

Wirksamkeit und Verträglichkeit von Stalevo® bei Parkinson-Patienten mit Wearing-off-Symptomen

Efficacy and Tolerability of Stalevo® in Patients with Parkinson's Disease Experiencing Wearing-off

W. H. Jost¹
B. Zeiler¹
S. Nüdling²
A. Elsner²
C. Enk³
T. Roscher³

Zusammenfassung

Hintergrund: L-Dopa ist nach wie vor die wirksamste Substanz in der Behandlung des M. Parkinson. Jedoch begünstigt seine kurze Halbwertszeit mit Fortschreiten der Erkrankung das Auftreten von Beweglichkeitsschwankungen. Durch die gleichzeitige Gabe von L-Dopa, dem Dopa-Decarboxylase-Hemmer Carbidopa und dem Catechol-O-Methyltransferase-Hemmer Entacapone in Stalevo® können die Halbwertszeit von L-Dopa verlängert, eine kontinuierlichere dopaminerge Stimulation (CDS) erreicht sowie Wearing-off und Dyskinesien reduziert werden. **Methodik:** In der multizentrischen prospektiven offenen Studie zur Wirksamkeit und Verträglichkeit von Stalevo® wurden 840 Parkinson-Patienten mit Wearing-off-Symptomen in 293 Zentren untersucht. Die Auswahl der Patienten sowie die Dosierung der Studienmedikation erfolgte durch die teilnehmenden Ärzte. Es war ein Beobachtungszeitraum von 5 Wochen vorgesehen. Primärer Zielparameter der Studie war eine Verbesserung der Wearing-off-Symptomatik durch Stalevo®. Außerdem wurden Off-Zeiten, Dyskinesien, Veränderungen der begleitenden Parkinson-Medikation sowie Sicherheit und Verträglichkeit untersucht. **Ergebnisse:** Es konnte durch Umstellung auf Stalevo® eine signifikante Reduktion des Ausprägungsgrades aller Wearing-off-Symptome um durchschnittlich 46% erzielt werden. Die tägliche Off-Zeit sank von durchschnittlich 115 auf 57 Minuten. Die Anzahl der Patienten mit Dyskinesien reduzierte sich im Behandlungsverlauf von 35 auf 24%. Die tägliche Gesamtdosis an L-Dopa wurde im Durchschnitt um 53 mg reduziert. Bei 16% der Patienten konnte ein Dopaminagonist vollständig abgesetzt bzw.

Abstract

Background: Levodopa is still the most effective treatment for Parkinson's disease. However, its short half-life encourages the development of fluctuations in motor response during the course of the disease. The new preparation Stalevo® which combines levodopa, the dopa decarboxylase inhibitor carbidopa and the catechol-O-methyltransferase inhibitor entacapone in one tablet provides a longer levodopa half-life and more stable concentrations of plasma levodopa. A more continuous dopaminergic stimulation (CDS) can be achieved and motor complications such as wearing-off and dyskinesias are reduced. **Methods:** 840 Parkinson's disease patients experiencing wearing-off were enrolled in this prospective open-label multicentre trial to study efficacy and tolerability of Stalevo®. Selection of patients as well as the dosage of each patient's study medication were carried out by the participating physicians. Duration of study was planned to be 5 weeks. Primary end point of the study was the improvement of wearing-off symptoms by Stalevo®. Off-time, occurrence of dyskinesias, change in other antiparkinsonian medication as well as safety and tolerability were studied, too. **Results:** After switching to Stalevo® the severity of wearing-off symptoms was significantly reduced by an average of 46%. Mean daily off-time decreased from 115 min to 57 min. The number of patients experiencing dyskinesias was reduced from 35% to 24% at the end of the study. Total daily dose of levodopa decreased by 53 mg on average. In 16% of patients the treatment with a dopamine agonist was stopped or the dose was reduced. In 31% of patients the other antiparkinsonian medication was not required any longer

Institutsangaben

¹ Fachbereich Neurologie, DKD, Wiesbaden

² Immedis GmbH, Königswinter

³ BU Neurologie, Orion Pharma GmbH, Hamburg

Korrespondenzadresse

Prof. Dr. med. Wolfgang Jost · Deutsche Klinik für Diagnostik · Fachbereich Neurologie · Aukammallee 33 · 65191 Wiesbaden · E-mail: jost.neuro@dkd-wiesbaden.de

Bibliografie

Akt Neurol 2005; 32, Supplement 6: S318–S325 © Georg Thieme Verlag KG Stuttgart · New York
DOI 10.1055/s-2005-915261
ISSN 0302-4350

die Dosis reduziert werden. Bei 31% der Patienten wurden sonstige Parkinson-Medikamente vollständig abgesetzt bzw. die Dosis reduziert. Es traten bei 2,5% der Patienten unerwünschte Arzneimittelwirkungen auf. Die Verträglichkeit der Therapie wurde für 85% der Patienten als „sehr gut“ oder „gut“ bewertet. **Schlussfolgerung:** Diese prospektive offene Studie zur Anwendung von Stalevo® bei Parkinson-Patienten mit Wearing-off-Symptomen bestätigt erneut die gute Wirksamkeit und gute Verträglichkeit an einem großen Patientenkollektiv.

Einleitung

Die wirksamste Therapie des M. Parkinson ist nach wie vor die Gabe von L-Dopa in Kombination mit einem peripheren Dopa-Decarboxylase-Hemmer (DDC-Hemmer). Trotz der Entwicklung neuerer Substanzen sind fast alle Parkinson-Patienten entweder initial oder im Verlauf ihrer Erkrankung auf L-Dopa/DDC-Hemmer angewiesen [1,2]. Mit Fortschreiten des M. Parkinson nimmt die Speicherkapazität des Gehirns für Dopamin jedoch ab. Die kurze Halbwertszeit von L-Dopa begünstigt zusätzlich das Auftreten von Fluktuationen wie Wearing-off sowie paroxysmalem On-Off. Das als Wearing-off bezeichnete Phänomen beschreibt ein vorzeitiges Nachlassen der Wirksamkeit einer L-Dopa-Einzeldosis vor der Gabe der nächsten Einzeldosis. Es wird mit einer Häufigkeit von 40% innerhalb von 4–6 Jahren nach Therapiebeginn mit L-Dopa beobachtet [3]. Motorische Komplikationen treten ebenso unter der Behandlung mit Dopaminagonisten auf.

Als Symptome des Wearing-off können sowohl eine verminderte Beweglichkeit, ein verstärkter Rigor und Tremor beobachtet werden als auch nichtmotorische Symptome wie Angst, depressive Stimmung, Schmerzen, kognitive Veränderungen und autonome Störungen wie Schweißausbrüche [4]. Bei weiterem Fortschreiten der Erkrankung werden außerdem On-/Off-Fluktuationen mit plötzlichen Übergängen zwischen akinetischen Off-Phasen und normal beweglichen bis hyperkinetischen On-Phasen beobachtet, die den Patienten in seiner Lebensqualität deutlich beeinträchtigen können [5]. Oft kommt es zu Dyskinesien, die zum Zeitpunkt der höchsten L-Dopa-Plasmakonzentration als Peak-dose-Dyskinesien auftreten [6].

Die pathophysiologischen Mechanismen, die zur Entwicklung dieser Komplikationen führen, sind bisher nur teilweise bekannt. Bei fortschreitender Degeneration der dopaminergen Neurone und einer damit einhergehenden verminderten Speicherfähigkeit von Dopamin können die Schwankungen der L-Dopa-Plasmakonzentration nicht mehr abgepuffert werden [7]. Dies bedingt eine pulsatile Stimulation postsynaptischer Dopaminrezeptoren, welche durch die kurze Plasmahalbwertszeit von L-Dopa begünstigt wird. Phänomene wie Wearing-off und Dyskinesien sind die Folge [8,9].

Eine neuere therapeutische Strategie sieht vor, die Halbwertszeit von L-Dopa spürbar zu verlängern, um weg von der pulsatischen Stimulation hin zu einer physiologischen kontinuierlichen Stimulation zu kommen. Dies kann man durch Hemmung des peripheren Abbaus von L-Dopa mit dem Catechol-O-Methyltransferase (COMT)-Hemmer Entacapon erreichen [10]. Die gleichzeiti-

or the dose was reduced. Adverse events occurred in 2.5% of patients. Tolerability of therapy was rated as „very good“ or „good“ in 85% of patients. **Conclusion:** This prospective open-label trial in 840 patients with Parkinson's disease experiencing wearing-off confirms the good efficacy and good tolerability of Stalevo® once again.

ge Gabe von Entacapon mit L-Dopa/DDC-Hemmer führt zu einem Anstieg der Plasmaeliminationshalbwertszeit um bis zu 85% [11]. Die Schwankungen der Plasmakonzentration werden gemildert und es resultiert eine erhöhte Bioverfügbarkeit von L-Dopa im Gehirn. Wichtige Voraussetzungen für eine kontinuierliche dopaminerge Stimulation (CDS), die mit einer deutlichen Verringerung von Komplikationen wie Wearing-off und Dyskinesien einhergeht. Mit dem Kombinationspräparat Stalevo® bestehend aus L-Dopa, Carbidopa und Entacapon, im Folgenden als Stalevo bezeichnet, wird dieser therapeutischen Strategie Rechnung getragen. Stalevo ist in drei gängigen Dosierungen von L-Dopa, nämlich 50, 100 und 150 mg, erhältlich.

Der Nutzen der zusätzlichen Gabe von Entacapon zu einer Therapie mit L-Dopa/DDC-Hemmer zur Verringerung von Wearing-off und Dyskinesien bei Parkinson-Patienten ist mittlerweile gut belegt. Mehrere große, prospektive, randomisierte, plazebokontrollierte Studien ergaben übereinstimmend für die Therapie mit Entacapon eine Verringerung der Off-Zeit, eine Verlängerung der On-Zeit, eine Verbesserung der UPDRS-Scores für die Motorik und die Aktivitäten des täglichen Lebens, eine Verbesserung des klinischen Gesamtbildes sowie eine Reduzierung der L-Dopa-Gesamtdosis gegenüber Plazebo [12–15]. Die gute Langzeitwirksamkeit und -verträglichkeit wurde unter anderem in einer offenen Erweiterungsstudie bestätigt [16]. Andere Studien zeigen auf, dass sogar Patienten ohne Fluktuationen von der zusätzlichen Einnahme von Entacapon profitieren [17,18]. Die Lebensqualität wird verbessert und häufig kann ohne klinische Beeinträchtigung die L-Dopa-Dosis reduziert werden.

Diese Ergebnisse legen nahe, Stalevo auch bei Patienten im frühen Krankheitsstadium einzusetzen, die noch keine motorischen Komplikationen entwickelt haben. Aus Tierversuchen gibt es außerdem Hinweise, dass die frühe zusätzliche Gabe von Entacapon präventiv für das Auftreten von Dyskinesien und Wearing-off wirksam ist [19,20]. Ob die frühe Gabe von Stalevo auch beim Menschen präventiv wirksam ist, wird derzeit in der zweijährigen „Stalevo Reduction In Dyskinesia Evaluation“ (STRIDE-PD)-Studie untersucht. Insgesamt 740 Patienten aus 70 Zentren in 14 Ländern sollen in die Studie aufgenommen werden. Erste Ergebnisse werden im Jahr 2007 erwartet.

Zu Stalevo gibt es bisher drei klinische Studien. Es handelte sich um eine offene Studie (SIMCOM), bei der die Umstellung auf Stalevo bei Parkinson-Patienten untersucht wurde, die bereits mit L-Dopa/DDC-Hemmer und zusätzlich Entacapon behandelt wurden [21]. In zwei weiteren Studien wurde der Behandlungsbeginn mit Stalevo bei Patienten untersucht, die noch kein Entaca-

pon erhalten hatten. Die TC-INIT-Studie war eine multinationale, randomisierte Parallelgruppenstudie in Europa, in der die Gabe von Stalevo mit der separaten Zugabe von Entacapon zu einer L-Dopa/DDC-Hemmer-Standardformulierung verglichen wurde [22]. Die SELECT-TC-Studie war eine multizentrische offene Studie in den USA mit 169 Patienten, die von L-Dopa/DDC-Hemmer auf Stalevo umgestellt wurden [23]. Die vorliegende prospektive offene Studie dient der Evaluierung von Wirksamkeit und Verträglichkeit bei der Anwendung von Stalevo in der täglichen Praxis an einer großen Gruppe von Parkinson-Patienten mit Wearing-off-Symptomen.

Patienten und Methoden

Die prospektive offene Studie wurde multizentrisch bei niedergelassenen Fachärzten (Neurologen, Allgemeinmediziner) im gesamten Gebiet der Bundesrepublik Deutschland durchgeführt. In dem Zeitraum vom 1.5.2004 bis zum 30.4.2005 wurden Patienten aus 293 Zentren in die Studie eingeschlossen. Erfasst wurden Parkinson-Patienten mit Wearing-off-Symptomatik, die durch eine Therapie mit L-Dopa/DDC-Hemmer, allein oder in Kombination mit anderen Parkinson-Medikamenten, nicht ausreichend stabilisiert werden konnten. Es wurde eine individuelle Beobachtungsdauer von fünf Wochen vorgesehen, wobei zu zwei Visiten (Behandlungsbeginn, Abschlussuntersuchung) Daten erhoben wurden. Die Auswahl der Patienten und der individuellen Dosierung von Stalevo lag im Ermessen des behandelnden Arztes.

Primärer Zielparame-ter der Studie war eine Verbesserung der Wearing-off-Symptomatik nach 5-wöchiger Behandlung mit der Studienmedikation. Es wurde das Auftreten von sieben typischen Wearing-off-Symptomen (verschlechterte Beweglichkeit, Tremor, Dystonie, vermehrter Speichelfluss, depressive Episoden, Konzentrations-/Gedächtnisstörungen und Angst/Panikatacken) abgefragt. Jedes Symptom wurde hinsichtlich seines Schweregrades auf einer Skala von 0 (= nicht vorhanden) bis 5 (= sehr stark) vom behandelnden Arzt bewertet. Ein Summenscore aus der Summe der Einzelergebnisse der 7 abgefragten Symptome wurde errechnet. Maximal konnte eine Gesamtpunktzahl von 35 ($\rightarrow 7 \times 5$) erzielt werden (sehr starker Ausprägungsgrad aller Symptome), minimal 0 Punkte (alle Symptome nicht vorhanden). Das Vorkommen von sonstigen Symptomen eines Wearing-off konnte ebenfalls angegeben werden. Darüber hinaus erfolgte eine Erfassung der Veränderungen der Off-Zeiten, des Auftretens von Dyskinesien sowie der Veränderung der L-Dopa-Gesamtdosis und der begleitenden Parkinson-Medikation. Es wurden auch der Allgemeinzustand der Patienten nach der Behandlung mit Stalevo im Vergleich zum Ausgangsbefund, die Verträglichkeit der Medikation und der Therapieerfolg vom Arzt bewertet.

Es erfolgte eine deskriptive statistische Auswertung mit dem Programmpaket SPSS 11.1 für Windows. Nominal skalierte Variablen wurden unter Angabe der absoluten und relativen Häufigkeit ausgewertet. Metrisch skalierte Variablen wurden unter Angabe des Mittelwertes und Standardabweichung ausgewertet. Veränderungen in der Ausprägung der Wearing-off-Symptome

Tab. 1 Demografische Charakteristika der Patienten (n = 840)

Merkm al	Ausprägung	
Alter*	71,0 ± 8,0 Jahre	
Geschlecht*	männlich	61,0%
	weiblich	38,1%
Größe*	Männer	174,5 ± 6,3 cm
	Frauen	164,8 ± 5,8 cm
Gewicht*	Männer	79,6 ± 10,5 kg
	Frauen	68,4 ± 9,8 kg
BMI*	25,8 ± 3,3 kg/m ²	
Zeitraum seit Erstdiagnose MP**	7,4 ± 4,9 Jahre	
	0 – < 5 Jahre	36,5%
	5 – < 10 Jahre	38,3%
	10 – < 15 Jahre	17,6%
	> 15 Jahre	7,6%
Erkrankungsstadium nach Hoehn u. Yahr*	Stadium I	2,3%
	Stadium II	20,5%
	Stadium III	46,0%
	Stadium IV	21,7%
	Stadium V	1,7%
Begleiterkrankungen*	66,9%	
Begleitmedikation*	64,3%	

* Mittelwert ± Standardabweichung; ** angegeben sind absolute Häufigkeiten, Differenzen der Summen zu 100% ergeben sich durch fehlende Werte

von Behandlungsbeginn bis Abschlussuntersuchung wurden mittels zweiseitigem t-Test analysiert.

Ergebnisse

Demografische Daten

Insgesamt nahmen 840 Patienten an der prospektiven offenen Studie teil. Etwas über die Hälfte der Studienteilnehmer waren männlichen Geschlechts (61%). Das Durchschnittsalter betrug zum Zeitpunkt des Behandlungsbeginns mit Stalevo 71 ± 8 Jahre, und die durchschnittliche Erkrankungsdauer betrug 7,4 ± 4,9 Jahre. Bei über einem Drittel der Patienten (36,5%) lag die Erstdiagnose weniger als 5 Jahre zurück. Die meisten Patienten (46%) befanden sich bei Behandlungsbeginn im Erkrankungsstadium III nach Hoehn u. Yahr. Jeweils etwas über 20% der Patienten befanden sich im Stadium II bzw. IV.

Bei 66,9% der Patienten bestanden eine oder mehrere Begleiterkrankungen. Die meisten der Erkrankungen betrafen den Bereich des Herz-Kreislauf-Systems (59,3%), gefolgt von psychischen oder anderen neurologischen Erkrankungen mit 34,9%. In geringerer Häufigkeit wurden Stoffwechselerkrankungen (22,4%) und Erkrankungen des Muskel-Skelett-Systems (19,6%) beobachtet. 64,3% erhielten eine Begleitmedikation. Eine Übersicht über die demografischen Charakteristika der Patienten findet sich in Tab. 1.

Medikamentöse Vorbehandlung

99,6% der Patienten waren hinsichtlich ihrer Parkinson-Erkrankung medikamentös vorbehandelt. 97,1% erhielten L-Dopa-Präparate, 73,5% Dopaminagonisten. 51,7% der Patienten erhielten in der Vortherapie – meist zusätzlich – ein oder mehrere sonsti-

Tab. 2 Therapieregime der medikamentösen Vorbehandlung

Therapieregime	Häufigkeit %
nur L-Dopa/DDC-Hemmer	13,6
nur Dopaminagonist	1,0
nur Glutamatantagonist	0,5
Dopaminagonist und sonstige Parkinson-Medikation	0,7
L-Dopa/DDC-Hemmer und Dopaminagonist	33,1
L-Dopa/DDC-Hemmer und sonstige Parkinson-Medikation	11,8
L-Dopa/DDC-Hemmer, Dopaminagonist und sonstige Parkinson-Medikation	38,7

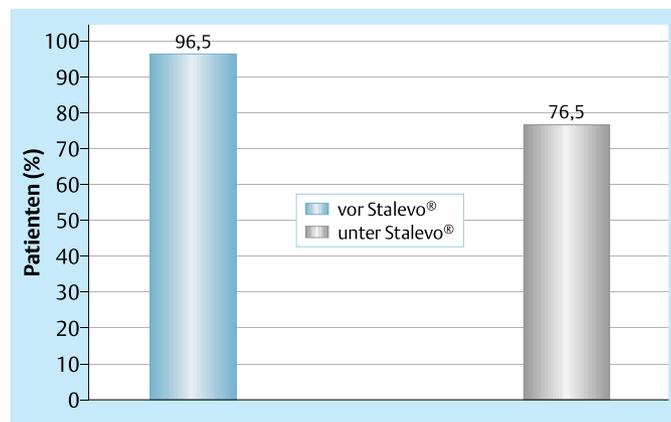


Abb. 1 Häufigkeit von Wearing-off im Behandlungsverlauf.

ge Parkinson-Medikamente. Bei den sonstigen Parkinson-Medikamenten handelte es sich meist um Glutamatantagonisten (63,1%) gefolgt von MAO-B-Hemmern (17,7%). Am häufigsten waren Kombinationen von L-Dopa mit Dopaminagonisten (33,1%) oder mit Dopaminagonisten und einem sonstigen Parkinson-Medikament (38,7%). Insgesamt erhielten 8,1% der Patienten gleichzeitig zwei verschiedene sonstige Parkinson-Medikamente. 13,6% der Patienten erhielten ausschließlich L-Dopa in der Vortherapie (Tab. 2). Die Gesamtdosis an L-Dopa lag bei durchschnittlich 481,9 mg mit einer individuellen Breite von 50–2000 mg.

Wirksamkeitsanalyse

Bei der überwiegenden Mehrheit der Patienten (66,4%) wurde Stalevo in der Wirkstärke 100 mg/25 mg/200 mg angewendet. Stalevo 50 mg/12,5 mg/200 mg wurde bei 20,2% eingesetzt, die Wirkstärke 150 mg/37,5 mg/200 mg wurde bei 11,4% verordnet. Stalevo wurde meist 3- oder 4-mal täglich eingenommen (35,8 bzw. 34,4%).

Von Beginn der Einnahme von Stalevo bis zur Abschlussuntersuchung war ein Zeitraum von ca. 5 Wochen pro Patient vorgesehen. Dieser geplante Beobachtungszeitraum zwischen Therapiebeginn und Abschlussuntersuchung wurde in der Regel eingehalten. Der Zeitraum betrug durchschnittlich $45,9 \pm 20,5$ Tage.

Wearing-off

Bei 96,5% der Patienten waren bei der Eingangsuntersuchung Wearing-off-Symptome mit Beurteilung des Schweregrades an-

gegeben. Der Ausprägungsgrad wurde dabei als Punktwert wie folgt kodiert: 0 = nicht vorhanden, 1 = sehr schwach, 2 = schwach, 3 = moderat, 4 = stark und 5 = sehr stark. Der Summenscore der sieben typischen Wearing-off-Symptome betrug im Mittel $13,6 \pm 5,8$ Punkte.

Bei 9,5% aller Patienten wurden darüber hinaus sonstige Wearing-off-Symptome angegeben. Es handelte sich dabei in erster Linie um Freezing sowie um Gangstörung/Ganghemmung. Weitere Symptome wie Fallneigung, Beeinträchtigungen des Sprechens oder Schlafstörungen kamen in geringerer Häufigkeit vor.

Zur Abschlussuntersuchung wurde erneut nach der Wearing-off-Symptomatik und dem Ausprägungsgrad der einzelnen Symptome gefragt.

Der Anteil der Patienten mit Wearing-off-Symptomen sank unter der Behandlung mit Stalevo auf 76,5% (Abb. 1). Der Summenscore nahm im Behandlungsverlauf durchschnittlich um $6,1 \pm 4,7$ auf $7,4 \pm 5,4$ Punkte ab. Damit wurde eine Verbesserung der Symptomatik um durchschnittlich 45,6% beobachtet. Am deutlichsten war die Verbesserung bei den motorischen Symptomen Beweglichkeit, Tremor und Dystonie. Die Veränderung im Ausprägungsgrad der einzelnen Wearing-off-Symptome nahm jeweils signifikant im Vergleich zur Eingangsuntersuchung ab ($p < 0,0001$) (Abb. 2). Insgesamt 92,6% der auswertbaren Patienten wiesen nach Umstellung auf Stalevo eine Verbesserung der Wearing-off-Symptomatik auf.

Off-Zeit und Dyskinesie

Bei 93,7% der Patienten waren bei der Eingangsuntersuchung Off-Zeiten angegeben. Die tägliche Off-Zeit sank von durchschnittlich $115,2 \pm 84$ auf $56,9 \pm 71,2$ min (Abb. 3). Bei 87,3% der betroffenen Patienten verkürzte sich die tägliche Off-Zeit unter der Behandlung mit Stalevo. Bei 10% der Patienten blieb die Dauer der täglichen Off-Zeit unverändert, bei 2,6% verlängerte sie sich.

Das Auftreten von Dyskinesien wurde zu Studienbeginn bei 35,1% der Patienten berichtet. Bei nahezu einem Drittel der Patienten, die zuvor unter Dyskinesien litten, traten bei der Abschlussuntersuchung nach Umstellung auf Stalevo keine Dyskinesien mehr auf (Abb. 4). Damit reduzierte sich der Anteil der Patienten mit Dyskinesien nach Therapieumstellung auf lediglich 24,4%.

Änderungen der Parkinson-Medikation

Dosisanpassung von L-Dopa

Bei 46,4% der Patienten erfolgte unter Stalevo initial eine Reduktion der Gesamttagesdosis an L-Dopa, bei 33,6% blieb sie unverändert. Bei der überwiegenden Mehrzahl der Patienten konnte die initial festgelegte Dosierung von Stalevo während des Beobachtungszeitraums beibehalten werden. Bei 22,6% der Patienten erfolgte innerhalb des Beobachtungszeitraumes eine Dosisanpassung entweder durch Veränderung der Wirkstärke und/oder der Anzahl an Tagesdosen von Stalevo. Im Vergleich zum Behandlungsbeginn war die tägliche Gesamtdosis an L-Dopa zum Zeitpunkt der Abschlussuntersuchung um durchschnittlich $52,8 \pm 151$ mg reduziert.

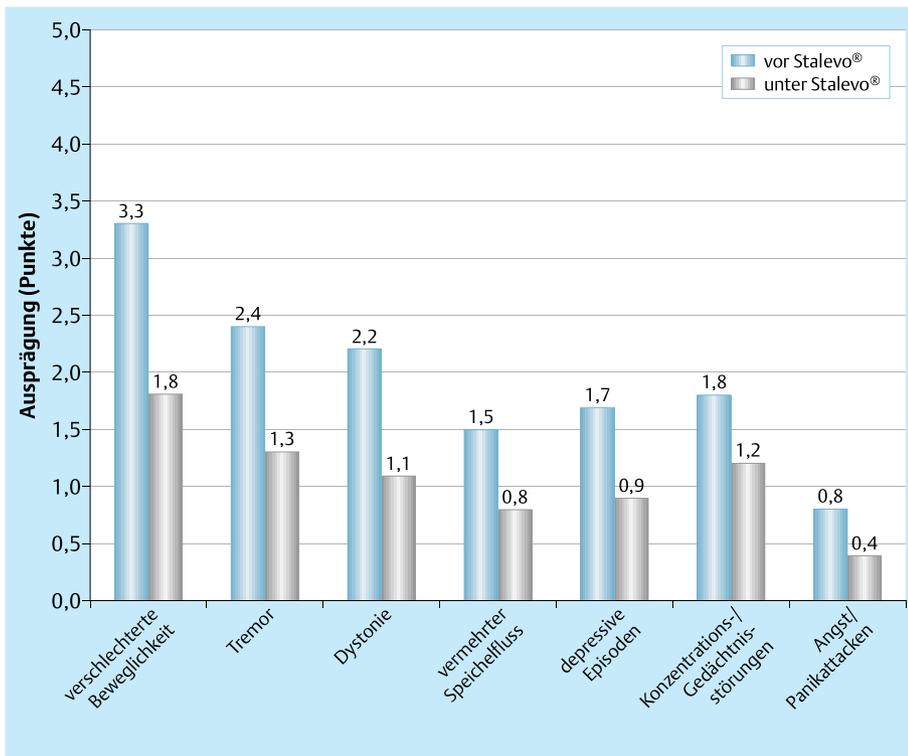


Abb. 2 Schweregrad der Wearing-off-Symptome im Behandlungsverlauf.

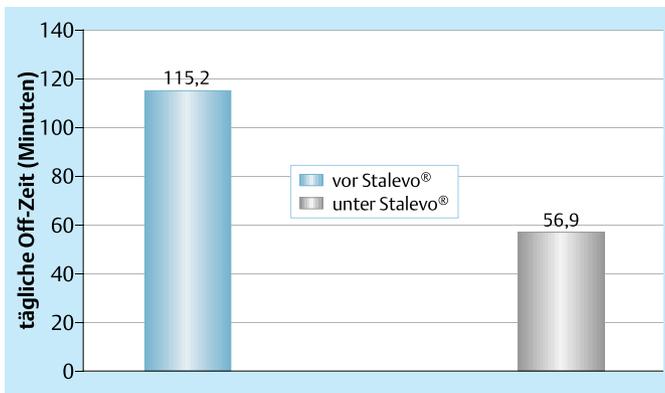


Abb. 3 Tägliche Off-Zeit im Behandlungsverlauf.

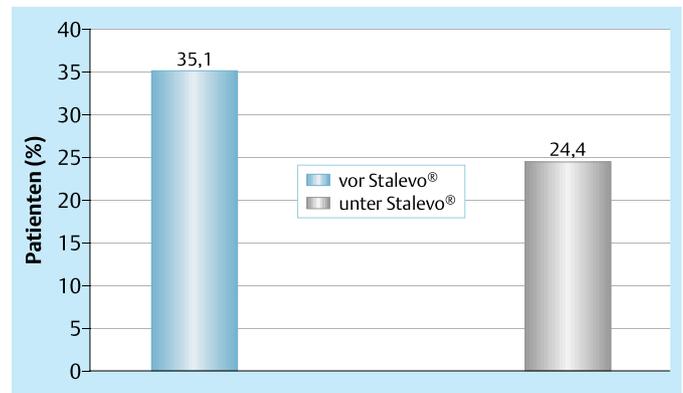


Abb. 4 Auftreten von Dyskinesien im Behandlungsverlauf.

Anpassung begleitender Parkinson-Medikation

Die Mehrheit der Patienten (83,2%) erhielt zusätzlich zu Stalevo noch ein oder mehrere Parkinson-Präparate. Bei vielen Patienten wurde die begleitende Parkinson-Medikation nach Umstellung auf Stalevo in der Dosierung reduziert oder abgesetzt (Abb. 5).

So konnte bei 16,3% der Patienten der Dopaminagonist vollständig abgesetzt bzw. die Dosis reduziert werden. Bei 30,9% der Patienten wurden sonstige Parkinson-Medikamente wie Amantadin oder Selegilin vollständig abgesetzt bzw. die Dosis reduziert.

Verträglichkeit und Gesamtbeurteilung der Behandlung

Der Allgemeinzustand der Patienten wurde unter Stalevo bei 26,1% mit „sehr viel besser“, bei 43,5% mit „viel besser“, bei 21,9% mit „wenig besser“, bei 4,4% „unverändert“ und bei 2,1% mit „etwas schlechter“ bzw. 0,5% mit „viel schlechter“ beurteilt.

Bei 2,5% der Patienten traten unerwünschte Arzneimittelwirkungen auf, dabei am häufigsten Diarrhö, Übelkeit und Schwin-

del. Bei drei Patienten wurden schwerwiegende unerwünschte Arzneimittelwirkungen, die einen wahrscheinlichen Zusammenhang mit der Medikation hatten, beobachtet. Darunter fanden sich zwei Patienten mit Diarrhö, die in einem Fall zur Hospitalisierung führte. Bei einem weiteren Patienten trat eine Dystonie auf. Bei insgesamt 4,4% der Patienten erfolgte ein Therapieabbruch. Die Gründe für den Therapieabbruch waren in den meisten Fällen eine unerwünschte Arzneimittelwirkung oder der Wunsch des Patienten.

Bei 75,4% der Patienten stellte sich nach Auffassung des Arztes ein „sehr guter“ oder „guter“ Therapieerfolg ein. Für 18,8% wurde der Therapieerfolg als „mäßig“ bewertet und für 4,2% als „unzureichend“. Die Verträglichkeit der Stalevo-Therapie wurde für 85,4% der Patienten als „sehr gut“ oder „gut“ bewertet, für 1,9% als „mäßig“ und für 2,3% als „unzureichend“ (Abb. 6).

Bei 86,2% der Patienten wurde die Therapie mit Stalevo fortgesetzt. Unter den 40 Patienten, bei denen die Therapie mit Stalevo

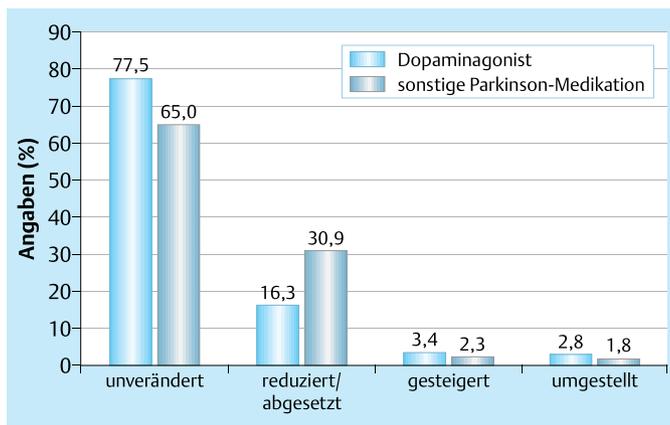


Abb. 5 Änderung der begleitenden Parkinson-Medikation nach Umstellung auf Stalevo.

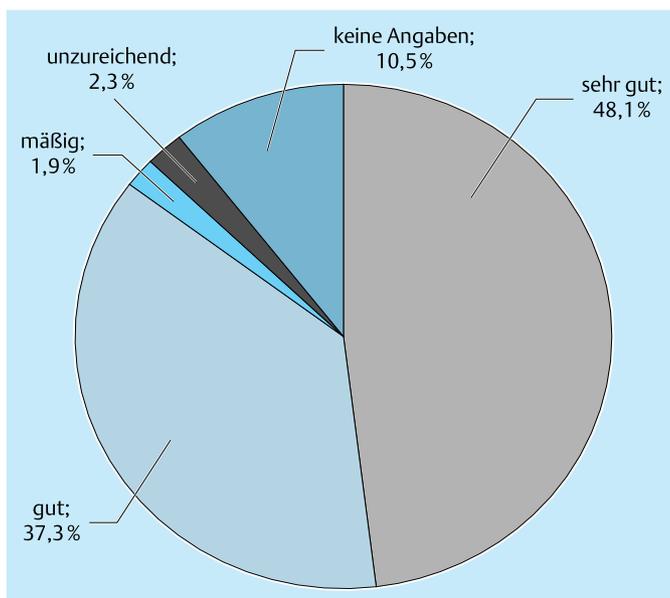


Abb. 6 Beurteilung der Verträglichkeit der Behandlung durch den Arzt.

nicht fortgesetzt werden sollte, befanden sich die 37 Patienten, bei denen ein Therapieabbruch erfolgt war.

Diskussion

Die Ergebnisse dieser multizentrischen prospektiven offenen Studie mit 840 Parkinson-Patienten zeigen eine signifikante Reduktion von Wearing-off-Symptomen durch Umstellung von einem Standard-L-Dopa/DDC-Hemmer-Therapieregime (meist in Kombination mit weiteren Parkinson-Medikamenten) auf Stalevo. Gleichzeitig kam es zu einer Reduktion der täglichen Off-Zeiten und Dyskinesien. Diese Ergebnisse unterstützen die Theorie, dass die kontinuierliche dopaminerge Stimulation (CDS) Wearing-off-Symptome reduziert.

Bei den Patienten handelte es sich um eine wenig selektierte Gruppe, die zu etwa zwei Dritteln Begleiterkrankungen aufwies. Die Erkrankungsdauer lag bei über einem Drittel der Patienten,

die alle an Wearing-off-Symptomen litten, unter 5 Jahren. Dies spiegelt in etwa die beschriebene Häufigkeit von Wearing-off-Symptomen bei etwa 40% der Patienten innerhalb von 4–6 Jahren nach Therapiebeginn wider [3].

Nach Umstellung auf Stalevo zeigte sich eine signifikante Reduktion des Ausprägungsgrades aller Wearing-off-Symptome um durchschnittlich 45,6%. Auch in den bisherigen klinischen Studien zu Stalevo wurde jeweils eine signifikante Reduktion der Symptome anhand der UPDRS und des PDQ-39 (in der SELECT-TC-Studie) beobachtet. In der vorliegenden Studie kam es zu einer Reduktion der Off-Zeit bei 87,3% der Patienten. Dieses Ergebnis ist bemerkenswert, da in der SELECT-TC-Studie eine Reduktion der Off-Zeit gemäß Frage 39 der UPDRS bei lediglich 32% der Patienten beschrieben wurde [23]. Das Ausmaß der Reduktion lag mit etwa einer Stunde im bekannten Bereich der Wirksamkeit einer zusätzlichen Gabe von Entacapone [24]. Die Dauer der Off-Zeit in diesem Kollektiv war mit durchschnittlich unter zwei Stunden vor Umstellung auf Stalevo relativ gering, verglichen etwa mit sieben Stunden in der UK-Irish-Entacapone-Studie [17].

Bei 75,4% der Patienten wurde der Therapieerfolg mit Stalevo vom Arzt als „gut“ oder „sehr gut“ beurteilt. Auch dies entspricht den Werten, die in der TC-INIT-Studie erhoben wurden. Dort beurteilten 79% der Ärzte und 73% der Patienten den klinischen Zustand als „besser“ unter Stalevo. Die Zufriedenheit mit der Therapie zeigt sich auch darin, dass 86,2% der Patienten die Therapie mit Stalevo fortsetzen wollten.

Bezüglich der Verträglichkeit nimmt diese Studie eine herausragende Stellung ein. Lediglich bei 2,5% der Patienten traten unerwünschte Arzneimittelwirkungen auf. Die schwerwiegenden unerwünschten Arzneimittelwirkungen (zwei Patienten mit Diarrhö und ein Patient mit Dystonie) waren ähnlich häufig wie in den bekannten Studien (z. B. 1% der Patienten in der TC-INIT-Studie). Die Anzahl der Therapieabbrüche lag mit 4,4% unter der Angabe von 8% in der SELECT-TC-Studie. Der häufigste Grund war in beiden Studien das Auftreten einer unerwünschten Arzneimittelwirkung. Insgesamt zeigte sich damit erneut eine gute Sicherheit in der Anwendung von Stalevo.

Die medikamentöse Vorbehandlung der Parkinson-Patienten war heterogen. Bei fast 40% der Patienten wurde ein komplexes Therapieregime aus L-Dopa/DDC-Hemmer, Dopaminagonist und einem sonstigen Parkinson-Medikament angewendet. Ein weiteres Drittel der Patienten erhielt eine Kombination aus L-Dopa/DDC-Hemmer und Dopaminagonist. Bei jeweils etwas über 10% der Patienten bestand die Therapie aus L-Dopa/DDC-Hemmer mit oder ohne sonstige Parkinson-Medikation. Nach Umstellung auf Stalevo konnte bei vielen Patienten ein oder mehrere Medikamente reduziert oder komplett abgesetzt werden. Insgesamt 16,8% der Patienten benötigten zusätzlich zu Stalevo keine weiteren Parkinson-Medikamente. Dies zeigt, dass durch die Optimierung des L-Dopa-Wirkprofils mittels Stalevo eine Verbesserung der Symptomkontrolle erreicht werden konnte und die Gabe weiterer Parkinson-Medikamente daher zum Teil nicht mehr erforderlich war.

Die Gesamttagesdosis an L-Dopa wurde bei Umstellung auf Stalevo bei etwa der Hälfte der Patienten reduziert. Dieses Vorgehen ist sinnvoll, weil durch die Erhöhung der Bioverfügbarkeit bei Beibehaltung der gleichen L-Dopa-Dosis vermehrt Dyskinesien auftreten können, wie zum Beispiel die SELECT-TC-Studie gezeigt hat. Hier wurde bei 8,5% der Patienten ein Neuaufreten von Dyskinesien und bei 43,6% der Patienten mit vorbestehenden Dyskinesien eine Verschlechterung bei Umstellung von L-Dopa/DDC-Hemmer auf Stalevo beschrieben. Bei den meisten Patienten besserte sich diese Symptomatik jedoch wieder spontan im Studienverlauf oder nach Dosisreduktion von Stalevo. Bei einem Fünftel der Patienten in der vorliegenden offenen Studie erfolgte während des Beobachtungszeitraums eine Dosisanpassung von Stalevo. Insgesamt lag auch nach der Dosisanpassung die Gesamtdosis von L-Dopa noch um 52,8 mg niedriger als bei Behandlungsbeginn. Am häufigsten wurde Stalevo 100 mg/25 mg/200 mg zu 3–4 Tagesdosen eingenommen. Diese Dosierung scheint besonders geeignet, eine kontinuierliche dopaminerge Stimulation (CDS) zu erzielen.

Um dem Ziel einer kontinuierlichen dopaminergen Stimulation (CDS) möglichst nahe zu kommen, können verschiedene Strategien verfolgt werden. Bei Therapiebeginn mit einem lang wirkenden Dopaminagonisten sind zwar weniger Dyskinesien beobachtet worden als unter L-Dopa, die Wirksamkeit bei der Behandlung der Parkinson-Symptomatik ist jedoch geringer [25]. Eine subkutane Applikation von Apomorphin oder intestinale Gabe von L-Dopa mittels Pumpe ist für viele Patienten keine praktikable Lösung und hat eine geringe Compliance [9]. Die Erhöhung der einzelnen L-Dopa-Dosis ist oft durch das Auftreten oder die Zunahme von Dyskinesien begrenzt. Auch die Gabe retardierter L-Dopa-Zubereitungen zeigte in klinischen Studien überraschenderweise keine verlässliche Wirkung. Die Verteilung der herkömmlichen L-Dopa/DDC-Hemmer-Präparate auf mehrere Einzeldosen über den Tag, führt häufig zu subtherapeutischen Plasmaspiegeln mit Wiederauftreten der Parkinson-Symptome [17].

Die Gabe von 200 mg Entacapon gleichzeitig mit L-Dopa und Carbidopa in Form von Stalevo erhöht die Plasmabioverfügbarkeit von L-Dopa um 35–40% und verlängert die Eliminationshalbwertszeit von 1,3 auf bis zu 2,4 Stunden [11]. Die Spiegelspitzen der L-Dopa-Plasmakonzentration werden abgeflacht und die Tal Spiegel erhöht, eine wichtige Voraussetzung für die dauerhafte Aktivierung postsynaptischer Rezeptoren. Die Optimierung der Pharmakokinetik von L-Dopa durch die viermal tägliche Einnahme einer Tablette mit einem DDC-Hemmer und Entacapon stellt daher ein unkompliziertes orales Therapiekonzept im Sinne der kontinuierlichen dopaminergen Stimulation (CDS) dar.

Es besteht die Hoffnung, durch die Vermeidung einer pulsatischen dopaminergen Stimulation von Beginn der Parkinson-Therapie an, dem Entstehen von Dyskinesien und Wearing-off vorbeugen zu können. Sollte sich dies in der bereits erwähnten STRIDE-PD-Studie zeigen, könnten Parkinson-Patienten bereits von einer initialen Einstellung auf Stalevo signifikant profitieren.

Diese prospektive offene Studie zur Anwendung von Stalevo bei Parkinson-Patienten mit Wearing-off-Symptomen bestätigt erneut die gute Wirksamkeit und gute Verträglichkeit an einem

großen Patientenkollektiv. Gleichzeitig wird untermauert, dass Entacapon in Kombination mit L-Dopa und Carbidopa (Stalevo®) zu Recht in den Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Neurologie als Therapie des Wearing-off angeführt wird.

Literatur

- Jankovic J. Levodopa strengths and weaknesses. *Neurology* 2002; 58 (4, Suppl 1): S19–32
- Rascol O, Goetz C, Koller W et al. Treatment interventions for Parkinson's disease: an evidence based assessment. *Lancet* 2002; 359: 1589–1598
- Ahlskog JE, Muentner MD. Frequency of levodopa-related dyskinesias and motor fluctuations as estimated from the cumulative literature. *Mov Disord* 2001; 16: 448–458
- Witjas T, Kaphan E, Azulay JP et al. Nonmotor fluctuations in Parkinson's disease: frequent and disabling. *Neurology* 2002; 59: 408–413
- Stocchi F, Nordera G, Marsden CD. Strategies for treating patients with advanced Parkinson's disease with disastrous fluctuations and dyskinesias. *Clin Neuropharmacol* 1997; 20: 95–115
- Nutt JG. Levodopa-induced dyskinesia: review, observations, and speculations. *Neurology* 1990; 40: 340–345
- Obeso JA, Rodriguez-Oroz M, Marin C et al. The origin of motor fluctuations in Parkinson's disease: importance of dopaminergic innervation and basal ganglia circuits. *Neurology* 2004; 62 (1, Suppl 1): S17–30
- Olanow W, Schapira AH, Rascol O. Continuous dopamine-receptor stimulation in early Parkinson's disease. *Trends Neurosci* 2000; 23 (10, Suppl): S117–126
- Stocchi F, Olanow CW. Continuous dopaminergic stimulation in early and advanced Parkinson's disease. *Neurology* 2004; 62 (1, Suppl 1): S56–63
- Olanow CW, Stocchi F. COMT inhibitors in Parkinson's disease: can they prevent and/or reverse levodopa-induced motor complications? *Neurology* 2004; 62 (1, Suppl 1): S72–81
- Nutt JG, Woodward WR, Beckner RM et al. Effect of peripheral catechol-O-methyltransferase inhibition on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of levodopa in parkinsonian patients. *Neurology* 1994; 44: 913–919
- Parkinson Study Group. Entacapone improves motor fluctuations in levodopa treated Parkinson's disease patients. *Ann Neurol* 1997; 42: 747–755
- Rinne UK, Larsen JP, Siden A, Worm-Petersen J. Entacapone enhances the response to levodopa in parkinsonian patients with motor fluctuations. *Nomecomt Study Group. Neurology* 1998; 51: 1309–1314
- Myllylä VV, Kultalahti ER, Haapaniemi H, Leinonen M, FILOMEN Study Group. Twelve-month safety of entacapone in patients with Parkinson's disease. *Eur J Neurol* 2001; 8: 53–60
- Poewe WH, Deuschl G, Gordin A et al. Efficacy and safety of entacapone in Parkinson's disease patients with suboptimal levodopa response: a 6-month randomized placebo-controlled double-blind study in Germany and Austria (Celomen study). *Acta Neurol Scand* 2002; 105: 245–255
- Larsen JP, Worm-Petersen J, Siden A, NOMESAFE Study Group. The tolerability and efficacy of entacapone over 3 years in patients with Parkinson's disease. *Eur J Neurol* 2003; 10: 137–146
- Brooks DJ, Sagar H, UK-Irish Entacapone Study Group. Entacapone is beneficial in both fluctuating and non-fluctuating patients with Parkinson's disease: a randomised, placebo controlled, double blind, six month study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2003; 74: 1071–1079
- Olanow CW, Kieburtz K, Stern M, US01 Study Team. Double-blind, placebo-controlled study of entacapone in levodopa-treated patients with stable Parkinson disease. *Arch Neurol* 2004; 61: 1563–1568
- Marin C, Aguilar E, Bonastre M et al. Early administration of entacapone prevents levodopa-induced motor fluctuations in hemiparkinsonian rats. *Exp Neurol* 2005; 192: 184–193
- Smith LA, Jackson MJ, Al-Barghouthy G et al. Multiple small doses of levodopa plus entacapone produce continuous dopaminergic stimulation and reduce dyskinesia induction in MPTP-treated drug-naive primates. *Mov Disord* 2005; 20: 306–314

- ²¹ Myllylä V, Kaakkola S, Miettinen TE et al. New triple combination of levodopa/carbidopa/entacapone is a preferred treatment in patients with Parkinson's disease. *Neurology* 2003; 60 (Suppl 1): A289
- ²² Brooks DJ, Agid Y, Eggert K, TC-INIT Study Group. Treatment of end-of-dose wearing-off in parkinson's disease: stalevo (levodopa/carbidopa/entacapone) and levodopa/DDCI given in combination with Comtan (entacapone) provide equivalent improvements in symptom control superior to that of traditional levodopa/DDCI treatment. *Eur Neurol* 2005; 53: 197–202
- ²³ Koller W, Guarnieri M, Hubble J et al. An open-label evaluation of the tolerability and safety of Stalevo (carbidopa, levodopa and entacapone) in Parkinson's disease patients experiencing wearing-off. *J Neural Transm* 2005; 112: 221–230
- ²⁴ Schrag A. Entacapone in the treatment of Parkinson's disease. *Lancet Neurol* 2005; 4: 366–370
- ²⁵ Katzenschlager R, Lees AJ. Treatment of Parkinson's disease: levodopa as the first choice. *J Neurol* 2002; 249, Suppl 2: II19–24