

Fortgeschrittenes Parkinson-Syndrom

Therapeutische Maßnahmen bei Wirkungsfluktuationen

Treten beim idiopathischen Parkinson-Syndrom (IPS) Wirkungsfluktuationen trotz einer optimierten oralen Medikation auf, kann der Neurologe auf verschiedene Pumpensysteme oder die tiefe Hirnstimulation zurückgreifen. In einer Übergangsphase können Off-Zeiten mit der subkutanen Gabe von Apomorphin als Bedarfsmedikation effizient behandelt werden. Experten diskutierten auf dem Parkinson-Kongress in Marburg diese Optionen.

Schon nach wenigen Jahren der Erkrankung treten oft Wirkungsfluktuationen auf, die oral-medikamentös nicht mehr zu beherrschen sind. Dann steht mit dem Apomorphin-Pen (APO-go® Pen) eine Intervention bei Bedarf zur Verfügung. Ein gut unterrichteter Patient, der gelernt hat Off-Phasen rechtzeitig zu erkennen, kann sie damit schnell durchbrechen.

Der Pen ist indiziert bei Komplikationen mit einer geringeren Frequenz von bis zu fünf Off-Phasen am Tag. Durch das schnelle Anfluten von Apomorphin kann innerhalb von 5 bis 10 Minuten die Beweglichkeit wieder hergestellt werden. Die invasiveren Verfahren wie Pumpensysteme und tiefe Hirnstimulation (THS) werden in diesem Stadium meist abgelehnt.

Eine Voraussetzung ist ein gutes Ansprechen auf Levodopa. Das Führen eines On-Off-Tagebuchs kann hilfreich sein. Der orthostatische Blutdruck sollte ebenso überprüft werden wie EKG, Blutbild und Enzym- und Nierenfunktionswerte. Wichtig ist, dass der Patient selbst oder sein soziales Umfeld in der Lage ist, die Indikation für eine Pen-Anwendung zu erkennen und diesen richtig zu handhaben. Dazu bedarf es einer entsprechenden Schulung.

Um der häufigsten Nebenwirkung des Apomorphins, nämlich Übelkeit, entgegenzuwirken, sollte der Patient vor Einleitung der Apomorphin-Therapie mit einem Vorlauf von drei Tagen Domperidon (z. B. Motilium®) 3-mal 20 mg/Tag erhalten.

Für jeden Patienten muss individuell die Schwellendosis des Apomorphins gefunden werden. Begonnen wird in einer

Praxistestung mit einer Einzeldosis von 1 mg. Effekte sieht der Arzt oftmals bei 3 mg. Zeigt der Patient bei 7 mg keine Response, sind weitere Versuche meist nicht sinnvoll.

Um eventuellen Regressen wirksam vorzubeugen, ist eine akkurate Dokumentation der Indikation dieser Behandlung anzuraten. Ferner sollte bei der Quartalsabrechnung die Behandlung von Parkinsonpatienten im fortgeschrittenen Stadium als „Praxisbesonderheit“ deklariert werden.

Pumpen und THS bei starken Wirkungsschwankungen

Nehmen im weiteren Krankheitsverlauf die Wirkungsschwankungen und Dyskinesien zu, können die Apomorphin-Pumpe (APO-go®) oder die Levodopa-Carbidopa-Gel-Pumpe (Duodo-

pa®) sowie die THS zu einer Minderung der Symptome führen.

Apomorphin-Pumpe und THS liegen in Bezug auf Off-Zeiten und Dyskinesien ungefähr gleich auf. Die Pumpe hat Vorteile bei der Sicherheit, die THS ist leichter zu bedienen und verfügt über eine bessere Datenlage. Die Apomorphin-Pumpe kann aber auch dann eingesetzt werden, wenn eine THS nicht durchführbar ist, etwa aufgrund des Operationsrisikos, des Alters oder gravierender neuropsychiatrischer Störungen wie Depression oder Demenz.

Beim Vergleich der Apomorphin-Pumpe mit der Levodopa-Carbidopa-Gel-Pumpe muss, da keine direkten Vergleichsstudien vorliegen, aus den vorliegenden Einzeldaten geschlussfolgert werden. Die Effekte bezüglich Off-Zeit und Dyskinesien sind bei beiden Systemen sehr ähnlich, mit jeweils leichten Vorteilen für die duodenale Levodopa-Applikation. Bei den nichtmotorischen Komponenten des IPS zeigt das Apomorphin-System signifikante Wirkungen auf depressive Störungen.

Die Apomorphin-Pumpe ist durch die subkutane Verabreichung ohne operativen Eingriff einfach testbar und vergleichsweise gut verträglich.

Mit der ab Mai 2009 zur Verfügung stehenden Apomorphin-Fertigspritze wird die Handhabung wesentlich vereinfacht.

Tab. 1. DGN-Leitlinien Empfehlungen für invasive Parkinson-Therapie

Kriterium	APO-go ¹	Duodopa ²	THS ³
Alter < 70 Jahre	++	++	++
Alter > 70 Jahre	+	++	-
Leichte bis mäßige Demenz	+	++*	-
Schwere Demenz (MME < 10)	+**	+**	---
Tremor (pharmakoresistent)	-	-	+++
Medikamentös induzierte Psychose	+	++	++
Testbarkeit des Verfahrens	+++	+	---
Unabhängigkeit des Patienten	++	+	+++
Bedienbarkeit durch Patienten	-	+	0
Betreuungsumfeld nicht vorhanden	--	--	+
Vermeidung chirurgischer Komplikationen	0	-	---

¹ Apomorphin-Ampullen (10 mg/ml)/Apomorphin-Fertigspritzen (5 mg/ml) zur kontinuierlichen Infusion

² Levodopa-Carbidopa-Gel (20 mg/5 mg pro ml) zur intestinalen Anwendung über eine Intraduodenalsonde

³ Tiefe Hirnstimulation

+++ sehr gut geeignet, ++ gut geeignet, + mäßig geeignet, - nicht geeignet/unvorteilhaft, -- sehr ungeeignet/relative Kontraindikation, --- absolut ungeeignet/strenge Kontraindikation, 0 unzutreffend/keine Angabe; * bei Neigung zu Psychosen, ** Einzelfallentscheidung: cave bei Agitiertheit

Sie beinhaltet eine gebrauchsfertig vorverdünnte Lösung, die über einen Adapter direkt in die Pumpe überführt und sofort verwendet werden kann. Der Entstehung von subkutanen Noduli am Infusionsort kann durch tägliches Wechseln der Einstichstelle und eine gute Injektionshygiene vorgebeugt werden. Die häufigsten Probleme bei der duodenalen Levodopa-Therapie sind

technische Störungen an der Infusionsausrüstung, ebenso können Sondendislokationen oder Stomainfektionen auftreten. Die Apomorphin-Pumpe ist weniger invasiv und weniger kostenintensiv.

Eine Zusammenfassung der Empfehlungen der DGN-Leitlinien für die invasive Parkinson-Therapie zeigt **Tabelle 1**.

Quelle

Dr. med. Gottfried Schwartz, Hamburg, Prof. Dr. med. Rüdiger Hilker, Frankfurt/M., Prof. Dr. med. Per Odin, Bremerhaven, Satellitensymposium „Praktisches zur Therapie des fortgeschrittenen M. Parkinson“, veranstaltet von Cephalon im Rahmen des 7. Deutschen Parkinsonkongresses, Marburg, 5. März 2009.

Reimund Freye,
Baden-Baden

Atypische Neuroleptika

Quetiapin für alle Phasen der bipolaren Störung

Quetiapin wurde im Januar dieses Jahres als erstes und bislang einziges atypisches Neuroleptikum auch zur Behandlung schwerer depressiver Phasen sowie mittelschwerer bis schwerer manischer Phasen einer bipolaren Störung zugelassen, und zwar sowohl für die Akut- wie auch die Erhaltungstherapie. Es ist damit das einzige Atypikum, das bei allen Phasen einer schweren bipolaren Störung eingesetzt werden kann.

Bei bipolaren Störungen besteht eine besondere Herausforderung darin, die manischen Phasen adäquat zu behandeln, ohne jedoch den Patienten in eine Depression zu treiben. Umgekehrt müssen depressive Phasen so therapiert werden, dass die Stimmung sich aufhellt, der Patient aber nicht in die Manie „switcht“. Die erfolgreiche Behandlung der Depression ist für die Patienten mindestens ebenso bedeutsam wie die Therapie der Manie, da sie weit mehr Zeit in einer depressiven Stimmung verbringen und diese zudem als belastender erleben als die Manie. Im Durchschnitt knapp ein Zehntel ihrer Zeit leiden die Patienten dabei sogar unter einer erhöhten Suizidneigung, so dass der depressiven Phase durchaus eine hohe Relevanz zukommt.

Wirksam auf das gesamte Symptom-spektrum

Das ideale Therapeutikum sollte deshalb einerseits antimanisch wirksam sein, andererseits aber auch eine antidepressive Wirkung vermitteln. Es sollte zur Rezidivprophylaxe genutzt werden können und auch bei Rapid Cycling wirken und einfach anzuwenden sein. Quetiapin kommt diesen Forderungen nahe, wie

die Studien, die der Zulassungserweiterung zugrunde liegen, belegen. Dass nun auch schwere Depressionen mit dem Atypikum behandelt werden können, vereinfacht die Therapie, und zwar insbesondere bei älteren Patienten. Bei diesen sind die einzelnen Krankheitsphasen in aller Regel kürzer als in

Klinische Studien zum Einsatz von Quetiapin bei Bipolarstörungen

BOLDER I und II

In der BOLDER-I-Studie (BipOLar DEpression) wurden 502 Patienten mit Bipolar-I- oder Bipolar-II-Störung acht Wochen lang Plazebo-kontrolliert mit 300 oder 600 mg Quetiapin täglich behandelt. Primärer Endpunkt war der MADRS-Gesamtscore (Montgomery-Asberg-Depressionskala), der in beiden Dosisgruppen statistisch signifikant ($p < 0,001$) gegenüber Plazebo gebessert wurde. Verbesserungen wurden in allen Bereichen der depressiven Symptomatik gesehen, die Wirksamkeit war bereits nach der ersten Behandlungswoche Plazebo statistisch signifikant überlegen.

Die Daten wurden in der Studie BOLDER II bei 509 Patienten mit bipolarer Erkrankung (I oder II) bestätigt mit ebenfalls signifikanter Besserung des MADRS gegenüber Plazebo.

Eine dritte Studie mit Quetiapin als Retardformulierung bestätigte ebenfalls die antidepressive Wirksamkeit des Atypikums gegenüber Plazebo.

Langzeitdaten der BOLDER-II Studie über 52 Wochen belegen zudem ein deutlich geringeres Rückfallrisiko unter Verum gegenüber Plazebo.

EMBOLDEN I und II

In den beiden Studien EMBOLDEN I und II (Efficacy of monotherapy seroquel in bipolar depression) wurde Quetiapin bei Patienten mit Bipolar-I- oder Bipolar-II-Erkrankung gegen eine aktiv wirksame Medikation geprüft.

In der Studie EMBOLDEN I erhielten 783 Patienten entweder 300 mg oder 600 mg Quetiapin täglich, Lithium oder Plazebo. Primärer Zielparameter war ebenfalls der MADRS und es zeigte sich eine statistisch signifikante Reduktion des Scores gegenüber Plazebo, wobei die Reduktion mit Quetiapin ausgeprägter war als mit Lithium, wengleich dieser Unterschied nicht signifikant war.

In der Studie EMBOLDEN II wurden 700 Patienten mit 300 oder 600 mg Quetiapin oder mit Paroxetin oder Plazebo behandelt. Das Ergebnis fiel vergleichbar aus mit signifikanter Überlegenheit des Atypikums gegenüber Plazebo. Quetiapin senkte den MADRS außerdem stärker als Paroxetin, der Unterschied war aber ebenfalls nicht statistisch signifikant.

jungen Jahren, die Zyklen treten in kürzeren Abständen zueinander auf, was die Behandlung nicht selten problematisch macht. Da der schweren Manie oft eine schwere Depression folgt, ist therapeutisch ein Wirkstoff sinnvoll, der bei guter antimanischer Wirksamkeit nicht etwa eine Depression begünstigt, sondern dieser sogar entgegenwirkt.

Die antimanische Wirkung von Quetiapin ist bereits länger belegt, wobei bereits ab dem zweiten Einnahmetag eine deutliche Besserung der Symptomatik erwartet werden kann. Inzwischen ist auch die langwirksame Form des Wirkstoffs (Seroquel Prolong[®]) zur Therapie manischer Episoden bei bipolaren Störungen zugelassen. Es liegen darüber hinaus fünf Doppelblindstudien vor, die