Neue Entwicklungen der Parkinson-Therapie

Tobias Warnecke

Klinik für Neurologie

Westfälische Wilhelms-Universität Münster

Westfälische Wilhelms-Universität Münster

medizinische fakultät
Westfälische Wilhelms-Universität Münster

UKM
Universitätsklinikum Münster

Programm

11. September 2019

15.00 Uhr Begrüßung
Prof. Dr. med. Tobias Warnecke

15.10 Uhr Medikamentöse und aktivierende Therapien
– Die drei wichtigsten Neuerungen zur Parkinson-Therapie
Prof. Dr. med. Tobias Warnecke
– Aktivierende Therapien innerhalb des Parkinson-Netzwerkes Münsterland Plus
Isabelle Stickdorn, Lena Frenz, Sigrid Ahring

16.00 Uhr Patientenbeitrag

16.15 Uhr Kaffeepause

17.00 Uhr Patientenbeitrag

17.15 Uhr Operative und alternative Therapien
– Neues zur Tiefen Hirnstimulation: Der Patient im Fokus!
Dr. med. Nils Warneke
– Hypes rund um Parkinson: Heilung möglich?!
Dr. med. Inga Claus

ca. 18.00 Uhr Ende der Veranstaltung

Klinische Forschung

vs.

Alternativtherapien/ Hypes

Die drei wichtigsten Neuerungen

- **Medikamentöse Therapie**
- Parkinson-Netzwerke
- Aktivierende Therapien

Medikamentöse Therapie

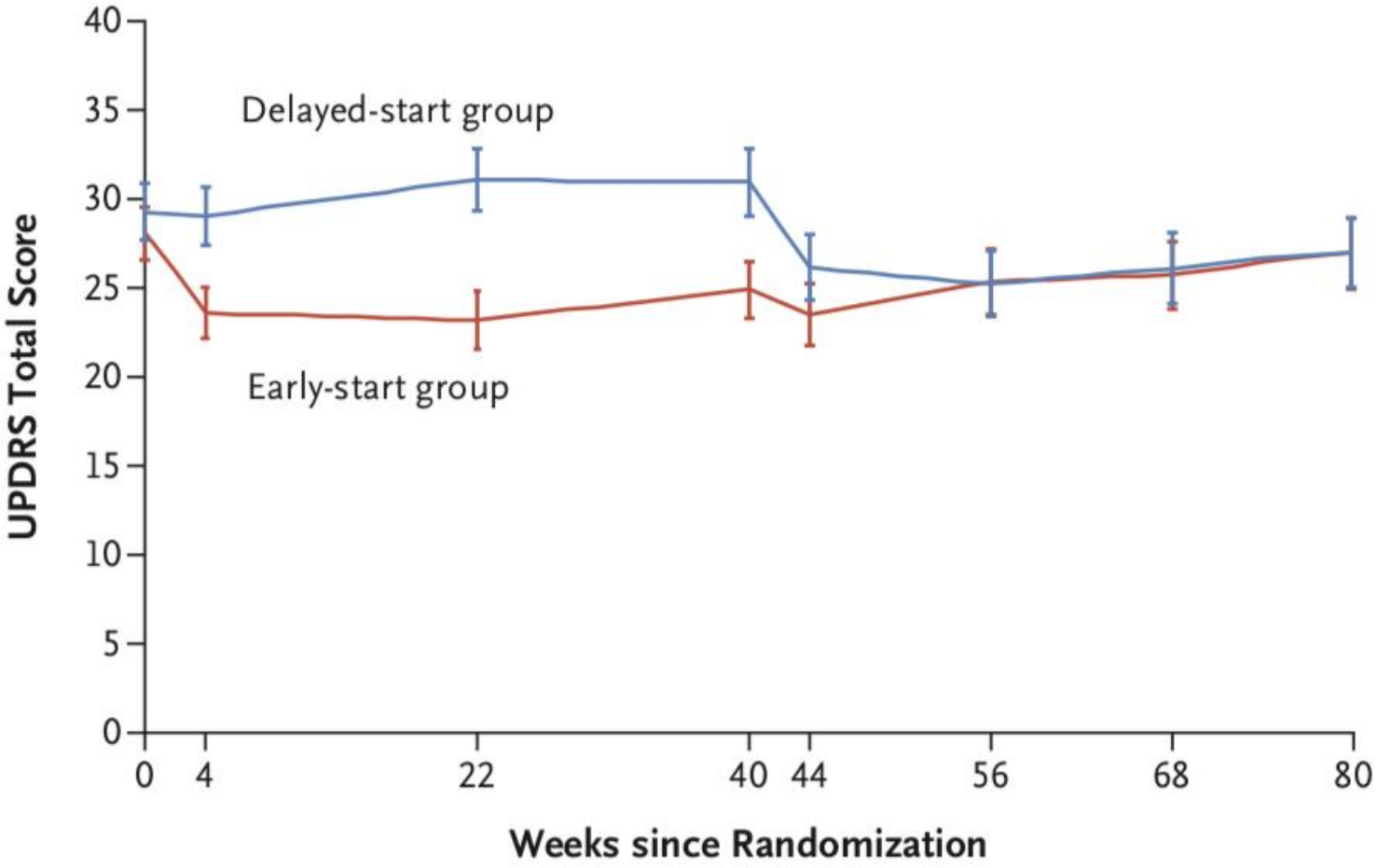
The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ESTABLISHED IN 1812 JANUARY 24, 2019 VOL. 380 NO. 4

Randomized Delayed-Start Trial of Levodopa in Parkinson's Disease

C.V.M. Verschuur, S.R. Suwijn, J.A. Boel, B. Post, B.R. Bloem, J.J. van Hilten, T. van Laar, G. Tissingh, A.G. Munts, G. Deuschl, A.E. Lang, M.G.W. Dijkgraaf, R.J. de Haan, and R.M.A. de Bie, for the LEAP Study Group*

Medikamentöse Therapie



VIEWPOINT

The Final Nail in the Coffin of Disease Modification for Dopaminergic Therapies
The LEAP Trial

Bedeutung für die Behandlung von Parkinson-Patienten

- Es gibt keinen Nutzenbeleg für eine L-Dopa einsparende Therapiestrategie
- Es gibt keine Hinweise für einen schädigenden Einfluss von L-Dopa auf Dopamin-haltige Nervenzellen
- Eine niedrigdosierte L-Dopa-Therapie kann frühzeitig begonnen werden: Je früher der Beginn, desto besser die Lebensqualität!

Bedeutung für die Parkinson-Forschung

- Dopaminerge Therapien haben keinen verlaufsmodifizierenden Effekt
- Ein erster Durchbruch hinsichtlich verlaufsmodifizierender oder heilender Therapien ist zunächst nur für kleine, molekulargenetisch/biologisch definierte Untergruppen der Parkinson-Krankheiten zu erwarten

Medikamentöse Therapie: *Nature Reviews*

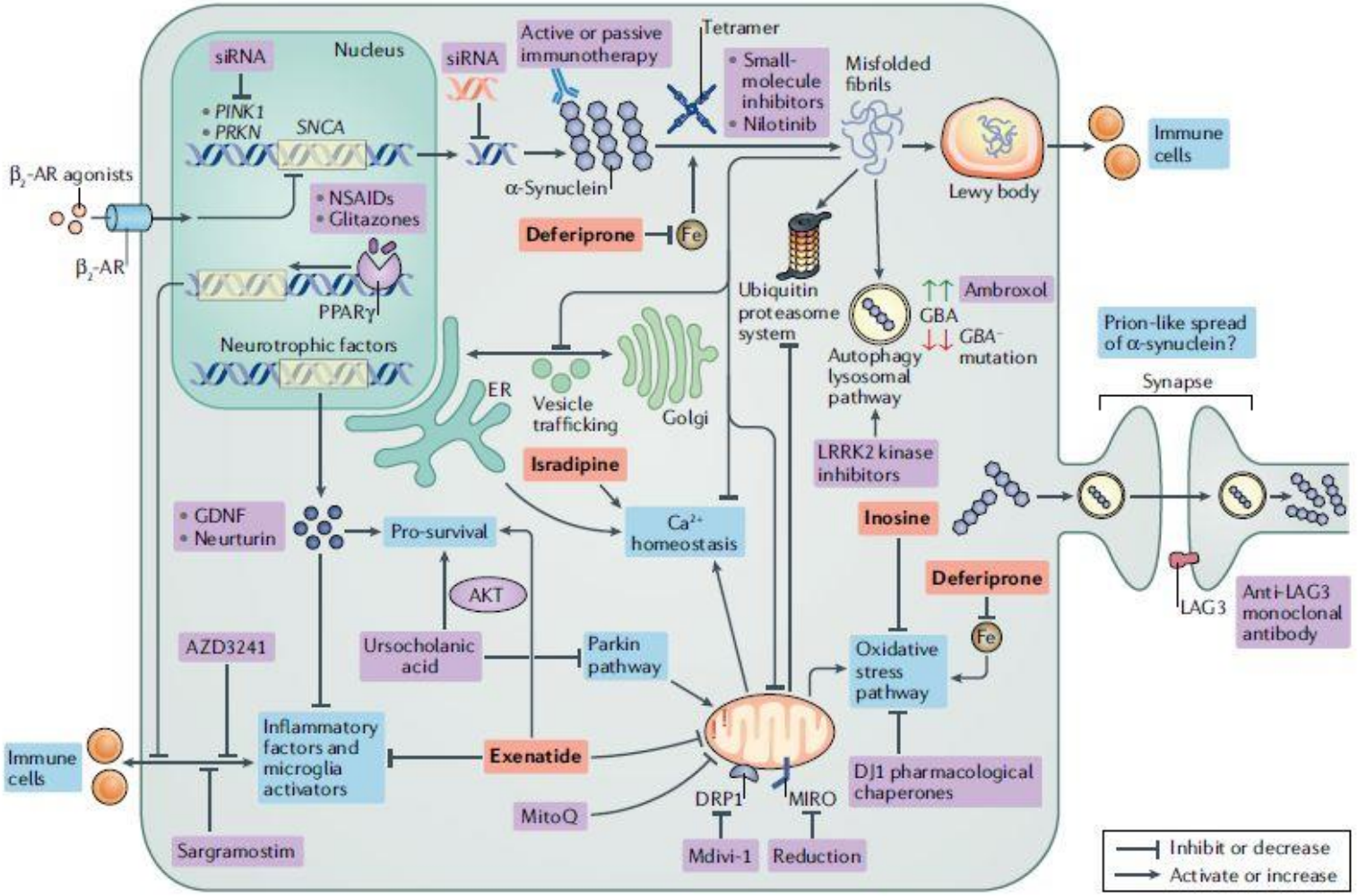
REVIEWS

Emerging therapies in Parkinson disease — repurposed drugs and new approaches

Ahmad Elkouzi[1,3*], *Vinata Vedam-Mai*[1,2,3], *Robert S. Eisinger*[1] *and Michael S. Okun*[1,2]

Abstract | Parkinson disease (PD) treatment options have conventionally focused on dopamine replacement and provision of symptomatic relief. Current treatments cause undesirable adverse effects, and a large unmet clinical need remains for treatments that offer disease modification and that address symptoms resistant to levodopa. Advances in high-throughput drug screening methods for small molecules, developments in disease modelling and improvements in analytical technologies have collectively contributed to the emergence of novel compounds, repurposed drugs and new technologies. In this Review, we focus on disease-modifying and symptomatic therapies under development for PD. We review cellular therapies and repurposed drugs, such as nilotinib, inosine, isradipine, iron chelators and anti-inflammatories, and discuss how their success in preclinical models has paved the way for clinical trials. We provide an update on immunotherapies and vaccines. In addition, we review non-pharmacological interventions targeting motor symptoms, including gene therapy, adaptive deep brain stimulation (DBS) and optogenetically inspired DBS. Given the many clinical phenotypes of PD, individualization of therapy and precision of treatment are likely to become important in the future.

Potentielle medikamentöse Therapieansätze

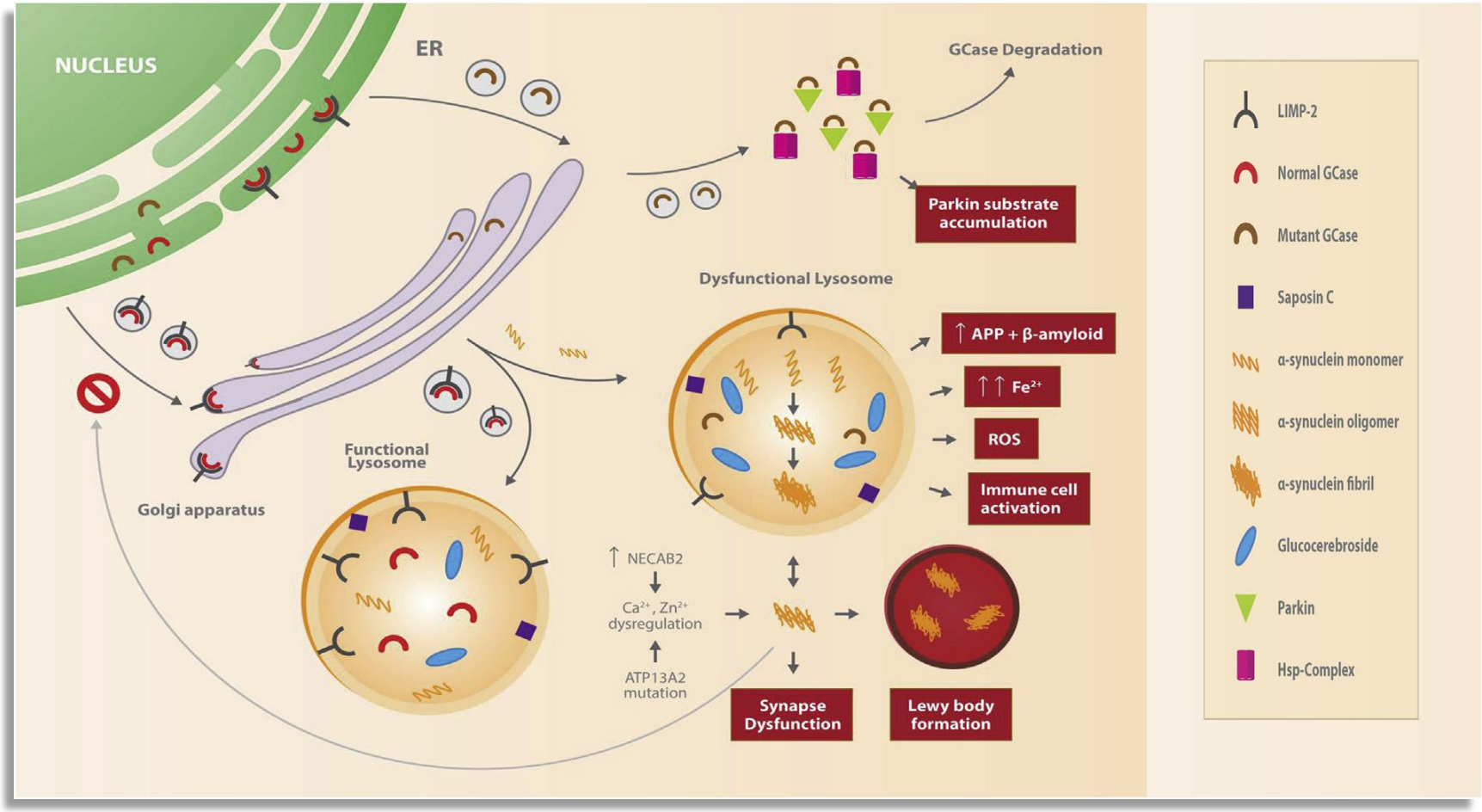


Medikamentöse Therapie

Welche Therapieansätze werden derzeit weltweit untersucht?

- Verlaufsmodifizierende Therapien, die auf das alpha-Synuklein einwirken
- Verlaufsmodifizierende Therapien, die bestimmte Gene oder Eiweiße als Ziel haben, z. B. Leucine- rich repeat kinase 2, Parkin oder Glucocerebrosidase
- Antikörper, Impfstoffe und Immuntherapien
- Diabetes-/Blutdruck-Medikamente, die möglicherweise den Krankheitsverlauf beinflussen
- Medikamentöse Therapien, die andere Neurotransmitter, z. B. Glutamat, Serotonin, Acetylcholin oder Noradrenalin, beeinflussen
- Zelltherapien, die das Absterben von Nervenzellen verhindern sollen oder die Neubildung von Nervenzellen anregen

Beispiel: Glucocerebrosidase



Cannabis

Journal of Neural Transmission (2019) 126:913–924
https://doi.org/10.1007/s00702-019-02018-8

NEUROLOGY AND PRECLINICAL NEUROLOGICAL STUDIES - REVIEW ARTICLE

Evidence for the use of cannabinoids in Parkinson's disease

Carsten Buhmann[1] · Tina Mainka[2] · Georg Ebersbach[3] · Florin Gandor[3,4]

Received: 10 January 2019 / Accepted: 15 May 2019 / Published online: 27 May 2019
© Springer-Verlag GmbH Austria, part of Springer Nature 2019

Parkinson Studienzentrum UKM

P2B001/003-Studie

- **Zweck der Studie**: Zeigt eine modifizierte Kombination aus Rasagilin + Pramipexol bei niedrigerer Dosierung die gleiche Wirksamkeit und verursacht gleichzeitig weniger Nebenwirkungen?
- **Dauer:** 12-18 Wochen
- **Einschlusskriterien:**
  - **≥ 35 Jahre und < 76 Jahre**
  - **Erkrankungsdauer < 3 Jahre**
  - **Einnahme von Medikation gegen Parkinson < 4 Wochen**
- **Studienmedikation:** 1-4 Tabletten/Tag
- **Anzahl der Studienvisiten:** 7 Visiten am UKM

M-Star-Studie

- **Zweck der Studie**: Evaluation der Wirksamkeit und Sicherheit eines Myeloperoxidasehemmers bei Patienten mit MSA-P und MSA-C
- **Dauer:** 54 Wochen
- **Einschlusskriterien**:
  - **Alter zwischen 40 und 75 Jahren**
  - **MSA-P oder MSA-C**
  - **Studienpartner**
  - **Gehfähigkeit v. mehr als 10 Schritten (Rollator erlaubt)**
  - **Keine Kontraindikation für ein MRT (wie Herzschrittmacher etc.)**
  - **Proband ist fähig Tabletten als Ganzes zu schlucken**
- **Studienmedikation:** 2x täglich eine Tablette BHV-3241 oder Placebo
- **Anzahl der Studienvisiten:** 8 Visiten am UKM

GEPLANTER START: JANUAR 2020

ROPAD-Studie

- **Zweck der Studie**: Identifikation von 1.500 LRRK2-positiven Patienten und Vergleich dieser Patienten mit LRRK2-negativen Patienten
- **Dauer:** 2 Stunden (Fragebögen/Blutentnahme) + Genetische Beratung
- **Einschlusskriterien**:
  - **Parkinson-Patienten**
  - **Angehörige von Parkinson-Patienten bei denen eine LRRK2-Mutation bekannt ist**
- **Studienmedikation:** keine → LRRK2-positiven Patienten wir im Anschluss die Teilnahme an einer Arzneimittelstudie angeboten
- **Anzahl der Studienvisiten:** 1-2 Visiten am UKM

GEPLANTER START:
NOVEMBER 2019

SUCCESS-Studie

- **Zweck der Studie**: Vergleich der Wirkung von Safinamid, Rasagilin und anderen Standard-of-Care-Therapien als zusätzliche Medikation zu Levodopa bei Parkinson-Patienten mit Wirkfluktuationen.
- **Dauer:** 12 Monate
- **Einschlusskriterien**:
  - **Parkinson-Patienten, denen zusätzlich zu L-Dopa Safinamid, Rasagilin oder ein anderes Medikament verschrieben wird**
- **Studienmedikation:** Safinamid, Rasagilin oder ein anders Medikament, das im Rahmen der Sprechstunde ohnehin verschrieben wird
- **Anzahl der Studienvisiten:** 3 Visten am UKM

GEPLANTER START:
DEZEMBER 2019

Sind Sie an einer Studienteilnahme interessiert?

Melden Sie sich gerne unter

Studien.Bewegungsstoerungen@ukmuenster.de

oder unter

0251-8346081

Die drei wichtigsten Neuerungen

- Medikamentöse Therapie
- **Parkinson-Netzwerke**
- Aktivierende Therapien

Parkinson-Netzwerke

ParkinsonNet

PARKINSONNETZ MÜNSTERLAND+

Die drei wichtigsten Neuerungen

- Medikamentöse Therapie
- Parkinson-Netzwerke
- **Aktivierende Therapien**

Aktivierende Therapien

Articles

Effectiveness and costs of specialised physiotherapy given via ParkinsonNet: a retrospective analysis of medical claims data

Jan H L Ypinga, Nienke M de Vries, Lieke H H M Boonen, Xander Koolman, Marten Munneke, Aeilko H Zwinderman, Bastiaan R Bloem

Aktivierende Therapien

Weniger Komplikationen (Krankenhauseinweisungen)

Öfter Physiotherapie bei demselben Physiotherapeuten (weniger Wechsel)

Weniger Behandlungsstunden notwendig.

Geringere Kosten für Physiotherapie und das Gesundheitssystem insgesamt

Niedrigere Mortalität (6% vs. 9%)

	Specialised	Usual physiotherapy	Difference (95% CI)	p value
Any Parkinson's disease-related complications (hospital admissions for fractures, other orthopaedic injuries, or pneumonia)‡				
Percentage of treatment sessions given by the same physiotherapist*	95% (11·59)	61% (16·95)	−12% (−13 to −11)	<0·0001
Patients with Parkinson's disease per			-2·5 to -2·3)	<0·0001
Physiotherapy sessions per patient per year	33·72 (26·70)	47·97 (32·11)	14·2 (13·1 to 15·4)	<0·0001
Medical expenses (physiotherapy) and hospital costs, in €)‡				
Mortality§			·8 (1·2 to 4·4)	0·001

Data are n (%), % (SD), mean (SD), difference (95% CI), o the therapist seen most often by each patient, as a percentage of the total number of sessions received by each patient per year. †The difference is significant after controlling for background characteristics including age, sex, socioeconomic status, and proxies for Parkinson's disease-specific health status. ‡Costs are discounted at 4%, and effects (mortality and percentage of complications) were in line with Dutch guidelines for cost-effectiveness studies. §Raw percentages are shown; analyses with discounted percentages at 1·5%, in line with Dutch guidelines for cost-effectiveness studies, yielded identical results (data not shown).

Table 2: Health-care use and Parkinson's disease-related complications

Aktivierende Therapien innerhalb des Parkinsonnetzwerkes Münsterland Plus:

-Physiotherapie-

Lena Frenz und Isabelle Stickdorn

Universitätsklinikum Münster

Westfälische Wilhelms-Universität Münster

Westfälische Wilhelms-Universität Münster

medizinische fakultät Westfälische Wilhelms-Universität Münster

UKM Universitätsklinikum Münster

Gleichgewichtsstörungen und Stürze

- Tanztherapie (Tango)
- Nordic Walking
- Maßnahmen zur Verbesserung der posturalen Stabilität (z.B. Tai Chi)
- Laufband-Training
- Training kompensatorischer Schutzschritte (Schub-Training)
- Krafttraining
- Training der Propriozeption inkl. Vibrationstraining (Galileo, Quionic, stochastische Resonanztherapie)
- Intensives Gleichgewichtstraining (3x/Woche 50min über 7 Wochen)
- Korrektur axialer Fehlhaltungen

Motorische Blockaden (Freezing)

- Behandlungsansätze:
  - Cueing (verbal, akustisch, visuell, motorisch, taktil, imaginiert, individuell)
  - Training von Dual-Task-Situationen, Stock/Rollator
  - Erlernen von Bewegungs-/Verhaltensstrategien (Stress, Dual-Task, Stopps vermeiden; Entspannung vor der Bewegungsinitiierung)
  - Anti-Freezing Stock
  - Parkinson-Rollator

Haltungsanomalie: Kamptokormie

- Behandlungsansätze:
  - Ausdauer- und Krafttraining der betroffenen Muskulatur
  - Symmetrie- und Haltungstraining mit visuellem und taktilen Feedback
  - Gurtvorrichtung beim Lokomotionstraining zur Vertikalisierung des Oberkörpers
  - Hoher Rollator mit Unterarmschalen
  - Rucksacktherapie

Wichtigkeit spezifischer Therapie

THE LANCET
Neurology

Log in

ARTICLES | VOLUME 17, ISSUE 2, P153-161, FEBRUARY 01, 2018

Purchase

Effectiveness and costs of specialised physiotherapy given via ParkinsonNet: a retrospective analysis of medical claims data

Jan H L Ypinga, MSc • Nienke M de Vries, PhD • Lieke H H M Boonen, PhD • Xander Koolman, PhD • Marten Munneke, PhD • Prof Aeilko H Zwinderman, PhD • et al. Show all authors

Published: December 12, 2017 • DOI: https://doi.org/10.1016/S1474-4422(17)30406-4 • Check for updates

→ Spezifische Physiotherapie führt zu weniger Komplikationen!

→ Insgesamt weniger Therapieeinheiten notwendig!

→ Weniger Kosten entstehen!

Physiotherapie bei Parkinsonpatienten

- frühzeitiger Therapiebeginn!
- Therapie/ Training in jedem Krankheitsstadium möglich und sinnvoll
- Verordnung durch behandelnden Neurologen oder Hausarzt (KG-ZNS)
- Regelmäßigkeit der Therapie!
- Hohe Intensität der Therapie!

Physiotherapie bei Parkinsonpatienten

- Lieber aktiv als passiv!
- Eigenübungsprogramm
  - Inhalte aus der Therapie
  - regelmäßige Spaziergänge
  - Nordic Walking
  - Tanzen
  - Tai-Chi, QiGong
- Einbindung der Angehörigen
- Spaß ☺ und Alltagsrelevanz

https://www.ukm.de/index.php?id=ukm-parkinsonnetz-muensterland

Aktivierende Therapien innerhalb des Parkinsonnetzwerks Münsterland Plus

-Logopädie-

Sigrid Ahring
Logopädin, B. Sc.

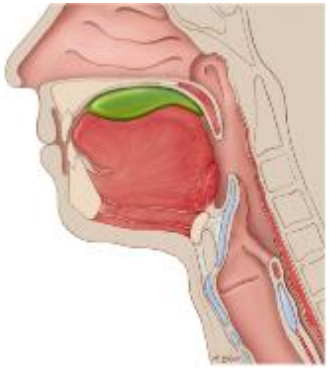
Klinik für Neurologie
mit
Institut für Translationale Neurologie

Westfälische Wilhelms-Universität Münster

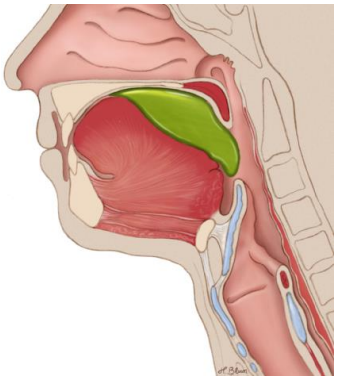
Parkinson-bedingte Schluckstörungen

- **Häufigkeit:** im Krankheitsverlauf mehr als **70%** aller Parkinson-Patienten betroffen
- **Risikofaktoren:** deutliche Gewichtsabnahme, vermehrter Gewichtsverlust, höheres Krankheitsstadium, dementielle Entwicklung
- Durchschnittliche Zeitspanne vom Erkrankungsbeginn bis zur schweren Schluckstörung: **130 Monate**
- **Achtung:** Viele Patienten erhalten keine oder nur unzureichende logopädische Therapie!!!

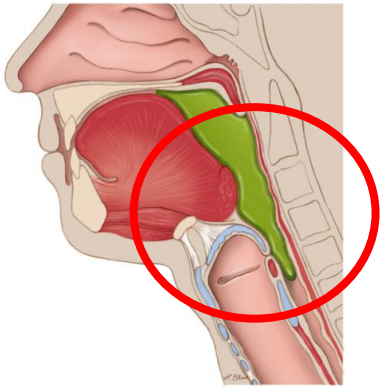
Der normale Schluckakt



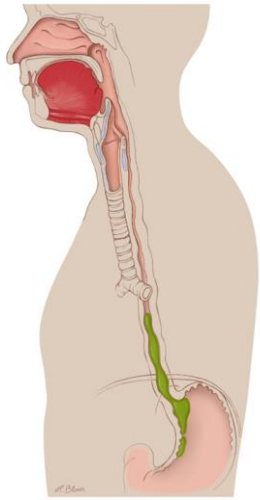
Orale Vorbereitungs-phase



Orale Phase



Pharyngeale Phase



Ösophageale Phase

Pathologische Befunde der pharyngealen Phase

Typischer Befund:

Pharyngeale Residuen bei
fester Konsistenz

Was tun?

- **Kräftiges Schlucken („effortful swallowing“)**
- **FEES-Biofeedback**
- **Evtl. Kostanpassung**
- **Mahlzeiten unter optimaler Medikamentenwirkung**

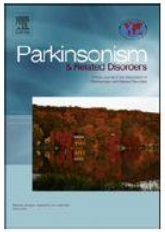
FEES als Biofeedbackmethode

Parkinsonism and Related Disorders 19 (2013) 207–211

Contents lists available at SciVerse ScienceDirect

Parkinsonism and Related Disorders

journal homepage: www.elsevier.com/locate/parkreldis



Video-assisted swallowing therapy for patients with Parkinson's disease

Yael Manor [a,b,d,*], Rajshree Mootanah [c], Debora Freud [a,b], Nir Giladi [a,e], Jacob T. Cohen [b,e]

[a] Movement Disorders Unit, Dept of Neurology, Tel-Aviv Sourasky Medical Center, Affiliated to the Sackler Faculty of Medicine, Tel Aviv University, Tel Aviv, Israel
[b] Voice and Swallowing Disorders Clinic, Department of Otolaryngology Head and Neck Surgery, Tel-Aviv Sourasky Medical Center, Affiliated to the Sackler Faculty of Medicine, Tel Aviv University, Tel Aviv, Israel
[c] Medical Engineering Research Group, Faculty of Science and Technology, Anglia Ruskin University, Essex, UK
[d] Faculty of Education, Anglia Ruskin University, Essex, UK
[e] Sackler School of Medicine, Tel-Aviv University, Tel-Aviv, Israel

Mittels endoskopischer Schluckuntersuchung (FEES)
Nachweis von signifikant effektiverer Residuenreduktion im Pharynx in der Interventionsgruppe verglichen mit der Kontrollgruppe!

Pathologische Befunde der pharyngealen Phase

Typischer Befund:

Tablettenresiduen

Was tun?

- **Unter FEES-Kontrolle effektives Manöver zum Tablettenschlucken ermitteln**
- **Gabe von Wackelpudding, Fruchtmus, eiweißarmer Kost**
- **Viel Trinken**
- **Ggf. Tabletten mörsern (nach ärztlicher Rücksprache)**

Vermehrter Speichelfluss: Schluckwecker

UKM
Universitätsklinikum Münster

„Schluckwecker“

Zur Behandlung der reduzierten Spontanschluckfrequenz bei Morbus Parkinson

Bitte nehmen Sie sich 4 Wochen lang, 5x pro Woche die Zeit, Ihre Spontanschluckfrequenz zu trainieren. Das Ziel ist die Erhöhung der Frequenz und damit die Reduktion Ihres Speichelflusses.

Es gilt: „Schlucken vor tupfen!“

Dazu sollten Sie sich 2x pro Tag jeweils 15 Minuten Zeit nehmen und z.B. folgende Hilfen und Erinnerungsstützen umsetzen:

- den Sekundenzeiger einer Uhr verfolgen und mindestens 1x/Min. Speichel schlucken
- Handywecker/Küchenuhr – dazu stellen Sie sich den Timer immer wieder auf eine Minute ein und schlucken Ihren Speichel beim Signalton herunter

Als Erinnerungsstütze für den weiteren Tagesverlauf und an den Tagen, an denen Sie nicht üben, kleben Sie sich Klebepunkte an beliebige Stellen im Haus (z.B. an den Kühlschrank, auf die Fernbedienung, an den Spiegel ...). Alternativ können Sie sich Aufgaben überlegen: „Bevor ich anfange zu sprechen, schlucke ich erst meinen Speichel herunter“. So sollen Sie auch ohne den Signalton/die Uhr an das Schlucken ihres Speichels erinnert werden.

Tragen Sie Ihre Erfolge in folgende Tabellen ein und haken Sie jede Minute ab:

Min.	Tag 1		Tag 2		Tag 3		Tag 4		Tag 5	
1										
2										
3										
4										
5										
6										
7										
8										
9										
10										
11										
12										
13										
14										
15										

Min.	Tag 1		Tag 2		Tag 3		Tag 4		Tag 5	
1										
2										
3										
4										
5										
6										
7										
8										
9										
10										
11										
12										
13										
14										
15										

Quelle: Schluckwecker by Mainka/Mallien

„Schlucken vor Tupfen“
mind. 1x/Minute Speichel schlucken
2x15 Minuten pro Tag üben

Vermehrter Speichelfluss: Schluckwecker

Schluck-Wecker

Posted on März 19, 2017 by cl39_f-h7

Schluck-Wecker von rehamusik.de. Konzept: Grit Mallien und Stefan Mainka

http://rehamusik.de/schluck-wecker

Logopädische Therapie: Grundsätzliches

1) Auswahl der **logopädischen Verfahren** richtet sich nach **individuellem Störungsmuster der Parkinson-bedingten Schluckstörung**

- restituierende Verfahren: z. B. sensorische Stimulation
- kompensatorische Verfahren, z. B. kräftiges Schlucken
- diätetische Verfahren: z. B. weiche Kost

⇒ **Angedickte Flüssigkeit** effektiver als Kinn-zur-Brust-Manöver

⇒ **Therapiekontrolle** mit Hilfe von **apparativer Schluckdiagnostik**

2) Das **Lee Silverman Voice Treatment (LSVT®LOUD)** kann auch zu einer Verbesserung Parkinson-bedingter Schluckstörungen führen

3) Ein **vierwöchiges Ausatmungstraining** verbessert die Kehlkopfhebungen und verringert Aspirationen

Dysarthrie bei Parkinson

= **Sprechstörung:** Stimme zu leise, verwaschen, zu schnell, Wortwiederholungen…. Was tun???

Lee Silverman Voice treatment (LSVT® LOUD) als 4-wöchiges logopädisches Intensivtraining

Fokus: LAUTES Denken und Sprechen

Was ist für das Schlucken im Alltag wichtig?

1. Aufrechte Sitzhaltung
2. Normales Glas anstatt Schnabelbecher (orale Kontrolle)
   → Strohhalm ist nicht immer die beste Wahl
   → Getränke ggf. andicken
3. Konsistenz je nach Art der Schluckstörung anpassen
4. Ablenkung während der Nahrungsaufnahme vermeiden
   → nicht sprechen, kein TV/Radio/lesen…
5. Tabletten mit Götterspeise oder Apfelmus einnehmen
6. Essen und Trinken trennen
7. Gurgelige Stimme? Husten und nachschlucken!
8. L-Dopa 30 Minuten vor oder 60 Minuten nach dem Essen
9. Essen und Trinken zu Zeiten guter Beweglichkeit
10. Mundpflege nach jeder Mahlzeit