

Aktuelle Aspekte der Parkinson-Therapie

Parkinson-Symptome lassen sich heute gut beherrschen. Die therapeutische Herausforderung besteht im Vermeiden von Dyskinesien.

Was James Parkinson bereits 1817 als Hoffungsgebiet bezeichnete – die Progression der Erkrankung aufhalten zu können – scheint in greifbarer Nähe. „Die Wirksamkeit von L-Dopa ist bis heute unerreicht, trotzdem setzen wir es bei jüngeren Patienten nicht in der frühen Monotherapie ein, denn das Problem der Behandlung mit L-Dopa sind Dyskinesien“, sagt Univ.-Prof. Dr. Werner Poewe, Vorstand der Univ.-Klinik für Neurologie in Innsbruck. Nach neun Monaten Behandlung erleiden bis zu 16 Prozent der Patienten Dyskinesien (ELLDOPA, NEJM, 2004). „Der Prozentsatz wird mit der längeren Behandlung immer größer, zusätzlich treten motorische Fluktuationen auf.“ Dem gegenüber stehen Studienergebnisse, die zeigen, dass die Wirkqualität von L-Dopa gemessen an der UPDRS-Skala besser ist als die der Dopamin-Agonisten.

Dyskinesie-Risiko

„Während manche Patienten etwa eine L-Dopa-induzierte Chorea subjektiv als akzeptierbar einstufen, können bei anderen die Dyskinesien zu starken Behinderungen führen

und mindestens genauso schlimm sein wie die Grundkrankheit selbst“, berichtet Poewe. Mehrere Studien zeigen jedoch eindeutig, dass das Risiko von Dyskinesien nach initialer Monotherapie mit Dopamin-Agonisten wesentlich geringer ist als unter L-Dopa. So haben in einer Studie (Rascol O. et al., Poster ICPD, 2005) unter einem Dopamin-Agonisten nach zehn Jahren 52 Prozent der Patienten Dyskinesien, demgegenüber 78 Prozent unter L-Dopa. Die Raten der behindernden Dyskinesien betragen 31 Prozent versus 48 Prozent (dieser Unterschied ist auf Grund der kleinen Fallzahl jedoch nicht signifikant).

Eine Übersicht (Goetz G. et al., Movement Disorders, 2002) über insgesamt zehn Studien ergibt, dass unter L-Dopa nach fünf Jahren bei 21 bis 45 Prozent Dyskinesien sowie bei 18 bis 34 Prozent motorische Komplikationen auftreten. „Durch den Beginn mit einem Agonisten kann die Dyskinesie-Latenz um 1,5 Jahre (von 7 auf 8,6 Jahre, Anm.) hinausgezögert werden“, fasst Poewe zusammen (Rascol O. et al., Poster ICPD, 2005). „Auch unter dem Kosten-Aspekt sollte dies ein lohnendes Therapieziel sein, wenn man bedenkt, dass Dyskinesien mehr Umstellungsversuche und Arztbesuche sowie eine begleitende Symptom-Kontrolle erfordern.“ Entsprechende Daten liegen hier auch für Cabergolin vor (siehe Abbildung 1 auf Seite 2). „Bei der Mehrzahl der Patienten sind daher Dopamin-Agonisten die erste Strategie, über die Jahre hinweg benötigen jedoch mehr und mehr Patienten zusätzlich L-Dopa“, ergänzt Poewe.



Chefarzt Prof. Dr. Andres Ceballos-Baumann
Neurologisches Krankenhaus, München



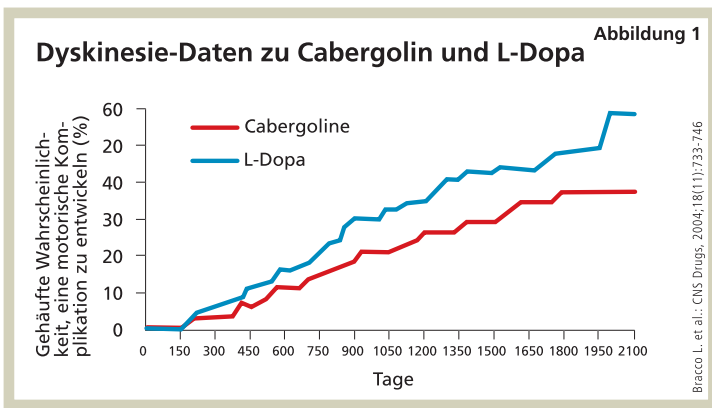
Chefarzt Prof. Dr. Wolfgang H. Jost
Abt. Neurologie, Deutsche Klinik für Diagnostik, Wiesbaden



Univ.-Prof. Dr. Werner Poewe
Univ.-Klinik für Neurologie, Landeskrankenhaus Innsbruck



Prof. Dr. Heinz-Gregor Wieser
Abt. für Epileptologie und EEG, Neurol. Klinik, Univ.-Spital Zürich



Neue Daten zu Cabergolin

Cabergolin grenzt sich durch seine lange Halbwertszeit von 63 bis 68 Stunden deutlich von anderen Dopamin-Agonisten ab. „Es können damit gleich bleibende Plasmaspiegel über 24 Stunden erreicht werden“, sagt Chefarzt Dr. Wolfgang Jost vom Fachbereich Neurologie an der Deutschen Klinik für Diagnostik in Wiesbaden. Cabergolin bewirke damit auch eine signifikante Verbesserung des Schlafs. „Cabergolin reduziert die nächtlichen Off-Zeiten und die zum Teil schmerzhaften Dyskinesien während der Nacht und bessert bei 88 Prozent der Patienten den Schlaf.“ (Chaudhuri KR. et al., Eur J Neurol, 1999; 6: 11–15)

Früher Therapiebeginn

Häufig diskutiert wird auch die Frage, ob L-Dopa selbst die Krankheitsprogression durch toxische Effekte in der Substantia nigra begünstigt oder ob es sogar neuroprotektiv wirkt. „Bislang haben wir keine Hinweise, dass L-Dopa toxisch sein könnte“, sagt dazu Poewe. Rezente Studien (TEMPO; Arch Neurol, 2002 Dec; 59(12): 1937–43) zeigen sogar, dass Patienten im Placebo-Arm innerhalb von sechs Monaten vier Punkte auf der UPDRS-Skala verlieren und dies bei einem verzögertem Therapiebeginn nicht mehr wettzumachen ist. (TEMPO; Arch Neurol, 2004 Apr; 61:561–566) „Diese Studie ist ein Indiz dafür, besser früher als später mit der Therapie zu beginnen“, betont Poewe. „Die Krankheitsprogression wird dadurch signifikant verringert.“ Poewe erinnert jedoch auch daran, dass die in den Studien verwendeten Skalen und klinischen Endpunkte nur bedingte Aussagen über die Auswirkungen auf Lebensqualität und Alltag – z.B. Fähigkeit zur Berufsausübung – zulassen. Auch entsprechende Langzeitdaten, z.B. über das Sturzrisiko nach zehn Jahren, fehlen bislang.

Compliance beachten!

Seit kurzem stehen Dopamin-Agonisten auch als Pflaster zur Verfügung – eine Applikationsform, mit der konstante Blutspiegel erreicht werden. „Auch die Compliance könnte dadurch gebessert werden: Eine Untersuchung (Leopold et al., Movement Disorders, 2004), bei der die Einnahme der Medikation elektronisch überprüft wurde, hat ergeben, dass über vier Wochen 90 Prozent der Patienten mindestens eine Dosis ausgelassen haben, 82 Prozent der Dosierungen wurden zur falschen Zeit genommen! „Bei 54 Prozent der Parkinson-Patienten bestand eine signifikante Non-Compliance, das heißt, dass weniger als 80 Prozent der Einnahmen korrekt erfolgten“, berichtet Poewe.

Mangelnde Compliance korreliert mit einem jüngeren Alter und der Zahl der einzunehmenden Dosierungen. „Wenn die Umstellung auf ein neues Medikament nicht klappt, sollte auch in dieser Hinsicht das Gespräch mit dem Patienten gesucht werden“, meint Poewe.

Risikofaktoren?

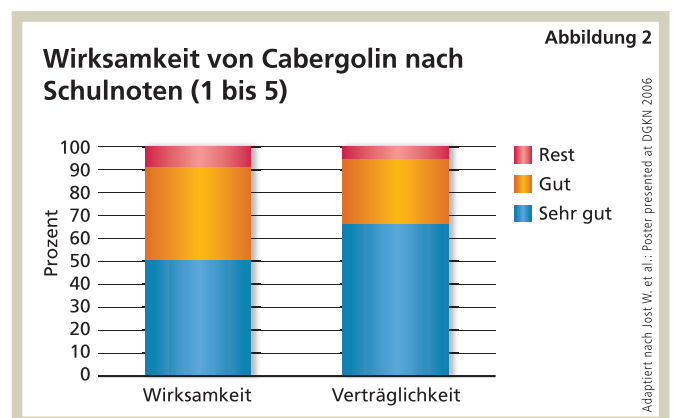
Interessante Daten liefern epidemiologische Untersuchungen über Risikopopulationen für die Parkinson-Krankheit: Nicht rauchen, nicht Kaffee trinken und Obstipation erhöhen das Parkinson-Risiko; bei erstgradig Verwandten ist auch Hyposmie (reduzierter Geruchssinn) mit einer Risikoerhöhung vergesellschaftet.

Anwendungsbeobachtungen

„Wichtige Informationen über den Einsatz von Cabergolin erhalten wir auch aus Phase-IV-Studien“, sagt Jost. So wurde etwa eine Erweiterung der Studie PARKINITIAL vorgenommen und dabei 695 Patienten an 317 Zentren mit Cabergolin behandelt; etwa die Hälfte erhielt zusätzlich L-Dopa in niedriger Dosis. „Die mittlere Beobachtungsdauer betrug 305 Tage, sodass wir aus dieser Studie insgesamt Erfahrungen über 536 Beobachtungsjahre gewinnen.“ Die Wirksamkeit wurde von 34,5 Prozent der Patienten als „sehr gut“, von weiteren 50,8 Prozent als „gut“ beurteilt; die Einschätzung der Verträglichkeit bezeichneten 55,1 Prozent als „sehr gut“, weitere 39,3 Prozent als „gut“. „Nur 7,6 Prozent haben die Anwendung vorzeitig beendet, 70 Prozent der Patienten setzten die Therapie mit Cabergolin auch über die AWB hinaus fort“, berichtet Jost. Als unerwünschte Wirkungen wurden gastrointestinale Beschwerden wie Nausea (2 Prozent) und Ödeme (1,15 Prozent) angegeben; die Häufigkeit anderer Begleitwirkungen lag unter einem Prozent. (Data on file, Pfizer)

Cabergolin im Frühstadium

Ziel einer weiteren Phase-IV-Studie war es, die Verträglichkeit von Cabergolin als Monotherapie in frühen Erkrankungsstadien zu überprüfen. „Nach einer Auftrationsphase wurden insgesamt 245 Patienten erstmalig mit Cabergolin behandelt. Die mittlere Dosierung betrug 2,8mg“, schildert Jost. „Auch in dieser Studie wurden Wirksamkeit und Verträglichkeit überwiegend positiv beurteilt: Die Wirksamkeit bezeichneten 50,2 Prozent der Patienten als „sehr gut“, 40,3 Prozent als „gut“. Die Verträglichkeit wurde von 67,5% als „sehr gut“, von weiteren 27,5 Prozent als „gut“ eingestuft.



„Eine deutliche Verbesserung ergab sich unter der Behandlung auch bei den Aktivitäten des täglichen Lebens, die entsprechenden Werte auf der UPDRS-III-Skala besserten sich nach zwölf Monaten im Mittel um -4,5 Punkte“, erklärt Jost. Auch Störungen des Schlafes werden von den Patienten als unangenehm empfunden. „Mehr als 40 Prozent der unbehandelten Patienten leiden unter solchen Schlafstörungen“, so Jost. Das durchschnittliche Auftreten konnte unter der Therapie von 42,9 Prozent auf 19,4 Prozent reduziert werden. (Jost W. et al., Poster presented at DGKN, 2006)

Hochdosis-Therapie

Eine weitere offene, multizentrische Studie von Per Odin liefert Aussagen über den Einsatz von Cabergolin in höheren Dosierungen (bis zu 20mg pro Tag, wenn nötig unter Domperidon-Schutz). „Die initiale Dosierung betrug durchschnittlich 6,4mg pro Tag, zu Studienende im Mittel 12,8mg pro Tag“, berichtet Jost. Zugleich konnte L-Dopa von durchschnittlich 606mg auf 370mg pro Tag reduziert werden. „Dyskinesien während der Wachzeit betragen zu Beginn über 20 Prozent und konnten im Studienverlauf über 26 Wochen auf unter 10 Prozent reduziert werden – das ist hochsignifikant.“ Schwere „Off“-Zustände wurden von über 30 Prozent während der Wachzeit auf unter 20 Prozent am Ende der Studie verringert. (Odin P. et al., Acta Neurol Scand, 2006; 113: 18–24)

In vereinzelt Fällen treten unter der Behandlung mit ergolinen Dopamin-Agonisten fibrotische Veränderungen der Herzklappen auf: Die Österreichische Parkinsongesellschaft empfiehlt daher zur Überwachung der Patienten regelmäßige echokardiografische Untersuchungen. „Die Prognose ist aber nach Absetzen der Medikation überwiegend gut“, betont Jost. Welche klinischen Symptome diese beobachteten echokardiografischen Veränderungen haben, ist zurzeit jedoch noch unklar. Zur Klärung dieser Frage sind noch weitere Studien notwendig.

Parkinson-Therapie in der Spätphase

Achsenprobleme, das sind Schwierigkeiten beim Sprechen, Schlucken oder Stehen, führen bei Parkinson-Patienten in späteren Erkrankungsphasen mitunter zu erheblichen Beeinträchtigungen. „Diese Probleme sind selbst durch aufwändige Therapiemaßnahmen nur schwer zu beeinflussen“, sagt Chefarzt Prof. Dr. Andres Ceballos-Baumann vom Zentrum für Parkinson und Bewegungsstörungen am Neurologischen Krankenhaus in München. „Hinzu kommen die mit dem Alter einhergehende psychomotorische Verlangsamung sowie nicht motorische Probleme wie Depressionen, die bei Parkinson häufig unterdiagnostiziert sind – allerdings könnten wir da therapeutisch gut eingreifen.“

Gute Erfahrungen hat der Münchner Parkinson-Spezialist bislang mit der ambulanten video-unterstützten Parkin-

son-Therapie bei Patienten mit motorischen Symptomen gemacht. „Dieses Verfahren eignet sich auch gut zur Abklärung, bevor hochkomplexe Therapieformen wie die tiefe Hirnstimulation angeboten werden.“ Die Patienten sind durch eine Video-Kamera und Datenübertragung via Telefonleitung mit ihrem behandelnden Arzt verbunden, der sich die Video-Aufnahmen auf seinem PC abrufen kann. „Die Patienten werden zu vereinbarten oder auch zu selbst gewählten Zeitpunkten gefilmt, sie können ihre momentane Beweglichkeit beurteilen bzw. auch Verschlechterungen für den Arzt dokumentieren“, erklärt Ceballos-Baumann. Vorteile des Verfahrens bestehen in der Kontrolle der Therapieeinstellung – „es eignet sich gut, um ein Aufdosieren von Dopamin-Agonisten bei Abdosieren von L-Dopa zu monitieren“ – bzw. im schnittstellenübergreifenden Ausdehnen der Rehabilitation.

Sprechtherapie

Unter den nicht medikamentösen, nicht chirurgischen Verfahren gewinnt das Lee-Silverman-Voice-Treatment (LSVT) zunehmend an Bedeutung. „Es handelt sich um eine sehr effektive Trainingsmaßnahme zur Bewältigung der für die Patienten belastenden Stimm- und Sprechstörungen“, erklärt Ceballos-Baumann. Im Rahmen einer Intensivtherapie über vier Wochen (viermal pro Woche Schulungen à 50 bis 60 Minuten) werden unter anderem die Wahrnehmung und Modulation der eigenen Stimmlautstärke, vertiefte Ein- und Ausatmung sowie verlängerte Sprechatmung geübt. „Es kommt in der Folge zu einer merklich gebesserten Kommunikationsfähigkeit, die Schluckfunktion bessert sich ebenfalls.“ PET-Daten belegen zudem, dass durch das Training die Neuroplastizität in Gang gesetzt wird und es zu einer gesteigerten Aktivität im Bereich der vorderen Insel kommt.

Tiefe Hirnstimulation

Eine Untersuchung an 90 Parkinson-Patienten, die mit der tiefen Hirnstimulation (Subthalamic nucleus stimulation, STN-Stimulation) behandelt wurden, ergibt eine erhebliche Verbesserung der motorischen Kardinalsymptome (Kuehler et al. 2005). Vor allem Akinese, Tremor und Rigor werden deutlich gemildert, ebenso können viele Aktivitäten des täglichen Lebens wieder leichter ausgeführt werden. „Schlechter werden jedoch die Bereiche Laufen, Fallneigung oder Sprache“, fasst Ceballos-Baumann zusammen. Als seltene, aber schwere Nebenwirkung treten etwa bei fünf Prozent Hirnblutungen auf; häufigere Nebenwirkungen sind Verwirrtheit (25 Prozent) oder Depression (14 Prozent). „Da der Nucleus subthalamicus sehr klein ist, besteht zudem das Risiko, dass wichtige Informationsflüsse im Gehirn gestört werden“, meint Ceballos-Baumann. Profitieren können von der tiefen Hirnstimulation Patienten mit schweren Off-Phasen und Dyskinesien; die Besserung korreliert mit dem Ansprechen auf L-Dopa. ■

Impressum Verleger: Medizin Medien Austria GmbH DVR Nr.: 0753211 Verlags- und Redaktionsadresse: Wiedner Hauptstraße 120-124, 1050 Wien, Tel.: 01/546 00-0, Fax: DW 730, E-Mail: medizin@medizin-medien.at Geschäftsführung: Thomas Zembacher DW 110 Für den Inhalt verantwortlich: Chefarzt Prof. Dr. Andres Ceballos-Baumann, Chefarzt Prof. Dr. Wolfgang H. Jost, Prof. Dr. Heinz-Gregor Wieser Vorsitz: Univ.-Prof. Dr. Werner Poewe Lektorat: Eva Posch Art Direction: Karl J. Kuba Layout und DTP: Johannes Spandl Litho: Bernhard Computertext Druck: Friedrich VDV, 4020 Linz Auflage: 10.000 Nachdruck, auch auszugsweise, nur mit ausdrücklicher, schriftlicher Genehmigung von Medizin Medien Austria GmbH. Alle Rechte, insbesondere das Recht der Vervielfältigung und Verbreitung sowie der Übersetzung, vorbehalten. Kein Teil des Werkes darf in irgendeiner Form (Fotokopie, Mikrofilm oder ein anderes Verfahren) ohne schriftliche Genehmigung des Verlages reproduziert oder unter Verwendung elektronischer Systeme gespeichert, verarbeitet, vervielfältigt, verwertet oder verbreitet werden.

Quelle: 3-Länder-Symposium, Hof bei Salzburg. Mit freundlicher Unterstützung der Firma Pfizer

Epilepsie: Chancen bei Therapieresistenz

Neuere Antiepileptika, chirurgische Eingriffe oder Verfahren wie die Vagusnervstimulation können bei Patienten mit therapieresistenter Epilepsie Erfolge bringen.

Jede zehnte Person erleidet im Laufe ihres Lebens einen epileptischen Anfall, bei etwa einem Prozent der Bevölkerung besteht eine aktive Epilepsie. „Die direkten und indirekten Kosten für die Epilepsie-Behandlung betragen alleine in der Schweiz weit mehr als eine Million Franken (€ 645.000,- Anm.) pro Tag“, berichtet Prof. Dr. Heinz-Gregor Wieser, Abteilung Epileptologie und Elektroenzephalographie, Neurologische Klinik Universitätsspital Zürich, beim Drei-Länder-Symposium in Hof bei Salzburg.

Eine prospektive Studie an 525 Patienten mit neu diagnostizierter Epilepsie (Alter zwischen neun und 93 Jahre) ergibt, dass davon 47 Prozent durch die Behandlung mit einem Antiepileptikum anfallsfrei bleiben (Kwan P. & Brodie MJ., N Engl J Med, 2000; 342: 324–19). „Anfallsfreiheit wurde darin über den Zeitraum eines Jahres definiert“, erklärt Wieser. Weitere 14 Prozent konnten durch den Wechsel auf ein zweites Antiepileptikum anfallsfrei gehalten werden. „Bis zu 40 Prozent der Patienten sind jedoch therapieresistent.“ Ausschlaggebend für den Behandlungserfolg ist der möglichst frühe Therapiebeginn: „Patienten mit mehr als 20 Anfällen vor Therapiebeginn schneiden deutlich schlechter ab“, fasst Wieser zusammen. Der Wechsel auf ein anderes Medikament biete auch dann größere Chancen auf einen Behandlungserfolg, wenn er wegen Nebenwirkungen erfolgt. „Wird wegen Ineffizienz der Erstmedikation gewechselt, dann kann auch mit einem zweiten Medikament nur in wenigen Fällen Anfallsfreiheit erreicht werden.“

Neuere Antiepileptika

Hinsichtlich der pharmakologischen Therapie werden „ältere“ oder „klassische“ (z.B. Valproat oder Carbamazepin) Antiepileptika von „neueren“ (z.B. Tiagabin oder Pregabalin) unterschieden. „Was die Unterschiede zwischen diesen beiden Gruppen angeht, so sind die Beurteilungen durch internationale Gremien äußerst heterogen“, sagt Wieser. Das britische National Institute for Clinical Excellence (NICE) meint etwa, dass es für neue Antiepileptika keine sicheren Hinweise auf eine verbesserte Lebensqualität gibt und neuere Antiepileptika erst eingesetzt werden sollen, wenn ältere versagen oder klare Gründe deren Gebrauch verbieten. Ein solcher Grund könnte etwa die Anwendung bei Frauen im gebärfähigen Alter sein, da einige der älteren Antiepileptika erwiesenermaßen teratogen sind. „Die aktuellen US-Guidelines empfehlen dagegen, neue Antiepileptika als Monotherapie bei neu diagnostizierten Epilepsien anzuwenden“, erklärt Wieser.

Unter den neuen Substanzen ist Pregabalin zu erwähnen, das in die Beurteilung des britischen NICE nicht miteinbezogen wurde. „Pregabalin hat einen ganz eigenen Wirkansatz: es bindet an die alpha2-delta-Untereinheit des spannungsabhängigen Kalzium-Kanals“, erläutert Wieser. Im Elektroschockmodell hat sich die Substanz als gut wirksam erwiesen, ebenso im Kindling-Modell der Ratte, dem Prototyp für die mesiale Temporallappen Epilepsie und damit der häufigsten Form der therapieresistenten Epilepsie. „Pregabalin ist seit 2004 in Europa und in den USA zugelassen. Insgesamt drei plazebokontrollierte Add-on-Studien (Brodie MJ., Epilepsia 2004; 45 (Suppl 6): 19–27) ergeben Responderraten bis zu 50 Prozent, allerdings mit der höchsten Dosis von 600mg pro Tag.“ Pregabalin weise zudem keine pharmakokinetischen Interaktionen mit anderen Antiepileptika und gängigen Medikamenten auf. „Die häufigsten Nebenwirkungen sind Somnolenz, Schwindel sowie Gewichtszunahme.“

Epilepsiechirurgie

Unter den nicht pharmakologischen Behandlungsmöglichkeiten gibt es eine Reihe von Methoden, die derzeit noch im experimentellen Stadium sind bzw. sich in Evaluation befinden. Eine kurative Epilepsiechirurgie an hochspezialisierten Zentren bis hin zur Hemisphärektomie kann in Einzelfällen bei therapieresistenten Epilepsien Erfolge bringen. „Wenn Patienten für eine kurative Epilepsiechirurgie nicht in Frage kommen und Pharmakotherapiebestenz besteht, bietet sich die palliative Epilepsiechirurgie an.“ So kann die vordere Balkendurchtrennung bei schweren Sturzanfällen mit dem Gamma-Knife durchgeführt werden.

Weitere Methoden sind die Vagusnervstimulation (VNS) und die tiefe Hirnstimulation. „Es gibt auch bereits Erfahrungen mit interaktiven Formen der Hirnstimulation, bei denen der Patient bei Aura durch Erhöhen der Stromstärke einen Anfall unterdrücken kann“, berichtet Wieser. Mit der Stimulation des linken Nervus vagus liegen weltweit Erfahrungen von mehr als 30.000 Patienten vor, „bei 40 Prozent der Patienten wird damit eine mehr als 50-prozentige Anfallsreduktion erreicht.“

Als positiver Nebeneffekt der VNS wird eine antidepressive Wirkung beobachtet. „Hinsichtlich der Epilepsie-Kontrolle hat die VNS jedoch den Nachteil, dass es keine Prädiktoren für das Ansprechen gibt. Zu den Vorteilen gehören sicher die gute Verträglichkeit, die Selbstkontrolle sowie die gute Compliance der Patienten.“