

Levetiracetam bei Kindern unter vier Jahren. In diesem Alter sind das Fehlen von Organ-, Verhaltens- und kognitiven Nebenwirkungen besonders wichtige Eigenschaften eines Antiepileptikums.

In einer Placebo-kontrollierten multizentrischen Studie bei 109 Kindern (1 Monat bis 4 Jahre) mit fokalen Epilepsien zeigte sich unter Levetiracetam eine gegenüber Placebo signifikante Überlegenheit hinsichtlich Anfallsreduktion und Responderrate (**Abb. 1**).

In einer prospektiven Studie wurde bei sechs Neugeborenen Levetiracetam (30 mg/kg pro Tag) über drei Monate untersucht. Alle Kinder wurden anfallsfrei und haben die Therapie gut vertragen. Bei den unter 4-Jährigen scheint nach dem Eindruck der Studienautoren die Verträglichkeit und das Nebenwirkungsprofil noch besser zu sein als bei den über 4-Jährigen.

Tierexperimentelle Befunde weisen zudem darauf hin, dass unter Levetiracetam

der neuroprotektive Faktor HIF1-alpha (Hypoxia inducible transcription factor) hochreguliert wird. Das ist bei anderen Antiepileptika nicht der Fall.

Geringes Interaktionspotenzial

Arzneimittelinteraktionen können auch schon bei Kindern Probleme bereiten, unter anderem als Folge der steigenden Beliebtheit von Phytopharmaka, Nahrungsergänzungsmitteln und Präparaten aus der Alternativmedizin. Bei Jugendlichen muss zusätzlich auch an Nicotin und Freizeitdrogen gedacht werden.

Nicht zu unterschätzen ist zudem der Anteil der Mädchen, die bereits *orale Kontrazeptiva* einnehmen. Dass dieser Aspekt auch für Neuropädiater relevant sein kann, belegt eine Studie der Bundeszentrale für gesundheitliche Aufklärung bei 1 500 Mädchen im Alter zwischen 14 und 17 Jahren. Ein Viertel der 15-Jährigen und die Hälfte der 16-Jährigen hatten bereits Geschlechtsver-

kehr. 70 % der sexuell aktiven Mädchen nehmen orale Kontrazeptiva ein. Während unter einer Therapie mit enzym-induzierenden Antiepileptika keine wirksame Empfängnisverhütung möglich ist, interagieren Levetiracetam und einige andere moderne Antiepileptika nicht mit der „Pille“.

Quellen

Prof. Dr. med. Ulrich Brandl, Jena, Priv.-Doz. Dr. med. Thomas Bast, Heidelberg, Dr. med. Stefan Stodieck, Hamburg, Satellitensymposium „Moderne Epilepsitherapie im Kindesalter – heute und morgen“, veranstaltet von UCB anlässlich der 34. Jahrestagung der Gesellschaft für Neuropädiatrie, Jena, 5. April 2008.

Pina-Garza JE, et al. Efficacy and safety of levetiracetam oral solution as adjunctive treatment of refractory partial onset seizures in pediatric epileptic patients aged 1 month to <4 years. Poster 3.293 auf der Jahrestagung der American Epilepsy Society 2007.

Abdol A. Ameri,
Weidenstetten

Epilepsie

Ein Medikament auch für schwere Fälle

Topiramat befindet sich seit nunmehr zehn Jahren auf dem deutschen Markt. Weltweit wurden mit ihm mehr als sechs Millionen Patienten behandelt. Zeit für eine Zwischenbilanz, die bei einem Symposium der Firma Janssen-Cilag gezogen wurde.

Seit seiner Markteinführung als Add-on-Medikament hat sich das Zulassungsspektrum von Topiramat (Topamax®) erheblich erweitert. Gegenwärtig kann es als Monotherapie, auch initial, bei fokalen epileptischen Anfällen mit und ohne sekundäre Generalisierung und ebenfalls bei primär generalisierten Anfällen angewandt werden. Bei Kindern reicht die Zulassung bis zum 2. Lebensjahr.

Das *breite Anwendungsspektrum* gibt gerade bei Krankheitsbeginn Sicherheit, denn nach zwei oder drei Anfällen ist oft noch nicht gänzlich klar, ob es sich um eine generalisierte oder fokale Epilepsie handelt.

Topiramat ist einer der Fälle, in denen die *eigentliche Dosisfindung* letztlich erst in der Praxis stattgefunden hat. Die mit dem Antiepileptikum anfangs asso-

ziierten kognitiven Störungen, insbesondere Aphasien, können durch eine erheblich niedrigere Dosis in der heutigen praktischen Anwendung fast gänzlich vermieden werden. Anfangs war eine Tagesdosis in der Größenordnung von 800 bis 1 000 mg die Regel, heute sind 50 bis 200 mg üblich, wobei oft 100 mg ausreichen, um Anfallsfreiheit oder eine Response zu erlangen.

In der nun üblichen Dosisspanne von 50 bis 200 mg/d ist lediglich bei einem kleinen Teil der Patienten mit Problemen bei der Wortfindung und -flüssigkeit zu rechnen. Die als Nebenwirkung ebenfalls diskutierte *Gewichtsabnahme* bewegt sich in der Regel im Rahmen von 2 bis 6 kg. Lediglich bei Menschen mit sehr hohem Body-Mass-Index (BMI) kann sie auch einmal 10 bis 15 kg be-

tragen; aber sie erreicht irgendwann ein Plateau.

Dass Topiramat in diesem niedrigen Dosissegment sehr gute Wirkungen erzielt, zeigte etwa eine Anwendungsbeobachtung von Schreiner (Epilepsia 2005), in der mit 50 bis 100 mg/d zwei Drittel der Patienten anfallsfrei wurden.

Zwei Fallbeispiele verdeutlichen die große Bandbreite der anwendungsfähigen Dosis. So konnte eine Patientin mit Temporallappen-Epilepsie mit 50, später sogar 25 mg/d anfallsfrei werden. Eine 17-Jährige mit Status epilepticus, die ins künstliche Koma versetzt werden musste, vertrug jedoch 1 400 mg, die ihr geholfen haben, ohne nennenswerte Nebenwirkungen.

Wenn eine initiale Monotherapie mit Valproinsäure versagt, bestehen immer noch gute Chancen, mit Topiramat einiges zu erreichen. Schäuble et al. (Epilepsia 2006) untersuchten an 147 Patienten den Switch auf Topiramat. Bei drei Viertel konnten die Anfälle um mindestens die Hälfte reduziert werden, 50 % wurden sogar anfallsfrei.

Die entsprechenden Daten bei einer Umstellung von Carbamazepin oder

Oxcarbazepin aufgrund von mangelnder Wirksamkeit oder Unverträglichkeit auf eine Monotherapie mit Topiramat lauten: 90% Responder, knapp zwei Drittel wurden anfallsfrei.

Diese Effektivität bei Patienten, die unter anderen Substanzen *therapieresistent* blieben, hat dazu geführt, dass Topiramat, neben Levetiracetam, als ultimative medikamentöse Intervention angesehen wird. Unter Epileptologen ist es mittlerweile so etwas wie ein Grundsatz geworden, dass vor jeder Epilepsie-

chirurgie noch ein Therapieversuch mit Topiramat oder Levetiracetam gemacht werden sollte.

Bei *Altersepilepsie* benötigt man in der Regel nur sehr niedrige Topiramat-Dosen. In dieser Altersgruppe ist das günstige Interaktionsprofil von Vorteil. Damit ist dieses Präparat eine gute Alternative zu anderen Antiepileptika, die in dieser Altersklasse zuweilen erhebliche kognitive Einbußen mit sich bringen.

Gute Erfahrungen, wenn auch noch im Off-Label-Use, wurden inzwischen mit

Topiramat bei der *Migränebehandlung* gesammelt. Hier erwies sich die 100-mg-Dosis als wirksam. Bei der *Trigeminusneuralgie* werden 50 bis 75 mg/d verwendet.

Quelle

Dr. med. Stephan Arnold, München, Dr. med. Barbara Schäuble, Neuss, Symposium „Impulse 2008 in der Epilepsitherapie“, veranstaltet von Janssen-Cilag, Norderstedt, 26. April 2008.

Reimund Freye,
Baden-Baden

Epilepsitherapie

Oxcarbazepin durch Retardierung besser verträglich?

Oxcarbazepin steht seit einigen Monaten auch als Retardformulierung zur Verfügung (Apydan® extent). Die damit erzielten gleichmäßigeren Plasmaspiegel gehen mit einer besseren Verträglichkeit einher. Das zeigen zumindest klinische Erfahrungen, die bei einem Pressegespräch geschildert wurden.

Oxcarbazepin (Timox®, Trileptal®), ein Abkömmling von Carbamazepin, wurde im Jahr 2000 in Deutschland zur Behandlung von fokalen Anfällen mit oder ohne sekundär generalisierte tonisch-klonische Anfälle zugelassen. Zuvor war es bereits in mehreren anderen, unter anderem skandinavischen, Ländern zugelassen. Im Vergleich mit Carbamazepin weist Oxcarbazepin Verträglichkeitsvorteile auf, zum Beispiel ein geringeres Interaktionsrisiko durch weniger enzyminduzierende Wirkungen.

Nach der Einführung auf dem deutschen Markt zeigte sich allerdings relativ rasch, dass Patienten, die bereits zuvor auf Oxcarbazepin (als Import aus Skandinavien) eingestellt worden waren, nun auf das deutsche Präparat vermehrt Unverträglichkeitsreaktionen wie Schwindel oder Sehstörungen zeigten, die eine Dosisreduktion oder eine Verteilung der Tagesdosis auf drei bis vier (statt der üblichen zwei) Einzelgaben erforderlich machten. Es stellte sich heraus, dass das skandinavische Oxcarbazepin-Präparat

(Apydan) den Wirkstoff langsamer freisetzte. Anders als mit dem deutschen Präparat kam es also nicht zu so ausgeprägten Plasmaspitzenpegeln, die für die beobachteten Unverträglichkeitsreaktionen verantwortlich gemacht werden. Kleine Versuchreihen zeigten, dass die Verträglichkeit sich wieder besserte, wenn die Patienten vom deutschen auf das skandinavische Präparat umgestellt wurden.

Die Entwicklung eines Oxcarbazepin-Präparats mit verzögerter Wirkstofffreisetzung erschien daher wünschenswert. Eine galenische Herausforderung war dabei die vergleichsweise große Wirkstoffmenge, die pro Tablette zu verarbeiten ist.

Oxcarbazepin retard

Apydan® extent ist eine Multiple-Unit-Dosage-Retardform, das heißt, zahlreiche winzige Oxcarbazepin-haltige Pellets sind jeweils mit einer freisetzungsverzögernden Schicht überzogen und in eine wasserlösliche Matrix eingebettet. Nach dem Einnehmen zerfällt die Tablette rasch im Magensaft, die Mikropellets werden dank ihrer geringen Größe ohne Verzögerung in den Darm weitertransportiert und geben dort den Wirkstoff nach und nach frei. Die Tabletten können geteilt werden, ohne die Retardwirkung zu beeinträchtigen. Bei Bedarf (z. B. Schluckstörungen) können die Tabletten auch in Wasser suspendiert werden.

Nach einmaliger Gabe von 600 mg Oxcarbazepin als Retardform fiel der Plasmaspitzenpegel von Oxcarbazepin

Verträglichkeit des Antiepileptikums als zentrales Kriterium

In der britischen SANAD (Standard and new antiepileptic drugs)-Studie [Health Technol Assess 2007;11] wurden 1 721 Patienten mit fokaler Epilepsie, die aufgrund ihres Krankheitsbilds Kandidaten für eine Carbamazepin-Therapie waren, randomisiert auf Carbamazepin, Gabapentin, Lamotrigin oder Topiramat eingestellt (nach dessen Zulassung auch auf Oxcarbazepin). Mit Lamotrigin war aufgrund der Verträglichkeit die Wahrscheinlichkeit des Therapieabbruchs am geringsten, gleichzeitig unterschied es sich in der Wirksamkeit nicht wesentlich vom Standard Carbamazepin, die Daten erlaubten nahezu den Nachweis der Nichtunterlegenheit.

Daraus leiteten die Autoren eine Empfehlung für Lamotrigin als Therapie der ersten Wahl ab. Die dabei zum Ausdruck kommende Berücksichtigung der unerwünschten Wirkungen als primäres Kriterium für die Therapieempfehlung bezeichnete Prof. Elger, Bonn, als „kopernikanische Wende“ in der Epilepsitherapie. Nach seinem Dafürhalten wird in Evidenz-basierten Therapieempfehlungen die Meinung der Patienten zu wenig gewürdigt.