

Journal für

Neurologie, Neurochirurgie und Psychiatrie

www.kup.at/
JNeurolNeurochirPsychiatr

Zeitschrift für Erkrankungen des Nervensystems

Neue Entwicklungen antikonvulsiv wirksamer Medikamente

Hansen N

Journal für Neurologie

Neurochirurgie und Psychiatrie

2014; 15 (4), 191-196

Homepage:

www.kup.at/

JNeurolNeurochirPsychiatr

Online-Datenbank
mit Autoren-
und Stichwortsuche

Indexed in
EMBASE/Excerpta Medica/BIOBASE/SCOPUS

Krause & Pachernegg GmbH • Verlag für Medizin und Wirtschaft • A-3003 Gablitz

P.b.b. 02Z031117M,

Verlagsort: 3003 Gablitz, Linzerstraße 177A/21

Preis: EUR 10,-



FRÜHBUCHER-DEADLINE: 31.12.2024

13. DREILÄNDERTAGUNG 2025 | SALZBURG

Gemeinsame Jahrestagung der Deutschen
und Österreichischen Gesellschaften für
Epileptologie und der Schweizerischen
Epilepsie-Liga

26.–29. März 2025 | Salzburg

www.epilepsie-tagung.de

www.epilepsie-tagung.de



Deutsche
Gesellschaft für
Epileptologie



Schweizerische Epilepsie-Liga
Ligue Suisse contre l'Epilepsie
Swiss League Against Epilepsy

Neue Entwicklungen antikonvulsiv wirksamer Medikamente

N. Hansen

Kurzfassung: Dieser Artikel informiert über Studien zu kürzlich zugelassenen Antikonvulsiva wie Eslicarbazepin, Lacosamid, Retigabin und Perampanel. Es werden neue erfolgversprechende Wirkmechanismen, wie die Modulation der Galanin- und γ -Aminobuttersäure- (GABA-) A-Rezeptoren, der Kaliumkanalöffnung (Kv7.2/Kv7.3), der kompetitive Antagonismus an α -Amino-3-Hydroxy-5-Methyl-4-Isloxazol-Propionsäure- (AMPA-) Typ-Glutamatrezeptoren oder die Inhibition der Glykolyse aufgezeigt.

Darüber hinaus werden potenzielle Antiepileptika wie Brivaracetam, 2-Desoxyglucose, Ganaxolon, Huperzine A, ICA-1065665, T-2007 und Valnoctamid beschrieben, die sich in präklinischer oder klinischer Entwicklung befinden. Durch diese wird das medikamentöse Arsenal im Kampf gegen die Epilepsie erweitert werden,

trotz eines wahrscheinlich nur moderaten Effektes auf die Langzeitremission von Epilepsiepatienten.

Schlüsselwörter: Antiepileptika, Antagonismus an AMPA-Rezeptoren, Brivaracetam, Galaninrezeptoren, Inhibition der Glykolyse, Kaliumkanalöffnung, Perampanel

Abstract: New Developments of Anticonvulsive Drugs. This article focuses on the study results of recently licensed antiepileptic drugs such as eslicarbazepine, lacosamide, retigabine, and perampanel. New promising anticonvulsive mechanisms such as the modulation of galanin or γ -amino butyric acid (GABA) A receptors, opening of potassium channels (KCNQ2/KCNQ3, Kv7.2/Kv7.3), antagonism of α -amino-3-hydroxy-

5-methyl-4-isoxazolepropionic acid receptor (AMPA) type glutamate receptors, or inhibition of glycolysis are discussed.

Furthermore, potential antiepileptic drugs that are in preclinical or clinical development, such as brivaracetam, 2-desoxyglucose, ganaxolone, huperzine A, ICA-1065665, T-2007, and valnoctamide are described. Thereby, the pharmacotherapeutic arsenal will be amplified, although this augmentation possibly only has a moderate effect on the long-term remission of epileptic patients. **J Neurol Neurochir Psychiatr 2014; 15 (4): 191–6.**

Key words: antiepileptic drugs, antagonism on AMPA receptors, brivaracetam, galanin receptors, inhibition of glycolysis, potassium channel opener, perampanel

■ Einleitung

Das Ziel der Anfallsfreiheit wird durch eine antikonvulsive Therapie bei 20 % der Patienten mit einer chronischen Epilepsie nicht erreicht [1]. Daher ist es notwendig, effektivere Antiepileptika zu finden. In diesem Artikel werden kürzlich zugelassene, kurz vor der Zulassung stehende sowie sich in der präklinischen und klinischen Entwicklung befindliche Antikonvulsiva mit neuen Wirkmechanismen erläutert.

■ Neue Antikonvulsiva

Auf das kürzlich in Europa zugelassene Stiripentol für die myoklonische Epilepsie und Rufinamid für das Lennox-Gastaut-Syndrom [2] wird aufgrund ihrer Anwendung nur bei speziellen Indikationen nicht eingegangen.

Eslicarbazepinacetat

Eslicarbazepinacetat (ESL) ist seit 2009 in Europa als Zusatztherapie für fokale Anfälle mit oder ohne sekundäre Generalisierung bei Erwachsenen mit Epilepsie zugelassen [3].

ESL ist ein Derivat von Carbamazepin und Oxcarbazepin und blockiert spannungsabhängige Natriumkanäle [3] (in Tabelle 1 ist der zugrunde liegende Wirkmechanismus dargestellt,

weitere antikonvulsiv wirksame Natriumkanalblocker sind Carbamazepin, Felbamat, Lamotrigin, Oxcarbazepin, Phenytoin, Rufinamid, Topiramid und Zonisamid). Als Handlungsrichtlinie sollten 2 Antiepileptika, die Natriumkanäle blockieren, nicht kombiniert werden, da sie häufig mehr ZNS-Nebenwirkungen produzieren als die Kombination eines Natriumkanalblockers mit einem Antiepileptikum mit einem anderen Wirkmechanismus [5].

Zwei multizentrische Studien an Patienten mit fokaler Epilepsie zeigten, dass 400, 800 und 1200 mg/d ESL als eine zusätzliche antiepileptische Therapie bei fokalen Anfällen wirksamer als Placebo waren [6, 7] (Tab. 2).

Die Halbwertszeit von ESL beträgt 20–24 Stunden [3], vereinbar mit einer 1× täglichen Applikation (die pharmakokinetischen Daten und Kontraindikationen sind in Tabelle 3 dargestellt). Die häufigsten Nebenwirkungen waren Doppelbilder, Kopfschmerzen, Müdigkeit, Schwindel, Somnolenz und Übelkeit. Auch eine Hyponatriämie kann durch ESL verursacht werden [2].

Das medikamentöse Interaktionsprofil entspricht dem von Oxcarbazepin [3] (Tab. 4). Der Serumspiegel von ESL 1200 mg/d kann durch Phenytoin aufgrund einer Inhibition des CYP2C19 um bis zu 31–35 % gesteigert [17] und durch orale Kontrazeptiva gesenkt werden [17]. ESL kann den Serumwirkspiegel von sowohl Topiramid als auch S-Warfarin reduzieren [21, 22] (Tab. 4).

Lacosamid

Lacosamid (LCM) ist eine Aminosäure ([R]-2-[Acetylamino]-N-benzyl-3-methoxypropanamid) [23] und steigert

Eingelangt am 30. Mai 2012; angenommen nach Revision am 12. November 2012; Pre-Publishing Online am 22. Januar 2013

Aus der Abteilung für Neurophysiologie, Ruhr-Universität Bochum, Deutschland
Korrespondenzadresse: Dr. med. Niels Hansen, Abteilung für Neurophysiologie, Ruhr-Universität Bochum, MA 4/150, D-44780 Bochum, Universitätsstraße 150; E-Mail: Niels.Hansen@rub.de

Tabelle 2: Ausgewählte Studien potenzieller und bereits zugelassener Antikonvulsiva. Erstellt nach Daten aus <http://clinicaltrials.gov>.

Substanz	Referenz	Klinische Studie (gov-ID)	Phase	Patienten	Design	Dosis	Komparator	Primärer Endpunkt	Ergebnisse (Ende Studie) = Senkung der Anfallsfrequenz in %
Zugelassene Antikonvulsiva									
Eslicarbazepin-acetat	[6]	NCT00957047	III	Refraktäre fokale Epilepsie	DB	400, 800, 1200 mg	PI	Anfallsfrequenz	58 % vs. 28 % PI
	[7]	NCT00957684	III	Refraktäre fokale Epilepsie	DB	400, 800, 1200 mg	PI	Anfallsfrequenz	26 % (400 mg), 36 % (800 mg), 45 % (1200 mg) vs. 16 % PI k. E. (2012)
	–	NCT00988429	III	Refraktäre fokale Epilepsie	DB	800, 1200 mg	PI	Wirksamkeit	
Lacosamid	[8]	NCT00136019	III	Epilepsie	DB	400, 600 mg	PI	Anfallsfrequenz	37 % (400 mg), 38 % (600 mg) vs. 21 % PI
	[9]	NCT00220415	III	Fokale Epilepsie	DB	200, 400 mg	PI	Sicherheit, Anfallsfrequenz	35 % (200 mg), 36 % (400 mg), 38 % (600 mg) vs. 22 % PI k. E.
	[10]	NCT00832884	IV	Fokale Epilepsie	SGA	0,7–2,1 mg/kg	LCM	Sicherheit von i.v. LCM	
Retigabin	[11]	NCT00232596	III	Fokale Epilepsie	DB	1200 mg	PI	Anfallsfrequenz	44 % vs. 18 %
	[12]	NCT00235755	III	Fokale Epilepsie	DB	600, 900 mg	PI	Anfallsfrequenz	28 % (600 mg) vs. 16 % PI 40 % (900 mg) vs. 16 % PI k. E. (2015)
	–	NCT01336621	III	Fokale Epilepsie	SGA	300–1200 mg	–	Inzidenz AE, SAE	30,7 % vs. 21,6 % PI
	[4]	NCT00144690	II	Epilepsie	DB	Max. tol. Dosis	PI	–	40 % vs. 2 % PI
	–	NCT00416195	II	Epilepsie	DB	Dosis bis 12 mg	PI	Dosis bis 12 mg/d	
	–	NCT00735397	III	Epilepsie	DB	2, 4, 6, 8, 10, 12 mg	PI	Anfallsfrequenz	k. E. (2016)
	–	NCT01393743	III	GTKA	DB	Bis zu 8 mg	PI	Anfallsfrequenz	k. E. (2013)
Perampanel	[13]	NCT00699972	III	Fokale Epilepsie	DB	8, 12 mg	PI	Anfallsfrequenz	26 % (8 mg), 35 % (12 mg) vs. 21 % PI
	[14]	NCT00699582	III	Fokale Epilepsie	DB	8, 12 mg	PI	Anfallsfrequenz	31 % (8 mg), 18 % (12 mg) vs. 10 % PI
	[15]	NCT00368472	III	Epilepsie	SGA	2–12 mg	PI	Anfallsfrequenz	32 % (7 ± 3 mg)
Potenzielle Antikonvulsiva									
Brivaracetam	[16]	NCT00175825	II	Epilepsie	DB	5, 20, 50 mg	PI	Anfallsfrequenz	22,1 % (50 mg)
	–	NCT00175916	III	Epilepsie	SGA	Bis 200 mg	–	AE	k. E. (2015)
	–	NCT00761774	III	Epilepsie	SGA	100–150 mg	–	Anfallsfrequenz	k. E. (2015)
Ganaxolon	[4]	NCT00441896	II	Infantile Spasmen	DB	–	PI	Spasmenfrequenz	54 % Senkung vs. 35 % Anstieg
	[4]	NCT00465517	II	Fokale, katameniale Epilepsie	DB	1500 mg	PI	Anfallsfrequenz	18 % vs. 2 % PI
ICA-105665	[4]	NCT00979004	II	Photosensible Epilepsie	DB	100–400 mg	PI	Änderung der photosensiblen Antwort	1 Pat (100 mg) 2 Pat (400 mg)

AE: „adverse event“; d: täglich („daily“); DB: doppelblind; GTKA: generalisiert tonisch-klonischer Anfall; i.v.: intravenös; max. tol.: maximal tolerierbar; Pat: Patient; PI: Placebo; LCM: Lacosamid; SAE: „serious adverse event“; SGA: „single group assignment“; vs.: versus; k. E.: kein Ergebnis

Tabelle 1: Wirkmechanismen der Antikonvulsiva. Mod. nach [2, 4]

Antikonvulsivum	Mechanismus
Zugelassen	
Eslicarbazepinacetat	Natriumkanalblocker
Lacosamid	Natriumkanalblocker
Retigabin	Öffnet direkt die KCNQ- (Kv7-) Kaliumkanäle
Perampanel	Nicht-kompetitiver Antagonist von AMPA-gesteuerten Glutamatrezeptoren
Mögliche baldige Zulassung	
Brivaracetam	Bindet an SV2a und inhibiert spannungsabhängige Natriumkanäle
Klinische Prüfung	
Ganaxolon	Aktiviert und moduliert direkt GABA-A-Rezeptoren mit der $\alpha\delta$ -Untereinheit
ICA-105665	Selektiver Aktivator der neuronalen KCNQ- (Kv7-) Kaliumkanäle
T-2007	Verstärkt die langsamen Auswärtsströme von GABA, Effekt auf den GABA-A-Rezeptor
Präklinische Prüfung	
2-Desoxy-D-Glukose	Inhibiert die Glykolyse, unterdrückt das „Kindling“ durch verminderte Expression von BDNF und TrkB
Huperzine A	Inhibiert NMDA-Rezeptoren und die Acetylcholinesterase
NAX-5055	Verstärkt die Galaninrezeptor- (GalR-) Neurotransmission über die Aktivierung des GalR
Valnoctamid	Inhibiert die Myo-Inositol-1-Phosphat synthetase, unbekannter Mechanismus
YKP 3089	Unbekannter Mechanismus

BDNF: „brain-derived neurotrophic factor“; GABA: Gamma-Aminobuttersäure; Kv7/KCNQ: Kv7-Kaliumkanal; GalR: Galaninrezeptor; SV2a: synaptisches Vesikelglykoprotein 2a; TrkB: neurotrophe Tyrosinkinase

selektiv die langsame und nicht die schnelle Inaktivierung von spannungsabhängigen Natriumkanälen [24] (Tab. 1). LCM wurde in Europa 2008 für die zusätzliche Behandlung von Patienten mit fokalen Anfällen (> 16 Jahre) zugelassen [24].

Die antikonvulsive Wirksamkeit von LCM als eine zusätzliche Behandlung fokaler Anfälle mit oder ohne sekundäre Generalisierung wurde in 3 multizentrischen Studien (LCM: 200, 400 und 600 mg/d) belegt [8, 9, 25] (Tab. 2). Eine Datenanalyse von Phase-II- und -III-Studien mit LCM ergab, dass LCM als rationale Kombinationstherapie bei fokalen Anfällen mit bisher gebräuchlichen Natriumkanalblockern (siehe ESL) einzusetzen ist, da es die Anfallsfrequenz in einer Dosierung von 200, 400 und 600 mg signifikant gegenüber Placebo reduziert [26]. Eine weitere Studie (RELACOVA) belegt, dass LCM in der rationalen Kombinationstherapie refraktärer fokaler Anfälle mit Nicht-Natriumkanalblockern eingesetzt werden kann [27]. Die RELACOVA-Studie zeigte zudem, dass LCM in der rationalen Kombinationstherapie mit Nicht-Natriumkanalblockern verglichen mit einer Kombination mit Natriumkanalblockern stärker antikonvulsiv wirksam ist und zu weniger Nebenwirkungen führt [27].

Die häufigsten Nebenwirkungen von LCM sind Erbrechen, Schwindel, Sehveränderungen und Übelkeit [2]. LCM kann zu PR-Zeitverlängerungen im Elektrokardiogramm führen [17] (Kontraindikationen siehe Tabelle 3). Bislang konnten keine wesentlichen pharmakokinetischen Interaktionen mit anderen Antiepileptika identifiziert werden [23] (Tab. 3, 4). Intravenös appliziertes LCM ist bei Patienten mit Status epilepticus wirksam [20].

Retigabin

Im Januar 2011 wurde Retigabin (RTG) in Europa als zusätzliche Therapie für fokale Anfälle mit oder ohne sekundäre

Generalisierung bei Erwachsenen > 18 Jahre mit Epilepsie zugelassen. RTG reduziert die neuronale Erregbarkeit durch die Verstärkung des KCNQ2-/KCNQ3- (Kv7.2/Kv7.3) Kaliumkanals [4, 28] (Tab. 2).

Die Wirksamkeit und Sicherheit von RTG wurde in einer Phase-II-Studie mit einer dosisabhängigen Senkung der Anfallsabhängigkeit gegenüber Placebo demonstriert [4, 29]. Darüber hinaus zeigten 2 multizentrische Phase-III-Studien, dass RTG Placebo als zusätzliche Behandlung für Erwachsene mit fokalen Anfällen in der Senkung der Anfallsrate überlegen ist (NCT00235755, NCT00232596; Tab. 2). RTG senkte bei Patienten mit refraktären fokalen Anfällen in den Dosierungen 600 und 900 mg signifikant die Anfallsfrequenz gegenüber Placebo [12]. Zudem ist 1200 mg/Tag RTG antikonvulsiv wirksam in der zusätzlichen Therapie bei Erwachsenen mit fokalen Anfällen mit oder ohne sekundäre Generalisierung [11].

RTG sollte bei einer Halbwertszeit von 8 Stunden 3x täglich eingenommen werden. Die häufigsten Nebenwirkungen waren Schwindel und Schläfrigkeit [30]. Phase-II-Studien zeigten, dass die Serumspiegel von RTG im Mittel nach einer Komedikation mit Carbamazepin und Phenytoin um bis zu 31–35 % reduziert werden können [31] (Tab. 3, 4).

Perampanel

Perampanel (PP) wurde 2012 in Europa zur Zusatzbehandlung von Jugendlichen > 12 Jahre und Erwachsenen mit fokalen Anfällen mit oder ohne sekundäre Generalisierung zugelassen.

PP ist ein selektiver, nicht-kompetitiver A-Amino-3-Hydroxy-5-Methyl-4-Isoxazol-Propionsäure- (AMPA-) Typ-Glutamatrezeptorantagonist (Tab. 2) [4]. Agenzien, die die AMPA-Rezeptoraktivität abschwächen, reduzieren die neuronale Er-

Tabelle 3: Pharmakokinetische Daten, Kontraindikationen und Dosierung von Eslicarbazepinacetat, Lacosamid, Retigabin und Perampanel. Nach [17, 18].

Parameter	Eslicarbazepinacetat	Lacosamid	Retigabin	Perampanel
Bioverfügbarkeit	> 90 %	> 98 %	60 %	–
Eiweißbindung	30 %	< 15 %	80 %	95 %
HWZ	13–24 h	13 h	6–10 h	105 h
Elimination	> 90% renal (33 % glukoronidiert)	Renal, 40 % unverändert	Renal, 50–65 % als Metabolit	Renal 30 %, Faeces 70 %
Dosierung	1–2× 400 mg/d, Steigerung in 400-mg-Schritten	50–100 mg/d, Steigerung in 50–100-mg-Schritten	300 mg/d, Steigerung um 150 mg/d jede Woche	2 mg/d, Steigerung in 2-mg/d-Schritten
Erhaltungsdosis	1200 mg/d	200–400 mg/d	1200 mg/d	4–8 mg/d
Kontraindikation	Sekundärer oder tertiärer AV-Block Hypersensibilität auf Carboxamid-Derivate	Sekundärer oder tertiärer AV-Block	Herzinsuffizienz Verlängertes QT-Intervall Hypokaliämie Hypomagnesiämie Ventrikuläre Hypertrophie	Vorsicht bei Suizidgedanken Erhöhte Sturzgefahr Hormonelle Kontrazeptiva

Tabelle 4: Metabolismus zugelassener und potenzieller Antikonvulsiva. Nach [2, 3, 17, 19, 20].

Substanz	Cytochrom-P-450-Interaktion	Metabolismus wird von anderen Antiepileptika beeinflusst	Beeinflusst Metabolismus anderer Antiepileptika
Zugelassene Antikonvulsiva			
Eslicarbazepinacetat	CYP2C9-Inhibition	Ja : Phenytoin	Ja: Topiramat
Lacosamid	Induziert und inhibiert CYP-450 bei therapeutischen Konzentrationen nicht	Ja	Oxcarbazepin-Metabolit zu 10–15 % reduziert
Retigabin	Nein	Ja: Carbamazepin und Phenytoin	Ja: Lamotrigin
Perampanel	CYP3A4-Hydroxylierung	Ja	Ja: Valproat
Potenzielle Antikonvulsiva			
Brivaracetam	CYP-450-2C10-Hydroxylierung	–	–
Ganaxolon	Induktor CYP-3A	Ja	Ja
ICA-105665	Nein	Nein	Nein
T-2007	Inhibitor: CYP2C9 und CYP3A4 Induktor: CYP3A4	–	–
–: unklar			

regbarkeit und sind zudem neuroprotektiv [4, 19]. PP schützen Mäuse vor generalisierten Anfällen, Absencen oder myoklonischen Anfällen und waren in verschiedenen Tiermodellen antikonvulsiv wirksam [4].

Phase-III-Studien

Zwei Phase-III-Studien (NCT00699972, NCT00699582) belegen die antikonvulsive Wirksamkeit bei Patienten mit therapierefraktären fokalen Anfällen in einer Dosierung von 8 und 12 mg/d [13, 14]. Eine weitere Phase-III-Studie (NCT00699582) wies nach, dass 4 und 8 mg/d PP als Zusatzbehandlung therapierefraktärer fokaler Anfälle wirksam sind [32]. Dosisesskalationsstudien belegten darüber hinaus, dass die tägliche Dosis von 4–12 mg PP geeignet ist, therapierefraktäre fokale Anfälle effektiv zu behandeln [33] (Tab. 2).

In weiteren Phase-III-Studien wird derzeit die Wirksamkeit von PP gegenüber Placebo (2, 4, 8 und 12 mg) bei Patienten mit Epilepsie (NCT00735397) und insbesondere bei Patienten mit generalisierten Anfällen (NCT01393743) untersucht (Tab. 2) [4]. Eine Langzeitstudie (NCT00368472; Tab. 2) an

Patienten mit fokalen Anfällen legt nahe, dass PP, über einen Zeitraum von bis zu 4 Jahren verabreicht, langfristig die Anfallsfrequenz reduziert und gut vertragen wird [15]. Die wesentlichen Nebenwirkungen waren Schwindel, Kopfschmerzen und Schläfrigkeit [15].

Anzumerken ist weiterhin, dass PP einen starken CYP3A4-Metabolismus aufweist. PP beeinflusst die Serumkonzentrationen von anderen Antiepileptika nicht, jedoch ist die Serumkonzentration von PP in der Gegenwart von CYP-induzierenden Antiepileptika um ca. 50 % erniedrigt [4] (Tab. 4). Ein Vorteil des PP besteht in der 1× täglichen Applikation bei einer langen Halbwertszeit [4] (für Pharmakokinetik siehe Tabelle 3).

■ **Kurz vor der Zulassung stehende Antikonvulsiva**

Brivaracetam

Brivaracetam (BVC) ist ein Ligand des synaptischen Vesikelglykoprotein 2A (SV2a), der inhibitorisch auf spannungsgesteuerte Natriumkanäle wirkt [4] (Tab. 1). Es lie-

gen Hinweise vor, dass es eine starke Korrelation zwischen der SV2a-Bindungsaffinität und der antikonvulsiven Potenz in Tiermodellen der Epilepsie gibt [4]. Bei therapeutisch relevanten Dosen von BVC besetzt dieses bereits > 80 % von dem SV2a im menschlichen Gehirn [34]. BVC war in Tiermodellen wirksamer als Levetiracetam [4]. BVC schützt Mäuse vor fokalen und generalisierten Anfällen [4, 35].

Phase-II- und -III-Studien

BVC zeigte ein günstiges Sicherheits- und Toleranzprofil in Erwachsenen mit fokalen Anfällen in einer Phase-II-Studie in einer Dosierung von 5–150 mg/d [4, 16]. Zwei multizentrische Phase-III-Studien (NCT00490035, NCT00464269) zeigten eine signifikante Anfallsreduktion gegenüber Placebo in einer Dosierung von 50 mg/d und 100 mg/d [4] (Tab. 2).

Potenzielle Antikonvulsiva in der klinischen Entwicklungsphase

Carisbamat, ein Natriumkanalblocker, zeigte keine konsistente Wirksamkeit, sodass die klinische Testung als Antikonvulsivum eingestellt wurde [4]. Nachdem sich in Tiermodellen die antikonvulsive Wirksamkeit unter Beweis gestellt hat, werden derzeit Ganaxolon, ICA-105665, T-2007 und YKP3089 in Phase-I- und -II-Studien untersucht (Tab. 1, 2, 4). Als neue antikonvulsive Mechanismen sind die allosterische Modulation von γ -Aminobuttersäure- (GABA-) A-Rezeptoren des Ganaxolon und die selektive Kaliumkanalöffnung des ICA-105665 (KCNQ, Kv7) mit einem Anstieg des KCNQ2/3-Stroms erwähnenswert (Tab. 1). Eine Phase-I-Studie zeigte, dass T-2007 in Probanden gut toleriert wurde [4]. Eine Studie an Patienten mit photosensibler Epilepsie zeigte, dass YKP 3089 eine Reduktion der epileptiformen EEG-Veränderungen gegenüber Placebo hervorruft [4].

■ Potenzielle Antikonvulsiva in der tierexperimentellen Entwicklungsphase

Mehrere Substanzen wie 2-Desoxy-d-Glucose, Huperzine A, NAX-5055, Celexocib, Rapamycin und Valnoctamid zeigten in Tiermodellen eine antikonvulsive Wirksamkeit [4] (Wirkmechanismen siehe Tabelle 1). Die Verhinderung des „Kindling“-Effekts (bezeichnet den Mechanismus der Epileptogenese durch kurzandauernde, fortschreitende epileptische Entladungen) durch die Unterdrückung der Expression des BDNF-Wachstumsfaktors („brain-derived neurotrophic factor“ [BDNF]) und der neurotrophnen Tyrosinkinase TrKB der 2-Desoxy-d-Glucose [2], die reversible Inhibition der Acetylcholinesterase des Huperzine A [2], die Aktivierung der Galaninrezeptor- (GalR-) Subtypen 1 und 2 des NAX-5055 [2, 36], die Verhinderung der Neurodegeneration und Mikrogliaaktivierung im Hippokampus des Celexocib [25] und die Unterdrückung des mTOR-Pfades des Rapamycin („mammalian target of Rapamycin“, einer Phosphoinositid-3-Kinase) [25] stellen neue antikonvulsive Mechanismen dar (Tab. 2). Ob diese Substanzen auch in klinischen Studien antikonvulsiv wirksam sind, wird sich herausstellen. Mögliche Indikationen für die 2-Desoxy-d-Glucose stellen das Lennox-Gastaut-Syndrom und der Status epilepticus, für NAX-5055 die fokale Epilepsie und für Rapamycin genetische Epilepsien, die tubuläre Sklerose und der Status epilepticus dar [4].

■ Relevanz für die Praxis

BVC ist in der Behandlung fokaler Anfälle wirksam und wird möglicherweise bald für die Indikation fokaler Anfälle zugelassen.

ESL ist seit 2009 und RTG seit 2011 für fokale Anfälle mit oder ohne sekundäre Generalisierung und LCS für fokale Anfälle seit 2008 als zusätzliche Therapie zugelassen und sie stellen einen Benefit in der zusätzlichen antiepileptischen Therapie dar. PP wurde 2012 für die Indikation fokaler Anfälle als Zusatztherapie zugelassen. Vorteilhaft ist, dass PP aufgrund seiner langen Halbwertszeit nur 1× täglich zu verabreichen ist.

Die Modulation der Galanin- und GABA-A-Rezeptortransmission, die Kaliumkanalöffnung (Kv7.2/Kv7.3), der nicht-kompetitive Antagonismus an AMPA-gesteuerten Glutamatrezeptoren oder die Inhibition der Glykolyse stellen vielversprechende, neue antikonvulsive Wirkmechanismen dar.

Eine ausführliche klinische und Medikamentenanamnese mit einer anschließenden Klassifikation der Anfälle und Ableitung eines EEG stellen weiterhin die unabdingbare Voraussetzung für die Wahl des Antiepileptikums im klinischen Alltag dar.

■ Interessenkonflikt

Der Autor verneint einen Interessenkonflikt.

Literatur:

- Schmidt D, Elger CE. Praktische Epilepsiebehandlung. 2. überarb. Aufl. Thieme, Stuttgart-New York, 2001.
- Prunetti P, Perucca E. New and forthcoming anti-epileptic drugs. *Curr Opin Neurol* 2011; 24: 159–64.
- Almeida L, Soares-da Silva P. Eslicarbazepine acetate (BIA-2-093). *Neurotherapeutics* 2007; 4: 88–96.
- Bialer M, Johannessen SI, Levy RH, et al. Progress report on new antiepileptic drugs: A summary on the Tenth Eilat Conference (Eilat X). *Epilepsy Res* 2010; 92: 89–124.
- Perucca E. The pharmacology of new antiepileptic drugs. Does a novel mechanism of action really matter? *CNS Drugs* 2011; 25: 907–12.
- Elger CE, Bialer M, Cramer JA. Eslicarbazepineacetate: a double-blind, add-on, placebo controlled expiratory trial in adult patients with partial onset seizures. *Epilepsia* 2007; 48: 497–504.
- Elger C, Halasz P, Maia J, et al. 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; 50: 454–63.
- Chung S, Sperling MR, Biton V, et al.; SP754 Study Group. Lacosamide as adjunctive therapy for partial-onset seizures: a randomized controlled trial. *Epilepsia* 2010; 51: 958–67.
- Halasz P, Kalviainen R, Mazurkiewicz-Beldzinska M, et al. Adjunctive lacosamide for partial-onset seizures: efficacy and safety results from a randomized controlled trial. *Epilepsia* 2009; 50: 443–53.
- Biton V, Rosenfeld WE, Whitesides J, et al. Intravenous lacosamide as replacement for oral lacosamide in patients with partial-onset seizures. *Epilepsia* 2008; 49: 418–24.
- French JA, Abou-Khalil BW, Leroy RF, et al. RESTORE 1/Study 301 Investigators. Randomized, double-blind, placebo-controlled trial of ezogabine (retigabine) in partial epilepsy. *Neurology* 2011; 76: 1555–63.
- Brodie MJ, Lerche H, Gil-Nagel A, et al.; RESTORE 2 Study Group. Efficacy and safety of adjunctive ezogabine (retigabine) in refractory partial epilepsy. *Neurology* 2010; 75: 1817–24.
- French JA, Krauss GL, Biton V, et al. Adjunctive perampanel for refractory partial-onset seizures. *Neurology* 2012; 79: 589–96.
- French JA, Krauss GL, Steinhoff B, et al. Evaluation of adjunctive perampanel in patients with refractory partial-onset seizures: results of randomized global phase III study 305. *Epilepsia* 2013; 54: 117–25.
- Rektor I, Krauss GL, Bar M, et al. Perampanel Study 207: long-term open-label evaluation in patients with epilepsy. *Acta Neurol Scand* 2012; 126: 263–9.
- French JA, Costantini C, Brodsky A, et al. N01193 Study Group. Adjunctive brivaracetam for refractory partial-onset seizures: a randomized, controlled trial. *Neurology* 2010; 75: 519–25.

17. Fattore C, Perruca E. Novel medications for epilepsy. *Drugs* 2011; 71: 2151–78.
18. Fycompa product information, European Medicines Agency. 2012. http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/002434/human_med_001572.jsp&mid=WC0b01ac058001d124 [gesehen 21.11.2012].
19. De Sarro G, Gitto R, Russo E, et al. AMPA receptor antagonists as potential anticonvulsant drugs. *Curr Top Med Chem* 2005; 2: 31–42.
20. Koubeissi MZ, Mayor CL, Estephan B, et al. Efficacy and safety of intravenous lacosamide in refractory nonconvulsive status epilepticus. *Acta Scand Neurol* 2011; 123: 142–6.
21. Nunes T, Sicard E, Almeida L, et al. Pharmacokinetic interaction study between eslicarbazepine acetate and topiramate in healthy subjects. *Curr Med Res Opin* 2010; 26: 1355–62.
22. Vaz-da-Silva M, Almeida L, Falcao A, et al. Effect of eslicarbazepine acetate on the steady-state pharmacokinetics and pharmacodynamics of warfarin in healthy subjects during a three-stage, open-label, multiple-dose, single-period study. *Clin Ther* 2010; 32: 179–92.
23. Doty P, Rudd GD, Stoehr T, et al. Lacosamide. *Neurotherapeutics* 2007; 4: 145–8.
24. Ben-Menachem E, Biton V, Jatuzis D, et al. Efficacy and safety of oral lacosamide as adjunctive therapy in adults with partial-onset seizures. *Epilepsia* 2007; 48: 1308–17.
25. Pitkänen A. Therapeutic approaches to epileptogenesis – Hope on the horizon. *Epilepsia* 2010; 51 (Suppl 3): 2–17.
26. Sake JK, Hebert D, Isojärvi J, et al. A pooled analysis of lacosamide clinical trial data grouped by mechanism of action of concomitant antiepileptic drugs. *CNS Drugs* 2010; 24: 1055–68.
27. Villanueva V, Lopez-Gomariz E, Lopez-Trigo J, et al. Rational polytherapy with lacosamide in clinical practice: results of a Spanish cohort analysis RELACOVA. *Epilepsy Behav* 2012; 23: 298–304.
28. Maljevic S, Wuttke TV, Lerche H. Nervous system Kv7 disorders: breakdown of a subthreshold brake. *J Physiol* 2008; 586: 1791–801.
29. Porter RJ, Partiot A, Sachdeo R, et al. Randomised, multicenter, dose-ranging trial of retigabine for partial-onset seizures. *Neurology* 2007; 68: 1197–204.
30. Weisenberg JL, Wong M. Profile of ezogabine (retigabine) and its potential as an adjunctive treatment for patients with partial-onset seizures. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2011; 7: 409–14.
31. Ferron GM, Patat A, Parks V, et al. Lack of pharmacokinetic interaction between retigabine and phenobarbitone at steady-state in healthy subjects. *Br J Clin Pharmacol* 2003; 56: 39–45.
32. Krauss GL, Serratosa JM, Villanueva V, et al. Randomized phase III study 306. *Neurology* 2012; 78: 1408–15.
33. Krauss GL, Bar M, Biton V, et al. Tolerability and safety of perampanel: two randomized dose-escalation studies. *Acta Neurol Scand* 2012; 125: 8–15.
34. Gillard M, Fuks B, Leclercq K, Matagne A. Binding characteristics of brivaracetam, a selective, high affinity SV2A ligand in rat, mouse and human brain: relationship to anti-convulsant properties. *Eur J Pharmacol* 2011; 664: 36–44.
35. Matagne A, Margineanu D, Kenda B, et al. Anticonvulsive and antiepileptic properties of brivaracetam (ucb 34714), a high affinity ligand for synaptic vesicle protein, SV2A. *Br J Pharmacology* 2008; 154: 1662–71.
36. Mazarati A, Lu X, Shinmei S, et al. Patterns of seizures, hippocampal injury and neurogenesis in three models of status epilepticus in galanin receptor type 1 (GalR1) knockout mice. *J Neurosci* 2004; 24: 431–44.

Dr. med. Niels Hansen

Studium der Medizin bis 2006 in Mainz. Promotion Neurophysiologie 2007. Neurologische Weiterbildung an den Neurologischen Universitätskliniken in Essen und Würzburg bis 2011. Seit 2011 Postdoktorand in der Neurophysiologie der Ruhr-Universität Bochum.



Mitteilungen aus der Redaktion

Besuchen Sie unsere zeitschriftenübergreifende Datenbank

[Bilddatenbank](#)

[Artikeldatenbank](#)

[Fallberichte](#)

e-Journal-Abo

Beziehen Sie die elektronischen Ausgaben dieser Zeitschrift hier.

Die Lieferung umfasst 4–5 Ausgaben pro Jahr zzgl. allfälliger Sonderhefte.

Unsere e-Journale stehen als PDF-Datei zur Verfügung und sind auf den meisten der marktüblichen e-Book-Readern, Tablets sowie auf iPad funktionsfähig.

[Bestellung e-Journal-Abo](#)

Haftungsausschluss

Die in unseren Webseiten publizierten Informationen richten sich **ausschließlich an geprüfte und autorisierte medizinische Berufsgruppen** und entbinden nicht von der ärztlichen Sorgfaltspflicht sowie von einer ausführlichen Patientenaufklärung über therapeutische Optionen und deren Wirkungen bzw. Nebenwirkungen. Die entsprechenden Angaben werden von den Autoren mit der größten Sorgfalt recherchiert und zusammengestellt. Die angegebenen Dosierungen sind im Einzelfall anhand der Fachinformationen zu überprüfen. Weder die Autoren, noch die tragenden Gesellschaften noch der Verlag übernehmen irgendwelche Haftungsansprüche.

Bitte beachten Sie auch diese Seiten:

[Impressum](#)

[Disclaimers & Copyright](#)

[Datenschutzerklärung](#)