

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: Lacosamid, Perampanel, Retigabin und Rufinamid

UP. Masche

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

#### Lacosamid

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

#### Chemie/Pharmakologie

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

#### Pharmakokinetik

Lacosamid wird nach oraler Einnahme innerhalb von 1 bis 4 Stunden mit einer biologischen Verfügbarkeit von fast 100% resorbiert. Die Elimination von Lacosamid 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.<sup>4</sup>

#### Klinische Studien

Lacosamid 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 Lacosamid-Dosen: bei der in Europa und den USA durchgeführten Studie (n = 415) wurden 200, 400 und 600 mg/Tag verwendet,<sup>5</sup> bei der nur in den USA durchgeführten Studie (n = 402) 400 und 600 mg/Tag<sup>6</sup> und bei der in Europa und Australien durchgeführten Studie (n = 477) 200 und 400 mg/Tag.<sup>7</sup> In allen drei Untersuchungen begann man mit einer Lacosamid-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 Lacosamid 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 Lacosamid um 9 bis 23% höher.<sup>8</sup>

#### Unerwünschte Wirkungen

Typische Nebenwirkungen sind Schwindel, Kopfschmerzen, Übelkeit und Erbrechen, Doppelbilder, Nystagmus, verschwommenes Sehen, Tremor, Koordinationsstörungen und Schläfrigkeit. Lacosamid 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 Lacosamid eine akute Psychose aufgetreten ist.<sup>9</sup>

#### Interaktionen

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