

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

lytherapie erhöhte sich das Risiko für Entwicklungsstörungen sowohl im motorischen als auch im sozialen Geschick (Tab. 1).

Unabhängig von einer antiepileptischen Behandlung war regelmäßiges Stillen in den ersten sechs Monaten in allen Entwicklungsbereichen mit tendenziell besseren Ergebnissen verbunden, was auch die Entwicklung autistischer Wesenszüge betraf. Die durch die Muttermilch aufgenommenen Antiepi-

leptika-Konzentrationen sind wesentlich geringer als diejenigen, denen der Fetus im Uterus ausgesetzt ist, so bei Phenytoin, Phenobarbital, Carbamazepin und Valproinsäure. Andere, wie Levetiracetam und Gabapentin, werden effizient vom Kind eliminiert. Die Autoren meinen deshalb, dass die positiven Wirkungen des Stillens (darunter auch die Vermeidung von Untergewicht des Säuglings) die negativen aufwiegen.

ASCO 2013

Tumoren des Zentralnervensystems

In einer von der deutschen Krebsgesellschaft organisierten Veranstaltung, Best of ASCO® Germany, die im Juni 2013 in Köln stattfand, wurden einige Beiträge des diesjährigen Kongresses der American Society of Clinical Oncology (ASCO) zur Behandlung von Tumoren des Zentralnervensystems vorgestellt.

Von den Originalbeiträgen zur Therapie von Tumoren des Zentralnervensystems wurden vom deutschen Steering Committee vier Vorträge ausgewählt, die von Prof. Dr. Heinz Schmidberger, Mainz, und Prof. Dr. Ulrich Herrlinger, Bonn, referiert und kommentiert wurden. Es handelt sich um Beiträge zur Therapie des Glioblastoms sowie zur Wirksamkeit von Donepezil bei bestrahlten Hirntumorpatienten.

Glioblastom: Bevacizumab in der First-Line-Therapie

Die RTOG 0825-Studie, mit über 600 Patienten eine der größten Arbeiten zum Glioblastom, untersuchte die Wirksamkeit von Bevacizumab in der Erstlinientherapie beim Glioblastom. Da Gefäßneubildungen ein Charakteristikum für Glioblastome sind, erscheint der Einsatz eines Angiogenese-Inhibitors sinnvoll. An der multizentrischen, randomisierten Phase-III-Studie nahmen insgesamt 637 Patienten mit neu diagnostiziertem Glioblastom teil. Ein Teil der Probanden erhielt die derzeitige Standardtherapie, das ist eine operative Radiochemotherapie (Temozolomid und Bestrahlung) plus Bevacizumab (10 mg/kg i.v. alle zwei Wochen), die Kontrollgruppe diesel-

be Radiochemotherapie plus Placebo. Primäre Studienendpunkte waren das Gesamtüberleben und das progressionsfreie Überleben. Bei Krankheitsprogress waren eine Erblindung und ein Wechsel in den anderen Behandlungsarm möglich. In einer weiteren Analy-

Quellen

1. Veiby G, et al. Early child development and exposure to antiepileptic drugs prenatally and through breastfeeding. A prospective cohort study on children of women with epilepsy. JAMA Neurol 2013; doi:10.1001/jamaneurol.2013.4290.
2. <http://www.aerzteblatt.de/archiv/79089/Behandlung-von-Frauen-mit-Epilepsie>

Rosemarie Ziegler,
Albershausen

se wurde der Einfluss des MGMT-Methylierungsstatus (siehe Kasten) und der prognostischen 9-Gen-Signatur (gesteigerte mesenchymale Differenzierung und Angiogenese [1]) untersucht. Die Gabe von Bevacizumab führte zwar zu einem längeren progressionsfreien Überleben (10,7 vs. 7,3 Monate; $p=0,004$, im Protokoll 0,002 gefordert), die mediane Überlebenszeit unterschied sich aber in beiden Gruppen kaum (15,7 vs. 16,1 Monate; $p=0,11$). In der Subgruppe, für die die beste Prognose angenommen wurde (positiver MGMT-Methylierungsstatus und positive 9-Gen-Signatur), schnitten die mit Bevacizumab behandelten

MGMT-Status als prädiktiver Marker

MGMT (O⁶-Methylguanin-DNA-Methyltransferase) ist ein DNA-Reparaturprotein, das Alkylgruppen von der O⁶-Position des DNA-Bausteins Guanin entfernt. Dabei nimmt MGMT die Alkyl-Gruppe auf, wird inaktiviert und muss durch neues MGMT ersetzt werden. Die Expression von MGMT hängt unter anderem von dem Methylierungsstatus des MGMT-Promotors ab: Nur bei einem nichtmethylierten MGMT Promotor wird MGMT exprimiert; eine Methylierung des Promotors blockiert die Expression.

Zur Behandlung von Glioblastomen wird neben der Strahlentherapie Temozolomid eingesetzt. Seine Wirkung beruht auf der Alkylierung von Tumor-DNA. Diese Alkylierung führt letztendlich zur Apoptose der Tumorzelle. Da MGMT die Chemotherapie-induzierten DNA-Schäden in den Tumorzellen repariert, wirkt ein hoher MGMT-Spiegel der Wirksamkeit einer Therapie mit alkylierenden Agenzien entgegen. Daher zeigen Glioblastom-Patienten mit einer hohen MGMT-Expression im Tumor ein schlechtes Ansprechen auf eine Therapie mit Temozolomid. Derzeit ist die MGMT-Promotor-Methylierung der stärkste molekulare Marker, um den Benefit einer Chemotherapie mit Temozolomid bei Glioblastom-Patienten zu prognostizieren. Bei einer positiven MGMT-Promotor-Methylierung ist eine Chemotherapie mit Temozolomid angezeigt. Zudem scheinen Glioblastom-Patienten mit einer MGMT-Promotor-Methylierung auch bei Bestrahlung ohne Chemotherapie eine bessere Prognose aufzuweisen als Patienten ohne Methylierung.

Die Untersuchung des MGMT-Promotor-Methylierungsstatus wird mithilfe einer spezifischen PCR (Polymerase chain reaction) sowie Sequenzierung am frischen oder Formalin-fixierten Tumorgewebe durchgeführt [6].