

Neues zur Parkinsontherapie: Kombinationen offenbar wirksamer als Einzelsubstanzen

Motorische Symptome angehen

ROSTOCK – Bei der medikamentösen Therapie der motorischen Parkinsonsymptome tut sich was: Neue Optionen sind in der Pipeline und für bereits etablierte Substanzen werden Indikationen überprüft. Ein Experte stellte aktuelle Entwicklungen vor.

➔ P2B001

Das Prüfpräparat P2B001 entspricht einer fixen Kombination aus niedrig dosiertem Pramipexol (0,6 mg) und Rasagilin (0,75 mg), erklärte Dr. Matthias Löhle, Klinik und Poliklinik für Neurologie, Universitätsmedizin Rostock. In einer multizentrischen Phase-III-Studie testete man P2B001 in vier Parallelgruppen im Vergleich zu den jeweiligen Einzelsubstanzen sowie retardiertem Pramipexol (in Salzform) in einer Dosierung von 1,5–4,5 mg. Eingeschlossen waren über 500 Patienten im Alter von 35–80 Jahren, deren Parkinsondiagnose vor maximal drei Jahren gestellt worden war und die sich im Stadium < 3 nach Hoehn und Yahr befanden. Gemäss des UPDRS-Scores waren sie leicht bis mittelschwer betroffen. Keiner erhielt parallel eine weitere Parkinsonmedikation.

Im Hinblick auf den primären Endpunkt, die Verbesserung im UPDRS-Score

(Teil II und III), zeigte die Kombination nach zwölf Wochen eine bessere Wirksamkeit als die Einzelkomponenten. Der Unterschied betrug 2,66 Punkte im Vergleich zu Pramipexol (0,6 mg) und 3,3 Punkte im Vergleich zu Rasagilin. Die Ergebnisse waren jeweils hochsignifikant. Überraschend: Das niedrig dosierte Prüfpräparat erwies sich als genauso wirksam wie retardiertes Pramipexol, das – umgerechnet auf die handelsüblichen Präparate – in einer mittleren Dosierung von 2,2 mg/d eingenommen wurde. Die Kombination erwies sich allerdings als deutlich besser verträglich, erklärte Dr. Löhle. Der Wert auf der Epworth Sleepness Scale blieb nahezu unverändert, während er unter dem Retardpräparat deutlich anstieg (Differenz 2,66 Punkte). Unter P2B001

berichteten 14,7% der Patienten über Somnolenz, unter retardiertem Pramipexol waren es 31,1%. Auch was die orthostatische Hypotonie anging, zeigten sich deutliche Unterschiede (2,7% vs. 12,2%).

➔ Tavapadon

Tavapadon ist ein oraler partieller Agonist an Dopamin-1- und -5-Rezeptoren. Die Studien TEMPO-1 und -2 sollen prüfen, ob sich durch die selektive Rezeptorbindung der Substanz motorische Parkinsonsymptome verbessern lassen. Ausserdem hofft man, unerwünschte Wirkungen, die mit traditionellen D2/D3-Rezeptoragonisten verbunden sind, insbesondere Tagesmüdigkeit und Impulskontrollstörung zu minimieren.

➔ Amantadin

Dass Amantadin gegen L-Dopa-induzierte Dyskinesien in späten Stadien der Parkinsonkrankheit wirkt, ist gut belegt. Wenig Daten hat man dagegen für den Einsatz der antiglutamergen und dopaminergen Substanz gegen motorische und nicht-motorische Symptome in der frühen Krankheitsphase. Diese Lücke wollen die Autoren der französischen Studie

PREMANDYSK füllen. Kann eine frühe Therapie mit Amantadin die Prävalenz von Dyskinesien bei mit L-Dopa behandelten Patienten reduzieren?

Doppelblind erhielten 207 Parkinsonpatienten ohne motorische Komplikationen innerhalb des ersten Jahres einer L-Dopa-Therapie zusätzlich 200 mg/d Amantadin oder Placebo. In der ersten Studienphase über 18 Monate wurde das Verum mit Placebo verglichen. Anschliessend erhielten auch die Placebopatienten drei Monate lang Amantadin. In Phase III (über einen Monat) setzte man in beiden Studiengruppen die Therapie ab.

Nach Abschluss der Phase I zeigte sich eine signifikant geringere Häufigkeit von Dyskinesien unter Amantadin (11%) als unter Placebo (22%). Die Tagesdosis von L-Dopa stieg unter Amantadin um 54 mg/d weniger an, die Skalen zu Parkinson-Fatigue, Freezing of Gate und Lebensqualität signalisierten eine geringere Progression. Nachdem auch die Placebopatienten auf Amantadin eingestellt waren, zeigte sich kein

Unterschied mehr hinsichtlich motorischer Komplikationen, berichtete Dr. Löhle. Er wies noch auf die Nebenwirkungen von Amantadin hin: 10% der damit behandelten Patienten entwickelten eine Xerostomie und 8% Halluzinationen.

Die frühe Behandlung von Parkinsonpatienten mit Amantadin reduziert zwar das Auftreten von Dyskinesien unter L-Dopa. Sie hat aber wahrscheinlich keinen protektiven Effekt gegenüber Wirkfluktuationen, fasste der Experte zusammen.

➔ Opicapon

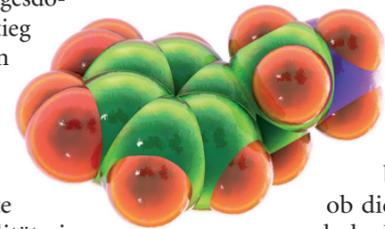
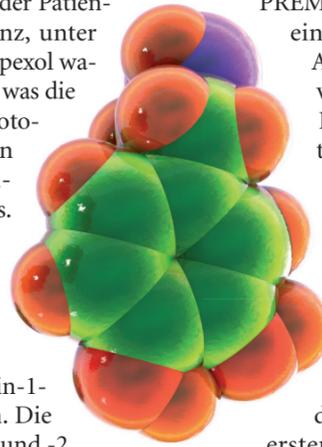
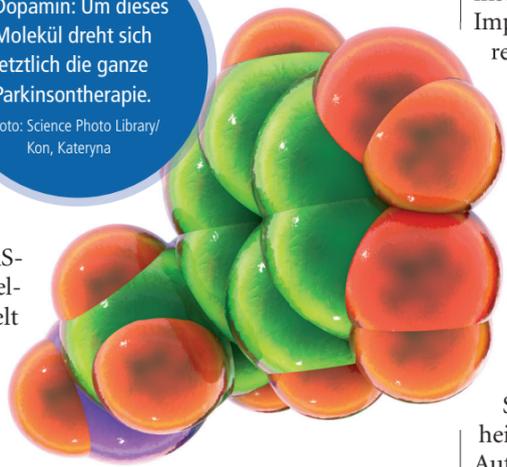
Für den COMT*-Hemmer Opicapon wird gerade in der EPSILON-Studie untersucht, welche Effekte die Substanz auf die motorischen Symptome hat, wenn sie im Parkinson-Frühs stadium zusätzlich zu einer stabilen L-Dopa/Decarboxylasehemmer-Therapie gegeben wird. In einer älteren Studie hatte man das Gleiche mit Entacapon versucht, erinnerte Dr. Löhle. Die Patienten entwickelten

unter dem COMT-Inhibitor früher motorische Fluktuationen, vor allem Dyskinesien. Es bleibt abzuwarten, ob dies unter Opicapon auch der Fall sein wird, sagte der Kollege. Birgit Maronde

* Catechol-O-Methyltransferase
Parkinson und Bewegungsstörungen – Highlights Digital 2023

Dopamin: Um dieses Molekül dreht sich letztlich die ganze Parkinsontherapie.

Foto: Science Photo Library/Kon, Kateryna



Psychosomatisches Verständnis chronischer Schmerzen

Patienten nicht unselektiert zur Psychotherapie schicken

RHEINFELDEN – Chronische Schmerzen, bei denen sich kein somatisches Korrelat finden lässt, sind unverändert eine Herausforderung für die Behandler und eine leidvolle Erfahrung für Betroffene. Am Rheinfelder Tag Psychosomatik: «Chronische Schmerzen psychosomatisch verstehen und behandeln», berichtete PD Dr. Sebastian Euler, stv. Direktor der Klinik für Konsiliarpsychiatrie und Psychosomatik, Universitätsspital Zürich, über Zugangswege aus psychotherapeutischer Sicht.



PD Dr. Sebastian Euler
stv. Direktor der Klinik für Konsiliarpsychiatrie und Psychosomatik, Universitätsspital Zürich
Foto: zVg

Als Maxime im Management chronischer Schmerzen betonte PD Dr. Euler, dass Schmerz ein unvermeidbar subjektives Phänomen sei, das in seiner Individualität von betroffenen als unüberbrückbar erlebt werde. Genauso sollte man immer im Hinterkopf haben, dass starke Schmerzen ohne Gewebeschädigung, ebenso wie eine schwere Gewebeschädigung ohne Schmerzen auftreten können: «Schmerz ist eine unangenehme sensorische und emotionale Erfahrung, die mit einer tatsächlichen oder möglichen Gewebeschädigung verbunden

ist oder ihr ähnelt» (IASP 2020). Diese offizielle Definition kann als Basis für den Umgang mit chronischen Schmerzpatienten dienen.

Im Diagnoseschlüssel ICD-11 von 2023 finden sich zwei verschiedene Beschreibungen chronischer Schmerzen: ausserhalb und innerhalb der psychiatrischen Klassifikation (s. Kasten). Die Koexistenz beider Diagnosen ist jedoch nur bedingt geeignet, das dichotome Denken zugunsten eines echten biopsychosozialen Modells zu überwinden, erklärte PD Dr. Euler.

Für das Vorgehen in der hausärztlichen Praxis verwies der Experte auf die AWMF S3-Leitlinie für die initiale Grundversorgung sogenannter funktioneller Syndrome (inkl. chronische Schmerzen). In fünf Schritten gelangt man vom Bemerkten und Erkennen, über eine sorgfältige Befragung und Untersuchung zur

Beruhigung und Beratung, gefolgt vom «watchful waiting». Im weiteren Verlauf der erweiterten Grundversorgung hat es sich bewährt, gemeinsam an den Erwartungen und Zielen zu arbeiten, Selbstfürsorge und Selbstwirksamkeit zu stärken und zu körperlicher Aktivität zu ermutigen.

Betroffene nicht in die «Psychoecke» drängen

PD Dr. Euler betonte, dass die kognitive Verhaltenstherapie bei chronischen Schmerzen eine grosse Bandbreite an wirksamen Interventionen bieten kann, wobei die Nachhaltigkeit der Effekte empirisch noch unklar ist. Er riet davon ab, Schmerzpatienten unselektiert zum Psychotherapeuten zu schicken, vor allem sollten sie sich nicht «abgeschoben» fühlen. Gleichzeitig ist eine frühe Zuweisung in bestimmten Fällen sinnvoll, insbesondere um den Abstimmungsaufwand zwischen den Behandlern zu verringern. Neuere Ansätze bieten die Akzeptanz- und Commitment-Therapie mit ersten Wirksamkeitsnachweisen oder auch die mentalisierungsbasierte Therapie.

Zwei Diagnosen vom chronischen Schmerz

Den chronischen primären Schmerz ohne Ursache grenzt die ICD-11 vom chronischen sekundären Schmerz, z.B. krebsassoziiert oder posttraumatisch, folgendermassen ab:

- Dauer länger als drei Monate
- verbunden mit erheblichem emotionalem Distress (z.B. Angst, Ärger, Frustration, depressiver Stimmung und/oder
- einhergehend mit funktioneller Beeinträchtigung täglicher Aktivitäten und gesellschaftlicher Teilhabe, die eine andere Diagnose nicht besser erklären kann
- Einstufung der Schweregrade von Schmerzintensität, Distress und Funktionsbeeinträchtigung in leicht, mittel oder schwer

Gemäss Kapitel Psychiatrie ist ein chronisches Schmerzsyndrom unter der Diagnose der somatischen Belastungsstörung bei folgenden Charakteristika zu diagnostizieren:

- belastende Körperbeschwerden
- übermässige Aufmerksamkeit, z.B. in Form von wiederholten Arztbesuchen
- Ausmass der Aufmerksamkeit erscheint in Relation zum Verlauf und eventuellen Ursachen übertrieben
- meist Angabe mehrerer variierender Beschwerden; Schmerz und Erschöpfung stehen oft im Vordergrund
- beeinträchtigte individuelle Funktionsfähigkeit

Patienten mit chronischen Schmerzen dürfen sich nicht in die «Psychoecke» abgedrängt fühlen, vielmehr hat es sich bewährt, die psychische Komponente des Schmerzes mit Begriffen wie Belastung, Überlastung, Stress, Anspannung oder Erschöpfung in Verbindung zu bringen. Wenn es gelingt,

gemeinsam ein Krankheitsmodell zu finden, im Sinne einer «Sowohl-als-auch-Perspektive», ist bereits viel gewonnen. Die besten Chancen auf anhaltenden Erfolg, so PD Dr. Euler, bietet eine Kombination aus Psychotherapie und körperorientierten Verfahren.

Dr. Renate Weber