

Myelinbildung durch die Oligodendrozyten.

In Tiermodellen der MS kam es unter der Anwendung des neuen Antikörpers bei Mäusen zu einer Zunahme des Myelins. Dabei regenerierten sich die Myelinscheiden bereits nach einer einzigen Gabe innerhalb weniger Wochen. In einer Studie der Phase II wurde der Antikörper bei 80 Patienten mit akuter Optikusneuritis getestet. Die Patienten erhielten Glucocorticoide und zusätzlich den Antikörper in einer Dosierung von 100 mg/kg Körpergewicht intravenös alle vier Wochen. Durch diese Therapie verbesserten sich die Symptome der Optikusneuritis.

Fampridin verbessert Gehfähigkeit

Fampridin (Fampyra®) beeinflusst den Krankheitsverlauf nicht, kann aber bei allen Verlaufsformen eines der wich-

tigsten Symptome verbessern: die *Gehfähigkeit*.

Das Arzneimittel ist seit 2011 auf dem Markt. Es wird zweimal täglich in einer Dosierung von 10 mg in Form einer Retardtablette eingenommen. Der Wirkstoff blockiert reversibel die Kaliumkanäle der Nervenzellen, die durch die Demyelinisierung freiliegen, und verbessert damit die Signalübertragung. Als Folge werden die Aktionspotenziale trotz der Demyelinisierung wieder effektiv weitergeleitet.

Fampridin kann bei etwa 40% der Anwender die Gehstrecke nachweisbar verlängern. In klinischen Phase-III-Studien wurde gezeigt, dass Fampridin die Gehfähigkeit von Patienten, die auf den Wirkstoff ansprechen, signifikant verbessern und so die körperliche und psychische Lebensqualität erhöhen kann. In der einarmigen multizentrischen

Phase-IV-Studie ENABLE wird jetzt die Veränderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität über 48 Wochen bei Patienten untersucht, die auf die Therapie ansprechen. Bis jetzt zeigten die Interimsdaten dieser Studie, dass sich die Lebensqualität der Responder frühzeitig und über 24 Wochen anhaltend sowohl in körperlicher als auch sozialer und psychischer Hinsicht verbesserte.

Quelle

Prof. Dr. Ralf Linker, Erlangen; Prof. Dr. med. Bernd Kieseier, Düsseldorf; Prof. Dr. med. Tjalf Ziemssen, Dresden; Prof. Dr. Dr. Sven Meuth, Münster; Symposium „MS-Therapie im Wandel – Therapieziele im Fokus“, veranstaltet von Biogen Idec GmbH im Rahmen des 86. Kongress der Deutschen Gesellschaft für Neurologie, Dresden, 19. September 2013.

Dr. Bettina Hellwig,
Konstanz

Epilepsie

Lacosamid wirkt auch langfristig

Da zwei Drittel aller Epilepsiepatienten lebenslang therapiert werden, sollten statt Enzyminduktoren und Enzymhemmern (klassische Antikonvulsiva) moderne Arzneimittel mit geringerem Interaktionspotenzial vorgezogen werden, besagt die aktuelle Epilepsie-Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Neurologie (DGN) von 2012. Zu diesen modernen Antiepileptika gehört auch Lacosamid, das als Zusatztherapie bei Patienten ab 16 Jahren mit fokalen Epilepsien mit oder ohne sekundäre Generalisierung zugelassen ist. Es hat sich in randomisiert-kontrollierten und nichtinterventionellen Studien bewährt. Aktuelle Studiendaten zu Lacosamid wurden auf dem DGN-Kongress in Dresden vorgestellt.

Die drei jeweils sechsmonatigen Zulassungsstudien des Antiepileptikums Lacosamid (Vimpat®) schlossen insgesamt 1297 Patienten ein. 1054 von ihnen setzten die Behandlung in Extensionsstudien fort, einige werden inzwischen seit vier Jahren regelmäßig beobachtet. Die Daten einer Extensionsstudie mit 308 Patienten zeigen, dass die *mediane Anfallsreduktion* von etwa 50% weitgehend unverändert bleibt, ob man nun die Patienten nach ein-, zwei-, drei- oder vierjähriger Therapie betrachtet [1]. In eine eigene Aus-

wertung wurden nur Patienten über 65 Jahre aus allen drei Extensionsstudien einbezogen (n=33), auch hier blieb die mediane Anfallsreduktion von mindestens 50% über vier Jahre bestehen [2].

Klinische Besserung bei drei von vier Patienten im Praxisalltag

In der nichtinterventionellen Studie VITOBA (Vimpat added to one baseline antiepileptic drug) wurde Lacosamid zusätzlich zu einem einzigen Basistherapeutikum gegeben. Die

576 Studienteilnehmer waren im Median 46 Jahre alt und seit neun Jahren an Epilepsie erkrankt.

Bisher liegen die folgenden Ansprechraten vor (n=329):

- 50%-Response: 70,2%
- 75%-Response: 59,9%
- Anfallsfreiheit: 40,7%

Besonders groß ist die Chance auf eine Therapieresponse bei den Patienten, die in ihrem Leben zuvor nur *ein* anderes Antiepileptikum bekommen hatten, jedenfalls nach den Daten der VITOBA-Studie:

- 50%-Response: 81,3%
- 75%-Response: 75%
- 100%-Response: 55,4%

Aber auch für Patienten, die schon mindestens sieben andere Antiepileptika erhalten hatten, gab es eine Chance: Jeder Zweite von ihnen hatte in VITOBA nach Zugabe von Lacosamid eine 50%-Response, 30% eine 75%-Response, und ein Viertel bekam keine Anfälle mehr.

Der klinische Gesamteindruck (Clinical global impression, CGI) war bei insgesamt drei von vier Patienten in VITOBA nach sechs Monaten gebessert. Im Detail lautete die Einschätzung der Ärzte bei 11% der Patienten auf „mi-

nimal verbessert“, 36,9% „stark verbessert“ und 26,5% „sehr stark verbessert“. Die Studienteilnehmer erhielten durchschnittlich 245,7 mg Lacosamid pro Tag. Die häufigsten unerwünschten Wirkungen waren Fatigue, Schwindel, Konvulsion und Kopfschmerz. 290 der 367 Patienten werden weiterhin mit Lacosamid behandelt [3].

Doppelte Natriumkanalblockade vermeiden

Aber nicht nur die Enzyminduktion oder -inhibition ist für das reibungslose Zusammenspiel der verschiedenen Antiepileptika von Bedeutung. So verstärkt Lacosamid selektiv die langsame Inaktivierung der spannungsabhängigen Natriumkanäle und sollte am besten nicht mit einem klassischen Na-

triumkanalblocker, sondern einem anderen Antiepileptikum als Basistherapeutikum kombiniert werden.

In einer gepoolten Analyse von Phase-II- und Phase-III-Studien mit Patienten, die Lacosamid und eine Begleittherapie erhielten, betrug die 50%-Responderrate insgesamt 48,6%. In der Subgruppe der mit Lacosamid plus klassischen Natriumkanalblockern Behandelten respondierten nur 42,4% der Patienten; bei Gabe von Lacosamid mit anderen Antiepileptika waren es 79,2%, also deutlich mehr als im Gesamtkollektiv [4]. So könnten zahlreiche vermeintliche Non-Responder durch sinnvolle Antiepileptika-Kombination möglicherweise ihre Therapieresistenz überwinden.

Quelle

Dr. Stephan Arnold, Vogtareuth; Dr. Martin Holtkamp, Berlin; Presse-Round-Table „5 Jahre Vimpat®: Wege zum langfristigen Erfolg in der Epilepsitherapie“, veranstaltet von UCB Pharma im Rahmen des DGN-Kongresses, Dresden, 19. September 2013.

Literatur

- Husain A, et al. Long-term safety and efficacy in patients with uncontrolled partial-onset seizures treated with adjunctive lacosamide: results from a phase III open-label extension trial. *Epilepsia* 2012;53:521–8.
- Rosenfeld W, et al. 65th Annual Meeting of the American Academy of Neurology (AAN), Chicago, USA, März 2013, Poster.
- UCB, Data on file (noch unveröffentlicht).
- Sake JK, 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.

Simone Reisdorf, Erfurt

Schwangerschaft bei Epilepsie-Patientinnen

Pränatal mit Antiepileptika belastete Kinder zeigen früh Entwicklungsstörungen

Gemäß einer prospektiven Studie aus Norwegen sind die feinmotorischen Fähigkeiten von Kindern, deren Mütter während der Schwangerschaft mit antiepileptisch wirkenden Medikamenten behandelt wurden, schon im Alter von 6 Monaten beeinträchtigt [1]. Stillen unter Antiepileptika hat dagegen keine schädlichen Auswirkungen auf das Kind.

In Deutschland kommen auf 1000 Schwangerschaften drei bis vier Mütter mit Epilepsie [2], deren Behandlung sorgfältig eingestellt und überprüft werden muss. Während der Schwangerschaft eingenommene Medikamente gegen Epilepsie können die Entwicklung des Fetus schädigen und es gibt Hin-

weise, dass Antiepileptika auch Kognition, motorische Funktion und Verhalten des Kindes beeinflussen. Eine frühzeitige Identifizierung solcher Risikokinder könnte geeignete Nachuntersuchungen und Interventionen in die Wege leiten. Eine norwegische Forschergruppe hat von 1999 bis 2009 Frauen zwischen der

13. und 17. Schwangerschaftswoche in eine prospektive Mutter-Kind-Studie aufgenommen. Kinder von Eltern ohne Epilepsie waren die Referenzgruppe. Die Epilepsiegruppe bestand aus 503 Kindern von an Epilepsie leidenden Frauen, von denen 223 (44,3%) während der Schwangerschaft Medikamente einnahmen, in 182 Fällen als Monotherapie (unter anderem Lamotrigin [n=71], Carbamazepin [n=48], Valproinsäure [n=27]). 41 Kinder (18,4%) waren mehreren Antiepileptika ausgesetzt. Die Mütter berichteten über Fähigkeiten, Sprache und Verhalten ihrer Kinder nach 6, 18 und 36 Monaten unter Verwendung standardisierter Screening-Instrumente. Für das sekundäre Studienziel beobachteten die Mütter ihr Kind in der Stillzeit. Um mögliche genetische Einflüsse auf die frühkindliche Entwicklung auszuschließen, dienten Kinder von Vätern oder unbehandelten Müttern mit Epilepsie als interne Kontrollgruppe. Kinder solcher Eltern wiesen aber im Alter von sechs Monaten keinerlei Störungen auf.

Im Alter von sechs Monaten hatten Kinder von behandelten Müttern im Vergleich zur Referenzgruppe ein höheres Risiko für Störungen der Feinmotorik (Tab. 1). Bei Vorliegen einer Po-

Tab. 1. Risiko für Entwicklungsstörungen bei Kindern (6 Monate) von Müttern mit Epilepsie [mod. nach 1]

Kindergruppe ^a	n	Beeinträchtigung feinmotorischer Fähigkeiten		Beeinträchtigung sozialer Fähigkeiten	
		Anteil [%]	OR (95%-KI)	Anteil [%]	OR (95%-KI)
Referenz	77 770	4,8	1	10,2	1
Keine Antiepileptika	276	6,9	1,4 (0,8–2,2)	13,4	1,4 (1,0–2,0)
Antiepileptika gesamt	223	11,5	2,1 (1,3–3,2) *	12,7	1,3 (0,9–1,9)
Monotherapie	182	8,5	1,6 (0,9–2,7)	10,5	1,0 (0,6–1,7)
Polytherapie	41	25,0	4,3 (2,0–9,1) *	22,5	2,6 (1,2–5,5) *

^a Kategorisierung nach Therapie während Schwangerschaft; KI: Konfidenzintervall; OR: Odds-Ratio; * p < 0,05