

# Neue Antiepileptika haben geringeren Fortschritt gebracht als erwartet

## Helfen Substanzen mit neuen Wirkmechanismen weiter?



Stets waren mit der Einführung neuer Antiepileptika große Erwartungen verbunden. Inzwischen ist klar, dass diese neuen Substanzen in ihrer Wirksamkeit mit den älteren vergleichbar sind. Insgesamt hat sich deshalb Ernüchterung eingestellt. Dies bedeutet keinesfalls, dass neue Antiepileptika nicht für viele Patienten einen Fortschritt bedeutet hätten, räumt Prof. Stephan König aus Oggersheim ein. Umgekehrt ist es jedoch sicher nicht sinnvoll und richtig, alle Patienten mit neuen Antiepileptika zu behandeln.

Die medikamentöse Therapie der Epilepsien begann 1857 mit Brom, gefolgt von Phenytoin, Ethosuximid, Phenobarbital und Primidon. Die zweite Generation der Antiepileptika umfasst Carbamazepin, Valproat und die Benzodiazepine. Fast 20 Jahre lang kamen dann keine neuen Wirkstoffe auf den Markt, bis mit Vigabatrin und Tiagabin erstmals Substanzen verfügbar wurden, die selektiv an bestimmten Wirkmechanismen angreifen. In rascher Folge gelangten dann 15 neue Antikonvulsiva in die klinische Anwendung. Mit ihnen war die Erwartung verknüpft, dass sie in der Therapie der Epilepsien einen deutlichen Fortschritt bringen.

<sup>1</sup> study of Standard And New Antiepileptic Drugs

### Älteren Substanzen nicht überlegen

Ihre Wirksamkeit war jedoch der älteren Substanzen nicht überlegen: So wird nur etwa 1 von 17 therapierefraktären Patienten durch ein zusätzliches neues Medikament anfallsfrei [1]. Studien werden in der Regel nur im Rahmen der Zulassung eines neuen Antikonvulsivums durchgeführt – mit dem Ziel, die Wirksamkeit und Verträglichkeit einer Substanz zu zeigen.

Nur selten gibt es aber Analysen, die den Stellenwert eines Antiepileptikums in der Therapie unter realistischen Bedingungen bewerten. Solche Untersuchungen decken auch immer nur Teilaspekte ab. So hat zum Beispiel die SANAD<sup>1</sup>-Studie [2] für die idiopathischen generalisierten Epilepsien Lamotrigin und

Topiramat mit Valproat verglichen. Dabei war Valproat erheblich besser wirksam als Lamotrigin und etwas besser als Topiramat.

In dem Arm der Studie mit Patienten mit fokalen Epilepsien wurden Lamotrigin, Gabapentin, Topiramat und Oxcarbazepin mit Carbamazepin verglichen. Hier ergaben sich für Lamotrigin und Oxcarbazepin ähnliche Effekte wie für Carbamazepin. Deutlich weniger effektiv war jedoch die Gabe von Gabapentin. Levetiracetam wiederum zeigte in einer späteren Untersuchung keine Überlegenheit gegenüber Carbamazepin bei Patienten mit neu diagnostizierten Epilepsien [3].

### Vorteile im Nebenwirkungsspektrum

Natürlich aber haben zahlreiche Patienten von den neuen Substanzen profitiert. Auch bei Patienten, die über Jahre refraktäre Epilepsien erlitten, ist es beispielsweise dank ihrer Hilfe immer wieder möglich, eine wesentliche und spürbare Besserung zu erreichen.

Die größten Vorteile der neuen Antikonvulsiva liegen jedoch in anderen Aspekten: Sie sind mit weniger Interaktionen, teilweise

auch weniger kognitiven Nebenwirkungen, oder einer geringeren Teratogenität assoziiert. Keinesfalls kann man dies jedoch verallgemeinern: Auch die neuen Substanzen müssen nicht selten aufgrund von erheblichen Nebenwirkungen abgesetzt werden. Die publizierten Prozentzahlen hierzu erscheinen insbesondere im Hinblick auf Lamotrigin und Levetiracetam niedriger als in der klinischen Praxis.

### Neue Antiepileptika kritischer und rascher positionieren

Besonders Medikamente mit neuen Wirkmechanismen versprechen einen Fortschritt für die Epilepsitherapie, wie derzeit beispielsweise Retigabin und mehrere andere Substanzen, die sich noch in der Entwicklung befinden. Wünschenswert wäre es, auf den Aspekt des therapeutischen Zugewinns durch einen neuen Wirkmechanismus bei der Zulassung neuer Substanzen besonders großen Wert zu legen. Auch der ständig wachsende Kostendruck im Gesundheitswesen wird dazu beitragen, neue Antiepileptika in den nächsten Jahren kritischer und schneller zu positionieren.

### Literatur

- 1 Beyenburg S, Stavem K, Schmidt D. Placebo-corrected efficacy of modern antiepileptic drugs for refractory epilepsy: systematic review and meta-analysis. *Epilepsia* 2010; 51: 7–26
- 2 Marson AG, Appleton R, Baker GA et al. A randomised controlled trial examining the longer-term outcomes of standard versus new antiepileptic drugs. The SANAD trial. *Health Technol Assess* 2007; 11: 1–134
- 3 Brodie MJ, Perucca E, Ryvlin P et al. Comparison of levetiracetam and controlled-release carbamazepine in newly diagnosed epilepsy. *Neurology* 2007; 68: 402–408

### Freitag, 23. September 2011

#### Epilepsie (2)

Neueste Ergebnisse zu Fieberkrämpfen, Einteilung der Epilepsien und neue Erkenntnisse zur Therapie 11:00–13:00 Uhr, Kinosaal 7 (11:40–12:00 Uhr: Epilepsitherapie, Bedeutung der neuen Antiepileptika)

Dieses Dokument ist nur zum persönlichen Gebrauch. Vervielfältigung nur mit Zustimmung des Verlages.

### Forum der Industrie

## Späte Frühgeborene als Risikogruppe wahrnehmen!

Späte Frühgeborene, die in der 34.–36. Schwangerschaftswoche zur Welt kommen, besitzen oft schon das Gewicht Termingeborener, sind aber physiologisch und metabolisch noch nicht voll entwickelt. Mit einem Anteil von etwa 75% – Tendenz steigend! – machen diese „späten Frühchen“ den Großteil aller Frühgeburten aus. Im klinischen Alltag gilt die neonatologische Versorgung dieser Kinder in der Regel als relativ problemlos, sodass sie oft ähnlich wie Termingeborene behandelt werden.

### Hohes Mortalitäts- und Morbiditätsrisiko – auch langfristig

Doch dies ist keinesfalls gerechtfertigt, denn ihr Morbiditätsrisiko ist Studienergebnissen zufolge um das 7-Fache höher als das der nach der 37. Schwangerschaftswoche Geborenen [1]. Im Vergleich zu Termingeborenen erhöht sich hierdurch die Mortalität später Frühgeborener je nach Geburtswoche um den Faktor 3,5–8,2 [2]. Die noch nicht abgeschlossene Entwicklung des Immunsystems lässt darüber hinaus das Risiko für Infektionen im Vergleich zu Termingeborenen um mehr als das 5-Fache ansteigen [2].

<sup>1</sup> IntraMuscular Palivizumab Clinical Trial

Als Folge der späten Frühgeburtlichkeit vergrößert sich auch das Risiko für die Entwicklung chronischer Atemwegserkrankungen. Ein weiteres, erhebliches Problem in dieser Risikogruppe ist zudem die Beeinträchtigung motorischer, kognitiver und sozioemotionaler Leistungen. So weisen einer US-amerikanischen Studie zufolge [3] in den Schwangerschaftswochen 34–36 geborene Kinder gegenüber Termingeborenen ein um 36% höheres Risiko auf, aufgrund kognitiver oder körperlicher Defizite keine altersgerechte Leistung erbringen zu können.

### RSV-Prophylaxe bei späten Frühgeborenen gezielt einsetzen

Deutlich erhöht sind bei späten Frühgeborenen auch die Risiken einer Infektion mit dem „Respiratory Syncytial Virus“ (RSV). Solche Kinder zeigen sogar schlechtere klinische Outcomes (längere Aufenthaltsdauer im Krankenhaus und auf der Intensivstation, höhere Intubationsrate) als Kinder, die vor der 32. Schwangerschaftswoche geboren wurden [4]. Mit dem monoklonalen Antikörper Palivizumab (Synagis®) steht jedoch eine passive Immunprophylaxe gegen schwere RSV-Infektionen der unteren Atemwege zur Verfügung, die in der klinischen Impact<sup>1</sup>-Studie [5] das Hospitalisierungsrisiko von Kindern der 32.–35. Schwangerschaftswoche um 80% senken

konnte. Eine Studie deutet darauf hin, dass die Vermeidung einer RSV-Infektion der unteren Atemwege mit Palivizumab die Rate an späterem rezidivierendem „Wheezing“ bei Frühgeborenen verringern könnte [6].

Nach den Empfehlungen des gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) ist eine Prophylaxe mit Palivizumab bei Frühgeborenen der 29.–35. Schwangerschaftswoche wirtschaftlich, die zu Beginn der RSV-Saison bis zu 6 Monate alt sind und mindestens 2 Risikofaktoren für eine schwere RSV-Infektion aufweisen. Solche Risikofaktoren umfassen zum Beispiel Mehrlingsgeburten, eine schwere neurologische Erkrankung oder Geschwister in Kindertagesstätten.

### Literatur

- 1 Shapiro-Mendoza CK, Tomashek KM, Kotelchuck M et al. Effect of late-preterm birth and maternal medical conditions on newborn morbidity risk. *Pediatrics* 2009; 121: e233–e232
- 2 Khashu M, Narayanan M, Bhargava S, Osiovič H. Perinatal outcomes associated with preterm birth at 33 to 36 weeks' gestation: a population-based cohort study. *Pediatrics* 2009; 123: 109–113
- 3 Morse SB, Zheng H, Tang Y, Roth J. Early school-age outcomes of late preterm infants. *Pediatrics* 2009; 123: 622–629
- 4 Horn SD, Smout RJ. Effect of prematurity on respiratory syncytial virus hospital resource use and outcomes. *J Pediatr* 2003; 143: S133–S141
- 5 No authors listed. Palivizumab, a humanized respiratory syncytial virus



## Lunch-Symposium

23. September 2011 | 11.00 – 12.30 Uhr  
CinemaxX Bielefeld | Kinosaal 1

» Späte Frühgeborene als Risikokinder wahrnehmen «



#### Programm

**Begrüßung**  
Prof. Dr. med. Jürgen Seidenberg, Oldenburg

**Warum jede Woche zählt: Akut- und Langzeitmorbiditäten von späten Frühgeborenen**  
Priv.-Doz. Dr. med. Dipl. Matthias Kötter, Essen

**RSV-Infektion: Ein unterschätztes Risiko bei späten Frühgeborenen**  
Dr. med. Dirk Hillebrand, Pirmasberg

SYNAGIS®

Abbott  
A Promise for Life

monoclonal antibody, reduces hospitalization from respiratory syncytial virus infection in high-risk infants. *Impact-RV Study Group. Pediatrics* 1998; 102: 531–537

- 6 Simoes EA, Groothuis JR, Carbonell-Estrany S et al. Palivizumab prophylaxis,

respiratory syncytial virus, and subsequent recurrent wheezing. *J Pediatr* 2007; 151: 34–42

Quelle: nach Informationen der Abbott GmbH & Co. KG, Wiesbaden