

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.

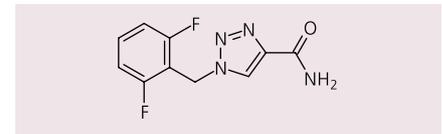


Abb. 1. Rufinamid

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 Triazolderivat, 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

Wie jedes neue Antikonvulsivum wurde Rufinamid zunächst als Zusatztherapie bei Patienten mit refraktären fokalen Anfällen untersucht. In Hinblick auf den therapeutischen Effekt waren diese Studien mit insgesamt mehr als 1000 Patienten zwar weniger erfolgreich als erhofft, die Daten bieten aber eine solide Basis für Aussagen zur Sicherheit und Verträglichkeit. Die häufigsten unerwünschten Ereignisse waren *passagere Schläfrigkeit* und *Übelkeit* mit Erbrechen, die aber selten zum Abbruch der Studienmedikation führten. Klinisch sehr relevant war die Beobachtung, dass die Inzidenz psychiatrischer Nebenwirkungen inklusive kognitiver Beeinträchtigung auf Plazebo-Niveau lag.

Weniger Anfälle bei LGS

Die Zulassung von Rufinamid zur Behandlung von LGS beruht auf den Ergebnissen einer randomisierten Doppelblindstudie, die weltweit in spezialisierten Epilepsiezentren durchgeführt wurde. Eingeschlossen worden waren 138 LGS-Patienten im mittleren Alter von 14 Jahren (zwischen 4 und 30 Jahren), bei denen im Monat zuvor trotz stabiler Einstellung auf bis zu drei Antiepileptika mindestens 90 Anfälle in der für das Krankheitsbild typischen Vielfalt aufgetreten waren. Zusätzlich zu ihrer bisherigen Therapie erhielten die Patienten Rufinamid oder Plazebo. Bei den Patienten der Verum-Gruppe wurde die Rufinamid-Tagesdosis innerhalb von zwei Wochen auf eine Zieldosis von 45 mg/kg eingestellt.

Am Ende der zwölfwöchigen Doppelblindphase hatte im Rufinamid-Arm (versus Kontrollgruppe) im Median die Frequenz

- aller Anfälle um 32,7% vs. -11,7% ($p=0,0015$),
- der Sturzanfälle („drop attacks“) um 42,5% vs. +1,4% ($p<0,0001$),
- der typischen und atypischen Absencen um 56% vs. -36% ($p=0,022$) abgenommen.

In der anschließenden Verlängerungsstudie wurde 123 Patienten offen bis zu drei Jahre (im Median 432 Tage) mit Rufinamid weiterbehandelt (Abb. 2). In dieser Zeit gab es keine Hinweise

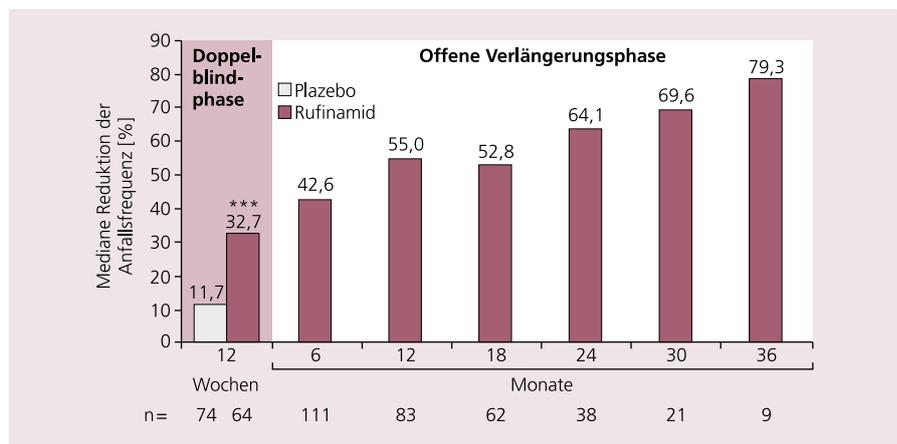


Abb. 2. Reduktion der Frequenz aller Anfälle bei Patienten mit Lennox-Gastaut-Syndrom nach Zusatzbehandlung mit Rufinamid zu einer Basistherapie mit einem bis drei Antiepileptika [nach Glauser]

auf eine Toleranzentwicklung. Der Anteil der Responder (mindestens 50%ige Reduktion der Gesamtanfallsfrequenz) stieg sogar leicht von 31% nach drei Monaten auf 37% während der Fortsetzungsstudie.

Quellen

Prof. Dr. med. Martha Feucht, Wien, Dr. med. Günter Krämer, Zürich, „Meet the Expert Session“, veranstaltet von der Eisai GmbH bei der 5. Gemeinsamen Jahrestagung der Deutschen,

Österreichischen und Schweizerischen Sektionen der Internationalen Liga gegen Epilepsie, Basel, 18. Mai 2007.

Glauser TA, et al. Efficacy and safety of rufinamide adjunctive therapy in patients with Lennox-Gastaut syndrome (LGS): a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel trial. *Neurology* 2005;64:1862.

Glauser TA, et al. Open-label extension study of the efficacy and safety of rufinamide adjunctive therapy in patients with Lennox-Gastaut syndrome. *Epilepsia* 2005;46(Suppl 6):408.

Gabriele Blaeser-Kiel, Hamburg

Idiopathisches Parkinson-Syndrom

Ropinirol in der Früh- und Langzeittherapie

Eine initiale Monotherapie mit dem nicht-ergolinen Dopaminagonisten Ropinirol (ReQuip®) bereits früh nach Diagnose eines idiopathischen Parkinson-Syndroms verzögerte das Auftreten von therapieinduzierten Dyskinesien im Vergleich mit einer initialen Levodopa-Therapie um etwa drei Jahre. Der Vorteil war auch nach zehn Jahren noch deutlich. In jüngerer Zeit erfahren auch Wirkungen der Parkinson-Therapie auf nichtmotorische Symptome vermehrt Aufmerksamkeit.

Nach Diagnose eines idiopathischen Parkinson-Syndroms sollte möglichst früh eine symptomatische dopaminerge Therapie eingeleitet werden, auf jeden Fall dann, wenn sich aus der motorischen Symptomatik eine signifikante Beeinträchtigung im Beruf oder in den wesentlichen Aktivitäten des täglichen Lebens oder soziale Einschränkungen oder eine signifikante Minderung der Lebensqualität ergeben. Ein späterer Therapiebeginn kann nicht die Entwicklung von Behandlungskomplikationen

hinauszögern. Für die frühe Therapie wird, außer bei alten und multimorbiden Patienten, die initiale Therapie mit einem *Dopaminagonisten* empfohlen. Damit kann das Risiko für Levodopa-induzierte Dyskinesien verringert werden, wie für verschiedene Vertreter dieser Substanzgruppe gezeigt wurde. So wiesen in der Studie 056 von Rascol et al. Patienten in in einem frühen Krankheitsstadium auf eine *Ropinirol-Monotherapie* eingestellt worden waren, nach fünf Jahren zu 20% Dyskinesien