

Empfehlungsgrad A: Hohe Empfehlungsstärke aufgrund starker Evidenz oder bei schwächerer Evidenz aufgrund besonders hoher Versorgungsrelevanz

Empfehlungsgrad B: Mittlere Empfehlungsstärke aufgrund mittlerer Evidenz oder bei schwacher Evidenz mit hoher Versorgungsrelevanz oder bei starker Evidenz und Einschränkungen der Versorgungsrelevanz

wie bei der Befundung nötig, mahnte Elger, Seine Erfahrungen zeigen, dass viele Patienten, die mit einem „unauffälligen“ MRT an seine Klinik überwiesen wurden, bei einer Nachbefundung doch auffällige Veränderungen zeigten. Das hat auch therapeutische Konsequenzen, denn mit einem positiven MRT-Befund lassen sich auch die operativen Möglichkeiten viel besser einschätzen.

Die Leitlinien betonen, dass die pharmakologische Epilepsitherapie in den meisten Fällen nicht kurativ ist, sondern palliativ, da sie nur die Erregungsschwelle erhöht. Dies muss vor allem bei einem Absetzversuch berücksichtigt werden. Für das Ende einer antiepileptischen Therapie ist nicht die Dauer der Anfallsfreiheit maßgeblich. Vielmehr sollte geprüft werden, ob die epilepsieauslösende Ursache wirklich entfallen ist. Nur Patienten, die dieses Kriterium erfüllen, haben nach Ende der Therapie ein geringes Rückfallrisiko (Empfehlungsgrad B). Bei einer genetischen Disposition, wie sie bei vielen idiopathisch generalisierten Epilepsien vorliegt, oder bei hirnstrukturellen Veränderungen muss man beim Absetzen der Medikation mit erneuten Krampfanfällen rechnen.

Verträglichkeit vor Wirksamkeit?

In Deutschland machen die „neuen“ Antiepileptika nur etwa 25 % der Verschreibungen aus, die „älteren“ Substanzen, insbesondere Carbamazepin und Valproinsäure dominieren weiterhin. Man muss sich jedoch fragen, so Elger, ob die Altsubstanzen diese präferenzielle Anwendung in der Routineversorgung heute noch rechtfertigen.

Die Leitlinien-Autoren sind hier der Ansicht, dass bei der Pharmakotherapie Verträglichkeits- und Interaktionsaspekte stärker beachtet werden müssen. Denn rund zwei Drittel aller erwachsenen Epilepsiepatienten nehmen ihre Medikamente lebenslang ein. Eine Enzyminduktion oder -hemmung kann bei Kotherapien die Überlebensrate negativ beeinflussen, beispielsweise bei Tumorerkrankungen – immerhin 25 % der erwachsenen Epilepsiepatienten erhalten irgendwann eine zytostatische Tumorthherapie. Daher sollte in der Pharmakotherapie die Entscheidung nicht (vorrangig) auf der Basis der vermeintlichen besseren Wirksamkeit getroffen werden, so Elgers Folgerung.

Dies ist ein deutlicher Paradigmenwechsel, der international heftige Kritik ausgelöst hat. Elger beklagte in diesem Zusammenhang die wachsende Neigung, die Wirksamkeit von Antiepileptika vorrangig anhand von Metaanalysen zu beurteilen. Dabei werden insbesondere in der Erwachsenen-Epileptologie wichtige Aspekte der Originalstudien unterschlagen. Die in den Metaanalysen berechneten Mittelwerte zur Effektivität unterliegen oft großen Schwankungsbreiten und berücksichtigen nicht die unterschiedliche Phänomenologie der Erkrankung. Elger: „Die Statistik hilft Ihnen bei einzelnen Patienten nicht weiter!“

Extrapyramidal-motorische Erkrankungen

Riluzol bei Parkinson-Plus-Syndrom nicht wirksam

Bei Patienten mit Parkinson-Syndrom mit zusätzlichen Manifestationen wie der progressiven supranukleären Blicklähmung und der Multisystematrophie zeigt eine große randomisierte und Plazebo-kontrollierte Studie, dass Riluzol nicht wirksam ist.

Es gibt eine Reihe von extrapyramidal-motorischen Erkrankungen, die Symptome eines Parkinson-Syndroms aufweisen, aber zusätzlich eine Manifestation anderer zentralnervöser Strukturen aufweisen. Diese Erkrankungen haben mit dem Parkinson-Plus-Syndrom gemeinsam, dass sie relativ schlecht auf Levodopa oder Dopaminagonisten ansprechen.

Rabattverträge kontra Patientennutzen

Bei vielen Patienten hat der durch Rabattverträge erzwungene häufige Wechsel Unruhe hervorgerufen. Der Einsatz von Generika kann zwar sinnvoll sein. Wechselnde Bioverfügbarkeit und Wirkstoffspiegel im Blut begünstigen jedoch das Wiederauftreten von Anfällen. Für Lamotrigin wurden statistisch signifikante Unterschiede zwischen dem Originalwirkstoff und verschiedenen Generika nachgewiesen. Die Möglichkeit, mit dem Aut-idem-Kreuz unkontrollierte Umstellungen zu verhindern, funktioniert in der Praxis nicht. Dies begründet eine besonders sorgfältige Nutzen-Risiko-Abwägung und Aufklärungspflicht über das Gefährdungsrisiko, die Beeinträchtigung der Fahrtauglichkeit und die sozialen Folgen (A). Die Neu- und Dauereinstellung auf ein bestimmtes Generikum ist aber unproblematisch (A).

Quelle

3. Valentinsymposium Epilepsie, Berlin, 13.–15. Februar 2009, veranstaltet von Eisai GmbH. Diener HC. Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie. 4. überarbeitete Auflage. Stuttgart: Georg Thieme Verlag, 2008:654ff.

Dr. Alexander Kretzschmar, München

Eines der beiden Syndrome ist die *progressive supranukleäre Blicklähmung*, bei der es neben Bewegungsstörungen zu einer vertikalen Blickparese und zu häufigen Stürzen kommt. Bei der *Multisystematrophie* sind andere Systeme als beim idiopathischen Parkinson-Syndrom mitbetroffen. Diese Krankheit geht mit Spastik, Kleinhirnsymptomen oder einer Demenz einher.

Allen neurodegenerativen Erkrankungen gemein ist, dass es zu einer vermehrten Freisetzung exzitatorischer Aminosäuren im Gehirn kommt. Daher kam eine große europäische Forschergruppe auf die Idee, Riluzol (Rilutek®) für diese beiden neurodegenerativen Erkrankungen zu untersuchen. Bei der amyotrophen Lateralsklerose ist die Wirksamkeit von Riluzol belegt.

Insgesamt wurden 767 Patienten randomisiert. Die eine Hälfte erhielt Riluzol in einer Dosis zwischen 50 und 200 mg einmal täglich, die andere Hälfte Plazebo. Die Behandlungsdauer war 36 Monate. Der primäre Endpunkt war das Überleben, sekundäre Endpunkte waren die Ergebnisse verschiedener funktionellen Skalen zur Messung der Geschwindigkeit der Krankheitsprogression.

Von den Patienten, die für die Auswertung infrage kamen, hatten 362 eine primäre supranukleäre Blicklähmung und 398 eine Multisystematrophie. Während

der Studie starben 342 Patienten. Die statistische Analyse ergab keinen Unterschied zwischen den Patienten, die Riluzol erhielten, und denen, die Plazebo erhielten. Auch die Geschwindigkeit der Krankheitsprogression war in beiden Gruppen dieselbe. Es gab keine schwerwiegenden Nebenwirkungen unter der Einnahme von Riluzol.

Kommentar

Diese große europäische Studie hat positive und negative Aspekte. Positiv ist, dass es den Untersuchern gelungen war, für eine so große Studie Fördermittel der europäischen Gemeinschaft zu bekommen. Der zweite positive Aspekt war, dass die neuropathologischen Untersuchungen bei den verstorbenen Patienten eine hohe Übereinstimmung mit der klinischen Einschätzung und Gruppierung hatten; das bestätigte die Validität der diagnostischen Kriterien – ein weiteres Ziel der Studie.

Negativ ist das Ergebnis, dass Riluzol bei diesen beiden extrapyramidal-motorischen Erkrankungen nicht in der Lage ist, den Krankheitsverlauf aufzuhalten. Dies spricht sehr dafür, dass beide Krankheitsbilder eine andere Pathophysiologie als die amyotrophe Lateralsklerose haben, und dass die Überexpression oder Freisetzung von Glutamat hier offenbar eine weitaus geringere Rolle spielt als bei der ALS. Im Moment gibt es daher weiterhin keine kausale Therapie, die in der Lage ist, die Krankheitsprogression bei den beiden Subtypen der Parkinson-Erkrankung aufzuhalten.

Quelle

Bensimon G, et al. for the NNIPPS Study Group. Riluzole treatment, survival and diagnostic criteria in Parkinson plus disorders: the NNIPPS study. *Brain* 2009;132:156–71.

*Prof. Dr. Hans Christoph Diener,
Essen*

Narkolepsie

Kein Erfolg mit intravenösen Immunglobulinen

Bei vier Patienten mit Narkolepsie war eine Behandlung mit hochdosierten intravenösen Immunglobulinen nicht dauerhaft wirksam.

Bei der Narkolepsie handelt es sich um eine seltene Krankheit, die mit imperativem Schlafdrang am Tage einhergeht. Daneben kann es zu plötzlichen Stürzen bei emotionaler Stimulation kommen (Kataplexie). Grundlage der Erkrankung ist ein Untergang von Neuronen im posterolateralen Hypothalamus, die Orexin produzieren. Da eine Assoziation mit dem HLA-System besteht, wurde postuliert, dass es möglicherweise eine autoimmune Genese der Narkolepsie

gibt. Dazu passen einige Fallberichte, die eine Besserung der Narkolepsie nach Gabe von Immunglobulinen sahen. Eine Arbeitsgruppe von der Neurologischen Universitätsklinik in Zürich berichtet nun über vier Patienten mit Narkolepsie und Kataplexie, die über eine längere Zeit mit hochdosierten Immunglobulinen behandelt wurden. Bei allen vier Patienten kam es zu einer leichten vorübergehenden Besserung der Symptome, die allerdings nicht anhielt.

Kommentar

Diese Fallstudie aus der Schweiz zeigt, dass die Gabe von hochdosierten intravenösen Immunglobulinen bei Patienten mit Narkolepsie und Kataplexie nicht wirksam ist. Es hat also keinen Sinn, diese teure Therapie bei Patienten mit Narkolepsie anzuwenden. Darüber hinaus spricht dieses Ergebnis auch dagegen, dass die Narkolepsie eine primär autoimmune Erkrankung ist.

Quelle

Valko PO, et al. No persistent effect of intravenous immunoglobulins in patients with narcolepsy with cataplexy. *J Neurol* 2008;255:1900–3.

*Prof. Dr. Hans Christoph Diener,
Essen*

Die Psychopharmakotherapie im Internet:

<http://www.ppt-online.de>

Inhaltsverzeichnisse – Stichwortregister – Termine – Autorenhinweise