

peridon in einer niedrigen Dosierung von 1 mg/d ist in der Praxis problemlos möglich und führt zur raschen und signifikanten Verbesserung der Symptomatik sowie zu einer erheblichen Entlastung der Pflegepersonen. Gleichzeitig wird das Antipsychotikum gut vertragen, was eine hohe Therapiesicher-

heit gewährleistet. Zudem ist das Präparat als einziges Atypikum für diese Indikation zugelassen und wird explizit von Fachgesellschaften empfohlen. Daher gilt Risperidon als Mittel der ersten Wahl für die Behandlung ausgeprägter Verhaltensstörungen bei Alzheimer-Demenz.

Quelle

Dr. Klaus-Christian Steinwachs, Nürnberg, Dr. Matthias Krüger, Isernhagen. Pressekonferenz „Ausgeprägte demenzbedingte Verhaltensstörungen – Risperdal® 1 mg: erste Wahl für Fach- und Hausarzt“, veranstaltet von Janssen-Cilag, Köln, 7. Februar 2007.

Stefan Oetzel, Tübingen

Epilepsie

Therapie zu oft nach „Schema F“?

Für eine medikamentöse Epilepsie-Therapie ist heute eine breite Auswahl von Antiepileptika verfügbar. Nach den Erfahrungen von Prof. Dr. Jürgen Bauer, Bonn, verringert sich die Auswahl jedoch deutlich, wenn man für einen Patienten in einer konkreten Therapiesituation das „optimale“ Antiepileptikum sucht. Auf einer Fortbildungsveranstaltung von Janssen-Cilag im März 2007 diskutierte er Chancen und Möglichkeiten einer individualisierten Therapieentscheidung im Praxisalltag.

In der Pharmakotherapie zeigt die Epileptologie in Deutschland ein großes konservatives Beharrungsvermögen; rund zwei Drittel der verschriebenen Antiepileptika sind ältere Wirkstoffe. Neben einem – gut begründbaren – Vertrauen zu Wirkstoffen, für die ein großer Erfahrungsschatz vorliegt, besteht jedoch auch der Verdacht, dass zu oft nach „Schema F“ behandelt wird. Auch die Therapiekosten – alte vs. neue Antiepileptika – mögen eine Rolle spielen. Für Diskussionen hat eine Metaanalyse von Kwan und Brodie (2006) gesorgt, welche die Chancen auf Anfallsfrei-

heit nach der Ersttherapie eher pessimistisch einschätzt. Demnach werden mit der ersten Monotherapie nur 47 % der Patienten anfallsfrei, mit einer zweiten Monotherapie weitere 14 %, und eine gegebenenfalls erforderliche dritte Mono- (oder Kombinations-)therapie erreicht lediglich bei weiteren 3 % Anfallsfreiheit.

Einig ist man sich zwar, dass die initiale Pharmakotherapie entscheidend für die Prognose ist – diejenigen Patienten, die anfallsfrei werden, werden dies in den beiden ersten Schritten. Nach den Erfahrungen von Bauer ist der erzielbare

Anteil anfallsfreier Patienten nach der Zweit- und auch nach der Dritttherapie aber höher. Abstrakte Zahlenwerte wie in der umstrittenen Metaanalyse vermitteln darüber hinaus die für ihn falsche Botschaft, dass diese Raten an Anfallsfreiheit mit jedem Antiepileptikum erreicht werden können. Die Erfolgchancen sind aber umso höher, je besser man die Medikation an das individuelle Patientenprofil anpasst. In **Tabelle 1** sind die verfügbaren Antiepileptika nach Alters- und Geschlechts-Kriterien verschiedenen Patientenprofilen zugeordnet; diese Liste orientiert sich vor allem an der unterschiedlichen Verträglichkeit der verfügbaren Antiepileptika.

Monotherapie: bereits moderate Dosen sind wirksam

Eine weitere wichtige Therapieerfahrung ist die Erkenntnis, dass viele Responder initial mit niedrigeren Dosen auskommen als vielfach empfohlen. Die Notwendigkeit, das Dosierungsfenster bis an die obere Grenze auszureizen, gilt nicht in der Monotherapie, sondern in späteren Behandlungsphasen in der Kombinationstherapie. Bauer: „Eine Erhöhung der Dosis bis in Top-Bereiche bringt hier keinen Quantensprung in der Anfallsfreiheit, sondern nur eine relative Minderung der Anfallsfrequenz.“

Bei Patienten, die in der Monotherapie in dem von ihm vorgeschlagenen Dosisfenster – Carbamazepin: 400 bis 800 mg/d, Valproinsäure: 1 000 bis 1 500 mg/d, Lamotrigin: 150 bis 300 mg/d, Topiramat: 100 mg/d, Oxcarbamazepin: 1 200 mg/d, Levetiracetam: 1 000 bis 2 000 mg/d – nicht anfallsfrei werden oder davon sehr deutlich profitieren, ist die Wahrscheinlichkeit unter höheren Dosierungen sehr gering.

Tab. 1. Antiepileptika zur Monotherapie fokaler Epilepsien und idiopathischer Epilepsien mit generalisierten Anfällen (alphabetische Aufzählung) [Vorschlag Bauer, 2007]

| Junge Frau | Junger Mann | Ältere Patienten |
|--|----------------|------------------|
| Fokale Epilepsie | | |
| Carbamazepin | Gabapentin | Gabapentin |
| Lamotrigin | Levetiracetam | Levetiracetam |
| | Lamotrigin | Lamotrigin |
| | Oxcarbamazepin | (Oxcarbamazepin) |
| | Topiramat | Topiramat |
| | Valproinsäure | Valproinsäure |
| Idiopathische Epilepsie mit generalisierten Anfällen | | |
| Lamotrigin | Lamotrigin | Lamotrigin |
| | Topiramat | Topiramat |
| | Valproinsäure | Valproinsäure |

Im Zweifelsfall langsam eindosieren

In der ambulanten Versorgung werden Antiepileptika im Regelfall langsam eindosiert, während man stationär meist versucht, bis zur Entlassung einen therapeutisch wirksamen Blutspiegel zu erreichen. Auch Bauer plädiert – nicht nur beim Lamotrigin – für ein vorsichtiges Aufdosieren, da die Patienten es besser vertragen und sich besser an die Medikation gewöhnen.

Trotzdem gibt es Situationen, in denen in der Praxis ein rasches Eingreifen an-

gezeigt ist, beispielsweise bei repetitiven Anfällen. Hier können Levetiracetam und Topiramate „punktuell rasch“ eingesetzt werden, so Bauer. Eine neue Studie am Epilepsiezentrum Kork zeigt, dass man hier mit initial 100 mg/d Topiramate beginnen kann und die Dosis über die folgenden drei Tagen um weitere 100 mg steigern kann, ohne dass im Vergleich zu einer Niedrigdosis-Gruppe deutlich höhere Nebenwirkungen oder Abbruchraten beobachtet wurden. Zum Einsatz von Topiramate beim refraktären

Status epilepticus gibt es mehrere nicht-kontrollierte Studien. Dort wurden Dosierungen zwischen 400 und 1600 mg über eine Nasen-Schlund-Sonde appliziert, die Wirkung trat innerhalb von Stunden bis Tagen ein.

Quelle

Prof. Dr. med. Jürgen Bauer, Bonn, Symposium „Impulse in der Epilepsitherapie“, Düsseldorf, 16. bis 17. März 2007, veranstaltet von Janssen-Cilag GmbH

Dr. Alexander Kretzschmar,
München

Therapie der Parkinson-Krankheit

Von Atropa belladonna bis zur Gentherapie

Die Pharmakotherapie der Parkinson-Krankheit begann mit anticholinerg wirkenden Pflanzenextrakten und ist derzeit vor allem eine dopaminerge, symptomatische Therapie. Neue Forschungsansätze bieten möglicherweise die Chance auf eine krankheitsmodifizierende Therapie. Einen Überblick über die Parkinson-Therapie von gestern bis morgen gab ein Satellitensymposium der Firma Boehringer-Ingelheim beim Deutschen Parkinson-Kongress im März 2007 in Ulm.

Seit Mitte des 19. Jahrhunderts wurden zur Therapie des Parkinson-Syndroms zunächst *anticholinerg* wirkende Pflanzenextrakte, zum Beispiel von *Atropa belladonna* (Tollkirsche) und *Hyoscyamus niger* (Bilsenkraut) eingesetzt, später vor allem die isolierten Alkaloide (Atropin, Scopolamin) als wirksame Bestandteile der Pflanzenextrakte. Noch am Ende des Zweiten Weltkriegs war dies die vorherrschende Therapie. Ebenfalls seit dem 19. Jahrhundert verwendete man Extrakte aus *Peganum harmala* (Steppenraute) und der Liane *Banisteria caapi* und später die darin enthaltenen Alkaloide Harmin und Harmalin; diese wirken als Monoaminoxidase-(MAO-) Hemmer, was allerdings erst 1958 aufgeklärt wurde. In den 1950er Jahren wurden dann auch Antihistaminika wie Bamipin oder Chlorphenoxamin eingesetzt.

Gegen das Dopamin-Defizit

Einen Durchbruch stellte die Einführung von *Levodopa* in den 1960er Jahren dar, mit dem nun statt der Hemmung

des relativen cholinergen Überschusses eine Substitution des Dopamin-Mangels möglich wurde. Die Entwicklung der ergolinen und nicht-ergolinen *Dopaminagonisten* sowie der MAO-Hemmer und der Catechol-O-Methyltransferase-(COMT-)Hemmer erweiterte das Therapiespektrum.

Unter der Behandlung mit *Levodopa* kommt es vor allem bei jüngeren Patienten nach einigen Jahren zu motorischen Komplikationen (Dyskinesien, Wearing-off, On-off-Fluktuationen). Dieses Risiko ist geringer, wenn als Ersttherapie ein *Dopaminagonist* eingesetzt wird, wie zum Beispiel für *Pramipexol* (Sifrol®) im Vergleich mit *Levodopa* in der CALM-PD-Studie nachgewiesen wurde. Motorische Komplikationen lagen hier nach zwei Jahren bei 28 % (*Pramipexol*) versus 51 % (*Levodopa*) vor, nach vier Jahren bei 51 % versus 74 %. Bei weiter fortgeschrittener Erkrankung können zur Beherrschung der motorischen Symptome invasive Verfahren erforderlich werden, um eine kontinuierliche dopaminerge Stimulation zu er-

reichen (Duodopa- oder Apomorphin-Pumpe oder tiefe Hirnstimulation).

Mit zunehmender Krankheitsdauer nehmen aber auch *nichtmotorische Symptome* an Bedeutung zu, zum Beispiel kognitive Defizite oder Depressionen. Zur Behandlung der *Parkinson-Demenz* ist der Butyrylcholinesterase-Hemmer Rivastigmin (Exelon®) zugelassen. Zur Behandlung von *Depressionen* im Rahmen der Parkinson-Krankheit können Antidepressiva eingesetzt werden, aber auch *Pramipexol* hat eine antidepressive Wirkkomponente. Das zeigte sich zum Beispiel in einer offenen multizentrischen Studie, in der depressive Parkinson-Patienten – noch ohne motorische Komplikationen – über 14 Wochen mit 1,5–4,5 mg/d *Pramipexol* oder mit 50 mg/d *Sertralin* (z. B. Zoloft®) behandelt wurden. Die Depressionsschwere gemäß Hamilton-Depressionsskala (HAMD) nahm in beiden Behandlungsgruppen deutlich ab, einen HAMD-Wert < 8 erreichten sogar signifikant mehr Patienten mit *Pramipexol*-Behandlung.

Bei allen Therapiefortschritten darf allerdings nicht vergessen werden, dass die Langzeitprognose der Parkinson-Krankheit nach wie vor schlecht ist. Daten gibt es zum Beispiel aus der Langzeitbeobachtung von Patienten, die an einer Studie zum Wirksamkeitsvergleich von *Bromocriptin* und *Levodopa* teilgenommen hatten. Nach 15 bis 18 Jahren zeigten von den 52 verbliebenen Patienten 84 % kognitive Defizite, 48 % Demenz, 50 % Halluzinationen und 50 % Depression. Stürze kamen bei 81 % der