August | Newsletter
Parkinson 2020

NeuroDepesche

Regelmäßig bieten wir Ihnen interessante, therapierelevante Neuigkeiten rund um den Morbus Parkinson. Erstellt mit freundlicher Unterstützung von **Zambon**. **Alle Beiträge sind auch online verfügbar.**

Prof. Dr. med. Thomas Müller

Zertifizierte CME Fortbildung

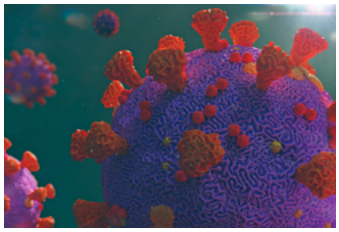
Audio-Blog: NMS

Über den aktuellen Stand der Pathophysiologie und Therapie nicht-motorischer Symptome (NMS) bei Parkinson-Patienten spricht Prof. Dr. med. Thomas Müller, Berlin.
Über den QR-Code oder den blauen Audio-Button rechts können Sie direkt auf die 45-minütige Audiodatei zugreifen.
Hören Sie den Audio-Podcast und beantworten Sie zusätzlich online 7 der 10 Fragen korrekt, erhalten Sie von der Landesärztekammer Rheinland-Pfalz 2 CME-Punkte.

Audio

Parkinson in COVID-19-Zeiten

Derzeit widmen sich zahlreiche Publikationen dem Zusammenhang von COVID-19-Infektion und Morbus Parkinson – mit vielen Vermutungen und wenigen Daten. Angesichts des vermutlich noch lange notwendigen Infektionsschutzes („Social distancing") wird die Telemedizin noch stärker an Bedeutung gewinnen.



© Adobe Stock – dorteydyeti

COVID-19 ist, anders als z. B. Polio, kein neurotropes Virus, seine Effekte sind primär nicht neurologisch. Sekundär können aber durchaus zerebrovaskuläre und andere neurologische Symptome auftreten. Anekdotisch wurde u. a. von Fällen mit Basalganglien-Beteiligung und postenzephalitischem Parkinsonismus berichtet. Im Vergleich mit der klassischen Influenza scheint das Schlaganfallrisiko bei COVID-19-Infizierten deutlich erhöht.

Erhöhte Vulnerabilität für die Infektion?

Die α-Synuclein-Aggregation führt bei Parkinson-Patienten zu Mikroglia-Aktivierung, oxidativem Stress und Neuroinflammation. Potenziell fördert die Infektion mit COVID-19 diese Prozesse (evtl. durch die Blockade der auch im Hirn exprimierten ACE2[Angiotensin converting enzyme 2]-Rezeptoren), sodass einerseits das Erkrankungsrisiko erhöht und andererseits die Progression beschleunigt sein könnten. Bisherige Daten, z. B. aus Italien, zeigen bislang keine erhöhte Vulnerabilität von Parkinson-Patienten für die Infektion. Der zu Beginn der Infektion vielfach vorhandene Geruchs- und Geschmacksverlust ist insofern interessant, als das olfaktorische System eine Entrittspforte für das Virus darstellt – und Riechstörungen auch nicht-motorische Frühsymptome (NMS) des Parkinson-Syndroms sind.

Symptomverschlechterung verschleiert Infektion

Neurologen berichten jetzt über zwei Patienten mit Tiefenhirnstimulation (STN-DBS), die sich plötzlich rasant verschlechterten. Ohne Fieber oder andere Infek-

Inhalt im August

Parkinson in COVID-19-Zeiten S. 1
COVID-19 und Schlaganfall S. 2
Telefonische CBT der Depression erfolgreich S. 3
STN-DBS bessert auch die NMS S. 3
Stärker auf Augenprobleme achten! S. 4
Erhöhte Suizidrate bei neurologischen Krankheiten S. 4
Neues vom AAN 2020 S. 5
Demenzrisiko: Apathie korreliert mit β-Amyloid-Last S. 6
Symptomkontrolle und Lebensqualität unter Safinamid S. 6

FLASH

Ein Klick auf diesen Link führt direkt zum Neuroflash-Video für diesen Beitrag:

tionssymptome kam es in beiden Fällen zu motorischen Einbußen, Haltungsinstabilität, Stürzen sowie Sprech- und Schluckstörungen. Erst Tage später entwickelte sich ein akutes Atemnotsyndrom (ARDS), an dem die – inzwischen positiv auf COVID-19 getesteten – Patienten verstarben.

Diese Kasuistiken weisen darauf hin, dass sich die Folgen der Virusinfektion als eine Parkinson-Verschlimmerung darstellen können. Bekanntlich kann COVID-19 auch Müdigkeit, Anosmie, Hitzewallungen und schmerzhafte Gliedmaßen auslösen, die zum Spektrum der NMS zählen. Es bedarf nun systematischer Studien, um die Effekte von COVID-19 auf den klinischen Verlauf und insbesondere auf die Sterblichkeit der Parkinson-Patienten zu bestimmen.

© Adobe Stock – leowolfert

Telemedizin im Aufwind – praktische Empfehlungen

Die ressorcenschonende Telemedizin hat sich schon in Prä-Corona-Zeiten immer weiter verbreitet. Zu den Tools gehören einfache Telefonanrufe, Kontakt per E-Mail oder Textnachricht sowie – bei Bewegungsstörungen besonders wertvoll – Video-Visiten. Die Telemedizin ist persönlichen Arztkontakten nicht überlegen, geht aber der Studienlage nach mit zumindest vergleichbaren Behandlungsergebnissen einher.

Die **Telemedicine Study Group** der Movement Disorders Society (MDS) hat jüngst eine „Schritt-für-Schritt-Anleitung" erstellt und bietet zudem (nach Registrierung) ein Webinar zu den telemedizinischen Herausforderungen in Zeiten der Pandemie an. Veröffentlicht wurden auch schon Empfehlungen zur Betreuung von Patienten mit Morbus Parkinson und anderen Bewegungsstörungen.

Fazit: Es ist sicher nicht die Zeit, „Neurologen an die Front" zu rufen, wie es manche Publikationen suggerieren. Dass die ganz überwiegend älteren, oft komorbiden Parkinson-Patienten während der COVID-19-Pandemie einer aufmerksamen Betreuung bedürfen, sollte selbstverständlich sein.

1. Papa SM et al. für das MDS-Scientific Issues Committee: Mov Disord Clin Pract 2020; 7(4): 357–60;
2. Abderrahmane A et al.: Mov Disord 2020 [Epub 12. Mai];
3. Hainque E et al.: Parkinson Relat Disord 2020 [Epub 8. Mai];
4. Cubo E et al.: J Parkinsons Dis

Mehr dazu:
www.neuro-depesche.de/200966

Kurz berichtet

Schlaganfallrisiko: COVID-19 versus Influenza

Geht COVID-19 mit einem höheren Risiko für ischämische Schlaganfälle einher als eine Influenza-Infektion? Dies wurde jetzt in New York City untersucht.

Offenbar kann COVID-19 die Endothelfunktion massiv verändern. Retrospektiv verglichen wurden nun zwei Gruppen von Patienten, die notfallmäßig bzw. stationär behandelt worden waren: a) jene mit einer Coronavirus-Infektion (4. März bis 2. Mai 2020) und b) jene mit einer Influenza A/B (1. Jan. 2016 bis 31. Mai 2018).

Unter 1.916 Patienten mit COVID-19-Infektion wurde bei 31 ein akuter ischämischer Schlaganfall diagnostiziert (1,6 %). In acht Fällen (26 %) war das Ereignis auch der Grund für die Vorstellung in der Klinik. Im Vergleich dazu erlitten von 1.486 Patienten mit Influenza nur drei einen akuten ischämischen Schlaganfall (0,2 %). Nach Anpassung bzgl. Alter, Geschlecht und Ethnie war die Schlaganfall-Wahrscheinlichkeit bei COVID-19 mehr als siebenfach erhöht (Odds Ratio: 7,6; 95 %-KI: 2,3 bis 25,2). Dabei waren in beiden Kohorten sowohl das Durchschnittsalter (69 bzw. 64 Jahre) als auch der Anteil an Männern (58 % bzw. 57 %) ähnlich. Der Zusammenhang wurde in verschiedenen Sensitivitätsanalysen bestätigt.

Merkler AE et al.: JAMA Neurol 2020; 2: e202730 [Epub 2. Juli; doi: 10.1001/jamaneurol.2020.2730]

Mehr dazu:
www.neuro-depesche.de/201113

Zambon

Telefonische CBT der Depression erfolgreich

Gerade in Zeiten der COVID-19-Pandemie könnte eine Telefon-Intervention sehr hilfreich sein. Eine randomisierte, kontrollierte Studie (RCT) belegte die anhaltende Wirksamkeit einer telefonisch durchgeführten kognitiven Verhaltenstherapie (t-CBT) auf die Depression von Parkinson-Patienten mit Klasse-I-Evidenz.

72 Parkinson-Patienten erhielten nach Randomisierung eine dreimonatige, auf die besonderen Bedürfnisse bei dieser Erkrankung zugeschnittene t-CBT oder die Standardbehandlung (Treatment as usual, TAU). Die wöchentlichen Telefonsitzungen fokussierten auf negative Gedanken (z. B. „Ich habe keine Kontrolle", „Ich bin hilflos") und Verhaltensweisen (z. B. sozialer Rückzug, übermäßige Sorge).

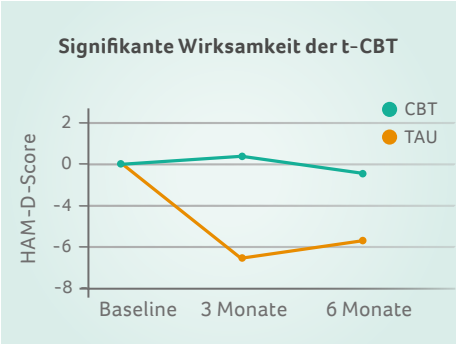


Abb. 1: Die t-CBT war der Standardbehandlung (TAU) sowohl zu Therapieende als auch im Follow-up nach sechs Monaten in der Verringerung der Depression (nach HAM-D) signifikant überlegen. Abb. modifiziert.

HAM-D-Scores anhaltend verringert und mehr …

Die t-CBT übertraf die TAU in allen Outcome-Parametern: Im primären Studienendpunkt, dem Score der Hamilton Depression Rating Scale (HAM-D), kam es unter der t-CBT nach drei Monaten zu einer mittleren Verbesserung gegenüber der Baseline um 6,53 Punkte gegenüber einer leichten Verschlechterung um 0,27 Punkte unter der TAU ($p < 0{,}0001$). Vor allem die negativen Gedankeninhalte wurden nur in der t-CBT-Gruppe verringert. Der signifikante Therapieeffekt war auch noch nach sechs Monaten nachweisbar ($p < 0{,}0001$) *(Abb. 1)*. Die Number needed to Treat (NNT) betrug vorteilhafte 2,4.

Auch in sekundären Endpunkten wie der Besserung der Angstsymptomatik und der (psychischen) Lebensqualität sowie im klinischen Gesamteindruck (nach Clinical Global Impression – Improvement) war die t-CBT der TAU überlegen.

Dobkin RD et al.: Neurology 2020; 94(16): e1764–e1773 [Epub 1. April]

Mehr dazu:
www.neuro-depesche.de/200968

FLASH

Kurz berichtet

STN-DBS bessert auch nicht-motorische Symptome

Die 36-monatige Nachverfolgung von Patienten, die sich einer bilateralen Stimulation des Nucleus subthalamicus (STN-DBS) unterzogen hatten, ergab signifikante Therapieeffekte auch auf die nicht-motorischen Symptome (NMS).

In der prospektiven Beobachtungsstudie (n = 151) wurden mittels Propensity-Score-Matching zwei sehr gut vergleichbare Gruppen von je 38 Parkinson-Patienten gebildet, die eine STN-DBS oder eine Standardtherapie erhalten hatten.

Nach 36 Monaten hatte die STN-DBS nicht nur die L-Dopa-Äquivalenzdosis (LEDD) und die motorischen Komplikationen nach den Scales for Outcomes in PD (SCOPA) signifikant stärker gebessert, die stimulierten Patienten profitierten auch von einer deutlicheren Abnahme der NMS (Non-Motor-Smptom Scale, NMSS) und einer höheren Lebensqualität (PD-Questionnaire-8, PDQ-8) als die Kontrollen. Die Änderungen von NMSS-Gesamtwert und PDQ-8 korrelierten miteinander signifikant. Darüber hinaus wurden nach der NMSS u. a. auch Schlaf/Müdigkeit, Miktion, Schmecken/Riechen und Schmerzen deutlich stärker gebessert.

Diese Studie liefert für die STN-DBS-Effekte auf die NMS eine Klasse-IIb-Evidenz.

Jost ST et al.: J Neurol Neurosurg Psychiatry 2020, pii: jnnp-2019-322614 [Epub 5. Mai]

Mehr dazu:
www.neuro-depesche.de/200967

Stärker auf Augenprobleme achten!

Ophthalmologische Symptome werden von Parkinson-Patienten selten spontan berichtet und von ihren behandelnden Ärzten oft übersehen. Jetzt zeigte eine niederländische Beobachtungsstudie, dass Augen- bzw. Sehprobleme überaus häufig sind – und die Betroffenen in ihren Alltagsaktivitäten stark beeinträchtigen können.

848 Parkinson-Patienten und 250 gesunde Kontrollen füllten den Visual Impairment in Parkinson's Disease Questionnaire (VIPD-Q) aus. Gemäß der betroffenen Struktur umfasst der Fragebogen vier Domänen: (1) Augenoberfläche, (2) intraokulare und (3) okulomotorische Störungen sowie 4) Sehnerv-bedingte Sehstörungen. Mit dem VIPD-Q werden auch Auswirkungen auf die täglichen Aktivitäten beurteilt.

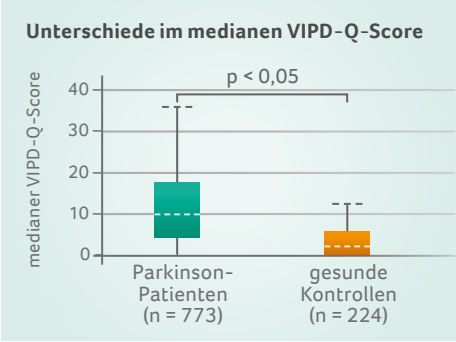


Abb. 2: Augen-/Sehprobleme sind bei Parkinson-Patienten deutlich häufiger als erwartet. Abb. modifiziert.

Acht von zehn Patienten betroffen

Mindestens ein ophthalmologisches Symptom berichteten 82 % der Patienten, aber nur 48 % der Kontrollen ($p < 0{,}001$). Am häufigsten waren u. a. Verschwommensehen (46 % vs. 12 %), Doppeltsehen (22 % vs. 3 %), Augentrockenheit/-brennen (28 % vs. 8 %), Blendung bei Nacht (43 % vs. 23 %) und schlechte Anpassung an wechselnde Lichtverhältnisse (27 % vs. 11 %).

Die ophthalmologischen Symptome beeinträchtigten die täglichen Aktivitäten bei mehr als zwei Drittel (68 %) der Patienten, aber nur bei 35 % der Kontrollgruppe ($p < 0{,}001$). Die größten Probleme bestanden beim Lesen (52 %), gefolgt von Autofahren (33 %), Fernsehen (28 %) und Arbeiten am Computer (28 %).

Fazit: Die Autoren empfehlen, Parkinson-Patienten regelhaft mit Instrumenten wie dem VIPD-Q zu screenen. Viele Sehstörungen lassen sich wirksam behandeln. Hintergrund ist, dass der Dopaminmangel nicht nur motorische Zentren, sondern auch Frontallappen, Retina und den visuellen Kortex betrifft.

Borm CDJM et al.; Neurology 2020; 94: e1539–e1547 [Epub 7. April]

Mehr dazu:
www.neuro-depesche.de/200969

Kurz berichtet

Erhöhte Suizidrate bei neurologischen Krankheiten

In einer retrospektiven Kohortenstudie mit mehr als 7,3 Mio. über 15-jährigen Dänen (1980 bis 2016) war die Suizidrate bei jenen mit einer neurologischen Krankheit signifikant höher als bei den übrigen Personen.

Bei 44,0 vs. 20,1 Suiziden pro 100.000 Personenjahre lag die bereinigte Inzidenzrate (IRR) bei 1,8. Dabei war die Suizidrate in den ersten drei Monaten nach der neurologischen Diagnose deutlich höher als zehn Jahre später (IRR 3,1 vs. 1,5). Den ersten Rang teilten sich die Amyotrophe Lateralsklerose und die Huntington-Krankheit (IRR je 4,9), gefolgt von der Multiplen Sklerose (IRR 2,2), Kopfverletzungen, Epilepsie und Morbus Parkinson (IRR je 1,7) sowie Schlaganfall (IRR 1,3). Demenzkranke waren weniger suizidgefährdet als die Bevölkerung (IRR 0,8).

Die Autoren betonen, dass die absoluten Risikodifferenzen gering waren. So lag das Suizidrisiko bspw. für Menschen mit Morbus Huntington bei 1,6 %.

Erlangsen A et al.: JAMA 2020; 323(5): 444–54

Mehr dazu:
www.neuro-depesche.de/200970

Zambon

Neues vom (ausgefallenen) AAN 2020

Die 63. Jahrestagung der American Academy of Neurology (AAN) sollte Ende April 2020 in Toronto stattfinden, wurde aufgrund der COVID-19-Pandemie aber relativ kurzfristig abgesagt. Zumindest die vorab eingereichten Abstracts liegen aber vor. Hier einige AAN-Posterbeiträge zum Morbus Parkinson.

Früherkrankte sterben schneller

Die Auswertung der Trondheim PD-Kohorte (n = 1.276) über 20 Jahre zeigt, dass Patienten mit einer früh, d. h. im Alter von < 45 Jahren einsetzenden Parkinson-Krankheit (Early Onset Parkinson's Disease, EOPD) eine mit 28,6 vs. 12 Jahren deutlich längere mediane Überlebenszeit hatten als Patienten mit einem Krankheitsbeginn > 60 Jahren. Einmal erkrankt, war ihre standardisierte Mortalitätsrate (SMR) im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung jedoch sechsmal höher (SMR 6,0), während sie bei spät einsetzender Erkrankung nur knapp um das Zweifache höher ausfiel (SMR 1,8). *Hustad E et al., Poster P1.009*

Mehr dazu:
www.neuro-depesche.de/200971

Therapiestudie mit einem α-Synuclein-Antikörper

Zur Therapie des Parkinson-Syndroms mit dem Anti-α-Synuclein-Antikörper Cinpanemab (BIIB054) wurden die Basisdaten der Phase-II-Studie SPARK vorgestellt. Die Rekrutierung erfolgte sehr schnell, an 85 Standorten in neun Ländern wurden 357 neu diagnostizierte Parkinson-Patienten im Durchschnittsalter von 60,1 Jahren (70,0 % Männer) eingeschlossen. Ihr Durchschnittsscore der MDS-UPDRS betrug 32,2 Punkte. Es wird angenommen, dass Cinpanemab die größte Wirksamkeit bei de-novo-Patienten entfaltet.
Fox T et al., Poster P10.008

Mehr dazu:
www.neuro-depesche.de/200972

Verringert Nilotinib die Progression?

Beim AAN 2020 wurden mehrere Studien zu Nilotinib vorgestellt. Der zur Therapie der chronischen myeloischen Leukämie (CML) eingesetzte orale Tyrosinkinase-Inhibitor erwies sich in einer Phase-II-Studie als sicher (keine Knochenmarksuppression oder QTc-Verlängerungen). Die explorative Analyse zeigte nach 15 Monaten eine leichte Besserung bzw. Stabilisierung der UPDRS-III-Werte, während sich die Placebo-Gruppe verschlechterte – bspw. wurde in der 150-mg-Gruppe eine signifikante Besserung der Motorik (+ 2,82 Punkte) erreicht. Die UPDRS-IV- und die PDQ-39-Werte unterschieden sich zwischen den Gruppen aber nicht signifikant. Andere Studien zeigten keine klinische Wirksamkeit, sodass die Zukunft des potenziell krankheitsmodifizierenden Antikörpers ungewiss ist. *Pagan F et al., Poster P17.003*

Mehr dazu:
www.neuro-depesche.de/200973

Wearing-Off und chronischer Schmerz

Unter 34 L-Dopa-behandelten Parkinson-Patienten wiesen 82,3 % nach WOQ-19 ein Wearing-Off (WO) auf, und 61,8 % litten nach dem McGill Pain Questionnaire (MPQ) seit ≥ drei Monaten unter relevanten Schmerzen, am häufigsten des Bewegungsapparats und der Beine. Der UPDRS-IV-Score (Komplikationen) fiel bei den Patienten mit Schmerzen deutlich höher aus ($p = 0{,}027$) – und ein WO war für deren Entwicklung ein signifikanter Risikofaktor ($p = 0{,}021$). Dass die Schmerzen durch L-Dopa bei 90 % der WO-Patienten gelindert wurden, spricht für einen Zusammenhang zwischen Schmerzen und niedrigen Dopaminspiegeln. Außerdem unterstützen höhere Werte in der affektiven/motivationalen Schmerzdimension ($p = 0{,}022$) die Bedeutung von Dopamin bei der Schmerzwahrnehmung. *Ferreira MG et al., Poster P12.001*

Mehr dazu:
www.neuro-depesche.de/200974

Kurz berichtet

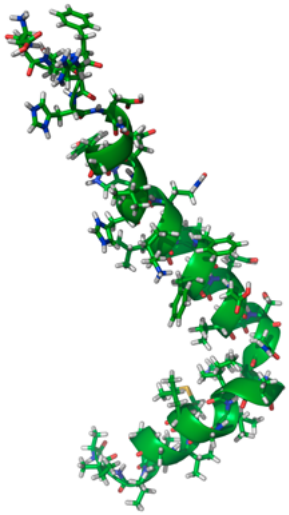
Demenzrisiko: Apathie korreliert mit β-Amyloid-Last

Parkinson-Patienten weisen bekanntlich ein erhöhtes Demenzrisiko auf. Jetzt zeigt eine Studie, dass das Ausmaß der Apathie mit der vermehrten Ablagerung von β-Amyloid in verschiedenen Hirnregionen korreliert.

48 Männer und 16 Frauen mit Morbus Parkinson im Durchschnittsalter von 69,2 ± 6,7 Jahren (Hoehn & Yahr-Stadium 2,7 ± 0,5) wiesen mindestens einen Demenz-Risikofaktor auf, waren aber nicht dement (Montreal Cognitive Assessment Score 25,3 ± 3,0). Sie litten nach der Marin Apathy Evaluation Scale überwiegend unter einer leichten Apathie (durchschnittlich 25,4 ± 6,4 Punkte).

Unabhängig von Alter, Krankheitsdauer, striatalen PET-Bindungsmustern etc. ergab die Regressionsanalyse signifikante Korrelationen der Apathie mit der globalen β-Amyloid-Last ($p = 0{,}0038$), mit dem Kognitions-Score ($p = 0{,}028$) und mit Angstzuständen ($p = 0{,}038$), nicht jedoch mit depressiven Symptomen. Die Voxel-basierte Morphometrie zeigte eine robuste Korrelation zwischen dem Apathie-Ausmaß und der β-Amyloid-Last im Nucl. accumbens (bilateral) sowie in der inferioren frontalen Hirnrinde und in den zingulären Kortizes (je $p < 0{,}005$).

Diese strukturellen Hinveränderungen könnten erklären, warum die Apathie bei fortschreitender Parkinson-Krankheit trotz optimierter dopaminerger Medikation (und zusätzlicher Medikamente) häufig behandlungsrefraktär bleibt.



© https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Amyloid-beta-42_1IYT.png

Zhou Z et al.: Neurology 2020; 94(4): e376–e383 [Epub 28. Jan.]

Mehr dazu:
www.neuro-depesche.de/200975

Kurz berichtet

Symptomkontrolle und Lebensqualität unter Safinamid

Zwei sechsmonatige placebokontrollierte Doppelblindstudien haben gezeigt, dass Safinamid als Add-on bei Parkinson-Patienten die Fluktuationen verringern, die motorischen Funktionen bessern und die Lebensqualität erhöhen kann. Eine neue post-hoc-Analyse ergab nun, dass die Effekte des dual – dopaminerg und antiglutamaterg – wirkenden Safinamids über zwei Jahre erhalten bleiben.

In der Studie 018 waren 352 Teilnehmer der Studie 016 weiterbehandelt worden. Die tägliche Off-Zeit war unter 100 mg/d Safinamid versus Baseline nach zwei Jahren um 1,67 h reduziert und die tägliche On-Zeit (ohne oder ohne störende Dyskinesien) um 1,60 h verlängert. Außerdem hatten sich die Motorik nach UPDRS-III um 6,06 Punkte und die Komplikationen nach UPDRS-IV (Items 36 – 39) um 0,54 Punkte gebessert. Alle Effekte waren gegenüber Placebo signifikant.

Zudem wurde die Lebensqualität deutlich gebessert: Sowohl bewertet anhand der Alltagsaktivitäten nach UPDRS-II (-1,97 Punkte) als auch nach dem Index-Score des Parkinson's Disease Questionnaire (-4,07 Punkte).

Das behandelbare Patientenspektrum ist breit: Safinamid 100 mg/d als Add-on beeinflusste die Off- und On-Zeiten der Patienten in allen Subgruppen positiv, also bei jenen, die L-Dopa als Monotherapie (7 %) sowie bei jenen, die zudem einen Dopaminagonisten, einen COMT-Hemmer bzw. Amantadin erhalten hatten.

Cattaneo C et al.: J Parkinsons Dis 2020; 10(1): 89–97

Mehr dazu:
www.neuro-depesche.de/200976

FLASH

Besuchen Sie auch die Website von Zambon:
www.zambonpharma.com/de/de/

XADAGO (Safinamid)
Zambon

Impressum: Herausgeber: GFI. Corporate Media | V. i. S. d. P.: Michael Himmelstoß | Redaktion: GFI. Gesellschaft für medizinische Information GmbH, München © Juli 2020 GFI | Autor Print-Beiträge: Jörg Lellwitz | in Kooperation mit me2; Redaktion Video-Neuroflash: Dr. med. Dierk Heimann | Mit freundlicher Unterstützung der Zambon GmbH