

heit, Kopfschmerzen, Schlafstörungen und Übelkeit.

Kommentar

Es handelt sich hier um ein ungewöhnliches Studiendesign, da die Behandlung zunächst offen erfolgte und dann die Langzeitwirksamkeit in einem randomisierten Design im Vergleich zu Placebo untersucht wurde. Zunächst ist bemerkenswert, dass über die Hälfte der Patienten,

die die offene Behandlungsphase absolvierten, einen Behandlungseffekt zeigten und damit randomisiert werden konnten. Bei Patienten, die fortgesetzt mit Pregabalin behandelt wurden, zeigte sich dann aber auch in zwei Drittel der Fälle ein anhaltender Therapieerfolg. Die Placebo-Erfolgsrate lag in dem üblicherweise zu erwartenden Bereich. Nicht überraschend ist die Beobachtung, dass Pregabalin mehr Nebenwirkungen

hatte als Placebo. Interessant ist die Beobachtung, dass es keine Dosis-Wirkungs-Beziehung zwischen den drei Dosen von 300, 450 und 600 mg Pregabalin pro Tag gab.

Quelle

Crofford LJ, et al. Fibromyalgia relapse evaluation and efficacy for durability of meaningful relief (FREEDOM): a 6-month, double-blind, placebo-controlled trial with pregabalin. *Pain* 2008;136:419–31.

Prof. Dr. H. C. Diener, Essen

Nichtmotorische Symptome bei Parkinson-Patienten

Fokus bei der Behandlung nicht nur auf dopaminerges System richten

Bei Parkinson-Patienten sollten neben den typischen motorischen Symptomen auch nichtmotorische Symptome behandelt werden, da diese die Lebensqualität der Patienten erheblich beeinflussen können. Die Bedeutung solcher Symptome für die Patienten und die Behandlung mit Rasagilin bei Schlafstörungen und reduzierter emotionaler Expressivität wurde im Rahmen der 124. Wanderversammlung auf einem Satellitensymposium der Firmen Teva und Lundbeck vorgestellt.

Bei der Parkinson-Erkrankung beschränken sich die Symptome und auch die Therapie nicht nur auf das dopaminerge System, also auf den Untergang der Substantia nigra, sondern auch auf das serotonerge und noradrenerge System. Gerade zu Beginn der Erkrankung stehen Frühsymptome wie eine verminderte Darmmotilität, Kopfschmerzen und Schlafstörungen im Vordergrund, bevor die „typischen“ Symptome wie Akinesie, Rigor und Tremor auftreten. Im weiteren Verlauf treten bei den meisten Patienten motorische Fluktuationen („wearing-off“) auf und bereiten erhebliche Schwierigkeiten bei der Bewältigung von Alltagsaktivitäten wie Essen, Ankleiden und Körperpflege. Aber auch ein gestörter Nachtschlaf und Schmerzen zählen zu den Faktoren, die die Lebensqualität der Patienten entscheidend verschlechtern können.

Gestörte Motilität im Gastro-intestinaltrakt

Im Verlauf der Parkinson-Erkrankung führt eine Degeneration des Nervus va-

gus zu einer verzögerten Magenentleerung, aber auch zu einer verminderten Darmmotilität. So ist mit zunehmender Krankheitsintensität eine bessere Resorption von Levodopa zu beobachten. Der Grund liegt wahrscheinlich an der längeren Verweildauer des Wirkstoffs im Duodenum. Besonders ausgeprägte Resorptionsschwankungen bestehen auch nach einer Narkose bei operativen Eingriffen. Um diese zu verhindern, kann Levodopa beispielsweise in flüssiger Form verabreicht werden (aufgelöste Tablette), um den Einfluss der Magenentleerung und Darmmotilität zu umgehen. Bei Parkinson-Patienten ist es von besonderer Bedeutung, die Medikamentenpausen im Rahmen einer Operation so kurz wie möglich zu halten und die Medikation baldmöglichst nach der Operation (ca. 30 bis 90 Minuten) fortzuführen.

Schlafstörungen

Schlafstörungen bei Parkinson-Patienten können sich vielfältig äußern. Dazu gehören beispielsweise Einschlaf- und

Durchschlafstörungen, nächtliche Unruhe und Psychosen, Nykturie, motorische Symptome (Off-Phasen) und auch ein vermindertes Erholungsgefühl und Tagesschläfrigkeit.

Für die Behandlung zu Beginn der Erkrankung oder auch in späteren Stadien, in Kombination mit Levodopa, ist beispielsweise der MAO-B-Hemmer Rasagilin (Azilect®) zugelassen. Die Ergebnisse der PRESTO- und LARGO-Studie zeigten eine eindeutige Zunahme der On-Zeiten und eine Reduktion der Off-Zeiten mit Rasagilin. Die Wirksamkeit von Rasagilin bei Schlafstörungen, wurde nun in einer Anwendungsbeobachtung bei 26 Parkinson-Patienten, die durchschnittlich bereits 6,8 Jahre an Parkinson erkrankt waren, untersucht. Die Symptome wurden zu Beginn, nach vier und nach acht Wochen mit der PDSS (Parkinson disease sleep scale) und verschiedenen Fatigue-Skalen (z. B. FSS, MFIS) bestimmt. Nach achtwöchiger Rasagilin-Therapie war der UPDRS-Score (Teil III: Motorik) von durchschnittlich 20,8 auf 14,3 Punkte gesunken. Schlafparameter wie Durchschlafstörungen und Erholbarkeit des Schlafs besserten sich deutlich. Auch eine Besserung der Fatigue war nach acht Wochen zu erkennen.

Emotionale Expressivität

Gerade eine erstarrte oder eingeschränkte Mimik eines Parkinson-Patienten bewirkt bei Außenstehenden oft einen mürrischen Eindruck und führt zu einer Stigmatisierung und damit auch zu einer Einschränkung der Lebensqualität.

In einer weiteren Anwendungsbeobachtung mit 29 Parkinson-Patienten, die an einer reduzierten emotionalen Expressivität litten, ohne unter einer Depression zu leiden, wurde die Wirksamkeit von Rasagilin mit visuellen Analogskalen und dem UPDRS-Score bewertet. Die Patienten erhielten eine entsprechende Begleitmedikation mit Levodopa, Dopaminagonisten, NMDA-Antagonisten oder COMT-Inhibitoren. Nach einer achtwöchigen Rasagilin-Therapie zeigten die Patienten mit einer deutlichen Hypomimie und monotoner Sprache zu Beginn der Behandlung eine deutliche Besserung der emotionalen Expressivität, wobei die Ergebnisse mit dem UPDRS-Score nur gering oder so-

gar negativ mit den Besserungen der Mimik und Gestik korrelierten.

Fazit

Bei der Parkinson-Therapie ist nicht nur die Verlängerung der On-Zeit, sondern auch eine Reduktion der Off-Phasen von klinischer Bedeutung. Dabei ist ein Ziel, die Lebensqualität der Patienten zu bessern und sowohl die motorischen als auch die nichtmotorischen Symptome zu lindern. Für den MAO-B-Hemmer Rasagilin konnte in klinischen Studien bereits eine Reduktion der Off-Zeit nachgewiesen werden und entsprechend wird dieser Wirkstoff auch vom Expertengremium des American College of Neurology für die Behandlung

von Levodopa-induzierten Dyskinesien und motorischen Störungen empfohlen (Evidenzklasse A). Um den Einfluss auf nichtmotorische Symptome genauer zu untersuchen, sind größere kontrollierte und randomisierte Studien und auch weitere, spezifische und evaluierte Messskalen notwendig.

Quelle

Prof. Dr. Thomas Müller, Ulm, Dr. Matthias Oechsner, Bad Nauheim, Dr. Reinhard Ehret, Berlin. Satellitensymposium „Parkinsontherapie – Routine oder Herausforderung“, veranstaltet von Teva Pharma GmbH und Lundbeck GmbH im Rahmen der 124. Wanderversammlung, Baden-Baden, 16. Mai 2008.

Dr. Tanja Sauße, Stuttgart

Frühe Therapie der Parkinson-Krankheit

Wie sich die Krankheitsprogression verzögern lässt

Aktuelle Studiendaten zeigen, dass ein früher Therapiebeginn mit dem MAO-B-Hemmer Rasagilin (Azilect®) die Progression der Parkinson-Krankheit verlangsamt. Der Effekt, der sich mit einer Frühtherapie erzielen lässt, kann durch einen verzögerten Behandlungsbeginn nicht mehr aufgeholt werden. Rasagilin besitzt also neben einer symptomatischen auch eine krankheitsmodifizierende Wirkung. Damit kommt der Frühdiagnose künftig eine noch größere Bedeutung zu als bisher.

Neuroprotektive, krankheitsmodulierende Effekte konnten in früheren Studien nicht eindeutig nachgewiesen werden, denn die symptomatische Wirkung der Parkinson-Medikamente kann einen neuroprotektiven Effekt vortäuschen. Für den MAO-B-Inhibitor Rasagilin (Azilect®) erbrachte erstmals die nach dem „delayed start“-Design konzipierte TEMPO-Studie (TVP-1012 in early monotherapy for parkinson's disease outpatients), an der 404 Patienten teilnahmen, einen starken Hinweis auf ein krankheitsmodifizierendes Potential. Um die progressionsverzögernde Wirkung von Rasagilin genauer zu untersuchen, wurde die wesentlich größere und länger dauernde ADAGIO-Studie (Attenuation of disease progression with Azilect® given once-daily) durchgeführt. An der Studie nahmen

1176 Patienten mit einem mittleren Wert des Motorik-Scores der Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS) von 14,2 teil. Sie waren erst seit durchschnittlich 4,5 Monaten an Parkinson erkrankt und noch unbehandelt. In einer ersten Phase wurden sie über 36 Wochen entweder von Anfang an mit 1 oder 2 mg/d Rasagilin („early start“-Gruppe) oder mit Placebo („delayed start“-Gruppe) behandelt. In einer zweiten Phase erhielten alle Studienteilnehmer für weitere 36 Wochen Rasagilin.

Der *primäre Endpunkt* basierte auf der UPDRS und wurde in drei Schritten evaluiert (**Abb. 1**):

- Unterschied in der Steigung der UPDRS-Verläufe während der 36-wöchigen Placebo-kontrollierten ersten Phase (A)

Prämotorische Diagnose durch Kombination von Techniken

Zur Erhöhung der Sensitivität ist ein kombinierter Einsatz verschiedener diagnostischer Verfahren erforderlich:

1. Screening mit preiswerten Tests mit hoher Sensitivität

- Olfaktorische Testung (Identifizierung von Personen, die ein hohes Risiko haben, an Morbus Parkinson zu erkranken)
- Transkraniale Sonographie (rund 9 % aller Personen >60 Jahre weisen Hyperechogenität der Substantia nigra auf; Konversionsrate zum Morbus Parkinson unbekannt)

2. Bestätigung mit Tests mit hoher Sensitivität

- DaTSCAN SPECT
 - Langzeituntersuchungen belegen prämotorisch messbare Signalreduktion
 - Konversion zum Morbus Parkinson bei bis zu 26 % der Patienten innerhalb von vier Jahren

⇒ Wahrscheinlich sehr hoher prädiktiver Wert

- Unterschied im UPDRS-Wert am Ende der ebenfalls 36-wöchigen aktiv kontrollierten zweiten Phase (B)
- Unterschied in der Steigung der UPDRS-Kurven zwischen Woche 48