

Wie jedes neue Antikonvulsivum wurde Rufinamid zunächst als Zusatztherapie bei Patienten mit refraktären fokalen Anfällen untersucht. In Hinblick auf den therapeutischen Effekt waren diese Studien mit insgesamt mehr als 1000 Patienten zwar weniger erfolgreich als erhofft, die Daten bieten aber eine solide Basis für Aussagen zur Sicherheit und Verträglichkeit. Die häufigsten unerwünschten Ereignisse waren *passagere Schläfrigkeit* und *Übelkeit* mit Erbrechen, die aber selten zum Abbruch der Studienmedikation führten. Klinisch sehr relevant war die Beobachtung, dass die Inzidenz psychiatrischer Nebenwirkungen inklusive kognitiver Beeinträchtigung auf Placebo-Niveau lag.

Weniger Anfälle bei LGS

Die Zulassung von Rufinamid zur Behandlung von LGS beruht auf den Ergebnissen einer randomisierten Doppelblindstudie, die weltweit in spezialisierten Epilepsiezentren durchgeführt wurde. Eingeschlossen worden waren 138 LGS-Patienten im mittleren Alter von 14 Jahren (zwischen 4 und 30 Jahren), bei denen im Monat zuvor trotz stabiler Einstellung auf bis zu drei Antiepileptika mindestens 90 Anfälle in der für das Krankheitsbild typischen Vielfalt aufgetreten waren. Zusätzlich zu ihrer bisherigen Therapie erhielten die Patienten Rufinamid oder Placebo. Bei den Patienten der Verum-Gruppe wurde die Rufinamid-Tagesdosis innerhalb von zwei Wochen auf eine Zieldosis von 45 mg/kg eingestellt.

Am Ende der zwölfwöchigen Doppelblindphase hatte im Rufinamid-Arm (versus Kontrollgruppe) im Median die Frequenz

- aller Anfälle um 32,7% vs. -11,7% ($p=0,0015$),
- der Sturzanfälle („drop attacks“) um 42,5% vs. +1,4% ($p<0,0001$),
- der typischen und atypischen Absenzen um 56% vs. -36% ($p=0,022$) abgenommen.

In der anschließenden Verlängerungsstudie wurde 123 Patienten offen bis zu drei Jahre (im Median 432 Tage) mit Rufinamid weiterbehandelt (Abb. 2). In dieser Zeit gab es keine Hinweise

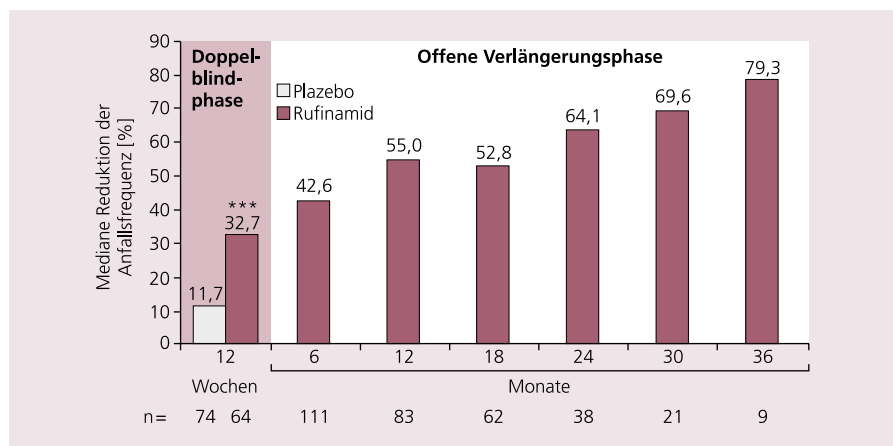


Abb. 2. Reduktion der Frequenz aller Anfälle bei Patienten mit Lennox-Gastaut-Syndrom nach Zusatzbehandlung mit Rufinamid zu einer Basistherapie mit einem bis drei Antiepileptika [nach Glauser]

auf eine Toleranzentwicklung. Der Anteil der Responder (mindestens 50%ige Reduktion der Gesamtanfallsfrequenz) stieg sogar leicht von 31% nach drei Monaten auf 37% während der Fortsetzungsstudie.

Quellen

Prof. Dr. med. Martha Feucht, Wien, Dr. med. Günter Krämer, Zürich, „Meet the Expert Session“, veranstaltet von der Eisai GmbH bei der 5. Gemeinsamen Jahrestagung der Deutschen,

Österreichischen und Schweizerischen Sektionen der Internationalen Liga gegen Epilepsie, Basel, 18. Mai 2007.

Glauser TA, et al. Efficacy and safety of rufinamide adjunctive therapy in patients with Lennox-Gastaut syndrome (LGS): a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel trial. *Neurology* 2005;64:1862.

Glauser TA, et al. Open-label extension study of the efficacy and safety of rufinamide adjunctive therapy in patients with Lennox-Gastaut syndrome. *Epilepsia* 2005;46(Suppl 6):408.

Gabriele Blaeser-Kiel, Hamburg

Idiopathisches Parkinson-Syndrom

Ropinirol in der Früh- und Langzeittherapie

Eine initiale Monotherapie mit dem nicht-ergolinen Dopaminagonisten Ropinirol (ReQuip®) bereits früh nach Diagnose eines idiopathischen Parkinson-Syndroms verzögerte das Auftreten von therapieinduzierten Dyskinesien im Vergleich mit einer initialen Levodopa-Therapie um etwa drei Jahre. Der Vorteil war auch nach zehn Jahren noch deutlich. In jüngerer Zeit erfahren auch Wirkungen der Parkinson-Therapie auf nichtmotorische Symptome vermehrt Aufmerksamkeit.

Nach Diagnose eines idiopathischen Parkinson-Syndroms sollte möglichst früh eine symptomatische dopaminerge Therapie eingeleitet werden, auf jeden Fall dann, wenn sich aus der motorischen Symptomatik eine signifikante Beeinträchtigung im Beruf oder in den wesentlichen Aktivitäten des täglichen Lebens oder soziale Einschränkungen oder eine signifikante Minderung der Lebensqualität ergeben. Ein späterer Therapiebeginn kann nicht die Entwicklung von Behandlungskomplikationen

hinauszögern. Für die frühe Therapie wird, außer bei alten und multimorbiden Patienten, die initiale Therapie mit einem *Dopaminagonisten* empfohlen. Damit kann das Risiko für Levodopa-induzierte Dyskinesien verringert werden, wie für verschiedene Vertreter dieser Substanzgruppe gezeigt wurde. So wiesen in der Studie 056 von Rascol et al. Patienten in in einem frühen Krankheitsstadium auf eine *Ropinirol-Monotherapie* eingestellt worden waren, nach fünf Jahren zu 20% Dyskinesien

auf, bei initialer *Levodopa*-Therapie zu 45%. Der Beginn von Dyskinesien war in der Ropinirol-Gruppe um etwa drei Jahre verzögert. Am Ende der fünfjährigen Doppelblindphase war in der Ropinirol-Gruppe ein Drittel der Patienten noch unter Ropinirol-Monotherapie, die anderen erhielten inzwischen zusätzlich *Levodopa* in einer durchschnittlichen Tagesdosis von 427 mg. Die Patienten der Vergleichsgruppe nahmen im Durchschnitt täglich 753 mg *Levodopa*. Die durchschnittliche Ropinirol-Dosis betrug 16,5 mg/d.

Von den 130 Patienten, die die Studie 056 abgeschlossen hatten, nahmen 69 an einer Anschlussbeobachtung teil, davon 48 Patienten für eine Gesamtbeobachtungsdauer von zehn Jahren. Der nach fünf Jahren erkennbare Vorteil der initialen Ropinirol-Monotherapie in Bezug auf Dyskinesie-freies Überleben hielt auch in den fünf Folgejahren an. Nach zehn Jahren hatten 22 von 42 (52%) Patienten der Ropinirol-Gruppe und 21 von 27 (78%) der *Levodopa*-Gruppe Dyskinesien entwickelt ($p=0,0457$).

Ropinirol hat eine lineare Dosis-Wirkungs-Beziehung. Verschiedenen Studien zufolge kann mit 9 mg/d bei rund 80% der Patienten die gewünschte Wirkung erzielt werden. Anderen Studien und Erfahrungen zufolge ergeben sich bei der Dosistitration eher mittlere Tagesdosen von 15 mg, aufgeteilt auf drei Einzelgaben. Eine *Ropinirol-Retardform* für die einmal tägliche Einnahme ist im fortgeschrittenen Stadium der klinischen Prüfung.

Nichtmotorische Symptome im Fokus

Die Lebensqualität von Parkinson-Patienten wird zu einem wesentlichen Teil von nichtmotorischen Symptomen wie Depression, Apathie, Schlafstörungen oder Schmerzen, im fortgeschrittenen Stadium auch kognitiven Störungen beeinflusst. Zur Wirkung der verfügbaren Therapien auf diese Faktoren liegen aber noch wenig Daten vor.

Die depressive Symptomatik und die allgemeine psychische Beeinträchtigung wurden bei 325 Parkinson-Patienten erhoben, die im Rahmen einer Anwen-

dungsbeobachtung Ropinirol als Monotherapie (28%) oder in Kombination mit *Levodopa* (72%) erhielten. Die durchschnittliche Ropinirol-Tagesdosis betrug 6,7 mg. Die Eingangsuntersuchung offenbarte eine gewisse Abhängigkeit der psychischen Beeinträchtigung von den vorherrschenden Parkinson-Symptomen: Depression und Angst waren bei Patienten vom Äquivalenztyp oder vom akinetisch-rigiden Typ stärker ausgeprägt als bei Patienten vom Tremor-Dominanztyp. Während der 12- bis 14-wöchigen Beobachtungsdauer besserten sich psychische Symptome (Depression, Angst) sowohl nach Einschätzung der Patienten (Beck-Depressionsinventar, Sheehan-Disability-Scale) als auch im Arzturteil.

Quelle

Prof. Dr. med. Wolfgang Jost, Wiesbaden, Prof. Dr. med. Jens Volkmann, Kiel, Prof. Dr. med. Jürgen Winkler, Regensburg, Satellitensymposium „Frühe Weichenstellung für einen langfristigen Erfolg in der Parkinson-Therapie“, veranstaltet von GlaxoSmithKline im Rahmen des 5. Deutschen Parkinson-Kongresses, Ulm, 9. März 2007.

ho

Parkinson-Patienten mit motorischen Komplikationen

Rasagilin verlängert On-Zeit und macht Off-Zeit erträglicher

Bei einer Parkinsontherapie mit *Levodopa* muss bei der Mehrzahl der Patienten bereits ab dem zweiten Jahr mit Wirkungsfluktuationen gerechnet werden. Um die motorischen Funktionen der Betroffenen wieder zu stabilisieren, scheint die zusätzliche Gabe von Rasagilin Vorteile gegenüber der Zusatztherapie mit Entacapon zu haben.

Der irreversible Monoaminoxidase-(MAO-)B-Hemmer der zweiten Generation Rasagilin (*Azilect*[®]) ist die jüngste Erweiterung der Behandlungspalette für Patienten mit idiopathischem Parkinson-Syndrom. In der Frühphase führt der Einsatz in Monotherapie zu einem signifikanten und anhaltendem Rückgang der Symptome. Das günstige Nutzen-Risiko-Profil schlägt sich auch in einer signifikanten Verbesserung der Lebensqualität nieder, wie ebenfalls unter kontrollierten Bedingungen mithilfe der PDQUALIF-Skala (Parkinson's

disease quality of life) nachgewiesen wurde.

Bedarf für neue Behandlungsoptionen besteht aber auch im fortgeschrittenen Krankheitsstadium bei Patienten, die unter der Behandlung mit *Levodopa* motorische Komplikationen entwickelt haben. Im ersten Schritt wird in diesen Fällen bisher häufig zusätzlich der Catechol-O-methyltransferase-(COMT-) Hemmer Entacapon (*Comtess*[®]) verordnet. Ob die Patienten ebenso oder möglicherweise sogar mehr von einer Zusatztherapie mit Rasagilin profitieren, wurde

randomisiert, doppelblind versus Placebo in elf europäischen Ländern, Israel und Argentinien in der LARGO-Studie untersucht (n=687). Wesentliches Einschlusskriterium waren Wirkungsfluktuationen unter einer stabilen Einstellung auf *Levodopa*. Im Durchschnitt betrug die Off-Zeit pro Tag 5,6 Stunden.

In Woche 18 hatte die zusätzliche Gabe sowohl von Rasagilin als auch von Entacapon zu einem statistisch signifikanten Rückgang der täglichen Off-Zeit um im Mittel 1,2 Stunden (Placebo um 0,4 Stunden) und korrespondierend dazu zu einer statistisch signifikant Zunahme der On-Zeit um 1,1 bzw. 1,0 Stunden geführt.

Einen Vorteil ließ die Zusatztherapie mit dem MAO-B-Hemmer bei den als besonders resistent geltenden Symptomen wie „Freezing“ (Freezing-of-Gait-Questionnaire), Haltungsinstabilität und Gangstörungen (Postural instability gait disorder) erkennen. Hier war der Unterschied zur Placebo-Gabe nur im Rasa-