

Multiple Sklerose

Interferon beta reduziert Neubildung, nicht aber die Rückbildung von Läsionen

Interferon beta bei Patienten mit multipler Sklerose führt zu einer Abnahme von neu gebildeten Läsionen, die sich im T1-gewichteten Magnetresonanztomogramm (MRT) als „schwarze Löcher“ darstellen. Die Dauer ihrer Anwesenheit veränderte sich während der dreijährigen Beobachtungsdauer nicht. Dies ist das Ergebnis einer Studie mit sechs Patientinnen.

„Schwarze Löcher“ sind ein typischer MRT-Befund bei fortschreitender multipler Sklerose. Schwarze Löcher, die nur über eine *kurze Zeit* zu sehen sind, bilden wahrscheinlich transiente lokale Ödeme ab, *persistierende* schwarze Löcher sind höchstwahrscheinlich Bereiche, in denen Axongewebe unwiderruflich verloren gegangen ist. Die Gabe von Interferon beta kann das Auftreten solcher schwarzen Löcher verhindern, so das Ergebnis einiger Studien. Offen ist aber, ob Interferon beta auch in der Lage ist, einmal entstandene Läsionen wieder verschwinden zu lassen. Dazu wurde eine kleine, retrospektive Langzeitstudie gemacht.

Eingeschlossen wurden sechs Patientinnen mit einer schubförmigen multiplen Sklerose, die über drei Jahre in monatlichen Abständen per MRT kontrolliert wurden. Die Krankheitsdauer betrug zwischen ein und neun Jahren,

die Scores in der Expanded Disability Status Scale (EDSS) zwischen 1,5 und 3,5. Die ersten MRT-Aufnahmen wurden unmittelbar vor Beginn einer Interferon-beta-1b-Therapie in einer Dosierung von 8 Mio. I.E. alle zwei Tage begonnen. Ausgewertet wurden die Zahl neu aufgetretener schwarzer Löcher und wie lang diese zu sehen waren.

Die Daten von fünf Patientinnen konnten herangezogen werden, bei einer Patientin traten während der gesamten Therapiephase keine weiteren schwarzen Löcher auf. Die Zahl der schwarzen Löcher vor Behandlungsbeginn lag zwischen 3 und 18. Insgesamt fiel die Rate der schwarzen Löcher im Verlauf der Erkrankung ($p = 0,01$). Anhand der Kaplan-Meier-Analyse konnte aber nicht festgestellt werden, dass schwarze Löcher schneller wieder verschwinden ($p = 0,12$). Bei drei Patientinnen verschlechterte sich der EDSS-Score, bei

drei weiteren blieb er während der Therapie konstant. Zwei Patientinnen entwickelten neutralisierende Antikörper, eine mit vergleichsweise niedrigen, eine mit ansteigenden Titern.

Fazit

Läsionszeichen in Form von schwarzen Löchern treten zwar auch nach Beginn einer Behandlung mit Interferon beta auf, bilden sich allerdings im Verlauf der Behandlung zunehmend seltener. Deutlich ging bei fast allen Studienteilnehmerinnen die Zahl der kontrastverstärkt dargestellten Läsionen zurück, was möglicherweise mit der verminderten Bildung von schwarzen Löchern korrespondiert. Dass sich allerdings die Läsionen trotz Interferon-Therapie nicht zurückbildeten, könnte darauf hindeuten, dass Interferon nicht in den pathologischen Prozess eingreift. Die vorliegende Studie ist allerdings zu klein, um generelle Aussagen machen zu können.

Quelle

Bagnato F, et al. Effects of interferon beta-1b on black holes in multiple sclerosis over a 6-year period with monthly evaluations. Arch Neurol 2005;62:1–5.

Dr. Barbara Kreutzkamp,
München

Epilepsie

Levetiracetam jetzt auch für Kinder

Bei bislang therapierefraktären Kindern mit partiellen epileptischen Anfällen konnte die Anfallsfrequenz durch die zusätzliche Therapie mit Levetiracetam signifikant reduziert werden. Im August 2005 wurde die europäische Zulassung erweitert, so dass das Antiepileptikum nun auch für Kinder (ab 4 Jahre) mit partiellen Anfällen als Zusatztherapie zur Verfügung steht.

Epilepsie ist eine häufige Erkrankung, von der bis zu 1 % der Bevölkerung betroffen ist. Bei zwei Drittel der Betroffenen wird die Erkrankung bereits im Kindesalter manifest.

Da bislang eine Antiepileptogenese nicht möglich ist, ist es das Ziel der antiepileptischen Therapie, Anfälle zu

unterdrücken, bei den Patienten nach Möglichkeit Anfallsfreiheit, zumindest aber eine Reduktion der Anfallsfrequenz zu erreichen. Bei Kindern soll durch die Therapie eine *normale Entwicklung* insbesondere auch der *kognitiven Fähigkeiten* im sich entwickelnden Gehirn ermöglicht werden.

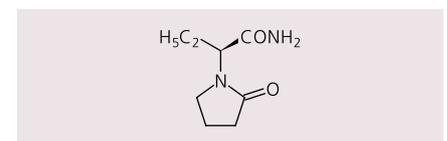


Abb. 1. Levetiracetam

Seit 1870 sind zu Bromid zahlreiche neue Arzneistoffe für die antiepileptische Therapie hinzugekommen. Allerdings kann etwa einem Drittel der Patienten dennoch bislang nicht geholfen werden. Weiterhin ist das Nebenwirkungspotenzial der verfügbaren Arzneistoffe teilweise erheblich (z. B. Neurotoxizität, kognitive Beeinträchtigung, Beeinflussung des Verhaltens, Anfallsaktivierung, Beeinflussung des Hormonhaushalts). Einen Fortschritt stellen

hier möglicherweise neuere Antiepileptika wie beispielsweise Levetiracetam (Keppra®) dar.

Levetiracetam ist ein Pyrrolidin-Derivat, das bereits seit September 2000 zur Zusatzbehandlung bei Epilepsie-Patienten mit partiellen Anfällen mit oder ohne sekundäre Generalisierung zugelassen ist (Abb. 1). Der Wirkungsmechanismus ist noch nicht eindeutig geklärt, scheint sich aber von dem anderer Antiepileptika zu unterscheiden. So wurde beispielsweise eine Interaktion mit einem Membran-Protein synaptischer Vesikel, dem SV2A-Protein (synaptic vesicle protein SV2A), nachgewiesen. SV2A spielt bei der Freisetzung von Neurotransmittern in den synaptischen Spalt, genauer gesagt bei der Fusion der Vesikel- mit der präsynaptischen Membran, eine Rolle.

Die Zulassung für Levetiracetam wurde von der europäischen Zulassungsbehörde im August 2005 erweitert, so dass der Arzneistoff auch zur Zusatztherapie bei Kindern ab 4 Jahren zur Verfügung steht.

In einer doppelblind und randomisiert durchgeführten Parallelgruppen-Studie wurden 216 Kinder (4–16 Jahre) mit *fokalen Anfällen*, die auf die Therapie mit ein oder zwei Antiepileptika bislang nicht angesprochen hatten, zusätzlich mit Levetiracetam oder Placebo behandelt. Die Levetiracetam-Dosis wurde hierbei in einer 6-wöchigen Tit-

rationsphase von 20 auf 60 mg/kg täglich gesteigert. Es folgte eine 8-wöchige Therapiephase, nach der die Patienten in einer offenen Langzeitstudie weiterbehandelt werden konnten oder die zusätzliche Medikation ausschleichend wieder abgesetzt wurde.

Die Daten von 198 Patienten konnten ausgewertet werden (Intention-to-treat-Gruppe, ITT-Gruppe), 193 Patienten schlossen die insgesamt 14-wöchige Studie ab.

Die zusätzliche Behandlung der Patienten mit Levetiracetam führte zu einer verglichen mit Placebo signifikanten *Reduktion der Anfallsfrequenz* – dem primären Wirksamkeitskriterium der Studie – um 26,8 % ($p=0,0002$). Signifikant mehr Patienten in der Levetiracetam- als in der Placebo-Gruppe zeigten eine 50%ige Reduktion der Anfallsfrequenz (44,6 vs. 19,6 %, $p=0,0002$). Gleiches galt für eine 75%ige Reduktion der Anfallsfrequenz (19,8 vs. 5,1 %, $p<0,0001$). Weiterhin waren verglichen mit Placebo mehr Patienten der Levetiracetam-Gruppe anfallsfrei (1 vs. 7 %). Bei der Untersuchung der Verträglichkeit wurden keine bislang unbekannt Nebenwirkungen der Therapie mit Levetiracetam festgestellt: Die Nebenwirkungen entsprachen denen, die bei der Therapie von Erwachsenen auftreten, beispielsweise wurden Somnolenz, zufällige Verletzungen und Asthenie berichtet.

In verschiedenen anderen Studien konnten die Wirksamkeit und Verträglichkeit der Therapie ebenfalls gezeigt werden. Meist wurden therapierefraktäre Kinder behandelt, denen nun eine weitere therapeutische Alternative angeboten werden kann. Dies ist ein wichtiger Fortschritt, nicht zuletzt, weil eine Epilepsie aufgrund der *Akzeptanzprobleme* in unserer Gesellschaft soziale Schwierigkeiten mit sich bringt, die die normale Entwicklung von Kindern mit Epilepsie beeinträchtigen können.

Weitere Studien laufen derzeit mit dem Ziel, in Zukunft beispielsweise auch noch jüngere Kinder behandeln zu können.

Quelle

Prof. Dr. med. Dietz Rating, Heidelberg, Prof. Dr. med. Gerhard Kurlemann, Münster, Prof. Dr. med. Florian Heinen, München, Dr. med. Jan-Peter Ernst, Kehl-Kork. „Turmggespräch Epilepsie: Keppra® – Jetzt ab 4!“, Köln, 25. November 2005, veranstaltet von UCB Pharma.

Glauser TA, et al. Multicenter, double-blind, placebo-controlled trial of adjunctive levetiracetam (Keppra®) therapy (up to 60mg/kg/day) in pediatric patients with refractory partial epilepsy. *Epilepsia* 2004;45(Suppl 7):186, ABS. B.03.

Lu Z, et al. Levetiracetam adjunctive therapy in children with refractory partial epilepsy, in comparison with other new antiepileptic drugs. Poster Presentation at the 6th European Paediatric Neurology Society Congress, Goteborg, September 2005.

Dr. Annemarie Musch,
Stuttgart

Persönlichkeitsstörungen

Therapieversuch mit Antiepileptika ist sinnvoll

Bei der Behandlung von Persönlichkeitsstörungen wie der Borderline-Persönlichkeitsstörung kommen seit vielen Jahren Antiepileptika zum Einsatz: Die Ergebnisse erster kleiner Studien sind viel versprechend, jedoch sind Studien mit größeren Patientenzahlen notwendig, um sie als Evidenz-basierte Therapie zu propagieren.

Persönlichkeitsstörungen, insbesondere die Borderline-Persönlichkeitsstörung, sind keine seltenen Erkrankungen, denn 1,5 % der Bevölkerung sind davon betroffen und zwar vorwiegend jüngere Frauen. Die typischen Symptome dieser Störung sind *massive Verhaltensproble-*

me, wie Selbstverletzungen, Suizidalität, Impulsivität, Wutausbrüche und eine chaotische Beziehungsgestaltung. Diese Symptomatik steht in Verbindung mit einer *affektiven Emotionalität*, die sich in Gefühlsschwankungen, Angst vor dem Alleinsein und Leeregefühlen

sowie Identitätsstörungen wie Unsicherheit über die eigene Person bis hin zu dem Gefühl, von Grund auf schlecht zu sein, sich selbst zu hassen oder gar nicht zu existieren, ausdrückt. Dies kann bis zur extremen Selbstabwertung, sogar Selbsthass gehen, was wiederum die Selbstverletzungen erklärt.

Bei der Behandlung dieser Patienten steht sicherlich die *Psychotherapie* im Vordergrund. Doch bereits vor vielen Jahren wurde diskutiert, ob es sich bei der Borderline-Persönlichkeitsstörung um eine Variante der bipolaren Störungen handeln könnte. Deshalb wurden stimmungsstabilisierende Medikamente wie Carbamazepin (z. B. Tegretal®)