

Kurzberichte aus der
internationalen medizinischen Literatur
und von Kongressen

Narkolepsie mit Kataplexie

Gamma-Hydroxy-Buttersäure zur Therapie zugelassen

Die Therapie der Narkolepsie mit Kataplexie wird erleichtert: Gamma-Hydroxy-Buttersäure (Xyrem®) – bislang nur off Label einsetzbar – wurde als erste Substanz für diese Indikation von der europäischen Zulassungsbehörde EMEA zugelassen. Die Studienergebnisse, die zu dieser Entscheidung geführt haben, und die Bedeutung für die Praxis wurden beim 1. Kongress der World Association of Sleep Medicine Mitte Oktober 2005 in Berlin vorgestellt.

Narkoleptiker fallen tagsüber oft mehrmals in einen kurzen, erfrischenden Schlaf. Leider kommt dieser oft zur Unzeit. Das *Schlafbedürfnis* ist unwillkürlich und lässt sich nur sehr kurze Zeit hinausschieben. Begleitende Phänomene sind hypnagoge und hypnopompe Halluzinationen und Schlaf-lähmung. Der nächtliche Schlaf ist von früh einsetzenden REM-Phasen, wenig Tiefschlaf und häufigem Aufwachen gekennzeichnet. In ausgeprägten Fällen ist das Schlafmuster zerhackt und der Tag-Nacht-Rhythmus kaum noch zu erkennen. Fast alle Patienten weisen gleichzeitig eine Kataplexie auf: Bei starken Emotionen (Lachen, Ärger, Erregung, Überraschung) kommt es zum *plötzlichen Tonusverlust* der Haltemuskulatur bis zum Sturz. Obwohl der Betroffene bei vollem Bewusstsein ist, kann er nicht mit der Umwelt kommunizieren. Die Konsequenzen für Beruf, Schule und Straßenverkehr sind stärker als bei Epilepsie.

In Deutschland leben etwa 50 000 Patienten mit dieser Erkrankung, die oft falsch oder spät diagnostiziert wird. Die Gründe hierfür sind unter anderem mangelnde schlafmedizinische Ausbildung der Hausärzte, aber auch zeitlich versetztes Auftreten der charakteristischen Symptome. Die Tagesschläfrigkeit setzt zumeist im zweiten Lebensjahrzehnt ein und ist oft von anderen psychiatrischen Diagnosen wie Depres-

sion überlagert. Die Kataplexie, die eine sicherere Diagnose erlaubt, beginnt bis zu 5 Jahre später.

Pathophysiologisch ist die Erkrankung mit einer Degeneration des *Hypocretin-Systems* im dorsolateralen Hypothalamus verbunden. Vermutlich sind daran Autoimmunprozesse auf Grundlage genetischer Prädisposition beteiligt. Das Hypocretin-(Orexin-)System ist unter anderem in Wechselwirkung mit GABA an der Umschaltung vom Schlaf- in den Wachzustand beteiligt.

Patienten mit Narkolepsie/Kataplexie brauchen detaillierte Kenntnisse über ihre Krankheit und deren Folgen für das Alltagsleben. Planmäßige Tagesschlafphasen und emotionale Selbstkontrolle zur Vermeidung von Kataplexien können trainiert werden. Die *medikamentöse* Behandlung ist je nach Ausprägung der Hauptsymptome eine Mono- oder Kombinationstherapie. Die Tagesschläfrigkeit wird durch das Psychostimulans Modafinil (Vigil®) gebessert, aber nicht normalisiert. Vorteile dieser Therapie sind die gute klinische Evidenz und die langfristig anhaltende Wirksamkeit. Kataplexie, Schlaf-lähmung und Halluzinationen lassen sich durch Antidepressiva (u. a. Clomipramin – z. B. Anafranil®, Imipramin – z. B. Tofranil®, Fluoxetin – z. B. Fluctin®, oder Venlafaxin – Trevilor®) bessern.

Eine vielseitigere, multisymptom-orientierte Medikation steht jetzt mit *Gam-*

ma-Hydroxy-Buttersäure (GHB) zur Verfügung (Abb. 1). Gamma-Hydroxy-Buttersäure ist ein GABA_B-Metabolit, der über GABA_B-Rezeptoren die Aktivität stimulierender Transmitter wie Noradrenalin, Serotonin, Dopamin und Acetylcholin moduliert. Die jetzt in Europa zugelassene orale Form (Xyrem®) wird aufgrund der kurzen Halbwertszeit von 40 bis 60 Minuten in zwei Teildosen unmittelbar vor dem Einschlafen und 2,5 bis 4 Stunden später eingenommen.

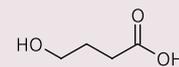


Abb. 1. Gamma-Hydroxy-Buttersäure

Die klinischen Daten zum Einsatz von Gamma-Hydroxy-Buttersäure bei Narkolepsie/Kataplexie belegen eine *dosisabhängige Verbesserung* der drei Hauptkriterien:

- Die *Tagesschläfrigkeit* wurde mit 9 g/d über 4 Wochen nach der Epworth Sleepiness Scale, einer Skala zur Erfassung der subjektiv erlebten Tagesschläfrigkeit (Normalbereich bis 10 Punkte), von 17 auf 12 Punkte – ähnlich gut wie mit Modafinil – gesenkt.
- Die Häufigkeit *kataplektischer Anfälle* wurde eindrucksvoll reduziert: Nach 4 Wochen war die Rate um 69% vermindert, langfristig über 1 Jahr lag die Reduktion auch für niedrigere Dosen ab 3 g/d bei 90%. Nach Absetzen der Therapie kam es anders als bei Antidepressiva nicht zu einem Rebound-Phänomen.
- Der *gestörte Nachtschlaf* und die Schlafarchitektur verbesserten sich unter 10-wöchiger, schrittweise auf 9 g/d gesteigerter Gamma-Hydroxy-Buttersäure-Gabe signifikant: Bei unveränderter Schlafdauer nahmen die Tiefschlafphasen und der Delta-Rhythmus zu, die Aufwachereignisse

dagegen ab. Der REM-Schlaf wurde nach vorübergehender Zunahme ebenfalls reduziert. Die objektiven Daten aus dem Schlaflabor stimmten gut mit dem subjektiven Urteil der Patienten überein, die vor allem über gesteigerte Vitalität berichteten.

Die schleichende Aufdosierung führte zu einer deutlichen Verbesserung der Verträglichkeit. Nebenwirkungen wie

Übelkeit, Benommenheit, Kopfschmerzen und Enuresis konnten auf diese Weise reduziert werden.

Der Einsatz des hochpotenten Narkotikums sollte jedoch unter sorgfältiger Anleitung und Begleitung des Patienten erfolgen, Kombination mit Alkohol sollte vermieden werden.

Quelle

Y. Dauvilliers, Montpellier, Frankreich, S. Overeem, Leiden, Niederlande, C. Bassetti, Zürich, Schweiz, G. Mayer, Schwalmstadt, M. Billiard, Montpellier, Frankreich. Symposium „Modern approaches to management of narcolepsy with cataplexy“, veranstaltet von der UCB GmbH im Rahmen des Congress of the World Association of Sleep Medicine in Berlin, 17. Oktober 2005.

Dr. Günter Seelinger,
Berlin

Demenz bei Parkinson-Krankheit

Moderate Verbesserung durch Rivastigmin

Die Behandlung mit Rivastigmin (Exelon®) führte bei Patienten mit Demenz bei Parkinson-Krankheit zu einer moderaten, aber signifikanten Verbesserung. Ein klinisch relevanter Nutzen wurde bei knapp 20 % der behandelten Patienten festgestellt. Die häufigsten unerwünschten Wirkungen waren entsprechend dem Wirkungsmechanismus von Rivastigmin Übelkeit und Erbrechen.

Parkinson-Patienten leiden häufig an einer mit der Parkinson-Krankheit assoziierten Demenz. Hierbei tritt die kognitive Beeinträchtigung meist nach dem Auftreten motorischer Symptome, insbesondere der charakteristischen motorischen und sprachlichen Verlangsamung, auf. Die Pathologie ist bislang noch unklar, wobei aber eine Beeinträchtigung der cholinergen Neurotransmission im Nucleus basalis – durch Zelluntergang in diesem Hirnareal und verminderte Konzentration des für die Acetylcholin-Synthese wichtigen Enzyms Cholinacetyltransferase – die kognitive Beeinträchtigung erklären könnte.

In einer multizentrisch durchgeführten, doppelblinden, Plazebo-kontrollierten Studie mit 541 Patienten wurde daher untersucht, ob die Behandlung der Demenz bei Parkinson-Krankheit mit Rivastigmin wirksam ist. Rivastigmin hemmt sowohl die Acetylcholinesterase als auch die Butyrylcholinesterase und führt so zu einer Verlängerung der Halbwertszeit von Acetylcholin im synaptischen Spalt, wodurch die *cholinerge Neurotransmission* indirekt gesteigert wird. Die Patienten, die in diese Studie eingeschlossen wurden, litten an Parkinson-Krankheit und hatten mindestens zwei Jahre nach der Diagnose eine

mit der Parkinson-Krankheit assoziierte Demenz entwickelt. Zu Studienbeginn war die Demenz leicht bis moderat (definiert als Werte von 10 bis 24 im Mini-Mental-State-Test).

Die Patienten wurden über einen Zeitraum von 24 Wochen im Verhältnis 2:1 randomisiert mit Rivastigmin (362 Patienten) oder Plazebo (179 Patienten) behandelt. Die Rivastigmin-Dosis wurde hierbei von 1,5 mg 2-mal täglich in 4-wöchigen Intervallen um je-

weils 3 mg täglich gesteigert. Nach dieser insgesamt 16-wöchigen Dosissteigerungsphase wurde die höchste, gut tolerierte Dosis für den restlichen Zeitraum beibehalten.

Für die Untersuchung der Wirksamkeit wurden primär

- ein *kognitiver Leistungstest* (kognitive Subskala der Alzheimer's Disease Assessment Scale, ADAS-cog) und
- eine globale klinische *Beurteilung der Veränderung* gegenüber der Ausgangssituation (Alzheimer's Disease Cooperative Study-Clinician's Global Impression of Change, ADCS-CGIC) nach 16 und 24 Wochen durchgeführt.

Mit der kognitiven Subskala des ADAS werden beispielsweise Gedächtnisleistung, Vorstellungsvermögen, Orientierung und Sprachverständnis bewertet

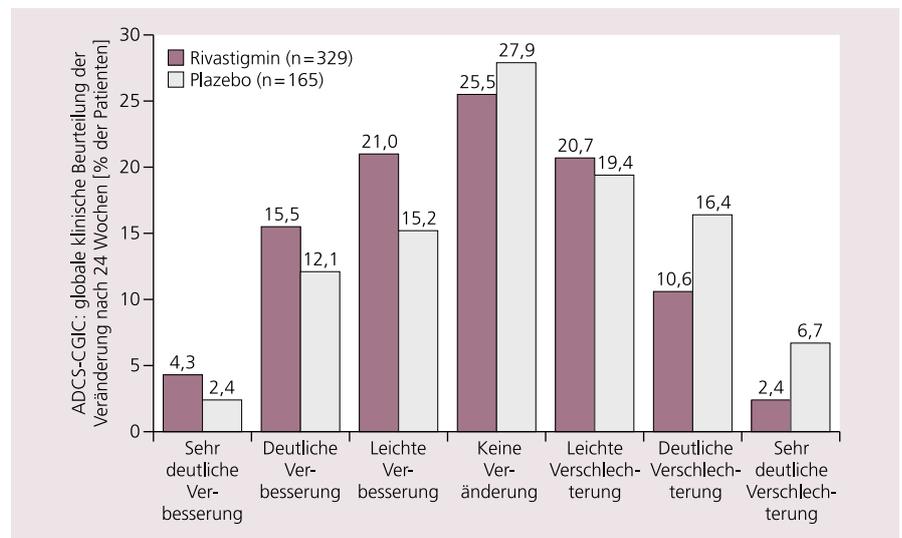


Abb. 1. Ergebnisse eines primären Endpunkts: Beurteilung der Veränderung unter der Therapie mit Rivastigmin im Vergleich zur Ausgangssituation (Alzheimer's disease cooperative study – clinician's global impression of change, ADCS-CGIC). Klinisch relevant sind deutliche/sehr deutliche Veränderungen [nach Emre M, et al. 2004].

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

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