

- - - Rubrik Fortbildungsartikel - - -

Fortbildungstelegramm Pharmazie

Zertifizierte Fortbildung

FORTE-PHARM

Aktuelle Studienlage zur Pharmakotherapie bei Epilepsie.

*Welchen initialen therapeutischen
Stellenwert haben
Antiepileptika-Innovationen?*



Epilepsie

Pharmakotherapie

Medikamentenstudien

Antiepileptika-Innovationen

Aktuelle Studienlage zur Pharmakotherapie bei Epilepsie. Welchen initialen therapeutischen Stellenwert haben Antiepileptika-Innovationen?

Dr. med. Randi D. von Wrede,
Oberärztin der Klinik für Epileptologie,
Universität Bonn
Sigmund-Freud-Str. 25
D-53105 Bonn
Randi.von_Wrede@ukb.uni-bonn.de

Lektorat:

Priv.-Doz. Dr. med. Hendrik-Johannes Pels,
Chefarzt der Klinik für Neurologie
Krankenhaus Barmherzige Brüder Regensburg
N.N.

Den Fortbildungsfragebogen zur Erlangung eines Fortbildungspunktes zum
Fortbildungstelegramm Pharmazie finden Sie hier:

<http://www.uni-duesseldorf.de/kojda-pharmalehrbuch/FortbildungstelegrammPharmazie/Kurzportraet.html>

Titelbild : Universitätsbibliothek New York , Urheber: Photoprof, Lizenz: Fotolia

Abstract

Epilepsy is the third most common disease of the central nervous system. Treatment of epilepsies concentrates on seizure control, with 70% of adult epilepsy patients achieving freedom of seizures with the first given antiepileptic drug or one further change in medication. Every two years new drugs reach market authorization basing on double blind placebo-controlled multicenter trials, which evaluate efficacy and safety. New authorized antiepileptic drugs are a chance for refractory epilepsy. Modern antiepileptic drugs are often characterized by missing influence on liver enzymes, and profiles of side effects are clearly defined. For some of the new antiepileptic drugs lower rates of adverse events are quoted. Though for most of them head to head studies as a rational for clinical and economically sensible treatment is missing.

Abstrakt

Epilepsie ist die dritthäufigste Erkrankung des zentralen Nervensystems. Die Behandlung der Epilepsie konzentriert sich zunächst auf die Anfallskontrolle, hierbei erreichen ca. 70 % der erwachsenen Epilepsiepatienten mit dem ersten Medikament bzw. einer weiteren Medikamentenänderung Anfallsfreiheit. Ca. alle zwei Jahre erlangen neue Substanzen die Zulassung zur Epilepsiebehandlung. Grundlage hierfür sind doppelblinde placebokontrollierte Multicenterstudien, die Wirksamkeit und Sicherheit erfassen. Neu zugelassene Antiepileptika sind eine Chance für Patienten mit schwer einstellbaren Epilepsien. Moderne Antiepileptika zeichnen sich häufig durch fehlende Leberenzyminduktion aus, Nebenwirkungsprofile sind klar definiert. Für einen Teil der modernen Antiepileptika sind geringere Nebenwirkungsraten als für klassische Antiepileptika beschrieben. Für die Mehrzahl liegen jedoch keine head-to-head Studien vor, die klinische Entscheidungen leiten und Grundlagen für einen ökonomisch sinnvollen Behandlungsansatz bieten.

Epilepsie

Mit einer Prävalenz von 0,7-0,8 % ist die Epilepsie die dritthäufigste Erkrankung des zentralen Nervensystems. In der aktuellen Definition einer Epilepsie als „Zustand eines Gehirns, der gekennzeichnet ist durch eine ausdauernde Prädisposition, epileptische Anfälle zu generieren“ (1) ([Weblink 1](#)), spiegeln sich bereits die umfangreichen möglichen Ursachen der Erkrankung wieder. Genetische Dispositionen, Stoffwechseldefekte, angeborene und erworbene Hirnmissbildungen, Tumore, kortikale Defekte durch Entzündungen, Traumata oder vaskulärer Ursache sind häufige Ursachen von Epilepsien, für einen Teil der Epilepsien bleibt die Ursache unklar, wobei durch zunehmend verbesserten diagnostischen Maßnahmen (z.B. 3 Tesla-MRT (2), Mutationsanalysen) sich dieser Anteil zunehmend verringert.

Anfallskontrolle. Im Vordergrund der Erkrankung steht als gemeinsamer Nenner der epileptischer Anfall als klinischer Ausdruck einer vorübergehenden exzessiven neuronalen Synchronisation definierter Nervenzellverbände. Die Behandlung der Epilepsie konzentriert sich somit zwangsläufig zunächst auf die Anfallskontrolle. Hierfür stehen verschiedene Antiepileptika zur Verfügung, seit Anfang der 90er Jahre des 20. Jahrhunderts erhalten ca. alle zwei Jahre neue Substanzen die Zulassung zur pharmakotherapeutischen Behandlung von Epilepsien ([Tab. 1](#)). Antiepileptika sind nicht im Sinne von kurativ einzuschätzen, vielmehr handelt es sich um anfallshemmende Substanzen im Sinne einer Rezidivprophylaxe. Antiepileptika hemmen im Wesentlichen die neuronale Erregung bzw. deren Fortleitung. Die Wirkmechanismen der Antiepileptika sind vielfältig, hierbei sind insbesondere die Beeinflussung von spannungsabhängigen Natrium- und Calciumkanälen, des GABA-Systems und der Glutamatrezeptoren zu erwähnen. Die meisten Antiepileptika beeinflussen verschiedene Systeme, neue Wirkmechanismen werden zunehmend bekannt (Synaptic Vesicle Protein 2 A (SV2A), Collapsin Response Mediator Protein-2 (CRMP-2)) (3-5).

| Klassische Antikonvulsiva | |
|---------------------------|---|
| 1857 | Bromid (BR) |
| 1912 | Phenobarbital (PB) |
| 1938 | Phenytoin (PHT) |
| 1951 | Ethosuximid (ESM) |
| 1952 | Primidon (PRM) |
| 1960 | Clobazam (CLB) |
| 1962 | Carbamazepin (CBZ) |
| 1963 | Valproinsäure (VPA) |
| Moderne Antiepileptika | |
| 1991 | Vigabatrin (VGB) |
| 1992 | Oxcarbazepin (OXC) |
| 1993 | Lamotrigin (LTG) |
| 1994 | Gabapentin (GBP) |
| 1996 | Felbamat (FBM) |
| 1996 | Tiagabin (TGB) ¹ |
| 1997 | Topiramat (TPM) |
| 2000 | Levetiracetam (LEV) |
| 2004 | Pregabalin (PGB) ¹ |
| 2005 | Zonisamid (ZNS) |
| 2007 | Rufinamid (RUF)* |
| 2007 | Stiripentol (STIR)** |
| 2008 | Lacosamid (LCM) |
| 2009 | Eslicarbazepinacetat (ESL) ¹ |

Tab. 1: Zulassungsjahr der Antiepileptika *zugelassen als Zusatztherapie für Lennox-Gastaut-Syndrom, **zugelassen als Zusatztherapie bei Kindern mit Dravet-Syndrom, ¹Me-too Liste KV Nordrhein, KV Bremen, KV Sachsen-Anhalt 2010 ([Weblink 2](#)).

Pharmakotherapie

Die Pharmakotherapie von Epilepsien ist einer Herausforderung an den Behandler, zunächst bedarf es der Klassifizierung der Anfallstypen sowie einer korrekten Syndromdiagnose, um ein im Individualfall wirksames und für dieses Syndrom zugelassenes Antiepileptikum zu verordnen. Eine differentialdiagnostische Aufarbeitung hinsichtlich anderer anfallsartigen Störungen (Synkope, REM-Schlafverhaltensstörung etc), insbesondere hinsichtlich des Vorliegens von ggf. zusätzlichen psychogenen nicht-

epileptischen Anfällen, ist unumgänglich (Übersicht in 1, 3). Die bislang geltende Klassifikation der International League Against Epilepsy (ILAE) von 1981 und 1989 (6,7) wurde in 2010 revidiert, die neue Nomenklatur wird sicherlich noch nicht flächendeckend verwandt, spiegelt jedoch die neue Epilepsiekonzepte wieder und soll langfristig die Terminologie vereinfachen (**Tab. 2, 3**) (8).

Die Auswahl und Dosierung eines adäquaten Antiepileptikums erfolgt unter Berücksichtigung von vorliegenden Komorbiditäten, Komedikationen und Lebenssituation des Patienten (**Abb. 1**). Eine ausführliche Patientenberatung zur Einnahme und Verhaltenscompliance ist selbstverständlich Voraussetzung für den Behandlungserfolg. Für die adäquate Beratung sind Kenntnisse der Zulassungsindikationen sowie der pharmakokinetischen Daten der einzelnen Substanzen unabdingbar (**Tabelle 4**).



Abb. 1: Einflussfaktoren für die Auswahl der Antiepileptika.

Galt initial der therapeutische Blick der Anfallsfreiheit hat sich im Zuge der letzten Jahre ein deutlicher Paradigmenwechsel ergeben. Da eine Epilepsie als chronische Erkrankung bei den meisten erwachsenen Patienten einer mehrjährigen in vielen Fällen auch einer lebenslangen antiepileptischen Medikation bedarf, erhält das Ziel der Nebenwirkungsfreiheit, welches zuvor häufig hinter der Anfallskontrolle zurückstehen musste, einen deutlich höheren Stellenwert.

| ILAE Klassifikation 1981 | |
|--|--|
| Partieller Anfall | Einfach-fokaler Anfall, Komplex-fokaler Anfall |
| Primär generalisierter Anfall | tonischer, klonischer und tonisch-klonischer Anfall |
| Sekundär generalisierter Anfall | tonischer, klonischer und tonisch-klonischer Anfall |
| ILAE Klassifikation 2010 | |
| Fokaler Anfall | Fokal motorischer Anfall Autonomer Anfall Aura |
| Primär generalisierter Anfall | mit tonischen, klonischen oder tonischen und klonischen Komponenten |
| Fokaler Anfall mit Entwicklung zu einem bilateralen, konvulsiven Anfall | mit tonischen, klonischen oder tonischen und klonischen Komponenten |

Tab. 2: ILAE (International League Against Epilepsy) Klassifikation der epileptischen Anfälle 1981 (6) versus 2010 (8)

| ILAE Klassifikation 1989 | |
|--|--|
| idiopathisch | |
| Symptomatisch/kryptogen | |
| ILAE Klassifikation 2010 | |
| Genetisch bedingte Epilepsien | Anfälle nach bestem derzeitigen Wissen das direkte Ergebnis eines oder mehrerer bekannter/vermuteter genetischer Defekte Epileptische Anfälle als führendes Symptom |
| Strukturell-metabolisch bedingte Epilepsien | |
| Epilepsien unbekannter Ursache | u.a. MRT-negative Epilepsie mit fokalen Anfällen |

Tab. 3: ILAE Klassifikation der Epilepsien 1989 (7) versus 2010 (8)

In einer Bewertung der Zufriedenheit von Patienten und Ärzten konnte gezeigt werden, dass die Patienten, trotz genereller Zufriedenheit mit ihrer antiepileptischen Medikation eine stärkere Balance zwischen der Anfallskontrolle und den Nebenwirkungen forderten, während die Ärzte mit der aktuellen Behandlung weniger zufrieden waren, jedoch weniger durch die Nebenwirkungen beunruhigt waren (9).

Nebenwirkungen Zu unterscheiden sind Nebenwirkungen der Titrationsphase, die meist typische ZNS-Nebenwirkungen sind, wie Schwindel, Müdigkeit, Schwindel, Übelkeit, Doppelsehen, von Nebenwirkungen, welche nach der Aufdosierung persistieren. Viele Nebenwirkungen sind dosisabhängig und sistieren nach einer Dosisreduktion. Es lassen sich jedoch typische Nebenwirkungsprofile für die einzelnen Antiepileptika abbilden, die insbesondere die Parameter Änderung des Körpergewichtes, Einschränkung der Psychomotorik, der Kognition, vermehrter Antrieb/Aggression betreffen.

Hierbei können jedoch Nebenwirkungen, beispielsweise einer antiepileptikainduzierten Gewichtsabnahme, auch als positiv empfunden werden. Nicht außer Acht gelassen dürfen jedoch schwerwiegende Nebenwirkungen (wie z. B. Immunerkrankungen, Störungen der Blutbildung, Hepatitis, Nephritis, Stevens-Johnson-Syndrom, Lyell-Syndrom u.a.) von etablierten Antiepileptika, welche in der Individualtherapie zur Anwendungsbeschränkung und ggf. zur Therapieumstellung führen können.

Der hohe Anteil von psychiatrischen Komorbiditäten, insbesondere Depressionen, sollte der Behandlung Epilepsiekranker berücksichtigt werden. Depressionen können durch die Grunderkrankung, durch Medikamente und auch reaktiv bedingt sein, häufig ist es ein Zusammenspiel verschiedener Faktoren (10,11). In mehreren Untersuchungen konnte gezeigt werden, dass affektive Störungen einen größeren Einfluss auf die Lebensqualität haben als die Anfallsituation (12,13). Der Einsatz von Antiepileptika, welchen stimmungsstabilisierende Effekte zugesprochen werden, ist hier daher sinnvoll.

| Das optimale Antiepileptikum |
|--|
| geringe/fehlende Proteinbindung |
| lange Halbwertszeit |
| fehlende Lebermetabolisierung/aktive Metaboliten |
| fehlender Einfluss auf die Leberenzyme |
| große therapeutische Breite |
| definiertes geringes Nebenwirkungsprofil |
| verschiedene Darreichungsformen |
| fehlende Notwendigkeit von Laborkontrollen |

Tab. 4: Merkmale für ein optimales Antiepileptikum

Medikamentenstudien.

Ca. 70 % der erwachsenen Epilepsiepatienten erreichen mit dem ersten Medikament bzw. einer weiteren Medikamentenänderung Anfallsfreiheit (1). Für einen Teil der Patienten bedarf es jedoch verschiedenster Therapieregimen oder anderweitiger Verfahren (kurativer oder palliativer epilepsiechirurgischer Eingriff, Vagus-Nerv-Stimulation als palliatives Stimulationsverfahren etc) bis eine akzeptable Situation erreicht wird, für einen Teil der Patienten lässt sich eine solche Situationen nicht realisieren. Zulassungsstudien werden insbesondere mit dieser letzten schwerbehandelbaren Patientengruppe durchgeführt. Hier werden Wirksamkeit, im Sinne einer Anfallsreduktion, und Sicherheit der neuen Substanzen evaluiert. Zur primären Wirksamkeitseinschätzung (primary assessment of efficacy) dient üblicherweise die Änderung der Anfallsfrequenz über einen definierten Zeitraum im Verhältnis zur Basisfrequenz sowie die Responderrate; hierunter versteht man die Anzahl der Patienten, die eine größer als 50%ige Reduktion der Anfallsfrequenz erreichen. Zu den sekundären Wirksamkeitsparametern zählen häufig: Anteil der anfallsfreien Patienten, Anteil anfallsfreier Tage/Zeit bis zum ersten Anfall, prozentuale Änderung der Anfallshäufigkeit. Als zweiter wichtiger Parameter wird die Medikamentensicherheit (Nebenwirkungen) bestimmt. Als

Spiegel des o.g. Paradigmenwechsels der Behandlung von Epilepsien werden in aktuellen Studien auch vermehrt zusätzlich der Einfluss auf weitere Bereiche (z.B. Depression, Lebensqualität) erfasst (Übersicht in 14).

Die Schwierigkeiten von Medikamentenstudien bei Epilepsien liegt in dem Phänomen der Anfälle: zum Einen kann die Anfallsituation sich auch ohne Änderung der Medikation oder der Lebensweise ändern (3); hierdurch könnten falsche Effekte dem Präparat zugemessen werden. Diese Effekte können auch mit der üblichen achtwöchigen Baseline-Periode schlecht erfasst werden und nur durch eine ausreichend hohe Probandenzahl und die Randomisierung ausgeglichen werden. Zum Anderen konnte in Videodoppelbild-gestützten Untersuchungen gezeigt werden, dass die Anfallsdokumentation durch die Patienten keine ausreichend validen Daten ergibt (15,16). In der Untersuchung von Hoppe dokumentierten lediglich 38,5 % der Patienten alle Anfälle. Insbesondere Anfälle während des Schlafes, Anfälle mit einem linkshemisphärischen Beginn und komplex fokale Anfälle (dyskognitive Anfälle) wurden seltener angegeben als aufgezeichnet. Auffällig war, dass mit Levetiracetam behandelte Patienten eine bessere Dokumentationsgenauigkeit aufwiesen, was auf die Möglichkeit verweist, dass potentielle Medikamenteneffekte auf die Dokumentationsfähigkeit in Medikamentenstudien Wirksamkeitseffekte verschleiern oder verstärken können. Als weiterer Kritikpunkt wird immer wieder auf die Kürze der Behandlungsphase (meist 10 bis 12 Wochen) aufgeführt, denn eine initiale gute Wirksamkeit einer Substanz mit im Verlauf abnehmender Wirksamkeit, insbesondere bei Epilepsien mit strukturellen Veränderungen, ist hinreichend bekannt. Gerade diese Patientengruppe bedarf jedoch therapeutischer Optionen, was wie o.g. in den Zulassungsstudien nicht abgebildet wird. Nach Beendigung der Teilnahme an einer Medikamentenstudie steht es den Probanden häufig frei, an einer offenen Langzeitbeobachtungsstudie teilzunehmen. Diese Untersuchungen ermöglichen Aussagen zu der langfristigen Wirksamkeit und zu Nebenwirkungen, welche erst im Verlauf apparent werden.

Antiepileptika-Innovationen

Mit der Zulassung eines neuen Antiepileptikums beginnt der Prozess der Etablierung des Präparates im vorbestehenden Präparate-Spektrum, hierbei gilt es u.a. die bekannten Daten an einem größeren ggf. auch wenig schwer betroffenen Kollektiv zu erheben sowie Erkenntnisse zur Langzeit-Effektivität und -Sicherheit zu gewinnen. Da die Zulassungsstudien an meist schwer behandelbaren, therapieresistenten Patienten durchgeführt werden, zeigen häufig der Einsatz auch bei leichteren Formen oder im früheren Stadium der Therapie bessere Ergebnisse.

Mit Beginn der 90er Jahre des 20. Jahrhunderts wurden vermehrt neue Antiepileptika zugelassen. Weitere Wirkstoffe, wie z. B. **Perampanel**, **Breviracetam** oder **Retigabin** befinden sich in der Erprobung bzw. im Zulassungsverfahren. Der besondere Vorteil der meisten modernen Antiepileptika ist die fehlende bzw. geringe Beeinflussung der Leberenzyme und das dadurch deutlich verringerte Interaktionspotential (Knochenstoffwechsel, orale Kontrazeption, Komedikation, insbesondere Phenprocoumon, Zytostatika, Immunsuppressiva u.Ä.). Nachteilig ist jedoch, dass für die meisten Innovationen keine ausreichenden Daten zu teratogenen Effekten vorliegen und sich somit ein Einsatz bei Frauen mit Kinderwunsch oder gebärfähigen Frauen ohne ausreichende Empfängnisverhütung verbietet. Aktuelle Antiepileptika-Innovationen fußen vermehrt auf definierten Wirkmechanismen, was in der Diskussion um Antiepileptika-Kombinationen zunehmend an Bedeutung gewinnt.

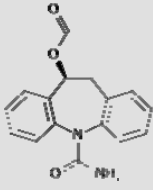
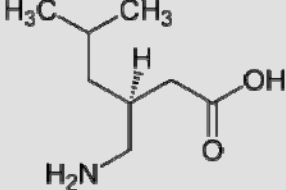
Wirksamkeits- und Sicherheitsuntersuchungen liegen zwangsläufig für alle zugelassenen Innovationen vor, für einen Großteil der Präparate auch Langzeituntersuchungen zur Wirksamkeit und Sicherheit. Die Erstzulassung erfolgt üblicherweise als Zusatztherapie bei fokalen Anfällen, im Verlauf wird die Monotherapiezulassung, die Zulassung für Kinder, anderer Epilepsiesyndrome und häufig auch andere neurologische Erkrankungen (z. B. Migräne, polyneuropathischer Schmerz) angestrebt. Für die medizinische und kostenbewusste Ent-

scheidung hinsichtlich der Antiepileptikawahl bei Monotherapie konnte durch die großen britischen SANAD-Studie wichtige Vergleichsdaten zu Wirksamkeit und Verträglichkeit verschiedener Antiepileptika vorgelegt werden. Für fokale Epilepsien konnte gezeigt werden, dass Lamotrigin hinsichtlich der Zeit bis zum Therapieversagen sowohl Carbamazepin, als auch Topiramat und Oxcarbazepin überlegen ist. Das Therapieversagen durch Nebenwirkungen ist höher bei Carbamazepin und Topiramat. Das Therapieversagen wegen schlechter Anfallskontrolle unterscheidet sich zwischen Carbamazepin und Lamotrigin nicht wesentlich. In der Kostenberechnung zeigte sich Lamotrigin als effektive Alternative. Für generalisierte und unklassifizierte

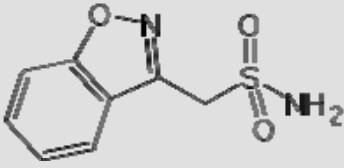
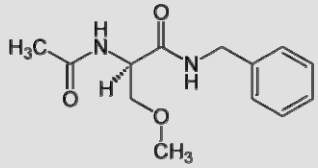
Nachteilig ist jedoch, dass für die meisten Innovationen keine ausreichenden Daten zu teratogenen Effekten vorliegen und sich somit ein Einsatz bei Frauen mit Kinderwunsch oder gebärfähigen Frauen ohne ausreichende Empfängnisverhütung verbietet.

Epilepsien konnte eine bessere Verträglichkeit von Valproat gegenüber Topiramat und eine bessere Wirksamkeit gegenüber Lamotrigin gezeigt werden (17,18). Die Ergebnisse fanden in den Leitlinien mit einer Empfehlung von Lamotrigin und (basierend auf anderen Untersuchungen) Levetiracetam als Mittel der ersten Wahl bei fokalen Epilepsien sowie Valproat (unter Berücksichtigung der individuellen Situation) für generalisierte Epilepsien ihre Entsprechung (1).

Innovationen der letzten Jahre. Nach der Zulassung von Levetiracetam sind in Deutschland sechs weitere Antiepileptika zugelassen worden, wobei sowohl für Stiripentol als auch Rufinamid sehr enge Indikationen vorliegen. Somit sind als aktuelle Neuzulassungen **Pregabalin (Tab. 5)**, **Zonisamid (Tab. 6)**, **Lacosamid (Tab. 6)** und **Eslicarbazepinacetat (Tab. 5)** zu diskutieren. Pregabalin und Eslicarbazepinacetat werden als Me-too Präparate eingeordnet.

| Eslicarbazepinacetat | | Pregabalin | |
|--------------------------------------|---|------------|--|
| |  | |  |
| Indikation | Zusatztherapie zur Behandlung von partiellen epileptischen Anfällen mit und ohne sekundärer Generalisierung bei Erwachsenen | | Zusatztherapie zur Behandlung von partiellen epileptischen Anfällen mit und ohne sekundärer Generalisierung, zur Therapie von peripheren und zentralen neuropathischen Schmerzen und zur Behandlung von generalisierten Angststörungen bei Erwachsenen |
| Wirkungsmechanismus | Blockade spannungsabhängiger Natriumkanäle, stereo-selektive Weiterentwicklung eines Dibenzazepin-Derivats | | Bindung an eine Untereinheit von spannungsabhängigen Calciumkanälen |
| Darreichungsform | oral /1mal täglich | | oral/2-3 mal täglich |
| Nebenwirkungen (exemplarisch) | Typische ZNS-Nebenwirkungen, Hyponatriämie geringer als bei Oxcarbazepin Medikamenteninteraktion (orale Kontrazeptiva) | | Typische ZNS-Nebenwirkungen, Gewichtszunahme |

Tab. 5: Merkmale für Eslicarbazepin und Pregabalin (Me-too Präparate)

| Zonisamid | | Lacosamid | |
|--------------------------------------|--|-----------|--|
| |  | |  |
| Indikation | Zusatztherapie zur Behandlung von partiellen epileptischen Anfällen mit und ohne sekundärer Generalisierung bei Erwachsenen | | Zusatztherapie zur Behandlung von partiellen epileptischen Anfällen mit und ohne sekundärer Generalisierung ab 16 Jahren |
| Wirkungsmechanismus | Blockade spannungsabhängiger Calcium- und Natriumkanäle Beeinflussung des Glutamat- und GABA-Stoffwechsel, Carboanhydraseinhibition | | Blockade spannungsabhängiger Natriumkanäle Bindung an Collapsin Response Mediator Protein-2 (CRMP-2) |
| Darreichungsform | oral /2mal täglich | | i.v., oral/2-3 mal täglich |
| Nebenwirkungen (exemplarisch) | Typische ZNS-Nebenwirkungen, Gewichtsabnahme | | Typische ZNS-Nebenwirkungen, |

Tab. 6: Merkmale für Zonisamid und Lacosamid

„Me-too-Präparate sind Scheininnovationen. Bezeichnung für Arzneimittelwirkstoffe, die nur geringfügige Molekülvariationen bereits vorhandener Substanzen aufweisen und zumeist ohne eigene therapeutische Innovation sind ([Web-links 2-3](#))“. Diese Einordnung bezieht sich somit auf den innovativen Charakter der Substanz, trifft jedoch keine Aussage zur Wirksamkeit bzw. Sicherheit im Vergleich zu anderen etablierten oder neuen Substanzen.

Me-too-Präparate sind Scheininnovationen. Bezeichnung für Arzneimittelwirkstoffe, die nur geringfügige Molekülvariationen bereits vorhandener Substanzen aufweisen und zumeist ohne eigene therapeutische Innovation sind (Weblinks 2-3)

Für alle vier Substanzen liegen doppelblinde placebokontrollierte randomisierte Multizenterstudien vor, welche einen Wirksamkeitsnachweis gegenüber Placebo belegen sowie Nebenwirkungsprofile erfassen (19-23). Exemplarisch sind in den [Abb. 2-4](#) und den [Tab. 7-8](#) die Ergebnisse von Wirksamkeit anhand der Responderraten und Nebenwirkungen der Substanzen Zonisamid und Lacosamid gegenübergestellt. Zur Anfallsfreiheit unter [Zonisamid](#) findet sich bei Brodie und Mitarbeiter eine Anfallsfreiheit von 6% in der 500 mg/d Gruppen versus 2% in der Placebogruppe (20).

Halasz und Mitarbeiter beschreiben Anfallsfreiheit unter der 3-monatigen [Lacosamid](#) Behandlungsphase bei 3,6% (200 mg/d Gruppe), und 2,4% (400 mg/d Gruppe) versus 3,1% in der Placebogruppe (22). Ben-Menachem und Mitarbeiter beschreiben für den gleichen Zeitraum 1,2% (200 mg/d), 6,3% (400mg/d-Gruppe) und 1,6% (600 mg/d Gruppe) bei keinen anfallsfreien Patienten der Placebogruppe (21). In Untersuchungen, welche die Wirksamkeit von verschiedenen add-on-Medikationen erhoben, zeigte sich auch bei als refraktär einzuschätzender Epilepsie eine 10-20% Chance, Anfallsfreiheit zu erreichen (24,25). Somit bietet jede neue Substanz für Patienten mit schwereinstellbaren Epilepsien eine Chance.

Untersuchungen an weniger betroffenen Patienten und in Monotherapie zeigen deutlich bessere Ergebnisse: in einer retrospektiven Arbeit zur Zonisamid-Wirksamkeit konnten z.B. Tosches und Tisdell bei 38% der Patienten Anfallsfreiheit und bei zusätzlichen 29% eine größer als 50% Anfallsminderung erreichen (26). Ähnliche Ergebnisse legen auch Stephen und Mitarbeiter vor (20,7% Anfallsfreiheit, 18,2 % Responder) (27). In einer nichtinterventionellen Beobachtungsstudie (ZADE: Zonisamid im Alltag der Epilepsiepatienten) an weniger betroffenen Patienten ließen sich in einer kurzen Beobachtungszeit sogar 36 % anfallsfreie Patienten und 78% Responder beobachten.

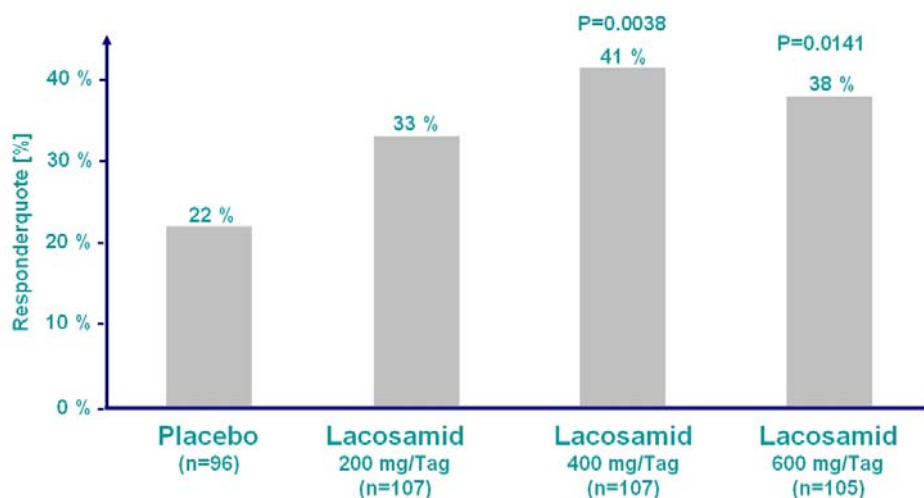


Abb. 2: Responderrate unter Lacosamid (21). Es wurden jeweils alle Anfallsgruppen gewertet.

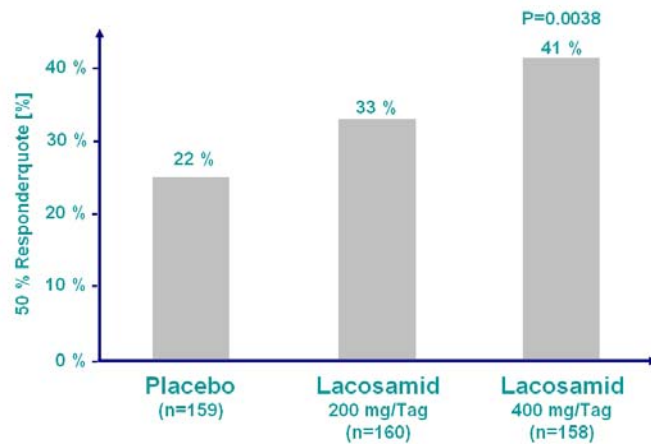


Abb. 3: Responderrate unter Lacosamid (22). Die 50%-Responderquote gibt die Rate der Patienten wieder, die mit einer >50 %igen Reduktion der Anfallsfrequenz reagierten. Es wurden jeweils alle Anfallsgruppen gewertet.

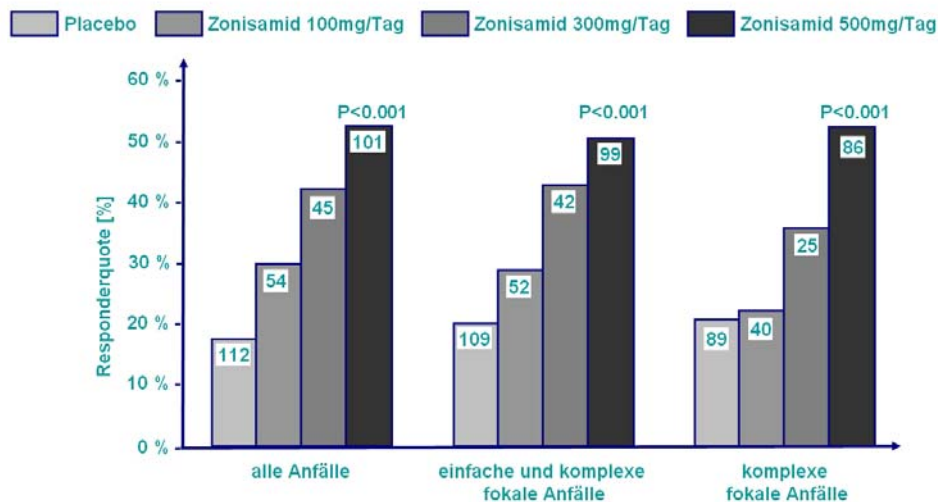


Abb. 4: Responderrate unter Zonisamid (20). Die Zahlen geben die Anzahl der Patienten in der jeweiligen Gruppe an, d.h. die überwiegende Mehrzahl litt an komplexen fokalen Anfällen.

Zusätzlich zu den Kenntnissen der Nebenwirkungsprofile, die sich aus den Zulassungsstudien, ergeben, bedarf es einer verstärkten Aufmerksamkeit der Behandler in der Postmarketing-Phase, da seltene Nebenwirkungen häufig erst bei größeren Anwendungskollektiven auftreten und weniger markante Parameter ggf. in Studien nicht erfasst wurden. So wurde z.B. nach der Zulassung für Lacosamid Vorhofflimmern bei einem nicht kardial vorbelasteten Patienten beschrieben (28). Neben dem individuellen Nutzen bedarf es jedoch vergleichender Untersuchungen zwischen

diesen Antiepileptika-Innovationen und den aktuellen Standardpräparaten, um klar definierte Leitlinien weiterentwickeln zu können. Insbesondere gilt es hierbei auch den therapeutischen Mehrwert, der die deutlich höheren Tagesbehandlungskosten rechtfertigt, zu evaluieren. Solche Studien stehen für die Zulassungen der letzten Jahre noch aus.

Inbesondere gilt es hierbei auch den therapeutischen Mehrwert, der die deutlich höheren Tagesbehandlungskosten rechtfertigt, zu evaluieren.

| Nebenwirkung | Placebo (n=97) | Lacosamid 200 mg/d (n=107) | Lacosamid 400 mg/d (n=108) | Lacosamid 600 mg/d (n=106) | Lacosamid gesamt (n=321) |
|-----------------|-------------------|----------------------------------|----------------------------------|----------------------------------|--------------------------------|
| Alle | 68 (70) | 85 (79) | 87 (81) | 98 (92) | 270 (84) |
| Schwindel | 10 (10) | 26 (24) | 28 (26) | 58 (55) | 112 (35) |
| Kopfschmerz | 9 (9) | 12 (11) | 26 (24) | 14 (13) | 52 (16) |
| Übelkeit | 9 (9) | 11 (10) | 16 (15) | 19 (18) | 46 (14) |
| Müdigkeit | 5 (5) | 11 (10) | 13 (12) | 21 (20) | 45 (14) |
| Ataxie | 3 (3) | 4 (4) | 14 (13) | 24 (23) | 42 (13) |
| Vision abnormal | 5 (5) | 4 (4) | 12 (11) | 21 (20) | 37 (12) |
| Erbrechen | 3 (3) | 11 (10) | 13 (12) | 13 (12) | 37 (12) |
| Doppelbilder | 2 (2) | 4 (4) | 12 (11) | 15 (14) | 31 (10) |
| Somnolenz | 6 (6) | 8 (7) | 13 (12) | 10 (9) | 31 (10) |
| URI* | 11 (11) | 12 (11) | 13 (12) | 6 (6) | 31 (10) |
| nws** | 12 (12) | 15 (14) | 6 (6) | 5 (5) | 26 (8) |
| Nystagmus | 5 (5) | 3 (3) | 5 (5) | 11 (10) | 19 (6) |

Tab. 7: Nebenwirkungen von Lacosamid während der Behandlungsphase (in %), die mindestens bei 10% der Patienten in jedem Behandlungsarm auftraten (21), *URI: upper respiratory infektion. ** nws nicht weiter spezifiziert

| Nebenwirkung | Placebo (n=120) | Zonisamid 100 mg/d (n=56) | Zonisamid 300 mg/d (n=55) | Zonisamid 500 mg/d (n=118) |
|-------------------------|--------------------|---------------------------------|---------------------------------|----------------------------------|
| Titrationphase | | | | |
| Alle | 60 (50) | 32 (57,1) | 34(61,8) | 73 (61,9) |
| Schwindel | 3 (2,5) | 1 (1,8) | 4 (7,3) | 14 (11,9) |
| Kopfschmerz | 8(6,7) | 4 (7,1) | 7(12,19) | 8(6,8) |
| Übelkeit | 7(5,8) | 2(3,6) | 6(10,9) | 9(7,6) |
| Müdigkeit | 3 (2,5) | 3(5,4) | 2 (3,6) | 17(14,4) |
| Behandlungsphase | | | | |
| alle | 58 (48,3) | 29 (51,8) | 23(41,8) | 59(50) |
| Kopfschmerz | 15(12,5) | 6 (10,7) | 6 (10,9) | 5 (4,2) |
| Pharyngitis | 3 (2,5) | 6(10,7) | 1 (1,8) | 3 (2,5) |

Tab. 8: Nebenwirkungen von Zonisamid während der Titration- und Behandlungsphase (in %), die mindestens bei 10% der Patienten in jedem Behandlungsarm auftraten (Safety Population) (20)

Die Autorin

Dr. Randi von Wrede, Studium der Humanmedizin in Kiel und Bonn, Stipendiatin der Deutschen Studienstiftung, Promotion 1997, Facharztausbildung an den Universitätsklinken Bonn, seit 2002 Oberärztin in der Klinik für Epileptologie Bonn, hierbei u.a. als Prüffärztin in der Studienambulanz tätig.



Weblinks

- 1) Erster epileptischer Anfall und Epilepsien im Erwachsenenalter, S1-Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Neurologie, Seite der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AMWF) <http://www.uni-duesseldorf.de/AWMF/II/030-041.htm>
- 2) Seite der Kassenärztlichen Bundesvereinigung, Informationen zu Me-Too und Me-Too-Listen verschiedener regionaler Kassenärztlicher Vereinigungen (Bremen, Sachsen-Anhalt, Nordrhein-Westfalen) www.kbv.de/12915.html
- 3) Glossar Me-Too-Präparate, Seite des Gemeinsamen Bundesausschusses, Berlin <http://www.g-ba.de/institution/sys/glossar/95/>

Literatur

1. Beyenburg S, Dennig D, Ebner A, Elger CE, Krämer G, Marnoli B, Runge U, Schmidt D, Stefan H, Steinhoff B. Leitlinien erster epileptischer Anfall und Epilepsien im Erwachsenenalter. Stuttgart, New-York, Thieme Verlag, 2008
2. Von Oertzen J, Urbach H, Jungbluth S, Kurthen M, Reuber M, Fernández G, Elger CE Standard magnetic resonance imaging is inadequate for patients with refractory focal epilepsy. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2002;73(6):643-77
3. Schmidt D, Elger CE Praktische Epilepsiebehandlung. Stuttgart, New-York, Thieme Verlag, 2005
4. Beyreuther BK, Freitag J, Heers C, Krebsfänger N, Scharfenecker U, Stöhr T Lacosamide: a review of preclinical properties CNS Drug Rev 2007;13(1):21-42
5. Lynch BA, Lambeng N, Nocka K, Kensel-Hammes P, Bajjalieh SM, Matagne A, Fuks B The synaptic vesicle protein SV2A is the binding site for the antiepileptic drug levetiracetam. Proc Natl Acad Sci U S A 2004; 29;101(26): 9861-6
6. Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy Proposal for revised clinical and electroencephalographic classification of epileptic seizures. Epilepsia. 1981; 2(4):489-501
7. Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy Proposal for revised clinical and electroencephalographic classification of epilepsies and epileptic syndromes. Epilepsia 1989; 30: 389-399
8. Berg AT et al Revised terminology and concepts for organization of seizures and epilepsies: report of the ILAE Commission on Classification and Terminology, 2005-2009. Epilepsia 2010 ;51(4):676-85
9. Ross J, Stefan H, Schäuble B, Day R, Sander JW European survey of the level of satisfaction of patients and physicians in the management of epilepsy in general practice. Epilepsy Behav 2010
10. Kanner AM Depression in epilepsy: prevalence, clinical semiology, pathogenic mechanisms, and treatment. Biol Psychiatry 2003;1;54(3):388-98
11. Gilliam FG Diagnosis and treatment of mood disorders in persons with epilepsy. Curr Opin Neurol 2005;18(2):129-33
12. Park SP, Song HS, Hwang YH, Lee HW, Suh CK, Kwon SH Differential effects of seizure control and affective symptoms on quality of life in people with epilepsy. Epilepsy Behav 2010
13. Gilliam F The impact of epilepsy on subjective health status. Curr Neurol Neurosci Rep 2003;3(4):357-62

14. Ben-Menachem E, Sander JW, Privitera M, Gilliam F Measuring outcomes of treatment with antiepileptic drugs in clinical trials. *Epilepsy Behav* 2010;18(1-2):24-30
15. Eisenman LN, Attarian H, Fessler AJ, Vahle VJ, Gilliam F Self-reported seizure frequency and time to first event in the seizure monitoring unit. *Epilepsia* 2005;46(5):664-8
16. Hoppe C, Poepel A, Elger CE Epilepsy: accuracy of patient seizure counts. *Arch Neurol* 2007;64(11):1595-9
17. Marson AG et al. The SANAD study of effectiveness of carbamazepine, gabapentin, lamotrigine, oxcarbazepine, or topiramate for treatment of partial epilepsy: an unblinded randomised controlled trial *Lancet* 2007; 24; 369(9566): 1000–1015
18. Marson AG et al. The SANAD study of effectiveness of valproate, lamotrigine, or topiramate for generalised and unclassifiable epilepsy: an unblinded randomised controlled trial. *Lancet*. 2007; 24;369(9566):1016-26
19. French JA, Kugler AR, Robbins JL, Knapp LE, Garofalo EA Dose-response trial of pregabalin adjunctive therapy in patients with partial seizures. *Neurology*. 2003; 27;60(10):1631-7
20. Brodie MJ, Duncan R, Vespignani H, Solyom A, Bitensky V, Lucas C Dose-dependent safety and efficacy of zonisamide: a randomized, double-blind, placebo-controlled study in patients with refractory partial seizures. *Epilepsia* 2005; 46(1):31-41
21. Ben-Menachem E, Biton V, Jatuzis D, Abou-Khalil B, Doty P, Rudd GD Efficacy and safety of oral lacosamide as adjunctive therapy in adults with partial-onset seizures. *Epilepsia* 2007;48(7):1308-17.
22. Halász P, Kälviäinen R, Mazurkiewicz-Beldzińska M, Rosenow F, Doty P, Hebert D, Sullivan T; SP755 Study Group Adjunctive lacosamide for partial-onset seizures: Efficacy and safety results from a randomized controlled trial. *Epilepsia* 2009;50(3):443-53
23. Elger C, Halász P, Maia J, Almeida L, Soares-da-Silva P; BIA-2093-301 Investigators Study Group Efficacy and safety of eslicarbazepine acetate as adjunctive treatment in adults with refractory partial-onset seizures: a randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group phase III study. *Epilepsia*. 2009 Mar;50(3):454-63
24. Cockerell OC, Johnson AL, Sander JW, Hart YM, Shorvon SD Remission of epilepsy: results from the National General Practice Study of Epilepsy. *Lancet* 1995;346(8968):140-4
25. Callaghan BC, Anand K, Hesdorffer D, Hauser WA, French JA Likelihood of seizure remission in an adult population with refractory epilepsy. *Ann Neurol* 2007;62(4):382-9
26. Tosches WA, Tisdell J Long-term efficacy and safety of monotherapy and adjunctive therapy with zonisamide. *Epilepsy Behav*. 2006;8(3):522-6
27. Stephen LJ, Kelly K, Wilson EA, Parker P, Brodie MJ A prospective audit of adjunctive zonisamide in an everyday clinical setting. *Epilepsy Behav* 2010;17(4):455-60
28. Degiorgio CM Atrial flutter/atrial fibrillation associated with lacosamide for partial seizures. *Epilepsy Behav*. 2010;18(3):322-4

Impressum:

<http://www.uni-duesseldorf.de/kojda-pharmalehrbuch/FortbildungstelegrammPharmazie/impressum.html>

Für Ihre Notizen:

Für Ihre Notizen:



Profile – zertifizierte Fortbildung, Köln

Profile-fortbildung@t-online.de