

Idiopathische Parkinson-Krankheit

Mit Ropinirol langfristiger Erhalt der Alltagskompetenz bei minimiertem Dyskinesie-Risiko

Die 10-Jahres-Daten eines Vergleichs von Ropinirol mit Levodopa lassen einen nahezu identischen klinischen Effekt erkennen. Bei den Parkinson-Patienten in der Dopamin-Agonisten-Gruppe war jedoch die kumulative Inzidenz von Dyskinesien signifikant niedriger.

In vielen nationalen und internationalen Leitlinien wird empfohlen, bei Parkinson-Kranken initial statt Levodopa einen Dopamin-Agonisten einzusetzen. Die Eingrenzung auf „junge“ Patienten ist eher biologisch als kalendarisch definiert. Auch über 70-Jährige gelten erst dann als „alt“, wenn sie dement oder multimorbide sind.

Die Empfehlung erfolgt vor allem unter für den Langzeitverlauf relevanten Gesichtspunkten. Levodopa ist zwar die akut wirksamste Option. Doch je nach Erkrankungsalter ist bereits nach 5-jähriger Therapie in 50 bis 90% der Fälle mit dem Auftreten von Dyskinesien zu rechnen. Als Ursache wird die mit den fluktuierenden Plasmaspiegeln verbundene pulsatile Stimulation der Dopamin-Rezeptoren vermutet.

Was sich mit dem in Leitlinien propagierten Therapiekonzept erreichen lässt, zeigt die kürzlich erfolgte Endauswertung einer internationalen Multicenterstudie. In der ersten Phase waren 268 Patienten mit gerade diagnostizierter Parkinson-Krankheit randomisiert doppelblind mit Ropinirol (Requip®) oder Levodopa behandelt worden.

Die Analyse der Daten nach 5 Jahren ergab für die *Alltagskompetenz* und die *motorischen Einschränkungen* (UPDRS-Scores II und III) keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Gruppen. Die kumulative Dyskinesie-Inzidenz war jedoch in der Ropinirol-Gruppe (20%) statistisch signifikant geringer als in der Levodopa-Gruppe (45%) ($p < 0,001$).

Für die Teilnahme an der offenen Verlängerungsstudie – ohne therapeutische Restriktionen, aber mit weiterhin engmaschigen Kontrolluntersuchungen – konnten aus der Ropinirol-Gruppe 42 und aus der Levodopa-Gruppe

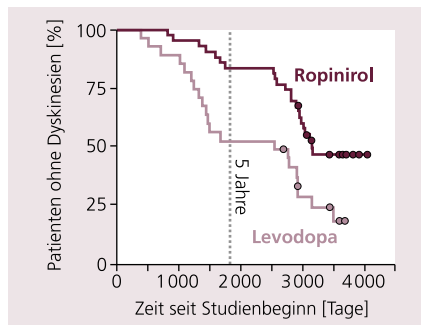


Abb 1. Der Nutzen einer initialen Monotherapie mit Ropinirol – gemessen am Auftreten von Dyskinesien – ist auch nach 10 Jahren noch nachweisbar ($p = 0,0457$) [nach Brooks]

27 Patienten mit vergleichbaren demographischen und klinischen Variablen gewonnen werden. Am Ende des 10. Beobachtungsjahrs waren kein Patient der vormaligen Ropinirol-Gruppe und nur 4 der vormaligen Levodopa-Gruppe noch unter der ursprünglichen Monotherapie. Trotzdem waren in der initial mit dem Dopamin-Agonisten behandelten Studiengruppe noch immer statistisch signifikant mehr Patienten

frei von Dyskinesien (Abb. 1), während sich beim klinischen Bild (UPDRS-Scores II und III) weiterhin keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen erkennen ließen.

Diese Studie widerspricht dem weit verbreiteten Vorurteil der unterlegenen symptomatischen Wirksamkeit der Dopamin-Agonisten. Als unerlässlich gilt jedoch eine *angemessene Dosierung*. Bei Ropinirol stellt sich ein zufriedenstellender symptomatischer Effekt in der Regel bei 8 bis 10 mg/d ein. Danach sollte die Dosis stetig an die mit der progredienten neurodegenerativen Entwicklung an Intensität zunehmende Symptomatik angepasst werden. Im Gegensatz zu einigen anderen Dopamin-Agonisten hat Ropinirol keinen „Deckeneffekt“ und mit der zugelassenen Dosisobergrenze von 24 mg/d eine sehr große Therapiereserve.

Quellen

Prof. Dr. med. David Brooks, London, Großbritannien, Prof. Dr. med. Mark Stacy, Durham, USA. Satellitensymposium „Dopamine agonists in clinical practice: PD treatment today and tomorrow“, veranstaltet von GlaxoSmith-Kline anlässlich des 16th International Congress on Parkinson's Disease and Related Disorders (ICPD), Berlin, 9. Juni 2005.

Rascol O, et al. A five-year study of the incidence of dyskinesia in patients with early Parkinson's disease who were treated with ropinirole or levodopa. *N Engl J Med* 2000;342:1484–91.

Gabriele Blaeser-Kiel,
Hamburg

Idiopathisches Parkinson-Syndrom

Besserung mit retardiertem Levodopa tagsüber

Mit Levodopa-Retardpräparaten, abends eingenommen, lassen sich nächtlichen Akinesien und frühmorgendliche Dystonie reduzieren und schlafbezogene Symptome des Parkinson-Syndroms günstig beeinflussen. In einer Anwendungsbeobachtung zeigte sich zudem eine Besserung der Symptome und der Lebensqualität nach Umstellung der Tagestherapie auf retardiertes Levodopa.

Als Initialtherapie der Parkinson-Krankheit wird häufig Levodopa mit einem Decarboxylase-Hemmer (z. B. Nacom®, Madopar®) verabreicht. Doch mit abnehmender Wirkungsdauer der einzelnen Levodopa-Gaben bei fortgeschrittenen Stadien der Erkrankung

kommt es zu Wirkungsschwankungen, die klinisch unter anderem zu motorischen Fluktuationen und Hyperkinesien bei den Patienten führen.

Mit Levodopa-Retardpräparaten lassen sich Plasmaspiegel ohne Levodopa-Spitzen gewährleisten. Sie werden vor

allem zur abendlichen Einnahme verordnet, um nächtliche Akinesien und frühmorgendliche Dystonie zu reduzieren. Auch schlafbezogene Symptome, wie Ein- und Durchschlafstörungen, nächtliche Atempausen, Krämpfe und Nykturie, lassen sich damit therapeutisch beeinflussen.

In einer Anwendungsbeobachtung mit 294 Patienten wurde retardiertes Levodopa/Carbidopa zur *Tagetherapie* eingesetzt. Die Patienten litten an einem idiopathischen Parkinson-Syndrom und hatten zuvor Levodopa in Kombination mit einem Decarboxylase-Hemmer erhalten. Wegen motorischer Fluktuationen (leichte Peak-Dose-Dyskinesien, End-of-Dose-Akinesien) wurden sie auf ein Levodopa-Retardpräparat umgestellt und acht Wochen lang beobachtet. Andere Parkinson-Medikamente wurden nach individueller Entscheidung des behandelnden Arztes beibehalten, in der Dosierung angepasst oder reduziert.

Zur Beurteilung der Kardinalsymptome sowie Fluktuationen und Lebensqualität wurden die Patienten mit einem standardisierten Erfassungsbogen von ihren behandelnden Ärzten befragt. Die Schlafqualität wurde mit der Parkinson's Disease Sleep Scale (PDSS) von den Patienten selbst erfasst. Anhand von 15 Fragen (Items) beurteilten sie ihre Schlafstörungen auf einer visuellen Analogskala mit Werten zwischen 0 (schwere Symptomatik) und 10 (keine Schlafstörung).

Am Ende der Beobachtungsperiode erhielten 94 % der teilnehmenden Patienten retardiertes Levodopa gegenüber 27 % vor Umstellung der Medikation. Die mittlere effektive Gesamtdosis (Levodopa Retard + Standard) bezogen auf das Gesamtkollektiv lag bei 360,8 mg/d nach Umstellung im Vergleich zu 348,5 mg/d vor Änderung der Medikation. Fast zwei Drittel der Patienten bekamen zusätzlich eine morgendliche Dosis eines unretardierten Levodopa-Präparats („Kick-Start“), um den verzögerten Wirkungseintritt des morgens verabreichten retardierten Levodopas auszugleichen.

Nach der Umstellung der Medikation auf eine retardierte Levodopa-Formu-

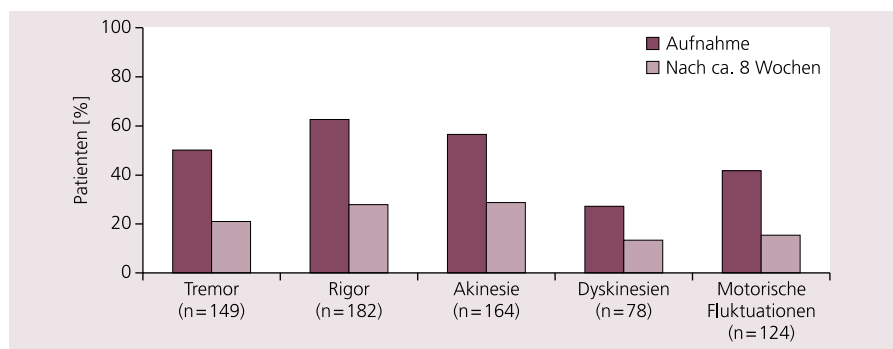


Abb. 1. Leitsymptome des Parkinson-Syndroms nach Umstellung auf morgendliche Einnahme von retardiertem Levodopa. Dargestellt ist jeweils der Anteil der Patienten mit mäßigen bis sehr starken Symptomen.

lierung zeigte eine Mehrzahl der Patienten eine deutliche Reduktion der Symptome Akinesie, Rigor und Tremor. Ebenso verminderten sich motorische Fluktuationen und schmerzhafte Dyskinesien zugunsten Phasen guter Beweglichkeit (**Abb.1**).

In der Selbstbeurteilung der Patienten ergab sich eine signifikante Verbesserung des *Nachtschlafs* verbunden mit einem deutlichen Anstieg der *Lebensqualität* und *Alltagskompetenz*, da die Schlaf-assoziierten Parameter (z. B. plötzliches Einschlafen, Schmerzen in den Beinen/Armen nach dem Aufwachen, Inkontinenz), die tagsüber von

Bedeutung sind, sich verringerten. Die untersuchenden *Ärzte* schätzten die *Lebensqualität* bei fast 80 % der Patienten höher ein als zu Beginn der Untersuchung. Die Verträglichkeit der retardierten Levodopa-Formulierung wurde bei ebenfalls fast 80 % der Patienten als sehr gut oder gut beurteilt.

Quelle

Trenkwalder C, et al. Retardiertes L-Dopa in der Tagetherapie des idiopathischen Parkinson-Syndroms [Poster]. 4. Deutscher Parkinson-Kongress, Frankfurt/M., 3. bis 5. März 2005.

Dr. Christiane Potz-Biedermann,
Tübingen

Parkinson-Krankheit

Welchen Einfluss hat die LRRK2-Mutation auf die Erkrankung?

Eine Mutation im LRRK2-Gen, das für die Kinase Dardarin kodiert, ist für etwa 5 bis 6 % der familiär bedingten und 1 bis 2 % der sporadisch auftretenden Fälle der Parkinson-Erkrankung verantwortlich.

Die Parkinson-Erkrankung ist die zweithäufigste neurodegenerative Erkrankung nach der Alzheimer-Demenz mit einer Häufigkeit von mehr als 1 % im Alter von über 65 Jahren. Die Krankheits-Ursache bleibt in den meisten Fällen unbekannt. Etwa 15 bis 20 % der Patienten weisen eine positive Familiengeschichte bei Verwandten ersten Grades auf, was darauf schließen lässt, dass die *Gene* eine Rolle spielen.

In den letzten Jahren wurden verschiedene Gene entdeckt, die an der autoso-

mal rezessiven Parkinson-Erkrankung (z. B. Parkin, DJ-1 und Pink1) oder bei autosomal dominanten Formen (z. B. α -Synuclein, UCHL1 und NR4A2) beteiligt sind.

Ein neues Kapitel in der Parkinson-Forschung begann 2002, als zunächst in einer einzigen japanischen Familie auf dem Chromosom 12p die *PARK8*-Stelle entdeckt wurde. PARK8 wurde etwas später auch bei mindestens zwei Familien in Kanada und den USA nachgewiesen, woraus auf ein häufigeres