



Abb. 1. Plasmakonzentrationsverlauf von a) Oxcarbazepin und b) seinem Monohydroxy-Derivat (MHD) nach wiederholter Einnahme von zweimal täglich 300 mg Oxcarbazepin retard oder IR (immediate release) (n = 18, randomisierte, offene Cross-over-Studie)

und seinem aktiven Metaboliten, dem Monohydroxy-Derivat (MHD), wie beabsichtigt niedriger aus als nach Gabe der rasch freisetzenden Form. Die Fläche unter der Plasmakonzentrations-Zeit-Kurve (AUC) war nur geringfügig niedriger (Tab. 1).

Nach wiederholter Gabe ergaben sich mit der Retardform niedrigere Oxcarbazepin-Plasmaspitzenpiegel nach je-

der Einnahme als mit der rasch freisetzenden Form; der Plasmakonzentrationsverlauf der Hauptwirkform MHD war aber mit beiden Darreichungsformen nahezu deckungsgleich (Abb. 1), ebenso die AUC (retard: $194 \pm 30 \mu\text{g}/[\text{ml} \times \text{h}]$, IR: $196 \pm 35 \mu\text{g}/[\text{ml} \times \text{h}]$). Mit der Retardform werden also gleichmäßigere Plasmaspiegelverläufe bei gleicher Bioverfügbarkeit erzielt.

Parkinson-Krankheit

Pergolid und Herzklappenschädigungen

Eine Fall-Kontroll-Studie und eine größere Metaanalyse zeigen, dass es einen dosisabhängigen Zusammenhang zwischen der Behandlung mit dem Dopaminagonisten Pergolid und Herzklappenschäden bei Parkinson-Krankheit gibt.

Pergolid (z. B. Parkotil®) ist ein Ergotamin-Derivat und wirkt als direkter Dopaminagonist in der Behandlung der Parkinson-Erkrankung und des Restless-Leg-Syndroms. Pergolid kann Lungenfibrosen, Pleurafibrosen und Retroperito-

nealfibrosen erzeugen, wie dies auch für andere Ergotamin-Derivate bekannt ist. Es gibt bereits einige Fall-Kontroll-Studien, deren Ergebnisse nahe legen, dass Pergolid in der Behandlung der Parkinson-Krankheit dosisabhängig zu Verän-

Tab. 1. Pharmakokinetische Parameter für das Oxcarbazepin-Monohydroxy-Derivat (MHD) nach Einmalgabe von Oxcarbazepin retard oder IR (immediate release)

Parameter	Oxcarbazepin retard	Oxcarbazepin IR
AUC [$\mu\text{g}/(\text{ml} \times \text{h})$]	115 ± 19	140 ± 18
C_{max} [$\mu\text{g}/\text{ml}$]	$4,4 \pm 1,5$	$7,2 \pm 0,8$
t_{max} [h]	$6,1 \pm 2,6$	$4,3 \pm 1,1$
$t_{1/2}$ [h]	13 ± 11	$9,0 \pm 1,8$

Erste klinische Erfahrungen in Kehl-Kork zeigen, dass ambulante Patienten von einer hoch dosierten Therapie mit Oxcarbazepin oder Carbamazepin problemlos auf die Retardform umgestellt werden könnten (bei Umstellung von Carbamazepin im Verhältnis 1 : 1,5). Bei fünf stationären Patienten führte die dosisäquivalente Umstellung von Oxcarbazepin IR auf Oxcarbazepin retard bei gleich bleibenden Plasmaspiegeln bereits nach fünf bis sechs Tagen zu einer Verbesserung in Bezug auf unerwünschte Wirkungen und die Lebensqualität.

Eine klinische Studie zum Nachweis der besseren Verträglichkeit von Oxcarbazepin retard im Vergleich mit Oxcarbazepin IR läuft derzeit.

Quelle

Prof. Dr. med. Christian Elger, Bonn, Dr. rer. nat. Peter Lennartz, Hamburg, Prof. Dr. med. Bernhard J. Steinhoff, Kehl-Kork, Pressekonferenz Apydan® extent, München, 17. April 2008, veranstaltet von Desitin Arzneimittel GmbH.

Dr. Heike Oberpichler-Schwenk, Stuttgart

derungen an Herzklappen mit Regurgitationen führen kann. Die französischen Autoren berichten in der vorliegenden Publikation von einer Fall-Kontroll-Studie und einer Metaanalyse, um diesen Zusammenhang zu belegen.

Fall-Kontroll-Studie

In die Studie wurden 96 Patienten mit Parkinson-Krankheit aufgenommen, die länger als 3 Monate mit Pergolid behandelt worden waren. In die Vergleichsgruppe wurden 50 Patienten mit Parkinson-Krankheit eingeschlos-

sen, die weder Pergolid noch Cabergolin (z. B. Cabaseril®) erhielten. Bei allen Patienten wurde eine Echokardiographie durchgeführt. Die Auswertung erfolgte durch Kardiologen, denen die Behandlung der Patienten nicht bekannt war. Primärer Endpunkt war eine mittelschwere bis schwere Regurgitation als Zeichen einer Klappenschädigung an mindestens einer Herzklappe. Herzklappenveränderungen fanden sich bei 15 Patienten (17,4%) in der Pergolid-Gruppe und bei 2 Patienten (4,3 %) in der Kontrollgruppe (Odds-Ratio [OR] 4,75; 95%-Konfidenzintervall [95%-KI] 1,02–22,1; p=0,03). Die Herzklappenveränderungen waren mit der kumulativen Pergolid-Dosis assoziiert.

Metaanalyse

In die Metaanalyse wurden auf der Basis einer PubMed-Recherche für den Zeitraum 1. Januar 1966 bis 1. April 2007 sieben Studien aufgenommen. Insgesamt wurden in den Studien 394 Patienten mit Pergolid und 280 Patienten

nicht mit Ergotamin-Derivaten behandelt. Zwischen diesen beiden Gruppen konnte ein signifikanter Unterschied bei mittel bis schwer ausgeprägten Regurgitationen gezeigt werden (OR 3,1; 95%-KI 1,7–5,6; p<0,001). Das Risiko von Herzklappenveränderungen war mit der kumulativen Pergolid-Dosis assoziiert. In der Metaanalyse betragen die kumulativen Pergolid-Dosierungen 1 400 mg bis 5 254 mg. Die mittlere Behandlungsdauer lag zwischen 18 und 63 Monaten.

Kommentar

Sowohl die Ergebnisse der Fall-Kontroll-Studie als auch die der Metaanalyse von insgesamt sieben Studien belegen mit eindeutiger statistischer Signifikanz den Zusammenhang zwischen einer Behandlung mit dem Dopaminagonisten Pergolid und dem Auftreten von Herzklappenveränderungen bei Patienten mit Parkinson-Krankheit. Damit ist ein kausaler Zusammenhang sehr wahr-

scheinlich, zumal es Einzelfallberichte gibt, nach denen diese Herzklappenveränderungen reversibel sind, wenn Pergolid und Cabergolin abgesetzt werden und die Behandlung mit Non-Ergot-Dopaminagonisten wie Pramipexol oder Ropinirol fortgesetzt wird. Die Ergebnisse sollten Anlass sein, bei Parkinson-Patienten, die mit Pergolid behandelt werden, vor Behandlungsbeginn sowie anschließend mindestens einmal im Jahr eine Echokardiographie durchzuführen. Dies wird inzwischen auch (mit engermaschigen Kontrollen zu Beginn) in der Gebrauchsinformation gefordert. Grundsätzlich sind Dopaminagonisten, bei denen es sich *nicht* um Ergotamin-Derivate handelt, vorzuziehen.

Quelle

Corvol JC, et al. Heart valve regurgitation, pergolide use, and parkinson disease: an observational study and meta-analysis. Arch Neurol 2007;64:1721–6.

Prof. Dr. H. C. Diener, Essen

Psychopharmakotherapie

Arzneimitteltherapie psychischer und neurologischer Erkrankungen

Herausgeber

Prof. Dr. G. Laux (federführend), Inn-Salzach-Klinikum des Bezirks Oberbayern, Fachkrankenhaus für Psychiatrie, Psychotherapie, Psychosomatische Medizin und Neurologie, 83512 Wasserburg a. Inn
Prof. Dr. H.-J. Möller, Psychiatrische Klinik und Poliklinik der Universität, Nussbaumstraße 7, 80336 München
Prof. Dr. W. E. Müller, Pharmakologisches Institut, Biozentrum Niederursel, Universität Frankfurt, Max-von-Laue-Str. 9, 60438 Frankfurt/M.
Prof. Dr. Heinz Reichmann, Neurologische Universitätsklinik, Fetscherstr. 74, 01307 Dresden

Redaktion

Dr. Heike Oberpichler-Schwenk (verantwortlich), Dr. Annemarie Musch, Dr. Tanja Liebing, Dr. Tanja Saulele, Birkenwaldstraße 44, 70191 Stuttgart
Tel.: (07 11) 25 82-234, Fax: -283
E-Mail: ppt@wissenschaftliche-verlagsgesellschaft.de

Verlag

Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH
Birkenwaldstraße 44, 70191 Stuttgart
Postfach 10 10 61, 70009 Stuttgart
Tel.: (07 11) 25 82-0, Fax: -290
www.wissenschaftliche-verlagsgesellschaft.de

Geschäftsführung

Dr. Christian Rotta, Dr. Klaus G. Brauer

Anzeigen

Anzeigenleitung: Kornelia Wind (verantwortlich), Birkenwaldstraße 44, 70191 Stuttgart
Tel.: (07 11) 25 82-245, Fax: -252
Objektbetreuung: Karin Hoffmann, Stuttgart, Tel. (07 11) 25 82-242, Fax: -294
E-Mail: khoffmann@wissenschaftliche-verlagsgesellschaft.de
Anzeigenberatung: Dr. Axel Sobek, Kurt-Schumacher-Str. 54, 50374 Erfstadt

Tel. (022 35) 770754, Fax: -53, E-Mail: asobek@wissenschaftliche-verlagsgesellschaft.de
Anzeigentarif: Zurzeit gültig Nr. 15 vom 1.10.2007

Abonnenten-Service

Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH
Postfach 10 10 61, 70009 Stuttgart
Tel.: (07 11) 25 82-353/352/357, Fax: -390
E-Mail: service@wissenschaftliche-verlagsgesellschaft.de

Bezugsbedingungen

Die „Psychopharmakotherapie“ erscheint sechsmal jährlich. Preis im Abonnement jährlich € 84,-, Einzelheft € 19,-. Alle Preise zuzüglich Versandkosten (Inland € 15,60; Ausland € 21,90). Preisänderungen vorbehalten. Bestellungen nehmen jede Buchhandlung sowie der Verlag entgegen. Ein Abonnement gilt, falls nicht befristet bestellt, zur Fortsetzung bis auf Widerruf. Kündigungen des Abonnements können nur zum Ablauf eines Jahres erfolgen und müssen bis 15. November des laufenden Jahres beim Verlag eingegangen sein. Die Post sendet Zeitschriften auch bei Vorliegen eines Nachsendeantrags nicht nach! Deshalb bei Umzug bitte Nachricht an den Verlag mit alter und neuer Anschrift.

Urheber- und Verlagsrecht

Die Zeitschrift und alle in ihr enthaltenen einzelnen Beiträge und Abbildungen sind urheberrechtlich geschützt. Mit Annahme des Manuskripts gehen für die Zeit bis zum Ablauf des Urheberrechts das Recht zur Veröffentlichung sowie die Rechte zur Übersetzung, zur Vergabe von Nachdruckrechten, zur elektronischen Speicherung in Datenbanken, zur Herstellung von Sonderdrucken, Fotokopien und Mikrokopien an den Verlag über. Eingeschlossen sind insbesondere auch das Recht zur Herstellung elektronischer Versionen sowie das Recht zu deren Vervielfältigung und Verbreitung online und offline ohne zusätzliche Vergütung. Jede Verwertung außerhalb der durch das Urheberrecht festgelegten Grenzen ist ohne Zustimmung des Verlags unzulässig. Mit Namen gekennzeichnete Beiträge geben nicht unbedingt die Meinung der Redaktion wieder. Der Verlag haftet nicht für unverlangt eingereichte Manuskripte.

Die der Redaktion angebotenen Originalbeiträge dürfen nicht gleichzeitig in anderen Publikationen veröffentlicht werden.

Gebrauchsnamen

Die Wiedergabe von Gebrauchsnamen, Handelsnamen, Warenbezeichnungen und dgl. in dieser Zeitschrift berechtigt nicht zu der Annahme, dass solche Namen ohne weiteres von jedermann benutzt werden dürfen; oft handelt es sich um gesetzlich geschützte eingetragene Warenzeichen, auch wenn sie nicht als solche gekennzeichnet sind.

Hinweis

Wie jede Wissenschaft sind Medizin und Pharmazie ständigen Entwicklungen unterworfen. Soweit in dieser Zeitschrift Dosierungen, Applikationen oder Laborwerte erwähnt werden, darf der Leser zwar darauf vertrauen, dass Herausgeber, Autoren und Redaktion sehr sorgfältig darauf geachtet haben, dass diese Angaben dem aktuellen Wissenstand entsprechen. Für Angaben über Dosierungsanweisungen, Applikationsformen und Laborwerte kann von Redaktion und Verlag jedoch keine Gewähr übernommen werden. Jeder Benutzer ist angehalten, durch sorgfältige Prüfung der Fachinformation der verwendeten Präparate oder gegebenenfalls durch Konsultation von Spezialisten festzustellen, ob die Empfehlung für Dosierungen und die Angaben zu Indikationen und Kontraindikationen gegenüber den Angaben in der Zeitschrift abweichen. Benutzer sollten ihnen auffallende Abweichungen der Redaktion mitteilen.



© 2008 Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH, Birkenwaldstr. 44, 70191 Stuttgart
Printed in Germany

IA-MED geprüft 2006

Druck und buchbinderische Verarbeitung

W. Kohlhammer Druckerei GmbH + Co. KG, Augsburg
Str. 722, 70329 Stuttgart