

Morbus Parkinson

Ruhigere Nacht und beweglich am Morgen mit transdermalem Rotigotin

Mit einem transdermalen Rotigotin-Pflaster lassen sich nicht nur die motorischen Symptome, sondern auch nichtmotorische Begleitsymptome der Parkinson-Krankheit wirksam behandeln. Die Ergebnisse der RECOVER-Studie wurden bei einem Satellitensymposium von UCB im Rahmen des vergangenen Neurologenkongresses in Wiesbaden vorgestellt [1].

In der RECOVER(Randomized evaluation of the 24-hour-coverage: efficacy of rotigotine)-Studie wurde die Wirkung von transdermalem Rotigotin auf die frühmorgendlichen motorischen Symptome und die Schlafqualität bei Parkinson-Patienten untersucht [2]. Nach einer vierwöchigen Vorbehandlungsphase wurden 287 Patienten mit idiopathischem Parkinson-Syndrom randomisiert und erhielten in einer achtwöchigen Titrationsphase entweder transdermales Rotigotin (Neupro®; 2 bis 16 mg/24 h; n=190) oder Plazebo (n=97). Daran schloss sich eine vierwöchige Erhaltungsphase mit optimaler Dosis in der Verum-Gruppe an.

Es ergab sich eine signifikante Verbesserung der Beweglichkeit am frü-

hen Morgen: Der frühmorgens gemessene UPDRS(Unified Parkinson's disease rating scale)-Score III (Motorik) verbesserte sich – ausgehend von etwa 30 Punkten – zum Ende der Erhaltungsphase um 7,0 Punkte unter Rotigotin und 3,9 Punkte unter Plazebo (p=0,0002 für den Gruppenunterschied). Gemessen an einer 20%igen Verbesserung des UPDRS-III-Scores betrug die Responderrate in der Rotigotin-Gruppe 51,7% und in der Plazebo-Gruppe 32,6%. Bei Verschärfung des Kriteriums (mindestens 30%ige Verbesserung) lag die Responderrate in der Rotigotin-Gruppe bei 38,2% und in der Plazebo-Gruppe bei 19,1%.

Die Schlafqualität wurde durch den Dopaminagonisten ebenfalls signifikant

verbessert: Die PDSS(Parkinson's disease sleep scale)-2-Werte verbesserten sich – ausgehend von etwa 20 Punkten – in der Rotigotin-Gruppe um 5,9 Punkte und in der Plazebo-Gruppe um 1,9 Punkte (p<0,0001). Alle drei PDSS-2-Domänen zeigten signifikante Verbesserungen unter Rotigotin im Vergleich zu Plazebo. Die Ergebnisse für die 15 einzelnen Punkte zeigt **Tabelle 1**. Alle nächtlichen Probleme, bis auf Halluzinationen, wurden gelindert; signifikant gemindert wurden unter anderem Einschlafstörungen, morgendliche Müdigkeit und schmerzhafte Gliedmaßenstellung am Morgen. Auch die nächtlichen Gliedmaßenbewegungen und der Drang, Arme oder Beine zu bewegen, wurden stark vermindert.

Weitere Ergebnisse. Rotigotin führte zu einer besseren Stimmungslage: Die durchschnittliche Veränderung im Beck-Depression-Inventory betrug, ausgehend von 12,6 bzw. 12,3 Punkten, in der Rotigotin-Gruppe -2,7 und in der Plazebo-Gruppe -0,8 zum Ende der Erhaltungsphase (p=0,01).

Die Lebensqualität erhöhte sich ebenfalls: Die Behandlungsdifferenz im Short-Form Parkinson's Disease Questionnaire (PDQ-8) betrug 5,74 zugun-

Tab. 1. Behandlungsdifferenzen zwischen Plazebo (n=89) und Rotigotin (n=178) beim PDSS-2 und PDQ-8: Post-hoc-Analyse der RECOVER-Studie; p-Werte <0,05 sind halbfett gedruckt [3]

| Schlafstörungen | Behandlungs-differenz | p-Wert | Lebensqualität | Behandlungs-differenz | p-Wert |
|---|-----------------------|-------------------|--|-----------------------|---------------|
| PDSS-2: Schlafstörungen | | | PDQ-8 | | |
| Schlechte Schlafqualität | -0,20 | 0,1229 | Konzentrationsprobleme | -0,07 | 0,4627 |
| Einschlafstörung | -0,46 | 0,0008 | Schwierigkeiten beim Ankleiden | -0,40 | 0,0002 |
| Durchschlafstörung | -0,19 | 0,1673 | Probleme in der Öffentlichkeit | -0,43 | 0,0005 |
| Morgendliche Müdigkeit | -0,40 | 0,0036 | Verlegenheit in der Öffentlichkeit | -0,17 | 0,1252 |
| Nächtlicher Harndrang | -0,21 | 0,0982 | Depressives Gefühl | -0,28 | 0,0112 |
| PDSS-2: Motorische Symptome in der Nacht | | | Schmerzhafte Muskelkrämpfe oder -spasmen | | |
| Unruhige Gliedmaßen | -0,36 | 0,0025 | Beziehungsprobleme | -0,23 | 0,0161 |
| Drang, Arme oder Beine zu bewegen | -0,43 | 0,0003 | Kommunikationsprobleme | -0,01 | 0,9513 |
| Unruhige Träume | -0,11 | 0,2543 | | | |
| Schmerzhafte Gliedmaßenstellung am Morgen | -0,34 | 0,0027 | | | |
| Tremor beim Gehen | -0,33 | 0,0153 | | | |
| PDSS-2: Parkinson-Symptome in der Nacht | | | | | |
| Beunruhigende Halluzinationen | 0 | - | | | |
| Missbehagen und Immobilität | -0,49 | <0,0001 | | | |
| Schmerzen in den Gliedmaßen | -0,36 | 0,0015 | | | |
| Muskelkrämpfe in den Gliedmaßen | -0,31 | 0,0067 | | | |
| Probleme beim Atmen | -0,24 | 0,0064 | | | |

PDSS: Parkinson's Disease Sleep Scale; PDQ-8: Short-Form Parkinson's Disease Questionnaire

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

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

ten Rotigotin ($p=0,0002$). Die Ergebnisse zu den einzelnen Elementen des PDQ-8 zeigt **Tabelle 1**.

Nichtmotorische Symptome wurden mit der Parkinson's Disease Non-Motor Scale (PDNMS) erfasst. Der Ausgangswert betrug ca. 41 Punkte. Die durchschnittliche Veränderung am Behandlungsende betrug $-10,3$ in der Verum-Gruppe und $-3,9$ in der Placebo-Gruppe. Dabei zeigten die Domänen Schlaf/Ermüdung (Behandlungsdifferenz $-2,03$, $p=0,002$) und Stimmung/Kognition (Behandlungsdifferenz $-3,40$, $p=0,0003$) mit Rotigotin eindeutige Verbesserungen gegenüber Placebo.

Fazit

Die Studienergebnisse zeigen, dass transdermales Rotigotin bei Parkinson-Patienten zu einer klinisch relevanten und statistisch signifikanten Verbesserung des Schlafs und der frühmorgendlichen Beweglichkeit führt. Zusätzlich ergaben sich Verbesserungen bei der Stimmung und der Lebensqualität.

Quellen

1. Prof. Dr. med. Daniela Berg, Tübingen, Prof. Dr. med. Jan Kassubek, Ulm, Prof. Dr. med. Jörn Peter Sieb, Stralsund; Satellitensymposium „Idiopathisches Parkinson- und Restless-Legs-Syndrom: Erkrankungen mit vielschich-

tigen Symptomen!“, veranstaltet von UCB Pharma GmbH im Rahmen des 84. Kongresses der Deutschen Gesellschaft für Neurologie (DGN), Wiesbaden, 30. September 2011.

2. Trenkwalder C, et al. Rotigotine effects on early morning motor function and sleep in Parkinson's disease: A double-blind, randomized, placebo-controlled study (RECOVER). *Mov Dis* 2011;26:90–9.
3. Ghys L, et al. Effect of rotigotine on sleep and quality of life in Parkinson's disease patients: post hoc analysis of RECOVER patients who were symptomatic at baseline. *Expert Opin Pharmacother* 2011;12:1985–98.

*Dipl.-Biol. Anne Bleick,
Stuttgart*

Morbus Parkinson

Wearing-off rechtzeitig erkennen und die Therapiestrategie anpassen

Während einer Wearing-off-Phase treten nicht nur motorische Parkinson-Symptome wieder auf, sondern auch nichtmotorische Störungen wie Stimmungsschwankungen, Angstgefühle, Schmerzen und ein verlangsamtes Denken. Sowohl motorische als auch nichtmotorische Symptome lassen sich durch eine Kombination von Levodopa mit Carbidopa und Entacapon gut therapieren. Wie Patienten mit Wearing-off erkannt und behandelt werden können, wurde bei einem Satellitensymposium der Orion Pharma im Rahmen des 84. Kongresses der Deutschen Gesellschaft für Neurologie ausgeführt.

Bei Parkinson-Patienten kommt es im Laufe der Erkrankung trotz Einnahme von Levodopa und einem Dopa-Decarboxylasehemmer zeitweise zu einem Dopaminmangel im Gehirn, der sich durch ein Wiederauftreten motorischer oder nichtmotorischer Parkinson-Symptome bemerkbar macht. Dieses Phänomen wird als „Wearing-off“ bezeichnet. Die Fluktuationen treten gewöhnlich nach einer Erkrankungsdauer von drei bis fünf Jahren auf, können sich aber auch schon wesentlich früher entwickeln. Um ein Wearing-off zu erkennen, hat sich das Wearing-off-Questionnaire, 9-Item-Version (WOQ-9), bewährt [1]. In diesem Fragebogen, den der Patient im Wartezimmer ausfüllen kann, wird gezielt nach häufigen Symptomen eines Wearing-off gefragt (**Tab. 1**).

Fluktuationen in der Wirksamkeit von Levodopa entstehen dadurch, dass die Levodopa-Plasmaspiegel aufgrund der geringen Plasmahalbwertszeit und der

Tab. 1. Parkinson-Symptome, die mit der 9-Item-Version des Wearing-off-Questionnaire (WOQ-9) erfasst werden

| Motorische Symptome |
|------------------------------------|
| Tremor |
| Verlangsamung der Bewegungen |
| Allgemeines Steifigkeitsgefühl |
| Muskelkrämpfe |
| Verminderte Geschicklichkeit |
| Nichtmotorische Symptome |
| Angstgefühl, Panikattacken |
| Stimmungsschwankungen |
| Benommenheit, verlangsamtes Denken |
| Schmerzen, Gliederschmerzen |

mehrmals täglichen Applikation von Levodopa stark schwanken. Das führt im fortgeschrittenen Erkrankungsstadium bei wiederholter Einnahme kurzwirksamer Levodopa-Präparate zur pulsatilen Stimulation von Dopaminrezeptoren.

Eine wirksame Behandlungsoption bei Patienten mit Wearing-off unter Levodopa und einem Dopa-Decarboxylasehemmer ist die zusätzliche Gabe von Entacapon. Dieser Catechol-O-Methyltransferase (COMT)-Inhibitor hemmt den Abbau von Levodopa zu 3-O-Methyldopa, wodurch die Wirkungsdauer von Levodopa verlängert wird. Levodopa, Carbidopa und Entacapon stehen als fixe Kombination (Stalevo®) in sechs verschiedenen Stärken zur Verfügung. Das ermöglicht eine individuelle Dosierung. Nach Erfahrung von Prof. Heinz Reichmann, Dresden, hat es sich beispielsweise bewährt, morgens mit einer gegenüber den anderen Tagesdosen um 25 mg höheren Dosis Levodopa zu beginnen, damit der Patient nach der einnahmefreien Nacht seine Beweglichkeit wiedererlangt. Zur Nacht könnte der Patient dann erneut ein hohe Dosis, beispielsweise 200 mg Levodopa, erhalten, damit nachts keine schlafstörenden Symptome auftreten.

Wirksamkeit von Entacapon

Für einen frühen Einsatz von Entacapon spricht die retrospektive Analyse von drei klinischen Phase-III-Studien

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

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