

Adhäsions-Antikörper als neue Immuntherapie?

Neue tierexperimentelle und klinische Befunde unterstützen die Hypothese, dass inflammatorische Prozesse an der Entstehung von Epilepsien beteiligt sind. Eine internationale Arbeitsgruppe wies kürzlich nach, dass es während eines epileptischen Anfalls zu einer Leukozyten-vermittelten inflammatorischen Schädigung der Blut-Hirn-Schranke kommt. Dabei kommt es zu einer vermehrten Expression von Leukozyten-Adhäsionsmolekülen (PSGLI, $\alpha 4\beta 1$ -, $\alpha L\beta 2$ -Integrine und VCAM1) in den Gefäßmuskelzellen.

Gab man den Mäusen vor der Induktion eines Anfalls Diazepam, so wurde die Expression von VCAM1 unterdrückt. Die Autoren sehen dies als weiteres Indiz für die Beteiligung immunologischer Prozesse an der Pathogenese.

Diese tierexperimentellen Ergebnisse werden durch *intra vitam* durchgeführte Hirnbiopsien bestätigt. Dort kam es nach Anfallsbeginn zu einer verstärkten Adhäsion von Leukozyten und T-Helferzellen an der Gefäßwand. Generell zeigten die Hirnschnitte von Epilepsie-Kranken deutlich mehr Leukozyten als bei gesunden Patienten. Wurde die Adhäsion mit spezifischen Antikörpern unterbunden, blieben die daraufhin mit Pilocarpin induzierten Anfälle aus oder waren deutlich abgeschwächt.

Quelle

Fabene PF, et al. A role for leukocyte-endothelial adhesion mechanisms in epilepsy. *Nat Med* 2008;14:1377–83.

lich. Bei unzureichendem Ansprechen kann je nach Antikörper- und Tumorbefund eine Eskalation erfolgen. Bei Kaliumkanal-Antikörpern (VGKC-Ak) sollte die Entscheidung für eine Intensivierung nach etwa drei bis sechs Monaten fallen; bei Patienten mit GAD-Antikörpern wird diskutiert, ob diese Subgruppe nicht initial intensiver therapiert werden sollte.

Bei Patienten mit Paraneoplasien oder Antikörper-negativen Patienten mit einer schwer einschätzbaren limbischen Enzephalitis sollte vorsichtig therapiert und auf nebenwirkungsreiche Therapien verzichtet werden, da nicht ausreichend bekannt ist, ob die Patienten wirklich davon profitieren.

Zur Dauer einer Immuntherapie gibt es keine klaren Empfehlungen. An der Kli-

nik für Epileptologie in Bonn beenden die Ärzte die Behandlung bei gutem Ansprechen nach einem Jahr – bei schlechtem Ansprechen auch, „weil sie dann nichts bringt“, so Bien.

Anti-NMDA-Rezeptor-Enzephalitis

Die Anti-NMDA-Rezeptor-Enzephalitis wurde 2007 zuerst als Entität konzeptualisiert. Sie tritt überwiegend bei jüngeren Frauen (12–45 Jahre) auf und ist gekennzeichnet durch eine monophasische oder schubförmige Enzephalitis mit einem positiven Nachweis von Oberflächen-Antikörpern gegen NMDA-Heteromere, vorzugsweise im Liquor. Rund zwei Drittel der Frauen haben Teratome, meist Ovarialkarzinome.

Die Prognose ist überwiegend gut. Trotz schwerer Krankheitsphasen findet oft eine spontane Remission oder ein Ansprechen durch eine Immuntherapie statt.

Quelle

Priv.-Doz. Dr. med. Christoph Bien, Bonn, Symposium „Epilepsie: Optimierung von Therapie-strategien durch Prädiktoren“ im Rahmen der Jahresversammlung der Deutschen Gesellschaft für Neurologie (DGN), Hamburg, 10. September 2008.

*Dr. Alexander Kretzschmar,
München*

Antiepileptika und Missbildungen

Lamotrigin führt nicht zu vermehrten Lippen-Kiefer-Gaumenspalten

Die Auswertung einer großen europäischen Datenbank zu angeborenen Missbildungen ergibt keinen Hinweis darauf, dass Lamotrigin häufiger zu Lippen-Kiefer-Gaumenspalten führt als zu anderen Missbildungen.

Lamotrigin (z. B. Lamictal®) gehört zu den am besten verträglichen Antiepileptika. Dies gilt auch für die geringe Zahl von kongenitalen Missbildungen bei Einnahme in der Schwangerschaft. Vor einiger Zeit hatte eine Publikation aus Nordamerika nahe gelegt, dass die Einnahme von Lamotrigin während der Schwangerschaft möglicherweise zu einer erhöhten Rate an Lippen-Kiefer-Gaumenspalten führt. Dieser Frage

wurde jetzt in dem Datenbankverbund EUROCAT (European Surveillance of Congenital Anomalies) nachgegangen. Die hier erfasste Population umfasst 3,9 Millionen Geburten, die von 19 Geburtsregistern zwischen 1995 und 2005 erhoben wurden. Alle Register erfassen kongenitale Missbildungen.

Lippen-Kiefer-Gaumenspalten fanden sich bei 5 511 Geburten. Als Kontrollen dienten 80 052 Schwangerschaften und

Kinder ohne Lippen-Kiefer-Gaumenspalte. Verglichen wurde die Einnahme von Lamotrigin und anderen Antiepileptika sowohl in der Mono- wie Polytherapie im ersten Trimester verglichen mit Frauen, die während der Schwangerschaft keine Antiepileptika einnahmen. Die Ergebnisse wurden für das Alter der Mutter korrigiert.

In dem Register fanden sich 72 Mütter, die Lamotrigin einnahmen. In 40 Fällen handelt es sich um eine Monotherapie und in 32 um eine Polytherapie. Eine Lamotrigin-Monotherapie war nicht mit einem erhöhten Risiko für Lippen-Kiefer-Gaumenspalten im Vergleich mit anderen angeborenen Missbildungen verbunden (Odds-Ratio 0,67; 95%-Konfidenzintervall 0,10–2,34).

Kommentar

Da die Studie sich auf eine extrem große Population von beobachteten Schwangerschaften bezieht, ergibt sie keinen Hinweis darauf, dass Lamotrigin mit signifikanter Häufigkeit zu Lippen-Kiefer-Gaumenspalten führt. Die Studie ist allerdings so angelegt, dass sie die Frage, ob Lamotrigin insgesamt zu vermehrten Missbildungen

führt, nicht beantworten kann. Die Studienergebnisse sind identisch mit den Daten, welche die Firma GlaxoSmithKline, die Lamotrigin ursprünglich eingeführt hat, zur Verfügung hat. Dieses Register umfasst 1 350 Frauen, die im ersten Trimester ihrer Schwangerschaft Lamotrigin einnahmen. Hier fand sich eine Missbildungsrate von 2,6%, die gegen-

über der Normalbevölkerung nicht erhöht ist.

Quelle

Dolk H, et al.; on behalf of the EUROCAT Antiepileptic Drug Working Group. Does lamotrigine use in pregnancy increase orofacial cleft risk relative to other malformations? *Neurology* 2008;71:714–22.

Prof. Hans Christoph Diener,
Essen

Entzündliche Nervenerkrankung

Prednisolon bei der peripheren Facialisparesie wirksam

In einer randomisierten, doppelblinden, Plazebo-kontrollierten Studie war die Gabe von Prednisolon bei der peripheren Facialisparesie wirksam. Valaciclovir verbesserte die Prognose nicht.

Bei der peripheren Facialisparesie kommt es zu einer einseitigen Schwäche der mimischen Gesichtsmuskulatur. Die Häufigkeit dieser entzündlichen Erkrankung der VII. Hirnnerven liegt bei 30 pro 100 000. Bei etwa 70% der Patienten bilden sich die Symptome innerhalb von sechs Monaten ohne spezifische Therapie vollständig zurück. Bei den übrigen 30% kommt es nur zu einer partiellen Rückbildung mit zum Teil sehr unangenehmen Langzeitfolgen wie einer Keratitis durch den behinderten Lidschluss.

Eine derzeit gängige Hypothese ist, dass es sich bei der peripheren Facialisparesie um die Reaktivierung einer Herpesinfektion handeln könnte. Daher wurde in einer großen internationalen Studie die Wirksamkeit des Virustatikums *Valaciclovir* untersucht. In Analogie zur Neuritis vestibularis, bei der Prednisolon wirksam ist, wurde auch *Prednisolon* untersucht.

Es handelt sich um eine randomisierte, doppelblinde, Plazebo-kontrollierte, multizentrische Studie, in die Patienten im Alter zwischen 18 und 75 Jahren eingeschlossen wurden, bei denen eine periphere Facialisparesie vorlag. Diese durfte nicht länger als 72 Stunden bestehen. Die Studie dauerte von Mai 2001

bis September 2006. Die Patienten wurden in vier Gruppen eingeteilt:

- Plazebo plus Plazebo (n=206)
- Prednisolon plus Plazebo (n=210); die Prednisolon-Behandlung wurde für fünf Tage mit 60 mg/Tag durchgeführt, dann wurde die Dosis täglich um 10 mg reduziert
- Valaciclovir plus Plazebo (n=207); die Valaciclovir-Dosis betrug dreimal täglich 1 000 mg für sieben Tage
- Kombination von Prednisolon (10 Tage) und Valaciclovir (7 Tage) (n=206)

Die Patienten wurden über 12 Monate weiter verfolgt. Der primäre Endpunkt der Studie war die Zeit bis zu einer vollständigen Wiederherstellung der mimischen Facialisfunktion.

829 Patienten schlossen die Studie ab. Die Zeit bis zur vollständigen Besserung war bei den 416 Patienten, die Prednisolon erhielten, signifikant kürzer als bei den 413 Patienten, die kein Prednisolon erhielten (Hazard-Ratio = 1,40; $p < 0,001$). Die Zeit bis zur vollständigen Wiederherstellung betrug im Schnitt 75 Tage in der Prednisolon-Gruppe, 104 Tage in der Plazebo-Gruppe und 135 Tage in der Valaciclovir-Gruppe. Entsprechend ergab sich auch kein signifikanter Unterschied zwischen

den Patienten, die Valaciclovir erhielten, und denjenigen, die die Substanz nicht erhielten.

Kommentar

Diese sehr große und gut durchgeführte Studie zeigt eindeutig, dass durch die Gabe von Prednisolon die Rückbildung einer peripheren Facialisparesie positiv beeinflusst werden kann. Genauso eindeutig zeigt die Studie, dass ein Virustatikum in ausreichender Dosis und ausreichender Behandlungsdauer unwirksam ist, so dass praktisch auszuschließen ist, dass Herpesviren einen Zusammenhang mit der peripheren Facialisparesie haben. Auch die Kombination des Virustatikums mit Prednisolon war nicht wirksamer als eine Prednisolon-Therapie allein. Dieses Ergebnis zeigte sich auch bei der Behandlung der Neuritis vestibularis.

Ein wichtiges Nebenergebnis war, dass sich bei 8% der Patienten eine Borrelieninfektion nachweisen ließ, die dann erfolgreich antibiotisch behandelt wurde.

Quelle

Engström M, et al. Prednisolone and valaciclovir in Bell's palsy: a randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial. *Lancet Neurol* 2008;7:993–1000.

Prof. Hans Christoph Diener,
Essen