

Migräneattacke

Verengt Eletriptan Koronararterien?

Auch nach intravenöser Gabe von Eletriptan in hoher Dosierung wurde eine nur sehr geringe Gefäßverengung von Koronararterien beobachtet: Es bestand kein Unterschied zu Placebo.

Potente und selektive Agonisten an 5-HT_{1B/1D}-Rezeptoren – Triptane – sind wirksame Migränemittel. Meningealarterien, aber auch Koronararterien weisen 5-HT_{1B/1D}-Rezeptoren auf und können daher durch die Gabe von 5-HT_{1B/1D}-Agonisten verengt werden. Vereinzelt werden Fälle beschrieben, bei denen es insbesondere nach subkutaner Gabe des 5-HT_{1B/1D}-Agonisten Sumatriptan (Imigran®) zu Angina pectoris, Herzrhythmusstörungen und in einigen wenigen Fällen zu einem Herzinfarkt kam.

In einer klinischen Studie wurde daher eine mögliche Koronararterien-verengende Wirkung des 5-HT_{1B/1D}-Agonisten Eletriptan (Relpax®) im Vergleich zu Sumatriptan und Placebo untersucht. In diese Studie wurden 60 Patienten aufgenommen, bei denen wegen belastungsabhängiger Herzbeschwerden eine Koronarangiographie durchgeführt wurde, bei der sich aber keine oder nur geringe Anzeichen für eine Atherosklerose fanden.

Sie wurden randomisiert drei Behandlungs-Gruppen zugeordnet:

- 24 Patienten erhielten hochdosiertes Eletriptan intravenös
- 18 Patienten erhielten 6 mg Sumatriptan subkutan (Standarddosierung)
- 18 Patienten erhielten Placebo

Die intravenöse Gabe von Eletriptan führte zu Plasmaspiegeln, die etwa einer oralen Einnahme von 3 x 80 mg Eletriptan entsprachen.

Nach der Medikamentengabe sowie 5, 10, 15 und 40 Minuten später wurden erneut Koronarangiographien durchgeführt und digital gespeichert. Der Durchmesser der Koronararterien wurde später von einer Person bestimmt, die nicht wusste, welches Medikament die Patienten erhalten hatten. Außerdem wurden EKGs aufgenommen und Blutdruckmessungen durchgeführt.

In der linken vorderen deszendierenden Koronararterie wurde in den drei Behandlungs-Gruppen jeweils folgende Reduktion des Lumens festgestellt:

- Eletriptan: 22 %
- Sumatriptan: 19 %
- Placebo: 16 %

Es bestanden somit *keine signifikanten Unterschiede* in den Koronararterien-verengenden Eigenschaften sowohl im Vergleich der beiden 5-HT_{1B/1D}-Agonisten Eletriptan und Sumatriptan als auch im Vergleich zu Placebo.

Kommentar

Die vorliegende Studie ist sehr wichtig, da sie belegt, dass 5-HT_{1B/1D}-Agonisten, selbst wenn sie im experimentellen Design intravenös gegeben werden, den Koronardurchmesser im Vergleich zu Placebo nicht signifikant reduzieren, sie somit in diesem Punkt sicher sind. Dies be-

deutet auch, dass das Engegefühl im Bereich der Brust, das etwa 5 bis 15 % aller Patienten nach Anwendung von 5-HT_{1B/1D}-Agonisten beklagen, nicht durch eine koronare Gefäßverengung bedingt ist. Interessant an der vorliegenden Studie war die Beobachtung, dass es auch durch die Gabe von Placebo, wahrscheinlich bedingt durch den Stress der Untersuchung, zu einer Verengung von Koronararterien kam. Die Ergebnisse sollten allerdings keinesfalls Anlass dafür sein, bei Patienten mit manifester koronarer Herzerkrankung und Stenosen von Koronararterien 5-HT_{1B/1D}-Agonisten zur Behandlung der Migräne einzusetzen. Bei hochgradigen Stenosen und/oder bei ulzerierenden Plaques mit verletztem Endothel könnten 5-HT_{1B/1D}-Agonisten möglicherweise eine ganz andere gefäßverengende Wirkung auf die Koronararterien entfalten.

Quelle

Goldstein JA, et al. Effect of high-dose intravenous eletriptan on coronary artery diameter. Cephalalgia 2004;24:515–21.

Prof. Dr. med. Hans Christoph Diener,
Essen

Epilepsie

Zonisamid – „neuer“ alter Arzneistoff

Die zusätzliche Therapie mit Zonisamid (Zonegran®) führte bei Patienten mit therapierefraktärer fokaler Epilepsie – verglichen mit Placebo – zu signifikant verringerter Anfallshäufigkeit und signifikant häufigerem Therapieansprechen. Als Nebenwirkung traten meist Schläfrigkeit, Schwindel und Gewichtsverlust auf. Zonisamid wurde für die Zusatztherapie bei Erwachsenen mit fokaler Epilepsie mit/ohne sekundär generalisierte Anfälle zugelassen. In Japan und den USA wird das Antiepileptikum bereits seit einigen Jahren eingesetzt.

In Deutschland leiden etwa 0,8 % der Bevölkerung an Epilepsie. Trotz verschiedener Behandlungsmöglichkeiten kann bei bis zu einem Drittel der Patienten die angestrebte Anfallsfreiheit und vollständige Kontrolle der Epilepsie nicht erreicht werden.

Zonisamid (Zonegran®, 1,2-Benzisoxazol-3-methansulfonamid, **Abb. 1**) ist ein „neues“ Antiepileptikum, das sich

strukturell von anderen Antiepileptika unterscheidet. Die antiepileptische Wirkung von Zonisamid scheint hauptsächlich auf einer Blockade von spannungsabhängigen Na⁺- (prä- und postsynaptisch) und Ca²⁺-Kanälen (T-Typ) und somit auf einer Stabilisierung des Nervenzell-Membranpotenzials zu beruhen. Gezeigt wurde aber beispielsweise auch eine Beeinflussung exzitatorischer und

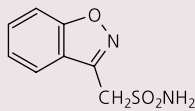


Abb. 1. Zonisamid (Zonegran®)

inhibitorischer Signaltransmission. Eine schwache Hemmung der Carboanhydrase soll über die vermehrte renale Ausscheidung von Na^+ , K^+ - und HCO_3^- -Ionen ebenfalls zu einer Stabilisierung des Membranpotenzials beitragen. Zonisamid hat eine im Vergleich zu anderen Antiepileptika *lange Halbwertszeit* (etwa 63 Stunden). Die Substanz wird überwiegend renal eliminiert. Wichtige Metabolisierungsreaktionen sind die Acetylierung sowie die Reduktion und anschließende Glukuronidierung. Cytochrom-P450-Enzyme (CYP3A4, CYP2D6) sind beteiligt, scheinen aber nicht beeinflusst zu werden.

Zonisamid ist in Japan bereits seit 1989 und in den USA seit 2000 als Antiepileptikum im Handel und wurde nun in Europa für die Zusatztherapie bei Erwachsenen mit fokaler Epilepsie mit und ohne sekundär generalisierte Anfälle zugelassen. In randomisierten, doppelblinden, Placebo-kontrollierten Phase-III-Studien wurden über 800 Patienten mit therapierefraktärer fokaler Epilepsie mit Zonisamid als Zusatzmedikation behandelt, um dessen Wirksamkeit und Verträglichkeit zu untersuchen. Die bestehende antiepileptische Medikation der Patienten umfasste ein bis drei Arzneistoffe (zumeist Phenytoin, Carbamazepin, Phenobarbital, Primidon oder Valproinsäure).

Primäre Studienziele in einer dieser Studien (351 Patienten) waren die mittlere prozentuale Veränderung der Häufigkeit komplex-fokaler Anfälle ohne sekundäre Generalisierung und der Anteil der Patienten, der auf die Therapie ansprach. Das Therapieansprechen war primär definiert als eine Reduktion der Häufigkeit komplex-fokaler Anfälle ohne sekundäre Generalisierung um mindestens 50 % gegenüber dem Ausgangswert. **Sekundäre Studienziele** waren die mittlere prozentuale Veränderung der Häufigkeit aller fokalen Anfälle ohne

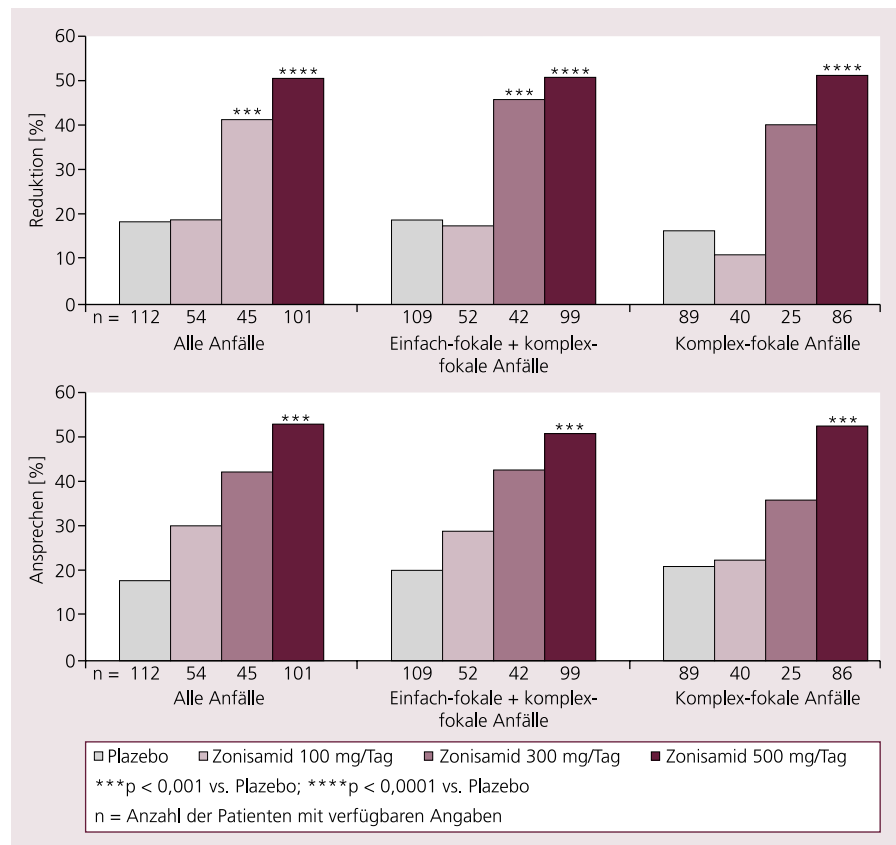


Abb. 2. Wirksamkeit von Zonisamid bei Patienten mit therapierefraktärer fokaler Epilepsie [nach Brodie MJ, et al. 2005]: Primäre Studienziele waren die Reduktion der Anfallshäufigkeit (oben) und das Ansprechen auf die Therapie (unten)

sekundäre Generalisierung sowie aller Anfälle und das Ansprechen der Patienten auf die Therapie.

Die Patienten wurden nach einer 12-wöchigen Ausgangsphase, in der Anfälle bei bestehender antiepileptischer Therapie dokumentiert wurden, vier verschiedenen Behandlungsgruppen zugewiesen: Sie erhielten entweder zusätzlich Placebo oder Zonisamid in verschiedenen Dosierungen (Enddosis: 100, 300 oder 500 mg/Tag). Die Zonisamid-Dosis wurde in einer insgesamt 6-wöchigen Titrationsphase bis zur jeweiligen Enddosis auftitriert. Auf diese Phase folgte eine 18-wöchige Behandlungsphase mit der jeweiligen Enddosis oder Placebo. Nach Studienende konnten die Daten von 294 Patienten für die Analyse der Wirksamkeit ausgewertet werden.

Nur Patienten, die mit 500 mg Zonisamid zusätzlich behandelt wurden, zeigten eine im Vergleich zu Placebo signifikant *geringere Häufigkeit* komplex-fokaler Anfälle (51,2 % Reduktion

in der Zonisamid- vs. 16,3 % in der Placebo-Gruppe, $p < 0,0001$, **Abb. 2** oben) und sprachen auf die Therapie im Vergleich zu Placebo *signifikant häufiger* an (53,3 vs. 21,3 % der jeweils behandelten Patienten, $p < 0,0001$, **Abb. 2** unten).

Die Therapie mit sowohl 300 als auch 500 mg Zonisamid führte zu einer im Vergleich zu Placebo signifikant stärkeren Reduktion der Häufigkeit einfach- und komplex-fokaler sowie aller Anfälle. Die Ansprechraten auf die Therapie waren bei Betrachtung einfach- und komplex-fokaler sowie aller Anfälle nur bei der höchsten Dosierung des Antiepileptikums (500 mg) signifikant höher. Eine zusätzliche Analyse ergab ein deutlich dosisabhängiges Ansprechen der Patienten auf die zusätzliche Therapie mit Zonisamid.

Häufige Nebenwirkungen waren Somnolenz, Schwindel, Kopfschmerzen und Übelkeit in der Titrationsphase sowie Kopfschmerzen und Pharyngitis in der folgenden Behandlungsphase. Außer-

dem wurde bei den Patienten ein geringfügiger Gewichtsverlust bemerkt.

Somnolenz, Schwindel und ein Gewichtsverlust der Patienten wurden auch in anderen Studien als häufige Nebenwirkungen festgestellt.

Die Nebenwirkungshäufigkeit scheint in der Titrationsphase durch langsames Steigern der Zonisamid-Dosis reduziert zu werden, so das Ergebnis einer Studie, in der 152 Patienten eine Zusatztherapie mit Zonisamid erhielten (4-wöchige Titrations- und 8-wöchige Behandlungsphase mit einer Zonisamid-Dosis zwischen 400 und 600 mg/Tag). Es wurde eine im Vergleich zu Plazebo signifikant stärkere Reduktion der Häufigkeit auftretender fokaler, komplex-fokaler sowie aller Anfälle festgestellt. Signifikant höheres Ansprechen auf die Therapie mit Zonisamid wurde nur bei komplex-fokalen Anfällen beobachtet.

In einer weiteren Studie (139 Patienten) konnte bei mit Zonisamid behandelten Patienten (Dosis zwischen 400 und 600 mg/Tag, 4-wöchige Titrations- und 8-wöchige Behandlungsphase) ebenfalls eine im Vergleich zu Plazebo signifikant verminderte Häufigkeit komplex-fokaler Anfälle festgestellt werden. Ein signifikant höheres Ansprechen auf die

Therapie wurde bei generalisierten und fokalen Anfällen beobachtet.

Interessanterweise stellte sich in einer Studie mit 203 Patienten (Daten von 146 Patienten waren am Studienende, nach 20 Wochen auswertbar) eine Dosierung von 100 mg Zonisamid täglich als minimal wirksame Dosierung heraus: Die Häufigkeit aller Anfälle war beispielsweise im Vergleich zu Plazebo signifikant reduziert. Eine tägliche Dosis von 400 mg Zonisamid war die wirksamste Dosierung.

Fazit: Die Zusatztherapie mit Zonisamid bei Patienten mit therapieresistanter fokaler Epilepsie erwies sich als wirksam, wobei ein breites Wirkungsspektrum vorzuliegen scheint. Zwar wurde nur in vereinzelten Fällen die Anfallsfreiheit der Patienten erreicht, eine bessere Kontrolle der Anfälle bei diesen bislang therapieresistenten Patienten scheint jedoch möglich.

Schwere Nebenwirkungen traten nicht auf, Schläfrigkeit und Schwindel überwogen bei den Patienten. Die Gewichtsreduktion wurde auch in einer Studie mit gesunden Probanden nachgewiesen. Auch aus dem langjährigen Einsatz von Zoni-

samid in anderen Ländern sind keine weiteren schwerwiegenden Nebenwirkungen bekannt. Vielmehr erfolgt hier eine breitere Anwendung der Substanz: Zonisamid wird u. a. als Monotherapie und auch zur Behandlung von Epilepsie bei Kindern eingesetzt. Sollten sich die Erwartungen, die an die neue Zusatzmedikation in der Behandlung gerade auch schwer therapierbarer Epilepsie-Patienten gestellt werden, bestätigen, so scheint eine Zulassungserweiterung möglich. Langzeitbeobachtungen der Therapie mit Zonisamid erfolgen derzeit in zehn offenen Studien.

Quellen

Prof. Dr. med. Christian Elger (Bonn), Priv.-Doz. Dr. med. Andreas Schulze-Bonhage, Dr. med. Stefan Stodieck (Hamburg), Andreas Wiegand (Frankfurt/M). Einführungs-Pressekonferenz „Neu in der Epilepsie-Behandlung: Zonegran® – fokale Anfälle stark im Griff“ München, 30. Mai 2005, veranstaltet von der Eisai GmbH Frankfurt/M.

Brodie MJ, et al. Dose-dependent safety and efficacy of zonisamide: a randomized, double-blind, placebo-controlled study in patients with refractory partial seizures. *Epilepsia* 2005;46:31–41.

Dr. Annemarie Musch, Stuttgart

Psychopharmakotherapie

Arzneimitteltherapie psychischer und neurologischer Erkrankungen

Herausgeber

Prof. Dr. G. Laux (federführend), Bezirksklinikum Gärbersee, Fachkrankenhaus für Psychiatrie, Psychotherapie, Psychosomatische Medizin und Neurologie, 83512 Wasserburg a. Inn

Prof. Dr. H.-J. Möller, Psychiatrische Klinik und Poliklinik der Universität, Nussbaumstraße 7, 80336 München
Prof. Dr. W. E. Müller, Pharmakologisches Institut, Biozentrum Niederursel, Universität Frankfurt, Marie-Curie-Str. 9, 60489 Frankfurt/M.

Prof. Dr. Heinz Reichmann, Neurologische Universitätsklinik, Fetscherstr. 74, 01307 Dresden

Redaktion

Dr. Susanne Heinzl (verantwortlich), Dr. Heike Oberpichler-Schwenk, Dipl.-Journ. Bettina Polk

Anzeigen

Anzeigenleitung: Kornelia Wind, Tel. (07 11) 25 82-245, Objektbetreuung: Karin Hoffmann, Tel. (07 11) 25 82-242, Fax (07 11) 25 82-294; Anzeigenvertretung Süd (Bayern, Baden-Württemberg): Verlagsbüro Eva Sagemüller, Lindenstr. 33, 88450 Berkheim/Illertal, Tel. (083 95) 9 28-28, Fax (083 95) 76 44. Anzeigenvertretung Nord (alle anderen Bundesländer): Kommunikation und Marketing, M. Brindöpke, Moltkestr. 19, 33330 Gütersloh, Irene Nowak, Tel. (052 41) 23 46 88-0, Fax (052 41) 23 46 88-8

Anzeigentarif: Zurzeit gültig Nr. 13 vom 1. 10. 2005

Abonnenten-Service

Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH, Postfach 10 1061, 70009 Stuttgart, Telefon (07 11) 25 82-353/352/357, Telefax (07 11) 25 82-290

Bezugsbedingungen

Die „Psychopharmakotherapie“ erscheint sechsmal jährlich. Preis im Abonnement jährlich € 68,40,-, sFr 109,40, Einzelheft € 14,-, sFr 22,40 (alle Preise jeweils zuzüglich Versandkosten). Bestellungen nehmen jede Buchhandlung im In- und Ausland sowie der Verlag entgegen. Ein Abonnement gilt, falls nicht befristet bestellt, zur Fortsetzung bis auf Widerruf. Kündigungen des Abonnements können nur zum Ablauf eines Jahres erfolgen und müssen bis 15. November des laufenden Jahres beim Verlag eingegangen sein.

Die Post sendet Zeitschriften auch bei Vorliegen eines Nachsendeantrags nicht nach! Deshalb bei Umzug bitte Nachricht an den Verlag mit alter und neuer Anschrift.

Verlag: Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH, Birkenwaldstraße 44, 70191 Stuttgart

Verantwortlich für den Textteil: Dr. Susanne Heinzl, Birkenwaldstraße 44, 70191 Stuttgart

Verantwortlich für den Anzeigenteil: Kornelia Wind, Birkenwaldstraße 44, 70191 Stuttgart

Mit Namen gekennzeichnete Beiträge geben nicht unbedingt die Meinung der Redaktion wieder. Der Verlag haftet nicht für unverlangt eingereichte Manuskripte. Die der Redaktion angebotenen Originalbeiträge dürfen nicht gleichzeitig in anderen Publikationen veröffentlicht werden. Mit der Annahme zur Veröffentlichung überträgt der Autor dem Verlag das ausschließliche Verlagsrecht für die Zeit bis zum Ablauf des Urheberrechts. Eingeschlossen sind insbesondere auch das Recht zur Herstellung elektronischer Versionen und zur Einspeicherung in Datenbanken sowie das Recht zu deren Vervielfältigung und Verbreitung online und offline ohne zusätzliche Vergütung. Alle in dieser Zeitschrift veröffentlichten Beiträ-

ge sind urheberrechtlich geschützt. Kein Teil dieser Zeitschrift darf außerhalb der engen Grenzen des Urheberrechtsgesetzes ohne schriftliche Genehmigung des Verlags in irgendeiner Form reproduziert oder in eine von Maschinen, insbesondere von Datenverarbeitungsanlagen verwendbare Sprache übertragen werden.

Ein Markenzeichen kann warenzeichenrechtlich geschützt sein, auch wenn ein Hinweis auf etwa bestehende Schutzrechte fehlt.

Hinweis

Wie jede Wissenschaft sind Pharmazie und Medizin ständigen Entwicklungen unterworfen. Soweit in dieser Zeitschrift Dosierungen, Applikationen oder Laborwerte erwähnt werden, darf der Leser zwar darauf vertrauen, dass Herausgeber, Autoren und Redaktion sehr sorgfältig darauf geachtet haben, dass diese Angaben dem aktuellen Wissenstand entsprechen. Für Angaben über Dosierungsanweisungen, Applikationsformen und Laborwerte kann von Redaktion und Verlag jedoch keine Gewähr übernommen werden. Jeder Benutzer ist angehalten, durch sorgfältige Prüfung der Fachinformation der verwendeten Präparate oder gegebenenfalls durch Konsultation von Spezialisten festzustellen, ob die Empfehlung für Dosierungen und die Angaben zu Indikationen und Kontraindikationen gegenüber den Angaben in der Zeitschrift abweichen. Benutzer sollten ihnen auffallende Abweichungen der Redaktion mitteilen.

© 2005 Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH, Stuttgart.
Printed in F. R. Germany

Druck und buchbinderische Verarbeitung

W. Kohlhammer Druckerei GmbH & Co. KG, Augsburg
Str. 722, 70329 Stuttgart