

In einer weiteren Anwendungsbeobachtung mit 29 Parkinson-Patienten, die an einer reduzierten emotionalen Expressivität litten, ohne unter einer Depression zu leiden, wurde die Wirksamkeit von Rasagilin mit visuellen Analogskalen und dem UPDRS-Score bewertet. Die Patienten erhielten eine entsprechende Begleitmedikation mit Levodopa, Dopaminagonisten, NMDA-Antagonisten oder COMT-Inhibitoren. Nach einer achtwöchigen Rasagilin-Therapie zeigten die Patienten mit einer deutlichen Hypomimie und monotoner Sprache zu Beginn der Behandlung eine deutliche Besserung der emotionalen Expressivität, wobei die Ergebnisse mit dem UPDRS-Score nur gering oder so-

gar negativ mit den Besserungen der Mimik und Gestik korrelierten.

Fazit

Bei der Parkinson-Therapie ist nicht nur die Verlängerung der On-Zeit, sondern auch eine Reduktion der Off-Phasen von klinischer Bedeutung. Dabei ist ein Ziel, die Lebensqualität der Patienten zu bessern und sowohl die motorischen als auch die nichtmotorischen Symptome zu lindern. Für den MAO-B-Hemmer Rasagilin konnte in klinischen Studien bereits eine Reduktion der Off-Zeit nachgewiesen werden und entsprechend wird dieser Wirkstoff auch vom Expertengremium des American College of Neurology für die Behandlung

von Levodopa-induzierten Dyskinesien und motorischen Störungen empfohlen (Evidenzklasse A). Um den Einfluss auf nichtmotorische Symptome genauer zu untersuchen, sind größere kontrollierte und randomisierte Studien und auch weitere, spezifische und evaluierte Messskalen notwendig.

Quelle

Prof. Dr. Thomas Müller, Ulm, Dr. Matthias Oechsner, Bad Nauheim, Dr. Reinhard Ehret, Berlin. Satellitensymposium „Parkinsontherapie – Routine oder Herausforderung“, veranstaltet von Teva Pharma GmbH und Lundbeck GmbH im Rahmen der 124. Wanderversammlung, Baden-Baden, 16. Mai 2008.

Dr. Tanja Sauße, Stuttgart

Frühe Therapie der Parkinson-Krankheit

Wie sich die Krankheitsprogression verzögern lässt

Aktuelle Studiendaten zeigen, dass ein früher Therapiebeginn mit dem MAO-B-Hemmer Rasagilin (Azilect®) die Progression der Parkinson-Krankheit verlangsamt. Der Effekt, der sich mit einer Frühtherapie erzielen lässt, kann durch einen verzögerten Behandlungsbeginn nicht mehr aufgeholt werden. Rasagilin besitzt also neben einer symptomatischen auch eine krankheitsmodifizierende Wirkung. Damit kommt der Frühdiagnose künftig eine noch größere Bedeutung zu als bisher.

Neuroprotektive, krankheitsmodulierende Effekte konnten in früheren Studien nicht eindeutig nachgewiesen werden, denn die symptomatische Wirkung der Parkinson-Medikamente kann einen neuroprotektiven Effekt vortäuschen. Für den MAO-B-Inhibitor Rasagilin (Azilect®) erbrachte erstmals die nach dem „delayed start“-Design konzipierte TEMPO-Studie (TVP-1012 in early monotherapy for parkinson's disease outpatients), an der 404 Patienten teilnahmen, einen starken Hinweis auf ein krankheitsmodifizierendes Potential.

Um die progressionsverzögernde Wirkung von Rasagilin genauer zu untersuchen, wurde die wesentlich größere und länger dauernde ADAGIO-Studie (Attenuation of disease progression with Azilect® given once-daily) durchgeführt. An der Studie nahmen

1176 Patienten mit einem mittleren Wert des Motorik-Scores der Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS) von 14,2 teil. Sie waren erst seit durchschnittlich 4,5 Monaten an Parkinson erkrankt und noch unbehandelt. In einer ersten Phase wurden sie über 36 Wochen entweder von Anfang an mit 1 oder 2 mg/d Rasagilin („early start“-Gruppe) oder mit Placebo („delayed start“-Gruppe) behandelt. In einer zweiten Phase erhielten alle Studienteilnehmer für weitere 36 Wochen Rasagilin.

Der *primäre Endpunkt* basierte auf der UPDRS und wurde in drei Schritten evaluiert (**Abb. 1**):

- Unterschied in der Steigung der UPDRS-Verläufe während der 36-wöchigen Placebo-kontrollierten ersten Phase (A)

Prämotorische Diagnose durch Kombination von Techniken

Zur Erhöhung der Sensitivität ist ein kombinierter Einsatz verschiedener diagnostischer Verfahren erforderlich:

1. Screening mit preiswerten Tests mit hoher Sensitivität

- Olfaktorische Testung (Identifizierung von Personen, die ein hohes Risiko haben, an Morbus Parkinson zu erkranken)
- Transkraniale Sonographie (rund 9 % aller Personen >60 Jahre weisen Hyperechogenität der Substantia nigra auf; Konversionsrate zum Morbus Parkinson unbekannt)

2. Bestätigung mit Tests mit hoher Sensitivität

- DaTSCAN SPECT
 - Langzeituntersuchungen belegen prämotorisch messbare Signalreduktion
 - Konversion zum Morbus Parkinson bei bis zu 26 % der Patienten innerhalb von vier Jahren

⇒ Wahrscheinlich sehr hoher prädiktiver Wert

- Unterschied im UPDRS-Wert am Ende der ebenfalls 36-wöchigen aktiv kontrollierten zweiten Phase (B)
- Unterschied in der Steigung der UPDRS-Kurven zwischen Woche 48

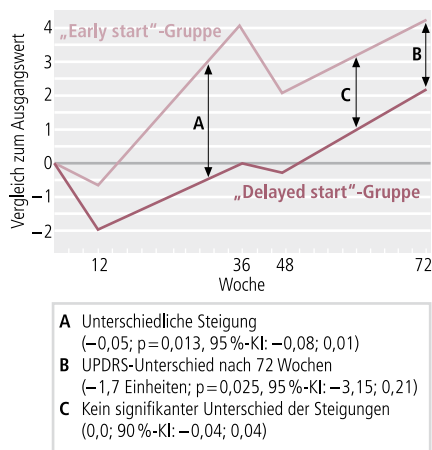


Abb. 1. Ergebnisse der ADAGIO-Studie
A. Unterschied in der Steigung der UPDRS-Verläufe während der 36-wöchigen Placebo-kontrollierten ersten Phase **B.** Unterschied im UPDRS-Wert am Ende der 36-wöchigen aktiv kontrollierten zweiten Phase **C.** Unterschied in der Steigung der UPDRS-Kurven zwischen Woche 48 und 72
 KI: Konfidenzintervall

und 72. Die Steilheit des UPDRS-Verlaufs spiegelt die Progressionsgeschwindigkeit wider (C). Die ersten Ergebnisse zeigen, dass die Frühtherapie mit Rasagilin (1 mg/d) die Progression der Parkinson-Krankheit

bremst. Der primäre Endpunkt wurde in allen drei Auswertungsschritten erreicht. Die Patienten, die erst nach 36 Wochen auf Rasagilin umgestellt wurden, konnten das Niveau der früh behandelten Patienten nicht mehr erreichen (Abb. 1). Die UPDRS-Kurven der „early start“- und „delayed start“-Gruppe verlaufen in der zweiten Studienphase bis Woche 72 parallel zueinander, das bedeutet, dass die verzögert behandelten Patienten die früh behandelten nicht mehr einholen konnten. Der Unterschied im UPDRS-Wert nach 72 Wochen ist laut Experten durch eine rein symptomatische Wirkung des MAO-B-Hemmers nicht zu erklären, sondern sei als Beleg für eine krankheitsmodifizierende Wirkung zu werten.

Diagnose noch früher stellen

Für den Erfolg einer progressionsverzögernden Therapie ist eine möglichst frühe Diagnosestellung essenziell. Eines der ersten Symptome der Parkinson-Krankheit sind Riechstörungen. Durch einen olfaktorischen Funktionstest können Veränderungen in der

Riechschwelle, der Diskriminierung und Identifikation von Gerüchen gemessen werden. Ein weiteres kostengünstiges und effektives Verfahren ist die transkranielle Sonographie. Bei Parkinson-Patienten findet man schon in sehr frühen Krankheitsstadien ein hyperechogenes Signal in der Substantia nigra. Eine Verdachtsdiagnose müsse in einer multimodalen Diagnostik durch einen kombinierten Einsatz verschiedener Verfahren bestätigt werden (siehe **Kasten**). Die derzeit übliche pharmakologische Testung, bei der geprüft wird, ob die motorischen Symptome der Parkinson-Krankheit auf eine dopaminerge Stimulation ansprechen, ist für die Frühdiagnostik ungeeignet, denn sie erfordert eine ausreichend starke motorische Symptomatik.

Quelle

Prof. Dr. Alexander Storch, Dresden, Prof. Dr. Günther Deuschl, Kiel. Pressegespräch „Morbus Parkinson im Frühstadium – Wie kann man den Patienten optimal behandeln?“, Berlin, 6. November 2008, veranstaltet von Lundbeck GmbH und TEVA Pharma GmbH.

Abdol A. Ameri, Weidenstetten

rasch mit einer C_{max} bereits nach ein bis zwei Stunden.

Studiendesign

In die Studie wurden 350 Parkinson-Patienten mit einer Levodopa-Monotherapie (im Mittel 670 mg pro Tag) eingeschlossen. Die durchschnittliche Off-Zeit pro Tag betrug 6,6 Stunden und der Motorik-Score der Unified Parkinson’s Disease Rating Scale (UPDRS) lag im Mittel bei 29 Punkten. Die Patienten erhielten randomisiert und doppelblind als Add-on-Therapie entweder dreimal täglich die Requip®-Normalformulierung oder einmal täglich Ropinirol mit verzögerter Wirkstofffreisetzung (Requip-Modutab®). Die Studienmedikation wurde entsprechend den Empfehlungen in den Fachinformationen aufdosiert – wöchentlich entweder in zunächst 0,75-mg-Schritten, danach in 1,5- bis 3-mg-Schritten oder in zunächst 2-mg-, dann 4-mg-Schritten. Parallel dazu konnte ab der vierten Woche in Abhän-

Parkinson-Krankheit

Mit Retardgalenik das therapeutische Potenzial von Ropinirol besser ausschöpfen

Parkinson-Patienten mit unzureichend wirksamer Levodopa-Therapie profitieren mehr von der Kombination mit Ropinirol, wenn der Dopaminagonist in Retardform statt in der herkömmlichen – schnell freisetzenden – Galenik verordnet wird. Diese Ergebnisse wurden auf einem Satellitensymposium der Firma GlaxoSmithKline im Rahmen des 81. Kongresses der Deutschen Gesellschaft für Neurologie vorgestellt.

Bei nachlassender Wirksamkeit von Levodopa mit End-of-Dose-Akinesien oder On-off-Fluktuationen gilt die Kombination mit einem Dopaminagonisten in Hinblick auf die langfristige Prognose des Parkinson-Patienten günstiger als eine weitere Erhöhung der Levodopa-Dosis. Zu den Optionen der ersten Wahl gehört der Nonergot-Dopaminagonist *Ropinirol* (Requip®). Welcher Vorteil zu erwarten ist, wenn ein Ropinirol-Präparat mit verzöger-

ter Wirkstofffreisetzung (Requip-Modutab®) eingesetzt wird anstatt eines herkömmlichen Präparats mit rascher Wirkstofffreisetzung (Requip®), wurde in der multizentrischen PREPARED-Studie (Prolonged release ropinirole in Parkinson’s disease) untersucht. Bei Requip-Modutab® wird Ropinirol verzögert mit einer maximalen Plasmakonzentration (C_{max}) nach sechs bis zehn Stunden freigesetzt und nicht wie bei der Ropinirol-Normalformulierung sehr

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

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