

Behandlung des Lennox-Gastaut-Syndroms (LGS), einer besonders schweren Epilepsieform, als Orphan-Drug zugelassen. Ein großes Problem bei den Erkrankten sind die tonisch-atonischen Anfallsformen, die zu schweren Stürzen mit erheblichem Verletzungsrisiko führen, weshalb die Patienten meist einen Helm tragen müssen. Das wird von den Kindern wie auch den Eltern als außerordentlich stigmatisierend erlebt.

Rufinamid als Add-on-Medikament – hier ist die nichthepatische Metabolisierung besonders relevant – wurde in der Untersuchung von Glauser et al. (Neurology 2008;70:1950–8) auf seine Wirksamkeit und Sicherheit beim LGS überprüft.

In der randomisierten, Placebo-kontrollierten Doppelblindstudie mit 139 LGS-Patienten im Alter von 4 bis 30 Jahren

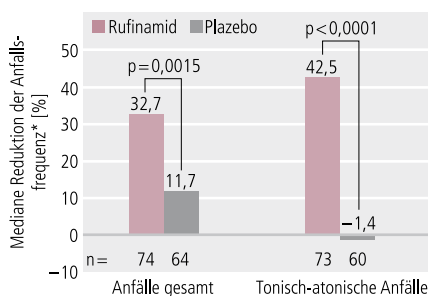


Abb. 1. Wirksamkeit von Rufinamid bei der Behandlung des Lennox-Gastaut-Syndroms [nach Glauser et al. 2008]

*: Anfallsfrequenz pro 28 Tage in der doppelblinden Phase versus Ausgangsphase

konnte ein Rückgang der Häufigkeit aller mit dem LGS assoziierten Anfälle um 32,7% verzeichnet werden, gegenüber 11,7% in der Placebo-Gruppe.

Ebenso konnte die Frequenz der Sturz-anfälle um 42,5% reduziert werden, während sie in der Placebo-Gruppe prak-

tisch gleich blieb (Abb. 1). Wenn beim einzelnen Patienten gar keine Sturz-anfälle mehr auftraten und auf den Helm verzichtet werden konnte, stellte dies einen enormen Zuwachs an Lebensqualität – auch für die Familienangehörigen – dar. Dies ist ebenso der Fall bei einer Verringerung des Schweregrads der Anfälle, die bei 53% der Patienten, die mit Rufinamid behandelt wurden, beobachtet werden konnte.

Quelle

Prof. Dr. Bernhard Steinhoff, Kehl-Kork, Prof. Dr. Ulrich Stephani, Kiel. Presse-Workshop „Besser leben mit Epilepsie – Wirksam therapiert und informiert den Alltag bewältigen“, veranstaltet von Eisai GmbH im Rahmen des 8th European Congress on Epileptology (ECE), Berlin, 23. September 2008.

Reimund Freye,
Baden-Baden

Fibromyalgie

Pregabalin geeignet für Langzeitbehandlung

Die Zeit bis zum Wirkungsverlust einer Behandlung mit Pregabalin bei Patienten mit Fibromyalgie ist verglichen mit Placebo signifikant länger, so das Ergebnis einer multizentrischen, doppelblinden, Placebo-kontrollierten, randomisierten Studie.

Hintergrund

Bei der Fibromyalgie handelt es sich um ein Syndrom mit chronischen Muskel- und Gelenkschmerzen, dessen Pathophysiologie noch nicht geklärt ist. Unter der Annahme, dass bei dieser Krankheit auch eine zentrale Sensitivierung eine wichtige Rolle spielt, wurden mehrere Studien zum Einsatz und zur Wirksamkeit von Pregabalin (Lyrica®, keine Zulassung in Europa für diese Indikation) bei Patienten mit Fibromyalgie durchgeführt.

Studiendesign und -ziel

Bei der hier vorliegenden Studie handelt es sich um eine multizentrische, doppelblinde, Placebo-kontrollierte, randomisierte Studie zur Wirksamkeit einer Behandlung mit Pregabalin. Bei allen Patienten erfolgte zunächst eine offene Behandlung mit Pregabalin über 6 Wochen, gefolgt von einer 26-wöchigen

doppelblinden Behandlung mit Placebo oder Pregabalin. Einschlusskriterien waren das Vorliegen einer Fibromyalgie und ein Wert der Beschwerden von über 40 mm auf einer visuellen Analogskala, die von 0 bis 100 mm reichte (je höher der Wert, desto stärker die Beschwerden). In den ersten drei Wochen der offenen Behandlungsphase wurden die Patienten langsam auf die individuell wirksamste Dosis von 300, 450 und 600 mg Pregabalin pro Tag eindosiert, in den letzten drei Wochen erhielten sie diese als fixe Dosierung. Es wurden nur Patienten randomisiert, bei denen es zu einer über 50%igen Abnahme des Schmerzes auf der visuellen Analogskala kam und die die Therapie am Ende der offenen Behandlungsphase als gut oder sehr gut wirksam einschätzten. Der primäre Endpunkt war die Zeit bis zum Verlust des Therapieeffekts, definiert als eine weniger als 30%ige Re-

duktion der Schmerzen oder eine Verschlechterung der Fibromyalgie.

Studienergebnisse

1 150 Patienten wurden in die offene Behandlungsphase aufgenommen, 287 wurden anschließend in die Placebo-Gruppe und 279 in die Pregabalin-Gruppe eingeschlossen.

Die Zeit bis zum Verlust der Wirkung der Behandlung war für Pregabalin signifikant länger als für Placebo (p<0,0001). Kaplan-Meier-Kurven zeigten, dass es bei der Hälfte der Patienten in der Placebo-Gruppe 19 Tage dauerte, bis die Wirkung verloren gegangen war. Mehr als die Hälfte der Patienten in der Pregabalin-Gruppe hatte auch nach 26 Wochen das Ansprechen auf die Therapie nicht verloren.

Am Ende der doppelblinden Behandlungsphase hatten 174 Patienten (61%) in der Placebo-Gruppe einen Wirkungsverlust verglichen mit 90 Patienten (32%) in der Pregabalin-Gruppe. 17% der Patienten brachen die Behandlung mit Pregabalin in der offenen Behandlungsphase ab. Die Abbruchrate war auch in der doppelblinden Behandlungsphase bei Pregabalin höher als bei Placebo. Die häufigsten Nebenwirkungen waren Schwindel, Benommen-

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

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

heit, Kopfschmerzen, Schlafstörungen und Übelkeit.

Kommentar

Es handelt sich hier um ein ungewöhnliches Studiendesign, da die Behandlung zunächst offen erfolgte und dann die Langzeitwirksamkeit in einem randomisierten Design im Vergleich zu Placebo untersucht wurde. Zunächst ist bemerkenswert, dass über die Hälfte der Patienten,

die die offene Behandlungsphase absolvierten, einen Behandlungseffekt zeigten und damit randomisiert werden konnten. Bei Patienten, die fortgesetzt mit Pregabalin behandelt wurden, zeigte sich dann aber auch in zwei Drittel der Fälle ein anhaltender Therapieerfolg. Die Placebo-Erfolgsrate lag in dem üblicherweise zu erwartenden Bereich. Nicht überraschend ist die Beobachtung, dass Pregabalin mehr Nebenwirkungen

hatte als Placebo. Interessant ist die Beobachtung, dass es keine Dosis-Wirkungs-Beziehung zwischen den drei Dosen von 300, 450 und 600 mg Pregabalin pro Tag gab.

Quelle

Crofford LJ, et al. Fibromyalgia relapse evaluation and efficacy for durability of meaningful relief (FREEDOM): a 6-month, double-blind, placebo-controlled trial with pregabalin. *Pain* 2008;136:419–31.

Prof. Dr. H. C. Diener, Essen

Nichtmotorische Symptome bei Parkinson-Patienten

Fokus bei der Behandlung nicht nur auf dopaminerges System richten

Bei Parkinson-Patienten sollten neben den typischen motorischen Symptomen auch nichtmotorische Symptome behandelt werden, da diese die Lebensqualität der Patienten erheblich beeinflussen können. Die Bedeutung solcher Symptome für die Patienten und die Behandlung mit Rasagilin bei Schlafstörungen und reduzierter emotionaler Expressivität wurde im Rahmen der 124. Wanderversammlung auf einem Satellitensymposium der Firmen Teva und Lundbeck vorgestellt.

Bei der Parkinson-Erkrankung beschränken sich die Symptome und auch die Therapie nicht nur auf das dopaminerge System, also auf den Untergang der Substantia nigra, sondern auch auf das serotonerge und noradrenerge System. Gerade zu Beginn der Erkrankung stehen Frühsymptome wie eine verminderte Darmmotilität, Kopfschmerzen und Schlafstörungen im Vordergrund, bevor die „typischen“ Symptome wie Akinesie, Rigor und Tremor auftreten. Im weiteren Verlauf treten bei den meisten Patienten motorische Fluktuationen („wearing-off“) auf und bereiten erhebliche Schwierigkeiten bei der Bewältigung von Alltagsaktivitäten wie Essen, Ankleiden und Körperpflege. Aber auch ein gestörter Nachtschlaf und Schmerzen zählen zu den Faktoren, die die Lebensqualität der Patienten entscheidend verschlechtern können.

Gestörte Motilität im Gastrointestinaltrakt

Im Verlauf der Parkinson-Erkrankung führt eine Degeneration des Nervus va-

gus zu einer verzögerten Magenentleerung, aber auch zu einer verminderten Darmmotilität. So ist mit zunehmender Krankheitsintensität eine bessere Resorption von Levodopa zu beobachten. Der Grund liegt wahrscheinlich an der längeren Verweildauer des Wirkstoffs im Duodenum. Besonders ausgeprägte Resorptionsschwankungen bestehen auch nach einer Narkose bei operativen Eingriffen. Um diese zu verhindern, kann Levodopa beispielsweise in flüssiger Form verabreicht werden (aufgelöste Tablette), um den Einfluss der Magenentleerung und Darmmotilität zu umgehen. Bei Parkinson-Patienten ist es von besonderer Bedeutung, die Medikamentenpausen im Rahmen einer Operation so kurz wie möglich zu halten und die Medikation baldmöglichst nach der Operation (ca. 30 bis 90 Minuten) fortzuführen.

Schlafstörungen

Schlafstörungen bei Parkinson-Patienten können sich vielfältig äußern. Dazu gehören beispielsweise Einschlaf- und

Durchschlafstörungen, nächtliche Unruhe und Psychosen, Nykturie, motorische Symptome (Off-Phasen) und auch ein vermindertes Erholungsgefühl und Tagesschläfrigkeit.

Für die Behandlung zu Beginn der Erkrankung oder auch in späteren Stadien, in Kombination mit Levodopa, ist beispielsweise der MAO-B-Hemmer Rasagilin (Azilect®) zugelassen. Die Ergebnisse der PRESTO- und LARGO-Studie zeigten eine eindeutige Zunahme der On-Zeiten und eine Reduktion der Off-Zeiten mit Rasagilin. Die Wirksamkeit von Rasagilin bei Schlafstörungen, wurde nun in einer Anwendungsbeobachtung bei 26 Parkinson-Patienten, die durchschnittlich bereits 6,8 Jahre an Parkinson erkrankt waren, untersucht. Die Symptome wurden zu Beginn, nach vier und nach acht Wochen mit der PDSS (Parkinson disease sleep scale) und verschiedenen Fatigue-Skalen (z. B. FSS, MFIS) bestimmt. Nach achtwöchiger Rasagilin-Therapie war der UPDRS-Score (Teil III: Motorik) von durchschnittlich 20,8 auf 14,3 Punkte gesunken. Schlafparameter wie Durchschlafstörungen und Erholbarkeit des Schlafs besserten sich deutlich. Auch eine Besserung der Fatigue war nach acht Wochen zu erkennen.

Emotionale Expressivität

Gerade eine erstarrte oder eingeschränkte Mimik eines Parkinson-Patienten bewirkt bei Außenstehenden oft einen mürrischen Eindruck und führt zu einer Stigmatisierung und damit auch zu einer Einschränkung der Lebensqualität.