

häufigsten verordneten Antipsychotikum. Sensitivitätsanalysen unterstützten die Ergebnisse der primären Datenanalyse.

Fazit und Kommentar der Autoren

Unter naturalistischen Bedingungen sind Clozapin und injizierte Depotneuroleptika die wirksamsten Medikamente zur Rückfallprävention bei Schizophrenie-Patienten. Im intraindividuellen Vergleich mit ihren oralen Äquivalenzpräparaten ist das Rehospitalisierungsrisiko unter den langwirksa-

men Depotpräparaten um 20% bis 30% reduziert. Insgesamt bestätigt die Studie damit bereits existierende Wirksamkeitsdaten. Und auch die vergleichsweise hohen Rehospitalisierungsraten unter oralem Quetiapin sind aus anderen Studien bekannt. Der hier beschriebene Rezidivraten-Unterschied im Vergleich zu Quetiapin und Depotpräparaten ist klinisch relevant. Quetiapin ist deshalb nicht das Mittel der ersten Wahl für Schizophrenie-Patienten, schlussfolgern die Autoren. Zwar wurden die Dosen nach der Ersteinführung dieses

atypischen Neuroleptikums zunächst etwas zu niedrig angesetzt, in der vorliegenden Studienanalyse war die Erhaltungsdosis mit 360 mg/Tag entsprechend 0,90 definierten Tagesdosen (DDD) aber ausreichend.

Quelle

Tiihonen J, et al. Real-world effectiveness of antipsychotic treatments in a nationwide cohort of 29 823 patients with schizophrenia. *JAMA Psychiatry*, Epub ahead of print 7. Juni 2017.

Dr. Barbara Kreutzkamp,
Hamburg

Parkinson-Erkrankung

Lichttherapie bei Schlafstörungen

Eine kleine randomisierte, Placebo-kontrollierte klinische Interventionsstudie kommt zu dem Ergebnis, dass die Therapie mit hellem Licht Schlafstörungen bei Parkinson-Patienten reduziert und die Tagesschläfrigkeit verringert.

Bis zu 90% der Parkinson-Patienten leiden unter Schlafstörungen. Die Betroffenen wachen häufig in der Nacht auf und bleiben über einen längeren Zeitraum wach. Infolgedessen leiden sie unter einer übermäßigen Tagesmüdigkeit. Die Behandlungsmöglichkeiten sind zurzeit begrenzt.

Es wird vermutet, dass die bei der Parkinson-Erkrankung erfolgte Neurodegeneration zu Störungen der zirkadianen Rhythmik führt. Dies kann zu Schlafstörungen führen. Die Parkinson-Medikation kann die Schlafprobleme verstärken.

Die *Lichttherapie* ist eine weit verbreitete Behandlungsmethode in der Schlafmedizin. Mit Hilfe von hellem Licht wird der Schlaf-Wach-Rhythmus korrekt getaktet. Bisher wurde diese Therapieform noch nicht systematisch bei Morbus Parkinson untersucht.

Studiendesign und -ziel

Ziel der Studie war, Sicherheit und Wirksamkeit der Lichttherapie bei übermäßiger Tagesmüdigkeit zu bestimmen, die in Zusammenhang zu einer Parkinson-Erkrankung stand. Die randomisierte, Placebo-kontrollierte klinische

Interventionsstudie wurde in zwei Parkinson-Disease-Zentren in Chicago, USA, durchgeführt. Teilnehmer waren 31 an Morbus Parkinson erkrankte Patienten (18 Frauen, 13 Männer), die unter einer übermäßigen Tagesschläfrigkeit litten. Die Patienten waren kognitiv nicht beeinträchtigt und hatten keine primäre Schlafstörung. So litten sie nicht unter einer Schlafapnoe, einem Restless-Legs-Syndrom oder einer anderen Erkrankung, die zu einer Beeinträchtigung des Schlafs führen kann. Außer einer dopaminergen Parkinson-Medikation nahmen sie keine weiteren Arzneimittel ein, die den Schlaf stören oder tagsüber eine sedierende Wirkung entfalten.

Alle Patienten unterzogen sich zunächst einer zweiwöchigen Eingewöhnungsphase ohne zusätzliche Lichtexposition. In dieser Zeit trugen sie einen Aktometer, der ihre Aktivität in Minutenintervallen erfasste und zudem Helligkeitsdaten registrierte. Zusätzlich führten die Patienten über ihren Schlaf und ihre Tagesmüdigkeit Protokoll.

Die Patienten wurden zwei Gruppen zugewiesen. Alle Patienten erhielten eine Lichtbox. Bei 16 Patienten strahlte

diese helles Tageslicht aus (10 000 Lux, 5000 K), bei 15 Patienten schwaches Rotlicht (Kontrollgruppe). Die Patienten wurden aufgefordert, sich über einen Zeitraum von 14 Tagen täglich zwischen 9 und 11 Uhr sowie zwischen 17 und 19 Uhr jeweils eine Stunde im Abstand von etwa 80 cm vor die Lichtbox zu setzen. Insgesamt sollte die Lichtbox somit 28 Stunden angewandt werden. Nach eigenen Angaben ließen sich die Patienten im Schnitt 21 bis 22 Stunden bestrahlen.

Primärer Endpunkt war die Veränderung des ESS (Epworth Sleepiness Scale)-Scores. Die Epworth Sleepiness Scale ist ein Kurzfragebogen zur Erfassung der Tagesschläfrigkeit, in dem retrospektiv die Wahrscheinlichkeit für das Einnicken bzw. Einschlafen in acht typischen Alltagssituationen erfragt wird. Die mögliche Punktzahl beträgt 24. Werte über 10 Punkte weisen auf eine erhöhte Tagesschläfrigkeit hin.

Sekundäre Endpunkte bestanden unter anderem aus dem Pittsburgh Sleep Quality Index Score und dem Parkinson Disease Sleep Scale Score, dem Unified Parkinson's Disease Rating Score (UPDRS) sowie der Aktigraphie. Der Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI) ist ein Fragebogen zur Erfassung der Schlafqualität. Er erfragt retrospektiv die Häufigkeit schlafstörender Ereignisse, die Einschätzung der Schlafqualität, die gewöhnlichen Schlafzeiten, Einschlaf latenz und Schlafdauer, die Einnahme von Schlafmedikationen sowie

die Tagesmüdigkeit. Die Parkinson's Disease Sleep Scale (PDSS) wurde entwickelt, um spezifische schlafassoziierte Symptome semiquantitativ erfassen zu können. Die UPDRS-Skala ermöglicht neben der Momentaufnahme auch die Verlaufsbeobachtung eines Parkinson-Patienten.

Studienergebnisse

Die Patienten waren im Durchschnitt 63 Jahre alt und seit 5,9 Jahren krank. In der Eingewöhnungsphase hatten sie im Mittel einen ESS-Score von 15,83. Die helle Lichttherapie führte zu erheblichen Verbesserungen: Nach 14-tägiger Behandlung lag der Mittelwert bei 11,19. In der Kontrollgruppe hingegen war der Wert nur um 1,7 Punkte gesunken. Der Unterschied zur Eingewöhnungsphase erwies sich varianzanalytisch als statistisch signifikant.

In Bezug auf den Pittsburgh Sleep Quality Index und die Parkinson's Disease Sleep Scale zeigten beide Gruppen Verbesserungen, wobei diese mit hellem Tageslicht stärker ausfielen. Der Mittelwert des PSQI-Scores verbesserte sich nach heller Lichttherapie von 7,88

auf 6,25 und in der Kontrollgruppe von 8,87 auf 7,33. Der PDSS-Score verbesserte sich nach der Lichttherapie von 97,24 auf 106,98 und in der Kontrollgruppe von 95,11 auf 99,28.

Aus den Aufzeichnungen der Patienten ging hervor, dass sich die Schlafqualität signifikant verbessert hatte. Die Einschlaflatenz und die Dauer der nächtlichen Wachphasen hatten sich in beiden Gruppen verringert. Die Lichttherapie ging mit einer erhöhten täglichen körperlichen Aktivität einher.

Beim UPDRS-Gesamtwert ergaben sich in beiden Gruppen Verbesserungen um 4 bis 5 Punkte. Diese waren noch zwei Wochen nach Therapieende nachweisbar. Auf die Stimmung und die Lebensqualität der Patienten hatte die Behandlung keinen signifikanten Einfluss.

Diskussion

Die Ergebnisse stehen in Übereinstimmung mit Studien bei Demenzpatienten, bei denen eine Lichttherapie Schlaf und Vigilanz verbessern kann.

Es ist davon auszugehen, dass die Lichttherapie die Schlafqualität auch bei Parkinson-Patienten verbessert und die

Tagesmüdigkeit reduziert. Nicht erklärbar ist die vergleichbare starke Verbesserung des UPDRS-Scores in der Kontrollgruppe dieser Studie. Möglicherweise führte die intensive Beschäftigung mit der Lichtbox und den Tagebüchern zu einer Aktivierung der Patienten.

Fazit der Autoren

Wie die Autoren feststellen, wurde die Lichttherapie gut vertragen und kann zu einer Verbesserung der Schlaf-Wach-Rhythmik bei Parkinson-Patienten führen. Weitere Studien seien erforderlich, um optimale Behandlungsparameter zu erfassen. Von hoher Bedeutung wäre es, die Therapieeffekte über längere Zeiträume zu untersuchen.

Quelle

Videnovic A, et al. Timed light therapy for sleep and daytime sleepiness associated with Parkinson disease: A randomized clinical trial. *JAMA Neurol* 2017;74:411–8.

*Dr. med. Claudia Borchard-Tuch,
Ratingen*

Parkinson-Krankheit

Amantadin-Retard lindert Levodopa-induzierte Dyskinesien

Amantadin, als Retardformulierung vor dem Schlafengehen gegeben, reduziert Levodopa-induzierte Dyskinesien signifikant besser als Placebo. Auch die Off-Zeiten der Parkinson-Patienten gehen signifikant zurück. Häufige Nebenwirkungen sind optische Halluzinationen, Benommenheit und periphere Ödeme. Diese Ergebnisse einer Phase-III-Studie könnten den Weg für die Zulassung der Amantadin-Retardformulierung in der Indikation Levodopa-induzierte Dyskinesien ebnen.

Dyskinesien unter langjähriger Levodopa-Therapie sind häufig und wirken sich negativ auf die Lebensqualität und Alltagsbewältigung der Parkinson-Patienten aus. Medikamentös lässt sich die Levodopa-induzierte Dyskinesie bisher kaum behandeln. Ein Kandidat für die Indikation LID ist Amantadin. Als sofort freisetzen Formulation ist der Wirkstoff für die Therapie von

motorischen Symptomen der Parkinson-Krankheit und von Parkinsonismus zum Beispiel als Folge einer Antipsychotikatherapie zugelassen. Speziell für die Therapie von Levodopa-induzierten Dyskinesien (LID) bei Parkinson-Patienten wurden unter dem Kürzel ADS-5102 Retardkapseln mit 274 mg-Amantadinhydrochlorid für die Einnahme zur Nacht entwickelt. Nach Einnahme zur

Nacht steigt die Amantadin-Plasmakonzentration zunächst nur langsam, erreicht dann aber am Morgen Spitzenwerte und bleibt während der Tagesaktivitäten mit Plasmakonzentrationen von etwa 1500 ng/ml auf einem stabilen hohen Niveau – ein Niveau, das unter der konventionellen Gabe von zwei- bis dreimal täglich 100 mg Amantadin nicht erreicht wird. In einer Phase-III-Studie wurden Wirksamkeit und Sicherheit der neuen Retardformulierung über drei Monate geprüft.

Methodik

Die kontrollierte Doppelblindstudie wurde von Mai 2014 bis Juli 2015 in 44 nordamerikanischen Zentren durchgeführt. Einbezogen waren Levodopa-therapierte Parkinson-Patienten, die mindestens eine Stunde pro Tag eine belastende Dyskinesie mit einer mindestens leichten funktionellen Beeinträchtigung aufwiesen. In ei-