

wohl aber Escitalopram, Fluvoxamin, Fluoxetin und Paroxetin. Kritisch gesehen werden könnte die relativ kurze Behandlungsdauer, da der Abfall im YBOCS- und CGI-I-Score zwischen Woche 8 und 10 immer noch recht deutlich war. Eine längere Behandlungsdauer hätte

möglicherweise deutlichere Effekte der Kombinationsbehandlung mit Quetiapin zeigen können.

**Quelle**

Vulink NCC, et al. Quetiapine augments the effects of citalopram in non-refractory obsessive-compulsive disorder: A randomized, double-

blind, placebo-controlled study of 76 patients. *J Clin Psychiatry* 2009;70:1001–8.

*Priv.-Doz. Dr. Dieter Angersbach,  
Wolfratshausen*

**Amyotrophe Lateralsklerose**

**Keine Besserung durch Lithium-Zusatztherapie**

**In einer doppelblinden Plazebo-kontrollierten Studie ergab sich keine Wirksamkeit von Lithium in Kombination mit Riluzol bei Patienten mit amyotropher Lateralsklerose.**

Die amyotrophe Lateralsklerose (ALS) ist eine seltene progressive neurologische Erkrankung mit Befall des ersten und zweiten motorischen Neurons, die mit rasch progredienten Paresen, Muskelatrophien, Schluckstörungen und letztendlich Ateminsuffizienz einhergeht. Die einzige therapeutische Maßnahme, die bisher zu einer Verlangsamung der Erkrankung führt, ist die Behandlung mit dem Glutamat-Antagonisten Riluzol (Rilutek®). In Zellkultur- und Tierexperimenten zeigte auch Lithium eine Schutzwirkung bei exzitatorischen Einflüssen (z. B. NMDA-Rezeptor-vermittelte Glutamat-Toxizität). Eine Pilotstudie hatte zudem auf eine Wirkung von Lithium bei Patienten mit ALS hingewiesen. Deshalb wurde nun zur Prüfung der Wirksamkeit eine prospektive Plazebo-kontrollierte Doppelblindstudie durchgeführt.

Alle Patienten waren mit Riluzol in stabiler Dosierung vorbehandelt und erhielten es weiterhin. Eine Hälfte der Patienten erhielt Lithiumcarbonat in Kapseln à 150 mg und wurde auf einen Lithium-Serumspiegel zwischen 0,4 und 0,8 mEq/l eingestellt. Die andere Hälfte der Patienten erhielt ein entsprechendes Plazebo.

Der primäre Endpunkt war der Zeitraum bis zu einer Verschlechterung der ALS-Funktionsskala (ALSFRS-R) um mindestens 6 Punkte oder Tod. Die 12 Items der ALSFRS-R betreffen bulbäre Symptome, Fein- und Grobmotorik sowie

Atmung; bei normaler Funktion in allen Items werden 48 Punkte erreicht. Die Ausgangswerte in der vorliegenden Studie betragen 38,4 Punkte in der Lithium-Gruppe und 36,5 Punkte in der Plazebo-Gruppe.

Nach Einschluss von 84 Patienten (oder nach 55 Endpunkten) sollte eine Interimsanalyse durchgeführt werden. Bei der ersten Interimsanalyse hatten 22 der 40 Patienten der Lithium-Gruppe und 20 von 44 Patienten in der Plazebo-Gruppe den Endpunkt erreicht. Dieser Unterschied war statistisch nicht signifikant. Die Differenz der Abnahme des Punktwerts auf der ALSFRS-R zwischen Lithium und Plazebo betrug 0,15. Die Studie wurde beendet, da die weitere statistische Analyse ergab, dass kein therapeutischer Effekt zu erwarten sei, wenn die Studie fortgeführt würde. Es gab keine schwerwiegenden Nebenwir-

kungen. Stürze und Rückenschmerzen waren häufiger in der Lithium-Gruppe als in der Plazebo-Gruppe.

**Kommentar**

Diese Studie zeigt, dass die Ergebnisse, die aus Tierexperimenten gewonnen wurden, nämlich dass Lithium am NMDA-Rezeptor wirksam ist, nicht auf klinische Wirkungen beim Menschen extrapoliert werden können. Die Studie war so angelegt, dass sie im Falle einer Unwirksamkeit von Lithium rechtzeitig abgebrochen werden konnte, um nicht zu viele Patienten der aktiven Therapie auszusetzen. Nach wie vor steht für die Behandlung der amyotropher Lateralsklerose nur Riluzol zur Verfügung. Eine kausale Therapie ist weiterhin nicht verfügbar.

**Quelle**

Aggarwal SP, et al.; and the Northeast and Canadian Amyotrophic Lateral Sclerosis consortia. Safety and efficacy of lithium in combination with riluzole for treatment of amyotrophic lateral sclerosis: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Neurol* 2010;9:481–8.

*Prof. Dr. Hans-Christoph Diener,  
Essen*

**Zonisamid**

**Wirksamkeit unter Alltagsbedingungen bestätigt**

**Wirksamkeit und Verträglichkeit des Antikonvulsivums Zonisamid (Zonegran®) sind in vier großen klinischen Studien nachgewiesen worden. In der nicht-interventionellen ZADE-Studie (Zonisamid im Alltag der Epilepsiepatienten) wurden diese Ergebnisse nun unter Praxisbedingungen bestätigt.**

Zonisamid ist in Deutschland seit 2005 für die Zusatztherapie von erwachsenen Patienten mit fokalen Anfällen mit oder ohne sekundäre Generalisierung

zugelassen. Es weist ein geringes Interaktionspotential auf und eignet sich daher gut zur Kombinationsbehandlung. Strukturell ist Zonisamid nicht

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

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart, Download von: www.ppt-online.de

mit anderen Antiepileptika verwandt. Es hemmt oder induziert Cytochrom-P450-Isoenzyme nicht und induziert seinen Metabolismus nicht selbst. Zonisamid wird zu 15 bis 30% unverändert ausgeschieden, hauptsächlich über die Nieren. In großen klinischen Studien konnten bei stark therapierefraktären Patienten Responderaten (Reduktion der Anfallshäufigkeit um mindestens 50%) von über 50% erzielt werden.

In der in Deutschland und Österreich durchgeführten nichtinterventionellen ZADE-Studie wurden nun Wirksamkeit und Verträglichkeit von Zonisamid bei Patienten mit unzureichend behandelten fokalen Anfällen als Zusatztherapie untersucht. Die Situation wurde zu Beginn der Untersuchung und nach vier Monaten Zonisamid-Behandlung dokumentiert. Als Beurteilungszeitraum gal-

ten die letzten acht Wochen vor Studienende versus die letzten acht Wochen vor Therapiebeginn. Zielparameter waren die Veränderung der Anfallssituation und der Lebensqualität, unerwünschte Ereignisse und Dosierungspräferenz.

Das mittlere Alter der 365 Patienten lag bei 45,5 Jahren, 57,1% nahmen ein Antiepileptikum, 42,9% waren auf zwei oder mehr Antiepileptika eingestellt, meist waren es Valproinsäure, Carbamazepin, Lamotrigin oder Levetiracetam.

Am Ende der Studie betrug die Zonisamid-Erhaltungsdosis 260 mg/Tag (25–500 mg). Die Anfallsfrequenz wurde bezogen auf die jeweiligen Beobachtungszeiträume vor Studienbeginn und vor Studienende von 8,2 auf 3,4 Anfälle reduziert. Bei 78,6% der Patienten war eine mindestens 50%ige, bei 52,8% der Patienten eine mindestens

75%ige Reduktion der Anfallshäufigkeit zu verzeichnen. Alle Parameter der Lebensqualität zeigten im Vergleich zur Ausgangssituation Verbesserungen. Die Therapie wurde bei 89% der Patienten nach Studienende weitergeführt.

#### Fazit

Die Ergebnisse der nichtinterventionellen ZADE-Studie belegen den Nutzen von Zonisamid zusätzlich zu einer bestehenden Behandlung mit Antiepileptika unter Praxisbedingungen.

#### Quelle:

Prof. Dr. Hermann Stefan, Erlangen, Dr. Christoph Kurth, Kehl-Kork, Pressekonferenz „Rationale Pharmakotherapie und der Stellenwert von Zonisamid“, veranstaltet von Eisai bei der 50. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Epileptologie, Wiesbaden, 30. April 2010.

Dr. Susanne Heinzl, Reutlingen

## Neue Ansätze zur frühen Parkinson-Diagnose und -Therapie

### „Non-motor symptoms are pre-motor symptoms“

Die letzten Jahren brachten neue Erkenntnisse zur Anfangsphase der Pathogenese des Morbus Parkinson. Jetzt arbeitet man intensiv daran, zusammen mit einer Verfeinerung der Frühdiagnostik auch entsprechende Behandlungsmöglichkeiten anbieten zu können. Hier gibt es inzwischen einige ermutigende Ansätze, stellte Prof. Lars Timmermann, Köln, auf dem 5. Parkinson-Kolloquium der Firma Lundbeck fest.

Das Konzept der Pathogenese des Morbus Parkinson hat sich in den letzten 15 Jahren stark verändert. Die Erkrankung beginnt nicht dort, wo man es lange vermutet hat, nämlich in der Substantia nigra. Der Frankfurter Pathologe Braak und Mitarbeiter haben gezeigt, dass die ersten Veränderungen in Kernen des Hirnstamms und im Riechkolben stattfinden [1]. Der Tremor als diagnostisch wegweisendes Zeichen einer Störung der Fingerfeinmotorik steht neuropathologisch eher am Ende des Nervenzelluntergangs im Gehirn. Diesen Erkenntnissen entsprechend müssen heute eine Hyp- oder Anosmie sowie andere nichtmotorische Symptome wie etwa gastroenterale Obstipation als Frühsymptome angesehen werden.

Ein Frühsymptom, bei dem man noch zu wenig an einen Morbus Parkinson denkt, sind REM-Schlaf-Verhaltensstörungen. Im englischen Sprachgebrauch gibt es für diese Frühsymptome einen prägnante Merksatz: „Non-motor symptoms are pre-motor symptoms.“

Eine frühe Diagnose hat aber nur Sinn, wenn man dem Patienten auch eine Therapiemöglichkeit anbieten kann, sonst wird die psychische Belastung für die Betroffenen zu groß. In diesem Zusammenhang sind die Ergebnisse der ADAGIO-Studie von Interesse, die nach einem Delayed-Start-Design durchgeführt wurde (dabei wird eine Gruppe sofort mit Verum behandelt, die andere erst mit Placebo und nach 6 Monaten mit Verum). Die Studie ergab, dass

der MAO-B-Hemmer Rasagilin (1 mg/Tag) bei frühem Therapiebeginn nicht nur die fortschreitende Verschlechterung der Motorik bremst, sondern auch nichtmotorische Parkinsonsymptome wie Schmerz, Apathie und Depression günstig beeinflusst. Darüber hinaus wird konstatiert, dass unter kontrollierten klinischen Bedingungen der Nachweis einer krankheitsmodifizierenden Wirksamkeit geführt worden sei [2, 3].

Nachdem die PROUD-Studie (Assessment of potential impact of pramipexole on underlying disease) mit dem gleichen Delayed-Start-Design keine krankheitsmodifizierenden Effekte für einen Dopamin-Agonisten zeigen konnte, ist derzeit Rasagilin die einzige Parkinson-Medikation, für die ein entsprechender Effekt dokumentiert ist. Timmermann erwartet, dass eine entsprechende erweiterte Empfehlung für Rasagilin bei der nächsten Revision der Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Neurologie (DGN) zur Parkinson-Therapie in diese aufgenommen werden wird.

Eine wichtige nichtmotorische Dysfunktion, die mit zunehmender Krankheitsdauer an Bedeutung gewinnt, sind kognitive Defizite bis hin zu einem demenziellen Syndrom. Patienten mit