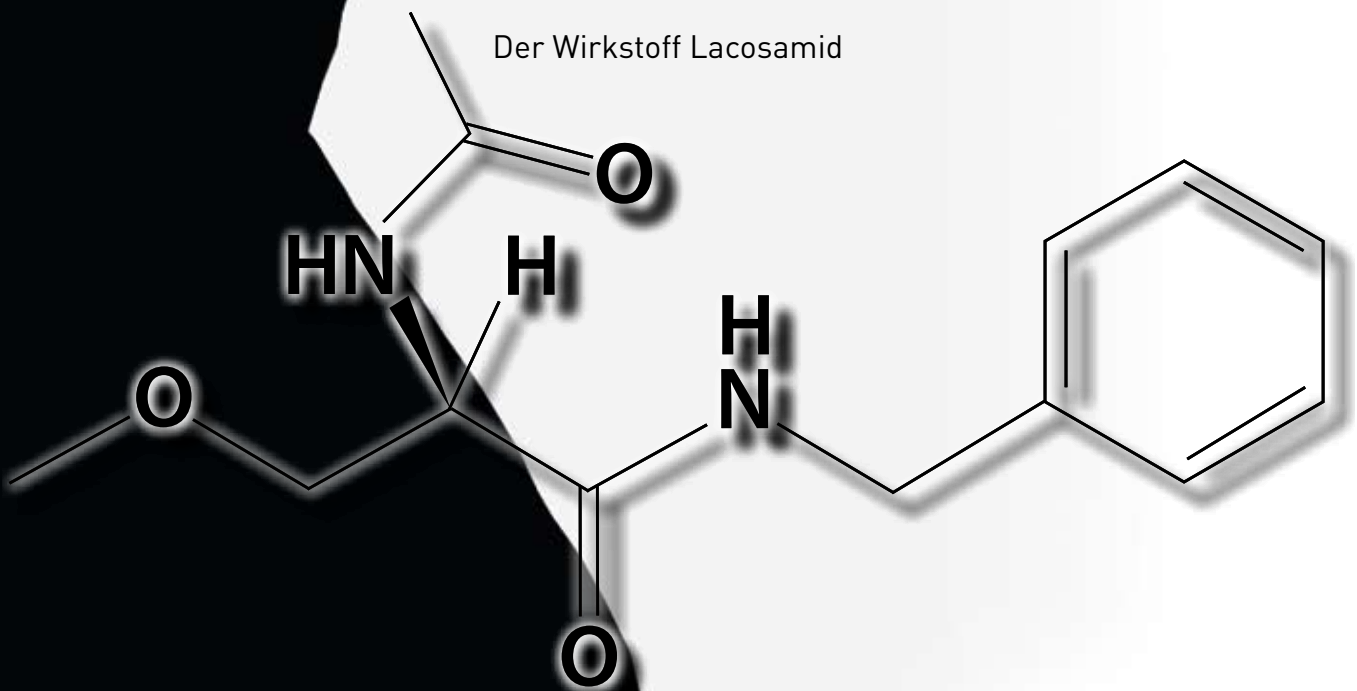




ZERTIFIZIERTE FORTBILDUNG

# Neues Antiepileptikum

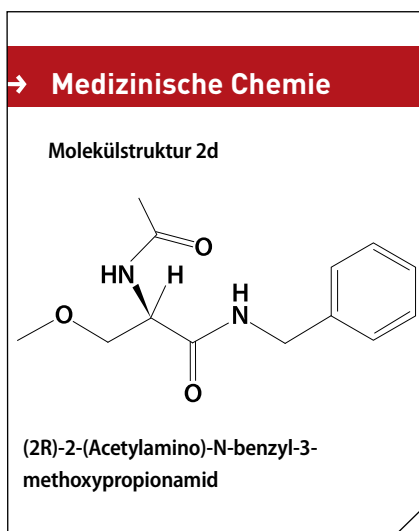
Der Wirkstoff Lacosamid



Unter [CME.springer.de](http://CME.springer.de) können Leser von APOTHEKE + MARKETING Fortbildungspunkte sammeln: dazu einfach online die Fragen zu dem folgenden, praxisrelevanten Beitrag beantworten. Detaillierte Hinweise zur – kostenlosen – Teilnahme an der zertifizierten Fortbildung finden Sie auf Seite 48, in den Fragebogen einlesen können Sie sich auf Seite 49.



Fast jeder hundertste Bundesbürger leidet an Epilepsie. Durch verschiedene biochemische Mechanismen kommt es zu einer Erniedrigung des Membranruhepotenzials von Nerven im Gehirn und damit zu einer Erniedrigung der Krampfschwelle. Antiepileptische Medikamente stabilisieren das Ruhepotenzial von Nerven im Gehirn. Seit kurzem steht mit Lacosamid ein neues Antiepileptikum für die Therapie zur Verfügung.



→ **Historie:** Lacosamid\*, früher auch als Harkoserid bezeichnet, ist als Analogon zu D-Serinum eine so genannte funktionalisierte Aminosäure. Sie wurde in den 1990er-Jahren primär als antikonvulsive Wirksubstanz in den USA synthetisiert. In späteren Tierversuchen konnte zusätzlich eine antinozizeptive Wirksamkeit bei neuropathischen und chronisch inflammatorischen Schmerzen gezeigt werden.

Die US-amerikanische Gesundheitsbehörde FDA lehnte jedoch im Juli 2008 einen Zulassungsantrag des Herstellers UCB für die Schmerzbehandlung bei diabetischer Polyneuropathie ab. Ein entsprechender Zulassungsantrag für die EU wurde im September 2008 zurückgezogen. Der Ausschuss für Humanarzneimittel (CHMP) der EMEA schätzte die Wirksamkeit von Lacosamid bei dieser Indikation anhand der vorliegenden Daten als nicht ausreichend belegt ein, so dass eine neue klinische Studie mit dem Wirkstoff erforderlich gewesen wäre. Als Antikonvulsivum erhielt Lacosamid im August 2008 die Zulassung von der EMEA. Das neue Arzneimittel darf verordnet werden für die Zusatzbehandlung fokaler Anfälle mit und ohne sekundäre Generalisierung bei Epilepsiepatienten ab 16 Jahren.

### Klinik

#### Krankheitsbild

Die Epilepsie, im Volksmund auch als Fallsucht oder Krampfleiden bezeichnet, ist eine chronisch rezidivierende Erkrankung des zentralen Nervensystems. Sie ist charakterisiert durch spontan auftretende Krampfanfälle als Folge einer unkontrollierten Entladung von Neuronengruppen im Gehirn, die letztendlich auf eine Übererregbarkeit einzelner Neurone und einem Ungleichgewicht zwischen exzitatorischer und inhibitorischer Neurotransmission zurückgeführt wird.

Als die beiden Hauptanfallsformen werden idiopathisch generalisierte Epilepsien und Epilepsien fokalen (partiellen) Ursprungs unterschieden, wobei letztere sekundär generalisieren können. Die Diagnose „Epilepsie“ erfolgt erst nach wiederholtem Auf-



Foto: istockphoto

→ **Anfallsfreiheit**

Ziel einer medikamentösen Therapie bei Epilepsie ist das möglichst vollständige Unterdrücken von Krampfanfällen.

→ **Antiepileptika**

Zu den antiepileptischen Wirkstoffen der ersten Generation gehören Valproinsäure, Carbamazepin und Phenytoin.



Foto: fotocalla

treten epileptischer Anfälle. Ihr werden Anamnese, Fremdanamnese, neurologische Untersuchungen, EEG- und MRT-Befunde sowie seltener Laboruntersuchungen einschließlich genetischer Testung zugrunde gelegt.

**Epidemiologie**

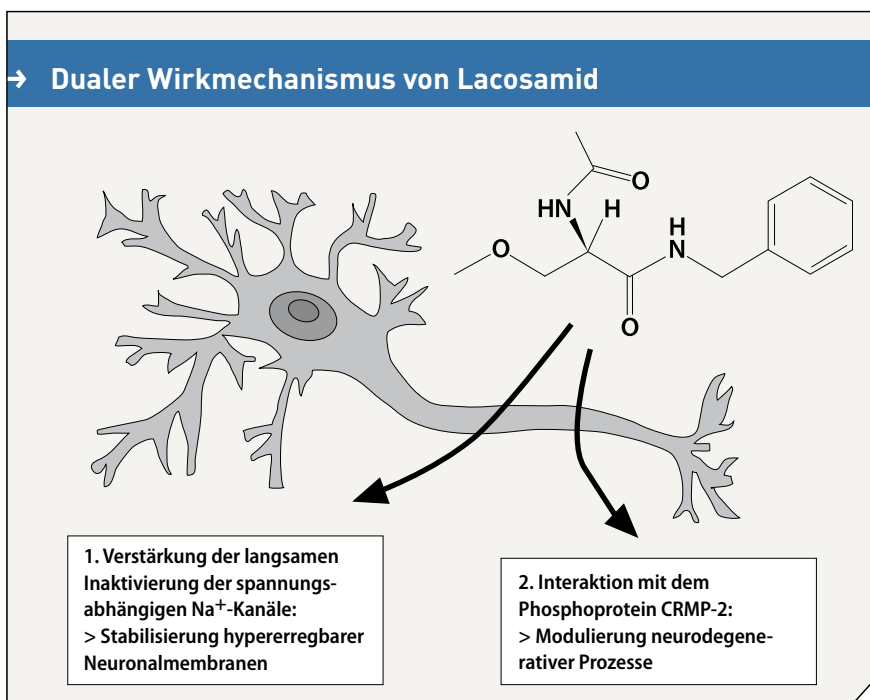
Die Epilepsie gehört zu den häufigsten chronisch neurologischen Erkrankungen des zentralen Nervensystems. Mit einer Prävalenz von 0,4 bis 1 Prozent in der Bevölkerung werden für Deutschland ungefähr 400 000 bis 800 000 Betroffene geschätzt. Dabei ist die Zahl der Neuerkrankungen (Inzidenz) innerhalb der Bevölkerung stark vom Lebensalter abhängig. Bei der Hälfte aller Betroffenen tritt die Erkrankung vor dem zehnten Lebensjahr ein, bei zwei Drittel vor dem 20. Lebensjahr. Die mittlere jährliche Inzidenzrate liegt bei 0,04 Promille, so dass im Jahr in Deutschland von etwa 30 000 Neuerkrankungen ausgegangen wird.

**Therapie**

Bei der Behandlung der Epilepsie steht die medikamentöse Therapie an erster Stelle. Das Ziel besteht in einer Verminderung der Anfallsfrequenz bzw. in dem Erreichen einer dauerhaften **Anfallsfreiheit** und einer damit einhergehenden Steigerung der Lebensqualität der Patienten.

Als Angriffspunkte für Antiepileptika dienen unterschiedliche molekulare Targets wie spannungsabhängige Ionenkanäle (Na-, Ca- und K-Kanäle), ligandengesteuerte Ionenkanäle (GABA-, NMDA-, und AMPA-Rezeptoren), Neurotransmitter-Transporter sowie Enzyme des Neurotransmitter-Metabolismus. Es stehen hierfür zahlreiche verschiedene Wirkstoffe zur Verfügung.

Zu den bereits lang bekannten **Antiepileptika** der ersten Generation zählen Valproinsäure, Carbamazepin und Phenytoin. Sie sind bis heute Mittel der Wahl für unterschiedliche Epilepsieformen in der Mono- und der Add-on-Therapie. Die intensive Erforschung und Aufklärung neurobiologischer Moleküle und Vorgänge haben zu Beginn der 1990er-Jahre zur Entwicklung der Antiepileptika der zweiten Generation geführt, zu denen Felbamat, Vigabatrin, Lamotrigin, Gabapentin, Topiramamat, Tiagabin, Oxacarbazepin, Levetiracetam, Pregabalin und Zonisamid gehören. Hierdurch sind die Behandlungsoptionen stark verbessert worden, da sie häufig im Vergleich mit den Substanzen der ersten Generation günstigere pharmakokinetische und pharmakodynamische Parameter aufweisen und damit über ein günstigeres



**Nebenwirkungsprofil** verfügen. Dennoch kann bislang noch nicht für alle Patienten eine zufriedenstellende Anfallskontrolle medikamentös erzielt werden. Weiterentwicklungen von Arzneistoffen aus der zweiten Generation, so genannte „Follow-up-compounds“, aber Wirkstoffe mit innovativen chemischen Strukturen und Wirkmechanismen, zu den denen auch Lacosamid zählt, sollen hier weitere Therapiemöglichkeiten schaffen.

## Medizinische Chemie

Der genaue **Wirkmechanismus** von Lacosamid ist noch vollständig aufgeklärt. In präklinischen Studien konnte gezeigt werden, dass Lacosamid selektiv die langsame Deaktivierung von spannungsabhängigen Natriumkanälen verstärkt. Dadurch kommt es zu einer Verringerung der pathophysiologischen Übererregbarkeit, ohne die normale Aktivität der Neurone zu dämpfen.

Als weiterer Ansatz wird eine Interaktion mit CRMP-2 (Collapsin Response Mediator Protein-2) diskutiert. Dieses ist ein Phosphoprotein, welches hauptsächlich in Neuronen exprimiert wird. Es ist entscheidend beteiligt an der neuronalen Differenzierung und Steuerung des Auswachsens von Nervenaxonen. Durch die Bindung an CRMP-2 wird dessen Interaktion mit **neurotrophen Faktoren** geschwächt, und so kann möglicherweise ein Fortschreiten der Erkrankung gehemmt werden („disease modifying effect“). (Siehe Abbildung Dualer Wirkmechanismus von Lacosamid Seite 44.)

## Klinische Pharmakologie

### Pharmakodynamik

Lacosamid gehört zur pharmakotherapeutischen Gruppe: andere Antiepileptika mit dem ATC-Code N03AX18.

In Tiermodellen für fokale und primär generalisierte Anfälle hatte Lacosamid eine positive Wirkung, gleichzeitig verzögerte es die Kindling-Entwicklung, ein tierexperimentelles Modell für fokal-komplexe Anfälle beim Menschen. In Kombination mit anderen Antiepileptika zeigte Lacosamid in präklinischen Studien synergistische bzw. additive antikonvulsive Wirkungen.

Die Zulassung von Lacosamid als Add-on-Therapeutikum beruht auf den Ergebnissen aus drei multizentrischen, randomisierten, placebokontrollierten klinischen **Studien** (SP754, SP755, SP667), an denen insgesamt etwa 1300 Patienten teilnahmen. Nach einer achtwöchigen Baseline zur Erfassung der Anfallsfrequenz wurde Lacosamid in 100-Milligramm-Schritten über vier bis sechs Wochen aufdosiert.

Dieser Titrationsphase schloss sich eine zwölfwöchige Erhaltungsphase an. Die Beurteilung der Wirksamkeit und Unbedenklichkeit erfolgte dabei unter gleichzeitiger Gabe von bis zu drei weiteren Antiepileptika an Patienten mit unkontrollierten fokalen Anfällen mit oder ohne sekundäre Generalisierung.

Über alle Studien hinweg konnte die Anfallshäufigkeit um mindestens 50 Prozent bei 23 Prozent (Placebo), 34 Prozent (Lacosamid 200 Milligramm) bzw. 40 Prozent (Lacosamid 400 Milligramm) gesenkt werden. Bei einer höheren Dosis von 600 Milligramm Lacosamid war die Wirksamkeit zur 400-Milligramm-Gabe vergleichbar. Allerdings traten hier vermehrte Nebenwirkungen am Zentralnervensystem sowie am Gastrointestinaltrakt auf, so dass die empfohlene Tageshöchstdosis auf 400 Milligramm festgelegt wurde. Daten für eine Monotherapie liegen derzeit nicht vor.

### Pharmakokinetik

Lacosamid wird nach oraler Gabe rasch und vollständig resorbiert. C<sub>max</sub> wird nach etwa 0,5 bis vier Stunden nach Einnahme erreicht. Tabletten und Sirup sind bioäquivalent. Nahrungsmittel haben keinen Einfluss auf die Resorption.

Der Plasmaspiegel steigt sowohl bei oraler (100 bis 800 Milligramm) als auch bei intravenöser (50 bis 300 Milligramm) Gabe proportional zur Dosis. Das Verteilungsvolumen beträgt etwa 0,6 l/kg bei einer Plasmaproteinbindung von weniger als 15 Prozent.

### → Nebenwirkungsprofil

Besser verträglich als die Antiepileptika der ersten Generation sind neuere Substanzen wie Lamotrigin, Vigabatrin, Topiramaten und Pregabalin.

### → Wirkmechanismus

Lacosamid verstärkt die Deaktivierung spannungsabhängiger Natriumkanäle und dämpft so die übererregten Nervenzellen.

### → Neurotrophe Faktoren

Lacosamid bindet zudem an das Phosphoprotein CRMP-2, das am Wachstum von Nervenaxonen beteiligt ist, und beeinflusst so möglicherweise neurodegenerative Prozesse.

### → Studien

Die Zulassung von Lacosamid stützt sich auf drei klinische Studien.



### → Metabolismus

Die Verstoffwechslung von Lacosamid ist noch nicht ganz geklärt. Über CYP2C19 wird es zu einem unwirksamen Metaboliten abgebaut.



### → Gegenanzeigen

Lacosamid darf bei Patienten mit bestimmten Reizleitungsstörungen am Herzen nicht angewandt werden.



### → Schwangerschaft

In Schwangerschaft und Stillzeit darf das neue Antiepileptikum nicht angewandt werden.

### → Nebenwirkungen

Als häufigste unerwünschte Arzneimittelwirkungen treten unter Lacosamid Schwindel, Kopfschmerzen, Doppelsehen und Übelkeit auf.

Von der Dosis werden 95 Prozent unverändert (etwa 40 Prozent) oder als Metaboliten renal eliminiert.

Der **Metabolismus** von Lacosamid ist nicht vollständig geklärt. Über das Leberenzym Cytochrom CYP2C19 wurde der Arzneistoff zu dem unwirksamen Hauptmetaboliten O-Desmethyl-Derivat abgebaut. Interaktionen mit CYP2C19-Inhibitoren konnten jedoch nicht nachgewiesen werden.

### Dosierung

Zu Behandlungsbeginn wird eine zweimal tägliche Gabe von 50 Milligramm empfohlen, die nach einer Woche auf eine therapeutische Initialdosis von zweimal täglich 100 Milligramm erhöht werden sollte. Je nach Ansprechen und Verträglichkeit kann die Erhaltungsdosis wöchentlich um 50 Milligramm zweimal täglich bis zur empfohlenen **Tageshöchstosis** von 400 Milligramm (200 Milligramm zweimal täglich) gesteigert werden.

Die Infusionslösung wird zweimal täglich über einen Zeitraum von 15 bis 60 Minuten verabreicht. Eine Verdünnung der Infusionslösung ist nicht erforderlich. Ein Wechsel zwischen intravenöser und oraler Anwendung bzw. umgekehrt kann direkt und ohne Dosisitration erfolgen, wobei die Gesamttagesdosis beibehalten werden sollte.

### Gegenanzeigen

Das Arzneimittel sollte nicht angewendet werden bei Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff, gegen Erdnüsse oder Soja oder gegen einen der sonstigen Bestandteile. Kontraindiziert ist Lacosamid auch bei Patienten mit einem AV-Block zweiten oder dritten Grades, einer Reizleitungsstörung am Herzen, bei der die Erregungsleitung zwischen Vorhöfen und Herzkammern am Atrioventrikularknoten zeitweise oder dauerhaft unterbrochen ist.

### Wechselwirkungen

In klinischen Studien wurde unter Lacosamid eine Verlängerung des PR-Intervalls, Ausdruck der atrioventrikulären Leitungszeit, beobachtet. Besondere Vorsicht ist daher bei gleichzeitiger Gabe von Arzneimitteln, die ebenfalls mit einer Verlängerung des PR-Intervalls in Verbindung gebracht werden (z.B. Carbamazepin, Lamotrigin, Pregabalin) sowie bei Klasse-I-Antiarrhythmika angebracht.

Der Wirkstoff beeinflusst das CYP-Enzymsystem nicht und wird auch nicht über P-Glykoprotein transportiert. Demzufolge ist das allgemeine Wechselwirkungspotenzial als gering einzuschätzen.

### Schwangerschaft und Stillzeit

Lacosamid darf während der Schwangerschaft nicht angewendet werden, es sei denn, der behandelnde Arzt hält dies für unverzichtbar. Bei Patientinnen, die planen, schwanger zu werden, ist die Anwendung des Mittels sorgfältig abzuwägen.

Es ist nicht bekannt, ob Lacosamid in die Muttermilch übergeht. Vorsichtshalber sollte während der Behandlung mit Lacosamid nicht gestillt werden.

### Nebenwirkungen

Bei fast zwei Drittel der Patienten unter Lacosamid und einem Drittel unter Placebo trat mindestens eine Nebenwirkung auf. Am häufigsten wurde über Schwindelgefühl, Kopfschmerzen, Diplopie (Doppelsehen) und Übelkeit berichtet. 12,2 Prozent der Studienteilnehmer der Testgruppe und 1,6 Prozent der Placebogruppe brachen die Behandlung aufgrund unerwünschter Begleiterscheinungen ab.

### Pharmakoökonomische Aspekte

Epilepsieerkrankungen lassen allein durch ihre Häufigkeit einen hohen Ressourcenverbrauch im Gesundheitssystem erwarten. Um für die Zukunft eine gute Therapiequalität gewährleisten zu können, ist es unabdingbar geworden, ökonomische Betrachtungen für die Therapieentscheidungen miteinzubeziehen.

In die Berechnung der **Krankheitskosten** der Epilepsie gehen als die drei Komponenten direkte, indirekte und intangible Kosten ein. Dabei sind die direkten Kosten für die medikamentöse Therapie sowie für Leistungen des ambulanten und stationären Sektors die offensichtlichsten und am leichtesten zu ermittelnden. Laut verschiedener pharmakoökonomischer Studien liegen diese für Europa im Durchschnitt zwischen 2500 und 4000 Euro pro Jahr und Patient.

Der weitaus größere Anteil der Gesamtkosten entfällt jedoch auf indirekte Kosten, welche u. a. durch Frühberentung oder Arbeitsausfall aufgrund der Erkrankung entstehen. Diese machen 55 bis 64 Prozent der Gesamtkosten aus.

Darüber hinaus existieren intangible Kosten durch Befindlichkeitsstörungen bei den Patienten und ihren Angehörigen aufgrund somatischer, mentaler, psychischer und sozialer Faktoren. Diese sind am schwierigsten transparent zu machen und zu bewerten.

Insgesamt lassen sich die durchschnittlichen jährlichen Gesamtkosten für einen Epilepsiepatienten auf ca. 8500 bis 10000 Euro schätzen. Im Vergleich mit den Kosten für andere chronische neurologische Erkrankungen, wie Morbus Parkinson (ca. 20000 Euro pro Jahr und Patient) oder Morbus Alzheimer (ca. 35000 Euro pro Jahr und Patient), fallen diese zwar noch gering aus, ergeben jedoch über alle Erkrankten in Deutschland allein einen Betrag von 3,8 bis 4,9 Milliarden Euro.

## Pharmazeutische Technologie

Als Darreichungsformen stehen Filmtabletten mit 50, 100, 150 und 200 Milligramm, ein Sirup (15 mg/ml) und eine Infusionslösung (10 mg/ml) zur Verfügung. Der Sirup hat eine Haltbarkeit von zwei Jahren und ist nach dem Öffnen innerhalb von vier Wochen aufzubrauchen. Die Lagerung sollte nicht über 30 °C erfolgen.

Die Infusionslösung wird als 20-ml-Durchstechflasche in den Verkehr gebracht. Bei einer Aufbewahrungstemperatur von höchstens 25 °C beträgt die Haltbarkeit drei Jahre. Das Arzneimittel ist nur für den einmaligen Gebrauch bestimmt. Eine verdünnte gebrauchsfertige Zubereitung sollte aus mikrobiologischer Sicht sofort verwendet werden, dennoch konnte eine chemische und physikalische Stabilität des Präparats für bestimmte Verdünnungsmittel über 24 Stunden bei Temperaturen bis 25 °C nachgewiesen werden. +

**Korrespondierende Autorin: Dr. rer. med. Claudia Hübner** |  
Walther-Rathenau-Str. 47, 17489 Greifswald |  
Kontakt: huebner\_cl@web.de

\* Fertigarzneimittelname Lacosamid: Vimpat®

Quellen:

- Fachinformationen Vimpat® 50 Milligramm / 100 Milligramm / 150 Milligramm / 200 Milligramm Filmtabletten, Vimpat® 10 Milligramm/ml Infusionslösung, Vimpat® 15 Milligramm/ml Sirup, Stand August 2008.
- European Medicines Agency (EMA): Europäischer Beurteilungsbericht (EPAR) Vimpat: Zusammenfassung des EPAR für die Öffentlichkeit: EMEA/H/C/863: <http://www.emea.europa.eu>.
- Dodel, R. et al: Die Kosten der Epilepsie in Deutschland: Gesundheitsökonomische Evaluationen einer chronischen Krankheit. In: Pharmazie in unserer Zeit, Heft 36, 4/2007, S. 298 – 305.

## → Online punkten

Den Fragebogen zu diesem Text finden Sie online zur Beantwortung unter [CME.springer.de](http://CME.springer.de) bzw. zum Einlesen auf Seite 49. Bitte beachten Sie dabei, dass die Reihenfolge der Fragen online individuell zusammengestellt ist und von der gedruckten Version abweicht. Die Teilnahme an der Fortbildung ist nur online möglich. Genauere Hinweise zur Teilnahme finden Sie auf Seite 48.

### → Krankheitskosten

Der größte Anteil der durch Epilepsie verursachten Kosten wird durch indirekte Kosten wie Arbeitsausfall und Frühberentung verursacht.



### → Pharmazeutische Technologie

Lacosamid steht in Form von Filmtabletten, Sirup sowie Infusionslösung zur Verfügung.

