

gehörigen, jemals geraucht zu haben (Odds-Ratio=0,56, 95%-Konfidenzintervall 0,41–0,78). Zusätzliche Einflussgrößen aus dem Bereich Rauchen wie Anzahl der täglich gerauchten Zigaretten, Dauer des Zigarettenkonsums in Jahren und Inhalationstiefe ergaben ebenfalls inverse Zusammenhänge mit einer Parkinson-Erkrankung ($p < 0,05$) und intensitätsabhängige Trends bei den Odds-Ratios ($p < 0,005$).

Ansteigende Mengen von Kaffee- konsum waren ebenfalls negativ mit einer Parkinson-Erkrankung assoziiert (Trend-Test $p = 0,05$). Noch deutlicher war der Zusammenhang für den gesamten Coffeinkonsum, also unter Berücksichtigung von Tee und Coffein-haltigen Softdrinks: Inverse Assoziationen zeigten sich mit steigender Dosis (Trend $p = 0,009$) und Intensität („Tassenjahre“, Trend $p = 0,01$) des Coffeinkonsums. Der Konsum großer Coffeinemengen (> 2 Tassen Coffein-haltiger Kaffee pro Tag) in der Vergangenheit wurde von Parkinson-Patienten signifikant seltener berichtet als von nicht Erkrankten (Odds-Ratio=0,58, 95%-Konfidenzintervall 0,34–0,99).

Beim Verbrauch von nichtsteroidalen Antiphlogistika ergab sich kein statis-

tischer Zusammenhang mit der Parkinson-Erkrankung.

Fazit und Diskussion

In der familienbasierten Fall-Kontroll-Studie ergaben sich inverse statistische Zusammenhänge zwischen Rauchen und Coffeinkonsum und dem Auftreten einer Parkinson-Erkrankung. Damit werden die Ergebnisse früherer epidemiologischer Studien gestützt. Kein Zusammenhang ergab sich dagegen zwischen einer Parkinson-Erkrankung und der Einnahme nichtsteroidaler Antiphlogistika, obwohl Befunde aus anderen Studien auf einen solchen Zusammenhang hingedeutet hatten.

Eine entsprechende Empfehlung an die Bevölkerung wird man aus diesen Ergebnissen sicher nicht ableiten. Doch sind sie wichtig für die Planung und Auswertung zukünftiger Genetik-Studien zur Parkinson-Erkrankung, in denen Rauchen und Coffein als wichtige Kovariablen berücksichtigt werden sollten.

Als Ursache für die Zusammenhänge kommen unter anderem neuroprotektive Effekte von Nicotin und Coffein in Frage. Diskutiert wird auch eine Aversionshypothese, wonach Parkinson-Pa-

tienten Nicotin und Coffein bereits in einem Zeitraum von bis zu zehn Jahren vor Ausbruch der Erkrankung meiden, weil deren Effekt auf das Belohnungssystem infolge früher neurodegenerativer Veränderungen ausbleibt. Die Ergebnisse der vorliegenden Studie, in der auch die Gewohnheiten bis zu 20 Jahren vor Krankheitsausbruch erfragt wurden, unterstützt diese Hypothese allerdings nicht.

Insgesamt darf nicht vergessen werden, dass der neurodegenerativen Parkinson-Erkrankung eine hochkomplexe Ätiologie und Pathophysiologie zugrunde liegt, bei der auch statistisch einwandfrei belegte Umwelteinflüsse auf den Krankheitsausbruch bei genetisch vorbelasteten Individuen wahrscheinlich nur Marker bzw. Surrogatparameter darstellen.

Quelle

Hancock DB, et al. Smoking, caffeine, and non-steroidal anti-inflammatory drugs in families with Parkinson disease. Arch Neurol 2007;64:576–80.

Dr. Barbara Kreutzkamp, Hamburg

Parkinson-Krankheit

Lange beweglich mit früher Kombinationstherapie

Unter frühzeitiger Kombinationstherapie mit einem MAO-B-Hemmer, einem NMDA-Antagonisten und einem Dopaminagonisten, aber ohne Levodopa blieben Parkinson-Patienten über Jahre hinweg gut beweglich. Die Ergebnisse der Behandlung von 141 Patienten einer neurologischen Praxis wurden im März dieses Jahres beim 5. Deutschen Parkinson-Kongress vorgestellt.

Bei initialer Behandlung einer Parkinson-Krankheit mit Levodopa kommt es nach wenigen Jahren zu Levodopa-induzierten Dyskinesien. Schon mehrfach wurde gezeigt, dass die Dyskinesien seltener bzw. später auftreten, wenn statt mit Levodopa initial mit einem Dopaminagonisten behandelt wird. Noch effektiver ist möglicherweise eine Kom-

bination von mehreren Wirkstoffen, die nach experimentellen Befunden ein neuroprotektives Potenzial haben. In einer neurologischen Praxis wurde bei 141 Patienten mit einer SPECT-gesicherten Diagnose einer Parkinson-Krankheit innerhalb von drei Monaten nach Diagnosestellung eine Behandlung mit folgendem Regime begonnen:

- Selegilin 7,5 mg/d für drei Wochen
- Ab Woche 4 zusätzlich Amantadinsulfat 200 mg/d, bei Ruhetremor alternativ Budipin 10 mg/d
- Dopaminagonist, individuelle Auswahl und Dosistitration (in den meisten Fällen Pramipexol, Cabergolin oder Pergolid)

Zur Diagnose und Verlaufskontrolle dienten die Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS) und standardisierte Videoaufzeichnungen.

Nach 5- bis 10-jähriger Behandlung erhielten 120 Patienten noch diese Kombinationstherapie. Die durchschnittliche Tagesdosis der am häufigsten eingesetzten Dopaminagonisten betrug dabei 4,3 mg Pergolid ($n = 28$), 7,7 mg Cabergolin ($n = 38$) und 2,7 mg Pramipexol ($n = 42$). Bei 21 Patienten (davon 12 mit Pramipexol als Dopaminagonist) wurde

aus verschiedenen Gründen die zusätzliche Gabe von Levodopa in einer mittleren Dosis von 273 mg/d erforderlich. Der UPDRS-Gesamtscore der Patienten in der On-Phase betrug bei den durchweg ohne Levodopa behandelten Patienten vor der Behandlung im Schnitt 28 Punkte, besserte sich nach Behandlungsbeginn und war nach fünf bis zehn Jahren immer noch deutlich verbessert

mit durchschnittlich 16 Punkten. Off-Phasen kamen bei diesen Patienten noch nicht vor. Die Patienten mit zusätzlicher Levodopa-Therapie waren schwerer krank; ihr UPDRS-Gesamtscore war anfänglich von 35 auf 22 Punkte gesunken und betrug nach fünf bis zehn Jahren wieder durchschnittlich 36 Punkte. Der Behandlungserfolg war von hoher Alltagsrelevanz. 62% der Patienten wa-

ren bis zum 60. Lebensjahr noch berufstätig.

Quelle

Oehlwein C. 10 Jahre Therapie ohne L-Dopa oder mit geringer L-Dopa-Dosis bei 141 De-novo-Parkinson-Patienten: Dopaminagonisten in Kombination mit Amantadin (Sulfat) und/oder Budipin sowie MAO-B-Hemmern. 5. Deutscher Parkinson-Kongress, Ulm, 7. bis 10. März 2007.

ho

Migräne

Kombinationstherapie wirksamer als Monotherapie bei akuten Migräneattacken

Die Kombination von 85 mg Sumatriptan mit 500 mg Naproxen ist bei der Behandlung akuter Migräneattacken signifikant wirksamer als eine Monotherapie mit Sumatriptan oder Naproxen.

Standardsubstanzen zur Behandlung akuter Migräneattacken sind nichtsteroidale Antirheumatika (NSAR) inklusive Acetylsalicylsäure und Serotonin(5-HT)_{1B/1D}-Rezeptoragonisten („Triptane“). Klinisch tätige Neurologen berichteten schon in der Vergangenheit immer wieder, dass sie Patienten, die entweder auf ein NSAR oder auf einen 5-HT_{1B/1D}-Rezeptoragonisten nicht ausreichend ansprachen, mit einer Kombinationstherapie behandelten. Die Kombinationstherapie wurde auch zum Teil eingesetzt, um das Wiederauftreten von Kopfschmerzsymptomen beim Einsatz von 5-HT_{1B/1D}-Rezeptoragonisten zu reduzieren. Eine formale Studie, die die Überlegenheit der Kombinationstherapie gegenüber einer Monotherapie belegte, fehlte allerdings bisher.

Studiendesign

In den Vereinigten Staaten wurden zwei randomisierte doppelblinde Parallelgruppenstudien durchgeführt, wobei die erste Studie 1461 Patienten einschloss und die zweite Studie 1495 Patienten im Alter zwischen 18 und 65 Jahren mit mittelschweren oder schweren Migräneattacken aufnahm. Die Patienten wurden im Verhältnis 1:1 randomisiert und erhielten entweder

- 85 mg Sumatriptan (z. B. Imigran®),
- 500 mg Naproxen (z. B. Proxen®),

- Sumatriptan plus Naproxen (85 mg + 500 mg) oder
- Placebo.

Der primäre Endpunkt war der Prozentsatz der Patienten mit einer Besserung der Kopfschmerzen von schwer oder mittelschwer nach zwei Stunden und der Prozentsatz der Patienten, die zwei Stunden nach der Einnahme schmerzfrei waren, keine erneute Medikation benötigten und keinen Wiederkehrkopfschmerz hatten (sustained pain free). Das mittlere Alter der Patienten betrug 40 Jahre und 87% der Eingeschlossenen waren Frauen. Bei 60% handelte es sich um eine mittelschwere und bei 40% um eine schwere Attacke.

Ergebnis

Für den primären Endpunkt (Besserung der Kopfschmerzen nach 2 Stunden) war die Kombination aus Sumatriptan und Naproxen signifikant wirksamer als Placebo. Die entsprechenden Zahlen betragen für die erste Studie 65% vs. 28% und für die zweite Studie 57% vs. 29%. Beide Unterschiede waren signifikant ($p < 0,001$).

Für anhaltende Schmerzfremheit war die Kombination von Sumatriptan und Naproxen mit 24% signifikant wirksamer als Sumatriptan-Monotherapie mit 15%, Naproxen-Monotherapie mit 10% und Placebo mit 7,5% (jeweils $p < 0,01$).

Bei den Nebenwirkungen ergaben sich keine Unterschiede.

Kommentar

Diese beiden sehr großen und gut durchgeführten Studien belegen eindeutig, dass eine Kombination eines 5-HT_{1B/1D}-Rezeptoragonisten mit einem NSAR besser wirksam ist als die jeweilige Monotherapie und auch das Wiederauftreten von Kopfschmerzen reduziert. Die Kombinationstherapie hatte nicht mehr Nebenwirkungen als die entsprechende Monotherapie. Daher sollte die Kombinationstherapie bei Patienten eingesetzt werden, die keine befriedigende Wirkung bei Einnahme eines 5-HT_{1B/1D}-Rezeptoragonisten haben. Eine zweite Indikation sind Patienten, bei denen es nach Einnahme eines 5-HT_{1B/1D}-Rezeptoragonisten schon innerhalb kurzer Zeit zum Wiederauftreten der Migränesymptome kommt. In den Vereinigten Staaten befindet sich die feste Kombination von Sumatriptan und Naproxen im Zulassungsverfahren. Meiner Meinung nach ist allerdings eine fixe Kombination nicht besonders sinnvoll, da es dem behandelnden Arzt überlassen werden sollte, welchen spezifischen 5-HT_{1B/1D}-Rezeptoragonisten und welches NSAR er kombiniert.

Quelle

Brandes JL, et al. Sumatriptan-naproxen for acute treatment of migraine: a randomized trial. JAMA 2007;297:1443-54.

Prof. Dr. Hans Christoph Diener,
Essen