

eine Verschlechterung des neurologischen Befunds und die Sterblichkeit.

Ergebnisse

Zwischen November 2006 und Oktober 2011 wurden 2298 Patienten in die Studie eingeschlossen, wobei 1148 Patienten der Citicolin-Gruppe und 1150 Patienten der Placebo-Gruppe zugeteilt wurden. Die Probanden waren im Mittel 73 Jahre alt und hatten einen mittleren Ausgangswert auf der NIHSS-Skala von 15 Punkten. Von Beginn der Symptomatik bis zur Behandlung vergingen im Mittel 6,6 Stunden. 46% der Patienten wurden mit rt-PA behandelt.

Nach der dritten Interimsanalyse, basierend auf den Ergebnissen von 2078 Patienten, untersagte das Sicherheitskomitee eine weitere Rekrutierung von Patienten, da abzusehen war, dass die Studienmedikation erfolglos bleiben wird. Bei den bereits eingeschlossenen Patienten wurden die Behandlung und die Nachbeobachtung wie geplant zu Ende geführt. Anschließend wurden die

Daten aller 2298 Patienten ausgewertet. Der primäre Endpunkt wurde in beiden Behandlungsgruppen gleich häufig erreicht. Dies galt auch, wenn eine Shift-Analyse durchgeführt wurde. Auch wenn die einzelnen Outcome-Parameter (modifizierte Rankin-Skala, NIHSS, Barthel-Skala) getrennt betrachtet wurden, ergaben sich keine Unterschiede zwischen den beiden Studiengruppen. Dies betraf sowohl die Intention-to-treat-Analyse als auch die Per-Protokoll-Analyse. Es ergaben sich aber auch keinerlei Unterschiede in den Nebenwirkungen.

Kommentar

Die Ergebnisse dieser großen randomisierten, Placebo-kontrollierten Studie überraschen nicht. Wie alle anderen Studien zur neuroprotektiven Therapie des akuten ischämischen Insults ist auch diese Studie negativ ausgefallen. Das Ergebnis zeigt zum wiederholten Male, wie gefährlich es ist, basierend auf Phase-II-Studien mit relativ geringen Fallzahlen

Schlussfolgerungen über die Wirksamkeit oder Unwirksamkeit einer Therapie zu ziehen. Das Beispiel lehrt auch, dass selbst Metaanalysen von Phase-II-Studien mit positivem Ergebnis keinen Voraussagewert für eine große Phase-III-Studie mit ausreichender Probandenzahl haben.

Sehr erstaunlich ist aber die Tatsache, dass Citicolin basierend auf den Phase-II-Daten bereits in einigen Ländern (z.B. Spanien) zur Behandlung des akuten ischämischen Insults zugelassen war. Es steht zu erwarten, dass diese Zulassung jetzt zurückgezogen wird.

Quellen

1. Davalos A, et al. Oral citicoline in acute ischemic stroke: an individual patient data pooling analysis of clinical trials. *Stroke* 2002;33:2850–7.
2. Dávalos A, et al. Citicoline in the treatment of acute ischaemic stroke: an international, randomised, multicentre, placebo-controlled study (ICTUS trial). *Lancet* 2012;380:349–57.

Prof. Dr. Hans-Christoph Diener,
Essen

Status epilepticus

Midazolam intramuskulär ist mindestens gleich gut wirksam wie Lorazepam intravenös

In der randomisierten, doppelblinden RAMPART-Studie (Rapid anticonvulsant medication prior to arrival trial) wurden bei der Notversorgung prolongiert krampfender Epileptiker mit intramuskulärem Midazolam bessere Ergebnisse erzielt als mit intravenösem Lorazepam. Vorteil der intramuskulären Injektion ist, dass nicht erst ein venöser Zugang gelegt werden muss.

Ein Status epilepticus ist nicht mehr selbst limitierend und muss als lebensbedrohlicher Notfall behandelt werden. Den Patienten wird noch vor Eintreffen in der Klinik ein Benzodiazepin zur Krampflösung gegeben, um Hirnschäden zu vermeiden. Bisher wurde hierfür meist Lorazepam intravenös appliziert. Allerdings müssen Lorazepam-Ampullen gekühlt gelagert werden, und das Legen eines venösen Zugangs kann bei krampfenden Patienten sehr schwierig sein. Deshalb haben Notärzte in letz-

ter Zeit häufig eine intramuskuläre Gabe von Midazolam (off Label) vorgezogen, obwohl keine Vergleichsdaten vorlagen.

RAMPART-Studie

In der RAMPART-Studie (Rapid anticonvulsant medication prior to arrival trial) wurden jetzt Sicherheit und Wirksamkeit von intravenös verabreichtem Lorazepam mit intramuskulär injiziertem Midazolam verglichen. 893 Erwachsene und Kinder mit Status

epilepticus wurden randomisiert einer intramuskulären (IM-Gruppe; n=448) oder intravenösen Therapie (IV-Gruppe; n=445) zugeteilt. Zusätzlich sollten alle Probanden ein Placebo der jeweils anderen Behandlungsform erhalten. Wenn die Krämpfe zehn Minuten nach Gabe der letzten Studienmedikation noch immer bestanden, konnte eine Rescue-Therapie nach lokalen Vorgaben eingesetzt werden.

Primärer Endpunkt war der Anteil der Patienten, bei denen die Krämpfe vor Eintreffen in der Klinik ohne Rescue-Medikation beendet waren. Dies wurde bei 73,4% der Patienten der IM-Gruppe und bei 63,4% der Patienten der IV-Gruppe erreicht (absoluter Unterschied 10 Prozentpunkte; 95%-Konfidenzintervall 4,0–16,1). Damit war intramuskulär appliziertes Midazolam mindestens gleich gut wirksam wie intravenöses Lorazepam, wenn nicht sogar besser ($p < 0,001$ für Nichtunterlegenheit und Überlegenheit). Neben-

Alternative Applikationsformen

Weil Midazolam auch über die Schleimhaut resorbiert wird, könnte auch eine bukkale oder nasale Applikation infrage kommen. Für Kinder und Jugendliche mit Epilepsie steht eine Midazolam-Lösung zur Anwendung in der Mundhöhle zur Verfügung, die bei anhaltenden Krämpfen von einer Betreuungsperson einmalig verabreicht werden darf.

wirkungen traten in beiden Gruppen mit ähnlicher Häufigkeit auf.

Fazit

Nach Ansicht der Studienautoren ist mit der RAMPART-Studie eine Basis dafür geschaffen, dass sich die einfachere intramuskuläre Injektion als Ersttherapie des Status epilepticus gegenüber der intravenösen Gabe durchsetzen kann.

Quellen

- Silbergleit R, et al. Intramuscular versus intravenous therapy for prehospital status epilepticus. *N Engl J Med* 2012;366:591–600.
- Hirsch LJ. Intramuscular versus intravenous benzodiazepines for prehospital treatment of status epilepticus. *N Engl J Med* 2012;366:659–60.

Rosemarie Ziegler,
Albershausen

Antiepileptika

Wenn die Monotherapie nicht (mehr) ausreicht

Für Patienten mit neu diagnostizierter Epilepsie ist eine antikonvulsive Monotherapie das Mittel der Wahl. Ob aber nach deren Versagen das Durchtesten weiterer Monotherapien oder doch eine Kombinationsbehandlung sinnvoll ist und wie bei Unverträglichkeit der Kombination weiter vorgegangen werden soll, wurde bei einem von UCB unterstützten Symposium auf dem DGN-Kongress am 27. September 2012 in Hamburg diskutiert.

Nur etwa jeder zweite Epilepsiepatient erreicht unter der ersten Monotherapie mit einem Antiepileptikum (antiepileptic drug, AED) vollständige Anfallsfreiheit. Ist dies nicht der Fall, soll zunächst vorzugsweise eine alternative Einfachbehandlung mit einem anderen Wirkstoff versucht werden, so die aktuelle DGN-Leitlinie [1].

Studiendaten geben aber durchaus Hinweise darauf, dass eine Zweifachtherapie bereits nach inkomplettem Ansprechen auf die erste Monotherapie sinnvoll sein kann.

Kombiniert behandeln schon nach der ersten erfolglosen Monotherapie?

Interessante Erkenntnisse dazu bietet beispielsweise eine Interimsanalyse von Daten der VITObA (Vimpat added to one baseline AED)-Studie. In die nichtinterventionelle Studie sollen bis zu 600 Epilepsiepatienten mit fokal beginnenden Anfällen eingeschlossen werden, die unter einer antiepileptischen Monotherapie nicht völlig anfallsfrei geworden sind und deshalb nun nach Ermessen ihres Arztes Lacosamid (Vimpat®) als Zusatztherapie er-

halten. Bei der unzureichend wirksamen Basistherapie kann es sich um das erste diesem Patienten jemals verordnete Antiepileptikum oder um ein später im Therapieverlauf verordnetes Antiepileptikum handeln. Gemessen wird die Anfallsrate in den Monaten vier bis sechs seit Studieneinschluss/Beginn der Lacosamid-Gabe, verglichen mit der Anfallsrate in den letzten drei Monaten vor Studieneinschluss („Baseline“).

Nach Einschluss von 109 Patienten und Auswertung der Daten von 99 Patienten wurden nun neben der Dropout-Rate – dem primären Endpunkt der vorgeplanten Interimsanalyse – auch erste Daten zur Wirksamkeit der Kombinationstherapie mit Lacosamid ermittelt und bekannt gegeben. Demnach wurden 43,4% der Patienten unter der Zweifachkombination mit Lacosamid anfallsfrei. Die am häufigsten eingesetzten Antiepileptika waren Levetiracetam, Valproinsäure, Lamotrigin, Oxcarbazepin, Carbamazepin und Topiramaten. Unter der Zweifachkombination zeigten 64,6% eine mindestens 75%ige Reduktion und 77,8% eine mindestens 50%ige Reduktion der Anfallsrate im

Vergleich zum Ausgangswert am Studienbeginn. Besonders hohe Erfolgsraten wurden bei denjenigen Patienten (n=30) erzielt, bei denen Lacosamid zur initialen Monotherapie hinzugegeben wurde: In dieser Subgruppe wurden zwei Drittel (66,7%) der Patienten anfallsfrei; 80,0 bzw. 86,7% erreichten eine mindestens 75%ige bzw. 50%ige Anfallsreduktion.

Die häufigsten unerwünschten Ereignisse in der Studie waren bisher Müdigkeit (11,9%), Schwindel (8,3%) und Übelkeit (4,6%) [2].

Zweierkombination unverträglich? Basisedikation austauschen oder reduzieren

Führt auch eine Kombinationstherapie nicht zum Erfolg, weil sie noch immer unzureichend wirkt oder in einer wirksamen Dosierung nicht verträglich ist, so wird häufig das zuletzt gegebene Zusatzmedikament wieder abgesetzt. Dass stattdessen auch einmal die Wahl des Basisedikaments hinterfragt werden sollte, weil dieses eine wichtige Rolle spielt, legen gepoolte Daten einer retrospektiven Analyse der Zulassungsstudien von Vimpat® nahe.

Hier wurden die Basisedikamente, zu denen Lacosamid hinzugegeben wurde, nachträglich daraufhin eingruppiert, ob sie klassische Natriumkanalblocker (Carbamazepin, Oxcarbazepin, Lamotrigin, Phenytoin) sind oder nicht. Lacosamid selbst verstärkt selektiv die langsame, nicht jedoch die schnelle Inaktivierung von Natriumkanälen, ist also kein klassischer Natriumkanalblocker.