



## Lacosamid

Fokal beginnende (partielle) epileptische Anfälle werden zunächst mit einem für diese Indikation zugelassenen Wirkstoff behandelt (Monotherapie). Wird dadurch keine Anfallsfreiheit erzielt, kann neben dem Wechsel auf einen anderen Wirkstoff auch die Zugabe eines anderen Arzneistoffes (Add-on-Medikation) eine Therapieoption sein. Hier stehen verschiedene Wirkstoffe zur Verfügung: unter anderem Gabapentin, Lamotrigin, Levetiracetam, Oxcarbazepin, Topiramaten und Valproat. Bei der Therapieentscheidung sollten neben der Wirksamkeit weitere Kriterien wie Anfallstyp, Verträglichkeit, Sicherheit, Wirtschaftlichkeit und spezifische Patientenbedürfnisse (Komedikation, Übergewicht etc.) berücksichtigt werden.

So hat beispielsweise Lamotrigin Vorteile im Vergleich zu klassischen Antikonvulsiva (z. B. Oxcarbazepin) hinsichtlich des Nebenwirkungsprofils (z. B. fehlende Hyponatriämie) und wegen des geringen Interaktionspotenzials bei fehlender Enzyminduktion.

Für Lacosamid ist eine überlegene Wirksamkeit als Add-on-Medikament nicht nachgewiesen.

### Indikation

Zusatzbehandlung fokaler Anfälle mit oder ohne sekundäre Generalisierung bei erwachsenen und jugendlichen (16–18 Jahre) Epilepsiepatienten.

### Empfehlungen zur wirtschaftlichen Verordnungsweise (1–5)

- Alle Epilepsiepatienten sollten – nach einer angemessenen Diagnostik – einen umfassenden Behandlungsplan erhalten, der mit Patienten, Angehörigen, Hausarzt und weiteren behandelnden Spezialisten abgestimmt ist. Das langfristige Ziel ist die Anfallsfreiheit. Die Behandlungsstrategie mit antiepileptischen Arzneimitteln soll dem Anfallstyp und -syndrom, dem Lebensstil, dem Lebensalter und Geschlecht sowie den Behandlungspräferenzen entsprechen. Nebenwirkungsprofil, Teratogenität sowie Pharmakokinetik der eingesetzten Wirkstoffe sind ebenso zu berücksichtigen wie Komedikation, Begleiterkrankungen und ethnischer Hintergrund.
- Die medikamentöse Behandlung einer Epilepsie sollte initial immer mit einer Monotherapie (eindeutige Beurteilung der Wirksamkeit und der Nebenwirkungen, bessere Verträglichkeit, Vermeidung pharmakokinetischer und/oder pharmakodynamischer Interaktionen, bessere Therapieadhärenz, niedrigere Kosten) eingeleitet werden.
- Als First-line-Monotherapie bei neu diagnostizierten fokalen beginnenden (partiellen) Anfällen sollten die in alphabetischer Reihenfolge genannten Wirkstoffe Carbamazepin, Gabapentin, Lamotrigin, Levetiracetam, Oxcarbazepin, Topiramaten und Valproat eingesetzt werden. Das günstigere Nebenwirkungsprofil, das geringe bis fehlende Interaktionspotenzial und die fehlende Enzyminduktion von Lamotrigin und Levetiracetam können für die Therapie von fokalen beginnenden (partiellen) Epilepsien vorteilhaft sein. Eine Überlegenheit gegenüber Carbamazepin und Oxcarbazepin hinsichtlich der antikonvulsiven Wirksamkeit konnte bei beiden Wirkstoffen aber bisher nicht gezeigt werden. Die höheren Behandlungskosten von Levetiracetam und Oxcarbazepin sind zu beachten.
- Erst wenn nach Umsetzung auf ein anderes Antikonvulsivum keine Anfallskontrolle erreicht werden kann, ist eine Add-on-Medikation zu erwägen. Bei der Kombination sind vorzugsweise Wirkstoffe mit unterschiedlichem Wirkmechanismus, fehlenden oder nur geringen Wechselwirkungen, mit großer therapeutischer Breite sowie geringen Nebenwirkungen einzusetzen.
- Für eine Add-on-Medikation kommen vorwiegend Lamotrigin, Levetiracetam, Oxcarbazepin, Topiramaten und Valproat in Frage. Mit Eslicarbazepin, Lacosamid und Zonisamid stehen weitere, aber teurere Optionen zur Verfügung. Für eine höhere klinische Effizienz von Lacosamid gegenüber den therapeutischen Alternativen liegen keine belastbaren klinischen Daten vor.

Direkte Vergleiche mit anderen Antiepileptika fehlen bislang. Bei einer Verordnung von Lacosamid sind die circa 10-fach höheren Kosten z. B. im Vergleich zu Lamotrigin zu beachten.

- Lacosamid ist derzeit als Reservemedikament für eine Add-on-Medikation einzuordnen. Es gibt Hinweise auf einen synergistischen Effekt bei der Kombination mit Levetiracetam und Carbamazepin. Eine Therapie mit La-

cosamid sollte nur von Ärzten mit Erfahrung in der Behandlung von Patienten mit Epilepsie eingeleitet werden.

- Für das Anwendungsgebiet primär generalisierte Anfälle liegt für Lacosamid keine Zulassung vor. Die Anwendung wird daher bei diesen Patienten nicht empfohlen. Eine Behandlung würde einen Heilversuch darstellen, die haftungsrechtlichen Konsequenzen eines Off-Label-Use sind zu beachten.

## Kosten

Wirkstoff	Präparat <sup>1</sup>	DDD-Angaben (mg) <sup>2</sup>	Dosis (mg/Tag) <sup>3,4</sup>	Kosten pro Jahr [€] <sup>5</sup>
<b>Zusatztherapie<sup>6</sup></b>				
Lacosamid	Vimpat® 100 mg, 200 mg Filmtabletten	300	200 – 400	1610,04 – 2764,27
Eslicarbazepinacetat	Zebinix® 800 mg Tabletten	800	800 – 1200	2235,02 – 3352,52
Gabapentin <sup>7</sup>	Generikum 300 mg Hartkapseln, 600 mg Filmtabletten	1800	900 – 3600	258,04 – 1033,13
Lamotrigin <sup>7</sup>	Generikum 50 mg, 100 mg, 200 mg Tabletten	300	100 – 200 <sup>8</sup> 200 – 400 <sup>9</sup>	89,35 – 145,05 144,94 – 281,56
Levetiracetam <sup>7</sup>	Generikum 500 mg, 1000 mg Filmtabletten	1500	1000 – 3000	208,63 – 653,39
Oxcarbazepin <sup>7</sup>	Apydan® extant 300 mg, 600 mg Tabletten mit veränderter Wirkstofffreisetzung	1000	600 – 2400	325,32 – 1222,09
Phenytoin <sup>7</sup>	Generikum 100 mg Tabletten	300	300	89,57
Pregabalin	Generikum 150 mg, 300 mg Hartkapseln	300	300 – 600	543,48 – 988,49
Topiramat <sup>7</sup>	Generikum 100 mg, 200 mg Filmtabletten	300	200 – 400	381,72 – 688,97
Natrium-Valproat <sup>7</sup>	Generikum 500 mg Retardtabletten	1500	1000 – 2000	119,21 – 238,42
Vigabatrin	Sabril® 500 mg Filmtabletten	2000	2000 – 3000	1246,26 – 1869,38
Zonisamid <sup>7</sup>	Zonegran® 100 mg Hartkapseln	400	300 – 500	1968,21 – 3280,34

Stand Lauerstaxe: 15.01.2015

<sup>1</sup>Es wurde bevorzugt die retardierte Form dargestellt; bei Fertigarzneimitteln, die nicht in retardierter Form vorliegen, wurde die nicht retardierte Form gewählt; <sup>2</sup>nach (6); <sup>3</sup>Dosierung gemäß Fachinformation (FI); <sup>4</sup>Erhaltungsdosis; Dosierungen für die einschleichende Aufsättigung sowie Dosisanpassungen im Rahmen einer Kombinationstherapie sind der FI zu entnehmen; <sup>5</sup>Kostenberechnung anhand des kostengünstigsten Präparates einschließlich Import; gesetzliche Pflichtrabatte der Apotheken und pharmazeutischen Unternehmen wurden berücksichtigt; <sup>6</sup>Fertigarzneimittel mit den Wirkstoffen Retigabin und Perampnel wurden in Deutschland vom Markt genommen, Tiagabin ist außer Verkehr; <sup>7</sup>auch als Monotherapie zugelassen; <sup>8</sup>Zusatztherapie mit Valproat oder Zusatztherapie ohne Valproat und ohne Induktoren der Glucuronidierung von Lamotrigin; <sup>9</sup>Zusatztherapie ohne Valproat und mit Induktoren der Glucuronidierung von Lamotrigin.

Weitere Angaben zu Dosierungen sind den Fachinformationen zu entnehmen. Die Kostendarstellung erhebt keinen Anspruch auf Vollständigkeit.

## Wirkungsweise (7–9)

Der spezifische Wirkungsmechanismus von Lacosamid ist noch nicht vollständig geklärt. Lacosamid wirkt am spannungsabhängigen Natriumkanal. Im Gegensatz zu anderen Antiepileptika (z. B. Carbamazepin, Lamotrigin)

verstärkt Lacosamid nicht die schnelle, sondern die langsame Inaktivierung der Natriumkanäle und stabilisiert so das neuronale Ruhemembranpotenzial. Zudem bindet Lacosamid an das Collapse-Mediatorprotein-2 (CRMP-2), das neurotrophe

Signale vermittelt und am Auswachsen von Axonen beteiligt ist. Außerdem reguliert CRMP-2 den NMDA-Rezeptor-Subtyp NR2B, der exzitatorische Signale vermittelt und damit an der Epileptogenese beteiligt ist, herunter.

Lacosamid wird nach oraler Gabe rasch und nahezu vollständig resorbiert und zu etwa 30 % zu einem Desmethyl-Metaboliten demethyliert. Der Rest wird unverändert ausgeschieden. Die Elimination erfolgt fast ausschließlich über die Nieren. Die Eliminationshalbwertszeit beträgt etwa 13 Stunden.

## Wirksamkeit (7–9)

Alle drei publizierten Phase-III-Studien zur Wirksamkeit von Lacosamid als Add-on-Medikation bei fokalen Epilepsien zeigten einen signifikanten Effekt auf den primären Endpunkt, den Anteil an Patienten, die 50 % weniger Anfälle hatten als vor Beginn der Studie und auf den sekundären Endpunkt, die Reduktion der Anfallshäufigkeit (s. Tabelle 1). In der Dosierung von

200 mg zeigte Lacosamid nicht in allen Studien eine signifikante Überlegenheit gegenüber Placebo. Die Dosierung von 600 mg Lacosamid zeigte gegenüber der 400-mg-Dosierung keine erhöhte Wirksamkeit, aber mehr Nebenwirkungen. Langzeitdaten hinsichtlich Wirksamkeit und Nebenwirkungen liegen noch nicht in ausreichender Form vor.

Tabelle 1

Phase-III-Studien	Studiendauer	Responderrate (≥ 50 % Anfallsreduktion)	Anfallsreduktion
(n = 418) (10)	8 Wochen Baseline 6 Wochen Titrationsphase 12 Wochen Erhaltungsphase	Placebo: 21,9 % Lacosamid 200 mg: 32,7 % (n.s.) 400 mg: 41,1 % (p = 0,0038) 600 mg: 38,1 % (p = 0,0141)	Placebo: 10 % Lacosamid 200 mg: 26 % (n.s.) 400 mg: 39 % (p = 0,0023) 600 mg: 40 % (p = 0,0084)
(n = 485) (11)	8 Wochen Baseline 6 Wochen Titrationsphase 12 Wochen Erhaltungsphase	Placebo: 25,8 % Lacosamid 200 mg: 35,0 % (n.s.) 400 mg: 40,5 % (p = 0,01)	Placebo: 20,5 % Lacosamid 200 mg: 35,3 % (p = 0,02) 400 mg: 36,4 % (p = 0,03)
(n = 405) (12)	8 Wochen Baseline 6 Wochen Titrationsphase 12 Wochen Erhaltungsphase	Placebo: 18,3 % Lacosamid 400 mg: 37,3 % (p < 0,001) 600 mg: 37,8 % (p < 0,001)	Placebo: 20,8 % Lacosamid 400 mg: 37,3 % (p = 0,008) 600 mg: 37,8 % (p = 0,006)

n.s. = nicht signifikant

## Nebenwirkungen, Risiken und Vorsichtsmaßnahmen (7–9)\*

### □ Kontraindikationen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile des Fertigarzneimittels
- atrioventrikulärer (AV-)Block 2. oder 3. Grades

### □ Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

- Lacosamid darf nur mit besonderer Vorsicht bei Patienten angewendet werden, bei denen Störungen der Erregungsleitung oder eine schwere Herzerkrankung wie Herzinfarkt oder Herzinsuffizienz in der Vorgeschichte vorliegen. Vorsicht ist besonders geboten bei der Behandlung von älteren Patienten, weil bei diesen ein erhöhtes Risiko für Herzerkrankungen bestehen kann oder wenn Lacosamid in Kombination mit PR-verlängernden Arzneimitteln angewendet wird.
- Patienten sollten über die Symptome eines AV-Blocks zweiten oder höheren Grades (z. B. langsamer oder unregelmäßiger Puls, Schwindelgefühl

und Ohnmacht) und über die Symptome bei Herzflimmern und -flattern (z. B. Palpitationen, schneller oder unregelmäßiger Puls, Kurzatmigkeit) unterrichtet werden. Falls eines dieser Symptome auftritt, sollte den Patienten geraten werden, ärztlichen Rat einzuholen.

- Lacosamid kann Schwindel auslösen, was die Häufigkeit von unbeabsichtigten Verletzungen und Stürzen erhöhen kann. Patienten sollen daher angewiesen werden, besonders vorsichtig zu sein, bis sie mit den potenziellen Auswirkungen des Arzneimittels vertraut sind.
- Patienten sollten hinsichtlich Anzeichen von Suizidgedanken und suizidalen Verhaltensweisen überwacht und eine geeignete Behandlung in Erwägung gezogen werden. Patienten (und deren Betreuer) sollte geraten werden, medizinische Hilfe einzuholen, wenn Anzeichen für Suizidgedanken oder suizidales Verhalten auftreten.

\* Die Informationen zu Nebenwirkungen, Risiken und Vorsichtsmaßnahmen erheben keinen Anspruch auf Vollständigkeit. Weitere Informationen sind der Fachinformation zu entnehmen. Aktuelle Warnhinweise wie z. B. Rote Hand Briefe sind zu beachten.

## □ Wechselwirkungen

- Bei gleichzeitiger Therapie mit starken Inhibitoren der Enzyme CYP2C9 (z. B. Fluconazol) und CYP3A4 (z. B. Itraconazol, Ketoconazol, Ritonavir, Clarithromycin) ist Vorsicht geboten, da diese zu einer erhöhten systemischen Lacosamid-Exposition führen können.
- Starke Enzyminduktoren wie Rifampicin oder Johanniskraut (*Hypericum perforatum*) können die systemische Exposition von Lacosamid in moderatem

Maße verringern. Daher sollte bei solchen Enzyminduktoren zu Behandlungsbeginn oder bei Beendigung der Behandlung mit Vorsicht vorgegangen werden.

- Vorsicht bei Anwendung von Lacosamid bei Patienten, die Wirkstoffe erhalten, die mit einer Verlängerung des PR-Intervalls im EKG assoziiert sind, (z. B. Carbamazepin, Lamotrigin oder Pregabalin) sowie bei Patienten, die mit Klasse-I-Antiarhythmika behandelt werden.

Nebenwirkungen	
sehr häufig (> 1/10)	Schwindelgefühl, Kopfschmerzen, Diplopie, Nausea
häufig (≥ 1/100, < 1/10)	Depression, Verwirrheitszustand, Schlaflosigkeit, Gleichgewichtsstörungen, Koordinationsstörungen, Gedächtnisstörungen, sonstige kognitive Störungen, Somnolenz, Tremor, Nystagmus, Hypästhesie, Dysarthrie, Aufmerksamkeitsstörungen, verschwommenes Sehen, Vertigo, Tinnitus, Erbrechen, Obstipation, Flatulenz, Dyspepsie, Mundtrockenheit, Pruritus, Rash, Muskelspasmen, Gehstörung, Asthenie, Müdigkeit, Reizbarkeit, Stürze, Hautwunden
gelegentlich (≥ 1/1000, < 1/100)	Arzneimittelüberempfindlichkeit, Aggression, Agitation, euphorische Stimmung, psychotische Erkrankungen, suizidale Gedanken, suizidales Verhalten, Halluzination, atrioventrikulärer Block, Bradykardie, Herzflimmern, Herzflattern, abnormer Leberfunktionstest, Angioödem, Urtikaria
Hinweise zu besonderen Patientengruppen	
Ältere Patienten	Keine Dosisreduktion erforderlich, es sei denn, sie ist aufgrund eingeschränkter Nierenfunktion indiziert.
Kinder und Jugendliche	Keine Zulassung unter 16 Jahren.
Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion	Im Vergleich zu gesunden Probanden stieg die AUC von Lacosamid bei Patienten mit leichter bis mäßiger Nierenfunktionsstörung um 30 %, bei Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz oder einer dialysepflichtigen Nierenerkrankung im Endstadium um 60 %.
Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion	Bei Patienten mit mäßiger Beeinträchtigung der Leberfunktion (Child-Pugh B) war der Lacosamid-Plasmaspiegel erhöht (rund 50 % höhere AUC <sub>norm</sub> ). Die höhere Exposition war zum Teil auf eine Beeinträchtigung der Nierenfunktion der Patienten zurückzuführen. Die Verminderung der nicht-renalen Clearance bei den Patienten in der Studie führte schätzungsweise zu einem 20-prozentigen Anstieg der AUC von Lacosamid. Bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung wurde die Pharmakokinetik von Lacosamid nicht beurteilt.
Anwendung bei Schwangeren und Stillenden	Keine Anwendung während der Schwangerschaft und Stillzeit.

## Literatur

1. National Institute for Health and Clinical Excellence: The epilepsies: the diagnosis and management of the epilepsies in adults and children in primary and secondary care: <http://www.nice.org.uk/guidance/cg137/resources/guidance-the-epilepsies-the-diagnosis-and-management-of-the-epilepsies-in-adults-and-children-in-primary-and-secondary-care-pdf>. NICE clinical guideline 137; guidance.nice.org.uk/cg137. Issued December 2013. Zuletzt geprüft: 10. November 2014.
2. French JA, Kanner AM, Bautista J et al.: Efficacy and tolerability of the new antiepileptic drugs I: treatment of new onset epilepsy: report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee and Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology and the American Epilepsy Society. *Neurology* 2004; 62: 1252-1260.
3. French JA, Kanner AM, Bautista J et al.: Efficacy and tolerability of the new antiepileptic drugs II: treatment of refractory epilepsy: report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee and Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology and the American Epilepsy Society. *Neurology* 2004; 62: 1261-1273.
4. Glauser T, Ben-Menachem E, Bourgeois B et al.: ILAE treatment guidelines: evidence-based analysis of antiepileptic drug efficacy and effectiveness as initial monotherapy for epileptic seizures and syndromes. *Epilepsia* 2006; 47: 1094-1120.
5. Deutsche Gesellschaft für Neurologie: Leitlinie: Erster epileptischer Anfall und Epilepsien im Erwachsenenalter: <http://www.dgn.org/component/content/article/45-leitlinien-der-dgn-2012/2302-II-1-2012-erster-epileptischer-anfall-und-epilepsien-im-erwachsenenalter.html?q=epilepsie>. Stand: September 2012. Zuletzt geprüft: 10. November 2014.
6. GKV-Arzneimittelindex im Wissenschaftlichen Institut der AOK (WIdO): Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information (DIMDI) (Hrsg.): Anatomisch-therapeutisch-chemische Klassifikation mit Tagesdosen. Amtliche Fassung des ATC-Index mit DDD-Angaben für Deutschland im Jahre 2014. Berlin: DIMDI, 2014.
7. EMA: Vimpat® European Public Assessment Report (EPAR): [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Public\\_assessment\\_report/human/000863/WC500050341.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/000863/WC500050341.pdf). Stand: 2008. Zuletzt geprüft: 10. November 2014.
8. UCB: Fachinformation "Vimpat® 50 mg/100 mg/150 mg/200 mg Filmtabletten". Stand: April 2014.
9. Fricke U, Beck T: Neue Arzneimittel: Fakten und Bewertungen. Band 19, Stuttgart: Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH, 2012.
10. 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: 1308-1317.
11. 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: 443-453.
12. Chung S, Sperling MR, Biton V et al.: Lacosamide as adjunctive therapy for partial-onset seizures: a randomized controlled trial. *Epilepsia* 2010; 51: 958-967.