

die unerwünschten Ereignisse zum Abbruch der Therapie.

Quelle

Dr. Stephan Arnold, München, Prof. Dr. Christian Bien, Bielefeld, Prof. Dr. Andreas Schulze-Bonhage, Freiburg. Presse-Round-Table „Anspruch und Perspektiven in der medikamentösen Epilepsitherapie“ veranstaltet von UCB Pharma GmbH im Rahmen der 52. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Epileptologie e. V., Bonn, 15. Mai 2015.

Literatur

1. St. Louis EK. Truly “rational” polytherapy: maximizing efficacy and minimizing drug interactions, drug load, and adverse effects. *Curr Neuropharmacol* 2009;7:96–105.
2. Fachinformation Vimpat®, Stand: Juli 2013.
3. Sake JK, Hebert D, Isojärvi J, et al. A pooled analysis of lacosamide clinical trial data grouped by mechanism of action of concomitant antiepileptic drugs. *CNS Drugs* 2010;24:1055–68.

4. Villanueva V, López-Gomáriz E, López-Trigo J, et al. Rational polytherapy with lacosamide in clinical practice: results of a Spanish cohort analysis RELACOVA. *Epilepsy Behav* 2012;23:298–304.
5. Noack-Rink M, et al. Poster auf der 85. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Neurologie (DGN), Dresden, 18.–21. September 2013.

Abdol A. Ameri,
Weidenstetten

Fortgeschrittener Morbus Parkinson

Intrajejunale Levodopa-Gabe bessert Wirkungsfrequenzen

Sind im fortgeschrittenen Stadium der idiopathischen Parkinson-Erkrankung alle klassischen Behandlungsoptionen ausgereizt, kann eine kontinuierliche, pumpengetriebene intrajejunale Levodopa-Gabe (Duodopa®) sinnvoll sein. In zwei großen Studien gingen die Off-Zeiten im Vergleich zum Studienbeginn um rund vier Stunden zurück, die On-Zeiten ohne Dyskinesien nahmen um rund vier Stunden zu, die Lebensqualität stieg. Die Studienergebnisse wurden im Rahmen einer Pressekonferenz der Firma AbbVie Deutschland vorgestellt.

Akinese, Rigor, Ruhetremor sowie Gang- und Haltungsstörungen sind die Kernsymptome des Morbus Parkinson, hervorgerufen durch den Verlust dopaminergener Neuronen unter anderem in der Substantia nigra. Therapeutischer Standard ist eine Behandlung mit Levodopa in Kombination mit einem peripheren Dopadecarboxylasehemmer wie Carbidopa. Mit Fortschreiten der Erkrankung treten allerdings Wirkungsschwankungen ein: Das Wearing-off mit einem vorzeitigen Nachlassen der Wirkung, Dyskinesien mit unwillkürlichen Bewegungen beim Anfluten der Medikation und On-Off-Fluktuationen mit Wechseln zwischen guter und schlechter Wirksamkeit.

Einer der Gründe für die Entwicklung von Spätkomplikationen ist der fortschreitende Verlust dopaminergener Neuronen. Außerdem wird Dopamin nur noch pulsatil und nicht mehr kontinuierlich abgegeben, ebenso lässt die Dopamin-Wiederaufnahme durch die Synapsen nach, was die Fluktuationen weiter verstärkt und einen erhöhten Medikamentenbedarf erfordert. Zusätz-

liche Magenentleerungsstörungen tragen ebenfalls zu den starken Wirkungsschwankungen bei.

Behandlung mit Duodopa®

Sind alle konservativen Therapieoptionen inklusive Retardpräparaten und transdermaler Applikation ausgeschöpft, kommen Eskalationstherapien wie subkutane Apomorphin-Infusionen, die tiefe Hirnstimulation und die duodenale Levodopa/Carbidopa-Infusion (Duodopa®) infrage. Das System zur kontinuierlichen intrajejunalen Levodopa-Infusion ist in vielen europäischen Ländern seit 2005 als Orphan-Drug verfügbar und besteht aus einer Medikamentenkassette, einer Pumpe sowie einer äußeren und inneren Sonde. Die äußere, durch Halteplatten befestigte Sonde reicht von der Bauchdecke bis in den Magen, die innere Sonde wird über den Magen bis in den Dünndarm geführt. Über diese innere Sonde gelangt ein Levodopa/Carbidopa-Gel (20 mg Levodopa + 5 mg Carbidopa-Monohydrat pro 1 ml Gel) aus der Medikamentenkassette pumpengetrieben

direkt an den Resorptionsort von Levodopa. Durch die gleichmäßige Abgabe des Gels und die Umgehung möglicher Magenmotilitätsstörungen bleiben die Plasmaspiegel auf einem gleichmäßigen, individuell festgelegten Niveau. Vor Legen der Duodenal-Sonde wird einige Tage die Wirksamkeit und Akzeptanz des Systems durch eine provisorische Nasoduodenalsonde empfohlen.

Die Behandlung mit Duodopa® erfolgt mit drei Dosen – einer morgendlichen, über die Pumpe applizierten Bolusdosis, der kontinuierlichen Erhaltungsdosis und einer eventuell erforderlichen Extra-Bolusdosis. In der Nacht ist in der Regel keine Behandlung erforderlich, es sei denn, der Patient hat Komplikationen wie beispielsweise schmerzhafte Krämpfe vor allem der Füße. Andere Parkinson-Medikamente können unter dieser Behandlung meist abgesetzt oder reduziert werden.

In zwei aktuellen Studien wurden Wirksamkeit und Sicherheit von Duodopa® dokumentiert. In einer internationalen, offen durchgeführten Phase-III-Studie waren 192 Patienten eingeschlossen. Die geplante Interimsanalyse ergab für das intrajejunal applizierte Gel bereits nach 12 Wochen eine signifikante Abnahme der Off-Zeit um durchschnittlich 3,9 Stunden pro Tag und eine Zunahme der On-Zeit ohne Dyskinesien um durchschnittlich 4,6 Stunden pro Tag. Auch nach 54 Wochen waren die Unterschiede im Vergleich zum Behandlungsbeginn noch signifikant, auch die Lebensqualität stieg [1].

Eine weitere Studie im Double-Dummy-Design erbrachte vergleichbare Ergebnisse [2]. In dieser Studie erhielten

71 Patienten, die ebenfalls nicht mehr optimal auf eine übliche Pharmakotherapie ansprachen, doppelblind und randomisiert Levodopa als Tabletten oder als Infusion und zusätzlich eine Placebo-Infusion bzw. Placebo-Tabletten. Nach zwölf Wochen kam es in der Verum-Infusionsgruppe zu einer signifikant stärkeren Reduktion der Off-Zeit und einer signifikant stärkeren Zunahme der On-Zeiten ohne Dyskinesien im Vergleich zu der Tablettengruppe; die Lebensqualität nahm unter der Infusion

ebenfalls signifikant zu. Nebenwirkungen betrafen überwiegend das perkutane System und umfassten Peritonitis, Pumpen-Dysfunktion sowie Verstopfung und Verrutschen des Katheters.

Quelle

Prof. Dr. med. Peter Paul Urban, Hamburg; Dr. med. Ingmar Wellach, Hamburg; Pressekonferenz „Perspektiven für Menschen mit fortgeschrittenem Morbus Parkinson – Schwerpunkt Duodopa[®]“, Hamburg, 8. Juli 2014, veranstaltet von AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG.

Literatur

1. Fernandez HH, et al. Levodopa-carbidopa intestinal gel in advanced Parkinson's disease open-label study: Interim results. *Parkinsonism Relat Disord* 2013;19:339–45.
2. Olanow CW, et al. Continuous intrajejunal infusion of levodopa-carbidopa intestinal gel for patients with advanced Parkinson's disease: a randomised, controlled, double-blind, double-dummy study. *Lancet Neurol* 2014;13:141–9.

Dr. Barbara Kreutzkamp,
Hamburg

Postherpetische Neuralgie

Angiotensin-II-Typ-2-Rezeptorantagonist EMA401 als Analgetikum

Der Angiotensin-II-Typ-2-Rezeptorantagonist EMA401 lindert Schmerzen bei Patienten mit postherpetischer Neuralgie besser als Placebo. Dies ergab eine multizentrische, randomisierte Phase-II-Studie. Erstmals konnte damit die klinische Wirkung eines Angiotensin-II-Typ-2-Rezeptorantagonisten nachgewiesen werden.

Die Erforschung des *Renin-Angiotensin-System* hat insbesondere im Bereich der Herz-Kreislauf-Erkrankungen zu großen therapeutischen Fortschritten geführt. Bei der Entwicklung von Angiotensin-II-Typ-1-Rezeptorantagonisten (den „Sartanen“) wurde auch ein Angiotensin-II-Typ-2-Rezeptor gefunden, der nicht an der Blutdruckregulation beteiligt ist. Physiologisch spielt das Renin-Angiotensin-System außer im kardiovaskulären Bereich auch im zentralen und peripheren Nervensystem eine Rolle. So wird der Angiotensin-II-

Typ-2-Rezeptor auf *nozizeptiven Neuronen* exprimiert.

Präklinische Studien ergaben, dass hochselektive Angiotensin-II-Typ-2-Rezeptorantagonisten wie *EMA401* (Abb. 1) analgetische Eigenschaften aufwiesen. Daher wurde die klinische Prüfung der Substanz in der Behandlung chronischer Schmerzen einschließlich neuropathischer Schmerzen begonnen.

In einer von Spinifex Pharmaceuticals finanzierten multizentrischen, doppelblinden, randomisierten Phase-II-Studie wurden Wirksamkeit und Verträglichkeit von EMA401 und Placebo bei 183 Patienten mit seit mindestens sechs Monaten dauernder postherpetischer Neuralgie verglichen. *Primärer Endpunkt* war die Änderung in der Schmerzintensität, gemessen mit einer 11-Punkte Skala, zwischen Ausgangswert und der letzten Behandlungswoche (Tag 22 bis 28).

92 Patienten nahmen zweimal täglich 100 mg EMA401, 91 erhielten ein entsprechendes Placebo. Zu Beginn der

Untersuchung waren Schmerzstärke und Dauer der postherpetischen Neuralgie in beiden Gruppen ähnlich (ca. 6,3). In der Verum-Gruppe nahmen 45% und in der Placebo-Gruppe 40% der Patienten weitere Medikamente für die Behandlung der postherpetischen Neuralgie.

Die *mittlere Schmerzintensität* wurde durch EMA401 signifikant stärker verringert (–2,289 Punkte) als durch Placebo (–1,601 Punkte). Eine Post-hoc-Analyse ergab, dass die Wirksamkeit von EMA401 bei Patienten, die weitere Medikamente einnahmen, ähnlich gut war wie bei den Patienten, die keine weiteren Arzneimittel verwendeten. Bis Woche 4 erreichten mit EMA401 57,6% der Patienten eine Schmerzreduktion um mindestens 30% und 33,7% um mindestens 50%, in der Placebo-Gruppe war dies bei 35,2 bzw. 18,7% der Patienten der Fall. Hieraus errechnete sich eine *Number needed to treat* (NNT) von 4,5 für eine Schmerzreduktion um mindestens 30% und von 6,7 für eine Schmerzreduktion um mindestens 50%.

Im Mittel dauerte es 21 Tage bis zur Schmerzreduktion um 30%. Mit zunehmender Therapiedauer verbesserte sich die Wirkung (Abb. 2). Dies ist bislang nicht ganz verständlich, denn Steady-State-Plasmaspiegel sind nach etwa einer Woche erreicht und die Substanz reichert sich nicht an. Weitere Studien über längere Zeit sind erforderlich, um diesen Effekt von EMA401 erklären zu können.

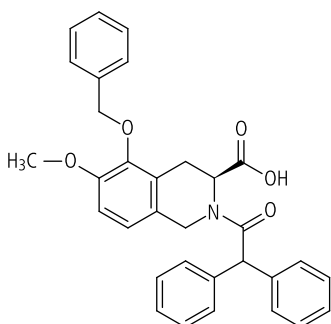


Abb. 1. EMA401 (Spinifex Pharmaceuticals, Melbourne)