

3,45 mg/d Cabergolin. Die Studie wurde offen durchgeführt, die Beurteilung (UPDRS [Unified Parkinson's disease rating scale], Dyskinesie-Score) erfolgte aber ohne Kenntnis der Gruppenzuordnung. Eine prophylaktische Behandlung mit Domperidon oder Clozapin war nicht gestattet, um etwaige Verträglichkeitsunterschiede (Übelkeit und Erbrechen, Psychose) aufdecken zu können. Die Patienten waren im Durchschnitt etwa 70 Jahre alt und wiesen nach der Parkinson-Diagnose vor gut fünfhalb Jahren seit etwa anderthalb Jahren Fluktuationen auf. Die durchschnittliche Levodopa-Dosis betrug 467 mg/d in der Entacapon-Gruppe und 497 mg/d in der Cabergolin-Gruppe.

Primärer Zielparame-ter war die *tägliche Off-Zeit* nach der ersten On-Phase, ermittelt aus einem Beweglichkeitsprotokoll über drei Tage. Sie verringerte sich – nach einem anscheinend schnelleren Wirkungseintritt mit Entacapon – mit beiden Substanzen in vergleichbarer Weise (Abb. 1, Tab. 2). Die statistische Beurteilung, ob beide Therapien gleich wirksam sind, wurde mit einem Nicht-Unterlegenheitstest vorgenommen. Dabei sollte zum Nachweis der Nicht-Unterlegenheit das Konfidenzintervall der Differenz beider Effekte die obere Grenze von 0,5 h nicht überschreiten. Diese obere Grenze des Konfidenzintervalls betrug aber für die ITT-Analyse 0,531 und für die PP-Analyse 0,509. Der statistische Nachweis der gleichen Wirksamkeit war damit knapp verfehlt. Das mag zum einen an der geringen Patientenzahl liegen. Die geplante Studiengröße von 224 (2×112) Patienten wurde nicht erreicht, weil es sich als schwierig erwies, Patienten zu finden, die nicht

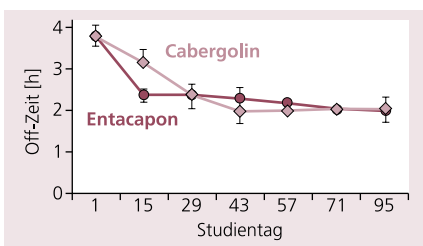


Abb. 1. Abnahme der täglichen Off-Zeit bei Zusatztherapie mit Entacapon oder Cabergolin (Mittelwerte ± SEM) [nach Deutschl]

Tab. 2. Abnahme der täglichen Off-Zeit bei Zusatztherapie mit Entacapon oder Cabergolin (Mittelwerte) [nach Deutschl]

	Entacapon	Cabergolin
Intention-to-treat-(ITT)-Analyse		
Patienten [n]	71	64
Off-Zeit [h/d]		
– Visite 1	3,78	3,73
– Visite 5	1,99	2,04
– Differenz	-1,79 ± 2,65	-1,69 ± 2,43
Per-Protocol-(PP)-Analyse		
Patienten [n]	65	59
Off-Zeit [h/d]		
– Visite 1	4,01	3,81
– Visite 5	2,14	2,19
– Differenz	-1,87 ± 2,73	-1,61 ± 2,34

schon eines der beiden zu prüfenden Pharmaka erhielten. Zum zweiten war die Standardabweichung der Off-Zeit mit 1,5 Stunden angenommen worden, lag aber deutlich höher (Tab. 2).

Bei den *sekundären Endpunkten* zeigten sich keine Unterschiede zwischen beiden Therapien (Veränderung der On-Zeit und des On-Zeit-Anteils, PDQ-39 [Patientenfragebogen], klinischer Gesamteindruck, UPDRS I–V). Die täg-

Erstbehandlung bei Epilepsie

Monotherapie mit Levetiracetam ist Carbamazepin ebenbürtig

In einer Nicht-Unterlegenheitsstudie gemäß der neuen Richtlinie der europäischen Arzneimittel-Zulassungsbehörde zeigte Levetiracetam eine vergleichbare Wirksamkeit wie verzögert freigesetztes Carbamazepin. Die Studie ist nach den Kriterien der internationalen Liga gegen die Epilepsie (ILAE) als hochwertige (Level 1) Studie einzustufen.

Die Notwendigkeit einer *antiepileptischen Dauertherapie* sollte stets gründlich erwogen werden. So kann es bei einem möglicherweise günstigen Spontanverlauf (z. B. Rolando-Epilepsie) durchaus gerechtfertigt sein abzuwarten. Unter Umständen genügt auch die Vermeidung individueller Auslösefaktoren, um Anfallsfreiheit zu erreichen. Auf jeden Fall muss die Diagnose einer Epilepsie gesichert sein. Andererseits gibt es eine Reihe von Faktoren, die für eine medikamentöse Therapie schon nach

liche Levodopa-Dosis konnte in der Entacapon-Gruppe um durchschnittlich 32 mg und in der Cabergolin-Gruppe um 11 mg reduziert werden.

Unerwünschte Wirkungen traten in beiden Gruppen bei 53 % der Patienten auf, bei 8,5 % der Entacapon-Gruppe und bei 13,9 % der Cabergolin-Gruppe führten sie zum Studienabbruch. Ein kausaler Zusammenhang mit der Prüfmedikation wurde häufiger bei Cabergolin-Behandlung konstatiert, am ausgeprägtesten war dies in Bezug auf Übelkeit (Cabergolin 21,5 %, Entacapon 3,7 % der Patienten).

Die Studienergebnisse unterstützen die Anwendung des COMT-Hemmers Entacapon und des Dopaminagonisten Cabergolin bei älteren Parkinson-Patienten mit motorischen Fluktuationen.

Quelle

Prof. Dr. med. Günther Deuschl, Kiel, Prof. Dr. med. Wolfgang Jost, Wiesbaden, Satellitensymposium „Wenn der Honeymoon bei M. Parkinson beendet ist“, veranstaltet von Orion Pharma GmbH im Rahmen der Neurowoche 2006, Wiesbaden, 22. September 2006.

Dr. H. Oberpichler-Schwenk, Stuttgart

dem ersten Anfall sprechen (Tab. 1). Die *Erstbehandlung* einer Epilepsie ist eine Monotherapie. Der Wirkstoff wird dabei nach der individuellen Situation (z. B. Syndromklassifikation, Anfallsfrequenz, Intensität der Anfälle, Alter und Geschlecht des Patienten, Kinderwunsch) ausgewählt, wobei bereits auf eine mögliche spätere Kombinationstherapie Rücksicht genommen werden sollte – so sollten Enzyminduktoren eher gemieden werden. Bei unbefriedigendem Ansprechen auf eine mittlere Er-

Tab. 1. Faktoren, die für eine Antiepileptika-Therapie schon nach dem ersten Anfall sprechen [nach Steinhoff]

Hohes syndromimmanentes Rezidivrisiko (z.B. Janz-Syndrom)
Gute Behandlungsprognose (z.B. Janz-Syndrom)
Eingeschränkte Möglichkeiten einer therapeutischen Einflussnahme durch angemessene Lebensführung
Anfall mit Bewusstseinsstörung
Pathologischer EEG-Befund
Klassifikationskonkordanter MRT-Befund
Erwachsenenalter
Hohes berufs- oder alltagsbedingtes Risiko bei Rezidivanfall

haltungsdosis sollte die Dosis zunächst bis zur individuellen Verträglichkeitsgrenze erhöht werden. Bestehen weitere Anfallsrezidive, wird auf eine Kombinationstherapie gewechselt; bei einer fokalen Epilepsie sollten in diesem Fall aber auch frühzeitig epilepsiechirurgische Maßnahmen erwogen werden.

Valider Wirksamkeitsnachweis für die Monotherapie?

Für welche Antiepileptika ist die Wirksamkeit als Monotherapie in der Erstbehandlung zweifelsfrei nachgewiesen? Die Internationale Liga gegen die Epilepsie (ILAE) fordert dafür eine randomisierte, kontrollierte Studie von mindestens 48 Wochen Dauer mit einem adäquat dosierten Standardantiepileptikum als Vergleichssubstanz. Den vorliegenden Studien zufolge gilt für die Erstbehandlung erwachsener Epilepsie-Patienten die Wirksamkeit gemäß ILAE-Kriterien als gesichert für Carbamazepin und Phenytoin, als wahrscheinlich für Valproinsäure und als möglich für Gabapentin, Lamotrigin, Oxcarbazepin, Phenobarbital, Topirammat und Vigabatrin.

Nach der neuen Richtlinie der europäischen Arzneimittel-Zulassungsbehörde EMA müssen für die Zulassung eines Antiepileptikums zur Monotherapie folgende Anforderungen erfüllt sein:

- Nicht-Unterlegenheit gegenüber einer Standardtherapie
- Vergleichssubstanz in optimaler Dosierung
- Behandlungszeit 1 Jahr

- Primärer Endpunkt Anfallsfreiheit > 6 Monate (nach Abschluss der Dosisstiration); bei Umstellungsstudien alternativ die Retentionszeit
- Unterstützende Ergebnisse aus einer Überlegenheitsstudie sind wünschenswert, aber nicht Voraussetzung.

Levetiracetam versus Carbamazepin

Gemäß dieser Richtlinie wurde nun Levetiracetam (Keppra®) im Vergleich zu retardiertem Carbamazepin (z. B. Tegretal®) untersucht. Levetiracetam ist seit August 2006 auch zur Monotherapie partieller Anfälle mit oder ohne sekundäre Generalisierung bei Patienten ab 16 Jahren mit neu diagnostizierter Epilepsie zugelassen. An der randomisierten, kontrollierten Doppelblindstudie nahmen 576 Patienten mit bisher unbehandelter Epilepsie teil. Sie hatten während des letzten Jahrs mindestens zwei Anfälle erlitten, davon mindestens einen während der letzten drei Monate. Es konnten fokale Anfälle mit oder ohne sekundäre Generalisierung oder generalisierte tonisch-klonische Anfälle ohne erkennbare fokale Ursache sein, Letztere lagen bei Randomisierung zu 20%, am Endpunkt zu 12 bis 13% vor. Die Patienten wurden während der ersten drei Wochen eingestellt auf

- 1 000 mg/d Levetiracetam (n=285) oder
 - 400 mg/d Carbamazepin in Retardform (n=291), jeweils verteilt auf zwei Einzeldosen.
- Trat während der folgenden sechs Monate erneut ein Anfall auf, wurde die Dosis schrittweise erhöht auf 2 000 mg/d

Levetiracetam bzw. 800 mg/d Carbamazepin, gegebenenfalls nach einem weiteren Anfall auf 3 000 mg/d Levetiracetam bzw. 1 200 mg Carbamazepin. Primärer Endpunkt war der Anteil der Patienten, die mit der letzten angewendeten Dosis *sechs Monate lang anfallsfrei* blieben. In beiden Gruppen waren dies etwa 73% der Patienten (Per-Protocol-Population: Levetiracetam n=237, Carbamazepin n=235). Nach Evaluation des primären Endpunkts wurden die Patienten für weitere sechs Monate doppelblind mit der erreichten Dosis behandelt. Insgesamt 12 Monate anfallsfrei blieben 57 bzw. 58% der Patienten (Per-Protocol-Population: Levetiracetam n=228, Carbamazepin n=224). Für die Nicht-Unterlegenheitsanalyse wird die absolute Risikodifferenz zwischen beiden Behandlungsgruppen mit dem dazugehörigen 95%-Konfidenzintervall berechnet. Die untere Grenze des Konfidenzintervalls muss oberhalb einer vorab festgelegten Risikodifferenz-Grenze liegen, damit Nicht-Unterlegenheit konstatiert werden kann. Für den in dieser Studie erhobenen Endpunkt, die Anfallsfreiheit nach sechs Monaten, soll die Nicht-Unterlegenheitsgrenze nach Empfehlungen der ILAE bei 20% liegen. Levetiracetam erfüllte aber auch das für diese Studie definierte strengere Kriterium von 15% (**Abb. 1**).

In beiden Therapiearmen beendeten rund 54% der Patienten (Intention-to-treat-Gruppe; rund 60% der Per-Protocol-Gruppe) die Studie. Häufigster Grund für vorzeitiges Ausscheiden wa-

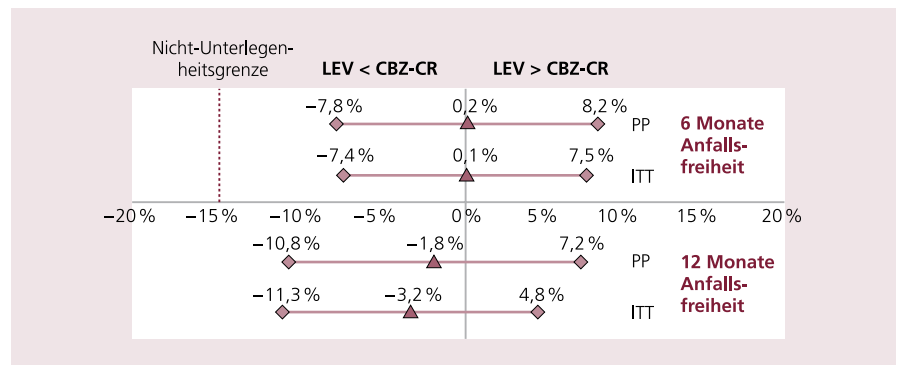


Abb. 1. Nicht-Unterlegenheitsanalyse der Daten zur Anfallsfreiheit nach 6 Monaten (primärer Endpunkt) und 12 Monaten Behandlung mit Levetiracetam (LEV) oder Carbamazepin (CBZ) in der letzten erreichten Dosis [nach Elger]

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

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

ren unerwünschte Wirkungen (Levetiracetam 14,7 %, Carbamazepin 19,2 %) oder Anfälle unter der letzten Dosis (Levetiracetam 17,5 %, Carbamazepin 10,0 %). Unter den unerwünschten Wirkungen traten Depression und Insomnie

Tab. 2. Unerwünschte Wirkungen mit einer Inzidenz von mindestens 5 % in einer Behandlungsgruppe und einem Gruppenunterschied von mindestens 3 % (Intention-to-treat-Population) [nach Elger]

Unerwünschte Wirkung	Carbamazepin retard (n=291) [n (%)]	Levetiracetam (n=285) [n (%)]
Rückenschmerzen	20 (6,9 %)	8 (2,8 %)
Depression	6 (2,1 %)	18 (6,3 %)
Kopfschmerzen	75 (25,4 %)	59 (20,7 %)
Insomnie	7 (2,4 %)	17 (6,0 %)
Nausea	31 (10,7 %)	20 (7,0 %)
Gewichtszunahme	19 (6,5 %)	9 (3,2 %)

numerisch häufiger bei Levetiracetam, Rückenschmerzen, und Gewichtszunahme häufiger bei Carbamazepin auf (Tab. 2). Hautreaktionen traten in der Carbamazepin-Gruppe bei 14,1 %, in der Levetiracetam-Gruppe bei 7,2 % der Patienten auf. Anlass für Studienabbruch oder Dosisreduktion waren unerwünschte Wirkungen bei 23,0 % der Carbamazepin-Gruppe, aber nur bei 16,1 % der Levetiracetam-Gruppe (p=0,046).

Die vorliegende Studie ist nach den ILAE-Kriterien als Level-1-Studie einzustufen. Sie zeigt, dass die Monotherapie mit Levetiracetam in einer individuell angepassten Dosierung bei erstmalig behandelten Epilepsie-Patienten in Bezug auf die Anfallsverhütung vergleichbar wirksam ist wie das etablierte Carbamazepin in Retardform. Levetir-

acetam weist eine Tendenz zu besserer Verträglichkeit auf. Aufgrund der günstigeren pharmakokinetischen Eigenschaften (v. a. geringeres Interaktionsrisiko) ist Levetiracetam möglicherweise die bessere Wahl in der Ersttherapie.

Quellen

Prof. Dr. med. Christian E. Elger, Bonn, Prof. Dr. med. Bernhard J. Steinhoff, Kehl-Kork, Satellitensymposium „Neue Möglichkeiten und Ergebnisse: Ein Update zu Levetiracetam!“, veranstaltet von UCG GmbH im Rahmen des 79. Kongresses der Deutschen Gesellschaft für Neurologie – Neurowoche, Mannheim, 20. September 2006.

Levetiracetam ist noninferior to controlled-release carbamazepine in newly diagnosed epilepsy: presented at EFNS. <http://www.docguide.com/news/>, 5. September 2006 (Zugriff am 6. 11. 2006).

Dr. Heike Oberpichler-Schwenk, Stuttgart

Narkolepsie

Natriumoxybat regelt die gestörte Schlafarchitektur

Natriumoxybat, das Natriumsalz der Gammahydroxybuttersäure, wurde 2005 zur Behandlung der Narkolepsie mit Kataplexie in Deutschland zugelassen. Anders als in den USA wird es hierzulande nur zögerlich angewendet. Der Nutzen der Therapie für die Patienten wird offensichtlich weniger wahrgenommen als das Suchtpotenzial bei missbräuchlicher Anwendung.

Die Narkolepsie manifestiert sich meist primär mit *Tagesschläfrigkeit*. Rüther et al. zufolge steht dieses Problem in 88 % der Fälle am Anfang der Erkrankung. Die *Kataplexie* ist normalerweise das zweite Hauptsymptom, das nur in 12 % als erstes bereits am Anfang vorhanden ist. Vielmehr tritt dieser durch starke Emotionen ausgelöste Tonusverlust bei erhaltenem Bewusstsein erst nach einer Latenzzeit in Erscheinung, die bis zu 50 Jahren andauern kann. Eine Narkolepsie ohne Kataplexie kann in eine Narkolepsie mit Kataplexie übergehen, aber niemals umgekehrt. Narkolepsie ohne Kataplexie gilt immer als vorläufige Diagnose. Unter Schlafstörungen und hypnagogen oder hypnopompen Halluzinationen hat knapp

die Hälfte der Patienten zu leiden, hinzu kommt der gestörte Nachtschlaf. Als Verursacher für diese Erkrankung fanden amerikanische Forscher erst Ende der 1990er Jahre zwei *Neuropeptide*, nämlich *Orexin A und B* (syn. Hypocretin 1 und 2). Es stellte sich bald heraus, dass das Fehlen dieser Peptide oder der dazugehörigen Rezeptoren die Symptome der Narkolepsie beim Menschen wie beim Tier hervorruft. Orexine/Hypocretine werden in Neuronen der hypothalamischen Perifornikalregion exprimiert und finden sich praktisch im gesamten zentralen Nervensystem. Innerhalb der Körperhomöostase sind diese Peptide an der Energieverwaltung, der Nahrungsaufnahme und vor allem der Schlafarchitektur be-

teiligt. Warum die Hypocretinzellen untergehen, konnte bis heute nicht geklärt werden. Solange es aber nicht möglich ist, die Narkolepsie etwa durch den Ersatz degenerierter Orexin-Neuronen ursächlich zu behandeln, bleibt nur die Linderung der Symptome.

Zur Wiederherstellung geregelter Schlaf- und Wachphasen eignen sich schlafhemmende Pharmaka wie Amphetamine, Sibutramin oder Modafinil. Schlaffördernd wirken Antidepressiva und auch Natriumoxybat (Xyrem®). Natriumoxybat beeinflusst als einzige dieser Optionen sowohl die exzessive Tagesschläfrigkeit, die Kataplexie und den gestörten Schlaf gleichermaßen gut. Natriumoxybat wurde mittlerweile an mehr als 900 Patienten mit Narkolepsie und Kataplexie erprobt. Die Substanz bessert Tagesschläfrigkeit und Kataplexie, die Schlaftiefe nimmt zu, der Schlaf verläuft weniger fragmentiert und die Lebensqualität steigt. Der Rückgang der Kataplexien erfolgt in einer klaren Dosis-Wirkungs-Beziehung. In einer vierwöchigen Studie nahm die Zahl der wöchentlichen Kataplexie-Attacken in der Placebo-Gruppe um 28 % ab, mit 6 g Natriumoxybat um 49 % (p<0,05) und mit 9 g um 69 % (p<0,005). Die

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

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