

Einsparen von Levodopa und Dopaminagonisten

In einer bereits 2018 publizierten retrospektiven Studie untersuchten Mancini et al. die Effektivität und Effizienz von Safinamid (50 und 100 mg) zur Behandlung motorischer Fluktuationen und schwerer Dyskinesien in einer Kohorte von 91 Patienten mit idiopathischem Parkinson-Syndrom (IPS) [6]. Die Autoren kamen zum Schluss, dass Safinamid sicher, effizient und effektiv für die Behandlung motorischer Fluktuationen war und im mittleren Stadium der Erkrankung hilft, Levodopa, Dopaminagonisten und COMT-Hemmer zu sparen. Patienten in fortgeschrittenen Stadien profitierten weniger.

Ob die MAO-B-Hemmer Rasagilin und Safinamid Levodopa und Dopaminagonisten einsparen und Nebenwirkungen reduzieren können, wurde auch von Avila et al. untersucht [1]. In ihre Analyse schlossen sie 724 Parkinson-Patienten aus einer prospektiv gepflegten Datenbank ein. Die jährliche Levodopa-Äquivalenz-Dosis (LED) veränderte sich zwar nicht und unter Rasagilin stieg die jährliche mittlere Levodopa-Äquivalenz-Dosis für Dopaminagonisten signifikant (LED-DA; $p=0,001$). Unter Safinamid sank sie allerdings signifikant ($p=0,002$).

Welchen Effekt Safinamid auf nicht-motorische Symptome hat, analysierten Bianchi et al. [2]. Retrospektiv wurden 20 Patienten mit IPS analysiert, die Levodopa allein oder in Kombination mit einem Dopaminagonisten und aufgrund motorischer Fluktuationen Safinamid erhielten. Es ergaben sich signifikante Verbesserungen in den Domänen Herz/Kreislauf ($p=0,020$), Schlaf/Müdigkeit ($p=0,001$), Stimmung/Kognition ($p=0,003$), Aufmerksamkeit/Gedächtnis ($p=0,008$), Kontinenz ($p=0,046$) und Sexualfunktion ($p=0,008$).

Aktivierende Therapien als entscheidende Begleitung

Tanzen, Yoga, Ergo- und Physiotherapie: Neben der medikamentösen The-

rapie haben auch nichtmedikamentöse Verfahren bei Parkinson eine hohe Bedeutung. Prof. Dr. Georg Ebersbach, Beelitz-Heilstätten, stellte unter anderem „Cueing“ als eine aktivierende Therapie vor: Mit externen Auslösern lassen sich motorische Blockaden (Freezing) überwinden.

Die veränderte Wahrnehmung unter der Erkrankung führt zu einem „under-scaling“ motorischer Leistungen, zum Beispiel bei der Schrittlänge oder Körperhaltung, aber auch bei der Sprechlautstärke (Hypophonie). Eine amplitudenorientierte Therapie hat hier eine „Rekalibrierung“ zum Ziel.

Die europäische Physiotherapie-Leitlinie „Idiopathisches Parkinson-Syndrom“ [5] soll Anhaltspunkte für eine multiprofessionelle Therapie geben. Wichtig ist Ebersbach zufolge ein breites Spektrum an Therapieansätzen, die auch einen Transfer in den Alltag des Patienten erlauben. Die Dosis ist auch hier entscheidend. Es fehlt allerdings flächendeckend an spezialisierten Therapeuten.

Fazit

Safinamid kann als sicher, effizient und effektiv für die Behandlung motorischer Fluktuationen erachtet werden. Vor

allem Patienten im mittleren Stadium können profitieren und es lassen sich dosisabhängige Nebenwirkungen der Dopaminergika-Therapie reduzieren. Einen wichtigen Stellenwert haben auch nichtmedikamentöse Therapien.

Quelle

Prof. Dr. Karla Eggert, Marburg, Prof. Dr. Heinz Reichmann, Dresden, Prof. Dr. Georg Ebersbach, Beelitz-Heilstätten, Satellitensymposium „Herausforderungen bei der Parkinson-Krankheit: Was leisten ergänzende Therapien?“, veranstaltet von Zambon, im Rahmen des 92. Kongresses der Deutschen Gesellschaft für Neurologie, 26. September 2019, Stuttgart.

Literatur

1. Avila A, et al. Rasagiline and safinamide as a dopamine-sparing therapy for Parkinson's disease. *Acta Neurol Scand* 2019;140:23–31.
2. Bianchi MLE, et al. Efficacy of safinamide on non-motor symptoms in a cohort of patients affected by idiopathic Parkinson's disease. *Neurol Sci* 2019;40:275–9.
3. Deutsche Gesellschaft für Neurologie (DGN). S3-Leitlinie Idiopathisches Parkinson-Syndrom. 2016. AWMF-Register-Nummer: 030–010.
4. Guerra A et al. Abnormal cortical facilitation and L-dopa-induced dyskinesia in Parkinson's disease. *Brain Stimulation* 2019;12:1517–25.
5. Keus SHJ, et al. Europäische Physiotherapie-Leitlinie zum idiopathischen Parkinson-Syndrom. 2014; KNGF/ParkinsonNet, the Netherlands.
6. Mancini F, et al. Real life evaluation of safinamide effectiveness in Parkinson's disease. *Neurol Sci* 2018;39:733–9.

Fokale Epilepsie

Nichtinterventionelle Studie zeigt hohe Retentionsraten unter Eslicarbazepinacetat

Simone Reisdorf, Erfurt

Patienten mit fokaler Epilepsie, die auf eine Mono- oder Kombinationstherapie mit Eslicarbazepinacetat eingestellt werden, nehmen diese mit hoher Wahrscheinlichkeit auch nach sechs Monaten noch ein. Das zeigt eine aktuelle Beobachtungsstudie.

Nichtinterventionelle Studien, Beobachtungsstudien, Phase-IV-Studien – sie ergänzen die randomisiert-kontrollierten klinischen Studien (RCT) und bringen zusätzlichen Erkenntnisge-

winn. Denn sie sammeln Daten in einer breiten Patientenklientel unter Praxisbedingungen und stellen dabei oftmals patientenberichtete Outcomes (PRO) in den Mittelpunkt.

Epilepsiepatienten in der täglichen Praxis unterscheiden sich deutlich von RCT-Kollektiven

Randomisiert-kontrollierte klinische Studien (RCT) haben aus gutem Grund zahlreiche Ausschlusskriterien. Diese dienen der Patientensicherheit sowie der Vergleichbarkeit und Aussagekraft der Studienergebnisse. Die Kehrseite ist, dass oftmals – beispielsweise in der Indikation Epilepsie – die Mehrheit der Patienten aus der täglichen Praxis nicht in RCT repräsentiert ist.

So zeigte eine Stichprobe von 432 konsekutiven Epilepsiepatienten in zwei tschechischen Kliniken, dass drei Viertel (76 %) der Patienten „zu wenige“ Anfälle gehabt hätten, um in ein RCT-Kollektiv zu passen (< 1 Anfall pro Monat). Außerdem hätte jeder Zweite (51%) wegen relevanter internistischer, neurologischer oder psychiatrischer Komorbidität nicht an RCT teilnehmen können; oftmals lag mehr als eine Begleiterkrankung vor. 23 % der Patienten nahmen bereits ≥ 3 Antiepileptika ein, auch dies ist ein Hindernis für die meisten RCT. Weitere Ausschlussgründe sind Schwangerschaft und Stillzeit, fortgeschrittene neurologische Schäden, Alkohol- oder Drogenmissbrauch; sie kamen in dieser Stichprobe seltener vor.

Letztlich hätten nur 9 % der 432 Patienten an einer RCT teilnehmen können. Die tschechischen Forscher nahmen daraufhin das häufigste K.o.-Kriterium aus der Berechnung, die „zu geringe“ Anfallsfrequenz. Aber auch von den 106 Patienten mit ≥ 1 Anfall pro Monat hätten nur 36 % in eine RCT gepasst [1].

Ein patientenbezogener Parameter, der für eine optimale Balance aus Verträglichkeit und Wirksamkeit steht, ist die *Therapiepersistenz*. In einer Phase-IV-Studie unter dem Namen ZEDEBAC (Zebinix effects in dependency of baseline conditions) [2] stand genau dieser Aspekt im Fokus: Primärer Studienendpunkt war die Retentionsrate der Anwendung von Eslicarbazepinacetat (Zebinix®) nach sechs Monaten. Sie wurde in drei Subgruppen einzeln betrachtet: für Patienten, die den Wirkstoff als Monotherapie einnahmen oder ihn zusammen mit *einem* anderen Antiepileptikum (antiepileptic drug, AED) oder mit mindestens zwei anderen AED anwendeten.

Insgesamt 237 Patienten mit bestätigter fokaler Epilepsie nahmen an der Studie teil; einzige Ausschlusskriterien waren psychogene, nichtepileptische Anfälle sowie die Teilnahme an anderen klinischen Studien. Die Patienten kamen aus 43 Zentren in ganz Deutschland. Die drei Subgruppen mit antiepileptischer Mono- vs. Dual- vs. Polytherapie unterschieden sich hinsichtlich der Teil-

nehmerzahl (n = 35 vs. 114 vs. 88), des mittleren Lebensalters (54,5 vs. 51,6 vs. 45,1 Jahre) sowie der Erkrankungsdauer (4,3 vs. 9,7 vs. 18,7 Jahre).

Hohe Retentionsraten unter Eslicarbazepinacetat

Die Retentionsrate war in allen drei Subgruppen hoch: Nach sechs Monaten standen 93,9 % vs. 78,0 % vs. 75,3 % der Patienten noch immer unter der Therapie mit Eslicarbazepinacetat; über alle Subgruppen hinweg waren es 79,3 %.

Acht von zehn Patienten des Monotherapie-Kollektivs wurden anfallsfrei

Ein sekundärer Endpunkt war die Wirksamkeit, das bedeutet hier: der Vergleich der Anfallsfrequenz in den drei Monaten vor der Einstellung auf Eslicarbazepinacetat vs. in den drei Monaten vor der Auswertung, also den Monaten vier bis sechs nach der Umstellung.

Ein Therapieansprechen, definiert als $\geq 50\%$ ige Reduktion der Häufigkeit fokaler Anfälle, erreichten 90,5 % der Patienten unter Eslicarbazepinacetat-

Monotherapie, 77,6 % derjenigen mit *einem* zusätzlichen AED und 48,3 % derjenigen mit *mehreren* weiteren AED. Gänzlich anfallsfrei wurden 81,5 % vs. 47,9 % vs. 23,4 % der Teilnehmer der drei Subgruppen.

Schwindel und Müdigkeit häufigste Nebenwirkungen

Unerwünschte Ereignisse (UE) wurden bei jedem sechsten Patienten unter Eslicarbazepinacetat-Monotherapie (17,1 %) beobachtet; in den beiden Studienarmen mit Kombinationstherapie waren sie mit 24,6 % bzw. 33,0 % etwas häufiger. Die meistdokumentierten UE in der Studie waren Schwindel (5,1 %), Müdigkeit (3,8 %), Hyponatriämie (3,4 %) und Übelkeit (2,5 %).

Wegen Unverträglichkeit hatten 3,0 % der Patienten mit Eslicarbazepinacetat-Monotherapie vs. 11,0 % der Patienten mit *einem* weiteren AED vs. 12,9 % derjenigen mit *mehreren* weiteren AED die Behandlung abgebrochen. Insgesamt wurde das Verträglichkeitsprofil als „günstig, auch in komplexeren Behandlungssituationen mit antikonvulsiver Polytherapie“ bewertet.

Quelle

Prof. Dr. med. Florian Weißinger, Berlin, Fachpressekonferenz „Update zur Therapie von Epilepsien“, veranstaltet von Eisai im Rahmen des 92. Kongresses der Deutschen Gesellschaft für Neurologie (DGN), Stuttgart, 27. September 2019.

Literatur

1. Tlusta E, et al. Clinical relevance of patients with epilepsy included in clinical trials. *Epilepsia* 2008;49:1479–80.
2. Weissinger F, et al. Effectiveness of eslicarbazepine acetate in dependency of baseline anticonvulsant therapy: Results from a German prospective multicenter clinical practice study. *Epilepsy Behav* 2019;101:106574.