

# Medikamentöse Therapie der Parkinson-Krankheit

Björn Falkenburger, Dresden

**Die wichtigsten motorischen Symptome der Parkinson-Krankheit können medikamentös über sehr lange Zeit zufriedenstellend behandelt werden. Im Zentrum dieser Behandlung steht der Einsatz dopaminergener Substanzen. Bei fortgeschrittener Parkinson-Krankheit können innovative Galeniken genutzt werden. Auch viele nichtmotorische Symptome können medikamentös behandelt werden.**

Arzneimitteltherapie 2020;38:227–33.

Die Parkinson-Krankheit ist die zweithäufigste neurodegenerative Erkrankung nach der Alzheimer-Krankheit. Im Gehirn von Parkinson-Patienten findet sich ein Verlust bestimmter Nervenzell-Gruppen. Insbesondere die Anzahl dopaminergener Nervenzellen ist vermindert. Dieser Mangel an Dopamin kann, wie in der Folge dargestellt, medikamentös ausgeglichen werden. Diese dopaminerge Therapie ist inzwischen selbstverständlich, in der Tat jedoch eine der großen medizinischen Erfolgsgeschichten des 20. Jahrhunderts.

Ähnlich wie bei der Alzheimer-Krankheit finden sich bei der Parkinson-Krankheit Ablagerungen falsch gefalteter Proteine im Gehirn. Diese bestehen zu einem großen Teil aus Alpha-Synuklein und werden als Lewy-Körper bzw. Lewy-Neuriten bezeichnet. Die Verteilung dieser Synuklein-Pathologie im Gehirn legt nahe, dass die Erkrankung nicht an den dopaminergen Neuronen beginnt, sondern im Bulbus olfactorius und im dorsalen Vagus Kern. Von dort breitet sich die Pathologie entlang synaptischer Projektionen aus. Der motorisch manifesten Parkinson-Krankheit geht somit ein Prodromalstadium voraus, in dem die Patienten bereits nichtmotorische Symptome wie Hyposmie, REM-Schlaf-Verhaltensstörung, Depression oder autonome Störungen aufweisen können (**Infokasten 1**). Mit Ausnahme der REM-Schlaf-Verhaltensstörung sind diese Symptome jedoch so unspezifisch, dass es in diesem Stadium noch nicht möglich ist vorherzusagen, wer tatsächlich an einer Parkinson-Krankheit erkranken wird.

Der Verlauf der Parkinson-Krankheit ist zwar progredient, aber die Progredienz erstreckt sich über viele Jahre bis Jahrzehnte. Anders als bei der Alzheimer-Krankheit können viele Symptome über lange Zeit sehr gut medikamentös behandelt werden. Darüber hinaus stehen nichtmedikamentöse Verfahren wie Physiotherapie und tiefe Hirnstimulation zur Verfügung.

## Dopaminerge Medikation – Einführung und Pathophysiologie

In den Kriterien der internationalen *Parkinson and Movement Disorder Society (MDS)* wird als Parkinson-Syndrom eine Bradykinese in Verbindung mit Rigor oder Ruhetremor bezeichnet [12]. In der Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Neurologie (DGN) liegt auch bei einer Kombination aus Bradykinese und posturaler Instabilität ein Parkinson-Syndrom vor. Wenn diese Symptome auf eine dopaminerge Medikation ansprechen, kann man in der Regel von einer Parkinson-Krankheit ausgehen. Lediglich der Ruhetremor bleibt in manchen Fällen selbst bei höheren Dosierungen dopaminergener Medikation in einem relevanten Ausmaß erhalten.

Die Diagnose eines Parkinson-Syndroms kann also bereits beim ersten Patienten-Kontakt gestellt werden. Die Diagnose einer Parkinson-Krankheit erfordert hingegen zusätzliche Befunde, die zum Teil erst über die Zeit erhoben werden können. Daher ist die Diagnose Parkinson-Krankheit zu Beginn der Erkrankung unsicher. Es hat sich bewährt, die Sicherheit der Diagnose als *möglich, wahrscheinlich* und *klinisch etabliert* zu graduieren. Die Diagnose *klinisch etablierte* Parkinson-Krankheit erfordert zusätzlich zum Parkinson-Syndrom zwei unterstützende Kriterien (deutliches Ansprechen auf Levodopa, Levodopa-induzierte Dyskinesien, Ruhetremor einer Extremität, Anosmie). Die Diagnose *wahrscheinliche* Parkinson-Krankheit erfordert mehr unterstützende Kriterien als Warnsymptome („red flags“: sehr rasche oder fehlende Progredienz, schwere Dysarthrie oder

**Prof. Dr. Björn Falkenburger**, Klinik und Poliklinik für Neurologie, Universitätsklinikum Carl Gustav Carus an der TU Dresden und Deutsches Zentrum für neurodegenerative Erkrankungen (DZNE), Fetscherstraße 74, 01307 Dresden, E-Mail: Bjoern.Falkenburger@uniklinikum-dresden.de

## Infokasten 1: Behandlung nichtmotorischer Symptome

Nichtmotorische Symptome sind ein wichtiger Faktor für die Lebensqualität bei Parkinson-Patienten [5]. Daher ist es wichtig, auch diese Symptome zu behandeln. Für viele Symptome stehen wirkungsvolle Medikamente zur Verfügung [15].

Eine **Depression** sollte wie jede andere Depression behandelt werden. Häufig kommen selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (SSRI) zum Einsatz, und auch der ko-antidepressive Effekt der Dopamin-Agonisten sollte genutzt werden.

Bei **kognitiven Einschränkungen** sollten ein Versuch mit Rivastigmin unternommen werden. Hier ist es wichtig, auf die wirksame Dosis von mindestens 9,5 mg/Tag zu steigern, besser 12 bis 13 mg/Tag. Falls diese Dosis nicht vertragen wird, sollte die Medikation abgesetzt werden.

Beim Auftreten von **Halluzinationen** oder wahnhaften Inhalten sollte die Dopamin-Agonist-Dosis reduziert werden. Hier ist die Bedrohlichkeit der Psychose gegenüber dem Risiko einer Depression abzuwägen. Amantadin, Safinamid, Rasagilin und Anticholinergika sollten abgesetzt werden. Falls diese Maßnahmen nicht ausreichen, muss mit den atypischen Antipsychotika Quetiapin oder Clozapin behandelt werden. Quetiapin wirkt dabei im Verhältnis zur antipsychotischen Wirkung stärker sedierend. Durch Clozapin kann häufig auch ein Tremor reduziert werden. Die vorgeschriebenen Blutbildkontrollen sind einzuhalten. Bei beiden Medikamenten sollte die QTc-Zeit kontrolliert werden. Pimavanserin ist ein vielversprechender neuer Wirkstoff gegen die Parkinson-Psychose, aktuell jedoch nur in den USA zugelassen.

Eine **erektile Dysfunktion** kann mit Yohimbin oder Sildenafil behandelt werden. Daher sollte dieses Symptom erfragt werden, beispielsweise durch den

NMS-Fragebogen [18]. Gleichzeitig sollte jedoch auch der Partner nach Veränderungen in der **Libido** befragt und die Dosis des Dopamin-Agonisten gegebenenfalls angepasst werden. Bei **Blasenstörungen** sollten liquorgängige Anticholinergika wie Oxybutynin vermieden werden, da sie kognitive Nebenwirkungen bedingen können. Nicht liquorgängige Anticholinergika wie Tropiciumchlorid oder der Beta-3-Rezeptor-Agonist Mirabegron sind besser geeignet.

Bei **Obstipation** kommen in erster Linie Quellmittel zum Einsatz. Diese müssen mit einer ausreichenden Trinkmenge und Bewegung kombiniert werden. Anticholinergika sollten reduziert werden. Zudem steht der Serotonin-Agonist Procaloprid zur Verfügung. Auch für Probiotika wurde eine positive Wirkung auf die Magen-Darm-Motilität beschrieben. **Übelkeit** kann durch die dopaminerge Medikation hervorgerufen und durch Domperidon gemildert werden. Hier ist jedoch auf die QTc-Zeit zu achten. Bei ausgeprägter Gastroparese kann eine transdermale Therapie mit Rotigotin sinnvoll sein, um die Medikamenten-Wirkung von der gastrointestinalen Funktion zu entkoppeln.

Bei **Schlafstörungen** sollte zunächst Symptome einer REM-Schlaf-Verhaltensstörung oder eines Restless-Legs-Syndroms erfragt werden. Dabei kann der Fragebogen „Parkinson Disease Sleep Scale-2“ hilfreich sein [19]. Bei Tagesmüdigkeit sollte die Dopamin-Agonist-Dosis reduziert und die Levodopa-Dosis kompensatorisch erhöht werden. Bei Einschlafstörungen kann die schlafanstoßende Wirkung von Mirtazapin (7,5 oder 15 mg) oder Melatonin (50 mg) genutzt werden. Sowohl bei Tagesmüdigkeit als auch bei Einschlafstörungen muss auf eine ausreichende Schlafhygiene geachtet werden. Viele Patienten müssen über das verminderte Schlafbedürfnis im Alter aufgeklärt werden. Bei „wildem Träumen“ sollte die abendliche Dosis der dopaminergen Medikation reduziert werden, insbesondere die Dosis von Dopamin-Agonisten und/oder Quetiapin eindosiert werden (12,5 bis 25 mg).

Stridor, schwere autonome Funktionsstörungen in den ersten fünf Jahren, häufige Stürze im ersten Jahr, auffälliger Antecollis oder Kontraktionen in den ersten zehn Jahren, Fehlen von nichtmotorischen Symptomen, Pyramidenbahnläsionen, symmetrisches Parkinson-Syndrom). Ansonsten wird die Diagnose *mögliche* Parkinson-Krankheit gestellt. Ausschlusskriterien sind zerebelläre Störungen, Blickparesen, fronto-temporale Demenz, ausschließliche Symptome der Beine für mehr als drei Jahre, Einnahme von Dopamin-Antagonisten, fehlendes Ansprechen auf Levodopa trotz deutlicher Ausprägung der Erkrankung, normaler Befund im DAT-Scan oder F-Dopa-PET [12].

Die Entstehung einer Bradykinese bei Dopamin-Mangel kann durch Veränderungen in den neuronalen Aktivitätsmustern der Basalganglienkerne erklärt werden. Neben akuten Veränderungen bei Dopamin-Mangel wurden auch verzögert auftretende Veränderungen in Erregbarkeit und Morphologie der postsynaptischen striatalen Neurone beschrieben [21]. Diese Beobachtung bedeutet, dass Dopamin-Mangel und dopaminerge Medikation nicht nur die akute Beweglichkeit verändern, sondern das Basalganglien-Netzwerk langfristig verändern. Analog dazu wurde auch klinisch eine „long duration response“ auf dopaminerge Medikation beschrieben. Diese Verbesserung in der Be-

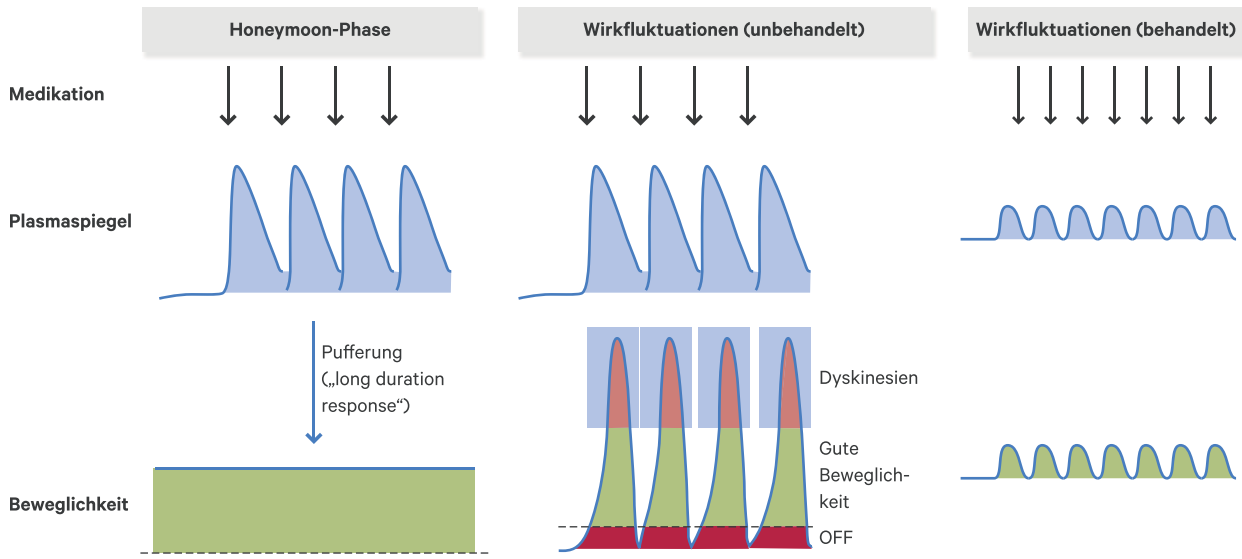


Abb. 1. Dopaminerge Medikation und Wirkfluktuationen (adaptiert nach [8])

weglichkeit bleibt deutlich länger bestehen, als es durch die Pharmakokinetik von Levodopa [7] oder eines kurzwirksamen Dopamin-Agonisten [17] erklärbar wäre. In der ELL-DOPA-Studie wurden Patienten über ein Jahr mit Placebo oder Levodopa behandelt und die Medikation dann für zwei Wochen abgesetzt [3]. In dieser Studie war die „long duration response“ für mehr als die Hälfte des Unterschieds zwischen Placebo und Levodopa verantwortlich. In einem bildgebenden Arm der Studie wurde zwischen den Behandlungsgruppen kein Unterschied in der Anzahl dopaminerger Axonterminalen gefunden. Die dopaminerge Therapie ist daher weder protektiv noch toxisch für das Überleben dopaminerger Neurone, verbessert aber langfristig die Beweglichkeit von Parkinson-Patienten.

### Wann sollte mit der Medikation begonnen werden?

Die fehlende Protektion dopaminerger Neurone durch eine dopaminerge Medikation legt nahe, dass ein „präsymptomatischer“ Beginn einer dopaminergen Medikation nicht sinnvoll ist. Daher wird mit der Medikation begonnen, sobald ein Patient in seiner Beweglichkeit relevant eingeschränkt ist. Dann sollte jedoch mit einer ausreichend dosierten Medikation begonnen werden, um die Beweglichkeit andauernd zu verbessern und die erwähnten langfristigen postsynaptischen Veränderungen zu vermeiden. Zusätzlich zu diesen pharmakodynamischen Erwägungen ist davon auszugehen, dass eine schlechte Beweglichkeit durch die verminderte Bewegung und die damit verbundene Reduktion in Aktivität und Teilhabe negative sekundäre Auswirkungen auf den Verlauf der Erkrankung zeigt. Gleichzeitig ist von einer verbesserten Beweglichkeit durch die Medikation eine vermehrte Aktivität und daraus folgend eine positive Auswirkung auf den Krankheitsverlauf zu erwarten.

Die Befürchtung, dass Levodopa neurotoxisch sein könnte, ließ sich nicht bestätigen. In einer rezenten niederländischen Studie wurde diese Frage mit dem „delayed start“-Paradigma untersucht [20][20]. Patienten wurden entweder direkt mit Levodopa behandelt oder zunächst 40 Wochen mit Placebo. Es gab keinen Unterschied in der Beweglichkeit nach 80 Wochen. Der frühere Beginn mit Levodopa hatte somit keine negativen Auswirkungen auf die spätere Beweglichkeit. Bemerkenswert ist, dass 40% der Patienten in der verblindeten „delayed start“-Gruppe einen vorgezogenen Wechsel in die Levodopa-Gruppe wünschten (10% in der „early start“-Gruppe). Es ist somit nicht einmal unter Studienbedingungen möglich, Patienten über eine längere Zeit dopaminerge Medikation vorzuenthalten.

### Die Entstehung von Wirkfluktuationen

Im Verlauf der Erkrankung treten Wirkfluktuationen auf. Die dopaminerge Medikation wirkt dann nicht mehr gleichmäßig über den Tag, sondern nur noch für relativ kurze Zeit. Vor der nächsten Einnahme der Medikation bestehen Unterbeweglichkeit und teils schmerzhaftes OFF-Dystonien. Um die Wirkdauer zu verlängern, wird oft die Einzeldosis gesteigert; im Anfluten der Medikation können dann Dyskinesien auftreten. Viele Patienten bevorzugen diese Dyskinesien gegenüber der OFF-Symptomatik, sie sind jedoch mit einem relevanten Sturz- und Verletzungsrisiko verbunden. Die verminderte Wirkdauer dopaminerger Medikation wird von vielen Patienten als Wirkverlust empfunden. Es ist jedoch nicht ungewöhnlich, dass die klinische Wirkung eines Medikaments eng mit der Plasmakonzentration des Wirkstoffs verbunden ist. Ungewöhnlich ist vielmehr, dass die Wirkung dopaminerger Medikamente zu Beginn der Erkrankung trotz einer schwankenden Plas-

makonzentration über den Tag relativ konstant bleibt. Das Speichern von Levodopa in dopaminergen Axonterminalen und die oben beschriebene „long duration response“ können diese Pufferung der Medikamenten-Wirkung über den Tag erklären. Das Auftreten von Wirkfluktuationen beruht auf einem Verlust dieser Pufferkapazität (Abb. 1).

Über viele Jahre wurde befürchtet, dass Wirkfluktuationen durch eine langjährige Levodopa-Medikation verursacht werden. In der Tat treten Wirkfluktuationen erst auf, wenn Patienten über viele Jahre Levodopa eingenommen haben, und sind umso ausgeprägter, je höher die Levodopa-Dosis ist. Um zu untersuchen, ob die Wirkfluktuationen durch die lange und schwere Krankheit oder durch die lange und hohe Medikation bedingt sind, müsste man Patienten finden, bei denen erst sehr spät im Krankheitsverlauf mit der Levodopa-Medikation begonnen wurde. Dies ist in den Industrienationen nicht möglich (22 % Abbrüche in der Placebo-Gruppe der ELLDOPA-Studie, 40 % Abbrüche in der „delayed start“-Gruppe der Studie von Verschuur). Eine italienische Arbeitsgruppe konnte jedoch anhand einer lange unbehandelten Kohorte ghanaischer Parkinson-Patienten zeigen, dass das Auftreten von Wirkfluktuationen („wearing off“ und Dyskinesien) nicht von der Dauer der Medikation abhängt, sondern von der Dauer der Erkrankung [2]. Das Auftreten von Wirkfluktuationen ist somit nicht durch eine langjährige Levodopa-Medikation bedingt, sondern kennzeichnet ein fortgeschrittenes Krankheitsstadium, in dem die Wirkung der Medikation nicht mehr gepuffert werden kann.

Für den Zusammenhang zwischen Medikation und Wirkfluktuationen ist es hilfreich, ähnlich wie bei der Epilepsie, zwischen Ursache und Auslöser zu unterscheiden: Die Ursache bedingt die Krankheit Epilepsie, der Auslöser bedingt einen einzelnen Anfall. Analog dazu liegt die Ursache von Wirkfluktuationen in der fortgeschrittenen Parkinson-Krankheit. Dyskinesien und „wearing off“ (das Nachlassen der Medikamenten-Wirkung am Ende des Dosisintervalls) werden jedoch durch die Schwankungen im Plasmaspiegel der Medikation ausgelöst. Eine Behandlung der Ursache von Wirkfluktuationen ist aktuell noch nicht möglich. Daher besteht die Therapie der Wirkfluktuationen darin, den Plasmaspiegel der Medikation möglichst konstant zu halten.

### Soll die Medikation mit Levodopa oder Dopamin-Agonisten begonnen werden?

Die Diskussion der gesamten Literatur zu dieser Frage würde den Umfang dieses Artikels sprengen. Kurz gesagt ist man inzwischen deutlich weniger zurückhaltend mit der frühen Gabe von Levodopa. Eine große britische Studie verglich über sieben Jahre Mobilität und Wirkfluktuationen zwischen Patienten, die initial mit Levodopa, einem Dopamin-Agonisten oder einem MAO-B-Inhibitor behandelt wurden [11]. Nach sieben Jahren waren Wirkfluktuationen

Tab. 1. Vorteile von Levodopa bzw. Dopamin-Agonisten

Vorteile Levodopa	Vorteile Dopamin-Agonisten
<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Besseres Verhältnis von Wirkung zu Nebenwirkungen</li> <li>– Weniger Tagesmüdigkeit</li> <li>– Seltener Ödeme</li> <li>– Seltener Halluzinationen</li> <li>– Seltener Impulskontrollstörungen</li> <li>– Seltener Hypersexualität</li> <li>■ Kann höher dosiert werden</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Bessere Tremor-Wirkung</li> <li>■ Längere Wirkdauer</li> <li>– Weniger Auslösung von Dyskinesien</li> <li>– Bessere Nacht-Abdeckung</li> <li>■ Besser bei Restless-Legs</li> <li>■ Besser bei Apathie/Depression</li> <li>■ Resorption unabhängig von Eiweiß und Darmbakterien</li> </ul>

in der Levodopa-Gruppe nicht häufiger als in der Gruppe, die initial mit einem Dopamin-Agonisten behandelt wurde. Während 93 % der Patienten, die initial mit Levodopa behandelt wurden, auf dieser Medikation verblieben, war dieser Anteil in der Gruppe mit Dopamin-Agonisten deutlich geringer (50 %). Für einen Therapiebeginn mit Levodopa spricht somit vor allem die bessere Verträglichkeit (Tab. 1). Mit Levodopa treten Tagesmüdigkeit, Impulskontrollstörungen, Hypersexualität, Halluzinationen und Ödeme deutlich seltener auf. Es gibt jedoch auch eine Reihe von Gründen, die für eine Therapie mit einem Dopamin-Agonisten sprechen. So lässt sich der Parkinson-Tremor mit Dopamin-Agonisten häufig besser kontrollieren als mit Levodopa. Zudem kann mit retardierten Dopamin-Agonisten ein erheblich gleichmäßigerer Wirkspiegel erreicht werden als mit Levodopa. Dadurch lassen sich das Auslösen von Dyskinesien, „wearing off“ und eine nächtliche Unterbeweglichkeit vermeiden. Mit retardierten Agonisten (Infokasten 2) kann häufig auf eine Mittagsdosis verzichtet werden, was insbesondere bei berufstätigen Patienten die Praktikabilität verbessert und eine Stigmatisierung vermeiden kann. Bei Restless-Legs, die häufig im Verlauf der Parkinson-Krankheit auftreten, kann durch den Einsatz eines Dopamin-Agonisten eine Augmentation wirksam vermieden werden.

Ein weiteres Argument für den Einsatz von Dopamin-Agonisten ist deren Eiweiß-unabhängige Resorption. Levodopa wird ähnlich resorbiert wie Aminosäuren. Die Levodopa-Resorption wird daher von eiweißhaltiger Nahrung gestört. In diesem Zusammenhang ist es wichtig zu erwähnen, dass die aktuell verfügbaren retardierten Galeniken von Levodopa auf einer verzögerten Freisetzung von Levodopa im Gastrointestinaltrakt beruhen. Selbst bei einer perfekt funktionierenden Retardierung ist daher die Resorption von Levodopa vom Eiweißgehalt der Nahrung abhängig. Damit die Medikamenten-Wirkung nicht von der Zusammensetzung der Nahrung abhängt, sollte der Einsatz von retardiertem Levodopa am Tag vermieden werden. Stattdessen wird die Einnahme von unretardiertem Levodopa

### Infokasten 2: Levodopa-Äquivalenzdosen

Beim Umstellen von Levodopa und Dopamin-Agonisten haben sich die folgenden Umrechnungsfaktoren bewährt:

100 mg Levodopa (mit Decarboxylase-Hemmer) entsprechen in etwa

- 0,7 mg Pramipexol
- 4 mg Ropinirol
- 4 mg Rotigotin
- 50 mg Piribedil

### Infokasten 3: Maßnahmen bei Wirkfluktuationen

- Retardierter Agonist in Maximaldosis
- Morgendliche lösliche Tablette Levodopa
- Abendliche retardierte Tablette Levodopa
- Tagesdosis auf mehr Zeitpunkte verteilen (alle 3 bis 4 Stunden)
- COMT-Hemmer (Entacapon, Opicapon, Tolcapon)
- MAO-B-Hemmer, Amantadin
- Kontinuierliche Therapien (Pumpen, tiefe Hirnstimulation)

30 Minuten vor oder 60 Minuten nach der Nahrungsaufnahme empfohlen.

Dopamin-Agonisten werden dagegen unabhängig vom Eiweißgehalt der Nahrung resorbiert. Rotigotin wird aufgrund seiner transdermalen Applikationsform sogar unabhängig von der oft gestörten Magen-Darm-Motilität aufgenommen. Diese Eigenschaften sind sehr wertvoll, um eine über den Tag und zwischen den Tagen konstante Beweglichkeit zu erreichen.

Eine aktuelle Studie zeigte, dass bestimmte Darmbakterien Levodopa metabolisieren können [14]. Dieser Metabolismus durch Darmbakterien kann interindividuelle Unterschiede im Ansprechen auf Levodopa erklären und möglicherweise auch Unterschiede in der Wirksamkeit zwischen einzelnen Tagen. Von einer Inhibition dieses Abbaus wäre eine verbesserte Bioverfügbarkeit von Levodopa zu erwarten und möglicherweise auch ein stabilerer Wirkspiegel über den Tag. Zudem kann diese Studie erklären, warum manche Patienten auf den subkutan verabreichten Dopamin-Agonisten Apomorphin ansprechen, aber nicht auf oral verabreichtes Levodopa. Falls alle Befunde auf eine Parkinson-Krankheit hindeuten, ein Patient aber nicht auf Levodopa anspricht, sollte zusätzlich zum Levodopa-Test auch ein Apomorphin-Test durchgeführt werden.

Zu den nichtmotorischen Symptomen einer Parkinson-Krankheit zählen Apathie und Depression. Insbesondere für den Dopamin-Agonisten Pramipexol konnte eine positive Wirkung auf depressive Symptome gesichert werden [15]. Auch dies kann ein Argument für den Einsatz eines Dopamin-Agonisten darstellen. Falls Dopamin-Agonisten aufgrund von Nebenwirkungen reduziert werden müssen, kann dies depressive Symptome auslösen. Die Reduktion sollte daher – wenn möglich – langsam erfolgen.

### Empfehlungen für die medikamentöse Therapie in der „Honeymoon-Phase“

Da die motorischen Symptome der Parkinson-Krankheit in den ersten Jahren häufig komplett ausgeglichen werden können, wird dieser Abschnitt der Erkrankung als „Honeymoon-Phase“ bezeichnet. Da für die ersten neun Monate eine positive Wirkung von Rasagilin beschrieben wurde [10], wird Rasagilin in der Dosierung von 1 × 1 mg empfohlen. Eine Medikation mit Levodopa oder einem Dopamin-Agonisten wird begonnen, sobald sich eine Einschränkung der Beweglichkeit zeigt. Ein Beginn mit Levodopa erlaubt eine rasche Dosissteigerung und damit eine frühere Besserung der motorischen Einschränkungen und eine rasche Bestätigung der Diagnose. Um die Compliance zu erhöhen, ist in den ersten beiden Wochen eine Antiemese mit Domperidon (3-mal 10 mg) sinnvoll. Danach kann auf einen Dopamin-Agonisten umgestellt werden. Kriterien für diese individuelle Entscheidung sind die oben genannten Vorteile der Agonisten (Tremorwirkung, Möglichkeit zur Einmalgabe, Wirkung auf Restless-Legs, gastrointestinale Einschränkungen, Wirkung auf Apathie und Depression) bzw. von Levodopa (weniger Tagesmüdigkeit, Impulskontrollstörungen, Ödeme).

### Empfehlungen bei Wirkfluktuationen

Erstes Anzeichen für beginnende Wirkfluktuationen ist häufig eine morgendliche OFF-Phase (schlechtere Beweglichkeit oder vermehrter Rigor), da hier der längste Abstand zur vorangegangenen Medikamenten-Einnahme besteht. Es lohnt sich auch, Patienten danach zu fragen, ob sie eine verminderte Beweglichkeit spüren, wenn sie eine Medikamenten-Einnahme verpassen. Bei deutlicherem „wearing off“ bemerken die Patienten schon 30 oder 60 Minuten vor der nächsten Medikamenten-Einnahme eine Verschlechterung der Beweglichkeit.

Bereits bei den ersten Anzeichen für „wearing off“ sollte der Wirkspiegel der dopaminergen Medikation geglättet wer-

den (Infokasten 3). Zu diesen Maßnahmen zählt der Einsatz eines retardierten Agonisten. Sofern es vonseiten der Nebenwirkungen möglich ist, wird Pramipexol bis 3,5 mg/Tag (maximal 4 mg/Tag), Ropinirol und Rotigotin bis 16 mg/Tag (maximal 20 mg/Tag) und Piribedil bis 200 mg/Tag aufdosiert. Häufige limitierende Faktoren sind Tagesmüdigkeit, Halluzinationen und Impulskontrollstörungen. Ein morgendliches OFF kann durch die frühe Einnahme einer löslichen Tablette Levodopa (Madopar LT) abgemildert werden. Retardiertes Levodopa kann eine nächtliche Unterbeweglichkeit reduzieren, reicht aber häufig nicht aus, um ein morgendliches OFF zu verbessern. Beim Beginn von „wearing off“ sollte die Levodopa-Tagesdosis von den klassischen drei Einnahmezeitpunkten (morgens, mittags, abends) auf mehrere Einnahme-Zeitpunkte in festen zeitlichen Abständen verteilt werden. Zunächst wird eine 4-stündliche Einnahme (z. B. 7, 11, 15, 19, gegebenenfalls 23 Uhr), dann eine 3-stündliche Einnahme empfohlen. Kürzere Intervalle sind meist nicht praktikabel. Zudem sollte die Wirkdauer von Levodopa durch den Einsatz eines COMT-Hemmers verlängert werden. Der Vorteil von Entacapon liegt in der Verfügbarkeit von Kombinationspräparaten mit Levodopa (z. B. Stalevo). Der Vorteil von Opicapon liegt in der etwas besseren Wirkung und der abendlichen Einmalgabe. Die Levodopa-Einnahme kann in der Kombination mit Opicapon flexibler variiert werden als in der fixen Kombination mit Entacapon. Tolcapon ist der wirksamste COMT-Hemmer, aber auch mit den meisten Nebenwirkungen assoziiert.

Der Anteil des Tages mit guter Beweglichkeit kann bei Wirkfluktuationen auch durch den Einsatz von Amantadin verlängert werden. Amantadin kann als einzige Substanz direkt antidyskinetisch wirken [16]. Eine retardierte Form von Amantadin verlängerte die Zeit mit guter Beweglichkeit um etwa zwei Stunden [8]. Eine ähnliche Wirkung konnte durch den MAO-B-Hemmer Safinamid erzielt werden [1]. In beiden Studien wurde die Zeit mit guter Beweglichkeit durch Placebo um etwa eine Stunde verlängert. Daher ist es wichtig, die gute Behandelbarkeit von Parkinson-Symptomen zu betonen.

Falls diese Maßnahmen nicht ausreichen, sollten Patienten frühzeitig in eine spezialisierte Klinik überwiesen werden, um die Indikation für kontinuierliche Therapieverfahren (Apomorphin-Pumpe, Duodopa-Pumpe, tiefe Hirnstimulation) zu überprüfen.

### Behandlung des Parkinson-Tremors

Bei Tremor-dominanten Verlaufsformen ist die akinetisch-rigide Komponente häufig leichter zu behandeln als der Tremor. Ein therapierefraktärer Tremor spricht daher auch nicht zwingend gegen die Diagnose einer Parkinson-Krankheit. Wie erwähnt, kann der Tremor häufig besser durch einen Dopamin-Agonisten unterdrückt werden als durch

Levodopa. Falls dies aufgrund von Nebenwirkungen nicht möglich ist, sollte ein Aufdosieren von Levodopa auf mindestens 800 mg/Tag versucht werden. Leider steht die sehr wirksame Substanz Budipin nicht mehr zur Verfügung. Bei einem (selten im Vordergrund stehenden) Halte- und Aktionstremor kann ein Versuch mit Primidon oder Propranolol unternommen werden. Bei therapierefraktärem Tremor sollten Reservemedikamente wie Clozapin oder Topiramamat und die tiefe Hirnstimulation evaluiert werden.

### Ausblick

In der klinischen Prüfung befinden sich aktuell neue Galeniken bekannter Medikamente. Dazu zählen neben verbesserten Retard-Formulierungen von Levodopa auch subkutane Applikationsformen von Levodopa (ND0612, IPO-001, ABBV-951) [13] und orales Apomorphin [9]. Weiterhin werden Substanzen mit nicht-dopaminergen Wirkprinzipien untersucht, vor allem an muskarinergen M4-Rezeptoren, Adenosin-A2-Rezeptoren und metabotropen Glutamat-Rezeptoren. Es wird erwartet, dass durch diese striatalen Rezeptoren Dyskinesien reduziert oder verhindert werden können. Wie eingangs erwähnt, finden sich im Gehirn von Parkinson-Patienten nicht nur eine Degeneration dopaminergener Neurone, sondern auch Lewy-Körper und Lewy-Neuriten, die unter anderem aus fehlgefaltetem Alpha-Synuklein bestehen. Daher richten sich zahlreiche neue Strategien gegen Alpha-Synuklein. Bereits in der klinischen Prüfung befinden sich Synuklein-Antikörper (BIIB054, RO7046015, MEDI1341, BAN0805). Erste Studien zeigen eine Abnahme von Alpha-Synuklein im Serum [4]. Von den neuen, gegen Alpha-Synuklein gerichteten Behandlungsstrategien wird daher nicht nur eine Wirkung auf die motorischen Symptome erwartet, sondern auch eine verminderte Progression der nichtmotorischen Symptome.

Eine Demenz ist das nichtmotorische Symptom, vor dem sich Patienten am meisten fürchten. In einer prospektiven Studie mit „de novo“-Parkinson-Patienten [6] war das Risiko, an einer Demenz zu erkranken, abhängig von Entzündungswerten (CRP) und Blutzucker (Nüchtern-Glucose und HbA<sub>1c</sub>). Diese Ergebnisse bestätigen frühere Hinweise auf einen spezifischen Zusammenhang zwischen Blutzucker und Parkinson-Krankheit. Zudem erinnern diese Ergebnisse daran, dass Parkinson-Patienten eine Population häufig älterer Patienten darstellen, die besonders vulnerabel auf zusätzliche Einschränkungen reagieren, sei es durch kardiovaskuläre Ereignisse oder die Verschlechterung einer Polyneuropathie. Da der Levodopa-Metabolismus Vitamin B<sub>12</sub> erfordert, sollte Methylmalonsäure regelmäßig kontrolliert oder Vitamin B<sub>12</sub> parenteral substituiert werden. In der Summe ist eine gute internistische Therapie wichtig, um die Beweglichkeit unserer Parkinson-Patienten zu erhalten und nichtmotorische Symptome zu vermeiden.



**Prof. Dr. med. Björn Falkenburger,**  
 Professur für Neurologie mit  
 Schwerpunkt Bewegungsstörungen an  
 der TU Dresden und Leiter der klini-  
 schen Forschung am DZNE-Standort  
 Dresden

**Interessenkonflikterklärung**

BF gibt an, für Beratungstätigkeiten, Vorträge, Stellungnahmen oder Artikel sowie Forschungsbeihilfe finanzielle Unterstützung von folgenden Firmen erhalten zu haben: Abbott, Bial, Boston Scientific, Desitin, Licher, Medtronic, Merz, Roche, UCB, Stada, Zambon.

**Parkinson's disease pharmacotherapy**

The most important motor symptoms of Parkinson's disease can be treated medicamentously for a very long time. In this treatment, dopaminergic substances take center. In advanced Parkinson's disease, innovative galenics can be used. Furthermore, many non-motor symptoms can be treated medicamentously.

*Key words:* Parkinson's disease, levodopa, dopamine agonist, synuclein antibodies, motor symptoms, non-motor symptoms

**Literatur**

1. Borgohain R, Szasz J, Stanzione P, Meshram C, et al. Two-year, randomized, controlled study of safinamide as add-on to levodopa in mid to late Parkinson's disease. *Mov Disord* 2014;29:1273–80.
2. Cilia R, Akpalu A, Sarfo FS, Cham M, et al. The modern pre-levodopa era of Parkinson's disease: insights into motor complications from sub-Saharan Africa. *Brain* 2014;137:2731–42.
3. Fahn S, Oakes D, Shoulson I, Kieburtz K, et al.; Parkinson Study Group. Levodopa and the progression of Parkinson's disease. *N Engl J Med* 2004;351:2498–508.
4. Jankovic J, Goodman I, Safirstein B, Marmon TK, et al. Safety and tolerability of multiple ascending doses of PRX002/RG7935, an anti- $\alpha$ -synuclein monoclonal antibody, in patients with Parkinson disease: a randomized clinical trial. *JAMA Neurol.* 2018;75:1206–14.
5. Martinez Martin P, Rodriguez-Blazquez C, Kurtis MM, Chaudhuri KR, NMSS Validation Group. The impact of non-motor symptoms on health-related quality of life of patients with Parkinson's disease. *Mov Disord* 2011;26:399–406.
6. Mollenhauer B, Zimmermann J, Döring FS, Focke NK, et al. Baseline predictors for progression 4 years after Parkinson's disease diagnosis in the De Novo Parkinson Cohort (DeNoPa). *Mov Disord* 2019;34:67–77.
7. Nutt JG, Carter JH, Van Houten L, Woodward WR. Short- and long-duration responses to levodopa during the first year of levodopa therapy. *Ann Neurol* 1997;42:349–55.
8. Oertel W, Eggert K, Pahwa R, Tanner CM, et al. Randomized, placebo-controlled trial of ADS-5102 (amantadine) extended-release capsules for levodopa-induced dyskinesia in Parkinson's disease (EASE LID 3). *Mov Disord* 2017;32:1701–9.
9. Olanow CW, Factor SA, Espay AJ, Hauser RA, et al. Apomorphine sublingual film for off episodes in Parkinson's disease: a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 study. *Lancet Neurol* 2020;19:135–44.
10. Olanow CW, Rascol O, Hauser R, Feigin PD, et al. A double-blind, delayed-start trial of rasagiline in Parkinson's disease. *N Engl J Med* 2009;361:1268–78.
11. Pd Med Collaborative Group, Gray R, Ives N, Rick C, Patel S, et al. Long-term effectiveness of dopamine agonists and monoamine oxidase B inhibitors compared with levodopa as initial treatment for Parkinson's disease (PD MED): a large, open-label, pragmatic randomised trial. *Lancet* 2014;384:1196–205.
12. Postuma RB, Berg D, Stern M, Poewe W, et al. MDS clinical diagnostic criteria for Parkinson's disease. *Mov Disord* 2015;30:1591–601.
13. Ramot Y, Nyska A, Maronpot RR, Shaltiel-Karyo R, et al. Ninety-day local tolerability and toxicity study of ND0612, a novel formulation of levodopa/carbidopa, administered by subcutaneous continuous infusion in minipigs. *Toxicol Pathol.* 2017;45:764–73.
14. Rekdal VM, Bess EN, Bisanz JE, Turnbaugh PJ, et al. Discovery and inhibition of an interspecies gut bacterial pathway for levodopa metabolism. *Science* 2019;364:eaau6323.
15. Seppi K, Chaudhuri KR, Coelho M, Fox SH, et al. Update on treatments for nonmotor symptoms of Parkinson's disease – an evidence-based medicine review. *Mov Disord* 2019;34:180–98.
16. Stanley P, Pioli EY, Kozak R, Popiolek M, et al. Meta-analysis of amantadine efficacy for improving preclinical research reliability. *Mov Disord* 2018;33:1555–7.
17. Stocchi F, Vacca L, Berardelli A, De Pandis F, et al. Long-duration effect and the postsynaptic compartment: study using a dopamine agonist with a short half-life. *Mov Disord* 2001;16:301–5.
18. Storch A, Odin P, Trender-Gerhard I, Fuchs G, et al. Non-motor Symptoms Questionnaire und Scale für das idiopathische Parkinson-Syndrom. Interkulturell adaptierte Versionen in deutscher Sprache. *Nervenarzt* 2010;81:980–5.
19. Trenkwalder C, Kohlen R, Högl B, Metta V, et al. Parkinson's disease sleep scale – validation of the revised version PDSS-2. *Mov Disord* 2011;26:644–52.
20. Verschuur CVM, Suwijn SR, Boel JA, Post B, et al. Randomized delayed-start trial of levodopa in Parkinson's disease. *N Engl J Med* 2019;380:315–24.
21. Zhai S, Shen W, Graves SM, Surmeier DJ. Dopaminergic modulation of striatal function and Parkinson's disease. *J Neural Transm* 2019;126:411–22.



**Arzneimitteltherapie – Vorschau**

**In den nächsten Heften informieren wir Sie unter anderem über:**

- Medikamentöse Therapie der chronischen koronaren Herzkrankheit
- Neue Therapieansätze bei der amyotrophen Lateralsklerose

Kein Nachdruck, keine Veröffentlichung im Internet oder einem Intranet ohne Zustimmung des Verlags!

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart