

## Aktuelle Parkinsontherapie

## Früh und effizient behandeln, sinnvoll kombinieren

Die medikamentöse Therapie des idiopathischen Parkinsonsyndroms (IPS) sollte früh beginnen und zu einer optimalen Symptomkontrolle bei bestmöglicher Verträglichkeit und Vermeidung von Komplikationen führen, so die neue DGN-Leitlinie Parkinsonsyndrome. Auch nicht motorische Symptome und nicht medikamentöse Therapien rücken zunehmend in den Fokus des Interesses.

**E**ntgegen früheren Vermutungen scheint ein frühzeitiger Therapiebeginn direkt nach Diagnosestellung den Krankheitsverlauf des IPS günstig zu beeinflussen. Es gebe keine Daten, die darauf hinweisen, dass ein späterer Therapiebeginn die Entwicklung von Behandlungskomplikationen hinauszögert, betonte PD Dr. Karla Eggers, Marburg.

Erste Wahl für den Therapiebeginn sind unverändert L-Dopa (LD) für ältere und multimorbide Patienten sowie Non-Ergot-Dopaminagonisten (DA) für jüngere (<70) und berufstätige Personen. Bei milder Symptomatik kann hier initial auch ein MAO-B-Hemmer eingesetzt werden.

Bei den Älteren steht eine gute, die Alltagsfunktionen erhaltende symptomatische Wirkung bei guter Verträglichkeit und geringem Interaktionspotential im Vordergrund. Das Risiko für die Entwicklung von motorischen Spätkomplikationen ist in dieser Gruppe geringer zu bewerten als das unter DA höhere Psychoseisiko. Umgekehrt verhält es sich bei jüngeren Patienten: Hier geht es um eine die Berufsfähigkeit erhaltende symptomatische Wirkung und um die Vermeidung von motorischen Spätkomplikationen. Allerdings sollte ausreichend über sicherheitsrelevante nicht motorische Nebenwirkungen der DA wie Tagesmüdigkeit oder Impulskontrollstörungen aufgeklärt werden.

Neuere Langzeitdaten weisen darauf hin, dass der Vorteil der verminderten Häufigkeit von Dyskinesien unter einer initialen DA-Therapie durch die bessere symptomatische Wirkung sowie das geringere Potential an nicht motorischen Neben-

wirkungen einer LD-Therapie bei gleichwertigem Effekt auf die Lebensqualität im Verlauf zumindest partiell kompensiert wird. Bei unzureichender Wirkung einer Monotherapie mit DA oder Unverträglichkeit von DA sollte zur weitergeführten Agonistherapie eine Kombinationstherapie mit L-Dopa frühzeitig eingeleitet werden, empfahl Eggers.

**Was kommt nach dem Honeymoon?**

Mit fortschreitender Degeneration der dopaminproduzierenden Zellen sinkt der L-Dopa-Plasmaspiegel so tief, dass er auch durch extern zugeführtes L-Dopa nicht mehr dauerhaft über die Schwelle zum »On« gehoben werden kann – es kommt bei Nachlassen der Medikamentenwirkung zu Wearing-off-Phänomenen und zu Dyskinesien.

Die den Beginn von Wearing off kennzeichnende Bewegungsverlangsamung kann während der Nacht, am Morgen, postprandial, bei körperlicher Anstrengung, emotionaler Belastung oder nach Vergessen der nächsten Einnahme auftreten, erläuterte Prof. Dr. Wolfgang Jost, Wiesbaden. Sowohl motorische als auch nicht motorische Störungen wie Blutdruckanstieg, Schweißausbruch, Harndrang, »off-dose«-Bradyphrenie, »off-dose«-Depression, Panikattacken oder Off-Dystonie werden durch Umstellen von L-Dopa auf COMT + LD gebessert. Insbesondere Patienten in einem frühen Krankheitsstadium profitieren von dieser Therapieoptimierung.

Dyskinesien entstehen durch den Verlust der präsynaptischen Dopaminspeicherfähigkeit. Es kommt zu stark schwankenden Dopaminkonzentrationen im nigrostriatalen System bei sehr engem therapeutischem Fenster. In dieser Situation hilft ebenfalls die Glättung der Plasmaspiegel durch Umstellung auf COMT + LD (Stalevo®), das in sieben Dosisstärken vorliegt und somit emaschig titriert werden kann. |BB|

Quelle: DGN-Satellitensymposium »Medikamentöse und nicht medikamentöse Parkinsontherapie« am 27.09.2012 in Hamburg. Veranstalter: Orion Pharma

**Chancen durch aktivierende Therapien**

Immer mehr Studien belegen den Nutzen aktivierender Therapien beim IPS im Hinblick auf Beweglichkeit, Kraft, Balance, Depressivität, Kognition und auch Lebensqualität, sagte PD Dr. Georg Ebersbach, Beelitz. So verbesserte ein repetitives Gangtraining nachhaltig verschiedene Parameter des Gehens bei Parkinsonpatienten [1], ein Sturzpräventionsprogramm konnte die Zahl und Schwere von Stürzen signifikant vermindern [2].

Die Erkenntnis, dass nicht nur motorische, sondern auch perzeptive Störungen ursächlich für Parkinsonsymptome sind, macht sich das Lee-Silverman-Training zunutze. Die reduzierte Wahrnehmung von motorischer »performance« führt zu verminderter Schrittlänge/Festination, zu Hypophonie/Dysarthrophonie sowie der typischen Körperhaltung von Parkinsonpatienten. Das Lee-Silverman-Voice-Training (LSVT loud) zielt auf eine Rekalibrierung der Stimmamplitude, um eine normale Sprechlautstärke wiederzugewinnen; im motorischen Bereich trainiert das LSVT-Big-Training große Bewegungsamplituden, um Bewegungen zu normalisieren. In der 2010 veröffentlichten »BIG«-Studie wurde die hohe Effektivität dieses Trainings nachgewiesen [3].

Einen interessanten neuen Ansatz bietet eine 2012 veröffentlichte Studie, die Tai Chi zur Verbesserung der posturalen Stabilität von Parkinsonpatienten einsetzte und mit einem Kraft- sowie einem Dehnungstraining verglich [4]. Mit rhythmischer Verlagerung des Körpergewichts, symmetrischen Fußschritten und kontrollierten Bewegungen an der Grenze zur Stabilität reduzierte Tai Chi signifikant häufiger Gleichgewichtsstörungen und führte zu weniger Stürzen. Weitere aktuelle Studien belegen die Effektivität körperlichen Trainings zur Verringerung des Demenzrisikos [5] sowie neuroprotektive Effekte des körperlichen Trainings beim IPS [6].

1. Jöbges et al. J Neurol Neurosurg Psychiatr 2004; 75: 1682-6.
2. Goodwin et al. J Neurol Neurosurg Psychiatr 2011; 82: 1252-8.
3. Ebersbach et al. Mov Dis 2010; 25: 1902-1908.

4. Fuzhong et al. NEJM 2012; 366: 511-519.
5. Larson et al. Ann Int Med 2006; 144: 73-81.
6. Ahlskog. Neurology 2011; 77: 288-294.



MS-induzierte Spastik

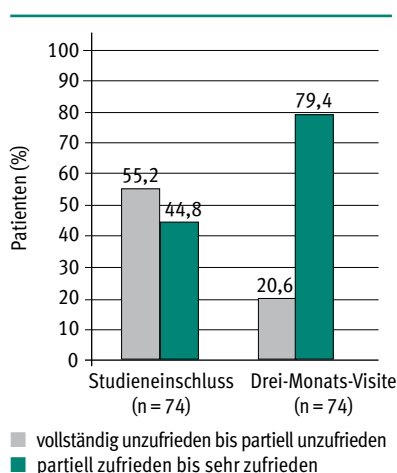
# Oromukosalspray besteht Praxistest

Muskelsteifigkeit, eingeschränkte Mobilität, Schmerzen – rund 85% der Patienten mit Multipler Sklerose leiden unter den Symptomen einer durch ihre Grunderkrankung induzierten Spastik. Trotz massiver Auswirkungen auf die Lebensqualität lehnen viele Betroffene eine medikamentöse Behandlung ihrer Beschwerden jedoch ab: Als zu gering wird der Effekt bisheriger Therapieoptionen wie Baclofen oder Tizanidin erfahren, zu stark sind die Beeinträchtigungen durch Nebenwirkungen. Wie zufrieden Patienten mit MS-induzierter Spastik im Versorgungsalltag mit der Wirksamkeit und Verträglichkeit des seit einem Jahr verfügbaren Endocannabinoidsystem-Modulators Nabiximols (Sativex®) sind, untersuchte die deutschlandweite Therapie-Beobachtungsstudie MOVE-2, deren aktuelle Daten im Rahmen des diesjährigen Kongresses der Deutschen Gesellschaft für Neurologie in Hamburg vorgestellt wurden.

**K**larheit über Wirksamkeit, Sicherheit sowie Arzt- und Patientenzufriedenheit erhoffte sich Studienleiter Prof. Dr. med. Peter Flachenecker, Bad Wildbad, von der nicht interventionellen Studie, doch auch Lebensqualität und Ressourcenverbrauch sollten unter Alltagsbedingungen erhoben werden. An der MOVE-2-Studie nahmen insgesamt 335 Patienten teil, die im Mittel seit fast neun Jahren an MS-induzierter mittelschwerer bis schwerer Spastik litten. Etwa ein Viertel dieser Patienten war zuvor bereits antispastisch behandelt worden, im Rahmen der Studie erhielten alle Teilnehmer nun eine Zusatztherapie mit dem Oromukosalspray. Mittels ärztlicher Dokumentations- und Patientenfragebögen wertete der Neurologe die Daten zu 276 Fällen aus.

### Klinisch relevante Symptomreduktion, doppelt so hohe Zufriedenheit

Wie die Analyse der Fragebögen ergab, litt ein Großteil der Studienteilnehmer an Spastiksymptomen wie Muskelsteifigkeit, eingeschränkter Mobilität,



**Abb. 1:** Fast 80 % der Studienteilnehmer waren nach drei Monaten unter Nabiximols-Therapie partiell bis sehr zufrieden mit ihrer Behandlung

Fatigue, Schmerzen und Blasenstörungen. Den höchsten Leidensdruck erzeugten dabei nach Aussage der befragten Ärzte und Patienten die motorischen Beeinträchtigungen.

Inwiefern sich eine Therapie mit dem Endocannabinoidsystem-Modulator auf solche Symptome auswirkt, zeigte die weitere Auswertung der Daten: So berichteten einen Monat nach Behandlungsbeginn rund drei Viertel der Studienteilnehmer über eine signifikante Linderung der Krankheitszeichen. Die gute Wirksamkeit der Substanz spiegelte sich dem Studienleiter zufolge auch in der Zufriedenheit von Ärzten und Patienten wider: Waren vor der Studie etwa 44 % der Probanden mit der aktuellen antispastischen Behandlung partiell bis sehr zufrieden, so waren es nach Ablauf der dreimonatigen Untersuchung

annähernd doppelt so viele (s. Abb. 1). Die Steigerung der Zufriedenheit führte Flachenecker nicht zuletzt auf die gute Verträglichkeit des Sprays zurück. Nebenwirkungen wie z. B. Schwindel (4 %), Müdigkeit (2,5 %), Benommenheit (1,9 %) oder Übelkeit (1,9 %) traten bei insgesamt 15 % der Patienten auf, waren generell moderat ausgeprägt und fielen vorwiegend in die Phase der Eintitrierung.

### Erfahrungen aus anderen Kliniken stützen Studiendaten

Die positiven Daten der MOVE-2-Studie decken sich auch mit den praktischen Erfahrungen von Prof. Dr. med. Jürgen Koehler, Berg. Der Geschäftsführer und Ärztliche Leiter der Marianne-Strauß-Klinik hat in seinem Haus seit September 2011 bereits 126 Patienten mit MS-induzierter Spastik auf Nabiximols eingestellt. Seiner Erfahrung nach liegen die Responderaten im Versorgungsalltag sogar höher als in klinischen Studien: Während in den Zulassungsstudien rund die Hälfte der Patienten auf eine Behandlung mit dem Oromukosalspray ansprachen, lag die Zahl der Responder im Rahmen einer Stichprobe in seiner Klinik bei drei Viertel der Therapierten [1]. Dabei zeige die Substanz oft schon in der ersten Behandlungswoche und in niedrigen Tagesdosen von einem bis zehn der zugelassenen zwölf Sprühstößen klinische Effekte, so Koehler.

### Vorteile nutzen – und multimodal kombinieren

Im Versorgungsalltag beobachtete der Neurologe zudem einen Vor-

#### Über den Wirkstoff

Nabiximols ist ein Endocannabinoidsystem-Modulator, der aus zwei Wirkstoffen besteht: den beiden Cannabinoiden Delta-9-Tetrahydrocannabinol (THC) und Cannabidiol (CBD). Während THC vor allem durch seine psychoaktive Wirkung bekannt ist und bei Formen des inhalativen Cannabiskonsums dominiert, werden CBD u. a. antipsychotische, antispastische und schmerzlindernde Effekte zugesprochen. Durch die Kombination der beiden Substanzen kommt es zu einem Synergieeffekt, bei dem mögliche psychoaktive Effekte zugunsten der cannabinoidvermittelten positiven Wirkung reduziert werden. Bislang existieren keine Hinweise auf psychostimulierende Effekte, Suchtphänomene, Intoxikationen oder Absetzsyndrome unter dem Oromukosalspray, das Missbrauchsrisiko des betäubungsmittelpflichtigen Wirkstoffes wird zudem als gering eingestuft. Die Substanz ist zugelassen als Add-on-Therapeutikum für Patienten mit Multipler Sklerose zur Verbesserung der MS-induzierten Spastik. Kontraindikationen bestehen für Personen mit psychotischen Vorerkrankungen, Kinder oder stillende Frauen.

teil des Wirkstoffs gegenüber älteren antispastischen Pharmaka wie Baclofen oder Tizanidin: So kommt es unter dem Spray anders als unter Muskelrelaxantien nicht zu einer Kraftreduktion. Patienten haben daher mehr Ausdauer bei körperlicher Aktivität, ihre Lebensqualität ist weniger stark beeinträchtigt.

Neben dem medikamentösen Ansatz empfahl Koehler, zur Verminderung der motorischen Defizite

auch auf eine multimodale Rehabilitation mit Ergo- und Physiotherapie in ausreichender Frequenz und Intensität zu achten. Insbesondere passive Bewegungen der großen Gelenke mit Arm- und Beintrainern sollten dabei zum Einsatz kommen.

MS-induzierte Spastik sei eine Erkrankung mit großer Variabilität, fasste Koehler abschließend zusammen. Umso wichtiger ist es, alle vorhandenen therapeutischen Optionen

auszuschöpfen, um jedem Patienten individuell gerecht zu werden.

| Julia Schmidt |

1. Novotna A et al. Eur J Neurol 2011; 18 (9): 1122-1131.

Quelle: Pressekonferenz »Spastik bei Multipler Sklerose: Aktuelle Studiendaten und Therapieerfahrungen« am 28. September 2012 im Rahmen des DGN-Kongresses in Hamburg. Veranstalter: Almirall Hermal GmbH

## Herausforderungen der MS-Diagnostik und -Therapie

### Früh, früher, RIS?

Finden sich bei MRT-Aufnahmen durch Zufall ZNS-Anomalien in der weißen Substanz – etwa bei der Untersuchung von Kopfschmerz-, Migräne- oder Traumapatienten – so spricht man von einem radiologisch-isolierten Syndrom (RIS). Solche Anomalien können auf eine entzündliche demyelinisierende ZNS-Erkrankung hindeuten und werden heute als Präkursor einer MS diskutiert. Wie man mit RIS-Patienten umgeht, ab wann eine Therapie lohnt und welchen Sinn es macht, das »window of opportunity« der frühen Entzündungsphase einer MS zu nutzen, diskutierten Experten im Rahmen des DGN-Kongresses in Hamburg.

Für die Diagnose einer Multiplen Sklerose sei nach wie vor die klinische Manifestation ausschlaggebend, betonte Prof. Dr. Heinz Wiendl, Münster. Ein RIS könnte jedoch ähnlich wie das klinisch-isolierte Syndrom (CIS) bereits auf eine MS-Erkrankung hindeuten. So entsteht bei etwa einem Drittel der RIS-Betroffenen nach fünf Jahren eine klinische Dissemination der entzündlich-entmarkenden Herde über die Zeit, nach etwa zwei Jahren entwickeln durchschnittlich ein Drittel der RIS-Patienten ein CIS.

#### RIS – wie diagnostizieren?

Um andere Ursachen für die ZNS-Anomalien auszuschließen, empfahl Wiendl eine gründliche Differentialdiagnose. Diagnostische MRT-Kriterien für das Vorliegen eines RIS sind dem Neurologen zufolge u.a. ovoide, gut begrenzte homogene Foci mit oder ohne Beteiligung des Corpus callosum, eine T2-Hyperintensitätsmessung >3 mm bei Erfüllen der Barkhof-Kriterien für räumliche Dis-

semination sowie Anomalien in der weißen Substanz, die nicht mit einem vaskulären Muster übereinstimmen. Auch fehlende klinisch sichtbare Beeinträchtigungen des Lebens, fehlende direkte physiologische Einflüsse von Drogen bzw. toxischen Substanzen oder die Abwesenheit einer anderen Erkrankung als Verursacher der Anomalie machen das Vorliegen eines RIS wahrscheinlich.

#### Proaktive Therapie erst bei repetitiv dokumentierter Floridität und Progression

Ein diagnostiziertes RIS sollte jedoch nicht zu einer vorschnellen MS-Diagnose führen, warnte Wiendl. Er schlug vor, bei RIS-Patienten zunächst Läsionslast, Floridität und Kofaktoren genauer zu untersuchen. Erweisen sich diese als auffällig, riet der Neurologe zur weiteren Differentialdiagnostik mittels Liquoranalyse und elektrophysiologischer Messung. Nach drei bis sechs Monaten könne ein zweites MRT Aufschluss über eine mögliche zeitliche Dissemination der Läsionsherde geben. Erst wenn die

se nachgewiesen werden kann, empfahl Wiendl eine proaktive Therapie.

#### »Window of opportunity« nutzen

Welchen Stellenwert die frühe Diagnose und die Möglichkeit einer frühen Behandlung haben, verdeutlichte Prof. Dr. Dr. Sven Meuth, Münster. So sei für den langfristigen Verlauf der MS entscheidend, wie viele Schübe ein Patient in den ersten Jahren durchläuft, wie viel Zeit zwischen den Schüben verstreicht und wie lange es dauert, bis ein EDSS >6 – und damit die Gehunfähigkeit – erreicht wird. Er riet in Übereinstimmung mit gängigen Therapiestandards dazu, nicht bis zum zweiten oder dritten Schub zu warten, sondern das »window of opportunity« der frühen Entzündungsaktivität zu nutzen, um die Krankheitsprogression günstig zu beeinflussen. RIS-Patienten sollten daher engmaschig kontrolliert und ab Konversion in ein CIS auch therapiert werden.

Welchen Effekt eine frühe und hochdosierte Basistherapie auf den Verlauf der MS haben kann, zeigten unlängst die Daten der PRISMS-15-Studie: Hier erwiesen sich nach 15 Jahren Hochdosistherapie mit Interferon beta-1a s.c. (Rebif® 3 x 44 µg) noch neun von zehn Probanden als gefähig [1].

| JS |

1. Kappos L et al. 22<sup>nd</sup> ENS-Meeting, Prag, 9-12. Juni 2012.

Quelle: Satellitensymposium »Multiple Sklerose – Herausforderungen der frühen Prognose, Diagnose und Therapie« am 28. September 2012 in Hamburg. Veranstalter: Merck Serono GmbH