

Abb. 1. Ergebnisse der ADAGIO-Studie
A. Unterschied in der Steigung der UPDRS-Verläufe während der 36-wöchigen Placebo-kontrollierten ersten Phase **B.** Unterschied im UPDRS-Wert am Ende der 36-wöchigen aktiv kontrollierten zweiten Phase **C.** Unterschied in der Steigung der UPDRS-Kurven zwischen Woche 48 und 72
 KI: Konfidenzintervall

und 72. Die Steilheit des UPDRS-Verlaufs spiegelt die Progressionsgeschwindigkeit wider (C). Die ersten Ergebnisse zeigen, dass die Frühtherapie mit Rasagilin (1 mg/d) die Progression der Parkinson-Krankheit

bremst. Der primäre Endpunkt wurde in allen drei Auswertungsschritten erreicht. Die Patienten, die erst nach 36 Wochen auf Rasagilin umgestellt wurden, konnten das Niveau der früh behandelten Patienten nicht mehr erreichen (Abb. 1). Die UPDRS-Kurven der „early start“- und „delayed start“-Gruppe verlaufen in der zweiten Studienphase bis Woche 72 parallel zueinander, das bedeutet, dass die verzögert behandelten Patienten die früh behandelten nicht mehr einholen konnten. Der Unterschied im UPDRS-Wert nach 72 Wochen ist laut Experten durch eine rein symptomatische Wirkung des MAO-B-Hemmers nicht zu erklären, sondern sei als Beleg für eine krankheitsmodifizierende Wirkung zu werten.

Diagnose noch früher stellen

Für den Erfolg einer progressionsverzögernden Therapie ist eine möglichst frühe Diagnosestellung essenziell. Eines der ersten Symptome der Parkinson-Krankheit sind Riechstörungen. Durch einen olfaktorischen Funktionstest können Veränderungen in der

Riechschwelle, der Diskriminierung und Identifikation von Gerüchen gemessen werden. Ein weiteres kostengünstiges und effektives Verfahren ist die transkraniale Sonographie. Bei Parkinson-Patienten findet man schon in sehr frühen Krankheitsstadien ein hyperechogenes Signal in der Substantia nigra. Eine Verdachtsdiagnose müsse in einer multimodalen Diagnostik durch einen kombinierten Einsatz verschiedener Verfahren bestätigt werden (siehe **Kasten**). Die derzeit übliche pharmakologische Testung, bei der geprüft wird, ob die motorischen Symptome der Parkinson-Krankheit auf eine dopaminerge Stimulation ansprechen, ist für die Frühdiagnostik ungeeignet, denn sie erfordert eine ausreichend starke motorische Symptomatik.

Quelle

Prof. Dr. Alexander Storch, Dresden, Prof. Dr. Günther Deuschl, Kiel. Pressegespräch „Morbus Parkinson im Frühstadium – Wie kann man den Patienten optimal behandeln?“, Berlin, 6. November 2008, veranstaltet von Lundbeck GmbH und TEVA Pharma GmbH.

Abdol A. Ameri, Weidenstetten

rasch mit einer C_{max} bereits nach ein bis zwei Stunden.

Parkinson-Krankheit

Mit Retardgalenik das therapeutische Potenzial von Ropinirol besser ausschöpfen

Parkinson-Patienten mit unzureichend wirksamer Levodopa-Therapie profitieren mehr von der Kombination mit Ropinirol, wenn der Dopaminagonist in Retardform statt in der herkömmlichen – schnell freisetzenden – Galenik verordnet wird. Diese Ergebnisse wurden auf einem Satellitensymposium der Firma GlaxoSmithKline im Rahmen des 81. Kongresses der Deutschen Gesellschaft für Neurologie vorgestellt.

Bei nachlassender Wirksamkeit von Levodopa mit End-of-Dose-Akinesien oder On-off-Fluktuationen gilt die Kombination mit einem Dopaminagonisten in Hinblick auf die langfristige Prognose des Parkinson-Patienten günstiger als eine weitere Erhöhung der Levodopa-Dosis. Zu den Optionen der ersten Wahl gehört der Nonergot-Dopaminagonist *Ropinirol* (Requip®). Welcher Vorteil zu erwarten ist, wenn ein Ropinirol-Präparat mit verzöger-

ter Wirkstofffreisetzung (Requip-Modutab®) eingesetzt wird anstatt eines herkömmlichen Präparats mit rascher Wirkstofffreisetzung (Requip®), wurde in der multizentrischen PREPARED-Studie (Prolonged release ropinirole in Parkinson’s disease) untersucht. Bei Requip-Modutab® wird Ropinirol verzögert mit einer maximalen Plasmakonzentration (C_{max}) nach sechs bis zehn Stunden freigesetzt und nicht wie bei der Ropinirol-Normalformulierung sehr

Studiendesign

In die Studie wurden 350 Parkinson-Patienten mit einer Levodopa-Monotherapie (im Mittel 670 mg pro Tag) eingeschlossen. Die durchschnittliche Off-Zeit pro Tag betrug 6,6 Stunden und der Motorik-Score der Unified Parkinson’s Disease Rating Scale (UPDRS) lag im Mittel bei 29 Punkten. Die Patienten erhielten randomisiert und doppelblind als Add-on-Therapie entweder dreimal täglich die Requip®-Normalformulierung oder einmal täglich Ropinirol mit verzögerter Wirkstofffreisetzung (Requip-Modutab®). Die Studienmedikation wurde entsprechend den Empfehlungen in den Fachinformationen aufdosiert – wöchentlich entweder in zunächst 0,75-mg-Schritten, danach in 1,5- bis 3-mg-Schritten oder in zunächst 2-mg-, dann 4-mg-Schritten. Parallel dazu konnte ab der vierten Woche in Abhän-

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

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

gigkeit vom klinischen Bild (Abnahme der Off-Zeit um mindestens 1,5 Stunden pro Tag) die Levodopa-Dosis angepasst werden.

Studienergebnisse

Beim letzten Kontrolltermin oder bei Studienende nach sechs Monaten lagen die Tagesdosen von Ropinirol im Mittel bei 10,4 mg (Standard) gegenüber 18,6 mg (Retard) bei gleichzeitiger Reduktion der Tagesdosen von Levodopa um durchschnittlich 162 mg gegenüber 113 mg.

Trotz der schnelleren Aufdosierung und der höheren Erhaltungsdosen bei den Patienten der Requip-Modutab®-Gruppe wurden bei der Verträglichkeit und bei der Zahl nebenwirkungsbedingter Therapieabbrüche keine signifikanten Unterschiede dokumentiert.

Der primäre Endpunkt – dauerhafte Reduktion der täglichen Zeit im „Off“ um

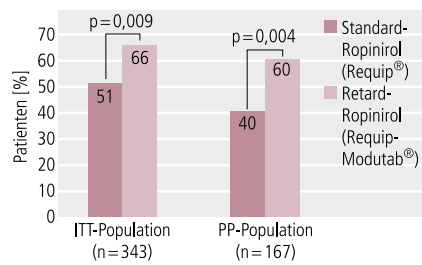


Abb. 1. Anteil der Patienten mit einer Reduktion der täglichen Off-Zeit um 20% nach einer Add-on-Therapie mit Retard-Ropinirol (Requip-Modutab®) im Vergleich mit Standard-Ropinirol (Requip®) zu einer unzureichend wirksamen Levodopa-Therapie. ITT: Intention-to-treat-Analyse; PP: Per-protocol-Analyse [nach Schapira AHV, et al. [Poster 594]. 12th International Congress of Parkinson's Disease and Movement Disorders, Chicago, Juni 2008]

mindestens 20% – wurde mit Requip-Modutab® signifikant häufiger erreicht als unter schnell anflutendem Standard-Ropinirol (Abb. 1). Ebenfalls signifikant stärker verbessert hatten sich die motorischen Funktionen – Abnah-

me des Motorik-Scores der UPDRS um 10,2 gegenüber 7,9 Punkte (p=0,02). Von den Prüfarzten wurde abschließend die klinische Situation der Patienten, ermittelt mithilfe der Clinical Global Impression(CGI)-Scale, bei der Einnahme des Retard-Präparats signifikant häufiger als stark oder sehr stark gebessert beurteilt als im Standard-Arm (p=0,027).

Quellen

- Prof. Dr. Heinz Reichmann, Dresden, Prof. Dr. Jürgen Winkler, Regensburg, Satellitensymposium „Neues aus Forschung und Klinik“, veranstaltet von GlaxoSmithKline im Rahmen des 81. Kongresses der Deutschen Gesellschaft für Neurologie (DGN), Hamburg, 11. September 2008.
- Tompson DJ, et al. Steady-state pharmacokinetic properties of a 24-hour prolonged-release formulation of ropinirole: results of two randomized studies in patients with parkinson's disease. Clin Ther 2007;29:2654–66.

Gabriele Blaeser-Kiel, Hamburg

Morbus Parkinson

Frühzeitiges Wearing-off von Levodopa: (fixe) Kombination mit COMT-Inhibitor sinnvoll

Kein anderes Parkinsonmedikament ist so wirksam wie Levodopa – allerdings nicht auf lange Sicht. Eine gute Chance, bei Wearing-off-Phänomenen die klinische Situation der Patienten zu verbessern, besteht durch die Addition des COMT-Inhibitors Entacapon, wie sich aus den Ergebnissen der SENSE-Studie schließen lässt.

Solange der Parkinsonkranke noch ausreichend funktionsfähige dopaminerge Neuronen besitzt, kann exogen zugeführtes *Levodopa*, das in Dopamin umgewandelt wird, gespeichert und bedarfsgerecht freigesetzt werden. Da mit der Progression der Erkrankung die präsynaptische Speicherkapazität jedoch kontinuierlich abnimmt, nähert sich die Wirksamkeit von Levodopa sukzessiv der kurzen Halbwertszeit von etwa 60 bis 90 Minuten an, was sich klinisch dann als sogenanntes *Wearing-off-Phänomen* manifestiert.

Eine Möglichkeit, das ungünstige pharmakokinetische Profil von Levodopa zu verbessern, ist die duale Hemmung der beiden wichtigsten peripheren Ab-

Tab. 1. Veränderung von Wearing-off-Phänomen nach Umstellung der Parkinsontherapie von Levodopa/Benserazid oder Levodopa/Carbidopa auf Levodopa/Carbidopa/Entacapon (Wearing-Off-Fragebogen-9) [nach Eggert et al.]

Symptom	Symptomeinteilung	Beim Screening vorhanden	Verbessert in Woche 6
		(n = 113) [%]	[%]
F1. Tremor	Motorisch	81	74
F2. Verlangsamung der Bewegungen	Motorisch	91	60
F3. Stimmungsschwankungen	Nichtmotorisch	43	52
F4. Allgemeines Steifigkeitsgefühl	Motorisch	76	62
F5. Schmerzen/Gliederschmerzen	Nichtmotorisch	50	32
F6. Verminderte Geschicklichkeit	Motorisch	90	53
F7. Benommenheit/verlangsamtes Denken	Nichtmotorisch	54	34
F8. Angstgefühle/Panikattacken	Nichtmotorisch	20	30
F9. Muskelkrämpfe	Motorisch	53	60
Irgendein motorisches Symptom	Motorisch	100	62
Irgendein nichtmotorisches Symptom	Nichtmotorisch	82	38

bauwege durch gleichzeitige Einnahme nicht nur – wie seit langem etabliert – eines Dopadecarboxylase(DDC)-Hemmers, sondern auch eines Catechol-O-Methyltransferase(COMT)-Inhibitors. Ob Parkinsonpatienten mit einem Wearing-off von einer Kombination aus *Levodopa*, *Carbidopa* und *Entacapon* (Stalevo®) profitieren, wurde kürzlich im Rahmen der SENSE-Studie in mehreren europäischen Ländern, inklusive

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

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