

Stimulation des Nucleus subthalamicus in früherem Krankheitsstadium der Parkinson-Erkrankung: Konzept und Standards der EARLYSTIM-Studie

Deuschl G, Schüpbach M, Knudsen K, et al.
Parkinsonism Relat Disord. 2013;19:56-61.

Stimulation des Nucleus subthalamicus in früherem Krankheitsstadium der Parkinson-Erkrankung: Konzept und Standards der EARLYSTIM-Studie

Deuschl G, Schüpbach M, Knudsen K, et al. *Parkinsonism Relat Disord.* 2013;19:56-61.

Ziele

Beschreibung der generellen Ziele, des methodischen Ansatzes und der wichtigsten Punkte der EARLYSTIM-Studie, einer randomisierten, kontrollierten Studie zur Untersuchung der Auswirkung einer Stimulation des Nucleus subthalamicus (STN) bei Patienten mit Parkinson im Frühstadium. Die Baseline-Daten zu Studienbeginn sind genannt.

Studienart – Abhandlung über Konzepte und Standards von EARLYSTIM, einer randomisierten, kontrollierten, bi-nationalen, multizentrischen Studie.

Aufbau der EARLYSTIM-Studie – Die eingeschlossenen Patienten (n = 251) waren höchstens 60 Jahre alt und litten nicht länger als 3 Jahre an Levodopa-induzierten motorischen Komplikationen, ohne dabei Beeinträchtigungen in ihrem sozialen und/oder beruflichen Umfeld zu haben. Die Kriterien schlossen Patienten mit fortgeschrittener Parkinson-Erkrankung aus (Höhn und Jahr-Stadium > 2,5). Die Krankheitsdauer betrug ≥ 4 Jahre, um eine nicht-idiopathische Parkinson-Erkrankung möglichst auszuschließen. Die Patienten wurden randomisiert und erhielten eine Tiefe Hirnstimulation (DBS) oder ausschließlich eine optimale medikamentöse Therapie (BMT). Es wurden verschiedene Bewertungen zwischen den Gruppen verglichen. Die Patienten wurden 24 Monate lang nachbeobachtet.

Übersicht

- Primärer Endpunkt – Unterschied in der durchschnittlichen Veränderung der krankheitsbedingten Lebensqualität, gemessen mittels PDQ-39 Summary Index nach 24 Monaten.
- Sekundäre Endpunkte – Die wichtigen sekundären Endpunkte waren die Werte für die motorische Funktion OFF Medikation (UPDRS-III), Aktivitäten des täglichen Lebens (UPDRS-II), Levodopa-induzierte motorische Komplikationen (UPDRS-IV) und Stunden mit guter Mobilität ohne Dyskinesien (Patiententagebuch). Zu den weiteren sekundären Endpunkten (Forschungsendpunkte) gehörten andere motorische, neuropsychologische und psychosoziale Behandlungsergebnisse, die mithilfe etablierter Skalen und Fragebögen erfasst wurden.
- Methodischer Rahmen – Die Methoden und Verfahren wurden standardisiert, um den Studienaufbau zu stärken und die Patientenversorgung zu optimieren. Die Beschreibung der Methoden und Verfahren sind Bestandteil dieser Abhandlung:
 - **Verblindete Video-Auswertung** – Anhand von standardisierten Videoaufzeichnungen wurde der UPDRS-III (außer Rigidität) von zwei unabhängigen, verblindeten Beurteilern bewertet.

- **Standardisierte Neurochirurgie** – Von den beteiligten Neurochirurgen wurden neurochirurgische Standards definiert, um einen optimalen Eingriff sicherzustellen.
 - **Definierte Stimulator-Programmierung** – Die Einstellungen der Stimulationsparameter wurden auf Basis eines Experten-Konsensus definiert, da evidenzbasierte Empfehlungen nicht vorliegen.
 - **Fokussierte optimale medikamentöse Therapie** – Basierend auf der Evidenz der Parkinsonbehandlung wurde ein Prozedere für eine optimale medikamentöse Therapie (BMT) entwickelt.
 - **Überwachung des Suizidrisikos** – Es wurde eine Methode zur besseren Überwachung von Suizidgedanken und entsprechendem Verhalten entwickelt, die bei Bedarf ein sofortiges Eingreifen ermöglicht.
- Daten zu Studienbeginn – Im Vergleich zu anderen großen, randomisierten DBS-Studien waren die Patienten jünger und litten noch nicht so lange an Parkinson (Tabelle 1)

Tabelle 1 – Daten zu Studienbeginn von EARLYSTIM im Vergleich zu anderen Studien

Randomisierte Studien	Patienten (n=)	Alter bei Operation	Krankheitsdauer (Jahre)
Deuschl G, et al. 2006 ¹	156	61	13,4*
Williams A, et al. 2012 ²	366	59	11,4
Follett K, et al. 2010 ³	299	62	11,7*
Okun M, et al. 2012 ⁴	136	60	12,0
EARLYSTIM (diese Studie)	251	52,6	7,5

*Dauer der dopaminergen Therapie

Diskussionspunkte

Die Studienautoren stellen die Hypothese auf, dass STN-DBS die Lebensqualität in einem früheren Stadium der Parkinson-Erkrankung verbessert – nach Ende der Honeymoon-Phase und mit dem Beginn der Levodopa-induzierten Komplikationen durch die medikamentöse Behandlung.

- Große Sorgfalt wurde auf die Qualität der Versorgung und die Standardisierung von Algorithmen für die Behandlung der Patienten mit optimaler medikamentöser Therapie bzw. mit Neurostimulation verwendet. Dadurch wird die Vergleichsmöglichkeit bezüglich der Erkenntnisse in den Therapiearmen erhöht und bestmögliche klinische Ergebnisse in beiden Gruppen erreicht.
- Der strikte methodische Rahmen, der für diese Studie angelegt wird, könnte eine Lösung für wichtige Aspekte in der zukünftigen Erforschung der DBS bei Parkinson, wie auch in der Routineversorgung der Patienten sein.
- Für beide Behandlungsgruppen wurden eine strikte Bewertung der Sicherheit sowie die Dokumentation aller unerwünschten Ereignisse vorgesehen, um die Vergleichsmöglichkeit mit der publizierten Literatur zu erhöhen.

Quellenangaben

1. Deuschl G, Schade-Brittinger C, Krack P, et al. *A randomized trial of deep-brain stimulation for Parkinson's disease*. N Engl J Med. 2006;355:896-908.
2. Williams A, Gill S, Varma T, et al. *Deep brain stimulation plus best medical therapy versus best medical therapy alone for advanced Parkinson's disease (PD SURG trial): a randomized, open-label trial*. Lancet Neurol. 2010;9:581-591.
3. Follett KA, Weaver FM, Stern M, et al. *Pallidal versus subthalamic deep-brain stimulation for Parkinson's disease*. N Engl J Med. 2010;362:2077-2091.
4. Okun MS, Gallo BV, Mandybur G, et al. *Subthalamic deep brain stimulation with a constant current device in Parkinson's disease: an open-label randomised controlled trial*. Lancet Neurol. 2012;11:140-149.

Diese von Ärzten initiierte Studie wurde von Medtronic finanziell unterstützt.

www.medtronic.eu

Europa

Medtronic International Trading Sàrl.
Route du Molliau 31
Case postale
CH-1131 Tolochenaz
www.medtronic.eu
Schweiz
Telefon: +41 (0)21 802 70 00
Telefax: +41 (0)21 802 79 00

Deutschland

Medtronic GmbH
Earl-Bakken-Platz 1
DE-40670 Meerbusch
Deutschland
duesseldorf@medtronic.com
www.medtronic.de
Telefon: +49 (0)2159 81 49 0
Telefax: +49 (0)2159 81 49 100

Österreich

Medtronic Österreich GmbH
Millennium Tower
Handelskai 94-96
AT-1200 Wien
Österreich
vienna@medtronic.com
www.medtronic.at
Telefon: +43 (0)1 240 44 0
Telefax: +43 (0)1 240 44 100

Schweiz

Medtronic (Schweiz) AG
Talstrasse 9
Postfach 449
CH-3053 Münchenbuchsee
Schweiz
www.medtronic.ch
Telefon: +41 (0)31 868 01 00
Telefax: +41 (0)31 868 01 99