

Medikamente gegen Morbus Parkinson

Indikationen, Nebenwirkungen, Interaktionen

U.S. PHARMACIST

Die verschiedenen Wirkstoffklassen, die heute zur Parkinsontherapie zur Verfügung stehen, bieten je eigene Vorteile und Probleme.

Obwohl die genaue Ätiologie des Morbus Parkinson unbekannt bleibt, hat die Theorie des oxidativen Stresses viel Unterstützung erfahren, und die medikamentöse Therapie zielt auf die Beeinflussung der gestörten Balance zwischen dopaminergen und cholinergen Systemen im Hirn. Ein Kurzausschnitt dieser Theorie lässt sich so skizzieren: Dopamin wird physiologischerweise in der Zona compacta der Substantia nigra in grossen Mengen sezerniert. Im Gehirn wird Dopamin dann durch Monoaminoxidase (MAO) zu 3,4-Dihydroxyphenyllessigsäure (DOPAC) und Homovanillinsäure metabolisiert. DOPAC wird zu H_2O_2 umgewandelt, das normalerweise durch das Glutathionsystem neutralisiert wird. H_2O_2 kann jedoch mit Eisen zu hochreaktiven, zytotoxischen Radikalen reagieren, die bei M. Parkinson zur Degeneration der dopaminergen Neurone der Substantia nigra beitragen. Die geringere Dopaminproduktion wird durch einen höheren Dopamin-Turnover kompensiert, der seinerseits zu mehr H_2O_2 und reaktiven Radikalen führt, was das Glutathionsystem erschöpft. Diese Abwärtsspirale lässt immer mehr dopaminerge Neurone untergehen; beträgt der Verlust 60 bis 80

Prozent, treten Symptome auf. Die massiv verringerte Dopaminsynthese führt zu einem cholinergen Übergewicht, das die motorische Funktion stört. Antiparkinsontherapeutika können hier eingreifen, indem sie entweder für mehr Dopamin sorgen oder die cholinerge Aktivität blockieren. Entsprechend können Medikamente mit dopaminblockierender Wirkung – zum Beispiel Methyldopa (Aldomet®), Phenothiazine, Metoclopramid (z.B. Paspertin®) und Halopridol (Haldol®) – einen Pseudoparkinsonismus auslösen und sollten bei Parkinsonpatienten nur mit grosser Vorsicht oder gar nicht eingesetzt werden.

Bei der Behandlungsstrategie sind zwei Ziele gegeben:

1. Die kurzfristige Therapie soll die Symptome bessern oder rückgängig machen.
2. Die Langzeittherapie muss die Effektivität der Behandlung erhalten, ohne die Komplikationen der Parkinsonerkrankung zu verschlimmern.

Antiparkinsonmedikamente

Levodopa

Zwar gilt Levodopa als «Goldstandard», aber die motorischen Komplikationen setzen dem Einsatz Grenzen, sodass heute viele Experten dafür eintreten, den Beginn der Levodopabehandlung so lange hinauszuzögern, bis andere Therapien nicht mehr ausreichend wirken, und zunächst Dopaminagonisten einzusetzen.

Levodopa wird mit einem Decarboxylasehemmer (Carbidopa in Sinemet® oder Benserazid in Madopa®) kombiniert, der verhindert, dass Levodopa in der Peripherie zu rasch abgebaut wird, was gastrointestinale und kardiovaskuläre Komplika-

Merkpunkte

- Zwar gilt Levodopa als «Goldstandard», aber die motorischen Komplikationen bei Langzeittherapie setzen dem Einsatz Grenzen.
- Um den Beginn einer Levodopabehandlung hinauszuzögern, können zunächst Selegilin oder ein Dopaminagonist in Monotherapie eingesetzt werden.
- Selegilin, Dopaminagonisten sowie COMT-Inhibitoren sind als Begleitmedikation zu Levodopa wertvoll, um Levodopa einzusparen und den motorischen Komplikationen entgegenzuwirken.
- Bei jeder medikamentösen Antiparkinsontherapie ist den Nebenwirkungen und möglichen Interaktionen mit weiteren Medikamenten stete Aufmerksamkeit zu schenken.

tionen verringert und den Übertritt von Levodopa ins Gehirn verbessert. Sind die Nebenwirkungen wie Übelkeit, Anorexia oder orthostatische Hypotonie dennoch ein Problem, kann die Einnahme mit den Mahlzeiten und Vorsicht bei abrupten Lageveränderungen helfen. Die Langzeittherapie mit Carbidopa/Levodopa beziehungsweise Benserazid/Levodopa kann jedoch einige potenziell invalidisierende Komplikationen hervor-

Medikamente gegen Morbus Parkinson

rufen, wie Dyskinesien, Blepharospasmus, motorische Fluktuationen (On-off-Phänomene) und Halluzinationen. Für die On-off-Phänomene favorisieren die Autoren die Speicherungshypothese als Erklärung: Zu Beginn der Parkinsonerkrankung haben die Patienten noch genug präsynaptische dopaminerge Neurone, um dort die durch die Therapie zugeführten Überschussmengen an Dopamin zu speichern und entsprechend dem fluktuierenden Bedarf freizusetzen. Später nimmt diese Speicherkapazität mit dem Zelluntergang ab, und die im Dosierungsverlauf unterschiedlichen Dopaminkonzentrationen führen zu motorischer Instabilität.

Dyskinesien entstehen, wenn die Dopaminkonzentration zu hoch ist, Bradykinesie und Blockierungsphänomene («Freezing»), wenn sie sehr tief ist. Im Verlauf werden die dopaminergen Neurone selbst gegenüber kleinsten Veränderungen der Dopaminkonzentration sehr empfindlich, die On-off-Phänomene werden quälend. Zur Linderung der Levodopa-induzierten Dyskinesien sehen die Autoren vier Wege:

1. kleinere und häufigere Dosen verabreichen
2. Reduzieren der Levodopadosis bei gleichzeitiger Steigerung der Dosis eines Dopaminagonisten
3. Einsetzen einer galenischen Form mit kontrollierter Freisetzung (CR) und allenfalls
4. Beginn einer Zusatztherapie mit 200–400 mg Amantadin (PK-Merz®, Symmetrel®), das bei manchen Patienten einen antidyskinetischen Effekt hat.

Häufigste motorische Fluktuation ist das «Wearing-off»-Phänomen, also das Nachlassen der Levodopawirkung mit morgendlicher Steifigkeit und Blockierung am Wirkungsende der zuletzt eingenommenen Dosis. Diesem Effekt kann mit dem Rat begegnet werden, eine CR-Dosis eine Stunde vor dem Aufstehen einzunehmen. Alternativen für einen rascheren Start am Morgen sind die zusätzliche Gabe einer sofort wirkenden Levodopadosis oder eines COMT-Hemmers am Morgen. Allenfalls kann eine direkt wirkende Levodopatablette zerdrückt und in Flüssigkeit auf-

gelöst das «Wearing-off»-Phänomen ebenfalls verringern.

Halluzinationen treten bei 20 Prozent der mit dopaminergen Wirkstoffen Behandelten auf. Abhilfe kann das Weglassen und Ersetzen des verantwortlichen Medikaments bringen. Atypische Antipsychotika wie Clozapin (Leponex®), Olanzapin (Zyprexa® oder Quetiapin (Seroquel®) können eine medikamentös induzierte Psychose mildern, ohne die Parkinsonsymptome zu verschlimmern.

Levodopa soll wegen der Gefahr hypertensiver Krisen nicht zusammen mit MAO-A-Hemmern eingenommen werden. Der MAO-B-Hemmer Selegilin (z.B. Jumexal®) ist in therapeutischen Dosen jedoch nicht problematisch. Die Bioverfügbarkeit von Levodopa wird durch Antazida gesteigert. Trizyklika, Hydantoine, Benzodiazepine und Anticholinergika können die Wirksamkeit von Levodopa beeinträchtigen. Die Verabreichung von Eisensalzen sollte in einem Abstand von zwei Stunden zur Levodopaeinnahme erfolgen.

Dopaminagonisten

Dopaminagonisten stimulieren direkt die Rezeptoren, die die Dopaminsynthese und -freisetzung regulieren. Zwar sind fünf Rezeptortypen bekannt, klinisch scheinen jedoch nur die D₁- und D₂-Rezeptoren relevant. Die Stimulation der D₂-Rezeptoren bessert Bradykinesie und Rigidität, kann aber auch Halluzinationen hervorrufen. Die D₁-Stimulation kann Dyskinesien bewirken. Wegen der Nebenwirkungen sind Dopaminagonisten für Patienten über 70 Jahre oft nicht geeignet.

Bromocriptin (Parlodel®), ein Ergotderivat wirkt sowohl an den D₁- wie D₂-Rezeptoren. Im Vergleich zu Levodopa traten in Studien mehr gastrointestinale und psychiatrische Komplikationen jedoch weniger Dyskinesien auf. Wegen der Ergotstruktur kann Bromocriptin vasokonstriktive Nebenwirkungen entfalten, die vom Raynaud-Phänomen bis zur Angina reichen, und ist bei peripherer arterieller Erkrankung, schwerer kardialer Ischämie und unkontrollierter Hypertonie kontraindiziert. Makrolide und in der HIV-Therapie eingesetzte antivirale Medikamente können

den Bromocriptinabbau hemmen und die Toxizität erhöhen. Zu vermeiden sind Kombinationen mit anderen Ergotderivaten wie Cabergolid (Cabaser®) oder Pergolid (Permax®).

Pergolid ist ein potenterer und länger wirkender Dopaminagonist als Bromocriptin oder Ropinirol (Requip®), in Monotherapie jedoch weniger effektiv als Levodopa. In Kombination mit Levodopa kann Pergolid «End of Dose»-Verschlechterungen und die Behinderung während Off-Episoden günstig beeinflussen. Pergolid wird primär hepatisch metabolisiert, was bei Leberfunktionsstörungen eine Dosisanpassung nötig macht. Wegen D₁-agonistischer Wirkung ist Pergolid bei Patienten mit Dyskinesien weniger geeignet. Metoclopramid und Neuroleptika mit antidopaminergen Effekten können die Wirkung beeinträchtigen und sind in Kombination nicht indiziert.

Pramipexol (Sifrol®) ist ein synthetischer Dopaminagonist ohne Ergotstruktur mit Wirkung auf D₂- und D₃-Rezeptoren. Eine Studie konnte Wirksamkeit und Sicherheit in der Monotherapie bei frühem M. Parkinson belegen. Hohe orale Bioverfügbarkeit (>90%) und geringere Plasma-Proteinbindung (<20%) lassen Pramipexol im Vergleich zu anderen Dopaminagonisten günstiger erscheinen. Pramipexol wird vorwiegend unverändert über die Nieren ausgeschieden. Nebenwirkungen (Tabelle) sind häufig. Somnolenz entwickelt sich gewöhnlich bei Dosen über 1,5 mg pro Tag. Cimetidin führt zu höheren Pramipexolspiegeln mit Verstärkung der Somnolenzgefahr, ebenso ist die gleichzeitige Einnahme von Hypnotika und Sedativa ungünstig.

Ropinirol, ein weiteres Non-Ergotderivat, wirkt an den D₂- sowie minimal auch an den D₁-Rezeptoren und ist zur Monotherapie bei frühem Parkinson geeignet. Die Nicht-Ergotstruktur bedeutet, dass es bei Patienten mit Ergotunverträglichkeit eingesetzt werden kann. Bei Leberfunktionsbeeinträchtigung muss die Dosis sehr sorgfältig titriert werden, hingegen ist Ropinirol bei Niereninsuffizienz eine Alternative zu Pramipexol. Das Nebenwirkungsprofil ist demjenigen anderer Dop-

Medikamente gegen Morbus Parkinson

Tabelle: **Übersicht zu den Antiparkinsonmedikamenten**

Klasse/Wirkstoff(e)	Wirkungsmechanismus	Indikationen	Nebenwirkungen	Kommentar
<i>Levodopa:</i>				
Carbidopa-Levodopa (Sinemet®, Sinemet® CR)	Dopaminersatz; Carbidopa bzw. Benserazid blockiert die periphere Umwandlung	Monotherapie gegen Rigidität, Tremor, Bradykinesie	<i>häufig:</i> Nausea, Erbrechen, Benommenheit, orthostat. Hypotonie; <i>schwer:</i> Halluzinationen, Dyskinesie, Verwirrtheit, Blepharospasmus	max. Therapieeffekt nach 6 Wo bis 6 Mt.; eiweiss- und eisenreiche Mahlzeiten vermeiden; Tabl. können halbiert werden.
Benserazid-Levodopa (Madopar®, div. galen. Formen)	Levodopa → Dopamin			
<i>Dopaminagonisten:</i>				
Bromocriptin (Parlodel®)	direkte Stimulation der Dopaminrezeptoren	frühe Monotherapie; ergänzende Therapie	<i>häufig:</i> Nausea, Erbrechen, Benommenheit, Beinkrämpfe, orthostat. Hypotonie, Somnolenz (Pramipexol, Ropinirol); <i>schwer:</i> Hypertonie, Krampfanfälle, Erythromelalgie, Verwirrtheit, Halluzinationen, pleuropulmonale Fibrose	Ergotwirkstoffe (Bromocriptin, Pergolid) bei überempfindlichen Pat. vermeiden; bei Niereninsuffizienz: Monitoring und Dosisanpassung für Pergolid u. Pramipexol; unter Bromocriptin: BD u. Lungenfunktion regelmässig überwachen
Cabergolin (Cabaser®)				
Pergolid (Permax®)				
Pramipexol (Sifrol®)				
Ropinirol (Requip®)				
<i>Monoaminoxidasehemmer B (MAO-B-Inhibitor):</i>				
Selegilin (Jumexal®, Selecim®, Selegilin Helvepharm®, Selegilin-Mepha®)	Hemmung des Dopaminmetabolismus im Hirn	frühe Monotherapie, Begleitmedikation zu Carbidopa-Levodopa	<i>häufig:</i> Nausea, Xerostomie, Insomnie, Albträume, Benommenheit, Stimmungsveränderungen; <i>schwer:</i> Verwirrtheit, Arrhythmien, Halluzinationen	zweite Dosis spätestens um 14 Uhr, um Schlaflosigkeit und Albträume zu vermeiden
<i>Catechol-O-Methyltransferase (COMT)-Hemmer:</i>				
Entacapone (Comtan®)	periphere COMT-Hemmung	Begleitmedikation zu Levodopa	<i>häufig:</i> Nausea, Diarrhö, Bauchschmerzen, Urinfärbung, Muskelkrämpfe, Xerostomie, Insomnie, orthostat. Hypotonie; <i>schwer:</i> Halluzinationen, Dyskinesie, Dystonien, Hepatotoxizität (Tolcapone), Rhabdomyolyse (Entacapone)	unter Tolcapone: regelmässige, engmaschige Kontrolle der Leberwerte, Absetzen wenn SGPT/ALT oder SGOT/AST > 200% der ob. Normgrenze
Tolcapone (Tasmar®)				
<i>Andere:</i>				
Amantadin (PK-Merz®, Symmetrel®)	Steigert Synthese und Freisetzung von Dopamin; blockiert Dopaminwiederaufnahme in Spätstadien; anticholinerge Wirkung?	Monotherapie, Begleitmedikation zu Levodopa	<i>häufig:</i> Insomnie, orthostat. Hypotonie, Benommenheit, Nervosität, Livedo reticularis, Vasokonstriktion, periphere Ödeme, Erbrechen; <i>schwer:</i> Halluzinationen, Depression, Verwirrtheit	anfangs niedrig dosieren zur Abklärung der individuellen Empfindlichkeit; nicht abrupt absetzen

Medikamente gegen Morbus Parkinson

aminagonisten ähnlich. Ropinirol ist ein CYP1A2-Substrat. So kann Ciprofloxacin (z.B. Ciproxin®) die Plasmakonzentration signifikant erhöhen. Ethinylestradiol reduziert die Ropinirol-Clearance um ein Drittel, was bei Komedikation eine Ropinirol-Dosissenkung erforderlich machen kann.

MAO-Inhibitoren

In dieser Wirkstoffklasse wird der MAO-B-Hemmer Selegilin (Jumexal® und Generika) eingesetzt. Die MAO-B-Hemmung verzögert den Abbau von Dopamin im Gehirn und verlängert somit dessen Wirkung. Daneben nimmt man auch eine Hemmung der Bildung von Metaboliten und freien Radikalen an; der neuroprotektive Effekt von Selegilin wird jedoch kontrovers diskutiert. Selegilin wird nach heutigem Wissensstand in der Begleitmedikation zu Levodopa und als Monotherapie zur Verzögerung der Levodopabedürftigkeit als nützlich eingestuft. Bei der empfohlenen Tagesdosis von 10 mg ist Selegilin MAO-B-selektiv. Bei Dosen von 30 bis 40 mg/Tag kommt es aber auch zur MAO-A-Inhibition, womit die Gefahr hypertensiver Reaktionen gegeben ist. Die lange Liste der Nebenwirkungen kann mit der Lebensqualität der Patienten interferieren, bei peptischen Erkrankungen ist die Substanz relativ kontraindiziert. Bei bestehendem Tremor ist Selegilin kontraindiziert, da es diesen verstärken kann. Zu vermeiden ist die Kombination mit anderen MAO-Hemmern, aber auch mit Johanniskrautpräparaten (hypertensive Krisen, Konvulsionen, Todesfälle). Vorsicht ist geboten bei Kombination mit Trizyklika, zusammen mit selektiven Serotoninwiederaufnahmehemmern (SSRI) kann es zu Manie und einem gefährlichen Serotonin-

syndrom kommen. Selegilin muss mindestens zwei Wochen vor einer Therapie mit Fluoxetin (z.B. Fluctine®) abgesetzt werden und kann frühestens fünf Wochen nach einer Fluoxetinbehandlung zum Einsatz kommen. Unter hohen Selegilindosen (> 20 mg/Tag) sind tyramin- und koffeinhaltige Nahrungsmittel und Alkohol wegen der Gefahr hypertensiver Krisen zu vermeiden, woran die Patienten immer wieder zu erinnern sind.

COMT-Inhibitoren

Diese Wirkstoffklasse hilft Patienten mit motorischen Komplikationen unter Levodopabehandlung. Das Enzym COMT metabolisiert Levodopa zu 3-O-Methyldopa (OMD) in der Peripherie und möglicherweise auch im Gehirn. Seine Hemmung steigert die Plasmakonzentration von Levodopa, das so in grösserer Menge die Bluthirnschranke passiert. Ausserdem kann die Blockierung der OMD-Bildung, von dem man annimmt, dass es Dyskinesien und On-off-Phänomene begünstigt, abschwächen.

Entacapone (Comtan®) ist ein reversibler, selektiver COMT-Inhibitor im peripheren Nervensystem. Die Kombination erlaubt eine Senkung der Levodopadosis. In Studien steigerte Entacapone die «On»-Zeiten und verminderte die «Off»-Phasen. Die Substanz hat eine gute Verträglichkeit, die Nebenwirkungen entsprechen denen von Levodopa (Dyskinesie, Nausea). Zur Minimierung der Nebenwirkungen sollte die Levodopadosis reduziert werden. Die Gefahr einer Exazerbation von Dyskinesien ist vor allem während der ersten acht Behandlungswochen gross. Bei abruptem Absetzen besteht die Gefahr eines malignen neuroleptischen Syndroms. Zwar wird

Entacapone durch die Leber metabolisiert, Hepatotoxizität war bisher jedoch kein Problem. Entacapone soll nicht zusammen mit nichtselektiven MAO-Hemmern verabreicht werden; die Kombination mit Selegilin gilt aber als sicher. Um eine zusätzliche Sedation zu vermeiden, soll nicht mit ZNS-dämpfenden Medikamenten kombiniert werden.

Tolcapone (Tasmar®) ist ein potenterer, länger wirkender COMT-Inhibitor, der ebenfalls die «On»- und «Off»-Phasen günstig beeinflusst und Dosis und Einnahmehäufigkeit von Levodopa signifikant zu reduzieren vermag. Meldungen über fulminantes Leberversagen liegen vor. Deshalb ist Tolcapone Patienten reserviert, die auf andere Therapien nicht angesprochen haben. Lebererkrankungen sind eine Kontraindikation; ausserdem müssen die Leberwerte über lange Zeit engmaschig kontrolliert werden (*Tabelle*). Stellt sich innert drei Wochen kein therapeutischer Effekt ein, soll die Substanz abgesetzt werden. Die Kombination mit Selegilin ist möglich, nicht jedoch mit nichtselektiven MAO-Hemmern. Nahrung reduziert die Bioverfügbarkeit um 10 bis 20 Prozent.

Carina P. Tea, Bradley R. Williams, Roscoe Atkinson, Mark A. Gill (USC Schools of Pharmacy and Gerontology, Los Angeles/USA): Management and Treatment of Parkinson's Disease. Fortbildungsmodul (2003) auf www.uspharmacist.com. ●

Halid Bas

Interessenkonflikte werden in der Originalquelle nicht deklariert.