

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-

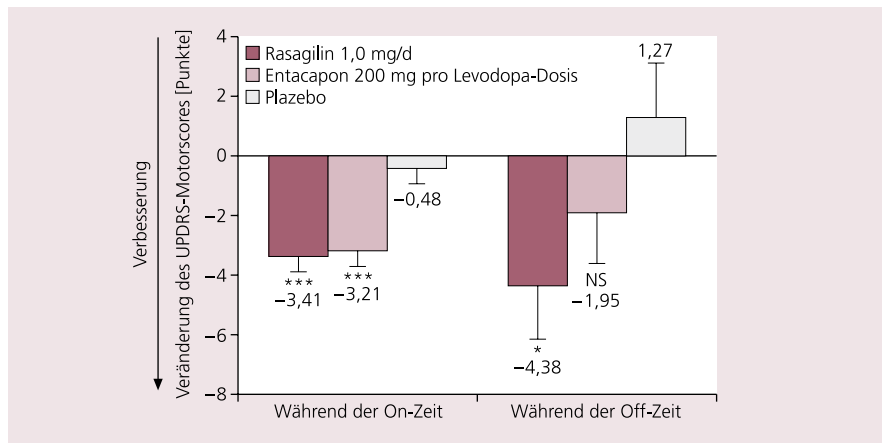


Abb. 1. Verbesserung des UPDRS-Motorscores (Unified Parkinson's disease rating scale) während der On- und Off-Phasen durch Zusatztherapie mit Rasagilin oder Entacapon zu Levodopa; * $p < 0,05$, * $p < 0,001$ vs. Plazebo [nach Rabey/Fitzer-Attas]**

gilin-, nicht aber im Entacapon-Arm signifikant. Eine aktuelle Post-hoc-Analyse zeigt, dass Rasagilin nicht nur während der On-Phasen die motorischen Behinde-

rungen signifikant vermindert, sondern dass der symptomlindernde Effekt – anders als unter Entacapon – auch in den Off-Phasen erhalten bleibt (**Abb. 1**). Das galt auch für nicht dopaminerg ge-

steuerte Funktionsbereiche wie Sprache oder Gang und Haltung.

Quellen

Prof. Dr. med. Reiner Benecke, Rostock, Prof. Dr. med. Günther Deuschl, Kiel, Prof. Dr. med. Werner Poewe, Wien, Satellitensymposium „Rasagilin – Zurück in die Zukunft?“, veranstaltet von Lundbeck GmbH und Teva Pharma GmbH im Rahmen des 5. Deutschen Parkinson-Kongresses, Ulm, 8. März 2007.
 Rascol O, et al. Rasagiline as adjunct to levodopa in patients with parkinson's disease and motor fluctuations (LARGO, Lasting effect in adjunct therapy with rasagiline given once daily, study): a randomised, double-blind, parallel-group trial. *Lancet* 2005;365:947–54.
 Rabey JM, Fitzer-Attas CJ. Effect of adjunctive rasagiline on dopaminergic and non-dopaminergic motor features of parkinson's disease. Poster 300 beim 11th International Congress of Parkinson's Disease and Movement Disorders, Istanbul, 3. bis 7. Juni 2007.

Gabriele Blaeser-Kiel, Hamburg

Antipsychotische Langzeittherapie

Unterschiedliche Verträglichkeit von Aripiprazol und Olanzapin

In einer einjährigen offenen Studie mit Patienten mit einer chronischen Schizophrenie erwiesen sich die beiden atypischen Neuroleptika Aripiprazol und Olanzapin als vergleichbar effektiv. Gewichtszunahme und erhöhte Lipidspiegel traten unter Olanzapin häufiger auf als unter Aripiprazol.

Die kontinuierliche Langzeiteinnahme von Antipsychotika ist von zentraler Bedeutung bei der Behandlung von Schizophrenie-Patienten. Dabei werden *Atypika* im Allgemeinen besser vertragen als typische Neuroleptika, doch gibt es auch in dieser Stoffgruppe Unterschiede im Nebenwirkungsprofil, die sich auf die Langzeit-Compliance auswirken. Dies gilt vor allem für die sich erst langsam entwickelnden Nebenwirkungen wie Gewichtszunahme und sexuelle Dysfunktion. Medizinisch bedeutsam sind neben der Gewichtszunahme auch Veränderungen von Stoffwechselfparametern, die in einen manifesten Typ-2-Diabetes oder eine Dyslipidämie münden können und kardiovaskuläre Risikofaktoren darstellen.

Bisher gibt es nur wenige Langzeitstudien zu einem direkten Vergleich der

Wirksamkeit und Verträglichkeit von atypischen Neuroleptika. In einer Ein-Jahres-Studie wurde nun das schon länger bekannte Antipsychotikum Olanzapin (Zyprexa[®]) mit dem neueren Atypikum Aripiprazol (Abilify[®]) verglichen.

Studiendesign

Einbezogen wurden Patienten mit einer chronischen Schizophrenie, die im Rahmen einer 26-wöchigen randomisierten, doppelblind und Plazebo-kontrolliert durchgeführten Studie entweder mit 15 mg/d Aripiprazol oder Plazebo behandelt worden waren. Patienten, die die kontrollierte Phase der Studie beendet hatten oder während der Doppelblindphase nach zwei oder mehr Wochen einen Rückfall erlitten, konnten anschließend an der offenen Er-

weiterungsphase teilnehmen und wurden randomisiert einer Behandlung mit Aripiprazol (15–30 mg/d, n=104) oder Olanzapin (10–20 mg/d, n=110) über 52 Wochen zugewiesen. Die Einnahme weiterer antipsychotisch wirksamer Medikamente war nicht erlaubt.

Ergebnisse

69% der Patienten beendeten die Studie. Der Gesamtscore der Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS) ging in beiden Studienarmen vergleichbar zurück, und zwar

- bei den in der vorangegangenen Studienphase stabil gebliebenen Patienten um 7,9 Punkte unter Aripiprazol und um 7,4 Punkte unter Olanzapin
- bei den Patienten, die ein der Doppelblindphase einen Rückfall erlitten hatten, um 31,2 Punkte unter Aripiprazol und um 29,6 Punkte unter Olanzapin

(jeweils bezogen auf die Patienten, die die offene Studie beendeten; bezogen auf die Gesamtgruppen fielen die Effekte geringer, aber qualitativ vergleichbar aus).

Die Patienten der Olanzapin-Gruppe berichteten im Verlauf der Studie häufiger über extrapyramidale Symptome (18%)

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

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