

kanten Unterschiede zwischen den drei Behandlungsgruppen in Bezug auf die Progression einer leichten kognitiven Einschränkung zur Alzheimer-Demenz. Das Vorhandensein des APOE-ε4-Allels war ein wesentlicher Prädiktor für eine Progression zur Alzheimer-Krankheit. Dies galt für alle drei Behandlungsgruppen. Unter Donepezil kam es als Nebenwirkung zu Muskelkrämpfen, gastrointestinalen Symptomen und Schlafstörungen. Vitamin E und Placebo hatten erwartungsgemäß signifikant weniger Nebenwirkungen.

Kommentar

Diese große vom National Institute of Aging unterstützte Studie hat wichtige klinische Implikationen. Sie zeigt nämlich, dass weder Vitamin E noch Donepezil in der Lage sind, den Übergang von einer leichten kognitiven Einschränkung zu einer manifesten Alzheimer-Demenz zu verhindern. Dies macht auch sehr wahrscheinlich, dass beide Therapieansätze keine primär neuroprotektiven Eigenschaften haben. Die Studie beobachtete allerdings einen

interessanten Trend, nämlich dass Donepezil möglicherweise bei Patienten, die das APOE-Allel tragen, wirksam sein könnte. Um dies zu belegen, müsste aber nochmals eine getrennte Studie in dieser Patientenpopulation durchgeführt werden

Quelle

Petersen RC, et al. for the Alzheimer's Disease Cooperative Study Group. Vitamin E and donepezil for the treatment of mild cognitive impairment. *N Engl J Med* 2005;352:2379–88.

Prof. Dr. med. H. C. Diener, Essen

Parkinson-Erkrankung im Frühstadium

Transdermales Rotigotin zur Monotherapie

Mit dem Dopamin-Agonisten Rotigotin (Neupro®) wird erstmals bei der Parkinson-Krankheit ein Arzneistoff transdermal eingesetzt. Der aus einem Matrixpflaster kontinuierlich freigesetzte Wirkstoff erzielt stabile Plasmaspiegel. In zwei Studien erwies sich eine Rotigotin-Monotherapie der frühen Parkinson-Krankheit als wirksam und verträglich.

Ein wesentlicher Vorteil der transdermalen Behandlung wird in der *konstanten* Wirkstoff-Freisetzung gesehen, die eine kontinuierliche Stimulation von Dopamin-Rezeptoren ermöglichen soll. Die *pulsatile* Stimulation von Dopamin-Rezeptoren scheint nämlich wesentlichen Anteil an der Entstehung motorischer Spät komplikationen bei Parkinson-Patienten zu haben. Umgekehrt verringert eine kontinuierliche dopaminerge Therapie Dyskinesien, beispielsweise als duodenale Levodopa-Infusion oder als subkutane Injektion von Lisurid oder Apomorphin über eine Infusionspumpe. Diese Maßnahmen sind allerdings invasiv und teuer. – Die transdermale Rotigotin-Behandlung ist nichtinvasiv, in den Tagestherapiekosten mit oralen Dopamin-Agonisten vergleichbar und einfach durchführbar: Einmal täglich etwa zur gleichen Zeit entfernt man das Pflaster und klebt ein neues auf ein wechselndes gesundes Hautareal von Bauch, Oberschenkel, Hüfte, Schulter oder Oberarm. Das Pflaster muss etwa 30 Sekunden angedrückt werden. Das wärmeempfindliche Pflaster sollte nicht über 25 °C gelagert werden.

Der überwiegend lipophile Non-Ergot-Dopamin-Agonist Rotigotin (Neupro®) wurde speziell für die transdermale Anwendung entwickelt (siehe auch *Psychopharmakotherapie* 2005;12:219–22). Der Arzneistoff wird aus einer Silikon-Träger-Matrix gleichmäßig freigesetzt und durchdringt die Haut auf verschiedenen Wegen: trans- und interzellulär, durch Follikel und ekkrine Schweißdrüsen. Die Bioverfügbarkeit ist hoch (35 bis 40%). Der Plasmaspiegel ist stabil und weist eine lineare Beziehung zur im Pflaster enthaltenen Rotigotin-Dosis auf.

Rotigotin hat eine Halbwertszeit von etwa 6 Stunden. Es wird überwiegend metabolisiert und zu 30% biliär und zu 70% renal eliminiert.

Rotigotin bindet mit höchster Affinität an D₃- und mit abnehmender Affinität an D₄-, D₅-, D₂- und D₁-Dopamin-Rezeptoren.

Rotigotin ist zunächst nur für die Monotherapie der Parkinson-Erkrankung im Frühstadium zugelassen. Für diese Indikation ergaben zwei randomisierte Doppelblindstudien eine symptomatische Verbesserung im Vergleich zu

Placebo. Die Patienten bekamen weder weitere Dopamin-Agonisten noch Levodopa, durften aber stabile Dosen Selegilin (z. B. Movergan®), Amantadin (z. B. PK-Merz®) oder Anticholinergika weiter einnehmen.

In einer Dosisfindungsstudie mit 242 Patienten ergaben sich für Pflaster, die 6 oder 8 mg Rotigotin pro Tag freisetzen, gegenüber Placebo die deutlichsten Wirkungen.

An einer anderen Doppelblindstudie nahmen 277 Patienten mit einer Parkinson-Erkrankung im Frühstadium teil, zwei Drittel bekamen Rotigotin-Pflaster, ein Drittel ein Wirkstoff-freies Pflaster. Die Rotigotin-Dosierung wurde zunächst in wöchentlichen 2-mg-Schritten bis zur maximalen Wirkstoff-Freisetzung von 6 mg gesteigert und anschließend ein halbes Jahr lang beibehalten. Primäre Wirksamkeitskriterien waren die Veränderung bei den motorischen Leistungen und den Aktivitäten des täglichen Lebens (UPDRS II + III; Unified Parkinson's Disease Rating Scale) und die Ansprechrate. Als Ansprechen galt, wenn die Werte bei UPDRS II + III gegenüber dem Ausgangswert um mindestens 20% stiegen. Der UPDRS II + III nahm in der Placebo-Gruppe um durchschnittlich 1,3 Punkte zu und sank in der Rotigotin-Gruppe um 4,0 Punkte. 18,8% der mit Placebo und 47,5% der mit Rotigotin Behandelten sprachen auf die Therapie an.

Die Häufigkeit von *Hautreaktionen* ist bei transdermale Rotigotin mit der bei anderen transdermal verabreichten Arz-

neistoffen vergleichbar, die übrigen Nebenwirkungen sind ähnlich wie bei anderen Dopamin-Agonisten. Von 649 mit Rotigotin Behandelten litten 38 % an Übelkeit, 37 % an lokalen Hautreaktionen und 25 % an Schläfrigkeit. Wegen lokaler Hautreaktionen brachen 5 % die Behandlung ab.

Rotigotin wird auch in der Kombinationstherapie fortgeschrittener Parkinson-Stadien geprüft. In einer 4-wöchigen Studie an einer kleinen Gruppe von Pa-

tienten mit Dyskinesien und Wirkungsschwankungen konnte die Levodopa-Dosis im Mittel um die Hälfte reduziert werden. Gleichzeitig sank bei 85 % der Patienten die Off-Zeit und bei 70 % die On-Zeit mit Dyskinesien.

Die Umgehung des Magen-Darm-Trakts durch die transdermale Anwendung könnte insbesondere für Patienten mit Schluckstörungen oder Gastroparesen und für die perioperative Situation eine gute Alternative sein.

Schizophrenie

Was hat der Patient von der Therapie?

Die patientenrelevanten Ergebnisse der Schizophrenie-Behandlung erschöpfen sich nicht in der Abnahme der Psychopathologie. Aspekte des sozialen Lebens und der Alltagsfunktionen sind Therapieziele, die vor allem langfristig höhere Relevanz für die Patienten haben. Noch besteht kein Konsens über geeignete Erfassungsinstrumente. Eine aktuelle Entwicklung ist die Personal and Social Performance Scale (PSP).

Primäres Ziel der Schizophrenie-Therapie sind die Verbesserung der Psychopathologie (dargestellt z.B. durch einen verbesserten PANSS-Wert) und ein möglichst langer Erhalt der Rezidivfreiheit. Daneben gibt es jedoch weitere *patientenrelevante Therapieziele*. Dazu gehören zum Beispiel das soziale Funktionsniveau und die kognitiven Fähigkeiten des Patienten – auch als Voraussetzung seiner Alltagsfunktion sowie seiner schulischen oder beruflichen Rehabilitation –, seine Lebensqualität sowie die Beeinflussung von Schizophreniesymptomen, die durch die üblichen Psychopathologie-Skalen nur unzureichend abgebildet werden (z.B. Depressivität, über die viele Patienten klagen und die nicht mit Negativsymptomen gleichzusetzen ist).

Daraus ergibt sich die Frage, wie diese Aspekte in die *Beurteilung* einer Schizophrenie-Therapie einfließen können, um ein möglichst vollständiges Bild vom Behandlungsergebnis („outcome“) zu erhalten. Eine amerikanische Arbeitsgruppe (Nasrallah et al., 2005) hat vorgeschlagen, folgende Outcome-Bereiche zu erfassen:

- Krankheitssymptome (Positiv- und Negativsymptome, kognitive Dysfunktion, affektive und Angstsymptome)
- Belastung durch die Therapie (Nebenwirkungen, Lebensqualität, Compliance)
- Belastung durch die Krankheit (Funktionsniveau, Rehabilitations- und Berufsfähigkeit)
- Gesundheit und Wohlbefinden

Allerdings gibt es anerkannte Standardmessverfahren lediglich für die Positiv- und Negativsymptome sowie für extrapyramidal-motorische Störungen. In den anderen Bereichen besteht noch kein Konsens über die anzuwendenden Verfahren. Insbesondere für die Anwendung im therapeutischen Alltag, also außerhalb klinischer Studien, ist es wichtig, eine *zuverlässige, reproduzierbare Beurteilung* mit möglichst *geringem Zeitaufwand* zu erzielen. Der Bedarf an solchen Messinstrumenten wird wahrscheinlich auch deshalb zunehmen, weil Therapieentscheidungen damit transparent gemacht werden können. Das gewinnt mit der zunehmenden Einführung von integrierten Versorgungsformen und

Quellen

- Prof. Dr. Heinz Reichmann, Dresden, Dr. Joachim Rings, Leverkusen, Prof. Dr. Ullrich Wüllner, Bonn. Einführungs-Pressekonferenz „Neupro® – das erste Parkinson-Pflaster“, Düsseldorf, 10. März 2006, veranstaltet von Schwarz Pharma.
- Pfeiffer RF. A promising new technology for Parkinson's disease. *Neurology* 2005;65:S6–S10.
- Poewe W, Luessi F. Clinical studies with transdermal rotigotine in early Parkinson's disease. *Neurology* 2005;65:S11–S14.

Susanne Wasielewski, Münster

standardisierten Behandlungspfaden an Bedeutung.

Wichtig im Alltag – das Funktionsniveau

Ein bereits breit eingesetztes Instrument, um das Funktionsniveau von Patienten zu bestimmen, ist die GAF-Skala (Global assessment of functioning), die sich als zuverlässig und von guter diskriminativer und Vorhersage-Validität erwiesen hat und wenig zeitaufwendig ist. Kritisiert wurde allerdings, dass psychopathologische Symptome damit nicht genügend abgrenzbar seien; Achse-I- und Achse-II-Symptome sollten aber bei der Messung des Funktionsniveaus keinen Einfluss haben. Aus dieser Kritik heraus wurden zwei weitere Skalen entwickelt, die SOFAS (Social and occupational functioning assessment scale) zum Messen des sozialen und beruflichen Funktionsniveaus und die GARFS (Global assessment of relational functioning scale) zur Beurteilung des Funktionsniveaus in Familie und Freundeskreis. Doch auch die SOFAS weist Schwächen auf; so gibt es keine klaren operationalen Anweisungen zur Ermittlung des Scores, dieses Problem wird verstärkt durch einige sprachliche Unschärfen, zudem werden unter „beruflichen Aktivitäten“ keine Tätigkeiten im Haushalt beschrieben.

In dem Bemühen, diese Schwächen zu bereinigen, entstand als Weiterentwicklung der SOFAS die *Personal and Social Performance Scale (PSP)*. Der Arzt beurteilt dabei, ob in den vier Berei-