

Jahrgang 35

Nummer 4/2013

Vier neue Antiepileptika (UP. Masche) 13

Locosamid, Perampanel und Retigabin können als Zusatztherapie bei fokalen Epilepsien verwendet werden; für diese Indikation stehen jedoch mehrere andere, erprobte Antiepileptika zur Verfügung. Rufinamid eignet sich zur Behandlung des Lennox-Gastaut-Syndroms.

Synopsis

Vier neue Antiepileptika: Locosamid, Perampanel, Retigabin und Rufinamid

UP. Masche

Seit sich die «pharma-kritik» mit neueren Antiepileptika befasst hat,^{1,2} sind weitere Substanzen auf den Markt gekommen, die im Folgenden einzeln vorgestellt werden.

Locosamid

Locosamid (Vimpat®) wird zur Zusatztherapie bei fokalen Epilepsien mit oder ohne sekundäre Generalisierung empfohlen.

Chemie/Pharmakologie

Locosamid wird, sich strukturell von der Aminosäure Serin ableitend, als sogenannt funktionalisierte Aminosäure bezeichnet. Die antiepileptische Wirkung von Locosamid beruht vermutlich darauf, dass es die *langsame* Inaktivierung der spannungsabhängigen Natriumkanäle verstärkt. Ferner könnte eine Rolle spielen, dass sich Locosamid mit einem speziellen Protein («collapsin-response mediator protein-2») verbindet, dem ein neuroprotektiver Effekt zugeschrieben wird. Letztlich ist der genaue Wirkmechanismus aber ungeklärt.³

Pharmakokinetik

Locosamid wird nach oraler Einnahme innerhalb von 1 bis 4 Stunden mit einer biologischen Verfügbarkeit von fast 100% resorbiert. Die Elimination von Locosamid erfolgt über die Nieren: rund 40% werden unverändert ausgeschieden, der Rest in metabolisierter Form, worunter der über CYP2C9/19 und 3A4 gebildete O-Demethyl-Metabolit den Hauptteil ausmacht. Die Halbwertszeit liegt zwischen 11 und 16 Stunden. Sowohl bei eingeschränkter Nieren- wie

Leberfunktion ist eine Zunahme der Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve zu erwarten.⁴

Klinische Studien

Locosamid wurde in drei placebokontrollierten Phase-III-Studien bei mindestens 16 Jahre alten Personen mit einer fokalen Epilepsie geprüft, die trotz bestehender antiepileptischer Therapie noch unter mindestens vier Anfällen pro Monat litten.

Die drei Doppelblindstudien folgten im Prinzip demselben Protokoll; sie unterschieden sich einzig in den benutzten Locosamid-Dosen: bei der in Europa und den USA durchgeführten Studie (n = 415) wurden 200, 400 und 600 mg/Tag verwendet,⁵ bei der nur in den USA durchgeführten Studie (n = 402) 400 und 600 mg/Tag⁶ und bei der in Europa und Australien durchgeführten Studie (n = 477) 200 und 400 mg/Tag.⁷ In allen drei Untersuchungen begann man mit einer Locosamid-Dosis von 100 mg/Tag, die wöchentlich um 100 mg/Tag erhöht wurde, bis die Zieldosis erreicht war – die anschließend über eine Dauer von 12 Wochen beibehalten wurde. Insgesamt liess sich mit Locosamid die Anfallshäufigkeit im Median um 14 bis 28% mehr senken als mit Placebo, und die Wahrscheinlichkeit eines Ansprechens – definiert als mindestens 50%ige Abnahme der Anfallshäufigkeit – lag unter Locosamid um 9 bis 23% höher.⁸

Unerwünschte Wirkungen

Typische Nebenwirkungen sind Schwindel, Kopfschmerzen, Übelkeit und Erbrechen, Doppelbilder, Nystagmus, verschwommenes Sehen, Tremor, Koordinationsstörungen und Schläfrigkeit. Locosamid kann zu einer Verlängerung der PQ-Zeit führen, was das Risiko von AV-Blockierungen und Synkopen erhöht. Kürzlich ist ein Fall publiziert worden, bei dem unter Locosamid eine akute Psychose aufgetreten ist.⁹

Interaktionen

Locosamid verursacht nach bisherigem Wissen keine relevanten Interaktionen. In Kombination mit leberenzyminduzierenden Substanzen (Antiepileptika u.a.) ist mit einer Verminderung der Locosamid-Exposition um bis zu einem Viertel zu rechnen.

Dosierung, Verabreichung, Kosten

Lacosamid (Vimpat®) wird als Tabletten zu 50, 100, 150 und 200 mg angeboten, ausserdem als Sirup (10 mg/ml) und als Infusionslösung (200 mg/20 ml). Lacosamid wird zweimal pro Tag verabreicht. Die Anfangsdosis beträgt 100 mg/Tag; man kann wöchentlich um 100 mg/Tag steigern, bis die optimale Wirkung erreicht ist (maximal 400 mg/Tag). Bei Nieren- oder Leberinsuffizienz wird abhängig vom Ausmass der Funktionsstörung eine Beschränkung der Maximaldosis nahegelegt. Die Anwendung bei Kindern und während der Schwangerschaft und Stillzeit ist nicht untersucht.

Lacosamid ist kassenzulässig und kostet monatlich zwischen CHF 142.55 (200 mg/Tag) und 275.35 (400 mg/Tag).

Perampanel

Perampanel (Fycompa®) ist für die Zusatztherapie bei fokalen Epilepsien mit oder ohne sekundäre Generalisierung erhältlich.

Chemie/Pharmakologie

Von den neuronalen Glutamatrezeptoren existieren verschiedene Untergruppen. Einer ist der sogenannte AMPA-Rezeptor, an den sich neben Glutamat auch Alpha-amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazol-Propionsäure – als namensgebende Substanz – bindet. Perampanel wirkt als selektiver, nicht-kompetitiver Antagonist am AMPA-Rezeptor, wovon die antikonvulsive Eigenschaft abgeleitet wird.¹⁰

Pharmakokinetik

Nach Einnahme von Perampanel misst man die maximale Plasmakonzentration nach durchschnittlich 1 Stunde. Die biologische Verfügbarkeit erreicht nahezu 100%. Perampanel wird durch CYP3A4/5 zu verschiedenen Metaboliten oxidiert; möglicherweise sind auch noch andere Enzyme beteiligt. Die endgültige Ausscheidung findet zu 70% über den Stuhl und 30% über den Urin statt. Die Halbwertszeit beläuft sich auf 105 Stunden; bei eingeschränkter Leberfunktion kann sie sich infolge verminderter Clearance deutlich verlängern. Zur Pharmakokinetik bei Niereninsuffizienz liegen keine Daten vor.¹¹

Klinische Studien

Perampanel wurde in drei Phase-III-Studien doppelblind mit Placebo verglichen. Aufgenommen wurden Personen im Alter von über 12 Jahren mit einer unzureichend behandelten fokalen Epilepsie. Die Perampanel-Startdosis betrug 2 mg/Tag; die Titration auf die Zieldosis erstreckte sich über 6 Wochen, die anschliessende Erhaltungsphase über 13 Wochen. In einer Studie (n = 705) wurden drei verschiedene Perampanel-Dosen (2, 4 und 8 mg/Tag) untersucht. Die Anfallshäufigkeit verminderte sich mit Placebo um 11%, mit der 2-mg-Dosis um 17%, mit der 4-mg-Dosis um 23% und mit der 8-mg-Dosis um 31%. Die Ansprechrate (mindestens 50%ige Reduktion der Anfallsfrequenz) betrug 18%, 21%, 29% und 35%.¹² In den zwei anderen Studien, an denen 387 Personen¹³ bzw. 386 Personen¹⁴ teilnahmen, wurden als Perampanel-Dosis 8 oder 12 mg/Tag getestet. In beiden Unter-

suchungen liessen sich die Anfälle mit Perampanel signifikant besser beherrschen als mit Placebo; es gelang hingegen nicht, einen Unterschied zwischen den beiden Perampanel-Dosen abzuleiten.

Ein grosser Teil der Patienten und Patientinnen, die an den drei Studien teilgenommen hatten, erhielten anschliessend Perampanel in offener Weise. Knapp die Hälfte davon nahm dann Perampanel mindestens ein Jahr lang, und in diesem Kollektiv liess sich die erzielte Wirkung aufrechterhalten.¹⁵

Unerwünschte Wirkungen

Unerwünschte Wirkungen sind Schwindel, Kopfschmerzen, Müdigkeit, Übelkeit, Doppelbilder, verschwommenes Sehen, Ataxie, Stürze, Dysarthrie, Zu- oder Abnahme des Appetits, Gewichtsanstieg, Angstzustände, Schlafstörungen, Reizbarkeit, Aggressivität, Nasopharyngitis und Rückenschmerzen. Es bleibt offen, ob Perampanel mit kardialen Problemen (AV-Block I°, Palpitationen, Vorhofflimmern u.a.) assoziiert ist; beobachtet wurde dies in einer einzigen Untersuchung, wobei es allerdings in dieser Langzeitstudie rund 10% der Behandelten tangierte. Häufiger als unter Placebo traten ferner Psychosen auf; da es sich nur um wenige Fälle handelte, lässt sich noch nicht bestimmen, ob dieser Unterschied von Belang ist. Perampanel scheint ein gewisses Abhängigkeits- und Missbrauchspotential zu besitzen; es wird als ähnlich bezeichnet wie dasjenige von Alprazolam (Xanax®).¹¹

Interaktionen

CYP3A4-Induktoren wie Carbamazepin (Tegretol® u.a.), Oxcarbazepin (Trileptal® u.a.) oder Phenytoin (Phenhydan® u.a.) beschleunigen die Clearance von Perampanel. Ketoconazol als CYP3A4-Hemmer erhöht die Perampanel-Exposition um 20%.

Perampanel kann den Metabolismus von einigen anderen Antiepileptika beeinflussen; klinisch relevant scheint in erster Linie die Verminderung der Clearance von Oxcarbazepin zu sein. Unter der Perampanel-Höchstdosis von 12 mg/Tag beobachtete man einen gesteigerten Abbau von Levonorgestrel, was eine verminderte Wirkung von Kontrazeptiva bedeuten kann, die dieses Gestagen enthalten.

Dosierung, Verabreichung, Kosten

Perampanel (Fycompa®) steht als Tabletten in sechs verschiedenen Dosen – von 2 bis 12 mg – zur Verfügung. Es ist einmal täglich einzunehmen. Die Behandlung wird mit 2 mg/Tag gestartet. Je nach Ansprechen kann man anschliessend in 2-mg-Schritten auf die Erhaltungsdosis von 8 (bis allenfalls 12) mg/Tag erhöhen. Bei reduzierter Leberfunktion ist von einer geringeren benötigten Menge auszugehen. Bei fortgeschrittener Niereninsuffizienz sowie bei Kindern unter 12 Jahren darf Perampanel nicht verschrieben werden. Auch von der Anwendung während der Schwangerschaft oder Stillzeit wird abgeraten.

Perampanel wird von den Krankenkassen vergütet. Der Monatspreis beträgt CHF 251.70, wobei alle Tablettengrössen gleich teuer sind (mit Ausnahme der für den Therapiebeginn gedachten 2-mg-Tabletten).

Retigabin

Retigabin (Trobalt®) dient ebenfalls der Zusatzbehandlung bei fokalen Epilepsien mit oder ohne sekundäre Generalisierung.

Chemie/Pharmakologie

Retigabin (in den USA ist als Wirkstoffname *Ezogabin* gebräuchlich) ist ein Ethylcarbamat-Derivat. Unter dem Einfluss von Retigabin öffnen sich spannungsabhängige Kaliumkanäle, was mit einer Hyperpolarisation und verminderter neuronaler Erregbarkeit einhergeht. Für den antiepileptischen Effekt scheint die Bindung an die Kaliumkanäle des Typs Kv7.2 und Kv7.3 ausschlaggebend zu sein.¹⁶

Pharmakokinetik

Retigabin wird im Magen-Darm-Trakt rasch aufgenommen, mit einer maximalen Plasmakonzentration nach 0,5 bis 2 Stunden. Die biologische Verfügbarkeit beträgt 60%. Der Abbau von Retigabin erfolgt einerseits über eine Azetylierung, andererseits über eine Glukuronidierung, für die sowohl Muttersubstanz wie der azetylierte Metabolit Angriffspunkt sind. Die Halbwertszeit wird mit 9 Stunden angegeben. Bei Nieren- und Leberinsuffizienz beobachtet man eine Zunahme der Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve um bis zu 100%.¹⁷

Klinische Studien

Zu Retigabin liegen drei grosse placebokontrollierte Doppelblindstudien vor, die bei Personen durchgeführt wurden, die älter als 16 Jahre alt waren, eine fokale Epilepsie aufwiesen und mit herkömmlichen Antiepileptika ungenügend behandelt waren.

Die erste Untersuchung (n = 396) stellt eine Dosisfindungsstudie dar, in der drei verschiedene Retigabin-Dosen (600, 900 und 1200 mg/Tag) geprüft wurden.¹⁸ Die beiden anderen entsprachen Phase-III-Studien, wobei in der einen (n = 538) als Retigabin-Dosis 600 oder 900 mg/Tag verwendet wurde,¹⁹ in der anderen (n = 305) 1200 mg/Tag.²⁰ Die drei Studien waren in eine 4- bis 8-wöchige Titrations- und in eine 8- bis 12-wöchige Erhaltungsphase unterteilt. Ihre Ergebnisse sind in einer Übersicht zusammengefasst: unter Placebo liess sich die monatliche Anfallsfrequenz im Median um 19 bis 21% senken, und die Ansprechrate (mindestens 50%ige Reduktion der Anfallsfrequenz) erreichte 21 bis 24%; unter der niedrigsten Retigabin-Dosis betragen diese Prozentsätze 33% bzw. 35%, unter der mittleren 40% bzw. 45% und unter der höchsten 51% bzw. 50%.²¹

Unerwünschte Wirkungen

Als Nebenwirkungen von Retigabin fallen Schwindel, Schläfrigkeit, Asthenie, Kopfschmerzen, Dysarthrie, verschwommenes Sehen, Doppelbilder, Koordinationstörungen, Ataxie, Tremor, Übelkeit und Verstopfung ins Gewicht. Ebenfalls häufig sind neuropsychiatrische Probleme wie Verwirrtheit, Halluzinationen, Angstzustände und Gedächtnisstörungen. Zudem sind Harnretention und wenige Fälle von Nephrolithiasis vorgekommen (bei rund 15% der mit Retigabin Behandelten findet man im Urin Kristalle von Bilirubin-ähnlichem Erscheinungsbild). Bei einer längerfristigen Retigabin-Verabreichung ist mit einer durchschnittlichen Gewichtszunahme von 1 bis 2 kg zu rechnen. Vor allem unter höheren Dosen kann sich eine mässiggradige QT-

Verlängerung manifestieren; vereinzelt haben sich bei Personen unter Retigabin Asystolien und ventrikuläre Tachykardien ereignet.^{16,17}

Gemäss einer FDA-Warnung sind unter Retigabin Pigmentveränderungen in der Retina sowie Hautverfärbungen (Blaupigmentierung) zum Beispiel im Lippen- oder Nagelbett-Bereich vorgekommen; es wird deshalb zu regelmässigen ophthalmologischen Kontrollen geraten.²²

Interaktionen

Carbamazepin und Phenytoin senken die Exposition von Retigabin um rund ein Drittel, Lamotrigin (Lamictal® u.a.) erhöht sie um 15%; umgekehrt verstärkt Retigabin die Lamotrigin-Clearance um 22%, vermutlich über eine Induktion von Glukuronosyltransferasen.¹⁶

Dosierung, Verabreichung, Kosten

Von Retigabin (Trobalt®) sind Tabletten zu 50, 100, 200, 300 und 400 mg erhältlich. Das Mittel ist dreimal pro Tag einzunehmen. Die empfohlene Dosis beträgt zu Beginn 300 mg/Tag, die man abhängig von der klinischen Situation wöchentlich um 150 mg/Tag steigern kann. Als Höchstdosis gelten 1200 mg/Tag. Bei einer ausgeprägteren Nieren- oder Leberfunktionsstörung ist eine Dosisreduktion erforderlich. Zur Anwendung bei schwangeren und stillenden Frauen sowie bei Kindern existieren keine Daten.

Retigabin ist kassenpflichtig. Mit einer Erhaltungsdosis von 600 bis 1200 mg/Tag bewegt sich der Monatspreis zwischen CHF 175.20 und 305.95.

Rufinamid

Rufinamid (Inovelon®) wird zur Zusatzbehandlung beim Lennox-Gastaut-Syndrom angeboten.

Chemie/Pharmakologie

Rufinamid ist chemisch ein Triazol-Derivat. Seine antiepileptische Eigenschaft beruht wahrscheinlich darauf, dass es bei Natriumkanälen die Umwandlung in den aktiven Zustand verlangsamt und dadurch zu einer Verminderung von Aktionspotentialen führt; die genauen Mechanismen sind indessen noch nicht entschlüsselt.²³

Pharmakokinetik

Rufinamid weist eine schlechte Löslichkeit auf, so dass die Resorption im Magen-Darm-Trakt nur langsam vonstattengeht. Sie verbessert sich durch gleichzeitig eingenommene Nahrung. Zusammen mit einer Mahlzeit wird der Plasmaspitzen Spiegel nach 6 Stunden gemessen und eine biologische Verfügbarkeit von maximal 70% erreicht. Die Resorption ist auch dosisabhängig; bei höheren Dosen beobachtet man eine Abnahme der biologischen Verfügbarkeit. Rufinamid wird praktisch vollständig metabolisiert. Der bedeutsamste Abbauweg besteht aus einer Hydrolyse, die durch Carboxylesterasen vermittelt wird. Zytochrome spielen keine wesentliche Rolle. Der Hauptmetabolit wird über die Nieren ausgeschieden. Die Halbwertszeit von Rufinamid liegt bei ungefähr 10 Stunden. Eine Niereninsuffizienz scheint sich nicht auf die Elimination auszuwirken. Die Pharmakokinetik bei eingeschränkter Leberfunktion ist nicht untersucht.^{23,24}

Klinische Studien

Das Anwendungsgebiet von Rufinamid, das Lennox-Gastaut-Syndrom, ist eine seltene, schwere Epilepsieform, die vor allem bei jüngeren Kindern in Form von verschiedenartigen Anfallstypen vorkommt; am häufigsten treten tonisch-atonische Anfälle und atypische Absenzen auf. Die Betroffenen leiden meist auch unter Lernschwierigkeiten oder geistigen Behinderungen.

Die Zulassung von Rufinamid stützt sich auf *eine* kontrollierte Studie. In diese Untersuchung wurden 138 Patienten und Patientinnen mit Lennox-Gastaut-Syndrom im Alter von 4 bis 30 Jahren aufgenommen, bei denen mindestens 90 Anfälle pro Monat gezählt worden waren. Zusätzlich zur bestehenden antiepileptischen Behandlung verabreichte man ihnen doppelblind Rufinamid oder Placebo. Die Studie bestand aus einer 2-wöchigen Titrationsphase, in der die Rufinamid-Zieldosis von 45 mg/kg/Tag angepeilt wurde, und einer 10-wöchigen Erhaltungsphase. In der Rufinamid-Gruppe liess sich die monatliche Anfallsfrequenz im Median um 33% senken und eine globale Verbesserung der Epilepsie bei 53% der Behandelten erzielen; in der Placebo-Gruppe lagen die entsprechenden Prozentsätze bei 12% bzw. 31%.²⁵ Die Studie wurde nach Abschluss der Doppelblindphase offen weitergeführt, wobei die Behandlungsdauer im Median gut 14 Monate betrug. Es zeigte sich, dass der erreichte Effekt von Rufinamid aufrechterhalten blieb. Allerdings brachen zwei Drittel der Teilnehmer und Teilnehmerinnen die Behandlung vorzeitig ab, mehrheitlich wegen ungenügender oder einer unerwünschten Wirkung.²⁶

Unerwünschte Wirkungen

Nebenwirkungen, über die unter Rufinamid berichtet wurde, sind Kopfschmerzen, Müdigkeit, Erbrechen, Diarrhoe, Appetit- und Gewichtsverlust, Doppelbilder, Nystagmus, verschwommenes Sehen, Verhaltensstörungen, Schwindel, Tremor, Schlafstörungen, Fieber und Hautausschläge.²³

In den klinischen Studien kamen bei Rufinamid Fälle eines Status epilepticus vor, was man bei Placebo nicht feststellte. Ob diesem Unterschied Bedeutung zukommt, ist noch unklar.²⁴

Interaktionen

Valproinsäure (Depakine[®] u.a.) führt zu einer Erhöhung der Rufinamid-Spiegel; der Effekt, der möglicherweise auf einer Beeinflussung von Transportproteinen basiert, ist am stärksten bei Kindern mit einem Körpergewicht unter 30 kg. Dagegen können Carbamazepin, Phenytoin und Phenobarbital eine Abnahme der Rufinamid-Spiegel bewirken.

Rufinamid hat einen gewissen CYP3A4-induzierenden Effekt; nachgewiesen wurde das zum Beispiel in Kombination mit Triazolam (Halcion[®]), dessen Clearance um 55% verstärkt wurde.

Dosierung, Verabreichung, Kosten

Rufinamid (Inovelon[®]), das zugelassen ist zur Zusatzbehandlung beim Lennox-Gastaut-Syndrom und ab einem Alter von vier Jahren, gibt es als Tabletten zu 200 und 400 mg sowie als Suspension zu 40 mg/ml. Es sollte zweimal pro Tag zusammen mit einer Mahlzeit eingenommen werden.

Die Dosierung ist abhängig vom Körpergewicht und von einer allfälligen Begleittherapie mit Valproinsäure: empfohlen wird, mit einer Tagesdosis von 200 oder 400 mg zu starten; danach kann man die Dosis je nach Ansprechen und Verträglichkeit auf den angegebenen Maximalwert erhöhen. Bei verminderter Leberfunktion sollen Dosiserhöhungen besonders überwacht werden. Die Anwendung in der Schwangerschaft und in der Stillzeit ist nicht untersucht.

Rufinamid ist kassenzulässig. Mit den vorgesehenen Maximaldosen ergibt sich ein monatlicher Preis zwischen CHF 150.40 und 763.10.

Kommentar

*Für die Behandlung bei fokalen Epilepsien stehen zahlreiche langerprobte Medikamente zur Verfügung. Gemäss den Richtlinien des britischen «National Institute of Clinical Excellence» (NICE) sind dies in erster Linie Carbamazepin, Lamotrigin, Levetiracetam (Keppra[®] u.a.), Oxcarbazepin und Valproinsäure, in zweiter Linie Topiramate (Topamax[®] u.a.) und Gabapentin (Neurontin[®] u.a.).²⁷ Alle anderen Substanzen – wozu auch **Lacosamid**, **Perampanel** und **Retigabin** gehören – sind nur als Reservemittel anzusehen. Diese Einstufung gründet darauf, dass man mit diesen neuen Mitteln noch relativ wenig klinische Erfahrungen gesammelt hat, sie nicht eine grundsätzlich bessere Verträglichkeit versprechen und rund 2- bis 5-mal teurer sind als die althergebrachten Antiepileptika.*

*Im Prinzip gilt das Gleiche für **Rufinamid**. Indessen ist das Lennox-Gastaut-Syndrom in der Regel eine schwer behandelbare Epilepsieform. Zu Valproinsäure und Lamotrigin, die als Medikamente der Wahl bezeichnet werden, existieren nur wenig Alternativen. Man wird deshalb eher in Kauf nehmen können, im individuellen Fall auf eine nur beschränkt erprobte Substanz wie Rufinamid zurückzugreifen.*

Die *Literatur* zu dieser Nummer finden Sie auf unserer Website im Internet (www.infomed.ch).

pharma-kritik

www.pharma-kritik.ch

e-mail: sekretariat@infomed.ch

Gegründet 1979

von Etzel Gysling unter Mitarbeit von Renato Galeazzi und Urs A. Meyer
Redaktionsteam: Renato Galeazzi, Etzel Gysling (Leitung), Urs peter Masche, Peter Ritzmann, Thomas Weissenbach

Layout und Sekretariat: Verena Gysling

Abonnementspreis für den Jahrgang 35 (2013): 92 Franken

Infomed-Verlags-AG, Bergliweg 17, 9500 Wil
Telefon 071-910-0866, Telefax 071-910-0877

Website: www.infomed.org – e-mail: sekretariat@infomed.ch

Druck: Druckerei R.-P. Zehnder AG, 9500 Wil

© 2013 Infomed Wil. All rights reserved.