

Parkinson-Syndrom

Therapie bei Neueinstellung, Fluktuationen und Dyskinesien

Dem Morbus Parkinson liegt ein Dopaminverlust innerhalb der Substantia nigra zugrunde. Ziel der Therapie ist, das durch den Dopaminmangel bedingte Transmittergleichgewicht im Gehirn zu mildern beziehungsweise zu beseitigen. Dabei stellen Wirkungsfluktuationen sowie auftretende Dyskinesien eine besondere Herausforderung dar.

**J. CARSTEN MÖLLER, WOLFGANG H. OERTEL,
KARLA M. EGGERT**

Zum Ausgleich des Dopaminmangels werden überwiegend Dopaminersatzstoffe (Levodopavorläufer von Dopamin, Dopaminagonisten und Blocker der Levodopa-beziehungsweise Dopaminabbauwege wie Monoaminoxidase-B-Hemmer [MAO B-I] und Catechol-O-Methyl-Transferasehemmer [COMT-I]) eingesetzt. Nicht dopamimetische Mechanismen werden durch Amantadin (NMDA-Rezeptorblocker) und Anticholinergika bedient. Seit Kurzem ist ein Cholinesterasehemmer für die Behandlung der Demenz im Rahmen der Parkinson-Krankheit zugelassen.

Levodopa

Levodopa ist die Vorstufe von Dopamin, passiert die Blut-Hirn-Schranke und besitzt eine relativ kurze Plasmahalbwertszeit von ein bis zwei Stunden. Levodopa, zusammen mit einem peripheren Decarboxylasehemmer, kann als Monotherapie oder in Kombination mit anderen Medikamenten eingesetzt werden. Es besitzt von allen derzeit zur Verfügung stehenden Parkinson-Therapien den grössten symptomatischen Effekt auf die motorischen Kardinalsymptome. Alle aktiven Vergleichsstudien zu Dopaminagonisten haben gezeigt, dass die Monotherapie mit Levodopa nach drei bis fünf Jahren einer Monotherapie mit Dopaminagonisten als auch einer Kombinationstherapie

Merksätze

- Bei Therapiebeginn mit Dopaminagonisten sowie bei Dosiserhöhungen sind Parkinson-Patienten auf eine mögliche Einschränkung der Fahrtüchtigkeit hinzuweisen.
- Ziel einer Parkinson-Therapie ist es, einerseits die Kardinal- und Begleitsymptome zu beherrschen, andererseits Nebenwirkungen, vor allem Dyskinesien, zu vermeiden.

von Dopaminagonist und Levodopa in ihrer symptomatischen Wirkung überlegen ist.

Allerdings treten motorische Therapiekomplikationen wie Dyskinesien durch die Levodopatherapie frühzeitiger als unter einer Dopaminagonisten-Monotherapie auf. Dies betrifft wahrscheinlich insbesondere Patienten mit einem Erkrankungsbeginn vor dem 65. Lebensjahr.

Dopaminagonisten

Neun verschiedene Präparate sind 2006 in Deutschland zugelassen (siehe Tabelle), nicht alle dagegen in der Schweiz. Fünf Präparate stellen Ergot-Derivate dar, vier sind Non-Ergot-Präparate. Zu den Ergot-Dopaminagonisten zählen Bromocriptin, Cabergolin, Alpha-Dihydroergocryptin, Lisurid und Pergolid. Die Non-Ergot-Derivate umfassen die oralen Substanzen Pramipexol und Ropinirol, das vor Kurzem zugelassene transdermal applizierte Rotigotin und das parenteral applizierte Apomorphin. Für Pergolid, Pramipexol und Ropinirol ist in aktiven Vergleichsstudien belegt worden, dass der initiale Einsatz von Dopaminagonisten (mit oder ohne spätere Levodopazugabe) im Vergleich zur Levodopamonotherapie zu einer geringeren Dyskinesierate im weiteren Krankheitsverlauf (Beobachtungszeitraum bis zu 5 Jahre) führt. Die Lebensqualität wurde von den Patienten jedoch im Vergleich zwischen Levodopa- und Dopaminagonisten-Monotherapie ähnlich eingestuft. Es ist daher abzuwarten, ob im Langzeitverlauf eine initiale Monotherapie

mit Dopaminagonisten einer initialen Levodopamonotherapie überlegen ist. Ein Beweis für eine Änderung des Krankheitsverlaufs durch Dopaminagonisten steht aus.

Apomorphin muss aufgrund seines nahezu vollständigen First-Pass-Effektes subkutan appliziert werden und hat eine Halbwertszeit von 30 Minuten. Es eignet sich durch seinen Wirkeintritt innerhalb von zehn Minuten insbesondere zur Akuttherapie der akinetischen Krise oder schwerer Off-Zustände. Die kontinuierliche Pumpentherapie mit Apomorphin im fortgeschrittenen Krankheitsstadium stellt eine Ultima ratio dar. Der im März 2006 in Deutschland zugelassene transdermal applizierbare Non-Ergot-Dopaminagonist Rotigotin war initial ausschliesslich für die Behandlung von De-novo-Parkinson-Patienten erhältlich und ist seit Kurzem auch für die Therapie von Patienten mit Wirkungsfluktuationen zugelassen.

Dopaminagonisten besitzen alle ein ähnliches Nebenwirkungsspektrum. Es umfasst Übelkeit, orthostatische Beinbeschwerden, seltener Beinödeme oder dopamimetikainduzierte Psychosen. Bezüglich der Verkehrssicherheit ist eine vermehrte Tagesmüdigkeit zu erwähnen. Daher sind alle Patienten bei Therapiebeginn und bei Dosiserhöhung über eine mögliche Einschränkung der Fahrtüchtigkeit aufzuklären.

Seit 2004 vermehren sich die Hinweise, dass Ergot-Dopaminagonisten, und hier insbesondere Pergolid und Cabergolin, Fibrosen von Herzklappen erzeugen. Ob dies auch unter der Therapie mit Non-Ergot-Dopaminagonisten möglich ist, wird derzeit prospektiv untersucht. Nach den aktuellen Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Neurologie sollten alle Patienten unter einer Therapie mit einem Ergot-Dopaminagonisten über das Risiko fibrotischer Veränderungen insbesondere an Herzklappen aufgeklärt werden. Zu Beginn der Therapie mit Ergot-

Tabelle: Pharmaka zur Behandlung des Morbus Parkinson

Medikament	Besonderheit/Indikation
Levodopa	grösster Effekt auf die Kardinalsymptome, aber frühzeitiges Auftreten von Dyskinesien zur Initialbehandlung für Patienten über 70 Jahre
Dopaminagonisten	
Bromocriptin (Parlodel®)	oraler Ergot-Dopaminagonist
Cabergolin (z.B. Cabenser®)	oraler Ergot-Dopaminagonist, längste Halbwertszeit (65 h) aller Dopaminagonisten
Alpha-Dihydroergocryptin (*)	oraler Ergot-Dopaminagonist
Lisurid (*)	oraler Ergot-Dopaminagonist, kürzeste Halbwertszeit (2–3 h) aller oralen Dopaminagonisten
Pergolid (Permax®)	oraler Ergot-Dopaminagonist
Pramipexol (Sifrol®)	oraler Non-Ergot-Dopaminagonist
Ropinirol (z.B. Requip®)	oraler Non-Ergot-Dopaminagonist
Rotigotin (Neupro®)	transdermal applizierbar
Apomorphin (*), Apomorphin-Teclapharm Inj.-Lsg. (*)	subkutane Injektion erforderlich, wegen schnellen Wirkeintritts v.a. zur Akuttherapie in der akinetischen Krise oder schwerer Off-Zustände geeignet
COMT-Hemmer	
Entacapon (Comtan®)	bei Wirkungsfluktuationen; COMT-Hemmer der 1. Wahl, auch in Kombination mit Levodopa/Carbidopa erhältlich (Stalevo®)
Tolcapon (Tasmar®)	bei Wirkungsfluktuationen; COMT-Hemmer der 2. Wahl bei fehlender Wirksamkeit von Entacapon
Weitere Medikamente	
Selegilin (z.B. Jumexal®)	bei milder Symptomatik bei Therapiebeginn
Rasagilin (Azilect®)	bei milder Symptomatik bei Therapiebeginn, möglicherweise geringere zentralnervöse und kardiale Nebenwirkung als Selegilin
Amantadin (z.B. PK-Merz®)	bei milder Symptomatik bei Therapiebeginn

Dopaminagonisten sowie bei zumindest jährlichen Kontrolluntersuchungen ist eine transthorakale Echokardiografie durchzuführen. Bestehen Klappenveränderungen bereits oder treten sie neu auf, ist die Therapie mit Ergot-Derivaten zu unterlassen beziehungsweise zu beenden.

COMT-Hemmer

Catechol-O-Methyl-Transferasehemmer sind in der Kombination mit Levodopa bei Wirkungsfluktuationen zugelassen. Ziel der Behandlung ist eine Erhöhung der Bioverfügbarkeit von Levodopa im Plasma. Damit erhofft man sich, eine kontinuierliche Rezeptorstimulation zentral zu erreichen. Unter der Kombinationstherapie von COMT-Hemmern mit Levodopa konnte eine Verlängerung der täglichen On-Zeiten um etwa 1 bis 1^{1/2} Stunden bei gleichzeitig verminderter Off-Dauer erreicht werden. Zugelassen sind zwei COMT-Hemmer. Als Mittel der ersten Wahl steht der peripher wirksame COMT-Hemmer Entacapon zur Verfügung. Entacapon ist auch als fester Kombinationsanteil (mit Levodopa/Carbidopa) in der Dreifachkombination erhältlich. Dies vereinfacht die Medikamenteneinnahme. Entacapon ist nebenwirkungsärmer, aber auch symptomatisch schwächer wirksam als Tolcapon. Seit Anfang 2005 ist Tolcapon wieder zugelassen. Auch Tolcapon besitzt in den genehmigten Dosen von 3 x 100 mg und 3 x 200 mg eine periphere Wirkung. Der Nachweis für eine zentrale Wirkung im Menschen steht weiterhin aus. Aufgrund der potenziell (extrem selten beschriebenen) schweren Hepatotoxizität ist das Präparat Mittel der zweiten Wahl und kann dann eingesetzt werden, wenn der Patient unter einer Entacapontherapie keinen Vorteil erlebte. Die regelmässige Kontrolle der Leberfunktionsparameter (anfänglich alle 2 Wochen für ein Jahr, später 4- bzw. 8-wöchentlich) ist von der EMEA vorgeschrieben.

MAO-B-Hemmer

MAO-B-Hemmer sind insbesondere im Frühstadium der Erkrankung symptomatisch und mild wirksam. Selegilin ist seit über zehn Jahren zugelassen. Seit Herbst 2005 ist auch Rasagilin in der Kombination mit L-Dopa sowie als Monotherapie im Einsatz. Während Selegilin auch zu Amphetaminderivaten metabolisiert wird, ist dies bei Rasagilin nicht der Fall. Daher wird eine geringere zentralnervöse und kardiovaskuläre Nebenwirkung unter Rasagilin angenommen.

Therapiebeginn

Die Behandlung der Parkinson-Krankheit sollte einerseits die Kardinal- und Begleitsymptome beherrschen, andererseits Nebenwirkungen vermeiden. Ziel ist der möglichst langfristige Erhalt der beruflichen und sozialen Selbstständigkeit. Die systematische Therapie sollte möglichst früh nach der Diagnosestellung erfolgen.

Zurzeit werden Patienten mit Erkrankungsbeginn unter 70 Jahren initial mit einem Dopaminagonisten monotherapiert (1). Die Therapie ist in aufsteigender Dosierung zu beginnen. Die maximale Dosis hängt von den Beschwerden, der Besserung der Beschwerden und dem Auftreten von Nebenwirkungen ab.

Therapie von Wirkungsfluktuationen

Bei Wirkungsfluktuationen bestehen die folgenden therapeutischen Optionen:

- Levodopaeinnahme mit Abstand (30–60 min) vor den Mahlzeiten
- häufigere Levodopagabe
- zusätzlich Dopaminagonist, Erhöhung des Dopaminagonisten
- Wechsel von Dopaminagonist mit kurzer HWZ zu Dopaminagonist mit langer HWZ
- zusätzlich COMT-Inhibitor, MAO-B-Hemmer oder NMDA-Rezeptorblocker
- Wechsel zu einem Regime mit Standardlevodopa und retardiertem L-Dopa (in der Regel schwierig am Tage)
- lösliches Levodopa
- Apomorphineinzugaben subkutan oder Apomorphinpumpe
- duodenale Levodopapumpe
- Nucleus-subthalamicus-Stimulation

Bei sehr milder Symptomatik kann initial ein MAO-B-Hemmer oder Amantadin eingesetzt werden. In Ausnahmefällen kann bei Bedrohung der Berufsfähigkeit eine Therapie mit Levodopa rasch begonnen werden. Nach wenigen Wochen sollte jedoch dann die Behandlung mit einem Dopaminagonisten hinzukommen. Es fehlen derzeit Studiendaten für die Wirksamkeit einer Kombination eines Dopaminagonisten mit einem MAO-B-Hemmer oder Amantadin. Die Datenlage erlaubt es, derzeit die Kombinationstherapie von Dopaminagonist und Levodopa zu empfehlen.

Patienten, die nach dem 70. Lebensjahr erkranken, oder multimorbide Patienten jeden Alters werden initial mit Levodopa behandelt. Auch hier wird mit aufsteigender Dosierung therapiert. Ob sich in dieser Altersgruppe mit einer initialen Therapie mit Amantadin oder MAO-B-Hemmern die dopaminmimetische Therapie hinauszögern lässt, ist nicht bekannt. Die Erhaltungsdosis mit Levodopa sollte 600 mg pro Tag nicht überschreiten und so lange fortgesetzt werden, bis motorische Komplikationen auftreten.

Therapie dopaminmetikainduzierter On-Dyskinesien

Patienten, die mit einer Levodopamonotherapie behandelt werden, sollten spätestens zum Zeitpunkt des ersten Auftretens von Dyskinesien auf eine Kombinationstherapie mit Dopaminagonisten, COMT-Hemmern und/oder Amantadin umgestellt werden. Selegilin führt häufig zu einer Verstärkung von Dyskinesien. Auch COMT-Hemmer können Dyskinesien verstärken. Die Levodopaeinzeldosis sollte, soweit vertretbar, reduziert werden.

Die Umstellung auf retardiertes Levodopa kann versucht werden, führt mitunter aber auch zu einer Verschlechterung. Levodopa sollte nicht mehr ausserhalb von Mahlzeiten, sondern zu Mahlzeiten eingenommen werden. Amantadin (3 x 100 bis 3 x 200 mg/Tag) kann levodopainduzierte Dyskinesien verringern und verlängert gleichzeitig die On-Zeit. Die Erfahrungen im klinischen Alltag sind allerdings bei starker Dyskinesie eher ernüchternd. Spitzendosendyskinesien und gelegentlich auch biphasische, zu Beginn und zum Ende der On-Phase auftretende Dyskinesien lassen sich gelegentlich durch Dopaminagonisten in hoher Konzentration therapieren, wenn Levodopa reduziert wird. Daher sollte der Dopaminagonist (präferenziell mit langer HWZ) so weit wie möglich erhöht und Levodopa so weit wie möglich reduziert werden. Falls die Modifizierung der Pharmakotherapie nicht zu einer befriedigenden Kontrolle der Dyskinesien ohne Reduktion der gesamten On-Zeit führt, sollte eine Tiefenhirnstimulation erwogen werden. ■

Literatur unter www.allgemeinarzt-online.de

PD Dr. med. J. Carsten Möller
Prof. Dr. med. Wolfgang H. Oertel
Dr. med. Karla M. Eggert
Klinik für Neurologie, Standort Marburg
Universitätsklinikum Giessen und Marburg
Rudolf-Bultmann-Strasse 8
D-35039 Marburg
E-Mail: carsten.moeller@med.uni-marburg.de

Interessenkonflikte: keine

Diese Arbeit erschien zuerst in «Der Allgemeinarzt» 10/2007. Die Übernahme erfolgt mit freundlicher Genehmigung von Verlag und Autoren.