

Parkinson-Krankheit

Apomorphin-Therapie neu aufgestellt

Der APO-go®-Pen und die APO-go®-Pumpe mit dem Wirkstoff Apomorphin werden seit Juli 2016 von der Firma Grünenthal vertrieben. Mit den Apomorphin-Darreichungsformen soll die Versorgung von Patienten mit fortgeschrittenem Morbus Parkinson verbessert werden, die mit einer oralen Therapie nicht mehr ausreichend eingestellt werden können. Bei der Implementierung der Pumpentherapie in der Praxis soll der Arzt durch einen Patientenservice unterstützt werden.

Prof. Andrés Ceballos-Baumann, München, sieht die parenterale Therapie mit Apomorphin in Deutschland als unterbewertet an. In anderen europäischen Ländern wird die Apomorphin-Therapie deutlich häufiger angewendet als hierzulande. Die Wirksamkeit der Apomorphin-Pumpentherapie kann einfach und ohne operativen Eingriff, wie er bei der Levodopa-Pumpe oder der Hirnstimulation notwendig ist, getestet werden. Das erleichtert den präferenziellen Einsatz von Apomorphin, wenn die Erkrankung durch orale Medikamente nicht mehr kontrolliert werden kann. Invasive Therapien verbleiben als Option für die nächste Therapielinie.

Viele dieser Patienten mit fortgeschrittener Parkinson-Erkrankung erhalten derzeit in Deutschland keine ausreichende Behandlung. Bei schweren Dyskinesien sollte man laut Ceballos-Baumann überlegen, ob man Apomorphin gleich kontinuierlich via Pumpe einsetzt anstatt als Bolus-Therapie mit dem Pen. Auch für Patienten mit sehr komplexen oralen Medikationsschemata wäre dies eine Erleichterung. Den Einsatz der Apomorphin-Pumpe sieht er als indiziert und notwendig an, wenn täglich mehr als fünf Pen-Injektionen notwendig sind, sowie bei komplexen Levodopa-Wirkungsschwankungen, Off-Dystonien und Dyskinesien. Neben der Verringerung von Off-Phasen sieht der Neurologe den Einsatz von subkutanem Apomorphin auch bei verschiedenen, mit Fluktuationen assoziierten motorischen Symptomen wie dystonen Verkrampfungen, sensorischen Phänomene und Schmerzen, Schluckstörungen sowie Blasenentleerungs-

und Defäkationsstörungen als indiziert an. Darüber hinaus gibt es Daten, dass Apomorphin auch nichtmotorische Symptome der Parkinson-Erkrankung günstig beeinflusst.

Entlastung für den Arzt

Die bessere Integration der Apomorphin-Therapie in die Patientenversorgung soll durch ein Netzwerk zusammen mit den betreuenden Ärzten gesichert werden. Für die Behandlung ist es wichtig, dass der Patient auch in Problemsituationen einen Ansprechpartner hat, der ihm hilft. Dies kann der Arzt in den jetzigen Strukturen und

Finanzierungsmodellen in der Routineversorgung nur beschränkt leisten. Grünenthal arbeitet daher mit der ContraCare GmbH zusammen, die Erstattungsdienstleistungen und Unterstützungsprogramme für chronisch Kranke anbietet. ContraCare versteht sich als Vernetzer von Arzt, Patient und Krankenversicherung und bietet einen umfassenden Patientenservice an, der von Pumpenschulung über die Versorgung mit Hilfsmitteln bis hin zu erstattungsrechtlichen Fragen geht. Um eine lückenlose Weiterversorgung von APO-go®-Patienten sicher zu stellen, ging Grünenthal eine Partnerschaft mit dem international tätigen Unternehmen Britannia Pharmaceuticals Limited ein, das die Apomorphin-Pumpe seit 1992 vertreibt.

Quelle

Prof. Andrés Ceballos-Baumann, München, Lauch-Pressesgespräch „Grünenthal – Ihr Partner in der Parkinson-Therapie“, veranstaltet von Grünenthal GmbH im Rahmen der Jahrestagung der Movement Disorder Society (MDS), Berlin, 20. Juli 2016.

Dr. Alexander Kretzschmar,
München

Ischämischer Schlaganfall

Sichere Therapie auch mit reduzierter Alteplase-Dosis möglich?

Bei Patienten mit akutem ischämischem Schlaganfall wird bis zu viereinhalb Stunden nach Symptombeginn eine intravenöse Lyse durchgeführt. Dafür wird das Thrombolytikum Alteplase (rt-PA) in einer Dosierung von 0,9 mg/kg Körpergewicht gegeben. Eine gefürchtete Komplikation dieser Therapie sind intrazerebrale Blutungen, weshalb in vielen asiatischen Ländern die Alteplase-Dosis auf 0,6 mg/kg Körpergewicht reduziert wurde. Die ENCHANTED-Studie zeigt nun, dass diese niedrige Dosierung mit einer höheren Überlebensrate einhergeht.

Aufgrund der Ergebnisse der Japan Alteplase Clinical Trial (J-ACT) [1] wird in Japan und anderen asiatischen Ländern Alteplase in einer Dosierung von 0,6 mg/kg Körpergewicht in der Therapie des ischämischen Schlaganfalls verwendet, während in Europa und den USA eine Dosierung von 0,9 mg/kg

Körpergewicht üblich ist. In J-ACT traten weniger intrazerebrale Blutungen auf, als bei japanischen Patienten zu erwarten gewesen wären. Allerdings gab es keine randomisierte Vergleichsgruppe, sodass die Aussagekraft der Studie begrenzt ist.

Internationale Studie

Mit ENCHANTED (Tab. 1) wurde nun eine randomisierte Studie durchgeführt, um zu zeigen, dass eine niedrige Alteplase-Dosierung mindestens so effektiv ist wie die Standarddosis bei gleichzeitiger Reduzierung der Risiken. Dafür wurden 3310 Patienten mit akutem Schlaganfall auf die zwei verschiedenen Alteplase-Dosierungen (0,6 vs. 0,9 mg/kg Körpergewicht) randomisiert. 63% der Patienten stammten aus einem asiatischen Land, die weiteren Patienten aus Südamerika (10%) oder Europa und Australien (27%). Alle Patienten wurden innerhalb von 4,5 Stunden lysiert, nachdem eine intrazerebrale Blutung durch Computer- oder Kernspintomographie ausgeschlossen worden war. Das primäre Ziel der Studie war, eine Nichtunterlegenheit der niedrigen Alteplase-Dosis gegenüber der höheren Dosis nachzuweisen. Der primäre Endpunkt war ein Score von 2 bis 6 auf der modifizierten Rankin-Skala (Tab. 2) 90 Tage nach Therapie.

Studienziel verfehlt

Unter der niedrigen Alteplase-Dosierung zeigten 855 von 1607 Patienten (53,2%) einen Score zwischen 2 und 6 auf der modifizierten Rankin-Skala. Nach Gabe der Standarddosis waren dies 817 von 1599 Patienten (51,1%). Die Nichtunterlegenheit der niedrigen Dosierung konnte mit die-

Tab. 2. Modifizierte Rankin-Skala [3]

Schweregrad	Neurologisches Defizit
0	Kein neurologisches Defizit nachweisbar
1	Apoplex mit funktionell irrelevantem neurologischen Defizit
2	Leichter Apoplex mit funktionell geringgradigem Defizit und/oder leichter Aphasie
3	Mittelschwerer Apoplex mit deutlichem Defizit mit erhaltener Gehfähigkeit und/oder mittelschwerer Aphasie
4	Schwerer Apoplex. Gehen nur mit Hilfe möglich und/oder komplette Aphasie
5	Invalidisierender Apoplex. Patient ist bettlägerig bzw. rollstuhlpflichtig
6	Apoplex mit tödlichem Ausgang

Tab. 1. Studiendesign von ENCHANTED (Enhanced control of hypertension and thrombolysis stroke study) [nach Anderson CS, et al.]

Erkrankung	Ischämischer Schlaganfall
Studienziel	Nachweis der Nichtunterlegenheit einer Alteplase-Dosierung von 0,6 mg/kg Körpergewicht gegenüber einer Dosierung von 0,9 mg/kg Körpergewicht
Studientyp	Nichtunterlegenheitsstudie
Studiendesign	Multizentrisch, international, randomisiert, prospektiv, offen
Intervention	Alteplase 0,6 mg/kg Körpergewicht (n = 1654) Alteplase 0,9 mg/kg Körpergewicht (n = 1643)
Primäre Endpunkte	Modifizierter Rankin-Score 2 bis 6 am 90. Tag nach der Therapie
Sekundäre Endpunkte	Symptomatische intrazerebrale Blutung, Nachweis einer intrazerebralen Blutung in der Computertomographie, Tod, Behinderung, neurologische Verschlechterung, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Einzug in ein Seniorenheim, Beanspruchung eines Pflegedienstes
Sponsor	National Health and Medical Research Council of Australia, the Stroke Association of the United Kingdom, the National Council for Scientific and Technological Development of Brasil, the Ministry for Health, Welfare, and Family Affairs of South Korea

sen Daten nicht statistisch nachgewiesen werden (Odds-Ratio [OR] 1,09; 95%-Konfidenzintervall [KI] 0,95–1,25; p=0,51 für Nichtunterlegenheit). Nach den Ergebnissen einer Post-hoc-Analyse scheinen von der niedrigen Alteplase-Dosis insbesondere Patienten zu profitieren, die mit Acetylsalicylsäure vorbehandelt sind.

Aber weniger intrazerebrale Blutungen

Dem verfehlten Studienziel steht die niedrigere Rate intrazerebraler Blutungen gegenüber. Im Vergleich zur Standarddosis führte die niedrigere Dosis von Alteplase bei nur 17 von 1654 Patienten (1,0%) zu einer intrazerebralen Blutung, während unter der Standarddosis 35 von 1643 Patienten (2,1%) betroffen waren (OR 0,48; 95%-KI 0,27–0,86; p=0,01).

Und niedrigere Mortalität

Auch die Mortalität lag bei Patienten, die die Standarddosis erhalten hatten, höher. Nach sieben Tagen waren 5,3% von ihnen verstorben, in der Patientengruppe mit niedriger Dosierung lediglich 3,6% (OR 0,67; 95%-KI 0,48–0,94; p=0,02). Nach 90 Tagen konnte dieser Vorteil noch tendenziell nachgewiesen werden. Es waren 8,5% der Patienten, die mit der niedrigen Alteplase-Dosis lysiert worden waren, verstorben – im Gegensatz zu 10,3% der Empfänger der Standarddosis (OR 0,80; 95%-KI 0,63–1,01; p=0,07). Alle weiteren

sekundären Endpunkte zeigten keine signifikanten Unterschiede zwischen den zwei Gruppen.

Fazit der Studienautoren

Nach Ansicht der Studienautoren ist die niedrigere Mortalität unter der niedrigen Alteplase-Dosis ein deutlicher Vorteil dieser Therapie. In einer Presseerklärung [2] zur Studie erklärt Prof. Craig Anderson: „Wenn wir die Dosis reduzieren, bleiben die meisten Vorteile der Therapie unter Standarddosis erhalten, aber wir haben signifikant weniger Blutungen und eine bessere Überlebensrate. Insgesamt könnte dieser Ansatz tausenden von Menschen das Leben retten.“

Quelle

Anderson CS, et al. Low-dose versus standard dose intravenous alteplase in acute ischemic stroke. N Engl J Med 2016;374:2313–23.

Literatur

1. Yamaguchi T, et al. Alteplase at 0.6 mg/kg for acute ischemic stroke within 3 hours of onset. Japan Alteplase Clinical Trial (J-ACT). Stroke 2006;37:1810–5.
2. Presseerklärung des George Institute for Global Health, Australia vom 10.05.2016: Major new global study identifies a safer treatment of acute stroke. Online unter <http://www.georgeinstitute.org.au/media-releases/major-new-global-study-identifies-a-safer-treatment-of-acute-stroke> (Zugriff am 07.07.2016).
3. Bonita R, et al. Modification of Rankin scale: Recovery of motor function after stroke. Stroke 1988;19:1497–500.

Dr. med. Marianne Schoppmeyer,
Nordhorn

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

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