

Diabetische Polyneuropathie

Lamotrigin bei schmerzhafter Polyneuropathie bei Diabetikern nicht erfolgreich

Das Antikonvulsivum Lamotrigin ist in der Behandlung von Schmerzen bedingt durch eine diabetische Polyneuropathie nur bei einem kleinen Teil der Patienten wirksam. Das zeigen die Ergebnisse zweier randomisierter Placebo-kontrollierter Doppelblindstudien mit jeweils 360 Patienten.

Etwa ein Viertel aller Patienten mit Diabetes mellitus leiden unter einer diabetischen Neuropathie, wobei neben den objektiven neurologischen Symptomen wie Reflexabschwächung, Sensibilitätsstörungen und Paresen ganz im Vordergrund brennende neuropathische Schmerzen stehen. Für die Behandlung dieser Schmerzen sind Carbamazepin, Gabapentin, Pregabalin, trizyklische Antidepressiva und Opioide als wirksam belegt. Bisher gab es keine guten Studien zum Einsatz von Lamotrigin (Lamictal®) zur Behandlung von neuropathischen Schmerzen im Rahmen einer Polyneuropathie mit größeren Patientenpopulationen. Die Firma GlaxoSmithKline führte zwei randomisierte, doppelblinde Placebo-kontrollierte Parallelgruppenstudien durch, um Wirksamkeit und Vertaglichkeit von Lamotrigin bei diabetischer Polyneuropathie zu untersuchen.

Eingeschlossen wurden Frauen und Männer mit Diabetes mellitus Typ 1 oder 2 mit Symptomen einer diabetischen Polyneuropathie, die länger als sechs Monate bestanden, und einem mittleren Schmerzscore von ≥ 4 auf einer Skala von 0 bis 11. Bei allen Patienten wurde zunächst über zwei bis vier Wochen eine Screening-Phase durchgeführt, gefolgt von einer einwöchigen Baseline-Phase. Anschließend wurde Lamotrigin über sieben Wochen langsam eindosiert und die letzte Dosis dann über 12 Wochen beibehalten. Der primäre Zielparameter waren die Schmerzen gemessen zum Zeitpunkt des Schlafengehens auf einer 11-stufigen numerischen Skala. Erfasst wurden außerdem das Ausmaß von Schlafstörungen durch die Schmerzen, die Schmerzbewertung gemäß McGill Pain Questionnaire und eine Skala zur Messung neuropathischer Schmerzen.

Die Patienten wurden in vier Gruppen eingeteilt und erhielten 200 mg, 300 mg oder 400 mg Lamotrigin oder Placebo. Nimmt man beide Studien zusammen, unterschieden sich 200 mg/d und 300 mg/d Lamotrigin nicht von Placebo. Unter einer Dosis von 400 mg/d kam es allerdings zu einer signifikanten Reduktion der neuropathischen Schmerzen ab der 5. Woche. Für zahlreiche sekundäre Zielvariablen war die Studie negativ. Unter 400 mg/d Lamotrigin kam es häufiger zum Studienabbruch wegen Nebenwirkungen als bei den niedrigen Dosierungen. Die am häufigsten geklagten Nebenwirkungen von Lamotrigin waren Kopfschmerzen, Hautausschlag, Übelkeit und Schwindel. Zusammengefasst sind 400 mg/d Lamotrigin zur Behandlung der Schmerzen bei diabetischer Polyneuropathie bei einem Teil der Patienten mit diabetischer Polyneuropathie wirksam.

Epilepsie und Angststörungen

Add-on-Pregabalin einen Versuch wert

Bei Epilepsiekranken ist die Prävalenz von Angststörungen etwa doppelt so hoch wie in der Normalbevölkerung. Eine gute Behandlungsoption scheint bei diesen Patienten Pregabalin zu sein, das zusätzlich zu seinen antikonvulsiven auch anxiolytische Eigenschaften besitzt.

Die vorliegenden Zahlen zur Koinzidenz von Epilepsie und Angststörungen repräsentieren wahrscheinlich nur die Spitze des Eisbergs. Denn viele Patienten sprechen aus Furcht vor doppelter Stigmatisierung nicht von sich aus über ihre psychischen Probleme, und ihre behandelnden Ärzte sind für die zum Teil maskiert oder somatisiert auftretenden Symptome häufig nicht sensibilisiert.

Kommentar

Üblicherweise müssen die Ergebnisse von zwei randomisierten Studien vorgelegt werden, um die Zulassung für eine bestimmte Indikation zu erhalten. Die hier durchgeführten Studien waren sorgfältig geplant und hatten ausreichend große Patientenzahlen. Jede der Studien hatte 360 Patienten. Leider sind die Ergebnisse nicht ermutigend. Die beiden Dosierungen von Lamotrigin, die relativ gut vertragen werden, nämlich 200 oder 300 mg/d, waren nicht wirksam. Die 400-mg-Dosis war wirksam, führte aber auch zu deutlich mehr Nebenwirkungen als die niedrigeren Dosierungen. Daher bleiben bis auf Weiteres die etablierten Antikonvulsiva wie Carbamazepin, Gabapentin und Pregabalin die Antikonvulsiva der ersten Wahl zur Behandlung einer diabetischen Polyneuropathie mit Schmerzen.

Quelle

Vinik AI, et al. Lamotrigine for treatment of pain associated with diabetic neuropathy: Results of two randomized, double-blind, placebo-controlled studies. *Pain* 2007;128:169–79.

*Prof. Dr. Hans Christoph Diener,
Essen*

trale Region für die Genese von Angst und epileptischer Erregung gilt. Für eine biochemische Verwandtschaft spricht, dass bei beiden Erkrankungen Dysfunktionen der gleichen Zielstrukturen (GABA_A-Rezeptoren) und Neurotransmittersysteme (Serotonin und Noradrenalin) vorliegen.

Zur *Therapie* der komorbiden Angst eignen sich wie bei nicht anfallskranken Angstpatienten Benzodiazepine (möglichst nur über einen begrenzten Zeitraum) und Antidepressiva (vor allem selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer und selektive Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer). Bei der Wahl der Substanz ist auf das Interaktionspotenzial mit der antikonvulsiven Medikation zu achten.

Als eine Alternative bieten sich Antiepileptika mit zusätzlichen anxiolytischen Eigenschaften an. Obwohl eine Reihe von Substanzen vom pharmakodynamischen Profil her günstige Voraussetzungen dafür mitbringen – beispielsweise Modulation der GABAergen Aktivität –, hat bisher nur *Pregabalin* (Lyrica®) die Erwartungen erfüllt. Die ausgewogene Nutzen/Risiko-Relation wurde unter kontrollierten Bedingungen inzwischen bei über 2 000 Angstpatienten (ohne Epilepsie) unter Beweis gestellt. Im doppelblinden Vergleich mit den Benzodiazepinen Lorazepam und Alprazolam ergab sich in puncto Schnelligkeit des Wirkungseintritts und Ausmaß des anxiolytischen Effekts kein statistisch signifikanter Unterschied. Ebenfalls gleichermaßen stark ausgeprägt war der Rückgang der psychischen und physischen Symptome im Vergleich zu Venlafaxin – im Gegensatz zur Behandlung mit dem selektiven Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer war unter der Therapie mit Pregabalin die Überlegenheit gegenüber Placebo bereits nach der ersten Woche statistisch signifikant.

Das hat auch die europäische Arzneimittelbehörde überzeugt. Pregabalin ist nicht nur als Zusatztherapie bei fokalen Anfällen mit/ohne sekundäre Generalisierung zugelassen, sondern auch zur Behandlung generalisierter Angststörungen.

Zum Einsatz von Pregabalin bei Epilepsiekranken mit komorbider Angst gibt es bisher nur viel versprechende Fallberichte. Am Epilepsiezentrum Bethel läuft zurzeit eine Studie mit Pregabalin bei Patienten mit fokaler Epilepsie mit und ohne ictale Angststauraen.

Quelle

Prof. Dr. med. Christoph Baumgartner, Wien, Prof. Dr. med. Bernd Pohlmann-Eden, Bielefeld-Bethel, Satellitensymposium „Komorbiditäten in der Epilepsie – Aus der Praxis für die Praxis“, veranstaltet von der Pfizer GmbH bei der 5. Gemeinsamen Jahrestagung der Deutschen, Österreichischen und Schweizerischen Sektionen der Internationalen Liga gegen Epilepsie, Basel, 18. Mai 2007.

Gabriele Blaeser-Kiel, Hamburg

Lennox-Gastaut-Syndrom

Mit Rufinamid aus der therapeutischen Sackgasse

Für Patienten mit Lennox-Gastaut-Syndrom gibt es seit Juni dieses Jahres eine neue Behandlungsoption. Rufinamid hat den Status eines „Orphan-Drug“ und wurde von der europäischen Arzneimittelbehörde EMEA exklusiv für dieses schwere Epilepsiesyndrom zugelassen.

Das *Lennox-Gastaut-Syndrom* (LGS) gehört zu den schwersten Epilepsiesyndromen. Der Beginn liegt in der Regel zwischen dem dritten und fünften Lebensjahr. Ursache ist in 70% der Fälle eine Enzephalopathie unterschiedlicher Genese, die in einem sehr hohen Prozentsatz mit Entwicklungsverzögerungen oder Störungen von Kognition, Affekt und Verhalten einhergeht. Charakteristisch ist die Vielfalt der auftretenden Anfälle. Für die Diagnosestellung obligat sind tonische Anfälle (vorwiegend im Schlaf) und so genannte „drop attacks“ (atonische, myoklonische, myoklonisch-astatische, tonisch-klonische Sturzanfälle). Etwa zwei Drittel der Patienten leiden zusätzlich an atypischen Absencen und/oder rezidivierenden Status epileptici.

Die LGS-Prävalenz ist niedrig. Schätzungen zufolge sind in der Europäischen Union zwischen 46 000 bis 92 000 Menschen betroffen, in Deutschland wahrscheinlich nicht mehr als 2 000. Die Langzeitprognose ist schlecht. Zu einer Remission mit vollständiger Anfallsfreiheit und normaler geistiger Entwicklung kommt es sehr selten. Die Auswahl an zugelassenen Therapieoptionen ist schmal: Felbamet (Taloxa®) gilt als sehr wirksam, hat aber den Nachteil einer starken Hepato- und Hämotoxizität, weshalb engmaschige Laborkontrollen erforderlich sind. Alternativen sind Lamotrigin (z. B. Lamictal®) und Topiramet (Topamax®), wobei bei Topiramet das Risiko besteht, dass die bereits eingeschränkten kognitiven Fähigkeiten noch weiter verschlechtert werden.

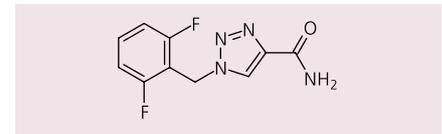


Abb. 1. Rufinamid

Ebenfalls häufig eingesetzt wird Valproinsäure (z. B. Orfiril®). Mit *Rufinamid* (Abb. 1) steht jetzt eine Substanz zur Verfügung, die von der europäischen Arzneimittelbehörde EMEA die Zulassung exklusiv für die Indikation „Lennox-Gastaut-Syndrom“ erhalten hat. Der Einsatz ist ab dem vierten Lebensjahr im Add-on-Regime möglich. Der Wirkstoff ist ein Triazololderivat, das strukturell nicht mit anderen Antiepileptika verwandt ist. Es moduliert die Aktivität von Natriumkanälen und verlängert so deren inaktives Stadium. Man vermutet, dass dadurch eine Ausbreitung der Anfallsaktivität vom epileptogenen Fokus blockiert wird. Der genaue Wirkungsmechanismus ist jedoch unbekannt. Die Metabolisierung von Rufinamid erfolgt hauptsächlich durch Hydrolyse, also unabhängig von Cytochrom-P450-haltigen Enzymen oder Konjugationsreaktionen.

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

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