyse wurden in einer prospektiven nichtinterventionellen Studie aus Spanien mit 158 Patienten mit fokalen Epilepsien im Praxisalltag bestätigt [4]. Die Studienteilnehmer waren bereits mit fünf verschiedenen Antiepileptika vorbehandelt und erhielten Lacosamid als Zusatztherapie zu durchschnittlich zwei weiteren Antiepileptika. Nach

12 Monaten erreichten 37,5% der Patienten mit einem Natriumkanalblocker in der Basismedikation und 65,3% der Patienten mit Nicht-Natriumkanalblockern eine Anfallsreduktion um  $\geq 50\%$  ( $p = 0,01$ ); 17,3% bzw. 34,7% der Patienten wurden anfallsfrei ( $p = 0,017$ ) [4].

#### Lacosamid in der frühen Kombinationstherapie

Möglicherweise ist es sinnvoll, mit der Zugabe von Lacosamid nicht zuzunutzen zu warten. Darauf deuten die Ergebnisse der zweiten Zwischenanalyse der VITOBA (Vimpat added to one baseline AED)-Studie hin, einer sechsmonatigen prospektiven, nichtinterventionellen Studie aus der klinischen Praxis in Deutschland [5]. Im Rahmen der VITOBA-Studie wurden die Wirksamkeit und Verträglichkeit von Lacosamid in Kombination mit nur einem Basisantiepileptikum untersucht. In die Interimsanalyse wurden die Daten von 330 der 571 Studienteilnehmer mit fokalen Anfällen einbezogen. Die Patienten waren im Mittel mit nur zwei Antiepileptika vorbehandelt. Insgesamt wurden 40,7% der Patienten unter der Zweierkombination anfallsfrei. In der Subgruppe, die Lacosamid als erste Add-on-Medikation erhielt, betrug die Anfallsfreiheitsrate 55,4% und in der Subgruppe der älteren Patienten ( $\geq 65$  Jahre) 54,5% [3]. Im Gegensatz zu den anderen Studien [3, 4] ergaben die Interimsdaten allerdings keine signifikanten Unterschiede in der Wirksamkeit und Verträglichkeit von Lacosamid hinsichtlich der Wirkungsmechanismen der Basisantiepileptika. Dieses Ergebnis könnte laut Dr. Stephan Arnold, München, ein Hinweis darauf sein, dass die Auswahl bestimmter Kombinationen bei weniger refraktären Patienten nicht so entscheidend ist wie bei Patienten, die bereits mit mehreren Antiepileptika vorbehandelt sind.

Als häufigste unerwünschte Wirkungen im Zusammenhang mit Lacosamid berichteten die Teilnehmer der VITOBA-Studie über Fatigue (10,1% der Patienten), Schwindel (8,7%) sowie Kopfschmerzen und Übelkeit (jeweils 2,2%). Bei 12,5% der Patienten führten

die unerwünschten Ereignisse zum Abbruch der Therapie.

#### Quelle

Dr. Stephan Arnold, München, Prof. Dr. Christian Bien, Bielefeld, Prof. Dr. Andreas Schulze-Bonhage, Freiburg. Presse-Round-Table „Anspruch und Perspektiven in der medikamentösen Epilepsitherapie“ veranstaltet von UCB Pharma GmbH im Rahmen der 52. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Epileptologie e. V., Bonn, 15. Mai 2015.

#### Literatur

1. St. Louis EK. Truly “rational” polytherapy: maximizing efficacy and minimizing drug interactions, drug load, and adverse effects. *Curr Neuropharmacol* 2009;7:96–105.
2. Fachinformation Vimpat®, Stand: Juli 2013.
3. Sake JK, Hebert D, Isojärvi J, et al. A pooled analysis of lacosamide clinical trial data grouped by mechanism of action of concomitant antiepileptic drugs. *CNS Drugs* 2010;24:1055–68.

4. Villanueva V, López-Gomáriz E, López-Trigo J, et al. Rational polytherapy with lacosamide in clinical practice: results of a Spanish cohort analysis RELACOVA. *Epilepsy Behav* 2012;23:298–304.
5. Noack-Rink M, et al. Poster auf der 85. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Neurologie (DGN), Dresden, 18.–21. September 2013.

Abdol A. Ameri,  
Weidenstetten

## Fortgeschrittener Morbus Parkinson

### Intrajejunale Levodopa-Gabe bessert Wirkungsfrequenzen

**Sind im fortgeschrittenen Stadium der idiopathischen Parkinson-Erkrankung alle klassischen Behandlungsoptionen ausgereizt, kann eine kontinuierliche, pumpengetriebene intrajejunale Levodopa-Gabe (Duodopa®) sinnvoll sein. In zwei großen Studien gingen die Off-Zeiten im Vergleich zum Studienbeginn um rund vier Stunden zurück, die On-Zeiten ohne Dyskinesien nahmen um rund vier Stunden zu, die Lebensqualität stieg. Die Studienergebnisse wurden im Rahmen einer Pressekonferenz der Firma AbbVie Deutschland vorgestellt.**

Akinese, Rigor, Ruhetremor sowie Gang- und Haltungsstörungen sind die Kernsymptome des Morbus Parkinson, hervorgerufen durch den Verlust dopaminergener Neuronen unter anderem in der Substantia nigra. Therapeutischer Standard ist eine Behandlung mit Levodopa in Kombination mit einem peripheren Dopadecarboxylasehemmer wie Carbidopa. Mit Fortschreiten der Erkrankung treten allerdings Wirkungsschwankungen ein: Das Wearing-off mit einem vorzeitigen Nachlassen der Wirkung, Dyskinesien mit unwillkürlichen Bewegungen beim Anfluten der Medikation und On-Off-Fluktuationen mit Wechseln zwischen guter und schlechter Wirksamkeit.

Einer der Gründe für die Entwicklung von Spätkomplikationen ist der fortschreitende Verlust dopaminergener Neuronen. Außerdem wird Dopamin nur noch pulsatil und nicht mehr kontinuierlich abgegeben, ebenso lässt die Dopamin-Wiederaufnahme durch die Synapsen nach, was die Fluktuationen weiter verstärkt und einen erhöhten Medikamentenbedarf erfordert. Zusätz-

liche Magenentleerungsstörungen tragen ebenfalls zu den starken Wirkungsschwankungen bei.

#### Behandlung mit Duodopa®

Sind alle konservativen Therapieoptionen inklusive Retardpräparaten und transdermaler Applikation ausgeschöpft, kommen Eskalationstherapien wie subkutane Apomorphin-Infusionen, die tiefe Hirnstimulation und die duodenale Levodopa/Carbidopa-Infusion (Duodopa®) infrage. Das System zur kontinuierlichen intrajejunalen Levodopa-Infusion ist in vielen europäischen Ländern seit 2005 als Orphan-Drug verfügbar und besteht aus einer Medikamentenkassette, einer Pumpe sowie einer äußeren und inneren Sonde. Die äußere, durch Halteplatten befestigte Sonde reicht von der Bauchdecke bis in den Magen, die innere Sonde wird über den Magen bis in den Dünndarm geführt. Über diese innere Sonde gelangt ein Levodopa/Carbidopa-Gel (20 mg Levodopa + 5 mg Carbidopa-Monohydrat pro 1 ml Gel) aus der Medikamentenkassette pumpengetrieben

direkt an den Resorptionsort von Levodopa. Durch die gleichmäßige Abgabe des Gels und die Umgehung möglicher Magenmotilitätsstörungen bleiben die Plasmaspiegel auf einem gleichmäßigen, individuell festgelegten Niveau. Vor Legen der Duodenal-Sonde wird einige Tage die Wirksamkeit und Akzeptanz des Systems durch eine provisorische Nasoduodenalsonde empfohlen.

Die Behandlung mit Duodopa® erfolgt mit drei Dosen – einer morgendlichen, über die Pumpe applizierten Bolusdosis, der kontinuierlichen Erhaltungsdosis und einer eventuell erforderlichen Extra-Bolusdosis. In der Nacht ist in der Regel keine Behandlung erforderlich, es sei denn, der Patient hat Komplikationen wie beispielsweise schmerzhafte Krämpfe vor allem der Füße. Andere Parkinson-Medikamente können unter dieser Behandlung meist abgesetzt oder reduziert werden.

In zwei aktuellen Studien wurden Wirksamkeit und Sicherheit von Duodopa® dokumentiert. In einer internationalen, offen durchgeführten Phase-III-Studie waren 192 Patienten eingeschlossen. Die geplante Interimsanalyse ergab für das intrajejunal applizierte Gel bereits nach 12 Wochen eine signifikante Abnahme der Off-Zeit um durchschnittlich 3,9 Stunden pro Tag und eine Zunahme der On-Zeit ohne Dyskinesien um durchschnittlich 4,6 Stunden pro Tag. Auch nach 54 Wochen waren die Unterschiede im Vergleich zum Behandlungsbeginn noch signifikant, auch die Lebensqualität stieg [1].

Eine weitere Studie im Double-Dummy-Design erbrachte vergleichbare Ergebnisse [2]. In dieser Studie erhielten