

Tab. 2. Effekte der Behandlung mit Donepezil oder Rivastigmin im Vergleich zu historischen Kontrollen: Kognitive Funktion (SIB, MMSE), Alltagskompetenz (ADCS-ADL) und Verhalten (NPI-10) von Patienten mit Alzheimer-Krankheit [nach Bullock R, et al. 2005]

Wirksamkeitskriterium	Historische Vergleichsstudie (Keine Behandlung/Plazebo-Behandlung der Patienten)	Donepezil- oder Rivastigmin-Behandlung (zusammengefasste Ergebnisse)
SIB	-24 Punkte nach einem Jahr [Schmitt FA, et al. 1997] Etwa -4 Punkte in 6 Monaten [Feldman H, et al. 2001]	-9 Punkte in 2 Jahren
MMSE	Etwa -2 bis -3,5 Punkte nach einem Jahr, etwa -5,5 bis -6,5 Punkte in 2 Jahren [Courtney C, et al. 2004; Winblad B, et al. 2001; Klatt ET, et al. 2003; Small G, et al. 2005]	-2,5 Punkte in 2 Jahren
ADCS-ADL	-11,5 Punkte/Jahr [Aisen PS, et al. 2003]	-12 und -15 Punkte (Rivastigmin/ Donepezil) in 2 Jahren
NPI-10	Etwa -3,5 Punkte nach einem Jahr [Aisen PS, et al. 2003] Etwa -8 Punkte nach 2 Jahren [Courtney C, et al. 2004]	-2,5 Punkte in 2 Jahren

nis könnte aber teilweise auch darauf zurückgeführt werden, dass aufgrund der zu Beginn größeren *Abbruchrate* bei der Behandlung mit Rivastigmin in dieser Gruppe frühere und somit bessere Werte für die Endanalyse berücksichtigt wurden. Wurde nicht die Intention-to-treat(ITT)-Gruppe in die Analyse eingeschlossen, also statt aller Patienten, für die zumindest eine Bewertung der Kriterien unter Studienmedikation

durchgeführt werden konnte, sondern beispielsweise nur Patienten, die zu mindestens 16 Wochen behandelt wurden, so war *kein signifikanter* Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen mehr fest zu stellen.

Interessant ist die Analyse verschiedener Subgruppen: Die Behandlung mit Rivastigmin war signifikant wirksamer als die Gabe von Donepezil bei Patienten, die beispielsweise

- Symptome zeigten, die auf eine begleitende Lewy-Körperchen-Demenz hindeuteten,
- ein bestimmtes genetisches Profil zeigten (Gen für Wildtyp-Butyrylcholinesterase, APOE-ε4-Allel) oder
- jünger als 75 Jahre waren.

Möglicherweise kann die bessere Wirksamkeit bei diesen Patienten darauf zurückgeführt werden, dass Rivastigmin nicht nur die Acetyl-, sondern auch die Butyrylcholinesterase hemmt. Weitere Studien könnten hier Aufschluss geben. Die Behandlung mit Donepezil oder Rivastigmin ist somit wirksam und tolerierbar. Ein wichtiger Effekt ist das verlangsamte Fortschreiten der Erkrankung. Weitere Studien wären wünschenswert, um genauer beurteilen zu können, ob Rivastigmin wirkliche Behandlungsvorteile bietet, und um genauer selektieren zu können, welche Patienten besonders von der Behandlung mit Rivastigmin profitieren.

**Quelle**

Bullock R, et al. Rivastigmine and donepezil treatment in moderate to moderately-severe Alzheimer's disease over a 2-year period. *Curr Med Res Opin* 2005;21:1317-27.

Dr. Annemarie Musch, Stuttgart

**Progression bei Demenz**

**Vitamin E und Donepezil bei leichten kognitiven Einschränkungen**

**Vitamin E ist zur Prävention einer Alzheimer-Krankheit nicht wirksam. Unter Donepezil kommt es initial zu einer geringeren Progressionsrate zur Alzheimer-Krankheit, die aber über einen Zeitraum von 36 Monaten nicht anhält.**

Cholinesterase-Hemmer wie Donepezil (Aricept®) sind zur Behandlung der manifesten Alzheimer-Krankheit zugelassen. Die bisherigen Studien weisen überwiegend daraufhin, dass es sich bei der Wirkung von Cholinesterase-Hemmern um einen symptomatischen Effekt handelt. Eine neuroprotektive Wirkung am Menschen ist bisher nicht nachgewiesen. Tierexperimente legen allerdings nahe, dass Donepezil möglicherweise neuroprotektiv wirksam sein könnte. Eine frühere Studie hatte außerdem Hinweise darauf ergeben, dass

Vitamin E als Fänger freier Radikale möglicherweise bei der Behandlung der Alzheimer-Krankheit wirksam ist. Eine leichte kognitive Einschränkung (mild cognitive impairment) ist eine Vorstufe einer Demenz. Rein theoretisch müsste es besonders sinnvoll sein, in diesem Vorstadium einer Demenz therapeutisch einzugreifen, solange noch potenziell zu rettende Neuronen vorhanden sind. In eine doppelblinde, multizentrische, Plazebo-kontrollierte Studie wurden Patienten mit leichter kognitiver Einschränkung eingeschlossen. Dia-

gnostiziert wurde dies mit Hilfe der Clinical-Dementia-Rating-Scale (Einschlusskriterium 0,5) und der Mini-Mental-State-Examination mit Werten zwischen 24 und 30. Das Alter lag zwischen 55 und 90 Jahren. Die Patienten erhielten entweder 2000 I.E. Vitamin E/Tag, 10 mg Donepezil oder Plazebo. Die Behandlungsdauer erstreckte sich über drei Jahre. Der primäre Endpunkt der Studie war die Entwicklung einer möglichen oder wahrscheinlichen Alzheimer-Krankheit.

790 Patienten wurden randomisiert und 769 Patienten schlossen die Eingangsuntersuchungen ab.

Im Laufe der Studie entwickelten 214 Teilnehmer eine Demenz. Dies entspricht einer Progressionsrate zur Alzheimer-Krankheit von 16%/Jahr. Donepezil schien anfänglich die Progressions zu *verzögern*, nach drei Jahren ergaben sich jedoch keine signifi-

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

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

kanten Unterschiede zwischen den drei Behandlungsgruppen in Bezug auf die Progression einer leichten kognitiven Einschränkung zur Alzheimer-Demenz. Das Vorhandensein des APOE-ε4-Allels war ein wesentlicher Prädiktor für eine Progression zur Alzheimer-Krankheit. Dies galt für alle drei Behandlungsgruppen. Unter Donepezil kam es als Nebenwirkung zu Muskelkrämpfen, gastrointestinalen Symptomen und Schlafstörungen. Vitamin E und Placebo hatten erwartungsgemäß signifikant weniger Nebenwirkungen.

#### Kommentar

Diese große vom National Institute of Aging unterstützte Studie hat wichtige klinische Implikationen. Sie zeigt nämlich, dass weder Vitamin E noch Donepezil in der Lage sind, den Übergang von einer leichten kognitiven Einschränkung zu einer manifesten Alzheimer-Demenz zu verhindern. Dies macht auch sehr wahrscheinlich, dass beide Therapieansätze keine primär neuroprotektiven Eigenschaften haben. Die Studie beobachtete allerdings einen

interessanten Trend, nämlich dass Donepezil möglicherweise bei Patienten, die das APOE-Allel tragen, wirksam sein könnte. Um dies zu belegen, müsste aber nochmals eine getrennte Studie in dieser Patientenpopulation durchgeführt werden

#### Quelle

Petersen RC, et al. for the Alzheimer's Disease Cooperative Study Group. Vitamin E and donepezil for the treatment of mild cognitive impairment. *N Engl J Med* 2005;352:2379–88.

Prof. Dr. med. H. C. Diener, Essen

## Parkinson-Erkrankung im Frühstadium

### Transdermales Rotigotin zur Monotherapie

**Mit dem Dopamin-Agonisten Rotigotin (Neupro®) wird erstmals bei der Parkinson-Krankheit ein Arzneistoff transdermal eingesetzt. Der aus einem Matrixpflaster kontinuierlich freigesetzte Wirkstoff erzielt stabile Plasmaspiegel. In zwei Studien erwies sich eine Rotigotin-Monotherapie der frühen Parkinson-Krankheit als wirksam und verträglich.**

Ein wesentlicher Vorteil der transdermalen Behandlung wird in der *konstanten* Wirkstoff-Freisetzung gesehen, die eine kontinuierliche Stimulation von Dopamin-Rezeptoren ermöglichen soll. Die *pulsatile* Stimulation von Dopamin-Rezeptoren scheint nämlich wesentlichen Anteil an der Entstehung motorischer Spät komplikationen bei Parkinson-Patienten zu haben. Umgekehrt verringert eine kontinuierliche dopaminerge Therapie Dyskinesien, beispielsweise als duodenale Levodopa-Infusion oder als subkutane Injektion von Lisurid oder Apomorphin über eine Infusionspumpe. Diese Maßnahmen sind allerdings invasiv und teuer. – Die transdermale Rotigotin-Behandlung ist nichtinvasiv, in den Tagestherapiekosten mit oralen Dopamin-Agonisten vergleichbar und einfach durchführbar: Einmal täglich etwa zur gleichen Zeit entfernt man das Pflaster und klebt ein neues auf ein wechselndes gesundes Hautareal von Bauch, Oberschenkel, Hüfte, Schulter oder Oberarm. Das Pflaster muss etwa 30 Sekunden angedrückt werden. Das wärmeempfindliche Pflaster sollte nicht über 25 °C gelagert werden.

Der überwiegend lipophile Non-Ergot-Dopamin-Agonist Rotigotin (Neupro®) wurde speziell für die transdermale Anwendung entwickelt (siehe auch *Psychopharmakotherapie* 2005;12:219–22). Der Arzneistoff wird aus einer Silikon-Träger-Matrix gleichmäßig freigesetzt und durchdringt die Haut auf verschiedenen Wegen: trans- und interzellulär, durch Follikel und ekkrine Schweißdrüsen. Die Bioverfügbarkeit ist hoch (35 bis 40%). Der Plasmaspiegel ist stabil und weist eine lineare Beziehung zur im Pflaster enthaltenen Rotigotin-Dosis auf.

Rotigotin hat eine Halbwertszeit von etwa 6 Stunden. Es wird überwiegend metabolisiert und zu 30% biliär und zu 70% renal eliminiert.

Rotigotin bindet mit höchster Affinität an D<sub>3</sub>- und mit abnehmender Affinität an D<sub>4</sub>-, D<sub>5</sub>-, D<sub>2</sub>- und D<sub>1</sub>-Dopamin-Rezeptoren.

Rotigotin ist zunächst nur für die Monotherapie der Parkinson-Erkrankung im Frühstadium zugelassen. Für diese Indikation ergaben zwei randomisierte Doppelblindstudien eine symptomatische Verbesserung im Vergleich zu

Placebo. Die Patienten bekamen weder weitere Dopamin-Agonisten noch Levodopa, durften aber stabile Dosen Selegilin (z. B. Movergan®), Amantadin (z. B. PK-Merz®) oder Anticholinergika weiter einnehmen.

In einer Dosisfindungsstudie mit 242 Patienten ergaben sich für Pflaster, die 6 oder 8 mg Rotigotin pro Tag freisetzen, gegenüber Placebo die deutlichsten Wirkungen.

An einer anderen Doppelblindstudie nahmen 277 Patienten mit einer Parkinson-Erkrankung im Frühstadium teil, zwei Drittel bekamen Rotigotin-Pflaster, ein Drittel ein Wirkstoff-freies Pflaster. Die Rotigotin-Dosierung wurde zunächst in wöchentlichen 2-mg-Schritten bis zur maximalen Wirkstoff-Freisetzung von 6 mg gesteigert und anschließend ein halbes Jahr lang beibehalten. Primäre Wirksamkeitskriterien waren die Veränderung bei den motorischen Leistungen und den Aktivitäten des täglichen Lebens (UPDRS II + III; Unified Parkinson's Disease Rating Scale) und die Ansprechrate. Als Ansprechen galt, wenn die Werte bei UPDRS II + III gegenüber dem Ausgangswert um mindestens 20% stiegen. Der UPDRS II + III nahm in der Placebo-Gruppe um durchschnittlich 1,3 Punkte zu und sank in der Rotigotin-Gruppe um 4,0 Punkte. 18,8% der mit Placebo und 47,5% der mit Rotigotin Behandelten sprachen auf die Therapie an.

Die Häufigkeit von *Hautreaktionen* ist bei transdermale Rotigotin mit der bei anderen transdermal verabreichten Arz-