

Dopaminagonisten-Behandlung betrug die Abnahme in der Rasagilin-Gruppe 1,89 Stunden, in der Placebo-Gruppe 0,85 Stunden ( $\Delta = 1,04$ ).

Kontraindiziert ist die gleichzeitige Behandlung mit anderen MAO-Hemmern oder Pethidin. Auch Fluoxetin und Fluvoxamin sollten vermieden werden. Bei der gleichzeitigen Anwendung von anderen selektiven Serotonin-Wiederaufnahmehemmern sowie generell Antidepressiva wird Vorsicht angeraten.

Rasagilin verursachte in den klinischen Studien wenig Nebenwirkungen. Praxiserfahrungen mit 98 konsekutiven Patienten belegen ebenfalls eine gute Verträglichkeit der Substanz sowie – neben der verkürzten Off-Zeit und verlängerten On-Zeit – eine Verringerung der Anhedonie und eine Verbesserung der Mobilität und Lebensqualität sowie eine Besserung von Schlafstörungen und (teilweise) Mimik. Als wichtig hat sich erwiesen, die Patienten auf den verzö-

gerten Wirkungseintritt aufmerksam zu machen.

### Aktuelle Therapieempfehlungen

MAO-B-Hemmer haben inzwischen als Therapieoption der ersten Wahl Eingang in offizielle Empfehlungen zur Parkinson-Therapie gefunden. Die in diesem Jahr veröffentlichte britische Leitlinie nennt als Therapien der ersten Wahl bei früher Parkinson-Krankheit Levodopa, Dopaminagonisten oder MAO-B-Hemmer. Für die adjuvante Therapie bei fortgeschrittener Parkinson-Krankheit werden als Therapien der ersten Wahl Dopaminagonisten, COMT-Hemmer oder MAO-B-Hemmer empfohlen.

Ein Expertengremium des American College of Neurology wertete die Studien der letzten 40 Jahre zur Behandlung von Levodopa-induzierten motorischen Störungen und Dyskinesien aus. Demnach besteht in Bezug auf die Reduktion der Off-Zeit die am besten gesicherte

Datenlage für Entacapon und Rasagilin (Level A), gefolgt von Pergolid, Pramipexol und Ropinirol (und Tolcapon; Level B) sowie von Apomorphin, Cabergolin und Selegilin (Level C).

### Quellen

O. Univ.-Prof. Dr. med. Werner Poewe, Innsbruck, Prof. Dr. med. Heinz Reichmann, Dresden, Dr. med. Reinhard Ehret, Berlin, Pressekonferenz „Ein Jahr Azilect® – Moderner MAO-B-Hemmer bringt Bewegung in die Parkinsontherapie“, Mannheim, 21. September 2006, veranstaltet von Teva Pharma GmbH und Lundbeck GmbH.

Parkinson Study Group. A controlled, randomized, delayed-start study of rasagiline in early Parkinson disease. *Arch Neurol* 2004;61:561–6.

NICE Guideline “Parkinson’s disease”. Juni 2006. <http://www.nice.org.uk/guidance/CG35> (Zugriff am 14.11.2006).

Pahwa R, et al. Practice parameter: treatment of Parkinson disease with motor fluctuations and dyskinesia (an evidence-based review): report of the quality standards subcommittee of the American Academy of Neurology [Abstract]. *Neurology* 2006;66:983–95.

Dr. H. Oberpichler-Schwenk, Stuttgart

## Fortgeschrittene Parkinson-Krankheit

### Entacapon und Cabergolin im Vergleich

Bei älteren Parkinson-Patienten, die nach mehrjähriger Levodopa-Behandlung unter motorischen Fluktuationen litten, verringerte sich die tägliche Off-Zeit unter einer Zusatzbehandlung mit Entacapon (Comtess®) oder Cabergolin (Cabaseril®) in vergleichbarem Maße. Der statistische Nachweis der Gleichwertigkeit beider Therapien wurde allerdings knapp verfehlt.

Nach der Diagnose einer Parkinson-Krankheit führt die dopaminerge Behandlung (z. B. mit Levodopa) zunächst zu einer Besserung der Symptome („Honeymoon“). Nach ein paar Jahren kommt es dann aber zu *motorischen Fluktuationen*, mehrmals täglichen Wechseln zwischen Phasen guter und schlechter Beweglichkeit. Die Phasen schlechter Beweglichkeit korrelieren mit einem abfallenden Dopamin-Spiegel, also einem Nachlassen der Levodopa-Wirkung („Wearing-off“). In Phasen mit hohen Dopamin-Spiegeln können dagegen Dyskinesien auftreten. Das Wearing-off ist nicht nur durch motorische Störungen (Akinese, Rigor, Ruhetremor, Dystonien) gekennzeichnet. Es gibt auch eine Reihe nichtmotorischer

Symptome, deren Bedeutung für das Wohlbefinden der Patienten zunehmend gewürdigt wird. Dazu gehören zum Beispiel Blutdruckanstieg, Schweißausbrüche, Harndrang, Off-Dystonien sowie psychische Veränderungen wie die Off-Dose-Bradyphrenie, Off-Dose-Depression und Panikattacken.

Ein pharmakotherapeutischer Ansatz zur Linderung von Wearing-off-Symptomen ist eine Verlängerung oder Verstärkung der Levodopa-Wirkung durch:

- Höhere Fraktionierung der Levodopa-Gabe oder/und Gabe eines Levodopa-Retardpräparats
- Kombination mit einem Dopaminagonisten
- Verzögerung des Levodopa-Abbaus durch Gabe eines COMT-(Catechol-

O-methyltransferase-)Hemmers, dabei wirkt Entacapon (Comtess®, mit Levodopa/Benserazid kombiniert in Stalevo®) hauptsächlich peripher

- Verzögerung des Dopamin-Abbaus im ZNS durch Gabe eines MAO-(Monoaminoxidase-)B-Hemmers
- Ziel der *CAMP-Studie* war der Vergleich des COMT-Hemmers *Entacapon* und des Dopaminagonisten *Cabergolin* als Zusatztherapie bei älteren (>60 Jahre) Parkinson-Patienten mit Wearing-off. Die Patienten sollten unter einer Therapie mit täglich 3 bis 5 Levodopa-Dosen in Standardformulierung (plus Decarboxylase-Hemmer) stehen und nach der ersten morgendlichen On-Phase mindestens 60 min/Tag Off-Zeit aufweisen. Nach einer ein- bis zweiwöchigen Screeningphase erhielten sie randomisiert über 12 Wochen

- 200 mg Entacapon zu jeder Levodopa-Dosis (n=82) oder
- 1 bis 6 mg/d Cabergolin einmal täglich (n=79).

Während der ersten 6 bis 8 Wochen konnte die Dosis verändert werden. Am Ende betrug sie im Durchschnitt 698 mg/d Entacapon beziehungsweise

3,45 mg/d Cabergolin. Die Studie wurde offen durchgeführt, die Beurteilung (UPDRS [Unified Parkinson's disease rating scale], Dyskinesie-Score) erfolgte aber ohne Kenntnis der Gruppenzuordnung. Eine prophylaktische Behandlung mit Domperidon oder Clozapin war nicht gestattet, um etwaige Verträglichkeitsunterschiede (Übelkeit und Erbrechen, Psychose) aufdecken zu können. Die Patienten waren im Durchschnitt etwa 70 Jahre alt und wiesen nach der Parkinson-Diagnose vor gut fünfhalb Jahren seit etwa anderthalb Jahren Fluktuationen auf. Die durchschnittliche Levodopa-Dosis betrug 467 mg/d in der Entacapon-Gruppe und 497 mg/d in der Cabergolin-Gruppe.

Primärer Zielparame-ter war die *tägliche Off-Zeit* nach der ersten On-Phase, ermittelt aus einem Beweglichkeitsprotokoll über drei Tage. Sie verringerte sich – nach einem anscheinend schnelleren Wirkungseintritt mit Entacapon – mit beiden Substanzen in vergleichbarer Weise (Abb. 1, Tab. 2). Die statistische Beurteilung, ob beide Therapien gleich wirksam sind, wurde mit einem Nicht-Unterlegenheitstest vorgenommen. Dabei sollte zum Nachweis der Nicht-Unterlegenheit das Konfidenzintervall der Differenz beider Effekte die obere Grenze von 0,5 h nicht überschreiten. Diese obere Grenze des Konfidenzintervalls betrug aber für die ITT-Analyse 0,531 und für die PP-Analyse 0,509. Der statistische Nachweis der gleichen Wirksamkeit war damit knapp verfehlt. Das mag zum einen an der geringen Patientenzahl liegen. Die geplante Studiengröße von 224 (2×112) Patienten wurde nicht erreicht, weil es sich als schwierig erwies, Patienten zu finden, die nicht

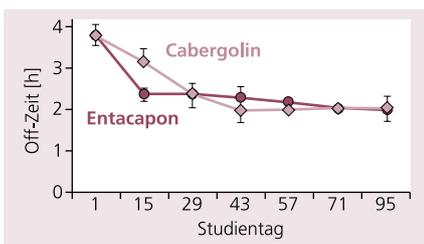


Abb. 1. Abnahme der täglichen Off-Zeit bei Zusatztherapie mit Entacapon oder Cabergolin (Mittelwerte ± SEM) [nach Deutschl]

Tab. 2. Abnahme der täglichen Off-Zeit bei Zusatztherapie mit Entacapon oder Cabergolin (Mittelwerte) [nach Deutschl]

	Entacapon	Cabergolin
<b>Intention-to-treat-(ITT)-Analyse</b>		
Patienten [n]	71	64
Off-Zeit [h/d]		
– Visite 1	3,78	3,73
– Visite 5	1,99	2,04
– Differenz	-1,79 ± 2,65	-1,69 ± 2,43
<b>Per-Protocol-(PP)-Analyse</b>		
Patienten [n]	65	59
Off-Zeit [h/d]		
– Visite 1	4,01	3,81
– Visite 5	2,14	2,19
– Differenz	-1,87 ± 2,73	-1,61 ± 2,34

schon eines der beiden zu prüfenden Pharmaka erhielten. Zum zweiten war die Standardabweichung der Off-Zeit mit 1,5 Stunden angenommen worden, lag aber deutlich höher (Tab. 2).

Bei den *sekundären Endpunkten* zeigten sich keine Unterschiede zwischen beiden Therapien (Veränderung der On-Zeit und des On-Zeit-Anteils, PDQ-39 [Patientenfragebogen], klinischer Gesamteindruck, UPDRS I–V). Die täg-

### Erstbehandlung bei Epilepsie

## Monotherapie mit Levetiracetam ist Carbamazepin ebenbürtig

In einer Nicht-Unterlegenheitsstudie gemäß der neuen Richtlinie der europäischen Arzneimittel-Zulassungsbehörde zeigte Levetiracetam eine vergleichbare Wirksamkeit wie verzögert freigesetztes Carbamazepin. Die Studie ist nach den Kriterien der internationalen Liga gegen die Epilepsie (ILAE) als hochwertige (Level 1) Studie einzustufen.

Die Notwendigkeit einer *antiepileptischen Dauertherapie* sollte stets gründlich erwogen werden. So kann es bei einem möglicherweise günstigen Spontanverlauf (z. B. Rolando-Epilepsie) durchaus gerechtfertigt sein abzuwarten. Unter Umständen genügt auch die Vermeidung individueller Auslösefaktoren, um Anfallsfreiheit zu erreichen. Auf jeden Fall muss die Diagnose einer Epilepsie gesichert sein. Andererseits gibt es eine Reihe von Faktoren, die für eine medikamentöse Therapie schon nach

liche Levodopa-Dosis konnte in der Entacapon-Gruppe um durchschnittlich 32 mg und in der Cabergolin-Gruppe um 11 mg reduziert werden.

Unerwünschte Wirkungen traten in beiden Gruppen bei 53 % der Patienten auf, bei 8,5 % der Entacapon-Gruppe und bei 13,9 % der Cabergolin-Gruppe führten sie zum Studienabbruch. Ein kausaler Zusammenhang mit der Prüfmedikation wurde häufiger bei Cabergolin-Behandlung konstatiert, am ausgeprägtesten war dies in Bezug auf Übelkeit (Cabergolin 21,5 %, Entacapon 3,7 % der Patienten).

Die Studienergebnisse unterstützen die Anwendung des COMT-Hemmers Entacapon und des Dopaminagonisten Cabergolin bei älteren Parkinson-Patienten mit motorischen Fluktuationen.

#### Quelle

Prof. Dr. med. Günther Deuschl, Kiel, Prof. Dr. med. Wolfgang Jost, Wiesbaden, Satellitensymposium „Wenn der Honeymoon bei M. Parkinson beendet ist“, veranstaltet von Orion Pharma GmbH im Rahmen der Neurowoche 2006, Wiesbaden, 22. September 2006.

Dr. H. Oberpichler-Schwenk, Stuttgart

dem ersten Anfall sprechen (Tab. 1). Die *Erstbehandlung* einer Epilepsie ist eine Monotherapie. Der Wirkstoff wird dabei nach der individuellen Situation (z. B. Syndromklassifikation, Anfallsfrequenz, Intensität der Anfälle, Alter und Geschlecht des Patienten, Kinderwunsch) ausgewählt, wobei bereits auf eine mögliche spätere Kombinationstherapie Rücksicht genommen werden sollte – so sollten Enzyminduktoren eher gemieden werden. Bei unbefriedigendem Ansprechen auf eine mittlere Er-