

Arzneimitteltherapie

Informationen zur Pharmakotherapie für Ärzte und Arzneimittelkommissionen

ISSN 0723-6913
21. Jahrgang · Heft 12
Dezember 2003

Herausgegeben von

Prof. Dr. med.
Hans Christoph Diener, Essen
Prof. Dr. med. Dr. h. c.
Kurt Kochsiek, Würzburg
Prof. Dr. med. Dr. rer. nat. Drs. h. c.
Ernst Mutschler, Frankfurt
Prof. Dr. med. Dr. h. c.
Paul Schölmerich, Mainz

Redaktion

Dr. Susanne Heinzl (verantwortlich)
Dr. Heike Oberpichler-Schwenk
Alexandra Hennemann
Bettina Polk
Birkenwaldstraße 44
70191 Stuttgart
Postfach 10 10 61
70009 Stuttgart
Telefon (0711) 25 82-234
Telefax (0711) 25 82-283
E-Mail: amt@wissenschaftliche-verlags-
gesellschaft.de
Internet: <http://www.wissenschaftliche-verlagsgesellschaft.de/AMT>

Beirat

Prof. Dr. med. Jens Altwein, München
Prof. Dr. med. Volker Diehl, Köln
Prof. Dr. med. Volker Faust, Weissenau
Prof. Dr. Dr. Gerd Geisslinger, Frankfurt
Prof. Dr. med. Wolfgang Gerok, Freiburg
Prof. Dr. med. Chr. Gleiter, Tübingen
Prof. Dr. med. Helmut Helwig, Freiburg
Prof. Dr. med. Erhard Hiller, München
Prof. Dr. med. Hans Köhler, Homburg/Saar
Prof. Dr. med. Rainer Kolloch, Bielefeld
Prof. Dr. med. Günter K. Krieglstein, Köln
Prof. Dr. med. Dr. Claus Kroegel, Jena
Prof. Dr. Heyo K. Kroemer, Greifswald
Prof. Dr. med. Dipl.-Psych. Gerd Laux,
Wasserburg/Inn
Prof. Dr. med. Hartmut Lode, Berlin
Prof. Dr. med. Thomas Meinertz, Hamburg
Prof. Dr. med. G. Riegger, Regensburg
Prof. Dr. med. J. D. Ringe, Leverkusen
Prof. Dr. med. W. Scherbaum, Düsseldorf
Prof. Dr. med. J. Schölmerich, Regensburg
Prof. Dr. med. Wolfram Sterry, Berlin
Dr. med. Peter Stiefelhagen, Hachenburg
Prof. Dr. med. G. W. Sybrecht, Homburg
Prof. Dr. med. Clemens Unger, Freiburg
Prof. Dr. med. Karl Werdan, Halle

Gelistet in:

Chemical Abstracts

**Wissenschaftliche
Verlagsgesellschaft mbH Stuttgart**

Editorial

Susanne Heinzl, Stuttgart

Wir danken Prof. Dr. Dr. Paul Schölmerich

369

Diskussionsforum Arzneimitteltherapie

Susanne Heinzl, Stuttgart

Candesartan bei Herzinsuffizienz

370

Das CHARM-Programm

Übersichten

Hermann Stefan, Erlangen

Neue Antikonvulsiva: Zweite Generation

373

Beate Schmitt und Lutz Frölich, Mannheim

Therapie der Alzheimer-Demenz

386

Informationsforum Arzneimitteltherapie

Klinische Studien

396

GRACIA-2-Studie: Primäre PTCA versus Tenecteplase plus Intervention
Thromboseprophylaxe: Fondaparinux reduziert tödliche Lungenembolien bei internistischen
Akutpatienten

5-Alpha-Reductase-Hemmer: Mit Finasterid weniger, aber aggressivere Prostatakarzinome
Malaria-Prophylaxe: Empfehlungen der DTG

Therapiehinweise

399

Breitspektrum-Antibiotika: Einflüsse auf das Verschreibungsverhalten
HIV-Therapie: Atazanavir so wirksam wie Lopinavir

Impressum

400

Jahresregister 2003

Beilagenhinweis:

Arzneimitteltherapie express Nr. 73

Candesartan bei Herzinsuffizienz

Das CHARM-Programm

Bericht von Susanne Heinzl, Stuttgart

Das CHARM-Programm umfasste drei Studien, in denen die Wirkung des Angiotensin-Rezeptorantagonisten Candesartan (Atacand®, Blopress®) bei Patienten mit Herzinsuffizienz untersucht wurde. Alle drei Studien zusammen ergaben, dass Candesartan bei Patienten mit Herzinsuffizienz die Gesamtmortalität um 9 % ($p = 0,055$), die kardiovaskuläre Letalität signifikant um 12 % ($p = 0,012$), die Zahl von Krankenhausaufnahmen wegen Herzinsuffizienz signifikant um 21 % ($p < 0,0001$) sowie die Zahl kardiovaskulärer Todesfälle und Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienz signifikant um 13 % ($p < 0,0001$) verringert.

Arzneimitteltherapie 2003;21:370-2.

Das CHARM-Programm (Candesartan in heart failure – assessment of reduction in mortality and morbidity) wurde entwickelt, um die Wirkung des Angiotensin-Rezeptorantagonisten Candesartan bei Patienten mit Herzinsuffizienz zu untersuchen. Das von Astra Zeneca finanzierte CHARM-Programm stellt insofern einen neuen Studienansatz dar, als es eine *vordefinierte Kombination von drei individuellen Studien* umfasst, um die Wirkung einer Therapieform auf die Gesamtmortalität zu untersuchen. In allen drei Studien wurden unterschiedliche Patientengruppen mit der gleichen Dosis von Candesartan behandelt, die dann noch in ein Gesamtprogramm eingeschleust wurden. Dieses Design erlaubt eine detaillierte Untersuchung jeder einzelnen Patientengruppe und unterscheidet sich von Subgruppen-Analysen von klinischen Studien, in denen alle Patientengruppen zusammen behandelt werden und bei denen Subgruppen-Befunde auch zufällig auftreten sein können. Die drei Studien des CHARM-Programms waren:

- *CHARM-Alternative*: 2028 Patienten mit linksventrikulärer Auswurffrac-tion unter 40 % und ACE-Hemmer-Intoleranz
- *CHARM-Added*: 2548 Patienten mit linksventrikulärer Auswurffrac-tion

unter 40 % und gleichzeitiger ACE-Hemmer-Behandlung

- *CHARM-Preserved*: 3025 Patienten mit linksventrikulärer Auswurffrac-tion über 40 % mit oder ohne ACE-Hemmer-Behandlung

Insgesamt wurden in die drei Studien 7601 Patienten mit einer Herzinsuffizienz im Stadium NYHA II bis IV randomisiert, 3796 Patienten in den Candesartan-Gruppen und 3793 Patienten in den Placebo-Gruppen schlossen die Studien ab, die mediane Nachbeobachtungszeit betrug 38 Monate. *Primärer Endpunkt* im Gesamtprogramm war die Gesamtsterblichkeit. In jeder *Einzelstudie* war es die *Kombination aus kardiovaskulärer Letalität und Hospitalisierungen wegen Herzinsuffizienz*. Sekundäre Endpunkte waren unter anderem weitere kardiovaskuläre Ereignisse sowie die Sterblichkeit bei Patienten mit linksventrikulärer Auswurffrac-tion unter 40 %. Auch auf die Entwicklung eines Diabetes mellitus wurde geachtet. In die Studie wurden Patienten im Alter über 18 Jahren aufgenommen, die seit mindestens vier Wochen an symptomatischer Herzinsuffizienz der NYHA-Klassen II bis IV litten. Wichtige Ausschlusskriterien waren Serum-Creatinin-Werte über 3 mg/dl, Serum-Kalium-Werte über 5,5 mmol/l, beidseitige

Nierenarterienstenose, symptomatische Hypotonie sowie Einnahme von Angiotensin-Rezeptorenblockern innerhalb der letzten zwei Monate. Tabelle 1 zeigt die demographischen Daten der in die einzelnen Studien aufgenommenen Patienten.

CHARM-Alternative

In dieser Studie wurden 2028 Patienten mit einer linksventrikulären Auswurffrac-tion unter 40 % und ACE-Hemmer-Intoleranz randomisiert mit Candesartan ($n = 1011$) oder Placebo ($n = 1014$) behandelt und im Median 34 Monate nachbeobachtet. Gründe für eine ACE-Hemmer-Unverträglichkeit waren:

- Husten (70–74 %)
- Hypotonie (12–14 %)
- Nierenfunktionsstörungen (10 bis 13 %)
- Angioödem, Anaphylaxie (4 %)

Primärer Endpunkt dieser Studie war – wie erwähnt – die Kombination aus kardiovaskulärer Letalität und Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienz. Das Risiko für diesen primären Endpunkt wurde durch die Candesartan-Behandlung

Dr. Susanne Heinzl, Redaktion Arzneimitteltherapie, Birkenwaldstr. 44, 70191 Stuttgart, E-Mail: sheinzl@wissenschaftliche-verlagsgesellschaft.de

Tab. 1. Patienten-Charakteristika im CHARM-Programm

	Alternative (n = 2 028)	Added (n = 2 548)	Preserved (n = 3 023)	Gesamt (n = 7 599)
Mittleres Alter [Jahre]	67	64	67	66
Frauen [%]	32	21	40	32
NYHA-Klassen [%]				
II	48	24	60	45
III	49	73	38	52
IV	3	3	2	3
Mittlere linksventrikuläre Auswurf- fraktion [%]	30	28	54	39
Grundkrankheit [%]				
Herzinfarkt	61	56	44	53
Diabetes mellitus	27	30	28	28
Hypertonie	50	48	64	55
Vorhofflimmern	25	26	29	27
Blutdruck [mm Hg]	130/77	125/75	136/78	131/77
Herzfrequenz [Schläge/min]	74	74	71	73
Basistherapie [%]				
ACE-Hemmer	0	100	19	41
Betablocker	55	56	56	55
Diuretika	86	90	75	83
Spironolacton	24	17	12	17
Digitalisglykoside	46	58	28	43
Acetylsalicylsäure	58	52	58	56
Lipidsenker	41	41	42	42

handlung von 40,0 auf 33,0 % gesenkt, was einer relativen Risikoreduktion von 23 % ($p = 0,0004$) entspricht. Wie Tabelle 2 zeigt, wurde das relative Risiko der meisten sekundär definierten Endpunkte ebenfalls signifikant verringert. Obwohl die Patienten ACE-Hemmer nicht vertrugen, wurde Candesartan von den meisten gut toleriert. Bei dieser Patientengruppe bietet sich also der Angiotension-Rezeptorenblocker als alternative Therapie zur Behandlung der Herzinsuffizienz an.

CHARM-Added

In dieser Studie wurde Candesartan *zusätzlich* zu einem ACE-Hemmer gegeben. Aufgenommen wurden 2 548 Patienten mit linksventrikulärer Auswurf-fraktion unter 40 %. 1 273 wurden randomisiert mit Candesartan, 1 271 mit Plazebo behandelt, die mediane Nachbeobachtungszeit betrug 41 Monate. Als ACE-Hemmer wurden *Enalapril* oder *Lisinopril* in einer mittleren Tagesdosis von 17 mg, *Captopril* in einer mittleren Tagesdosis von 82 mg oder *Ramipril* in einer mittleren Tagesdosis von 7 mg eingesetzt.

Das Risiko für den primären Endpunkt kardiovaskuläre Letalität und Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienz wurde durch Candesartan um relativ 15 % signifikant ($p = 0,011$) verringert. Auch die sekundären Endpunkte wie kardiovaskulärer Tod, Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienz sowie die verschiedenen Kombinationen wurden in CHARM-Added durch Candesartan signifikant verringert. Eine gleichzeitige Einnahme von *Betablockern* hatte keinen Einfluss auf das Ergebnis des primären Endpunkts. CHARM-Added zeigte also, dass die zusätzliche Gabe des Angiotensin-Rezeptorenblockers zu einem ACE-Hemmer und Betablocker eine weitere und klinisch wichtige Senkung der kardiovaskulären Letalität und Morbidität bei Patienten mit Herzinsuffizienz nach sich zieht. Dieser Nutzen wird mit relativ wenigen Nebenwirkungen erkaufte. Mit einer höheren Rate an Hypotonie, Hyperkaliämie und Nierenfunktionsstörungen ist allerdings zu rechnen.

CHARM-Preserved

Etwa die Hälfte der Patienten mit Herzinsuffizienz hat eine Auswurf-fraktion

über 40 %. Bei dieser Gruppe wurden bisher nur wenige Therapieformen untersucht. Daher wurde in der CHARM-Preserved geprüft, wie der Angiotensin-Rezeptorenblocker bei dieser Gruppe wirkt. Randomisiert wurden 3 025 Patienten mit Herzinsuffizienz im Stadium NYHA II–IV und linksventrikulärer Auswurf-fraktion über 40 %. 1 512 wurden mit Candesartan, 1 508 mit Plazebo behandelt, die mediane Nachbeobachtungszeit betrug 37 Monate. Das Risiko für den primären Endpunkt wurde in dieser Studie *nicht signifikant* verringert. Es sank von 24,3 auf 22,0 %, was einer relativen Risikoreduktion von 11 % entspricht ($p = 0,118$). Von den sekundären Endpunkten wurden das Risiko der Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienz, die Kombination aus kardiovaskulärer Letalität, Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienz und Herzinfarkt sowie die Kombination aus kardiovaskulärer Letalität, Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienz, Herzinfarkt und Schlaganfall signifikant verringert. Signifikant verringert wurde auch die Zahl neuer Diagnosen an Diabetes mellitus. In der Plazebo-Gruppe trat die Stoffwechselerkrankung bei 77 (7 %) Patienten auf, in der Candesartan-Gruppe bei 47 (4 %). Dies bedeutet eine Senkung des relativen Risikos um 40 % ($p = 0,005$).

CHARM-Gesamtprogramm

Primärer Endpunkt des CHARM-Gesamtprogramms war die *Gesamt-mortalität*, das relative Risiko wurde jedoch nur um 9 % gesenkt und war mit einem $p = 0,055$ knapp *nicht signifikant*. Der Endpunkt aus kardiovaskulärer Letalität und Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienz wurde von 34,5 % auf 30,2 % verringert, dies bedeutet eine relative Risikoreduktion von 16 % ($p < 0,0001$). Das relative Risiko aller sekundären Endpunkte wurde signifikant verringert. Signifikant verringert wurde in der Gesamtgruppe auch das Risiko, neu an Diabetes mellitus zu erkranken, es sank relativ um 22 % ($p = 0,02$).

Bei der Gesamtgruppe waren Studienabbrüche wegen Nebenwirkungen, Hypotonie, erhöhtem Creatinin- und

Tab. 2. CHARM-Programm: Sekundäre Endpunkte

	CHARM-Alternative		CHARM-Added		CHARM-Preserved		CHARM Gesamt	
	Relative Risiko- reduktion	p-Wert	Relative Risiko- reduktion	p-Wert	Relative Risiko- reduktion	p-Wert	Relative Risiko- reduktion	p-Wert
Kardiovaskuläre Letalität	15 %	0,072	16 %	0,03	1 %	0,92	12 %	0,012
Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienz	32 %	< 0,0001	17 %	0,014	15 %	0,07	21 %	< 0,0001
Kardiovaskuläre Letalität, Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienz, Herzinfarkt	22 %	0,0007	15 %	0,01	10 %	0,13	16 %	< 0,0001
Kardiovaskuläre Letalität, Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienz, Herzinfarkt, Schlaganfall	20 %	0,001	13 %	0,02	12 %	0,08	15 %	< 0,0001
Kardiovaskuläre Letalität, Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienz, Herzinfarkt, Schlaganfall, Revaskularisation	19 %	0,002	13 %	0,02	9 %	0,12	14 %	< 0,0001

Tab. 3. Ergebnisse des CHARM-Programms im Überblick [mod. nach Poole-Wilson]

	Alternative (n = 2 028)	Added (n = 2 548)	Preserved (n = 3 025)	Gesamt (n = 7 601)
Gesamtmortalität	Trend	Trend	Keine Wirkung	Starker Trend, p = 0,055
Kardiovaskuläre Letalität, Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienz	p < 0,004	p = 0,011	Trend p = 0,118	p < 0,0001
Kardiovaskuläre Letalität	p = 0,072	p = 0,029	Keine Wirkung	p = 0,006
Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienz	p < 0,001	p = 0,014	Trend p = 0,072	p = 0,0001
Studienabbruch	Kein Unterschied	p = 0,0003	p = 0,001	p < 0,0001

erhöhtem Kalium-Wert in der Candesartan-Gruppe häufiger als in der Placebo-Gruppe. In der Candesartan-Gruppe wurden jedoch auch mehr *Krebsfälle* beobachtet. Der Zusammenhang ist noch unklar.

Fazit

Die Konsistenz der Ergebnisse legt nahe, dass ein Angiotensin-Rezeptorenblocker wie Candesartan bei den Patientengruppen eingesetzt werden kann, die im CHARM-Programm untersucht worden sind. Über drei Jahre gegeben, verhinderte Candesartan einen Todesfall pro 33 behandelte Patienten, eine erste Krankenhausaufnahme mit Herzinsuffizienz bei 23 behandelten Patienten und einen neuen Fall von Diabetes mellitus bei 71 behandelten Patienten. Angiotensin-Rezeptorenblocker sollten *zusätzlich* zu ACE-Hemmern, Betablockern und/oder Spironolacton bei Patienten mit einer Auswurfraction von

40 % oder weniger verschrieben werden. Bei Patienten mit ACE-Hemmer-Intoleranz können sie auch als Alternative für diese Substanzgruppe eingesetzt werden. Der Einsatz eines Angiotensin-Rezeptorenblockers kann bei Patienten mit einer Auswurfraction über 40 % erwogen werden, um das Risiko für eine Hospitalisierung gegen Herzinsuffizienz zu verringern.

Quellen

Granger CB. Effects on cardiovascular mortality and hospitalization for heart failure in patients with left-ventricular systolic dysfunction and intolerant of angiotensin-converting enzyme inhibitors. ESC 2003, Wien, 31. August 2003.

McMurray JJV. Effects on cardiovascular mortality and hospitalization for heart failure in patients with left-ventricular systolic dysfunction when added to angiotensin-converting enzyme inhibitor therapy. ESC 2003, Wien, 31. August 2003.

Yusuf S. Effects on cardiovascular mortality and hospitalization for heart failure in patients with preserved left-ventricular systolic function. ESC 2003, Wien, 1. September 2003.

Pfeffer MA. Candesartan in heart failure: effects on mortality and morbidity. ESC 2003, Wien, 31. August 2003.

White HD. Candesartan and heart failure: the allure of CHARM. Lancet 2003;362:754-5.

Pfeffer MA, Swedberg K, Granger CB, Held P, et al. Effects of candesartan on mortality and morbidity in patients with chronic heart failure: the CHARM-Overall programme. Lancet 2003;362:759-66.

McMurray JJV, Östergren J, Swedberg K, Granger CB, et al. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and reduced left-ventricular systolic function taking angiotensin-converting-enzyme inhibitors: the CHARM-Added trial. Lancet 2003;362:767-71.

Granger CB, McMurray JJV, Yusuf S, Held P, et al. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and reduced left-ventricular systolic function intolerant to angiotensin-converting-enzyme inhibitors: the CHARM-Alternative trial. Lancet 2003;362:772-6.

Yusuf S, Pfeffer MC, Swedberg K, Granger CB, et al. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and preserved left-ventricular ejection fraction: the CHARM-Preserved trial. Lancet 2003;362:777-81.

Neue Antikonvulsiva: Zweite Generation

Hermann Stefan, Erlangen

Seit 1990 wurde eine Reihe von Antikonvulsiva zugelassen. Sie werden als Antikonvulsiva der zweiten Generation bezeichnet. Diese neuen Antikonvulsiva weisen insgesamt eine bessere Verträglichkeit auf und tragen zur Vereinfachung und stabileren Durchführung der Langzeittherapie bei. Die Kenntnis der Pharmakologie, Wirkungs- und Nebenwirkungsprofile stellt eine wichtige Voraussetzung für eine individuell optimierte Pharmakotherapie der Epilepsien dar. Das Ziel der Pharmakotherapie besteht nicht nur in einer Anfallskontrolle, sondern darüber hinaus in einer nebenwirkungsarmen Langzeitbehandlung. Daher sind zusätzlich zum epileptischen Syndrom die individuelle Organdisposition, das psychische Befinden und der optimale Applikationsmodus für die Auswahl der Substanz zu berücksichtigen. Von den Antikonvulsiva der zweiten Generation werden im Folgenden die sechs zuletzt zugelassenen erörtert: Gabapentin, Levetiracetam, Lamotrigin, Oxcarbazepin, Tiagabin und Topiramate.

Arzneimitteltherapie 2003;21:373-85.

Gabapentin

Gabapentin (Neurontin®), seit 1996 als Antikonvulsivum klinisch verwendet, ist durch einen komplexen Wirkungsmechanismus gekennzeichnet [1, 2]: Es erhöht den Plasmaspiegel von GABA, indem es die *Glutamatdecarboxylase*, das Enzym, das die GABA-Synthese katalysiert, aktiviert [3]. Durch den Anstieg von GABA als primär erregungshemmendem Neurotransmitter wird die unkontrollierte Erregungsbildung von Nervenzellen unterdrückt [4, 5]. Außerdem kommt es bei Therapie mit Gabapentin zu einer 20%igen Abnahme des exzitatorischen Transmitters Glutamat durch Stimulation der *Glutamatdehydrogenase*, einem Enzym, das den Glutamatabbau katalysiert [4]. Auch die Entladungsfrequenz von natriumabhängigen Spannungskanälen sinkt unter Gabapentin-Gabe im Gegensatz zu Phenytoin, Carbamazepin und Valproinsäure [6]. Durch die chemische Verwandtschaft zwischen dem Gabapentin-Rezeptor und spannungsabhängigen Calciumkanälen kommt es auch

zu einer Abnahme der Calciumionen-Entladung bei Ratten, jedoch nicht beim Menschen [7]. Des Weiteren steigt unter Gabapentin-Therapie die *Freisetzung von Serotonin* [8], weshalb Kopfschmerzen, Somnolenz und ein erhöhtes Schlafbedürfnis auftreten können. Zahlreiche weniger gut charakterisierte Effekte auf weitere Mechanismen der Neurotransmission wurden gefunden, deren Bedeutung auf die antiepileptische Wirkung jedoch unklar ist [2]. Gabapentin bindet mit hoher Affinität an einen *spezifischen Rezeptor* im Gehirn, der ein sehr unterschiedliches Verteilungsmuster aufweist [9]. Sehr hohe Konzentrationen finden sich im äußeren Kortex, im Hippocampus, im Zerebellum, am geringsten ist die Rezeptordichte in der weißen Substanz [9, 10, 11]. Die Wirkung wurde gegen Placebo [12, 13], Carbamazepin [14] und Lamotrigin [15, 22] untersucht.

Pharmakokinetik

Die Resorption von Gabapentin erfolgt im Dünndarm [16] und ist prinzipiell *nahrungsunabhängig*, allerdings kann

sie durch bestimmte Umstände gesteigert werden [9]. Der Plasmaspiegel erreicht sein Maximum 2 bis 3 Stunden nach oraler Verabreichung. Die Bioverfügbarkeit ist dosisabhängig: Bei einer Dosis von 1 800 mg/Tag beträgt sie 70 %, bei einer Dosis von 3 600 mg/Tag nur noch 35 %. Daher sollte bei hohen Dosen eine *dreimalige* Verabreichung pro Tag erfolgen [16]. Gabapentin wird nur in geringem Maß an Plasmaprotein gebunden. Die Substanz induziert mikrosomale Enzyme in der Leber nicht und verändert nicht den Metabolismus von anderen Antikonvulsiva, der mit Hilfe dieser Enzyme erfolgt. Gabapentin wird unverändert über den Urin ausgeschieden [9]. Die Eliminationshalbwertszeit beträgt 7 bis 9 Stunden. Bei eingeschränkter Nierenfunktion ist die Halbwertszeit entsprechend verlängert [18, 19]. Allerdings kann es auch

Prof. Dr. Hermann Stefan, Neurologische Klinik, Zentrum Epilepsie der Universität Erlangen-Nürnberg, Schwabachanlage 6, 91054 Erlangen, E-Mail: hermann.stefan@neuro.imed.uni-erlangen.de

bei Patienten ohne beeinträchtigte Nierenfunktion zu einer Verlängerung der Halbwertszeit auf bis zu 22 Stunden kommen, wobei noch unklar ist, wodurch sich die Eliminationshalbwertszeit verlängert.

Indikation und Dosierung

Gabapentin ist zugelassen als Mono- oder Zusatztherapie für Patienten über zwölf Jahre mit einfach- und komplex-partiellen Anfällen mit und ohne sekundärer Generalisierung sowie zur Zusatzbehandlung bei Patienten ab drei Jahren [20–23].

Die Substanz ist kontraindiziert bei primär generalisierten Anfällen, da es sogar zu einer Verschlechterung der Anfallsituation kommen kann [24, 25].

Gabapentin sollte initial innerhalb von drei Tagen auf 900 mg/Tag aufdosiert werden, die Erhaltungsdosis liegt zwischen 900 und 2400 mg/Tag. Gabapentin kann auch bei Porphyrien als Antikonvulsivum eingesetzt werden. Bei eingeschränkter Nierenfunktion und älteren Patienten ist die Dosis entsprechend zu reduzieren [18].

Darüber hinaus ist Gabapentin auch zur Behandlung *neuropathischer Schmerzen* geeignet [26–28]. Auch Behandlungsversuche bei *essentialem Tremor* waren erfolgreich [29]. Des Weiteren wurde Gabapentin erfolgreich zur Behandlung von hemiballistischen Symptomen von Schlaganfallpatienten [30] und extrapyramidalen Bewegungsstörungen sowie zur Behandlung des Restless-Leg-Syndroms eingesetzt [31–33].

Auch in der Behandlung von erworbenen Nystagmusformen konnte Gabapentin durch seine Glutamat-antagonistische Wirkung erfolgreich verwendet werden [34]. Auf Grund der fehlenden Interaktionen wird die Substanz relativ häufig bei fokalen Altersepilepsien genutzt. Allerdings muss die Dosis an die *aktuelle Nierenfunktion* angepasst werden [35–39].

Wechselwirkungen

Gabapentin zeigt keine Wechselwirkungen mit anderen Medikamenten, bei gleichzeitiger Einnahme von *Antazida* sinkt die Bioverfügbarkeit jedoch um

20 % [40]. Auf die Wirkung oraler Antikonzeptiva hat Gabapentin keinen Einfluss [40].

Nebenwirkungen

Häufigste Nebenwirkungen sind: Somnolenz, Müdigkeit, Benommenheit und Gewichtszunahme [18, 41]. Gabapentin ruft keine hämatologischen, renalen, hepatischen oder endokrinen Veränderungen und auch keine Elektrolyt-Veränderungen hervor [21]. In Einzelfällen wurden Bewegungsstörungen unter Gabapentin-Gabe berichtet [42, 43]. Über teratogene Effekte beim Menschen gibt es keine ausreichend gesicherten Daten.

Zusammenfassung

Gabapentin ist ein neues Antikonvulsivum, dem bei partiellen Epilepsien Bedeutung zukommt [44]. Bei primär generalisierten Epilepsien ist es dagegen kontraindiziert.

Durch den linearen Bezug zur glomerulären Filtrationsrate und Creatinin-Clearance ist es bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion besonders vorsichtig und mit angepasster Dosis zu verabreichen.

Bei einer Therapie mit Gabapentin wurde eine Verbesserung der Lebensqualität beschrieben [45].

Levetiracetam

Levetiracetam (Keppra®) ist ein neu entwickeltes Antikonvulsivum, das seit November 2000 in Deutschland zugelassen ist. Chemisch handelt es sich dabei um ein Pyrrolidin-Derivat, das mit keinem der bisherigen Antiepileptika chemisch verwandt ist.

Der Wirkungsmechanismus von Levetiracetam ist bis heute noch nicht bekannt. Allerdings hat Levetiracetam keinen Effekt auf die Konzentrationen von GABA, Glutamat und Glutamin [46, 47]. Experimentelle Untersuchungen deuten darauf hin, dass durch die Substanz weder grundlegende Zellfunktionen noch die normale Neurotransmission verändert werden [48].

Die Wirkung wurde gegen Placebo nachgewiesen [49, 50].

Pharmakokinetik

Die Resorption von Levetiracetam erfolgt Nahrungs- und Dosis-unabhängig. Aufgrund der vollständigen, linearen Resorption ist keine Überwachung des Plasmaspiegels erforderlich [48]. Die Plasmaproteinbindung von Levetiracetam liegt unter 10 % [51]. Die Substanz wird zu 76 % unverändert und zu 24 % als inaktiver Metabolit ausgeschieden. Die Metabolisierung erfolgt vorwiegend durch enzymatische Hydrolyse. In Kulturen konnte keine Enzyminduktion nachgewiesen werden [52]. Außerdem wurden zwei weitere Metaboliten beschrieben, die jedoch auch keine pharmakologische Wirkung entfalten. Die Plasma-Halbwertszeit beträgt dosisabhängig 7 Stunden [48]. Die Ausscheidung erfolgt zu 95 % über den Urin. Die Halbwertszeit verlängert sich bei älteren Patienten mit reduzierter Nierenfunktion um 40 % [48].

Indikation und Dosierung

Levetiracetam ist nach erfolgreichen Behandlungsversuchen in klinischen Studien [53–55] zugelassen zur Add-on-Therapie bei partiellen Anfällen mit und ohne sekundäre Generalisierung. In experimentellen Untersuchungen wurde jedoch auch ein signifikanter Rückgang der Anfallsfrequenz bei Monotherapie belegt [54]. Die initiale Dosis beträgt zweimal 500 mg/Tag. In weiterer Folge ist eine Dosissteigerung auf bis zu 3000 mg/Tag möglich. Allerdings muss bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion auf eine Dosisreduktion entsprechend der Creatinin-Clearance geachtet werden [48]. Als Richtwert gilt eine Reduktion der Erhaltungsdosis um die Hälfte bei Patienten mit schwerer Lebererkrankung und Patienten mit einer Creatinin-Clearance von unter 70 ml/min.

In der Schwangerschaft darf Levetiracetam nicht angewendet werden. Aus tierexperimentellen Studien ist bekannt [51], dass Levetiracetam in die Muttermilch ausgeschieden wird, sodass es auch nicht während der Stillzeit verabreicht werden sollte.

Zusätzlich zur antikonvulsiven Wirksamkeit konnte für Levetiracetam auch

eine antidystone Wirkungskomponente in Tierversuchen festgestellt werden [56].

Wechselwirkungen

Levetiracetam beeinflusst die Serumspiegel anderer Antiepileptika nicht [52, 57]. In einer Dosis von 1000 mg/Tag wird auch die Pharmakokinetik von oralen Kontrazeptiva nicht verändert, in einer Dosis von 2000 mg/Tag konnte auch kein Einfluss auf die Pharmakokinetik von Digoxin und Warfarin sowie auf die Prothrombinzeit nachgewiesen werden [48].

Nebenwirkungen

Aus bisherigen Untersuchungen geht hervor, dass die Substanz gut vertragen wird [55, 58]. Studiendaten belegen einen positiven Einfluss auf die Lebensqualität [59] unter Levetiracetam-Gabe. Die häufigsten Nebenwirkungen sind Somnolenz, Asthenie und Benommenheit [53, 54], wobei Somnolenz bei hohen Dosen häufiger in Erscheinung tritt [60]. Weniger häufig traten gastrointestinale Beschwerden wie Anorexie und Diarrhö, zentralnervöse Nebenwirkungen wie Amnesie, Ataxie, Schlaflosigkeit, Nervosität, Tremor und Schwindel sowie Doppelbilder und Hautreaktionen auf. Auch emotionale Instabilität und Aggression können auftreten.

Zusammenfassung

Levetiracetam ist die neueste Substanz, die bisher in der antikonvulsiven Pharmakotherapie zugelassen ist. Die bisherige Studienlage belegt eine relativ hohe Wirksamkeit [61] bei Patienten mit Pharmakoresistenz gegenüber anderen Antiepileptika [62]. Der wirkungsvolle Einsatz auch bei Monotherapie lässt ein breites Anwendungsspektrum zu [63]. Die Substanz ist derzeit in Deutschland allerdings nur zur Kombinationstherapie zugelassen. Durch die kurze Halbwertszeit ist eine Mehrfachgabe erforderlich [61]. Wegen des kurzen Beobachtungszeitraums ist allerdings Vorsicht geboten, weshalb die Substanz auch noch nicht während der Schwangerschaft und Stillzeit verordnet werden darf.

Lamotrigin

Lamotrigin (Lamictal®) wirkt über Ionenkanäle präsynaptisch durch Hemmung der Freisetzung der exzitatorischen Aminosäuren Glutamat und Aspartat [62]. Das Phenyltriazin gehört zur Gruppe der Folsäureantagonisten [63]. Aus Studien am Tiermodell [64–67] ließ sich eine Hemmung N-Typ- und P-Typ-abhängiger Calciumkanäle sowie eine Hemmung von Typ-IIa-Natriumkanälen nachweisen, wodurch ein membranstabilisierender Effekt erzielt wird. Lamotrigin ist seit 1993 zugelassen. Die Wirkung wurde gegen Placebo [68, 69, 70] und im Vergleich zu Carbamazepin [71, 72], Phenytoin [73], Valproinsäure [74] und Topiramamat [75] untersucht.

Pharmakokinetik

Die Resorption erfolgt rasch, die Bioverfügbarkeit beträgt 98 %. Lamotrigin wird etwa zu 50 % an Plasmaeiweiß gebunden [76] und über Glucuronidierung in der Leber verstoffwechselt. Aufgrund der langen Halbwertszeit von über 29 Stunden ist eine morgendliche Einmalgabe in der Monotherapie oder Kombinationstherapie mit Valproinsäure ausreichend. Die Halbwertszeit wird bei Therapie mit Carbamazepin oder Phenytoin herabgesetzt und unter Valproinsäure-Gabe durch die verzögerte Glucuronidierung verlängert [77–80]. Die Substanz wird vorwiegend über die Nieren ausgeschieden [63]. Lamotrigin selbst hat keinen Enzym-induzierenden Effekt mit Ausnahme einer *Autoinduktion*, die lediglich während der Aufdosierungsphase auftritt [77]. Auch werden keine anderen Substanzen aus der Plasmaeiweißbindung verdrängt. Die Substanz hat keinen Einfluss auf die Cytochrom-P450-Oxidase. Jedoch verkürzen Enzym-induzierende Substanzen wie Carbamazepin und Phenytoin die Halbwertszeit. Dagegen wird die Halbwertszeit von Lamotrigin durch Komedikation mit Valproinsäure erhöht. Valproinsäure verdrängt Lamotrigin aus der Plasmaeiweißbindung und erhöht somit den pharmakologisch wirksamen, freien Anteil von Lamotrigin.

Indikation und Dosierung

Lamotrigin ist zugelassen zur Monotherapie und Zusatz-Therapie der Epilepsien bei Erwachsenen und Kindern ab dem 12. Lebensjahr sowie als Zusatztherapie bei therapierefraktären Epilepsien und therapierefraktärem Lennox-Gastaut-Syndrom bei Kindern von 2 bis 11 Jahren [81–84].

Wegen möglicher Anfallsaktivierung myoklonischer Anfälle wird von einer Lamotrigin-Therapie bei Dravet-Syndrom in den ersten Lebensjahren abgeraten.

Lamotrigin sollte in 25-mg-Schritten wöchentlich auf zunächst 100 mg/Tag, in Kombination mit Valproinsäure in 12,5-mg-Schritten aufdosiert werden (Gebrauchsinformation). Die Erhaltungsdosis beträgt 100 bis 400 mg/Tag. In Kombination mit Carbamazepin sollte die Zieldosis 400 mg/Tag betragen, in Kombination mit Valproinsäure genügt eine Zieldosis von zunächst 200 mg/Tag. Die Kombinationstherapie von Lamotrigin und Valproinsäure ist besonders effektiv. Soll bei einer Kombinationstherapie von Lamotrigin und Valproinsäure die Valproinsäure ausschleichend abgesetzt werden, so ist zu beachten, dass der Lamotrigin-Spiegel erst nach einer Periode von etwa vier Wochen deutlich sinkt und die Dosiserhöhung von Lamotrigin erst nach diesem Zeitraum erfolgen kann. Für den Serumspiegel liegt noch kein therapeutischer Referenzbereich vor.

Im Tierversuch wurde ein signifikanter neuroprotektiver Effekt nachgewiesen [87], der auf der Hemmung extrazellulärer Glutamatakkumulation beruht. Dieser Effekt konnte auch beim Menschen belegt werden [88, 89]. Die Dosierung der neuroprotektiven Therapie entspricht der bei antikonvulsiver Therapie [89].

Des Weiteren wurde ein Therapieversuch von Lamotrigin zur Behandlung der extrapyramidalen Nebenwirkungen des M. Parkinson beschrieben [90]. Die Wirkung beruht auf der Blockierung der Glutamataufreisetzung durch Lamotrigin.

Bei bipolaren Störungen verringert Lamotrigin das erneute Auftreten von depressiven Phasen [91].

Nebenwirkungen

Als häufigste Nebenwirkung wird ein Hautausschlag beobachtet [91, 92], der in seltenen Fällen in Form eines Stevens-Johnson-Syndroms oder Lyell-Syndroms in Erscheinung tritt. Beim Auftreten eines Hautexanths ist die sofortige Absetzung erforderlich, das Hautexanthem ist dann in den meisten Fällen reversibel. Weitere, seltene Nebenwirkungen sind Schwindel, gastrointestinale Nebenwirkungen, Somnolenz, Nausea und Diplopie, Blutbildveränderungen (Thrombozytopenie, Leukopenie) sowie die Erhöhung von Transaminasen [62, 93, 94]. Im Tierversuch wurde eine Verlängerung des PR-Intervalls im EKG beobachtet, beim Menschen jedoch nicht [95]. Des Weiteren wurde die Induktion eines Bлеpharospasmus unter Lamotrigin-Therapie beschrieben [96]. Schwindel und Übelkeit können durch eine pharmakodynamische Interaktion mit Carbamazepin hervorgerufen werden und durch Dosisreduktion von Carbamazepin beseitigt werden.

Im Tierversuch wurde keine teratogene Wirkung nachgewiesen, für den Menschen fehlen jedoch ausreichende Erfahrungen. Bisher wurden immerhin 302 Fälle von Monotherapie ohne spezifische Missbildungen im Schwangerschaftsregister erfasst. Die Substanz geht in die Muttermilch über [97].

Im Allgemeinen wird die Substanz sehr gut vertragen; Studien weisen sogar auf eine Stimmungsaufhellung und eine Steigerung von Wachsamkeit und kognitiver Leistungsfähigkeit von Patienten unter Lamotrigin-Gabe hin [98]. Zu 6,4 % wurden Schlafstörungen beobachtet, die zum Teil durch Verabreichung morgens oder mittags vermieden werden konnten [99].

Zusammenfassung

Lamotrigin ist ein gut verträgliches, neues Antikonvulsivum, das bei fokalen und sekundär generalisierten Epilepsien zugelassen ist. Als Hauptkomplikation

treten Hautausschläge auf, die durch vorsichtiges Aufdosieren meist vermieden werden können.

Oxcarbazepin

Oxcarbazepin (Timox[®], Trileptal[®]) ist ein Keto-Analogon von Carbamazepin. Es wird erst in seiner reduzierten Form, dem Monohydroxyderivat (MHD) pharmakologisch aktiv [100]. Dadurch ergeben sich im Vergleich zu Carbamazepin verbesserte pharmakologische Eigenschaften. Die Substanz wirkt wie Carbamazepin über die Hemmung schnell feuender spannungsabhängiger und frequenzabhängiger *Natriumkanäle*. Speziell durch den frequenzabhängigen Effekt kommt der Substanz im Anfall besondere Bedeutung zu [101]. Außerdem beeinflusst Oxcarbazepin im Gegensatz zu Carbamazepin auch *Kaliumkanäle*, *Calciumkanäle* sowie die *Glutamat-Freisetzung*, sodass sich gegenüber Carbamazepin ein erweitertes therapeutisches Anwendungsgebiet ergibt [102]. Oxcarbazepin ist seit 2000 auf dem deutschen Markt zugelassen [103, 104]. Die Wirkung wurde gegenüber Placebo, Carbamazepin [105], Phenytoin [106] und Valproinsäure [107] nachgewiesen.

Pharmakokinetik

Oxcarbazepin wird rasch und nahezu vollständig resorbiert [101, 107] und in seiner Resorption durch Nahrungsaufnahme kaum beeinflusst [108]. Die Substanz ist lipophil und passiert daher die Blut-Hirn-Schranke. Im Unterschied zu Carbamazepin wird Oxcarbazepin nicht durch die hepatische Cytochrom-P450-Oxidase verstoffwechselt, sondern über eine Reductase zu seinem Monohydroxyderivat reduziert [109]. Aus diesem Grund wird verhindert, dass Oxcarbazepin autoinduzierend wirkt und mit anderen Medikamenten, die über die Cytochrom-P450-Oxidase verstoffwechselt werden, in Wechselwirkung tritt [110]. Allerdings kommt es bei hohen Dosen zum Anstieg der Plasmaspiegel von *Phenobarbital* und *Phenytoin*, da Oxcarbazepin deren Abbau durch CYP2C19 hemmt. Durch die Induk-

tion der UDP-Glucuronyltransferase, die den Abbau von Lamotrigin katalysiert, sinkt der *Lamotrigin*-Spiegel unter Oxcarbazepin-Therapie [111]. Umgekehrt wird der MHD-Spiegel durch Carbamazepin, Phenobarbital, Phenytoin und auch Valproinsäure über eine vermehrte Glucuronidierung erniedrigt [79, 112, 113]. Der Serumspiegel von *Felodipin* und *Verapamil* wird durch Oxcarbazepin gesenkt [114, 115]. Oxcarbazepin reduziert den Schutz oraler *Antikonzeptiva* [116, 117]. Von großer Bedeutung ist auch, dass Oxcarbazepin im Gegensatz zu Carbamazepin nicht mit *Erythromycin* und den Antikoagulantien *Phenprocoumon* und *Warfarin* interagiert [118].

Oxcarbazepin geht in die Muttermilch über [101], Studien belegen keine eindeutige Teratogenität oder Mutagenität beim Menschen [119]. Bei der Überwachung des Plasmaspiegels muss darauf geachtet werden, dass der Plasmaspiegel des aktiven Metaboliten 10-OH-Carbamazepin bestimmt wird. Die Substanz wird, wie erwähnt, durch Glucuronidkonjugation inaktiviert und vorwiegend über die Nieren ausgeschieden [101].

Indikation und Dosierung

Oxcarbazepin ist nach umfassender Erprobung in klinischen Studien zugelassen als Medikament erster Wahl bei Mono- und Kombinationstherapien fokaler und generalisierter tonisch-klonischer Anfälle im Erwachsenen- und Kindesalter [102, 103, 109, 111–113, 120–122].

Die Dosierung sollte mit 300 bis 600 mg/Tag begonnen werden, die Erhaltungsdosis beträgt 900 bis 1200 mg/Tag, jedoch sind Dosen bis zu 2400 mg/Tag möglich [18, 107]. Bei Umstellung von Carbamazepin sollte die Carbamazepin-Dosis nach Auffassung einiger Autoren zunächst um 1/4 erhöht werden [18]. Nach unseren Erfahrungen ist bei ambulanter Umstellung zunächst oft eine 1:1-Umstellung zweckmäßig. Eventuell folgt anschließend eine Dosissteigerung. Bei eingeschränkter Nierenfunktion ist ein besonders vorsichtiges Aufdosieren erforderlich [107].

Durch die fehlende Enzyminduktion ist bei der Umstellung auf Oxcarbazepin zusätzlich zu beachten, dass der Plasmaspiegel anderer Antiepileptika durch die Umstellung steigt. Besonders die Kombinationstherapie mit Oxcarbazepin und Valproinsäure ist davon betroffen, sodass diese Kombination besonders empfehlenswert ist.

Zusätzlich zur antikonvulsiven Wirkung wurde ein positiver Effekt von Oxcarbazepin bei psychiatrischen Krankheitsbildern beobachtet. So konnte eine Besserung von Patienten mit akuter Manie und eine Prophylaxe schizoaffektiver Störungen mit Oxcarbazepin erzielt werden [107]. Durch das geringere Wechselwirkungsprofil im Vergleich zu Carbamazepin ist die Substanz als Kommedikation mit Antipsychotika besser geeignet [107].

Nebenwirkungen

Die häufigsten Nebenwirkungen unter Oxcarbazepin-Therapie sind Kopfschmerz, Schwindel, Somnolenz, Übelkeit, Doppelbilder, Erbrechen und Ataxie [104]. Insgesamt wird die Substanz aber gut vertragen, die Nebenwirkungen treten seltener in Erscheinung als bei Behandlung mit Carbamazepin [100, 125] und können durch vorsichtiges Aufdosieren (600 mg/Woche) weitgehend vermieden werden. Bei Therapie mit Oxcarbazepin ist zu beachten, dass die Substanz zu Hyponatriämien unter 125 mmol/l führen kann [124, 126, 127], die in sehr seltenen Fällen Verwirrheitszustände [127] bedingen können.

Zusammenfassung

Oxcarbazepin ist ein neues Antiepileptikum, das aufgrund seines geringen Nebenwirkungsspektrums, seiner geringen medikamentösen Interaktionen und seines breiten Einsatzgebiets eine interessante Alternative zu Carbamazepin bietet. Aufgrund des gegenüber Carbamazepin-Präparaten höheren Verkaufspreises ist individuell zu entscheiden, ob zunächst ein Therapieversuch mit Carbamazepin unternommen werden soll. Als besondere Vorteile einer Oxcarbazepin-Therapie gelten die gute

Wirksamkeit sowie die fehlende Enzyminduktion für Vitamin D, Cholesterole, Geschlechtshormone und die Schilddrüsenhormone T_3/T_4 . Für eine eventuell erforderliche Langzeittherapie bei multimorbiden Patienten ist Oxcarbazepin aufgrund des geringen Interaktionsspektrums daher besonders geeignet.

Tiagabin

Tiagabin (Gabitril®) ist Leitsubstanz einer neu entwickelten Reihe von *Inhibitoren der Gamma-Aminobuttersäure* (GABA). Die Substanz besetzt den GABA-Transporter, der den Rücktransport von GABA in das Neuron und die Gliazelle bewirkt. Dadurch wird die Verweildauer von GABA im synaptischen Spalt verlängert und der inhibitorische Effekt von GABA verstärkt [128]. Die Zulassung erhielt Tiagabin 1997 [129, 130].

Pharmakokinetik

Die Pharmakokinetik von Tiagabin zeichnet sich durch linearen Verlauf im therapeutischen Bereich aus. Die Resorption erfolgt rasch und vollständig, bei Nahrungsaufnahme ist die Resorption jedoch verzögert [131, 132]. Der maximale Plasmaspiegel wird 90 min nach Nahrungsaufnahme erreicht. Die Substanz wird zu 96 % an Plasmaproteine gebunden, umfassend metabolisiert und nur zu 2 % unverändert ausgeschieden. Die Metabolisierung erfolgt vorwiegend durch die Leber [133]. Die Eliminationshalbwertszeit beträgt 7 bis 9 Stunden, bei Kommedikation mit Enzym-induzierenden Substanzen 2 bis 3 Stunden [132, 133]. Die Ausscheidung ist beeinträchtigt bei eingeschränkter Leberfunktion, hingegen ist Tiagabin bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion im Wesentlichen uneingeschränkt einsetzbar, weshalb der Substanz besonders bei Altersepilepsie Bedeutung zukommt [134].

Indikation und Dosierung

Tiagabin ist nach klinischer Erprobung [131, 135] zugelassen zur Zusatzbehandlung bei Patienten mit partiellen Anfällen mit und ohne sekundäre Ge-

neralisierung, die mit anderen Antiepileptika nicht ausreichend behandelbar sind. Die Substanz sollte nach einer Initialdosis von 7,5 bis 15 mg/Tag in wöchentlichen Schritten um 5 bis 15 mg/Tag erhöht werden. Die übliche Erhaltungsdosis beträgt 15 bis 30 mg/Tag, bei Patienten mit Enzym-induzierenden Substanzen 30 bis 50 mg/Tag. Alternativ kann bei empfindlichen Patienten mit einer Initialdosis von 5 mg/Tag begonnen und eine Dosissteigerung um 5 mg/Woche auf zunächst 15 mg/Tag vorgenommen werden, um Nebenwirkungen zu vermeiden. Die weitere Dosisanpassung erfolgt individuell bis zu 30 mg/Tag.

Tiagabin hat über den antikonvulsiven Effekt hinaus auch einen positiven Einfluss auf bipolare Störungen [136, 137] sowie auf Spastizität bei Kindern mit Epilepsie [138]. Bei primär generalisierten Epilepsien ist Tiagabin dagegen kontraindiziert, da es Absencestatus induzieren kann. Auch bei Patienten mit fokalen Epilepsien kann ein nonkonvulsiver Status epilepticus unter Tiagabin-Gabe auftreten [139–142].

Wechselwirkungen

Tiagabin beeinflusst andere Antiepileptika nicht [143, 144], es zeigt auch keine Wechselwirkung mit Cimetidin, Digoxin, Theophyllin und Warfarin sowie mit oralen Kontrazeptiva [132]. Bei gleichzeitiger Gabe von Medikamenten, die die Cytochrom-P450-Oxidase induzieren, kommt es zu einer beschleunigten Metabolisierung von Tiagabin.

Nebenwirkungen

In einer Studie über die Verträglichkeit neuer Antikonvulsiva [145] traten unter Tiagabin-Behandlung in 26 % der Fälle Nebenwirkungen auf. Diese wurden im Allgemeinen als leicht beschrieben [135]. Am häufigsten traten (dosisabhängig) in Erscheinung: Benommenheit, Asthenie, Nervosität, Tremor, Durchfall und depressive Verstimmung.

Als positiv zu bewerten ist, dass unter der Behandlung mit Tiagabin *keine Toleranzentwicklung* bekannt ist und dass Studien weder hämatologische noch biochemische Veränderungen belegen

Tab. 1. Erfolgsraten in Studien mit neueren Antiepileptika als Zusatz-Therapie zu Standard-Antiepileptika definiert als 50%ige Reduktion der Häufigkeit von komplex-partiellen Anfällen im Vergleich zum Ausgangswert [mod. nach 105]

Antiepileptikum (Handelspräparat®)	Dosierung	Antiepileptikum-Erfolg ^a	Plazebo-Erfolg ^b	Erfolgsrate Antiepileptikum – Plazebo ^c	Verhältnis der Erfolgsraten ^d
Gabapentin (Neurontin)	600 mg	17 %	8 %	9 %	
	900 mg	19 %	10 %	9 %	
	1 200 mg ^e	21 %	9 %	12 %	2,3
	1 800 mg	24 %	9 %	15 %	
	Alle Dosierungen	20 % (93/458)	9 % (27/291)	11 %	2,2
Lamotrigin (Lamictal)	300 mg	17 %	14 %	3 %	
	500 mg ^e	34 %	18 %	16 %	2,1
	Alle Dosierungen	23 % (68/330)	9 % (25/268)	12 %	2,3
Tiagabin (Gabitril)	16 mg	10 %	4 %	6 %	
	30–32 mg ^e	22 %	6 %	16 %	3,7
	56 mg	30 %	4 %	26 %	
	Alle Dosierungen	21 % (104/493)	6 % (17/276)	15 %	3,5
Topiramamat (Topamax)	200 mg	27 %	18 %	9 %	
	400 mg ^e	43 %	14 %	29 %	2,9
	Alle Dosierungen	44 % (232/527)	12 % (25/216)	32 %	3,7
Vigabatrin (Sabril)	1 000 mg	24 %	7 %	17 %	
	2 000 mg	20 %	9 %	11 %	
	3 000 mg ^e	44 %	14 %	30 %	3,1
	6 000 mg	54 %	7 %	47 %	
	Alle Dosierungen	40 % (118/292)	14 % (28/203)	26 %	3,5

^a Anteil der Patienten mit ≥ 50 % Anfallsreduktion mit Antiepileptikum % (n)
^b Anteil der Patienten mit ≥ 50 % Anfallsreduktion mit Plazebo % (n)
^c Anteil der Patienten mit ≥ 50 % Anfallsreduktion unter Antiepileptika-Therapie ohne Plazebo-Effekt
^d Verhältnis der Erfolgsraten mit Antiepileptikum und Plazebo
^e Optimale Dosierung

konnten [135]. Wesentliche Gewichtsveränderungen unter Tiagabin-Gabe sind ebenfalls nicht bekannt.

Zusammenfassung

Tiagabin ist eine neu entwickelte Substanz zur Therapie fokaler Anfälle, die aufgrund der hepatischen Metabolisierung besonders geeignet für Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion ist und sich durch ein geringes Interaktionspotential mit anderen Antiepileptika auszeichnet [143, 144]. Aus diesen Gründen ist Tiagabin bei Altersepilepsien besonders interessant. Allerdings ist es bei primär generalisierten Epilepsien kontraindiziert [139, 141] weil es die Entwicklung eines nonkonvulsiven Status epilepticus begünstigen kann [141].

Topiramamat

Topiramamat (Topamax®) ist eine chemisch neu entwickelte antikonvulsive Substanz, die seit 1998 in Deutschland zugelassen ist und durch einen komplexen Wirkungsmechanismus charakterisiert ist. Es verfügt über ein sehr breites Wirkungsspektrum, da es die Mehrzahl bisher bekannter anfallsassoziierter Mechanismen beeinflusst: Topiramamat wirkt modulierend auf spannungsaktivierte Natrium-Kanäle, „High voltage“ aktivierte Calcium-Kanäle, GABA-A- sowie Kainat-Rezeptoren und hemmt zwei Isoenzyme der Carboanhydratase [147, 148]. Die Wirkung gegenüber Plazebo wurde in verschiedenen Studien nachgewiesen [149–157].

Die Substanz zeichnet sich durch ihre lange Halbwertszeit, lineare Kinetik,

gute Bioverfügbarkeit und vorwiegend renale Exkretion aus [158–160].

Pharmakokinetik

Die Substanz wird gut und schnell resorbiert, die Plasmakonzentration ist unabhängig von der Nahrungsaufnahme [161]. Die Bioverfügbarkeit beträgt nahezu 100 % [162, 163]. Die Substanz ist nur geringgradig an Plasmaeiweiß, jedoch zunächst an Erythrozyten gebunden. Topiramamat ist zu 85 % als Muttersubstanz wirksam, es wurden sechs verschiedene Metaboliten identifiziert, die aber klinisch unbedeutend sind [164]. Das Verteilungsvolumen beträgt zwischen 0,6 bis 0,8 l/kg. Zwischen Plasmaspiegel und klinischer Wirksamkeit besteht keine nachweisbare Korrelation [158]. Topiramamat wird vorwiegend renal ausgeschieden, teil-

Tab. 1b. Wirksamkeit von neueren Antiepileptika: Anteil der Patienten mit Verbesserung durch Add-on-Therapie zu Standard-Antiepileptika [mod. nach 105]

	Gabapentin 1200 mg	Lamotrigin 500 mg	Tiagabin 30–32 mg	Topiramat 400 mg	Vigabatrin 3000 mg
Ansprechen auf Verum	20,6 %	33,9 %	21,6 %	42,6 %	44,2 %
Ansprechen auf Plazebo	9,3 %	17,9 %	6,2 %	14,5 %	13,8 %
Ansprechen auf Verum – Plazebo	11,3 %	16,0 %	15,4 %	28,1 %	30,4 %

Tab. 2. Nebenwirkungen und Summe der Beschwerden mit neueren Antiepileptika [mod. nach 105]. Aufgeführt sind Ereignisse berichtet von ≥ 5 % der Patienten während der Einnahme der Studienmedikation nach US-amerikanischen Fachinformationen (COSTART items)

Nebenwirkungen	Gabapentin	Lamotrigin	Levetiracetam	Oxcarbazepin	Tiagabin	Topiramat ^b	Vagusnerv-Stimulator ^c
n (Verum/Plazebo)	543/378	711/419	769/439	1272/353	494/275	113/1745	95/103
Zentrales Nervensystem	29	92	6	67	26	89	28
Psychiatrisch-psychologisch	16	16	13	22	25	75	0
Allgemein-medizinisch	0	47	8	24	20	41	158
Summe der Beschwerde-Bewertung ^a	–45	–155	–27	–113	–71	–205	–186

n: Anzahl der Patienten in der Verum- und der Plazebo-Gruppe.

^a Berichte aller Nebenwirkungen (unerwünschte Ereignisse) mit Verum minus Berichte mit Plazebo. Gesamtumwandlung zur Negativsumme (ANOVA; $p = 0,0014$)

^b Dosierung 200–400 mg/Tag

^c VNS-Versuche mit schwacher Stimulation als Pseudo-Plazebo-Gruppe. Patienten der Niedrigstimulations-Gruppe berichteten auch über Parästhesien, verstärktes Husten, Dyspnoe, Pharyngitis und Veränderung der Stimme (Heiserkeit). VNS-Ergebnisse sind aufgeführt ohne Abzug der Berichte der schwach stimulierten Gruppe.

weise aber auch hepatisch metabolisiert [165, 160]. Die Eliminationshalbwertszeit beträgt dosisunabhängig 20 bis 30 Stunden und wird durch Enzym-induzierende Substanzen wie Carbamazepin und Phenytoin herabgesetzt [167]. Bei eingeschränkter Nierenfunktion ist die Ausscheidung verringert. Verglichen mit normaler Nierenfunktion (Creatinin-Clearance > 70 ml/min/1,73 m²) wurde die Topiramat-Clearance bei Patienten mit mäßiger Niereninsuffizienz (Creatinin-Clearance 30 bis 69 ml/min/1,73 m²) um 42 % und bei Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz (Creatinin-Clearance < 30 ml/min/1,73 m²) um 54 % reduziert. Im Allgemeinen ist die Hälfte der üblichen Dosis bei Patienten mit mäßiger oder schwerer Niereninsuffizienz zu empfehlen.

Wechselwirkungen

Topiramat hat keinen Effekt auf die Plasmaspiegel von Carbamazepin, Val-

proinsäure, Phenobarbital und Primidon. Seine Serumkonzentration wird durch Enzym-induzierende Substanzen wie Carbamazepin und Phenytoin um etwa 50 % herabgesetzt [147, 148]. Topiramat reduziert den Plasmaspiegel von Digoxin und Kontrazeptiva [159]. Weiterhin besteht eine Interaktion mit Metformin. Nach Einmalgabe von Topiramat wurde ein Absinken der Serum-Digoxinspiegel (AUC) um 12 % festgestellt. Ob dieser Effekt klinische Relevanz besitzt, ist nicht geklärt. Während sich bei gleichzeitiger Gabe von Topiramat mit oralen Kontrazeptiva bei einer Tagesdosis von mehr als 200 mg eine signifikante Abnahme der Estrogenkomponente zeigte, wurde der Blutspiegel von Norethisteron nicht beeinflusst. Um einem dadurch eventuell verminderten Konzeptionsschutz vorzubeugen, sollten daher keine Mikropillen (enthalten einen nur geringen Ethin-

ylestradiol-Anteil) angewendet werden [171].

Indikation und Dosierung

Topiramat wurde nach intensiver Prüfung in klinischen Studien [146–148, 160] zugelassen als Zusatztherapie bei fokalen Anfällen mit sekundärer Generalisierung für Kinder und Erwachsene, bei primär generalisierten tonisch-klonischen Anfällen und beim Lennox-Gastaut-Syndrom. Studien belegen auch eine erfolgreiche Monotherapie unter Topiramat-Therapie bei Patienten mit partiellen Anfällen, so dass die Substanz seit kurzem auch die Zulassung für die Monotherapie erhielt [168, 169]. Wegen der Hemmung der spannungsabhängigen Natriumkanäle sowie des Glutamat-abhängigen NMDA-Rezeptors und des verstärkten GABA-abhängigen inhibitorischen Effekts konnte Topiramat in mehreren Studien auch seine neuroprotektive Wirkungsweise belegen

Tab. 3. Nebenwirkungen: Neuere Antiepileptika versus Plazebo [mod. nach 105]
Beschwerdeausmaß: Prozentsatz (wenn > 5 %) der Patienten, die während der Einnahme von Antiepileptika über Probleme berichteten

n (Antiepileptikum/Plazebo)	Gabapentin (543/378)	Lamotrigin (711/419)	Tiagabin (494/275)	Topiramat ^a (113/174)	Vigabatrin ^b (406/311)
ZNS					
Benommenheit	10	25	12	14	5
Ataxie	7	16	2	14	3
Sprechen				14	
Sprache				5	
Doppeltsehen	4	21		8	2
Nystagmus	4			3	7
Verschwommene Sicht		11			
Parästhesien				12	4
Kopfschmerzen		10			2
Tremor	4		6	5	3
Inkoordination		4		3	2
Amnesie					5
Psychologisch					
Asthenie			6	7	
Schlaftrunkenheit	10	7	3	20	
Schläfrigkeit					11
Müdigkeit	6				10
Psychomotorische Verlangsamung				15	
Nervosität			7	8	
Konzentrationsschwierigkeiten			4	7	3
Gedächtnisschwierigkeiten				9	
Verwirrtheit			2	5	9
Depression/Psychose				2	8
Agitation					3
Unruhe					3
Emotionale Labilität					2
Allgemein					
Sehstörungen				11	4
Hautausschlag (Rash)	5	1			
Brechreiz		9	2		1
Erbrechen		5	3	6	
Diarrhö		2	4		1
Verstopfung				4	2
Abdominalschmerz					
Verdauungsstörungen		3		3	
Schlaflosigkeit		4			
Gewichtsverlust				5	
Gewichtszunahme					4
Gesamt	45	122	52	180	89
Sondernotierungen^c					
Nierensteine				1,5 % ^c	
Erythrozyten-Aplasie		c			
Plötzlicher Tod		c			
Absetzen Anfälle		c			
Starker Hautausschlag	c	0,3 %			

^a Dosierung 200–400 mg/Tag; ^b Ergebnisse aus doppelblinden, Plazebo-kontrollierten Studien (Hoechst Marion Roussel, Daten bei den Akten); Gesichtsfelddefizite wurden kürzlich berichtet.; ^cSondernotierungen in der US-Fachinformation

Kein Nachdruck, keine Veröffentlichung im Internet oder einem Intranet ohne Zustimmung des Verlags!

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

Tab. 4. Dosierungen der neueren Antikonvulsiva

	Gabapentin	Lamotrigin	Levetiracetam	Oxcarbazepin	Tiagabin	Topiramate
Aufdosierung	Tag 1: 300 mg, Tag 2: 600 mg, Tag 3: 900 mg	Woche 1 und 2: 25 mg, Woche 3 und 4: 50 mg, nach je 7 Tagen Dosis um 50 mg steigern	Startdosis 500 mg, nach je 3 Tagen Dosis um 500 mg steigern	Startdosis 300 mg, nach je 3 Tagen Dosis um 300 mg steigern	Startdosis 5 mg, nach je 7 Tagen Dosis um 5 mg steigern	Startdosis 25 mg nach je 7 Tagen Dosis um 25 mg steigern
Erhaltungsdosis/Tag	1 800 mg (900–2 400 mg)	100 (–200) mg	1 500–2 000 mg	900 mg (600–2 400 mg)	(15–) 30 mg	100–200 mg
Maximale Tagesdosis	3 600 mg	400 mg	3 000 mg	2 400 mg	50 mg	400 mg

[170–172]. Durch Gabe von Topiramate in Kombination mit niedrig- und hochdosierter *Urokinase* konnte eine deutliche Reduktion des Infarktolumens von Schlaganfall-Patienten erzielt werden [170]. Der neuroprotektive Effekt nimmt dosisabhängig zu [172].

Im Allgemeinen sollte bei Erwachsenen die Eindosierung in der ersten Woche mit 25 mg bis 50 mg Topiramate/Tag beginnen. Anschließend sollte alle ein bis zwei Wochen die Dosis um 25 bis 50 mg Topiramate/Tag, verteilt auf zwei Einzelgaben, gesteigert werden. Als initiale Zieldosis für Erwachsene in der Monotherapie werden 100 mg Topiramate/Tag empfohlen, wobei in einer Studie gezeigt werden konnte, dass auch bereits in Dosierungen von 25 bis 50 mg/Tag eine klinische Wirksamkeit gegeben ist. In der Zusatztherapie liegt die übliche tägliche Erhaltungsdosis für Erwachsene zwischen 200 mg und 400 mg Topiramate/Tag. Bei älteren Patienten und Patienten mit einer Creatinin-Clearance von weniger als 60 ml/min muss die Aufdosierung doppelt so langsam durchgeführt werden, zur Einstellung des Plasmaspiegels sind 10 bis 15 Tage erforderlich, während bei Patienten mit normaler Nierenfunktion vier bis acht Tage ausreichend sind [18].

Bei Beendigung der Therapie ist eine schrittweise Dosisreduktion um 100 mg/Woche zu empfehlen.

Nebenwirkungen

Langzeitstudien zeigen gute Verträglichkeit, bei Reduktion traten auch keine Entzugssymptome auf [151, 173].

Als häufigste Nebenwirkung werden reversible Gewichtsverluste beschrieben, die dosisabhängig auftreten [174]. Weitere zentralnervöse Nebenwirkungen sind Konzentrationsstörungen, psychomotorische Verlangsamung, Sprachstörungen, Benommenheit, Somnolenz, Müdigkeit, Verwirrheitszustände und Ataxie. Parästhesien sind auf die Hemmung der Carboanhydratase zurückzuführen [175]. Durch die reduzierte Citraurausscheidung im Urin und die damit verbundene Erhöhung des pH-Werts ist auf die Bildung von Calciumphosphat-Nierensteinen zu achten [176]. Unter Topiramate-Behandlung können Engwinkelglaukom-Symptome manifest werden.

Die im Tierversuch aufgetretenen teratogenen Effekte, die denen anderer Carboanhydratase-Hemmer ähnlich waren, sind beim Menschen nicht mit fetalen Malformationen assoziiert [147]. Da die derzeitige Datenlage jedoch noch nicht ausreichend ist, sollte Topiramate in der Schwangerschaft nur nach strenger Nutzen-Risiko-Analyse eingesetzt werden.

Zusammenfassung

Topiramate ist ein wirksames Antikonvulsivum, dessen Anwendungsgebiet schwer behandelbare fokale [147, 177] und primär generalisierte tonisch-klonische Anfälle sowie das Lennox-Gastaut-Syndrom sind [169, 178]. Auch zur Monotherapie ist die Substanz seit kurzem nach experimenteller Erprobung zugelassen [179]. Bei Patienten mit herabgesetzter Nierenfunktion ist eine Topiramate-Therapie unter Berücksichtigung

der verlängerten Halbwertszeit möglich [18].

Schlussfolgerungen

Aus kontrollierten Studien können wichtige Hinweise zu Wirkung und Verträglichkeit von Antikonvulsiva erhalten werden (Tab. 1a/b, 2 und 3). Die Antikonvulsiva der ersten Generation (Phenobarbital, Primidon, Phenytoin, Carbamazepin und Valproinsäure) weisen durch Enzyminduktion oder -inhibition ein erhöhtes Interaktions- und Nebenwirkungspotential auf. Neben der Beeinträchtigung kognitiver oder endokriner Funktionen können bei Langzeittherapie Veränderung der Knochenstruktur (Osteoporose) und des Bindegewebes (Gingiva-Hyperplasie, Dupuytren-Kontraktur, Hypertrichose) auftreten. Diese Nebenwirkungen oder Interaktionen sind bei Antikonvulsiva der zweiten Generation nicht zu erwarten. Hierdurch wird eine zumindest gleich wirksame, doch *verträglichere Therapie* ermöglicht. Bessere Verträglichkeit, Pharmakokinetik und Steuerbarkeit mit geringeren Interaktionen erhöhen die Stabilität der Behandlung und Therapiesicherheit. Hieraus resultiert eine *bessere Compliance*. Der im Vergleich zu alten Antikonvulsiva meist höhere Preis muss in Relation gesetzt werden zu geringeren Kosten durch Vermeidung von Nebenwirkungen und regelmäßige Laborkontrollen, insbesondere Serumspiegel-Messungen. Inwiefern der teurere Preis neuer Antiepileptika durch Einsparung indi-

rekter Kosten aufgehoben wird, bedarf weiterer Untersuchungen. Gleiches gilt für die wahrscheinlich niedrigere Teratogenität einiger neuerer Antiepileptika. Die Dosierungen sind in Tabelle 4 zusammengefasst.

Literatur

- Taylor CP. Mechanisms of action of gabapentin. *Rev Neurol Paris* 1997;153(Suppl 1): 39–45.
- Taylor CP, Gee NS, Su TZ, Kocsis JD, et al. A summary of mechanistic hypotheses of gabapentin pharmacology. *Epilepsy Res* 1998;29: 233–49.
- Gidal BE, Maly MM, Budde J, Lemsmeyer GL, et al. Effect of a high-protein meal on gabapentin pharmacokinetics. *Epilepsy Res* 1996;23:71–6.
- Petroff OA, Hyder F, Rothman DL, Mattson RH. Effects of gabapentin on brain GABA, homocarnosine, and pyrrolidinone in epilepsy patients. *Epilepsia* 2000;41:675–80.
- Goldlust A, Su TZ, Welty DF, Taylor CP, et al. Effects of anticonvulsant drug gabapentin on the enzymes in metabolic pathways of glutamate and GABA. *Epilepsy Res* 1995;22: 1–11.
- Wamil AW, McLean MJ. Limitation by gabapentin of high frequency action potential firing by mouse central neurons in cell culture. *Epilepsy Res* 1994;17:1–11.
- Stefani A, Spadoni F, Bernardi G. Gabapentin inhibits calcium currents in isolated rat brain neurons. *Neuropharmacology* 1998;37: 83–91.
- Rao ML, Clarenbach P, Vahlensieck M, Kratschmar S. Gabapentin augments whole blood serotonin in healthy young men. *J Neural Transm* 1988;73:129–34.
- Thurlow RJ, Hill DR, Woodruff GN. Comparison of the autoradiographic binding distribution of [3H]-gabapentin with excitatory amino acid receptor and amino acid uptake site distributions in rat brain. *Br J Pharmacol* 1996;118:457–65.
- Hetherington HP, Newcomer BR, Pan JW. Measurements of human cerebral GABA at 4.1 T using numerically optimized editing pulses. *Magn Reson Med* 1998;39:6–10.
- Radulovic LL, Turck D, von-Hodenberg A, Vollmer KO, et al. Disposition of gabapentin (neurontin) in mice, rats, dogs, and monkeys. *Drug Metab Dispos* 1995;23:441–8.
- Sivenius J, Kalviainen R, Ylinen A, Riekkinen P. Double blind study of gabapentin in the treatment of partial seizures. *Epilepsia* 1991;32:539–42.
- The US Gabapentin Study Group No. 5. Gabapentin as add-on therapy in refractory partial epilepsy: a double-blind placebo-controlled, parallel-group study. *Neurology* 1993;43: 2292–8.
- Chadwick DW, Anhut H, Pharm D, Greiner MJ, et al. and the International Gabapentin Monotherapy Study Group 945-7. A double-blind trial of gabapentin monotherapy for newly diagnosed partial seizures. *Neurology* 1998;51:1282–8.
- Brodie MJ, Chadwick DW, Anhut H, Otte A, et al. für die Gabapentin-Studiengruppe 945-212. Gabapentin-Monotherapie versus Lamotrigin-Monotherapie: ein doppelblinder Vergleich bei neu diagnostizierter Epilepsie. *Epilepsia* 2002;43:993-1000.
- Gidal BE, Maly MM, Kowalski JW, et al. Gabapentin absorption: effect of mixing with foods of varying macronutrient composition. *Ann Pharmacother* 1998;32:405–9.
- Vollmer KO, von-Hodenberg A, Kolle EU. Pharmacokinetics and metabolism of gabapentin in rat, dog and man. *Arzneimittelforschung* 1986;36:830–9.
- Stefan H. Epilepsien: Diagnose und Behandlung. Stuttgart: Georg Thieme Verlag, 1999.
- Blum RA, Comstock TJ, Sica DA, Schultz RW, et al. Pharmacokinetics of gabapentin in subjects with various degrees of renal function. *Clin Pharmacol Ther* 1994;56:154–9.
- Appleton R, Fichtner K, LaMoreaux L, Alexander J, et al. Gabapentin as add-on therapy in children with refractory partial seizures: a 12-week, multicentre, double-blind, placebo-controlled study. *Gabapentin Paediatric Study Group. Epilepsia* 1999;40:1147–54.
- Leiderman DB. Gabapentin as add-on therapy for refractory partial epilepsy: results of five placebo-controlled trials. *Epilepsia* 1994;35(Suppl 5):S74–6.
- Anhut H, Ashman P, Feuerstein TJ, Saueremann W, et al. Gabapentin (Neurontin) as add-on therapy in patients with partial seizures: a double-blind, placebo-controlled study. *The International Gabapentin Study Group. Epilepsia* 1994;35:795–801.
- Gabapentin in partial epilepsy. *UK Gabapentin Study Group. Lancet* 1990;335:1114–7.
- Vossler DG. Exacerbation of seizures in Lennox-Gastaut syndrome by gabapentin. *Neurology* 1996;46:852–3.
- Chadwick D, Leiderman DB, Saueremann W, Alexander J, et al. Gabapentin in generalized seizures. *Epilepsy Res* 1996;25:191–7.
- Laird MA, Gidal BE. Use of gabapentin in the treatment of neuropathic pain. *Ann Pharmacother* 2000;34:802–7.
- Field MJ, Oles RJ, Lewis AS, McCleary S, et al. Gabapentin (neurontin) and S-(+)-3-isobutylgaba represent a novel class of selective antihyperalgesic agents. *Br J Pharmacol* 1997;121:1513–22.
- Houtchens MK, Richert JR, Sami A, Rose JW. Open label gabapentin treatment for pain in multiple sclerosis. *Mult Scler* 1997;3:250–3.
- Gironell A, Kulisevsky J, Barbanj M, Lopez VD, et al. A randomized placebo-controlled comparative trial of gabapentin and propranolol in essential tremor. *Arch Neurol* 1999;56: 475–80.
- Kothare SV, Pollack P, Kulberg AG, Ravin PD. Gabapentin treatment in a child with delayed-onset hemichorea/hemiballismus. *Pediatr Neurol* 2000;22:68–71.
- Evidente VG, Adler CH, Caviness JN, Gwinn KA. Effective treatment of orthostatic tremor with gabapentin. *Mov Disord* 1998;13: 829–31.
- Steinhoff BJ, Herrendorf G, Bittermann HJ, Kurth C. Isolated ataxia as an idiosyncratic side-effect under gabapentin. *Seizure* 1997;6: 503–4.
- Adler CH. Treatment of restless legs syndrome with gabapentin. *Clin Neuropharmacol* 1997; 20:148–51.
- Tusa RJ. Nystagmus: diagnostic and therapeutic strategies. *Semin Ophthalmol* 1999;14: 65–73.
- Gottlob I. Nystagmus. *Curr Opin Ophthalmol* 1998;9:32–8.
- Kori AA, Robin NH, Jacobs JB, Erchul DM, et al. Pendular nystagmus in patients with peroxisomal assembly disorder. *Arch Neurol* 1998;55:554–8.
- Averbuch-Heller L, Tusa RJ, Fuhry L, Rottach KG, et al. A double-blind controlled study of gabapentin and baclofen as treatment for acquired nystagmus. *Ann Neurol* 1997;41: 818–25.
- Averbuch-Heller L, Leigh RJ. Medical treatments for abnormal eye movements: pharmacological, optical and immunological strategies. *Aust N Z J Ophthalmol* 1997;25: 7–13.
- The long-term safety and efficacy of gabapentin (Neurontin) as add-on therapy in drug-resistant partial epilepsy. *The US Gabapentin Study Group. Epilepsy Res* 1994;18:67–73.
- McLean MJ. Gabapentin in the management of convulsive disorders. *Epilepsia* 1999;40 (Suppl 6):S39–50.
- Gidal BE, Maly MM, Nemire RE, Haley K. Weight gain and gabapentin therapy [letter]. *Ann Pharmacother* 1995;29:1048.
- Wong IC, Lhatoo SD. Adverse reactions to new anticonvulsant drugs. *Drug Saf* 2000;23: 35–56.
- Reeves AL, So EL, Sharbrough FW, Krahn LE. Movement disorders associated with the use of gabapentin. *Epilepsia* 1996;37: 988–90.
- Betts T. Neurontin – 1 year on. *London October 1994. Seizure* 1995;4:1–4.
- Bruni J. Gabapentin. *Can J Neurol Sci* 1996; 23:10–2.
- Sills GJ, Leach JP, Fraser CM, Forrest G, et al. Neurochemical studies with the novel anticonvulsant levetiracetam in mouse brain. *Eur J Pharmacol* 1997;325:35–40.
- Birstiel S, Wulfert E, Beck SG. Levetiracetam (ucb LO59) affects in vitro models of epilepsy in CA3 pyramidal neurons without altering normal synaptic transmission. *Naunyn Schmiedeberg's Arch Pharmacol* 1997;356: 611–8.
- Patsalos PN. Pharmacokinetic profile of levetiracetam: toward ideal characteristics. *Pharmacol Ther* 2000;85:77–85.
- Shorvon SD, Lowenthal A, Janz D, Loiseau P, for the European Levetiracetam Study Group. Multicenter double-blind, randomized, placebo-controlled trial of levetiracetam as add-on therapy in patients with refractory partial seizures. *Epilepsia* 2000;41:1179–86.
- Cereghino JJ, Biton V, Abou-Khalil B, Dreifuss F (deceased), et al. for the United States Study Group. Levetiracetam for partial seizures: results of a double-blind, randomized clinical trial. *Neurology* 2000;55:236–42.

51. Doheny HC, Ratnaraj N, Whittington MA, Jefferys JG, et al. Blood and cerebrospinal fluid pharmacokinetics of the novel anticonvulsant levetiracetam (ucb L059) in the rat. *Epilepsy Res* 1999;34:161–8.
52. Browne TR, Szabo GK, Leppik IE, Josephs E, et al. Absence of pharmacokinetic drug interaction of levetiracetam with phenytoin in patients with epilepsy determined by new technique. *J Clin Pharmacol* 2000;40:590–5.
53. Grant R, Shorvon SD. Efficacy and tolerability of 1 000–4 000 mg per day of levetiracetam as add-on therapy in patients with refractory epilepsy. *Epilepsy Res* 2000;42:89–95.
54. Ben-Menachem E, Falter U, for the European Levetiracetam Study Group. Efficacy and tolerability of levetiracetam 3 000 mg/d in patients with refractory partial seizures: a multicenter, double-blind, responder-selected study evaluating monotherapy. *Epilepsia* 2000;41:1276–83.
55. Shorvon SD, Lowenthal A, Janz D, Bielen E, et al. Multicenter double-blind, randomized, placebo-controlled trial of levetiracetam as add-on therapy in patients with refractory partial seizures. *European Levetiracetam Study Group. Epilepsia* 2000;41:1179–86.
56. Loscher W, Richter A. Piracetam and levetiracetam, two pyrrolidone derivatives, exert antidystonic activity in a hamster model of paroxysmal dystonia. *Eur J Pharmacol* 2000;391:251–4.
57. Nicolas JM, Collart P, Gerin B, Mather G, et al. In vitro evaluation of potential drug interactions with levetiracetam, a new anti-epileptic agent. *Drug Metab Dispos* 1999;27:250–4.
58. Cereghino JJ, Biton V, Abou KB, Dreifuss F, et al. Levetiracetam for partial seizures: results of a double-blind, randomized clinical trial. *Neurology* 2000;55:236–42.
59. Cramer JA, Arrigo C, Van-Hammee G, Gauer LJ, et al. for the N132 Study Group. Effect of levetiracetam on epilepsy-related quality of life. *Epilepsia* 2000;41:868–74.
60. Betts T, Waegemans T, Crawford P. A multicenter, double-blind, randomized, parallel group study to evaluate the tolerability and efficacy of two oral doses of levetiracetam, 2 000 mg daily and 4 000 mg daily, without titration in patients with refractory epilepsy. *Seizure* 2000;9:80–7.
61. Loscher W, Honack D, Rundfeldt C. Antiepileptogenic effects of the novel anticonvulsant levetiracetam (ucb L059) in the kindling model of temporal lobe epilepsy. *J Pharmacol Exp Ther* 1998;284:474–9.
62. Loscher W, Reissmuller E, Ebert U. Anticonvulsant efficacy of gabapentin and levetiracetam in phenytoin-resistant kindled rats. *Epilepsy Res* 2000;40:63–77.
63. Rambeck B, Wolf P. Lamotrigine clinical pharmacokinetics. *Clin Pharmacokinet* 1993;25:433–48.
64. Wang SJ, Huang CC, Hsu KS, Tsai JJ, et al. Presynaptic inhibition of excitatory neurotransmission by lamotrigine in the rat amygdalar neurons. *Synapse* 1996;24:248–55.
65. Wang SJ, Huang CC, Hsu KS, Tsai JJ, et al. Inhibition of N-type calcium currents by lamotrigine in rat amygdalar neurons. *Neuroreport* 1996;7:3037–40.
66. Xie X, Hagan MR. Cellular and molecular actions of lamotrigine: Possible mechanisms of efficacy in bipolar disorder. *Neuropsychobiology* 1998;38:119–30.
67. Stefani A, Spadoni F, Siniscalchi A, Bernardi G. Lamotrigine inhibits Ca²⁺ currents in cortical neurons: functional implications. *Eur J Pharmacol* 1996;307:113–6.
68. Loiseau P, Yuen AW, Duché B, Menager T, et al. A randomised double-blind placebo-controlled cross-over add-on trial of lamotrigine in patients with treatment resistant partial seizures. *Epilepsy Res* 1990;7:136–45.
69. Messenheimer J, Ramsay RE, Willmore LJ, et al. Lamotrigine therapy for partial seizures: a multicenter, placebo-controlled, double-blind, cross-over trial. *Epilepsia* 1994;35:113–21.
70. Schapel GJ, Beran RG, Vajda FJ, et al. Double-blind placebo-controlled, cross-over study of lamotrigine in treatment resistant partial seizure. *J Neurosurg Psychiatry* 1993;56:448–53.
71. Brodie MJ, Overstall PW, Giorgi L, and the UK Lamotrigine Elderly Study Group. Multicenter, double-blind, randomised comparison between lamotrigine and carbamazepine in elderly patients with newly diagnosed epilepsy. *Epilepsy Res* 1999;37:18–87.
72. Meador KJ, Loring DW, Ray PG, Murro AM, et al. Differential cognitive and behavioral effects of carbamazepine and lamotrigine. *Neurology* 2001;56:1177–82.
73. Steiner TJ, Dellaportas CI, Findley LJ, Gross M, et al. Lamotrigine monotherapy in newly diagnosed untreated epilepsy: double-blind comparison with phenytoin. *Epilepsia* 1999;5:601–7.
74. Gillian F, Vazquez B, Sackellares LC, Chang GY, et al. An active-control trial of lamotrigine monotherapy for partial seizures. *Neurology* 1998;51:1018–25.
75. Rainikainen KJ, Keränen T, Halonen T, Komulainen H, et al. Comparison of oxcarbazepine and carbamazepine: a double-blind study. *Epilepsy Res* 1987;1:284–9.
76. Matuso F, Gay O, Madsen J, Tolman KG, et al. Lamotrigine high-dose tolerability and safety in patients with epilepsy: a double-blind, placebo-controlled, eleven-weeks study. *Epilepsia* 1996;37:857–62.
77. Richens A. Safety of lamotrigine. *Epilepsia* 1994;35(Suppl 5):S37–S40.
78. Pisani F, Oteri G, Russo MF, Di-Perri R, et al. The efficacy of valproate-lamotrigine comedication in refractory complex partial seizures: evidence for a pharmacodynamic interaction. *Epilepsia* 1999;40:1141–6.
79. May TW, Rambeck B, Jurgens U. Influence of oxcarbazepine and methsuximide on lamotrigine concentrations in epileptic patients with and without valproic acid comedication: results of a retrospective study. *Ther Drug Monit* 1999;21:175–81.
80. May TW, Rambeck B, Jurgens U. Serum concentrations of lamotrigine in epileptic patients: the influence of dose and comedication. *Ther Drug Monit* 1996;18:523–31.
81. Kanner AM, Frey M. Adding valproate to lamotrigine: a study of their pharmacokinetic interaction. *Neurology* 2000;55:588–91.
82. Gericke CA, Picard F, de-Saint-Martin A, Strumia S, et al. Efficacy of lamotrigine in idiopathic generalized epilepsy syndromes: a video-EEG-controlled, open study. *Epileptic Disord* 1999;1:159–65.
83. Manganotti P, Bongiovanni LG, Zanette G, Turazzini M, et al. Cortical excitability in patients after loading doses of lamotrigine: a study with magnetic brain stimulation. *Epilepsia* 1999;40:316–21.
84. Brodie MJ, Overstall PW, Giorgi L, and the UK Lamotrigine Elderly Study Group. Multicenter, double-blind, randomised comparison between lamotrigine and carbamazepine in elderly patients with newly diagnosed epilepsy. *Epilepsy Res* 1999;8:339–42.
85. Frank LM, Enlow T, Holmes GL, Manasco P, et al. Lamictal (lamotrigine) monotherapy for typical absence seizures in children. *Epilepsia* 1999;40:973–9.
86. Beran RG, Berkovic SF, Dunagan FM, Vajda FJ, et al. Double-blind, placebo-controlled, crossover study of lamotrigine in treatment-resistant generalised epilepsy. *Epilepsia* 1998;39:1329–33.
87. Shuaib A, Mahmood RH, Wishart T, Kanthan R, et al. Neuroprotective effects of lamotrigine in global ischemia in gerbils. A histological, in vivo microdialysis and behavioral study. *Brain Res* 1995;702:199–206.
88. Siniscalchi A, Zona C, Guatteo E, Mercuri NB, et al. An electrophysiological analysis of the protective effects of felbamate, lamotrigine, and lidocaine on the functional recovery from in vitro ischemia in rat neocortical slices. *Synapse* 1998;30:371–9.
89. Crumrine RC, Bergstrand K, Cooper AT, Faison WL, et al. Lamotrigine protects hippocampal CA1 neurons from ischemic damage after cardiac arrest. *Stroke* 1997;28:2230–6.
90. Zipp F, Baas H, Fischer PA. Lamotrigine – antiparkinsonian activity by blockade of glutamate release? *J Neural Transm Park Dis Dement Sect* 1993;5:67–75.
91. Messenheimer JA. Rash in adult and pediatric patients treated with lamotrigine. *Can J Neurol Sci* 1998;25:14–8.
92. Messenheimer JA, Guberman AH. Rash with lamotrigine: dosing guidelines [letter]. *Epilepsia* 2000;41:488.
93. Farrell K, Connolly MB, Munn R, Peng S, et al. Prospective, open-label, add-on study of lamotrigine in 56 children with intractable generalized epilepsy. *Pediatr Neurol* 1997;16:201–5.
94. Kilpatrick ES, Forrest G, Brodie MJ. Concentration – effect and concentration – toxicity relations with lamotrigine: a prospective study. *Epilepsia* 1996;37:534–8.
95. Ramsay RE, Pellock JM, Garnett WR, Sanchez RM, et al. Pharmacokinetics and safety of lamotrigine (Lamictal) in patients with epilepsy. *Epilepsy Res* 1991;10:191–200.
96. Verma A, Miller P, Carwile ST, Husain AM, et al. Lamotrigine-induced blepharospasm. *Pharmacotherapy* 1999;19:877–80.

97. Rambeck B, Kurlemann G, Stodieck SR, May TW, et al. Concentrations of lamotrigine in a mother on lamotrigine treatment and her newborn child. *Eur J Clin Pharmacol* 1997;51:481–4.
98. Uvebrant P, Bauziene R. Intractable epilepsy in children. The efficacy of lamotrigine treatment, including non-seizure-related benefits. *Neuropediatrics* 1994;25:284–9.
99. Sadler M. Lamotrigine associated with insomnia. *Epilepsia* 1999;40:322–5.
100. Dam M. Practical aspects of oxcarbazepine treatment. *Epilepsia* 1994;35(Suppl 3):23–5.
101. Tecoma ES. Oxcarbazepine. *Epilepsia* 1999;40(Suppl 5):S37–46.
102. Schachter SC, Vazquez B, Fisher RS, Laxer KD, et al. Oxcarbazepine: double-blind, randomized, placebo-control, monotherapy trial for partial seizures [see comments]. *Neurology* 1999;52:732–7.
103. Schachter SC, Vazquez B, Fisher RS, Laxer KD, et al. Oxcarbazepine in a monotherapy trial for partial seizures – placebo-controlled studies in neurology: where do they stop? [letter]. *Neurology* 1999;53:2211–2.
104. Bill PA, Vigonius U, Pohlmann H, Guerreiro CA, et al. A double-blind controlled clinical trial of oxcarbazepine versus phenytoin in adults with previously untreated epilepsy. *Epilepsy Res* 1997;27:195–204.
105. Cramer JA, Fisher R, Ben-Menachem E, French J, et al. New antiepileptic drugs: Comparison of key clinical trials. *Epilepsia* 1999;40:590–600.
106. Cramer JA, Ben-Menachem E, French J. Review of treatment options for refractory epilepsy: new medications and vagal nerve stimulation. *Epilepsy Res* 2001;47:17–25.
107. Christe W, Kramer G, Vigonius U, Pohlmann H, et al. A double-blind controlled clinical trial: oxcarbazepine versus sodium valproate in adults with newly diagnosed epilepsy. *Epilepsy Res* 1997;26:451–60.
108. Degen PH, Flesch G, Cardot JM, Czendlik C, et al. The influence of food on the disposition of the antiepileptic oxcarbazepine and its major metabolites in healthy volunteers. *Biopharm Drug Dispos* 1994;15:519–26.
109. Beydoun A, Sachdeo RC, Rosenfeld WE, Krauss GL, et al. Oxcarbazepine monotherapy for partial-onset seizures: a multicenter, double-blind, clinical trial. *Neurology* 2000;54:2245–51.
110. Larkin JG, McKee PJ, Forrest G, Beastall GH, et al. Lack of enzyme induction with oxcarbazepine (600 mg daily) in healthy subjects. *Br J Clin Pharmacol* 1991;31:65–71.
111. May TW, Rambeck B, Jurgens U. Influence of oxcarbazepine and methsuximide on lamotrigine concentrations in epileptic patients with and without valproic acid comedication: results of a retrospective study. *Ther Drug Monit* 1999;21:175–81.
112. Van-Parys JA, Meinardi H. Survey of 260 epileptic patients treated with oxcarbazepine (Trileptal) on a named-patient basis. *Epilepsy Res* 1994;19:79–85.
113. McKee PJ, Blacklaw J, Forrest G, Gillham RA, et al. A double-blind, placebo-controlled interaction study between oxcarbazepine and carbamazepine, sodium valproate and phenytoin in epileptic patients. *Br J Clin Pharmacol* 1994;37:27–32.
114. Baruzzi A, Albani F, Riva R. Oxcarbazepine: pharmacokinetic interactions and their clinical relevance. *Epilepsia* 1994;35(Suppl 3):S14–9.
115. Zaccara G, Gangemi PF, Bondoni L, Menge GP, et al. Influence of single and repeated doses of oxcarbazepine on the pharmacokinetic profile of felodipine. *Ther Drug Monit* 1993;15:39–42.
116. Klosterskov JP, Saano V, Haring P, Svenstrup B, et al. Possible interaction between oxcarbazepine and an oral contraceptive. *Epilepsia* 1992;33:1149–52.
117. Fattore C, Cipolla G, Gatti G, Limido GL, et al. Induction of ethinylestradiol and levonorgestrel metabolism by oxcarbazepine in healthy women. *Epilepsia* 1999;40:783–7.
118. Kramer G, Tettenborn B, Klosterskov JP, Menge GP, et al. Oxcarbazepine does not affect the anticoagulant activity of warfarin. *Epilepsia* 1992;33:1145–8.
119. Leppik IE. Antiepileptic drugs in development: prospects for the near future. *Epilepsia* 1994;35(Suppl 4):S29–40.
120. Glauser TA, Nigro M, Sachdeo R, Pasteris LA, et al. and The Oxcarbazepine Pediatric Study Group. Adjunctive therapy with oxcarbazepine in children with partial seizures. *Neurology* 2000;54:2237–44.
121. Schachter SC, Vazquez B, Fisher RS, Laxer KD, et al. Oxcarbazepine: double placebo-control, monotherapy trial for partial seizures. *Neurology* 1999;52:732–7.
122. Gaily E, Granstrom ML, Liukkonen E. Oxcarbazepine in the treatment of epilepsy in children and adolescents with intellectual disability. *J Intellect Disabil Res* 1998;42:41–5.
123. Blum DE. New drugs for persons with epilepsy. *Adv Neurol* 1998;76:57–87.
124. Nielsen OA, Johannessen AC, Bardrum B. Oxcarbazepine-induced hyponatremia, a cross-sectional study. *Epilepsy Res* 1988;2:269–71.
125. Dam M, Ekberg R, Loyning Y, Waltimo O, et al. A double-blind study comparing oxcarbazepine and carbamazepine in patients with newly diagnosed, previously untreated epilepsy. *Epilepsy Res* 1989;3:70–6.
126. Rosendahl L, Friis ML. [Metabolic encephalopathy: oxcarbazepine (Trileptal)-induced hyponatremia]. *Ugeskr Laeger* 1991;153:2637–8.
127. Johannessen AC, Nielsen OA. Hyponatremia induced by oxcarbazepine. *Epilepsy Res* 1987;1:155–6.
128. Meldrum BS, Chapman AG. Basic mechanisms of Gabitril (tiagabine) and future potential developments. *Epilepsia* 1999;40(Suppl 9):S2–6.
129. Soudijn W, van W I. The GABA transporter and its inhibitors. *Curr Med Chem* 2000;7:1063–79.
130. Krosggaard LP, Frolund B, Frydenvang K. GABA uptake inhibitors. Design, molecular pharmacology and therapeutic aspects. *Curr Pharm Des* 2000;6:1193–1209.
131. Tiagabine: add-on treatment for partial seizures. *Drug Ther Bull* 2000;38:47–8.
132. Schachter SC. Tiagabine. *Epilepsia* 1999;40(Suppl 5):S17–22.
133. Gatti G, Bonomi I, Jannuzzi G, Perucca E. The new antiepileptic drugs: pharmacological and clinical aspects. *Curr Pharm Des* 2000;6:839–60.
134. Ramsay RE, Pryor F. Epilepsy in the elderly. *Neurology* 2000;55:S9–14.
135. Loiseau P. Review of controlled trials of Gabitril (tiagabine): a clinician's viewpoint. *Epilepsia* 1999;40(Suppl 9):S14–9.
136. Schaffer LC, Schaffer CB. Tiagabine and the treatment of refractory bipolar disorder [letter]. *Am J Psychiatry* 1999;156:2014–5.
137. Trimble MR, Rusch N, Betts T, Crawford PM. Psychiatric symptoms after therapy with new antiepileptic drugs: psychopathological and seizure related variables. *Seizure* 2000;9:249–54.
138. Holden KR, Titus MO. The effect of tiagabine on spasticity in children with intractable epilepsy: a pilot study. *Pediatr Neurol* 1999;21:728–30.
139. Knake S, Hamer HM, Schomburg U, Oertel WH, et al. Tiagabine-induced absence status in idiopathic generalized epilepsy. *Seizure* 1999;8:314–7.
140. Trinka E, Moroder T, Nagler M, Staffen W, et al. Clinical and EEG findings in complex partial status epilepticus with tiagabine [see comments]. *Seizure* 1999;8:41–4.
141. Genton P. When antiepileptic drugs aggravate epilepsy. *Brain Dev* 2000;22:75–80.
142. Balslev T, Uldall P, Buchholt J. Provocation of non-convulsive status epilepticus by tiagabine in three adolescent patients. *Europ J Paediatr Neurol* 2000;4:169–70.
143. Gustavson LE, Sommerville KW, Boellner SW, Witt GF, et al. Lack of a clinically significant pharmacokinetic drug interaction between tiagabine and valproate. *Am J Ther* 1998;5:73–9.
144. Gustavson LE, Cato A, Boellner SW, Cao GX, et al. Lack of pharmacokinetic drug interactions between tiagabine and carbamazepine or phenytoin. *Am J Ther* 1998;5:9–16.
145. Datta PK, Crawford PM. Refractory epilepsy: treatment with new antiepileptic drugs. *Seizure* 2000;9:51–7.
146. Sharief M, Viteri C, Ben-Menachem E, Weber M, et al. Double-blind, placebo-controlled study of topiramate in patients with refractory partial epilepsy. *Epilepsy Res* 1996;25:217–24.
147. Reife RA, Pledger GW. Topiramate as adjunctive therapy in refractory partial epilepsy: pooled analysis of data from five double-blind, placebo-controlled trials. *Epilepsia* 1997;38(Suppl 1):S31–3.
148. Reife R, Pledger G, Wu SC. Topiramate as add-on therapy: pooled analysis of randomized controlled trials in adults. *Epilepsia* 2000;41(Suppl 1):S66–71.
149. Ben-Menachem E. Clinical efficacy of topiramate as add-on therapy in refractory partial epilepsy: the European experience. *Epilepsia* 1997;38(Suppl 1):28–30.
150. Eltermann RD, Glauser TA, Wyllie E, Reife

- R, et al. A double-blind, randomized trial of topiramate as adjunctive therapy for partial-onset seizures in children. *Topiramate YP Study Group. Neurology* 1999;52:1338–44.
151. Privitera M, Finchman R, Penry J, Reife R, et al. for the Topiramate YE Study Group. Topiramate placebo-controlled dose-ranging trial in refractory partial epilepsy using 600-, 800-, and 1,000-mg-daily dosages. *Neurology* 1996;46:1678–83.
152. Privitera MD, Brodie MJ, Neto W, Wang S, and the topiramate EPMN-105 study group. Monotherapy in newly diagnosed epilepsy: Topiramate vs. investigator choice of carbamazepine and valproate. *Epilepsia* 2000;41:38–45.
153. Sander JW. Practical aspects of the use of topiramate in patients with epilepsy. *Epilepsia* 1997;38(Suppl 1):S56–8.
154. Tassinari CA, Michelucci R, Chauvel P, Chodkiewicz J, et al. Double-blind, placebo-controlled trial of topiramate (600 mg daily) for the treatment of refractory partial epilepsy. *Epilepsia* 1996;37:763–8.
155. Sachdeo RC, Reife RA, Lim P, Pledger G. Topiramate monotherapy for partial onset seizure (see comments). *Epilepsia* 1997;38:294–300.
156. Ritter F, Glauser TA, Elterman RD, Wyllie E. Effectiveness, tolerability, and safety of topiramate in children with partial-onset seizures. *Topiramate YP Study Group. Epilepsia* 2000;41(Suppl 1):82–5.
157. Biton V, Montouris GD, Ritter F, Riviello JJ, et al. A randomized, placebo-controlled study of topiramate in primary generalized tonic-clonic seizures. *Topiramate YCT Study Group. Neurology* 1999;52:1330–7.
158. Dooze DR, Jacobs D, Squires L, Wang S, et al. Clinically Topiramate (TPM monotherapy dosages (50–200 mg/day): No pharmacokinetic interaction with oral contraceptives [abstract]. *Epilepsia* 2002;43(suppl 8):146.
159. Svendsen T, Johannessen SI, Nakken KO. Topiramate – a new antiepileptic agent. *Tidsskr Nor Laegeforen* 2000;120:1536–8.
160. Rosenfeld WE, Dooze DR, Walker SA, Nayak RK. Effect of topiramate on the pharmacokinetics of an oral contraceptive containing norethindrone and ethinyl estradiol in patients with epilepsy. *Epilepsia* 1997;38:317–23.
161. Rosenfeld WE, Dooze DR, Walker SA, Baldassarre JS, et al. A study of topiramate pharmacokinetics and tolerability in children with epilepsy. *Pediatr Neurol* 1999;20:339–44.
162. Rosenfeld WE. Topiramate: a review of pre-clinical, pharmacokinetic, and clinical data. *Clin Ther* 1997;19:1294–1308.
163. Perucca E, Bialer M. The clinical pharmacokinetics of the newer antiepileptic drugs. Focus on topiramate, zonisamide and tiagabine. *Clin Pharmacokinet* 1996;31:29–46.
164. Perucca E. Pharmacokinetic profile of topiramate in comparison with other new antiepileptic drugs. *Epilepsia* 1996;37(Suppl 2):S8–13.
165. Johannessen SI. Pharmacokinetics and interaction profile of topiramate: review and comparison with other newer antiepileptic drugs. *Epilepsia* 1997;38(Suppl 1):S18–23.
166. Glauser TA, Miles MV, Tang P, Clark P, et al. Topiramate pharmacokinetics in infants. *Epilepsia* 1999;40:788–91.
167. Glauser TA. Topiramate. *Epilepsia* 1999;40(Suppl 5):S71–80.
168. Perucca E. A pharmacological and clinical review on topiramate, a new antiepileptic drug. *Pharmacol Res* 1997;35:241–56.
169. Sachdeo RC, Reife RA, Lim P, Pledger G. Topiramate monotherapy for partial onset seizures [see comments]. *Epilepsia* 1997;38:294–300.
170. Sachdeo RC, Glauser TA, Ritter F, Reife R, et al. A double-blind, randomized trial of topiramate in Lennox-Gastaut syndrome. *Topiramate YL Study Group. Neurology* 1999;52:1882–7.
171. Yang Y, Li Q, Miyashita H, Howlett W, et al. Usefulness of postischemic thrombolysis with or without neuroprotection in a focal embolic model of cerebral ischemia. *J Neurosurg* 2000;92:841–7.
172. Yang Y, Li Q, Shuaib A. Enhanced neuroprotection and reduced hemorrhagic incidence in focal cerebral ischemia of rat by low dose combination therapy of urokinase and topiramate. *Neuropharmacology* 2000;39:881–8.
173. Yang Y, Shuaib A, Li Q, Siddiqui MM. Neuroprotection by delayed administration of topiramate in a rat model of middle cerebral artery embolization. *Brain Res* 1998;804:169–76.
174. Ben-Menachem E. Clinical efficacy of topiramate as add-on therapy in refractory partial epilepsy: the European experience. *Epilepsia* 1997;38(Suppl 1):S28–30.
175. Sander JW. Practical aspects of the use of topiramate in patients with epilepsy. *Epilepsia* 1997;38(Suppl 1):S56–8.
176. Tassinari CA, Michelucci R, Chauvel P, Chodkiewicz J, et al. Double-blind, placebo-controlled trial of topiramate (600 mg daily) for the treatment of refractory partial epilepsy. *Epilepsia* 1996;37:763–8.
177. Wasserstein AG, Stolley PD, Soper KA, Goldfarb S, et al. Case-control study of risk factors for idiopathic calcium nephrolithiasis. *Miner Electrolyte Metab* 1987;13:85–95.
178. Elterman RD, Glauser TA, Wyllie E, Reife R, et al. A double-blind, randomized trial of topiramate as adjunctive therapy for partial-onset seizures in children. *Topiramate YP Study Group. Neurology* 1999;52:1338–44.
179. Ritter F, Glauser TA, Elterman RD, Wyllie E. Effectiveness, tolerability, and safety of topiramate in children with partial-onset seizures. *Topiramate YP Study Group. Epilepsia* 2000;41(Suppl 1):S82–5.
180. Biton V, Montouris GD, Ritter F, Riviello JJ, et al. A randomized, placebo-controlled study of topiramate in primary generalized tonic-clonic seizures. *Topiramate YCT Study Group. Neurology* 1999;52:1330–7.
181. Baumgartner C. Sicher therapieren mit Antiepileptika. Wien: P. M. Verlag, 1998.

Therapie der Alzheimer-Demenz

Beate Schmitt und Lutz Frölich, Mannheim

Aufgrund der hohen Prävalenz der Demenzen, insbesondere der Demenz vom Alzheimer-Typ, ist die Behandlung dieser Krankheiten von großer Wichtigkeit. Sowohl die Entwicklung der diagnostischen Möglichkeiten als auch die Entwicklung von therapeutischen Optionen haben in den letzten Jahren große Fortschritte gemacht. Leider werden in vielen Allgemeinpraxen diese Errungenschaften nicht in praktische Konsequenzen einer differenzierteren Behandlung der verschiedenen Demenzen, insbesondere der Alzheimer-Demenz, umgesetzt. Erfahrungen der Gedächtnisambulanzen zeigen, dass die Demenz-Therapie einem integrativen Gesamtkonzept mit den Aspekten der Pharmakotherapie, der psychologischen Therapieansätze, der (Angehörigen-) Beratung und der Soziotherapie folgen muss. Im Moment stellen die Acetylcholinesterase-Hemmer die Medikamente der ersten Wahl zur Behandlung der Alzheimer-Demenz dar. Diese Behandlungsoptionen werden seit kurzem durch die Zulassung von Memantin zur Behandlung von mäßigen bis schweren Stadien der Alzheimer-Demenz ergänzt. Diese Therapien verbessern die kognitiven Fähigkeiten der Patienten für einen begrenzten Zeitraum. Das Verhalten und die Alltagskompetenzen der Patienten werden sowohl durch die genannten Medikamente als auch durch psychologische Interventionen verbessert. Zusätzlich zur Behandlung des Patienten ist es wichtig, auch die Angehörigen und pflegenden Personen adäquat zu betreuen, um deren Ressourcen zu stärken. Die Behandlung und Betreuung der Patienten und pflegenden Personen muss dem Stadium der Erkrankung angepasst werden. Parallel zur notwendigen Entwicklung von Diagnose- und Behandlungsleitlinien ist eine Dokumentation der individuellen Behandlungsverläufe mit standardisierten Skalen auch im niedergelassenen Bereich wichtig.

Arzneimitteltherapie 2003;21:386-95.

Vorbemerkungen

Bereits heute leiden 1,0 bis 1,5 Mio. Menschen in Deutschland an einer Demenzerkrankung, wobei die Alzheimer-Demenz (AD) mit 50 bis 80 % die bei weitem häufigste dementielle Erkrankung ist [4]. Vom 60. Lebensjahr aufwärts verdoppelt sich alle fünf Jahre das Risiko einer Alzheimer-Demenz, das heißt, von etwa 1 bis 1,5 % bei den 60- bis 64-Jährigen wächst die Prävalenz der Alzheimer-Demenz bis auf 30 bis 40 % bei den über 85-Jährigen. Die Versorgung der Betroffenen bedeutet für die pflegenden Angehörigen eine große psychische und physische Belastung. Zusätzlich wandeln sich die Familienstrukturen in unserer Gesellschaft ra-

pide: Immer mehr alte Menschen leben in Ein-Personen-Haushalten, sodass die Versorgung von dementen alten Menschen immer mehr zu einer öffentlichen Aufgabe wird. Dem entsprechend werden erhebliche Belastungen auf die Gesundheits- und Sozialhaushalte zukommen.

Die Entwicklung einer kausalen Therapie der Alzheimer-Demenz bleibt die große Herausforderung für die Arzneimittelforschung. Immerhin ist heute eine symptomatische Therapie der Alzheimer-Demenz möglich, und es sind auch Ansätze kausaler Therapieoptionen vorhanden. Die für die Anwendung bei Alzheimer-Demenz zur Verfügung stehenden Arzneimittel werden in diesem Artikel besprochen.

Vor der Einleitung einer Pharmakotherapie ist eine systematische Differentialdiagnose der Demenzformen erforderlich, da die Wirksamkeit einer medikamentösen Therapie bisher nur bei Alzheimer-Demenz überzeugend belegt ist. Dies gilt vor allem für die Unterscheidung einer Alzheimer-Demenz von einer vaskulären Demenz und auf die wichtige Abgrenzung der Alzheimer-Demenz von symptomatischen/sekundären Demenzen [25]. Ein rechtzeitiger Beginn der Therapie, eine aus-

Für die Verfasser:

Prof. Dr. med. Lutz Frölich, Abteilung für Gerontopsychiatrie, Zentralinstitut für Seelische Gesundheit, J5, 68159 Mannheim

reichende Dosierung der Medikamente und ein systematisches Therapiemonitoring tragen zur Effizienz der eingesetzten Mittel bei.

Integratives Konzept der Demenztherapie

Die Behandlung mit Antidementiva soll im Rahmen eines integrativen Gesamtkonzepts erfolgen, bei dem neben pharmakotherapeutischen Aspekten psychologische Therapieansätze, (Angehörigen-) Beratung und Soziotherapie berücksichtigt werden müssen (Abb. 1). Als *Antidementiva* werden hier *zentral wirksame Medikamente* bezeichnet, die *kognitive Fähigkeiten* und *Alltagskompetenzen* erhalten oder verbessern, die zu einer Verzögerung des Krankheitsverlaufs führen, die psychopathologische Störungen verringern und eine Reduktion der Belastung pflegender Angehöriger zur Folge haben. Ein Überblick über geeignete Skalen oder Erhebungsinstrumente, die zur Wirksamkeitsbeurteilung von Antidementiva entwickelt und validiert worden sind, gibt Tabelle 1 [17, 18]. Es ist wichtig, die Erwartungen und die Therapieeffekte realistisch einzuschätzen und die Therapieerwartungen mit den Patienten und ihren Angehörigen zu besprechen.

Behandlung der psychopathologischen Begleitsymptome

Demente Patienten zeigen stadienabhängig erhebliche Verhaltensänderungen. Die Ursache der Verhaltensstörungen kann eine direkte Folge der Neurodegeneration, aber auch eine Reaktion auf die kognitiven Einbußen und den damit verbundenen Kompetenzverlust sein. Diese Verhaltensänderungen umfassen zum Beispiel Angst, Trauer, Depression, Aggressivität, psychomotorische Unruhe, Herumirren, ungezielte Überaktivität, wahnhaftes Erleben und Halluzinationen.

Sowohl milieutherapeutische Maßnahmen als auch die psychopharmakologische Behandlung (einschließlich kognitionsverbessernder Medikamente) können die Symptome günstig beein-

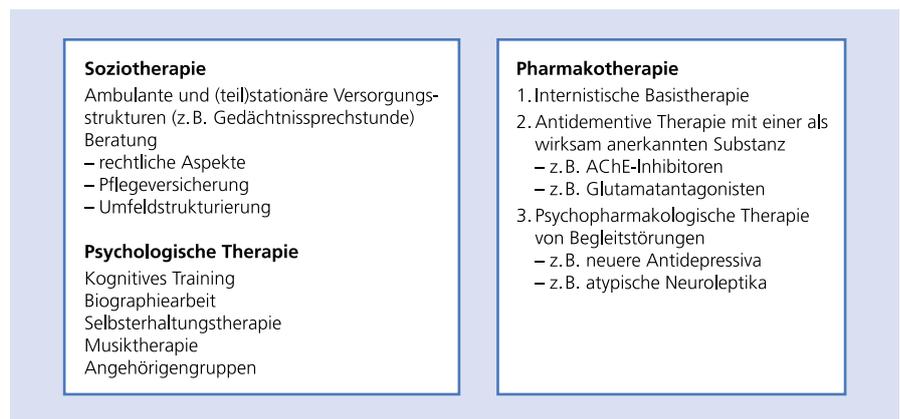


Abb. 1. Demenz-Therapie als integratives Gesamtkonzept unter den Aspekten der Pharmakotherapie, der psychologischen Therapieansätze, der (Angehörigen)- Beratung und der Soziotherapie

flussen. Antidepressiva und Neuroleptika sollten zurückhaltend angewandt und langsam einschleichend, so niedrig wie möglich dosiert werden, weil insbesondere eine Sedierung dem Ziel der Erhaltung von Alltagskompetenz, Antrieb und Initiative zuwiderlaufen und die Kognition weiter einschränken kann. Cholinesterase-Inhibitoren können auf die psychopathologischen Begleitsymptome positive Wirkungen entfalten [47] und sowohl neuropsychiatrische Symptome als auch Einschränkungen in der Alltagskompetenz verbessern [68a]. Daher kann ein Behandlungsversuch mit Antidementiva durchaus vor einer symptom-spezifischen Medikation sinnvoll sein.

Pharmakotherapie der Alzheimer-Demenz

Acetylcholinesterase-Hemmer

Eine pharmakologisch induzierte Steigerung der funktionellen Aktivität des cholinergen Neurotransmittersystems ist zurzeit die wichtigste, wenngleich auch nur symptomatische Therapie der Alzheimer-Krankheit. Zunächst wurde durch eine Gabe von Präkursoren des Acetylcholins versucht, die endogene Synthese des Neurotransmitters zu steigern. Eingesetzt wurden Substanzen wie *Acetyl-Carnitin*, *Cholin* und *Lecithin*, deren Wirkungen jedoch ohne klinische Relevanz waren [67]. Später wurden neben der Entwicklung von muscarinergen und unspezifisch cholinergen Rezeptoragonisten auch neurotrophe Faktoren

theoretisch charakterisiert und in ersten klinischen Studien erprobt. Alle diese Ansätze waren aber wegen erheblicher Nebenwirkungen und/oder nur geringer Wirksamkeit nicht erfolgreich und wurden wieder verlassen.

In der klinischen Praxis haben sich die *Inhibitoren der Acetylcholinesterase*

Tab. 1. Beispiele für Beurteilungsinstrumente zur Erfassung kognitiver Beeinträchtigungen, zusätzlicher psychopathologischer Symptome und des globalen klinischen Funktionsniveaus (* in der Praxis verbreitet und leicht anwendbar)

Instrumente zur Beurteilung der kognitiven Leistungsfähigkeit

- Mini-Mental-State-Examination (MMSE)*
- Syndromkurztest (SKT)
- Strukturiertes Interview zur Diagnose von Demenzen vom Alzheimer-Typ (SIDAM)
- Uhrentest [64]*
- Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease (CERAD) Neuropsychological Battery [71]
- Alzheimer's Disease Assessment Scale (ADAS)

Skalen zur Beurteilung zusätzlicher psychopathologischer Symptome

- Neuropsychiatric Inventory (NPI)
- Behavioral pathology in Alzheimer's Disease rating scale (BEHAVE-AD)

Skalen zur Beurteilung des globalen Funktionsniveaus

Schweregradbeurteilung:

- Global Deterioration Scale (GDS)

Globale Veränderungsmessung:

- Clinical Global Impression of Change (CGIC)

Alltagsaktivitäten:

- Instrumental Activities of Daily Living (IADL)

Tab. 2. Antidementiva zur Behandlung der Alzheimer-Demenz (AChE: Acetylcholinesterase, BuChE: Butyrylcholinesterase, NMDA: N-Methyl-D-Aspartat)

INN	Handelsname®	Wirkungsmechanismus	Dosierung	Halbwertszeit	Dosierungsschema
Tacrin	Cognex	Hemmung der AChE und BuChE	120–160 mg/Tag (initial 40 mg/Tag)	3–5 Stunden	4-mal täglich
Donepezil	Aricept	Hemmung der AChE	5–10 mg/Tag (Initial 5 mg/Tag für mindestens 1 Monat, dann 10 mg/Tag möglich)	70 Stunden	1-mal täglich
Rivastigmin	Exelon	Hemmung der AChE und BuChE	6–12 mg/Tag (Initial 3 mg/Tag [2-mal täglich 1,5 mg], für mindestens 2 Wochen, dann Erhöhung auf 6 mg/Tag möglich [2-mal täglich 3 mg], weitere Dosissteigerungen bis 12 mg/Tag möglich [immer 2 Wochen Abstand zwischen Dosissteigerungen])	1,5 Stunden, jedoch Enzymhemmung für 9 Std.	2-mal täglich
Galantamin	Reminyl	Hemmung der AChE, allosterische Modulation der Nicotinrezeptoren	16–24 mg/Tag (Initial 8 mg/Tag [2-mal täglich 4 mg] für mindestens 1 Monat, dann 16 mg/Tag [2-mal täglich 8 mg] für mindestens 1 Monat, Steigerung bis 2-mal täglich 12 mg möglich)	7 Stunden	2-mal täglich
Memantin	Axura Ebixa	Niedrigaffiner NMDA-Rezeptor-Antagonist	20 mg/Tag (Initial 5 mg/Tag in der ersten Woche, 10 mg/Tag [2-mal täglich 5 mg] in der 2. Woche, 15 mg/Tag in der 3. Woche [früh 10 mg, nachmittags 5 mg], 20 mg ab der 4. Woche [2-mal täglich 10 mg])	60 bis 100 Stunden	2-mal täglich

(AChE-I) durchgesetzt (Tab. 2). Zum Abbau von Acetylcholin gibt es zwei Enzyme, *Acetylcholinesterase* (AChE) und *Butyrylcholinesterase* (BuChE). Die Acetylcholinesterase wird von den Gliazellen des ZNS gebildet und ist das spezifische Enzym für die Inaktivierung von Acetylcholin im synaptischen Spalt. Die Butyrylcholinesterase ist unter physiologischen Bedingungen nicht in den Metabolismus von Acetylcholin involviert, scheint jedoch in die Aggregation von Amyloid in die senilen Plaques und in die Entstehung von deren Toxizität einbezogen zu sein [19].

Für eine Therapie mit Acetylcholinesterase-Inhibitoren bei Alzheimer-Krankheit kann sowohl das Verhältnis der Hemmung von Acetylcholinesterase zu Butyrylcholinesterase von Bedeutung sein als auch das Verhältnis der Hemmung zwischen den verschiedenen Isoenzymen der Acetylcholinesterase untereinander.

Außerdem sind *pharmakokinetische Unterschiede* der verschiedenen Acetylcholinesterase-Inhibitoren für die klinische Verträglichkeit von großer Bedeutung,

insbesondere die biologische Halbwertszeit und die Anflutungsgeschwindigkeit [62]. Die Substanzen erhöhen kurzfristig die Konzentration von Acetylcholin im Gehirn durch Hemmung der abbauenden Enzyme Acetylcholinesterase und/oder Butyrylcholinesterase. Neben den direkten Wirkungen auf das cholinerge Neurotransmittersystem entfalten Acetylcholinesterase-Inhibitoren auch Effekte auf andere kortikale und subkortikale Neurotransmitter, wie die *Monoamine* [20]. Allerdings bewirken sie bei längerer Anwendung zumindest im Tierexperiment durch eine Steigerung der Genexpression eine Zunahme der Cholinesterase-Aktivität, was einen schnelleren Abbau des Acetylcholins zur Folge haben kann [30]. Weiterhin variiert der Bedarf an Acetylcholin an der Synapse sehr stark vom Funktionszustand der innervierten Neuronen. Diese Erkenntnisse legen nahe, dass eine Therapie mit Acetylcholinesterase-Inhibitoren bei der Alzheimer-Demenz weit mehr bewirkt als eine einfache „Substitution“ eines defizitären Neurotransmitters.

Funktionell wurde argumentiert, dass die *pharmakologische Selektivität* für die Acetylcholinesterase wesentlich die Verträglichkeit der Cholinesterase-Inhibitoren bestimmt, da die Häufigkeit peripherer cholinergischer Nebenwirkungen durch das Ausmaß der Plasma-Butyrylcholinesterase-Hemmung bestimmen würde [45]. Trotzdem zeigen bisher alle Acetylcholinesterase-Inhibitoren im Wesentlichen ein *ähnliches Nebenwirkungsprofil* trotz einiger Variationen in Dauer, Zeitpunkt des Beginns und Ausmaß der Effekte. Das Nebenwirkungsprofil aller Acetylcholinesterase-Inhibitoren umfasst vor allem Übelkeit, Erbrechen, Diarrhö und Anorexie. Diese Begleitwirkungen findet man vor allem in der *Aufdosierungsphase*. Die Wirksamkeit der Acetylcholinesterase-Hemmer wurde auf verschiedenen Ebenen dokumentiert:

1. der Ebene des klinischen Gesamteindrucks des Arztes,
2. der Ebene der testpsychologischen Leistungsprüfung,
3. der Ebene der Alltagskompetenz des Patienten unter Berücksichtigung

des Eindrucks der Angehörigen/Pflegepersonen.

Tacrin. Der Cholinesterase-Hemmer Tacrin wurde 1993 als erstes Antidementivum durch die US Food and Drug Administration (FDA) zugelassen und ist seit 1995 auch in Deutschland erhältlich. Problematisch ist bei Tacrin die mäßige Verträglichkeit aufgrund cholinergischer Nebenwirkungen und einer erheblichen Hepatotoxizität [42].

Donepezil. Die Zulassung von Donepezil, einem selektiven und reversiblen Acetylcholinesterase-Hemmer der zweiten Generation, erfolgte nach Wirksamkeitsnachweis im Dezember 1996 zuerst in den USA, im August 1997 auch in 13 europäischen Ländern [23, 26]. Donepezil erwies sich insgesamt als gut verträglich und zeigte vor allem keine Hepatotoxizität [57]. Vorteilhaft für Patienten und Angehörige ist zudem die *tägliche Einmalgabe* aufgrund der langen Halbwertszeit von ~70 Stunden.

Die Wirksamkeit von Donepezil wurde in mehreren großen, Placebo-kontrollierten Doppelblindstudien untersucht. In Dosierungen von 5 bzw. 10 mg täglich wurden mit Donepezil signifikant bessere Ergebnisse als mit Placebo sowohl in der Messung der kognitiven Funktionen (ADAS-cog) als auch im globalen Arzturteil (CIBIC-plus) erzielt [8, 27, 57–59].

Die Langzeitwirksamkeit von Donepezil wurde in mehreren Ein-Jahres-Studien überprüft. Eine Placebo-kontrollierte Studie mit 431 Alzheimer-Demenz-Patienten [43] überprüfte den Funktionserhalt an Alltagskompetenzen gegenüber Placebo (mittels Kaplan-Meier-Survival-Analyse). Donepezil verbesserte den Medianwert des klinisch evidenter Verlusts an Alltagskompetenzen [Definition s. 43] um fünf Monate im Vergleich zu Placebo. Die Behandlung mit Donepezil war mit einer 38%igen Reduktion des Risikos des Verlusts der Alltagskompetenzen verbunden. In einer weiteren Placebo-kontrollierten einjährigen Studie schnitten die mit Donepezil behandelten Patienten (n = 286) sowohl im globalen Arzturteil als auch

in den kognitiven Funktionen und in den Alltagskompetenzen besser als die Placebo-Gruppe ab [77]. Die Ergebnisse zeigen, dass Donepezil zumindest im ersten Jahr der Therapie effektiv ist. Auch bei weiter vorangeschrittener Alzheimer-Demenz, also in einem mäßig schweren bis schweren Stadium der Erkrankung, zeigten sich signifikante Effekte von Donepezil auf kognitive Funktionen, Alltagskompetenzen und Verhaltensauffälligkeiten [15], auch bei Patienten im Pflegeheim [66]. Beim Absetzen von Donepezil nahmen bei Respondern die klinischen Effekte innerhalb von drei Wochen ab [21]. Dies lässt sich in der klinischen Praxis als ein empirischer Beleg für die Wirksamkeit einer Behandlung beim individuellen Patienten nutzen.

Rivastigmin. Ein pseudoirreversibler Cholinesterase-Hemmer der neuen Generation, *Rivastigmin*, der sich ebenfalls als bei Alzheimer-Demenz wirksam erwies, ist seit Mai 1998 in Deutschland zugelassen [2, 54]. Rivastigmin zeichnet sich durch vorteilhafte pharmakokinetische Eigenschaften aus (in den üblichen Dosierungen zwischen 6 und 12 mg/Tag werden die Cytochrom-P450-Isoenzyme praktisch nicht beeinflusst), die eine *bessere Kombinierbarkeit* mit anderen Pharmaka bei komorbiden Patienten nahe legen. Rivastigmin erwies sich dabei ebenfalls als gut verträglich [54].

In zwei Placebo-kontrollierten Doppelblinduntersuchungen mit einer Dauer von 26 Wochen wurde Rivastigmin sowohl in der Dosierung von 1 bis 4 mg, als auch in der Dosierung von 6 bis 12 mg/Tag gegeben. Die mit 6 bis 12 mg Rivastigmin behandelte Patientengruppe war der Placebo-Gruppe in der Besserung der kognitiven Funktionen, des globalen Arzturteils und der Alltagskompetenzen überlegen [9, 56]. In einer 52 Wochen dauernden Langzeituntersuchung zeigte sich, dass Patienten, die zunächst mit Placebo sechs Monate lang behandelt wurden, ihre kognitiven Leistungen zunächst verbesserten, wenn sie Rivastigmin erhielten. Sie vermochten aber nicht mehr das Leistungsniveau der Patienten zu erreichen,

die bereits zu Beginn der Studie mit Rivastigmin behandelt worden waren [14]. Dieses Ergebnis spricht dafür, die Behandlung *möglichst früh* zu beginnen, weil einmal erlangte Defizite später nicht mehr vollständig ausgeglichen werden können.

Eine Vergleichsstudie zwischen *Donepezil und Rivastigmin* an 111 Patienten ergab keine Überlegenheit einer Substanz gegenüber der anderen bei höherer Nebenwirkungsrate von Rivastigmin (10 % versus 22 % Abbrüche) [74, 75]. In einer anderen vergleichenden Studie an 382 Patienten, die zuvor keinen Nutzen einer Behandlung mit Donepezil gehabt hatten, profitierten über 56 % dieser Patienten von einer Therapie mit Rivastigmin [3].

Galantamin. Galantamin ist der zuletzt in den Handel gebrachte Acetylcholinesterase-Hemmer. Galantamin ist ein selektiver und reversibler Inhibitor der Acetylcholinesterase. Zusätzlich wirkt Galantamin als allosterischer Modulator prä- und postsynaptischer Nicotinrezeptoren. Dadurch werden sowohl Nicotinrezeptoren gegenüber den Acetylcholin-Wirkungen sensibilisiert, als auch die Acetylcholin-Ausschüttung erhöht [37]. Wie bei Rivastigmin ist eine zweimalige Gabe am Tag nötig (die Halbwertszeit von Galantamin beträgt 4 bis 6 Stunden). An der Metabolisierung sind die Cytochrom-P450-Isoenzyme 2D6 und 3A4 beteiligt [31].

In mehreren Placebo-kontrollierten Doppelblindstudien zeigte Galantamin seine Wirksamkeit auf Kognition, globales Arzturteil, zum Teil auf Verhalten und Alltagskompetenzen [55, 65, 73]. Patienten, die mit 24 mg Galantamin am Tag für sechs Monate behandelt wurden, zeigten eine signifikante Verbesserung in ihren kognitiven Fähigkeiten im Vergleich zu Placebo und der Ausgangssituation. Die Ergebnisse im globalen Arzturteil blieben entweder gleich oder verbesserten sich, die Alltagskompetenz veränderte sich jedoch nicht signifikant bezogen auf die Ausgangssituation [49]. Die gleiche Dosierung (24 mg pro Tag) und auch die Dosierung von 16 mg pro Tag erreichten im Placebo-Vergleich si-

gnifikante Verbesserungen in den Bereichen Kognition, globales Arzturteil, Alltagskompetenzen und auch im auffälligen Verhalten [65]. Galantamin zeigt in Subanalysen der großen Wirksamkeitsstudien positive Effekte bei mäßig schwerer bis schwerer Alzheimer-Demenz [7, 74,75].

Zusammenfassend lässt sich zum Gebrauch der Acetylcholinesterase-Inhibitoren in der Praxis folgendes aus den klinischen Studien schließen (Tab. 3) [12]:

- Alle Acetylcholinesterase-Inhibitoren haben eine reproduzierbare Wirksamkeit bei Patienten mit Alzheimer-Erkrankung.
- Die positiven Substanzeffekte zeigen sich im Vergleich zur Placebo-Gabe bei Kognition und globalem Arzturteil.
- Messungen der Alltagsaktivität und des Verhaltens zeigen meist signifikante Verum-/Placebo-Unterschiede zugunsten von Verum.
- Signifikante Unterschiede in der Wirksamkeit der verschiedenen Acetylcholinesterase-Inhibitoren sind nicht bekannt.
- Ein früher Beginn der Therapie ist sinnvoll, es zeigen sich dann bessere Ergebnisse in der Wirksamkeit.
- Beim Wechsel von einem Acetylcholinesterase-Inhibitor auf einen anderen zeigen sich durch den Zeitraum der Auswaschphase und Wiederbeginn Verluste in der Wirksamkeit der Acetylcholinesterase-Inhibitoren, eine Umsetzung von einem Acetylcholinesterase-Inhibitor auf einen anderen bei mangelnder Wirksamkeit oder wegen nicht tolerabler Nebenwirkungen ist sinnvoll.
- Nebenwirkungen der Acetylcholinesterase-Inhibitoren sind in der Aufdosierungsphase häufiger als unter Erhaltungsmedikation und beinhalten Erbrechen, Übelkeit, Durchfall und Anorexie.

Acetylcholinesterase-Inhibitoren sind somit die erste Substanzgruppe, für die eine relevante Wirksamkeit in der Behandlung kognitiver Störungen bei Alzheimer-Krankheit während einer zeitlich befristeten Phase innerhalb des

natürlichen Verlaufes der Erkrankung unumstritten und umfassend belegt worden ist. Zu den klinischen Wirkungen von Galantamin [43a], Donepezil [5] und Rivastigmin [6], gibt es ausgezeichnete Metaanalysen der Cochrane Library, deren Einzelheiten hier nicht weiter referiert werden sollen [Übersicht bei 18].

Neben den kognitiven Störungen stellen psychiatrische Begleitstörungen einen typischen Problembereich der Symptomatologie dar. Sie können die Belastung der Pflegeperson erheblich verstärken, beeinflussen stark die Pflegeheimweisung und verursachen somit hohe Kosten. Studienergebnisse mit Acetylcholinesterase-Inhibitoren belegen, dass die Substanzen auch diese Störungen positiv beeinflussen, eventuell sogar besser als Neuroleptika [10a]. Somit haben die Acetylcholinesterase-Inhibitoren in der klinischen Praxis einen wesentlichen Fortschritt in den Behandlungsmöglichkeiten der Alzheimer-Krankheit gebracht.

Glutamatmodulatoren

Der NMDA-Rezeptor-Antagonist *Memantin* ist in Deutschland seit 2002 für die Behandlung mittelschwerer bis schwerer Alzheimer-Demenz zugelassen. Mit der zunehmenden Aufklärung grundlegender pathophysiologischer Mechanismen bei der Entstehung der Demenzen konnte gezeigt werden, dass Glutamat der wichtigste exzitatorische Neurotransmitter im ZNS ist. Neben Störungen des cholinergen Systems spielen die Störungen im glutamatergen System eine entscheidende Rolle bei akuten und chronischen neurodegenerativen Erkrankungen wie Alzheimer-Demenz und auch vaskulärer Demenz. Für die Pathophysiologie primärer Demenzen ist der Glutamat-gesteuerte, spannungsabhängige NMDA-(N-Methyl-D-Aspartat-)Rezeptor von besonderer Bedeutung. Während die physiologische, kurze Glutamat-Freisetzung die Grundlage für Lernprozesse, Gedächtnisbildung und die Ausbildung der synaptischen Plastizität des Gehirns bildet, führt chronisch freigesetztes Glutamat zu einem lang andauernden neuronalen

Calciumionen-Einstrom und letztlich zum Untergang kortikaler und subkortikaler Neuronen. Durch Memantin, das als nicht kompetitiver niederaffiner NMDA-Rezeptorantagonist wirkt, werden die NMDA-Rezeptoren gegenüber einer dauerhaften Glutamat-Überflutung geschützt.

In einer neuen, 252 Patienten umfassenden, Placebo-kontrollierten Doppelblinduntersuchung über sechs Monate ergaben sich bei Patienten, die an mittelschwerer bis schwerer Demenz vom Alzheimer-Typ leiden, eine signifikante bessere Einschätzung im klinischen Gesamturteil durch den Arzt (CI-BIC plus), in der Kognition, gemessen über die „Severe Impairment Battery“ (SIB) und auch in der Alltagskompetenz, ebenfalls gemessen mit einer Skala, die für die Beeinträchtigung bei schweren Demenzen adaptiert wurde [53]. Memantin zeigte Überlegenheit gegenüber Placebo bei schweren Demenzen in den Aspekten Pflegeabhängigkeit, Alltagskompetenzen und globalem Arzturteil [76]. Die Datenbasis, die sich auf Anwendung von Memantin bei Alzheimer-Demenz bezieht, ist noch ergänzungsbedürftig (Tab. 3).

Kombinationstherapie aus Acetylcholinesterase-Hemmer und Glutamatmodulatoren

Eine Kombination von Antidementiva mit unterschiedlichen pharmakologischen Angriffspunkten könnte das Fortschreiten der Alzheimer-Erkrankung stärker hemmen (synergistischer Effekt) als die Therapie mit einer einzelnen Substanzgruppe. Experimentelle Untersuchungen zeigen, dass Acetylcholinesterase-Hemmer ihren therapeutischen Effekt behalten, wenn man sie mit Memantin kombiniert. Zudem wurden keine Interaktionen zwischen den beiden Substanzgruppen beobachtet [72].

In dem vom Bundesministerium für Bildung und Forschung geförderten Kompetenznetz Demenzen wird zurzeit erstmalig systematisch untersucht, ob eine Kombinationstherapie aus Galantamin und Memantin einer Monotherapie mit Galantamin bei Verhinderung oder

Tab. 3. Zulassungsrelevante und ergänzende Studien zur antidemenziellen medikamentösen Therapie der Alzheimer-Demenz (ohne Anspruch auf Vollständigkeit)

Alzheimer-Demenz	Donepezil	Rivastigmin	Galantamin	Memantin
Zulassungsrelevante Studien	<p>[57] 15 Wochen, n = 468, primäre Wirksamkeitsparameter: ADAS-cog, CIBIC+, signifikant überlegen gegen Placebo</p> <p>[58] 24 Wochen, n = 473, primäre Wirksamkeitsparameter: ADAS-cog, CIBIC+, signifikant überlegen gegen Placebo</p> <p>[8] 24 Wochen, n = 818, primäre Wirksamkeitsparameter: ADAS-cog, CIBIC+, signifikant überlegen gegen Placebo</p> <p>[27] 24 Wochen, n = 268, primäre Wirksamkeitsparameter: ADAS-cog (J), J-CGIC, signifikant überlegen gegen Placebo</p>	<p>[56] 26 Wochen, n= 725, primäre Wirksamkeitsparameter: ADAS-cog, CIBIC+ in Dosierung 6 bis 12 mg/Tag signifikant überlegen gegen Placebo, PDS unter Verum signifikant unterschiedlich zur Baseline</p> <p>[8] 26 Wochen, n = 699, primäre Wirksamkeitsparameter: ADAS-cog, CIBIC+, ADL, PDS signifikant überlegen gegen Placebo</p>	<p>[73] 26 Wochen, n = 653, primäre Wirksamkeitsparameter: ADAS-cog, CIBIC+ signifikant überlegen gegen Placebo, DAD nur in der Dosierung von 32 mg/Tag Verum signifikant überlegen gegen Placebo</p> <p>[65] 5 Monate, n = 978, primäre Wirksamkeitsparameter: ADAS-cog, CIBIC+, ADL, NPI, signifikant überlegen gegen Placebo</p> <p>[55] 12 Wochen, n = 386, primäre Wirksamkeitsparameter: ADAS-cog, CIBIC+, signifikant überlegen gegen Placebo</p> <p>[49] 26 Wochen, n = 636, primäre Wirksamkeitsparameter: ADAS-cog, CIBIC+, signifikant überlegen gegen Placebo</p>	<p>[76] 26 Wochen, n = 79, primäre Wirksamkeitsparameter: CGI-C, BGP-Pflegebedürftigkeit, signifikant überlegen gegen Placebo</p> <p>[53] 28 Wochen, n = 252, primäre Wirksamkeitsparameter: CIBIC+, ADL(sev), signifikant überlegen gegen Placebo</p>
Ergänzende Studien	<p>[77] 1 Jahr, n = 286, primäre Wirksamkeitsparameter: GBS-Score, ADL, MMSE signifikant überlegen gegen Placebo</p> <p>[43] 1 Jahr, n = 431, primärer Wirksamkeitsparameter: ADFACs, 38 % Reduktion des Risikos des Alltagskompetenzverlusts gegen Placebo</p> <p>[60] 254 Wochen, Open-Label-Extension Studie, n = 133</p> <p>[13] 144 Wochen, Open-Label-Extension Studie, n = 763</p>	<p>[14] 52 Wochen, Open-Label-Extension einer 24 Wochen doppelblind, Placebo-kontrollierten Studie, primäre Wirksamkeitsparameter: ADAS-cog, signifikant bessere kognitive Funktion bei Patienten, die bereits in den 26 Wochen vorher mit 6 bis 12 mg Verum behandelt wurden, als die Patienten, die ursprünglich mit Placebo behandelt wurden.</p>	<p>[49] 12 Monate, Open-Label-Extension Studie, n = 636, primäre Wirksamkeitsparameter: ADAS-cog, CIBIC+, signifikant überlegen gegen Placebo</p>	
<p>ADAS-cog (J): Cognitive subscale of the Alzheimer's disease assessment scale (Japanese version)</p> <p>CIBIC+: Clinician's interview-based impression of change plus caregiver input score</p> <p>J-CGIC: Japanese version of the Clinical Global Impression of Change</p> <p>GBS-Score: Gottfries-Brane-Steen-Score (Globales Rating der demenziellen Symptome)</p> <p>ADL(sev): Activities of daily living (modified for more severe dementia)</p> <p>MMSE: Mini Mental State Examination</p>			<p>ADFACs: Alzheimer Disease Functional Assessment and Change Scale</p> <p>PDS: Progressive Deterioration Scale</p> <p>DAD: Disability Assessment for Dementia</p> <p>NPI: Neuropsychiatric Interview</p> <p>CGI-C: Clinical Global Impression of Change</p> <p>BGP: Behavioural Rating Scale for Geriatric Patients</p>	

Verlangsamung der Progression einer leichten kognitiven Beeinträchtigung (MCI = mild cognitive impairment) zu einer manifesten Alzheimer-Demenz überlegen ist. Es handelt sich um eine in Deutschland multizentrisch durchge-

führte doppelblinde, randomisierte und Placebo-kontrollierte Studie im Parallelgruppendesign.

In einer ersten amerikanischen Studie zu einer Kombination von Donepezil mit Memantin bei leichter bis mittel-

schwerer Alzheimer-Demenz werden positive Effekte berichtet. In Deutschland ist eine weitere Studie geplant, in der die Wirksamkeit derselben Kombinationstherapie gegenüber einer Monotherapie mit Galantamin bei leichter bis

mittelschwerer Alzheimer-Demenz untersucht werden soll.

Ginkgo biloba

Verwendet werden Trockenextrakte aus den Blättern des Ginkgo-biloba-Baums, die aufgrund unterschiedlicher Zusammensetzungen der Extrakte keine einheitliche Pharmakologie besitzen. Die meisten klinischen Studien wurden mit dem Extrakt *EGB 761* durchgeführt, sodass Aussagen zu den Effekten von Ginkgo-biloba-Extrakten eigentlich auf *EGB 761* zu beschränken sind. Ginkgo biloba hat im Tiermodell und in vitro verschiedene pharmakologische Wirkungen:

- Radikalfängereigenschaften [44]
- PAF(platelet activating factor)-Antagonismus [48]
- Membranstabilisierung [32]
- Normalisierung des zerebralen Energiemetabolismus nach hypoxischen Schäden [28]

In zwei Studien, die nach modernen Anforderungen konzipiert wurden, wurden auf einzelnen Ebenen positive Effekte beschrieben. So zeigten sich in der Studie von Kanowski et al. [29] bei 216 Patienten mit einer Alzheimer-Demenz oder einer vaskulären Demenz (VD) unter *EGB 761* positive Effekte auf kognitive Leistungen und eine Verbesserung im ärztlichen Globalurteil, jedoch keine signifikante Wirkung auf die Alltagsfunktionen. Methodisch ist anzumerken, dass diese Studie nur Effekte für die Patienten berichtete, welche die Studie protokollgemäß abgeschlossen hatten (so genannte OC-Population). Alle Patienten, die während der Laufzeit aus der Studie ausschieden, und dies waren etwa 30 %, wurden für die Berechnung der Wirksamkeit nicht berücksichtigt, was zu Verzerrungen der beobachteten Effekte führen kann.

Die wichtigste und aktuellste klinische Studie mit *EGB 761* [34] an 309 Patienten mit leicht bis mittelgradiger Alzheimer-Demenz und vaskulärer Demenz dauerte ein Jahr, wobei eine Zwischenevaluation nach einem halben Jahr durchgeführt wurde. Die Studie wurde nur von 137 Patienten (42 % der Eingangsstichprobe) protokollgemäß ab-

geschlossen. Eine solch hohe Abbruchquote bei einer Placebo-kontrollierten Langzeitstudie ist ungewöhnlich, so dass die Ein-Jahres-Ergebnisse wegen Stichprobenverzerrungen kaum zu interpretieren sind. Bei den 6-Monats-Ergebnissen war die Abbruchrate nicht so hoch (etwa 28 %), und es ließ sich nach einer neuen Auswertung bei den Alzheimer-Demenz-Fällen eine signifikante Überlegenheit auf Ebenen der ADAS-cog (Alzheimer's disease Assessment Scale/kognitiver Untertest) und der GERRI (Geriatric Evaluation by Relative's Rating Instrument), nicht jedoch beim CGI (Clinical Global Impression) nachweisen [34].

In einer kleinen Placebo-kontrollierten Studie mit 20 Patienten mit leichter bis mittelschwerer Alzheimer-Demenz fanden sich ebenfalls positive Effekte auf die Kognition, ohne dass die anderen untersuchten Parameter gleichermaßen verändert waren [40]. Eine neuere Placebo-kontrollierte Studie an 214 Patienten mit unterschiedlichen Diagnosen (Alzheimer-Demenz, vaskuläre Demenz, altersassoziierte kognitive Störung (Mischformen) entsprach ebenfalls nicht den methodischen Standards bei Design und Evaluationsinstrumenten. Hier ergab sich keine Wirksamkeit von Ginkgo biloba gegenüber Placebo nach 24 Wochen Behandlung [69].

Nicht-medikamentöse Therapiemaßnahmen

In der Literatur finden sich zahlreiche Hinweise, dass es bei gesunden alten Menschen möglich ist, ein im Alter eingetretenes kognitives Defizit durch entsprechendes *Training* wieder auszugleichen, wobei der trainingsbedingte Zugewinn etwa dem altersabhängig fortschreitenden Verlust entspricht. Bei Alzheimer-Demenz-Patienten sind die Untersuchungsergebnisse widersprüchlich. Ein reines *Gedächtnistraining* wird nur als begrenzt wirksam angesehen und hat keinen Einfluss auf das Verhalten und die Gedächtnisleistung im Alltag [41]. Ein Kritikpunkt an Gedächtnistrainingsprogrammen ist zudem die Konfrontation des Demenzpatienten

mit seinen wachsenden kognitiven Defiziten, ohne dass der Patient hierbei hinreichend begleitet wird. Dennoch können auch solche Trainingsstrategien im Rahmen eines therapeutischen Gesamtkonzeptes berücksichtigt werden [1].

Im milieutherapeutischen Ansatz sind Versorgungsstrukturen zur Entlastung der pflegenden Angehörigen, zur aktivierenden Pflege von Patienten und zur Vermittlung von Informationen über die Erkrankung zu schaffen. Selbsthilfegruppen für Angehörige erleichtern die Krankheitsbewältigung und -begleitung. Die rechtliche, finanzielle und soziale Beratung der Patienten und ihrer Angehörigen sollte gewährleistet sein. Um die unterschiedlichen Therapieelemente sinnvoll zu kombinieren, ist ein erheblicher Organisationsaufwand sowohl von Seiten des Arztes als auch von Seiten der Angehörigen zu leisten.

Perspektiven der antidemenziellen Therapie

Diagnostik und Therapie der Demenzerkrankungen haben in den letzten Jahren erhebliche Fortschritte gemacht. Medikamente wurden entwickelt, die bei einem beträchtlichen Anteil der Patienten das kognitive Leistungsvermögen steigern, den Verlust der Alltagskompetenz hinauszögern und vorzeitige Heimunterbringungen vermeiden. Die Dauer der medikamentösen Therapie hängt vom klinischen Ansprechen ab. Auch bei der Frage nach dem einzusetzenden Antidementivum sollte neben pathophysiologischen Überlegungen das klinische Ansprechen das wichtigste Auswahlkriterium sein.

In der praktischen Anwendung ist natürlich zusätzlich von Bedeutung, dass alle Acetylcholinesterase-Inhibitoren für die Behandlung der leichten und mittelschweren Stadien der Alzheimer Erkrankung zugelassen sind, und damit diese Substanzen hier Therapie der Wahl sind. Der Einsatz der Substanzen in schweren Stadien der Erkrankung stellt also einen Off-Label-Gebrauch dar. Interessanterweise ist seit 2002 Memantin für die Behandlung der mittelschweren bis schweren Stadien der Alzheimer-Erkrankung

zugelassen worden, sodass hier Memantin Therapie der Wahl ist.

Allerdings stellt diese Vorgehensweise, die auf zulassungsbedingten Reglementierungen beruht, eine erhebliche Verkürzung des Erkenntnisstandes dar. Es gibt sowohl Studien, die die Wirksamkeit der Acetylcholinesterase-Hemmer auch bei schweren Stadien der Alzheimer-Erkrankung belegen, als auch Studien, die eine Wirksamkeit von Memantin auch bei leichten Stadien der Erkrankung zeigen. Von daher erscheint es sinnvoll, bei fehlendem Ansprechen eines Patienten auf ein Mittel mit einem anderen Wirkungsmechanismus zu wechseln.

Praktische Konsequenzen

Zurzeit werden in der praktischen Versorgung der Patienten die Fortschritte der Alzheimer-Therapie in einem viel zu geringen Umfang genutzt. Der klaren und frühzeitigen Diagnose einer Demenz steht noch immer das *Defizitmodell des Alters* im Wege, das von Patienten, Angehörigen und Ärzten geteilt wird. Dazu kommen auf Seiten der Angehörigen Mechanismen der *Krankheitsverdrängung*, auf Seiten der Ärzte *unklare diagnostische Konzepte, überholte ätiologische und pathogenetische Vorstellungen, die Angst vor Fehldiagnosen* und *Unterschätzung* der therapeutischen Erfolgsaussichten. Die Möglichkeiten der Behandlung werden nicht ausgeschöpft, weil die Therapie in der Regel *viel zu spät* einsetzt, weil *überhöhte Erwartungen* ihre Effekte gering erscheinen lassen, andererseits aber die enorme Bedeutung kleiner Fortschritte für den Patienten übersehen wird, weil die Beurteilung des Therapieeffekts im Einzelfall schwierig ist, weil das Gespräch mit der Familie zur Einschätzung des Therapieerfolgs zu selten herangezogen wird, und nicht zuletzt weil die Ärzte unter dem Zwang zur Kosteneinsparung stehen.

Es wird oft übersehen, dass auch ein symptomatisches und palliatives Therapieziel eine Forderung des § 70 des Sozialgesetzbuches V (SGB V) darstellt, der Ansprüche der Patienten und Angehörigen begründet. Die drohende Pfl-

geabhängigkeit bei mittelgradiger Demenz ist ein einschneidender Einbruch in die Integrität der Persönlichkeit und der eingetretene Zerfall der Persönlichkeit ist eine bedeutsame Belastung des Patienten und seiner Angehörigen. Hieraus ergibt sich, dass eine Verbesserung der Situation mit dem Ziel einer Förderung der Selbstbestimmung des Patienten versucht werden sollte. Insbesondere bei mittelgradig und schwer demenzten Patienten sind diese Aspekte von besonderer Bedeutung und verpflichten den Arzt zu entsprechenden Maßnahmen.

Für Angehörige und Pflegepersonal ist die Demenz ein Ereignis, welches das tägliche Leben und die Zukunftsplanung entscheidend verändern kann. Nicht selten führt der Einsatz der Pflegenden bei schwer Demenzten zu einem Syndrom der physischen und psychischen Erschöpfung mit einer erheblichen Folgeborditität bei den Pflegenden. Psychisch sind die Aussichtslosigkeit, die schwindenden Kommunikationsfähigkeiten der Patienten und die psychiatrischen Begleitstörungen belastend. Bei der schweren Demenz wird in der Zukunft auch der palliative Aspekt eine erhöhte Rolle spielen, in dem Sinne dass bei einer lebensbegrenzenden Erkrankung ein Sterben in Würde ermöglicht wird und die Entwicklung von Schuldgefühlen bei Angehörigen über den Tod des Patienten hinaus vermieden wird.

Bei schwer demenzkranken Patienten stellt sich die Frage, wann die medikamentöse Therapie beendet werden soll. Hier zeichnet sich ein erfahrungsgelitetes Vorgehen ab, das aber noch nicht durch kontrollierte Studien abgesichert ist: Zunächst gilt, dass jedes Ausbleiben einer weiteren Verschlechterung des Zustands des Patienten als Therapieerfolg zu bewerten ist. Bei einer Verschlechterung des Zustands des Patienten sollte im Konsens mit den Angehörigen und weiteren relevanten Pflegepersonen beraten werden, ob positive Effekte der Medikation noch wahrscheinlich sind. Falls dies nicht so gesehen wird, sollte ein kontrollierter Absetzversuch über etwa drei bis vier Wochen durchgeführt werden und dabei der Zustand des Pa-

tienten genau dokumentiert werden. Falls dabei eine deutliche Verschlechterung beobachtet wird, sollte eine erneute Fortführung der medikamentösen Therapie erwogen werden, andernfalls ein Absetzen der Medikation.

Zukunftsperspektiven

Bereits jetzt stehen mit den verschiedenen medikamentösen und nicht-pharmakologischen Ansätzen zahlreiche wirksame Behandlungsmöglichkeiten der Alzheimer-Demenz zur Verfügung, deren Zahl in den nächsten Jahren noch wachsen wird. Entsprechend den derzeitigen Vorstellungen zur Ätiologie und Pathogenese der Alzheimer-Demenz wird in neuen Therapieansätzen versucht, die pathologische Spaltung sowie die extra- und intrazelluläre Ablagerung von Amyloid zu hemmen, die toxischen Auswirkungen der Amyloidakkumulation auf Neuronen zu verhindern und den durch die Aggregation von Neurofibrillen gestörten intrazellulären Transport wiederherzustellen. Ein anderer, nahe liegender Ansatz ist die Kombination vorhandener Substanzen mit unterschiedlichen, möglicherweise einander ergänzenden Wirkungsprinzipien. Darüber hinaus wird eine Behandlung der Alzheimer-Demenz im „präsymptomatischen Stadium“ und im Stadium der leichten kognitiven Störung angestrebt und derzeit in klinischen Wirkungsstudien untersucht.

Literatur

1. American Psychiatric Association. Practice guideline for the treatment of patients with Alzheimer's disease and other dementias of late life. *Am J Psychiatry* 1997;154(Suppl.): 1–39.
2. Anand R, Gharabawi G, Enz A. Efficacy and safety results of the early phase studies with exelon (ENA-713) in Alzheimer's disease: An overview. *J Drug Dev Clin Proc* 1996;8: 109–16.
3. Auriacombe S, Pere JJ, Loria-Kanza Y, Velas B. Efficacy and safety of rivastigmine in patients with Alzheimer's disease who failed to benefit from treatment with donepezil. *Curr Med Res Opin* 2002;18:129–38.
4. Bickel H. Epidemiologie der Demenzen. *Psycho* 1995;21:716–22.
5. Birks JS, Melzer D, Beppu H. Donepezil for mild and moderate Alzheimer's disease. In: *The Cochrane Library*, Issue 3. Oxford: Update Software, 2001.

6. Birks JS, Grimley-Evans J, Iakovidou V, Tsolaki M. Rivastigmine for Alzheimer's disease. In: The Cochrane Library, Issue 3. Oxford: Update Software, 2001.
7. Blesa R, Davidson M, Kurz A, et al. Galantamine provides sustained benefits in patients with 'advanced moderate' Alzheimer's disease for at least 12 months. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2003;15:79–87.
8. Burns A, Rossor M, Hecker J, Gauthier S, et al. The effects of donepezil in Alzheimer's disease – results from a multinational trial. *Dement Geriatr Cogn Disord* 1999;10:237–44.
9. Corey-Bloom J, Anand R, Veach J. A randomized trial evaluating the efficacy and safety of ENA 713 (rivastigmine tartrate), a new acetylcholinesterase inhibitor, in patients with mild to moderately severe Alzheimer's disease for the ENA 713 B352 Study Group. *Int J Geriatric Psychopharmacol* 1998;1:55–65.
10. CPMP Working Party on Efficacy of Medical Products: Note for guidance. Antidementia medicinal products. Commission of the European Communities, Brussels, 1992: III/3705-91-EN, draft 5.
- 10a. Cummings JL, Kaufer D. Neuropsychiatric aspects of Alzheimer's disease: the cholinergic hypothesis revisited. *Neurology* 1996;47:876–83.
11. Cummings JL, Mega M, Gray K, Rosenberg-Thompson S, et al. The neuropsychiatric inventory: comprehensive assessment of psychopathology in dementia. *Neurology* 1994;44:2308–14.
12. Cummings JL. Use of cholinesterase inhibitors in clinical practice: evidence-based recommendations. *Am J Geriatr Psychiatry* 2003;11:131–45.
13. Doody RS, Geldmacher DS, Gordon B, et al. Open-label, multicenter, phase 3 extension study of the safety and efficacy of donepezil in patients with Alzheimer's disease. *Arch Neurol* 2001;58:427–33.
14. Farlow M, Anand R, Messina J, Hartman R, et al. A 52-week study of the efficacy of rivastigmine in patients with mild to moderately severe Alzheimer's disease. *Eur Neurol* 2000;44:236–41.
15. Feldman H, Gauthier S, Hecker J, et al. A 24-week, randomized, double-blind study of donepezil in moderate to severe Alzheimer's disease. *Neurology* 2001;57:613–20.
16. Frölich L, Hampel H, Gorriz C, Schramm U. Cholinerge Behandlungsstrategien. In: Förstl H (Hrsg.). *Alzheimer-Demenz. Grundlagen, Klinik, Therapie*. Heidelberg: Springer, 1999.
17. Frölich L, Maurer K. Klinische Untersuchung und Psychometrie. In: Förstl H (Hrsg.). *Lehrbuch der Gerontopsychiatrie*. Stuttgart: F. Enke, 1997.
18. Frölich L, Schramm U, Müller R. Demenzdiagnostik in Praxis und Klinik. In: Müller WE (Hrsg.). *Demenzen. Erkennen und Behandeln*. Frankfurt: Lingua Med, 1999:9–34.
19. Geula C, Mesulam MM (1994) Cholinergic systems and related neuropathological predilection patterns in Alzheimer disease. In: Terry RD, Katzman R, Bick KL (eds) *Alzheimer Disease*. Raven, New York, pp 263–291.
20. Giacobini E, Cuadra G. Second and third generation cholinesterase inhibitors: from preclinical studies to clinical efficacy. In: Giacobini E, Becker R (eds). *Alzheimer Disease: Therapeutic Strategies*. Boston: Birkhäuser, 1994:155–71.
21. Greenberg SM, Tennis MK, Brown LB, et al. Donepezil therapy in clinical practice: a randomized crossover study. *Arch Neurolog* 2000;57:94–9.
22. Guy W (Hrsg.). *Clinical global impressions*. In: ECDEU assessment manual for psychopharmacology. Revised. Rockville, MD: Department of Health Education and Welfare, 1967:217–22.
23. Hampel H, Möller HJ. Donepezil – Pharmakotherapie der Alzheimer-Demenz mit einem Acetylcholinesterase-Hemmer der zweiten Generation. *Arzneimitteltherapie* 1998;4:102–6.
24. Hampel H, Möller HJ. Tacrin. In: Riederer, Laux, Pöldinger (Hrsg.). *Neuro-Psychopharmaka*. Bd. 5. Wien, New York: Springer Verlag, 1999.
25. Hampel H, Padberg F, Kötter HU, et al. Diagnostik und Therapie der Demenz vom Alzheimer-Typ. *Münchener Med Wochenschr* 1997;139:511–7.
26. Hampel H, Padberg F, Möller HJ. Pharmakotherapie der Alzheimer-Demenz durch Acetylcholinesterase-Hemmer der zweiten Generation: Donepezil. *Psychopharmakotherapie* 1998;2:54–61.
27. Homma A, Takeda M, Imai Y, Udaka F, et al. Clinical efficacy and safety of donepezil on cognitive and global function in patients with Alzheimer's disease. A 24-week, multicenter, double-blind, placebo-controlled study in Japan. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2000;11:299–313.
28. Hoyer S, Lannert H, Nöldner M, et al. Damaged neuronal energy metabolism and behavior are improved by Ginkgo biloba extract (EGb 761). *J Neural Transm* 1999;106:1171–88.
29. Kanowski S, Herrmann WM, Stephan K, et al. Proof of efficacy of the Ginkgo biloba special extract EGb 761 in outpatients suffering from mild to moderate primary degenerative dementia of the Alzheimer type or multi-infarct dementia. *Pharmacopsychiatry* 1996;29:47–56.
30. Kaufer D, Friedman A, Seidman S, Soreq H. Acute stress facilitates long-lasting changes in cholinergic gene expression. *Nature* 1998;393:373–7.
31. Kewitz H. Pharmacokinetics and metabolism of galantamine. *Drugs of Today* 1997;33:265–72.
32. Klein J, Chatterjee SS, Löffelholz K. Membrane breakdown and choline release under hypoxic conditions: inhibition by bilobalide, a constituent of Ginkgo biloba. *Brain Res* 1998;755:347–50.
33. Lawton MP, Brody EM. Assessment of older people: self-maintaining and instrumental activities of daily living. *Gerontologist* 1969;9:179–86.
34. Le Bars PL, Kieser M, Itil KZ. A 26 week analysis of a double-blind, placebo-controlled trial of the Ginkgo biloba extract Egb 761 in dementia. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2000;11:230–7.
35. Maelicke A, Albuquerque EX. Allosteric modulation of nicotinic acetylcholine receptors as a treatment strategy for Alzheimer's disease. *Eur J Pharmacol* 2000;393:165–70.
36. Maelicke A, Albuquerque EX. New approach to drug therapy in Alzheimer's dementia. *Drug Discov Today* 1996;2:53–9.
37. Maelicke A, Schratzenholz A, Samochocki M, et al. Allosterically potentiating ligands of nicotinic receptors as a treatment strategy for Alzheimer's disease. *Behavioural Brain Research* 2000;113:199–206.
38. Maelicke A, Schratzenholz A, Storch A, Schroder B, et al. Noncompetitive agonism at nicotinic acetylcholine receptors; functional significance for CNS signal transduction. *J Receptor Signal Transduct Res* 1995;15:333–53.
39. Maurer K, Ihl R, Frölich L. Alzheimer – Grundlagen, Diagnostik und Therapie. Heidelberg: Springer, 1993.
40. Maurer K, Ihl R, Dierks T, Frölich L. Clinical efficacy of Ginkgo biloba special extract EGb 761 in dementia of the Alzheimer type. *J Psychiatr Res* 1997;31:645–55.
41. McKittrick LA, Camp JC, Black FW. Prospective memory intervention in Alzheimer's disease. *J Gerontol* 1992;47:337–43.
42. Möller HJ. Tacrin, Möglichkeiten und Grenzen bei der Behandlung der Demenz vom Alzheimer-Typ. *Psychopharmakotherapie* 1996;3:103–8.
43. Mohs RC, Doody RS, Morris JC, Ieni JR, et al. A 1-year, placebo-controlled preservation of function survival study of donepezil in AD patients. *Neurology* 2001;57:481–8.
- 43a. Olin J, Schneider L. Galantamine for Alzheimer's disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2002;3:CD001747.
44. Oyama Y, Chikahisa L, Ueha T, et al. Ginkgo biloba extract protects brain neurons against oxidative stress induced by hydrogen peroxide. *Brain Res* 1996;712:349–52.
45. Pacheo G, Palacios-Esquivel R, Moss DE. Cholinesterase inhibitors proposed for treating dementia in Alzheimer's disease: selectivity toward human brain acetylcholinesterase compared with butyrylcholinesterase. *J Pharmacol Exp Ther* 1995;274:767–80.
46. Pereira EFR, Alkondon M, Reinhardt S, Maelicke A, et al. Physostigmine and galantamine: probes for a novel binding site on the α -4 β -2 subtype of neuronal nicotinic acetylcholine receptors stably expressed in fibroblast cells. *J Pharmacol Exp Therap* 1994;270:768–77.
47. Potkin SG. The ABC of Alzheimer's disease: ADL and improving day-to-day functioning of patients. *Int Psychogeriatrics* 2002;14(Suppl. 1):7–26.
48. Prehn JM, Kriegelstein J. Platelet-activating factor antagonists reduce excitotoxic damage in cultured neurons from embryonic chick telencephalon and protect rat hippocampus and neocortex from ischemic injury in vivo. *J Neurosci Res* 1993;34:179–88.
49. Raskind MA, Peskind ER, Wessel T, Yuan W. Galantamine in AD: a 6-month randomized,

- placebo-controlled trial with a 6-month extension. *Neurology* 2000;54:2261–8.
50. Reisberg B, Borenstein J, Salob SP, Ferris SH, et al. Behavioral symptoms in Alzheimer's disease: Phenomenology and treatment. *J Clin Psychiatry* 1987;48(Suppl.):9–15.
 51. Reisberg B, Ferris SH, de Leon MJ, Crook T. The global deterioration scale for assessment of primary degenerative dementia. *Am J Psychiatry* 1982;139:1136–9.
 52. Reisberg B, et al. Results of a placebo-controlled 6-month trial with memantine in moderate to severe Alzheimer's disease. *Eur Neuropsychopharmacol* 2000;10(Suppl 3):363.
 53. Reisberg B, Doody R, Stöffler A, Schmitt F, et al. Memantine in moderate-to-severe Alzheimer's disease. *N Engl J Med* 2003;348:1333–41.
 54. Retz W, Rösler M, Möller HJ, Hampel H. Rivastigmin. Ein Acetylcholinesterasehemmer der zweiten Generation zur Behandlung der Alzheimer-Demenz. *Arzneimitteltherapie* 1999;17:213–8.
 55. Rockwood K, Mintzer J, Truyen L, Wessel T, et al. Effects of a flexible galantamine dose in Alzheimer's disease: a randomised, controlled trial. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2001;71:589–95.
 56. Roesler M, Anand R, Cicin-Sain A, Gauthier S, et al. Efficacy and safety of rivastigmine in patients with Alzheimer's disease: international randomised controlled trial. *BMJ* 1999;318:633–8.
 57. Rogers SL, Doody RS, Mohs RC, Friedhoff LT. Donepezil improves cognition and global function in Alzheimer disease: a 15-week, double-blind, placebo-controlled study. *Donepezil Study Group. Arch Intern Med* 1998;158:1021–31.
 58. Rogers SL, Farlow MR, Doody RS, Mohs R, et al. A 24-week, double-blind, placebo-controlled trial of donepezil in patients with Alzheimer's disease. *Donepezil Study Group. Neurology* 1998;50:136–45.
 59. Rogers SL, Friedhoff LT. Long-term efficacy and safety of donepezil in the treatment of Alzheimer's disease: an interim analysis of the results of an US multicentre open label extension study. *Eur Neuropsychopharmacol* 1998;8:67–75.
 60. Rogers SL, Doody RS, Pratt RD, Ieni JR. Long-term efficacy and safety of donepezil in the treatment of Alzheimer's disease: final analysis of an US multicentre open-label study. *Eur Neuropsychopharmacol* 2000;10:195–203.
 61. Rosen WG, Mohs RC, Davis KL. A new rating scale for Alzheimer's disease. *Am J Psychiatry* 1984;141:1356–64.
 62. Schmidt BH, van der Stay FJ. Mixed acetylcholinesterase inhibitors are as well tolerated as selective acetylcholinesterase inhibitors: a systematic comparison in rats. *Int J Geriatr Psychopharmacol* 1998;1:134–9.
 63. Schratzenholz A, Pereira EF, Roth U, Weber KH, et al. Agonist responses of neuronal nicotinic acetylcholine receptors are potentiated by a novel class of allosterically acting ligands. *Mol Pharmacol* 1996;49:1–6.
 64. Shulman KI, Shedletsky R, Silver IL. The challenge of time: Clock-drawing and cognitive function in the elderly. *Int J Geriatr Psychiatry* 1986;1:135–40.
 65. Tariot PN, Solomon PR, Morris JC, Kershaw P, et al. A 5-month, randomized, placebo-controlled trial of galantamine in AD. *Neurology* 2000;54:2269–76.
 66. Tariot PN, Cummings JL, Kratz IR, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled study of the efficacy and safety of donepezil in patients with Alzheimer's disease in the nursing home setting. *J Am Geriatr Soc* 2001;49:1590–9.
 67. Thal LJ. Clinical trials in Alzheimer's disease. In: Terry RD, Katzman R, Bick KL (Eds.) *Alzheimer's disease*. New York: Raven, 1994:431–44.
 68. Thomsen T, Kewitz H. Selective inhibition of human acetylcholinesterase by galanthamine in vitro and in vivo. *Life Sci* 1990;46:1553–8.
 - 68a. Trinh NH, Hoblyn J, Mohanty S, Yaffe K. Efficacy of cholinesterase inhibitors in the treatment of neuropsychiatric symptoms and functional impairment in Alzheimer disease: a meta-analysis. *JAMA* 2003;289:210–6.
 69. van Dongen MC, van Rossum E, Kessels AG, et al. The efficacy of ginkgo for elderly people with dementia and age-associated memory impairment: new results of a randomized clinical trial. *J Am Geriatr Soc* 2000;48:1183–94.
 70. Wada E, Wada K, Boulter J, Deneris E, et al. Distribution of alpha-2, alpha-3, alpha-4, and beta-2 neuronal nicotinic receptor subunit mRNAs in the central nervous system: a hybridization histochemical study in the rat. *J Comp Neurology*. 1989;284:314–35.
 71. Welsh K, Butters N, Mohs RC, Beekly D, et al. The consortium to establish a registry for Alzheimer's disease (CERAD). Part V: a normative study of the neuropsychological battery. *Neurology* 1994;44:609–14.
 72. Wenk GL, Quack G, Moebius HJ, et al. No interaction of memantine with acetylcholinesterase inhibitors approved for clinical use. *Life Sci* 2000;66:1079–83.
 73. Wilcock GK, Lilienfeld S, Gaens E. Efficacy and safety of galantamine in patients with mild to moderate Alzheimer's disease: multicentre randomised controlled trial. *BMJ* 2000;321:1445–9.
 74. Wilkinson DG, Passmore AP, Bullock R, et al. A multinational, randomized, 12-week, comparative study of donepezil and rivastigmine in patients with mild to moderate Alzheimer's disease. *Int J Clin Pract* 2002;56:441–6.
 75. Wilkinson DG, Hock C, Farlow M, et al. Galantamine provides broad benefits in patients with „advanced moderate“ Alzheimer's disease (MMSE \leq 12) for up to six months. *Int J Clin Pract* 2002;56:509–14.
 76. Winblad B, Poritis N. Memantine in severe dementia. Results of the 9 M-Best Study. *Int J Geriatr Psychiatry* 1999;14:135–46.
 77. Winblad B, Engedal K, Soininen H, Verhey F, et al. A 1-year, randomized, placebo-controlled study of donepezil in patients with mild to moderate AD. *Neurology* 2001;57:489–95.
 78. Zaudig M, Mittelhammer J, Hiller W. SIDAM – Strukturiertes Interview für die Diagnose der Demenz vom Alzheimer Typ, der Multiinfarkt-Demenz und Demenzen anderer Ätiologie nach DSM-III-R und ICD-10. *Psychol Med* 1991;14:135–46.

Die Arzneimitteltherapie im Internet:
<http://www.wissenschaftliche-verlagsgesellschaft.de/AMT>

Klinische Studien

GRACIA-2-Studie

Primäre PTCA versus Tenecteplase plus Intervention

Die Ergebnisse der GRACIA-2-Studie (Grupo de análisis de la cardiopatía isquémica aguda) deuten darauf hin, dass bei Patienten mit Herzinfarkt eine so genannte erleichterte Intervention, bei der das Fibrinolytikum Tenecteplase (Metalyse®) vor einer koronaren Intervention gegeben wird, vergleichbare Erfolgsraten hat wie eine sofortige optimale perkutane Koronarintervention.

Mechanische Verfahren zur Wiederherstellung der Durchblutung in den Koronararterien nach einem Herzinfarkt haben den Vorteil, dass meist eine gute Durchblutung der Gefäße (TIMI-Fluss Grad 3) erzielt werden kann und dass nur wenige Patienten für dieses Verfahren ungeeignet sind. Nachteile sind, dass die Methode nicht überall verfügbar ist und dass es hierdurch zu einer Zeitverzögerung kommen kann. Deshalb wurde in der GRACIA-2-Studie untersucht, ob durch eine Fibrinolyse das Zeitfenster für eine mechanische Eröffnung des Gefäßes sinnvoll verlängert werden kann. In der Studie wurden Patienten mit einem Herzinfarkt mit Symptombeginn innerhalb der letzten zwölf Stunden randomisiert mit so genannter optimaler primärer perkutaner Inter-

vention (n = 108) oder mit erleichterter Intervention (n = 104) behandelt. In der Gruppe mit erleichterter Intervention erhielten die Patienten sofort nach Randomisierung Tenecteplase und Enoxaparin. 3 bis 12 Stunden später wurde die adäquate Revaskularisationsmaßnahme (Stent oder Bypass-Operation) durchgeführt. Die Patienten mit optimaler primärer PTCA wurden direkt mit einem Stent und Abciximab behandelt. Primäre Endpunkte waren die Infarktgröße, der Anteil der Patienten mit kompletter ST-Segment-Normalisierung und die linksventrikuläre Funktion, die angiographisch nach sechs Wochen bestimmt wurde. Zu den sekundären Endpunkten gehörte die Kombination aus Tod, nichttödlichem Herzinfarkt und Revaskularisationsmaßnahmen sowie

die Häufigkeit von Blutungskomplikationen und nicht kardialen Ereignissen nach sechs Wochen und sechs Monaten.

Das Durchschnittsalter der Patienten lag bei 63 Jahren. Rund 80 % waren Männer. Sie wurden zum größeren Teil unter anderem gleichzeitig mit Acetylsalicylsäure, Betablockern, ACE-Hemmern und CSE-Hemmern behandelt. Nach sechs Wochen unterschieden sich die verschiedenen Endpunkte zwischen den beiden Gruppen nicht signifikant. Schwere Blutungen waren mit einer Häufigkeit von 2 % insgesamt selten, auch hier wurden zwischen den beiden Behandlungsgruppen keine Unterschiede gesehen.

Die Daten dieser relativ kleinen Studie deuten also darauf hin, dass eine kombinierte pharmakologisch-mechanische Behandlung von Patienten mit Herzinfarkt gleich gut wirksam ist wie eine optimierte primäre Angioplastie.

Quelle

Francisco F. Avilés. Primary optimal percutaneous coronary intervention versus facilitated intervention (tenecteplase plus stenting) in patients with ST-elevated acute myocardial infarction (GRACIA-2). ESC 2003, Wien, 1. September 2003.

sh

Thromboseprophylaxe

Fondaparinux reduziert tödliche Lungenembolien bei internistischen Akutpatienten

Der synthetische Faktor-Xa-Inhibitor Fondaparinux (Arixtra®) ist bei älteren, stationären internistischen Akutpatienten wirksamer zur Thromboseprophylaxe als Plazebo. Die Häufigkeit tödlicher Lungenembolien wurde signifikant reduziert.

Bis zu 5 % der internistischen Patienten sterben während des Krankenhausaufenthalts an einer Lungenembolie. Eine Thromboseprophylaxe wurde bisher ne-

ben Patienten mit operativen Eingriffen hauptsächlich bei Hochrisiko-Patienten mit Herzinfarkt oder Schlaganfall in klinischen Studien untersucht.

ARTEMIS-Studie

Indikation: Thromboseprophylaxe bei internistischen Akutpatienten

Patienten: n = 849, > 60 Jahre, im Mittel 75 Jahre

Medikation: Fondaparinux vs. Plazebo

Primärer Endpunkt: Reduktion venöser Thromboembolien

Nebenwirkungen: Größere Blutungen, Tod

Die Wirksamkeit von Fondaparinux zur Prävention thromboembolischer Ereignisse bei akut erkrankten internistischen Patienten wurde in der Plazebo-kontrollierten doppelblinden ARTEMIS-Stu-

die (Arixtra for thromboembolism prevention in a medical indications study) belegt. In die Studie aufgenommen wurden 849 Patienten ab 60 Jahre, die wegen Herzinsuffizienz (NYHA-Grad III/IV), akuter Atemwegserkrankung bei chronischer Lungenerkrankung sowie akuter Infektion oder entzündlicher Erkrankung in ein Krankenhaus aufgenommen wurden und bei denen eine Immobilisierung für mindestens 4 Tage zu erwarten war.

Diese erhielten über 7 Tage einmal täglich 2,5 mg Fondaparinux oder Plazebo (d. h. keinerlei antikoagulative Therapie); nachbeobachtet wurde bis zum 32. Tag nach der Operation. Der kombinierte primäre Endpunkt setzte sich zusammen aus tiefen Venenthrombosen nachgewiesen mit bilateraler Venographie, symptomatischen tiefen Venenthrombosen sowie tödlichen oder nicht tödlichen Lungenembolien jeweils in den ersten beiden Wochen. Zur Beurteilung der Sicherheit von Fondaparinux wurden vor allem größere Blutungen und Tod betrachtet.

Mit Fondaparinux reduzierte sich die Häufigkeit venöser Thromboembolien signifikant um etwa die Hälfte (Tab. 1). Meist handelte es sich um asymptomatische tiefe Venenthrombosen, auch die Rate tödlicher Lungenembolien konn-

Tab. 1. Ergebnisse der ARTEMIS-Studie

	Fondaparinux (n = 321)	Plazebo (n = 323)	p-Wert
Wirksamkeit			
Kombinierter primärer Endpunkt	5,6 %	10,5 %	0,029
Tiefe Venenthrombosen insgesamt	5,6 %	9,1 %	
Symptomatische tiefe Venenthrombosen/ nicht tödliche Lungenembolien	0	0	
Tödliche Lungenembolien	0	1,5 %	0,029
Sicherheit			
Größere Blutungen	0,2 %	0,2 %	
Tod	0,9 %	1,7 %	
Gesamtsterblichkeit am Tag 32	3,3 %	6,0 %	0,07

te jedoch signifikant reduziert werden (Tab. 1).

Größere Blutungen waren insgesamt selten (Tab. 1). Bei der Gesamtsterblichkeit gab es einen Trend zugunsten von Fondaparinux.

Quellen

Alexander Turpie, Hamilton, Ola Dahl, Oslo, Harry Büller, Amsterdam, Bengt Eriksson, Göteborg, Louis Kwong, Los Angeles, Ander Cohen, London, Giancarlo Agnelli, Perugia. Satellitensymposium „New standards of care in thrombosis management: Arixtra, a major advance in antithrombotic therapy“, veranstaltet von Sanofi Synthelabo im Rahmen des

XIX. Kongresses der International Society on Thrombosis and Haemostasis, Birmingham, 18. Juli 2003.

Harry Büller, Amsterdam, Ola Dahl, Oslo, Giancarlo Agnelli, Perugia, Alexander Turpie, Hamilton. Pressekonferenz „New perspectives in VTE prevention. The role of the new, synthetic factor Xa inhibitor Arixtra® (Fondaparinux)“, veranstaltet von Sanofi Synthelabo im Rahmen des XIX. Kongresses der International Society on Thrombosis and Haemostasis, Birmingham, 18. Juli 2003.

Alexandra Hennemann,
Stuttgart

5-Alpha-Reductase-Hemmer

Mit Finasterid weniger, aber aggressivere Prostatakarzinome

Im Prostate Cancer Prevention Trial bekamen gesunde ältere Männer sieben Jahre lang Finasterid (Proscar®) oder Plazebo. Biopsie-gesicherte Prostatakarzinome traten mit Finasterid um ein Viertel seltener auf, gleichzeitig stieg aber der Anteil aggressiver Tumoren. Probleme mit dem Wasserlassen kamen seltener vor als unter Plazebo, Sexualstörungen häufiger.

Der 5-Alpha-Reductase-Hemmer Finasterid hemmt die Umwandlung von Testosteron in das stärker wirksame Androgen Dihydrotestosteron. Dihydrotestosteron ist das wichtigste Androgen in der Prostata. Finasterid wird zur symptomatischen oralen Behandlung der benignen Prostatahyperplasie (BPH) eingesetzt. Im Prostate Cancer

Prevention Trial wurde untersucht, ob die Einnahme von täglich 5 mg Finasterid die Prävalenz von Prostatakarzinomen bei gesunden älteren Männern verringert.

Die Teilnehmer waren mindestens 55 Jahre alt. Sie hatten zu Beginn ein niedriges Risiko, an Prostatakrebs zu erkranken: Die digitale Rektaluntersu-

chung ergab einen normalen Befund und die Serumkonzentration des Prostata-spezifischen Antigens (PSA) betrug nach 3-monatiger Plazebo-Run-in-Phase höchstens 3,0 ng/ml. Die Patienten bekamen randomisiert 5 mg Finasterid oder Plazebo täglich. Die Behandlung war für sieben Jahre geplant.

Jährlich fand eine digitale Rektaluntersuchung und eine PSA-Bestimmung im Serum statt. Während der Studie wurde Patienten, deren Rektaluntersuchung einen abnormen Befund ergab oder deren PSA-Serumkonzentration 4,0 ng/ml überschritt, eine Prostatabiopsie empfohlen. Da Finasterid die PSA-Serumkonzentration nachweislich verringert, wurde der bei Finasterid-Patienten gemessene PSA-Wert zunächst mit dem Faktor 2 und ab dem vierten

Kein Nachdruck, keine Veröffentlichung im Internet oder einem Intranet ohne Zustimmung des Verlags!

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

Tab. 1. Unerwünschte Ereignisse im Prostate Cancer Prevention Trial

	Finasterid-Gruppe (n = 9423) [%]	Plazebo-Gruppe (n = 9457) [%]
Endokrine Wirkungen und Sexualstörungen		
Verringertes Ejakulatvolumen	60	47
Erektile Dysfunktion	67	61,5
Libidoverlust	65	60
Gynäkomastie	4,5	3
Brustkrebs	< 0,1 (1 Patient)	< 0,1 (1 Patient)
Wirkungen auf den Urogenitaltrakt		
Benigne Prostatahyperplasie	5	9
Erhöhter Drang, Häufigkeit des Wasserlassens	13	16
Harninkontinenz	2	2
Harnverhalt	4	6
Transurethrale Prostataresektion durchgeführt	1	2
Prostatitis	4	6
Harnwegsinfekte	1	1

Behandlungsjahr mit dem Faktor 2,3 korrigiert, um einen gleichen Anteil an Biopsien in beiden Gruppen zu gewährleisten. Bei der Ultraschall-gesteuerten Biopsie wurden mindestens sechs Proben entnommen. War die Biopsie positiv, verließ der Patient die Studie. Am Ende der Studie wurde allen überlebenden Patienten ohne die Diagnose Prostatakarzinom eine Prostatabiopsie empfohlen. Primärer Endpunkt war die Prävalenz Biopsie-gesicherter Prostatakarzinome.

Die Studie begann im Januar 1994. 18882 Männer wurden randomisiert, 9423 bekamen Finasterid und 9459 Plazebo. Die Studie wurde bereits 2003 – ein Jahr früher als geplant – beendet, weil das Studienziel schon erreicht war. Zum Zeitpunkt der Analyse hatten 86,3 % der randomisierten Männer die Behandlung sieben Jahre lang durchgeführt: 8137 in der Finasterid-Gruppe und 8158 in der Plazebo-Gruppe.

Die Analyse erfasste alle Männer, die während der Studie die Diagnose Prostatakarzinom erhalten hatten oder sich am Studienende einer Biopsie unterzogen hatten. Dies waren 9060 Männer – 4368 in der Finasterid- und 4692 in der Plazebo-Gruppe. Ein Prostatakarzinom wurde bei 803 Männern mit Finasterid (18,4 %) und 1147 Männern mit Plaze-

bo (24,4 %) entdeckt. Demnach war die Prävalenz von Prostatakarzinomen unter Finasterid relativ um 24,8 % reduziert. Sowohl bei Patienten, die sich während der Studie einer begründeten Biopsie unterzogen, als auch bei Patienten mit routinemäßiger Biopsie am Studienende war das relative Risiko eines Prostatakarzinoms unter Finasterid verringert.

Für die meisten Tumoren wurde im zentralen pathologischen Labor ein Grading nach dem Gleason-Score durchgeführt. Tumoren mit einem Gleason-Score von 7 bis 10 enthalten schlecht differenzierte Komponenten, die aggressiv wachsen können. Einen Gleason-Score von 7, 8, 9 oder 10 hatten 280 von 757 beurteilten Tumoren in der Finasterid-Gruppe (37,0 %) gegenüber 237 von 1068 in der Plazebo-Gruppe (22,2 %). Das relative Risiko eines aggressiven Tumors betrug demnach 1,67. Von allen in der Analyse erfassten Männern hatten 6,4 % mit Finasterid und 5,1 % mit Plazebo einen aggressiven Tumor (relatives Risiko 1,27).

Sexualstörungen und hormonelle Effekte (verringertes Ejakulatvolumen, erektile Dysfunktion, Libidoverlust oder Gynäkomastie) traten mit dem 5 α -Reductase-Hemmer häufiger, Probleme beim Wasserlassen (Häufigkeit, Drang, Prostatitis, Harnwegsinfekte, Harn-

verhalt) seltener auf als unter Plazebo (Tab. 1).

Da die Prostatakarzinom-Detektionsrate in der Plazebo-Gruppe weit höher war als die erwarteten 6 %, muss die klinische Relevanz der gefundenen Tumoren, vor allem der in der routinemäßigen Schlussbiopsie entdeckten Tumoren, in Zweifel gezogen werden.

Finasterid scheint das Auftreten von Prostatakarzinomen insgesamt zu verhindern oder zu verzögern, aber das Wachstum aggressiver Tumoren zu beschleunigen. In einem begleitenden Editorial zur Studie wird die Einnahme von Finasterid daher nicht als attraktive Möglichkeit zur Prävention eines Prostatakarzinoms bezeichnet. Bei Patienten, die Finasterid zur Behandlung ihrer BPH-Beschwerden einnehmen, bestehe aber auch kein Anlass, die Therapie abzuberechnen. Allerdings sollten Rektaluntersuchung und PSA-Bestimmung regelmäßig durchgeführt werden.

Quellen

Thompson I. M., et al. The influence of finasteride on the development of prostate cancer. *N Engl J Med* 2003;349:213-22.
 Scardino PS. The prevention of prostate cancer – the dilemma continues. *N Engl J Med* 2003;349:295-7.

Susanne Wasielewski, Münster

Malaria-Prophylaxe

Empfehlungen der DTG

Die Deutsche Gesellschaft für Tropenmedizin und Internationale Gesundheit (DTG) hat im Sommer eine aktualisierte Fassung ihrer Empfehlungen zur Malaria-Prophylaxe herausgegeben. Eine wesentliche Neuerung ist die Aufnahme von *Doxycyclin* in die Liste der Prophylaktika. Die aktualisierten Empfehlungen berücksichtigen auch die im Mai 2003 erfolgte Zulassung von Atovaquon/Proguanil für die Prophylaxe bei Kindern ab 11 kg Körpergewicht.

Im Internet sind die Empfehlungen unter <http://www.dtg.mwn.de> zugänglich.

ho

Kein Nachdruck, keine Veröffentlichung im Internet oder einem Intranet ohne Zustimmung des Verlags!

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

Therapiehinweise

Breitspektrum-Antibiotika

Einflüsse auf das Verschreibungsverhalten

Breitspektrum-Antibiotika sind nicht überall, wo sie verordnet werden, nötig. Eine amerikanische Untersuchung ergab einen engen Zusammenhang zwischen dem Einsatz eines Breitspektrum-Antibiotikums und der Fachrichtung des Arztes sowie der geographischen Region, in welcher der Arzt praktiziert.

Bei akuten Infektionen der Atemwege werden oft Antibiotika eingesetzt, obwohl sie zum Beispiel bei Erkältung und unkomplizierter akuter Bronchitis fast immer unnötig sind. Für andere Infektionen wie Otitis media und akute Sinusitis sind Antibiotika indiziert, aber ihre Verwendung als First-Line-Therapie wird ebenfalls diskutiert. Viele Experten sind inzwischen besorgt über den zu häufigen Gebrauch vor allem an *neuen Breitspektrum-Antibiotika*, wie Fluorchinolonen, Amoxicillin/Clavulansäure, Cephalosporinen der Gruppe 2 und 3 sowie neueren Makroliden (z. B. Azithromycin, Clarithromycin). Dadurch entstehen hohe Kosten und das Risiko für Resistenzentwicklungen wird erhöht.

Ziel einer amerikanischen Studie war, Faktoren zu finden, welche die Verordnung eines Breitspektrum-Antibiotikums durch erstversorgende Ärzte

beeinflussen. Die Daten stammten von 1981 Erwachsenen, die wegen Erkältung und unspezifischer Infektion der oberen Atemwege (24%), akuter Sinusitis (24%), akuter Bronchitis (23%), Otitis media (5%), Pharyngitis, Laryngitis und Tracheitis (11%) oder mehrerer Symptome (13%) zum Arzt gingen. 63% der Patienten mit einer akuten Atemwegsinfektion bekamen ein Antibiotikum verordnet, 46% bei einer einfachen Erkältung oder unspezifischen Infektion der oberen Atemwege und 69% bei einer akuten Sinusitis. Bei mehr als der Hälfte der Antibiotika-Verordnungen (54%) wurde ein Breitspektrum-Antibiotikum eingesetzt, zum Beispiel bei 51% der Patienten mit Erkältung und unspezifischen Infektionen der oberen Atemwege, bei 53% mit akuter Sinusitis, 62% mit akuter Bronchitis und 65% mit Otitis media. Der Einfluss von verschiedenen klinischen und nicht-

klinischen Faktoren auf die Wahl eines Breitspektrum-Antibiotikums wurde untersucht. Nachdem die Faktoren Diagnose und zusätzliche chronische Erkrankungen statistisch angepasst wurden, erwiesen sich die Fachrichtung des Arztes und die geographische Region, in der er praktizierte, als unabhängige Faktoren für die Verordnung eines Breitspektrum-Antibiotikums. Hohe Verschreibungsraten wurden insbesondere bei Fachärzten der inneren Medizin (Odds-Ratio 2,4 im Vergleich zu praktischen und Familienärzten) sowie im Nordosten und Süden des Landes (Odds-Ratio 2,6 bzw. 2,4 verglichen mit dem Westen) gefunden. Schwarze Hautfarbe des Patienten, fehlende Krankenversicherung und Mitgliedschaft in einer Fitnessorganisation waren mit einer geringeren Einsatzrate von Breitspektrum-Antibiotika assoziiert. Alter und Geschlecht der Patienten sowie städtischer oder ländlicher Wohnort zeigten keinen Zusammenhang mit der Verordnungshäufigkeit.

Quelle

Steinman MA, et al. Predictors of broad-spectrum antibiotic prescribing for acute respiratory tract infections in adult primary care. JAMA 2003;289:719-25.

Dr. B. Ecker-Schlöpfer, Holzgerlingen

HIV-Therapie

Atazanavir so wirksam wie Lopinavir

Der neue, einmal täglich einzunehmende Proteasehemmer Atazanavir (in den USA seit Juni 2003 als Reyataz im Handel) ist „geboostert“ mit Ritonavir (Norvir™) bei intensiv vorbehandelten Patienten so wirksam wie der geboosterte Proteasehemmer Lopinavir/Ritonavir (Kaletra®).

Eine geringe Dosis Ritonavir, die selbst nicht antiviral wirksam ist, verbessert die Pharmakokinetik von Proteasehemmern, indem die Substanz den Abbau der Proteasehemmer blockiert. Diese „Boosterung“ führt zu höheren Talspiegeln und somit zu einer zuverlässigeren antiviralen Wirkung.

Ungeboostert ist Atazanavir bei bisher nicht vorbehandelten HIV-Patienten so wirksam wie der nicht-nucleosidische Reverse-Transcriptase-Hemmer *Efavirenz* (Sustiva®) und wie der Proteasehemmer *Nelfinavir* (Viracept®). Im Vergleich zu Nelfinavir stiegen in einer Phase-III-Vergleichsstudie Gesamtcho-

lesterol und Nüchtern-Triglyceride nach 108 Wochen Behandlung mit Atazanavir kaum an. Nach Umstellung von Nelfinavir auf Atazanavir nahmen die Blutfettwerte sogar wieder signifikant ab. Atazanavir beeinflusst auch mit Ritonavir-Boosterung den Fettstoffwechsel praktisch nicht. Dies ergab die Zwischenauswertung einer randomisierten Phase-III-Studie mit insgesamt 358 intensiv vorbehandelten Patienten. An der Studie nahmen Patienten teil, bei denen schon mindestens zwei Therapieregime versagt und die schon mindestens ein Arzneimittel aus jeder Substanzklasse erhalten hatten. Im Median waren die Studienteilnehmer 40 Jahre alt und bei

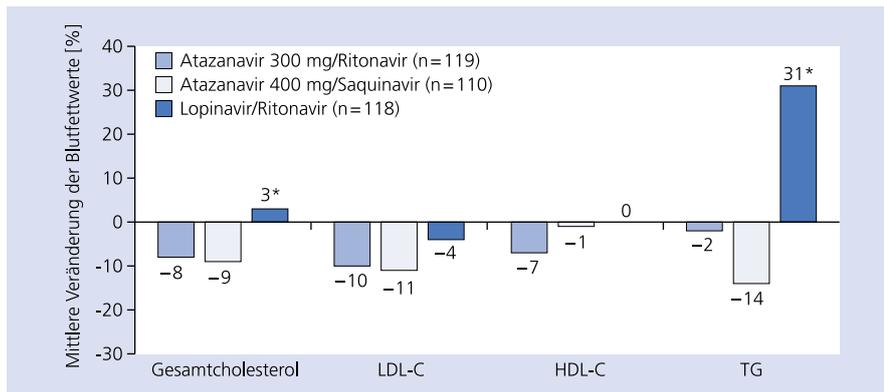


Abb. 1. Mittlere prozentuale Veränderung der Lipidwerte bei HIV-Therapie gegenüber den Ausgangswerten bis Woche 24. Patienten, die lipidsenkende Arzneimittel einnehmen, waren ausgeschlossen, LDL-C und HDL-C = LDL- und HDL-Cholesterol, TG = Triglyceride, * $p < 0,0001$ für Atazanavir-Regime vs. Lopinavir-Regime)

fast einem Viertel wurde bereits AIDS diagnostiziert. Die mediane Viruskonzentration betrug zu Beginn der Studie 4,44 log-Stufen und die CD4-Helferzellen lagen zwischen 283 und 318 Zellen/ μ l Blut. Im Durchschnitt waren die Patienten schon mehr als 2,5 Jahre mit Proteasehemmern, 5 Jahre mit nucleosidischen Reverse-Transcriptase-Hemmern (NRTIs) und mehr als 1 Jahr mit nicht nucleosidischen Reverse-Transcriptase-Hemmern (NNRTIs) vorbehandelt. Die Patienten wurden auf drei Behandlungsarme verteilt:

- Einmal täglich 300 mg Atazanavir und 100 mg Ritonavir
- Einmal täglich 400 mg Atazanavir und 1200 mg Saquinavir
- Zweimal täglich 400 mg Lopinavir und 100 mg Ritonavir

Zusätzlich erhielten sie ein Nucleosidanalogen und das Nucleotidanalogen Tenofovir (Viread®).

Nach 24 Wochen war die virologische Wirksamkeit von Atazanavir/Ritonavir und Lopinavir/Ritonavir vergleichbar, die Kombination Atazanavir/Saquinavir den anderen Behandlungen jedoch unterlegen. Die Viruskonzentration sank mit Atazanavir/Ritonavir durchschnittlich um 1,86 log-Stufen, mit Lopinavir/Ritonavir um 1,89 log-Stufen und mit Atazanavir/Saquinavir um 1,52 log-Stufen. In der Intention-to-treat-Analyse erreichten 64% der mit Atazanavir/Ritonavir behandelten Patienten die Nachweisgrenze < 400

HIV-RNS-Kopien/ml und 39% < 50 Kopien/ml, mit Lopinavir/Ritonavir waren es 62 und 42%. Die CD4-Zellzahl stieg in der Atazanavir/Ritonavir-Gruppe durchschnittlich um 83/ μ l und in der Lopinavir/Ritonavir-Gruppe um 90/ μ l. Beim Fettstoffwechsel gab es signifikante Unterschiede zwischen Atazanavir und Lopinavir (Abb. 1).

- Mit Atazanavir/Ritonavir sanken das Gesamtcholesterol durchschnittlich um 8 und die Triglyceride um 2%.
- Mit Lopinavir/Ritonavir hingegen stiegen diese Werte um 3 und 31%.

Lipidsenkende Medikamente benötigten während der Studie 3% der mit Atazanavir im Vergleich zu 8% der mit Lopinavir behandelten Patienten. Die häufigste Nebenwirkung von Atazanavir war eine reversible Hyperbilirubinämie, die jedoch nicht mit einer Leberfunktionsstörung einherging. Diarrhö trat bei 3% der mit Atazanavir behandelten Patienten auf im Vergleich zu 11% in der Lopinavir-Gruppe.

Quelle

Prof. Dr. Bonaventura Clotet, Barcelona, Spanien, Symposium „HAART in the new century: the changing face of cornerstone agents“, veranstaltet von Bristol-Myers Squibb im Rahmen der 2nd IAS Conference on HIV Pathogenesis and Treatment, Paris, Frankreich, 12. bis 16. Juli 2003.

Badero et al., Abstract Nr. 118, 2nd IAS Conference on HIV Pathogenesis and Treatment, Paris, Frankreich, 12. bis 16. Juli 2003.

Andrea Warpakowski, Itzstedt

Herausgeber

Prof. Dr. Hans Christoph Diener, Essen
 Prof. Dr. Dr. h. c. Kurt Kochsiek, Würzburg
 Prof. Dr. Dr. Drs. h. c. Ernst Mutschler, Frankfurt
 Prof. Dr. Dr. h. c. Paul Schölmerich, Mainz

Redaktion

Dr. Susanne Heinzl (verantwortlich),
 Dr. Heike Oberpichler-Schwenk,
 Alexandra Hennemann, Bettina Polk

Regelmäßige Textbeilage: Neue Arzneimittel

Anzeigen

Anzeigenleitung: Kornelia Wind, Tel. (07 11) 25 82-245
 Objektbetreuung Anzeigen: Karin Hoffmann, Stuttgart, Tel. (07 11) 25 82-242

Anzeigenvertretung

Bayern, Baden-Württemberg: Presse- und Verlagsbüro Sagemüller, Dipl.-Ing. Eva Sagemüller, Lindenstr. 33, 88450 Berkheim/Illertal, Telefon (08395) 928-28, Fax (08395) 7644. Alle anderen Bundesländer: Kommunikation + Marketing Michael Brindöpke, Moltkestr. 19, 33330 Gütersloh, Irene Nowak, Tel. (05241) 234688-1, Fax (05241) 234688-8

Anzeigentarif: Zurzeit gültig Nr. 21 vom 1. 1. 2003

Abonnenten-Service

Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH, Postfach 10 1061, D-70009 Stuttgart, Telefon (07 11) 25 82- 353/ 352/357, Telefax (07 11) 25 82-290

Bezugsbedingungen

Die „Arzneimitteltherapie“ erscheint monatlich. Preis im Abonnement einschließlich der regelmäßigen Textbeilage „Neue Arzneimittel“: jährlich € 39,60, sFr 63,40. Vorzugspreis für Studenten jährlich € 26,40, sFr 42,20. Einzelheft 7 €, sFr 11,20 (alle Preise jeweils zuzüglich Versandkosten). Bestellungen nehmen jede Buchhandlung im In- und Ausland sowie der Verlag entgegen. Ein Abonnement gilt, falls nicht befristet bestellt, zur Fortsetzung bis auf Widerruf. Kündigungen des Abonnements können nur zum Ablauf eines Jahres erfolgen und müssen bis 15. November des laufenden Jahres beim Verlag eingegangen sein.

Verlag: Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH, Birkenwaldstraße 44, D-70191 Stuttgart

Verantwortlich für den Textteil: Dr. Susanne Heinzl, Birkenwaldstraße 44, D-70191 Stuttgart

Verantwortlich für den Anzeigenteil: Kornelia Wind, Birkenwaldstraße 44, D-70191 Stuttgart

Mit Namen gekennzeichnete Beiträge geben nicht unbedingt die Meinung der Redaktion wieder. Der Verlag haftet nicht für unverlangt eingereichte Manuskripte. Die der Redaktion angebotenen Originalbeiträge dürfen nicht gleichzeitig in anderen Publikationen veröffentlicht werden. Mit der Annahme zur Veröffentlichung überträgt der Autor dem Verlag das ausschließliche Verlagsrecht für die Zeit bis zum Ablauf des Urheberrechts. Eingeschlossen sind insbesondere auch das Recht zur Herstellung elektronischer Versionen und zur Einspeicherung in Datenbanken sowie das Recht zu deren Vervielfältigung und Verbreitung online und offline ohne zusätzliche Vergütung. Alle in dieser Zeitschrift veröffentlichten Beiträge sind urheberrechtlich geschützt. Kein Teil dieser Zeitschrift darf außerhalb der engen Grenzen des Urheberrechtsgesetzes ohne schriftliche Genehmigung des Verlags in irgendeiner Form reproduziert oder in eine von Maschinen, insbesondere von Datenverarbeitungsanlagen verwendbare Sprache übertragen werden. Ein Markenzeichen kann warenzeichenrechtlich geschützt sein, auch wenn ein Hinweis auf etwa bestehende Schutzrechte fehlt.



© 2003 Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH, Stuttgart. Printed in Germany

Druck und buchbinderische Verarbeitung

Karl Weinbrenner & Söhne GmbH & Co, Druckerei und Verlag, Fasanenweg 18, 70771 Leinfelden-Echterdingen

Kein Nachdruck, keine Veröffentlichung im Internet oder einem Intranet ohne Zustimmung des Verlags!

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart