

# Der essenzielle Tremor

Hilft das Antiepileptikum Topiramamat?

Der essenzielle Tremor tritt insbesondere bei älteren Patienten auf und schränkt die Alltagsaktivitäten und die Lebensqualität dieser Menschen erheblich ein. Da die herkömmliche Pharmakotherapie bei manchen Betroffenen zu intolerablen Nebenwirkungen führt und auch nicht bei allen Patienten erfolgreich ist, sind neue Behandlungsoptionen gefragt. Eine aktuelle Studie weist darauf hin, dass das Antiepileptikum Topiramamat bei essenziellem Tremor helfen könnte.

## NEUROLOGY

Etwa 5 Prozent der über 65-Jährigen leiden an einem essenziellen Tremor, damit gehört diese Erkrankung zu den häufigsten Bewegungsstörungen. Beim essenziellen Tremor handelt es sich um einen Halte- und Bewegungstremor, der insbesondere die oberen Extremitäten betrifft, aber auch den Kopf, die Stimme und die Beine erfassen kann. Die Frequenz des Zitterns beträgt 4 bis 12 Hz. Mit fortschreitendem Altern nehmen die Tremoramplitude und folglich auch die Beeinträchtigung der Patienten zu.

Zur Pharmakotherapie des essenziellen Tremors kommen in erster Linie Propranolol (z.B. Inderal®) und Primidon (Mysoline®) zum Einsatz, was das Zittern bei bis zu zwei Dritteln der Patienten bessern kann. Jedoch ruft Propranolol gerade bei älteren Menschen Nebenwirkungen wie Müdigkeit, Muskelschwäche, Impotenz und Schlafstörungen hervor. Darüber hinaus führt Propranolol zu klinisch bedeutsamen Interaktionen

## Merksätze

- Der essenzielle Tremor ist eine häufige Bewegungsstörung, die eine erhebliche Beeinträchtigung der betroffenen Patienten bedingt.
- Die bisher zur Tremorthherapie häufig eingesetzten Medikamente Propranolol und Primidon können zu ausgeprägten Nebenwirkungen und Arzneimittelinteraktionen führen.
- Topiramamat reduzierte in der hier vorgestellten Studie das Zittern bei mässig bis stark ausgeprägtem essenziellem Tremor und führte zu einer funktionellen Besserung.

mit Medikamenten, die bei älteren Patienten häufig eingesetzt werden, etwa mit Digoxin, Kalziumantagonisten und Antiarrhythmika.

Der aktive Metabolit von Primidon ist Phenobarbital, das die Stoffwechselung zahlreicher Medikamente induziert, beispielsweise auch die Metabolisierung von Warfarin. Aufgrund dieser Einschränkungen wird nach anderen Therapiemöglichkeiten für den essenziellen Tremor gesucht.

## Plazebokontrollierte Doppelblindstudie

Topiramamat (Topamax®) wird zur Behandlung der Epilepsie und auch zur Migräneprophylaxe eingesetzt. Es wirkt über verschiedene Mechanismen neurostabilisierend, unter anderem aufgrund seiner Effekte an Natrium-, Kalzium- und Kaliumkanälen, wegen seiner Wirkung an bestimmten Glutamatrezeptoren und aufgrund einer Hemmung der Carboanhydrase. Anekdotische Berichte wiesen darauf hin, dass Topiramamat auch beim essenziellen Tremor wirksam sein könnte, und nachdem eine kleine Pilotstudie positiv verlaufen war, entschloss sich die Arbeitsgruppe um Dr. William G. Ondo vom Baylor College of Medicine, Houston, zu einer grösseren multizentrischen Studie mit Topiramamat.

In die Studie wurden Patienten mit mässig bis schwer ausgeprägtem essenziellem Tremor der oberen Extremitäten aufgenommen. Sie erhielten 24 Wochen lang randomisiert entweder Plazebo oder Topiramat (Zieldosis: 400 mg täglich) als Monotherapie oder als Zusatztherapie zu einem Antitremor-Medikament. Als primärer Endpunkt wurde der bei der Abschlussuntersuchung dokumentierte Tremorscore definiert, der auf der Fahn-Tolosa-Marin-Tremor-Rating-Scale (TRS) basierte. Der TRS-Gesamtscore wurde aus drei TRS-Subskalen abgeleitet (Ausprägung des Halte- und Bewegungstremors der oberen Extremitäten, Erfassung spezifischer motorischer Funktionen und Grad der funktionellen Beeinträchtigung).

## Ergebnisse

Bei der Intent-to-Treat-Analyse konnten 208 Patienten ausgewertet werden, davon waren 108 mit Topiramat und 100 mit Plazebo behandelt worden. In der Verumgruppe war eine mittlere Dosierung von 292 mg Topiramat pro Tag erreicht worden. Am Ende der Behandlungsphase betrug der TRS-Gesamtscore in der Topiramat-Gruppe 27,9 und in der Plazebogruppe 31,5. Dies entspricht im Vergleich zum Ausgangswert einer Reduktion von 10,8 in der Topiramat-Gruppe und von 5,8 in der Plazebogruppe. Die durchschnittliche prozentuale Verbesserung des TRS-Gesamtscores lag in der Topiramat-Gruppe bei 29 Prozent und in der Plazebogruppe bei 16 Prozent.

Die Analyse der verschiedenen Komponenten des Tremorscores ergab, dass Topiramat den Ausprägungsgrad (die Amplitude) des Tremors verringerte, allerdings wurde in dieser Subskala keine statistische Signifikanz erreicht. In den Sparten motorische Funktionen und funktionelle Beeinträchtigungen erzielte Topiramat dagegen jeweils eine statistisch signifikante Besserung, was möglicherweise darauf hinweist, dass sich mit diesen Subskalen ein Behandlungseffekt mit grösserer Sensitivität erfassen lässt.

Insgesamt kam es bei den Patienten aus der Plazebogruppe zu einer leichten, bei den Patienten aus der Verumgruppe zu einer mittelgradigen klinischen Besserung.

## Unerwünschte Wirkungen

Bei 31,9 Prozent der Topiramat-Patienten und bei 9,5 Prozent der Plazebopatients limitierten Nebenwirkungen die Behandlung. In der Topiramat-Gruppe führten insbesondere die Nebenwirkungen Parästhesie (5%), Übelkeit (3%), Konzentrations-/Aufmerksamkeitsprobleme (3%) und Benommenheit (3%) zum Therapieabbruch. Die Plazebopatients klagten in erster Linie über Infekte der oberen Atemwege, Schwindel, Übelkeit, Müdigkeit und Parästhesien, doch kam es in dieser Gruppe wesentlich seltener zu Therapieabbrüchen.

## Besserung durch Topiramat

In der vorliegenden Studie führte Topiramat – mit oder ohne Zusatztherapie – zu einer signifikant grösseren Besserung des mässig bis schwer ausgeprägten Tremors als Plazebo, fassen die Autoren zusammen. Die Linderung des Tremors ging mit funktionellen Besserungen einher, etwa bei motorischen Aufgaben, beim Schreiben und Sprechen. Allerdings kam es in der Topiramat-Gruppe wesentlich häufiger zu behandlungslimitierenden Nebenwirkungen als in der Plazebogruppe.

Obwohl bereits bei einer Tagesdosis von 100 mg Topiramat positive Ergebnisse beobachtet wurden, ist die optimale Dosis bisher nicht bekannt. Da in die vorliegende Studie nur Patienten mit essenziellem Tremor aufgenommen wurden, dürfen die Ergebnisse nicht auf Patienten mit anderen Tremorformen (etwa Tremor bei Dystonie, multipler Sklerose, Morbus Parkinson oder bei anderen neurodegenerativen Erkrankungen) extrapoliert werden. Doch sollte der Einsatz von Topiramat zur Behandlung des Tremors in weiteren Studien untersucht werden. ■

William G. Ondo (Parkinson's Disease and Movement Disorders Center, Baylor College of Medicine, Houston, TX) et al.: Topiramate in essential tremor. *Neurology* 2006; 66: 672-677.

*Andrea Wülker*

Interessenkonflikte: Die Studie wurde von Ortho-McNeil Neurologics, Inc., Titusville, NJ, gesponsert. Die Autoren geben zahlreiche Verbindungen zu pharmazeutischen Firmen an.