

Epilepsie-Behandlung im Jahr 2000:

Weniger Nebenwirkungen – mehr Lebensqualität

FLORENZ – Lange Zeit stand die Anfallskontrolle im Mittelpunkt der antiepileptischen Therapie. Nach heutiger Auffassung reicht das jedoch nicht aus. Das Therapieziel, so hat es die „Internationale Liga gegen Epilepsie“ formuliert, muss

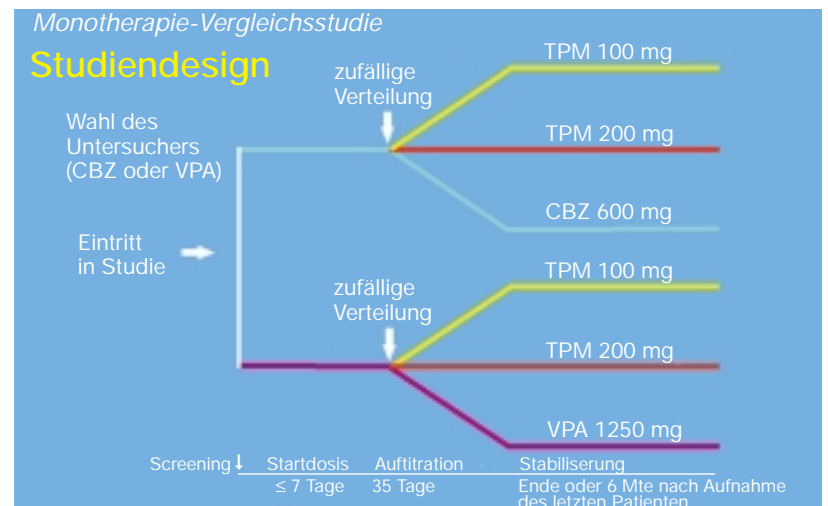
ein Leben ohne Einschränkungen durch die Krankheit sein. Von einer modernen antiepileptischen Behandlung wird deshalb neben einer ausreichenden Anfallskontrolle auch eine gute Verträglichkeit der Medikamente erwartet.

Tatsächlich haben sich die Dosierungsempfehlungen für einige neue Antiepileptika wie beispielsweise Topiramat in jüngster Zeit erheblich gewandelt. Neue Untersuchungen haben gezeigt, dass eine niedrige Startdosis, gefolgt von einer langsamen Auftitrierung, die Verträglichkeit dieses Wirkstoffes deutlich verbessern kann.

Das zeigte sich jetzt auch in einer Vergleichsstudie, in der Topiramat (100/200mg) neben Carbamazepin und Valproat als Monotherapeutikum bei neudiagnostizierten Epileptikern eingesetzt worden war (Grafik 2). Die

vorläufigen Ergebnisse, die Professor Dr. Martin Brodie, Universität Glasgow, anlässlich eines Symposiums am 4th European Congress on Epileptology in Florenz vorstellte, sagten folgendes aus: Topiramat erzielte in einer Tagesdosis von 100 mg bessere Ergebnisse wie in einer Dosierung von 200 mg. Ausserdem war es in allen Endpunkten (Zeit bis zum ersten Anfall oder bis zum Studienabbruch) den Standardmedikamenten Valproat oder Carbamazepin mindestens ebenbürtig (Grafik 1). Topiramat 100 mg erwies sich als gut verträglich – Anzahl und Schwere der Nebenwirkungen unterschieden sich nicht von denjenigen der anderen Substanzen.

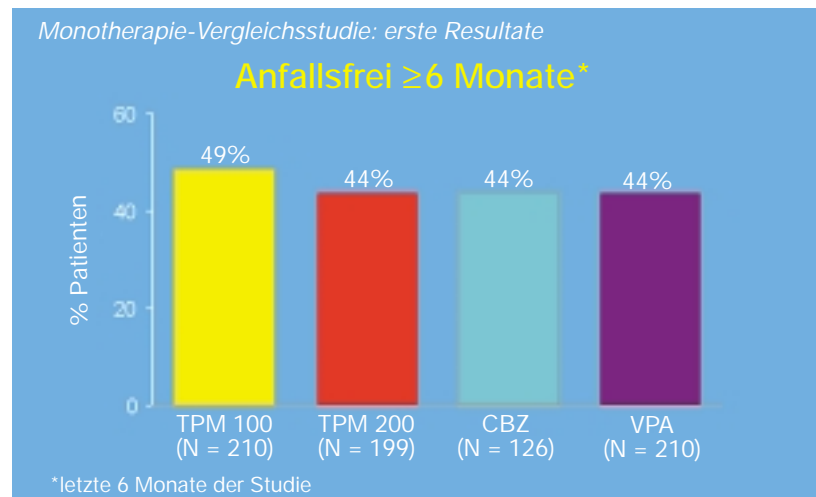
Die medikamentöse antiepileptische Therapie ist demnach auf dem richtigen Weg. Grosse Defizite gibt es allerdings nach Aussagen von Prof. Brodie noch bei der sozialen Eingliederung von Epileptikern. Nur wenn die



Grafik 2

Öffentlichkeit besser über diese häufigste Hirnerkrankung (in Europa gibt es sechs Millionen Epileptiker, weltweit mindestens 40 Millionen) informiert wird, können Diskriminierung und Ausgrenzung der Kranken abgebaut werden. „4000 Jahre Ignoranz und Verteufelung die-

ser Krankheit sind genug“, stellte Prof. Brodie in Florenz fest und kündigte ein „White Paper“ an, das von europäischen Ärzten gemeinsam mit Gesundheitspolitikern und Patientenvertretern zum Thema Epilepsie erscheinen wird.



Grafik 1

Topiramat:

Mehr als ein Antiepileptikum?

FLORENZ – Als Diabetes-Medikament geplant, als Antiepileptikum mit breitem Wirkungsspektrum etabliert und nun als Neuroprotektivum auf dem Prüfstand – die aussergewöhnliche Entwicklung, die Topiramat durchlaufen hat, fasziniert Forscher und Ärzte gleichermaßen.

Der Werdegang von Topiramat ist vor allem vor dem Hintergrund einer neuen therapeutischen Zielsetzung in der Epileptologie von grosser Bedeutung. „Wir müssen von der reinen Anfallskupierung zu einer Behandlung mit weniger Nebenwirkungen und mehr Lebensqualität kommen und dürfen dabei das Fernziel, eine medikamentöse Prävention der Epilepsie, nicht aus den Augen verlieren“, forderte Professor Dr. Torbjörn Tomson, Karolinska Hospital Stockholm, Schweden, anlässlich eines Symposiums am 4th European Congress on Epileptology in Florenz.



Prof. Gregory Holmes

Dass dieses Ziel vielleicht gar nicht mehr so fern ist, darauf deuten die Forschungsergebnisse von Professor Dr. Gregory Holmes, Harvard Medical School, Boston, hin, die er in Florenz präsentierte. Er stellte in

experimentellen Untersuchungen am unreifen Hirn fest, dass epileptische Anfälle eine grosse Zahl von aktivitätsabhängigen Entwicklungsschritten negativ beeinflussen, da sie Zellteilung, Migration, Rezeptorexpression und Stabilität der Synapsen stören. Mehr noch, sie verlangsamten oder beschleunigten Entwicklungsprozesse des Gehirns, die für eine korrekte Bildung und Verknüpfung der Schaltkreise wichtig sind. Zu diesen Forschungsergebnissen passt die Beobachtung, dass der Intelligenzquotient von epileptischen Kindern mit der Zahl der Anfälle abnimmt.

Prof. Holmes zog aus seinen Untersuchungsergebnissen einen interessanten Schluss: Wenn es gelingt, durch Blockade der Glutamaterezeptoren überschießende Aktivitäten zu blockieren, dann könnten anfallsbedingte Hirnschäden in der frühen Entwicklungsphase reduziert werden. Aufgrund seines Wirkmechanismus bietet sich das Antiepileptikum Topiramat hierfür besonders an: Es erhöht die Aktivität an den GABA-Rezeptoren, bremst aber den Glutamateffekt durch Blockade der Kainat- und AMPA-Rezeptoren. Sicher ist es noch zu früh, Topiramat deshalb als eine neuroprotektive Substanz zu klassifizieren. Aber die Untersuchungen von Prof. Holmes sind ein erster Schritt in diese Richtung.

Interview mit Professor Dr. Paul André Despland, Lausanne:

Die Hoffnung heisst Neuroprotektion



Prof. Dr. Paul André Despland

sind noch zahlreiche tierexperimentelle Studien notwendig, bevor wir eine endgültige Aussage über die neuroprotektive Potenz von Topiramat machen können. Aber wenn wir den Ansatz, den Prof. Holmes aufgezeigt hat, weiterverfolgen, könnten uns in naher Zukunft vielleicht Medikamente zur Verfügung stehen, die eine Prävention der Epileptogenese möglich machen.

len und der Prävention der Epilepsie den Vorrang geben.

Topiramat wurde in der Vergangenheit nicht von allen Patienten gut vertragen. Wie kann die Verträglichkeit von Topiramat Ihrer Meinung nach verbessert werden?

Prof. Despland: Entscheidend ist die einschleichende Therapie. Wenn Sie Topiramat als „add-on-Medikament“ einsetzen, sollten Sie mit 25 mg/d beginnen und diese Dosis jede Woche um 25 mg steigern. Ich habe mit diesem Vorgehen sehr gute Erfolge erzielt. Selbst bei einer Dosierung von 150 mg morgens und abends sind bei meinen Patienten keine gravierenden Nebenwirkungen aufgetreten.

Professeur Dr Paul André Despland, Médecin chef, Service de neurologie, CHUV, BH 07, 1011 Lausanne.

Prof. Despland ist Präsident der Schweizerischen Neurologischen Gesellschaft und der Schweizerischen Liga gegen Epilepsie.

In der Epilepsie findet zur Zeit ein Umdenken im therapeutischen Bereich statt: Mono- statt Polytherapie, Neuroprotektion statt reiner Anfallskupierung. Herr Professor Despland, auf welche Entwicklung setzen Sie Ihre grössten Hoffnungen?

Prof. Despland: Für mich ist die Neuroprotektion das spannendste Kapitel, das es zur Zeit in der Diskussion um die Epilepsie gibt. Bisher lagen uns keine konkreten Forschungsansätze zu diesem Thema vor. Um so mehr haben mich die Untersuchungsergebnisse, die Professor Holmes hier in Florenz vorgestellt hat, interessiert. Natürlich

Welche Konsequenzen hätte das für den niedergelassenen Neurologen?

Prof. Despland: Normalerweise wird ein neudiagnostizierter Epileptiker auf eine Monotherapie mit einem klassischen Medikament, z.B. Valproat oder Carbamazepin, eingestellt. Erst wenn der Therapieerfolg nachlässt, greift der Neurologe zu den neuen, wesentlich teureren Substanzen. Das wird sich in dem Moment ändern, in dem die neuroprotektive Wirkung von Topiramat nachgewiesen ist. Dann müssen die behandelnden Ärzte ihre Kosten-Nutzen-Kalkulationen zurückstel-