

Konservative Therapie des Parkinson-Syndroms

Wolfgang H. Jost, Wiesbaden

Die konservative Therapie des Parkinson-Syndroms ist außerordentlich spannend. In den letzten Jahren wurden ständig neue Verfahren oder Modifikationen bestehender Therapien eingeführt. Mittelfristig ist mit etlichen weiteren erfolgsversprechenden Entwicklungen zu rechnen. Im Vordergrund steht die medikamentöse Therapie mit mehreren Substanzgruppen, die einerseits alternativ, andererseits aber auch ergänzend eingesetzt werden. Das wirksamste Medikament ist Levodopa, gefolgt von den verschiedenen Dopamin-Agonisten. Weiterhin werden MAO-B- und COMT-Hemmer sowie Amantadin und Budipin eingesetzt. Anticholinergika haben nur eine geringe Bedeutung. Welches Medikament oder welche Substanzgruppe eingesetzt wird, hängt von mehreren Faktoren ab, vor allem von Symptomatik, Verlauf und Alter des Patienten. Die optimale Therapie wird immer individuell gefunden werden müssen.

Schlüsselwörter: Morbus Parkinson, konservative Therapie, Physiotherapie, Levodopa, Dopamin-Agonisten

Psychopharmakotherapie 2005;12:13–6.

Die therapeutischen Möglichkeiten beim Parkinson-Syndrom sind außerordentlich vielfältig. Sie reichen von der Physiotherapie über die medikamentöse Therapie bis zu Hirnstimulation und Zelltransplantationen. In der medikamentösen Therapie ist das Spektrum ebenfalls sehr weit, mit einer Palette konkurrierender, aber auch vor allem sich ergänzender Substanzgruppen. Ein Großteil der Medikamente wurde in den letzten zehn Jahren zugelassen, mit etlichen weiteren Substanzen darf in absehbarer Zeit gerechnet werden. Die Bestrebungen gehen von der rein symptomatischen zur neuroprotektiven und hoffentlich bald auch ursächlichen Therapie.

Welche Faktoren beeinflussen die Therapie?

Nach der Diagnosestellung wird in den meisten Fällen eine Therapie initiiert, die auf *viele Jahre* ausgerichtet sein muss. Ziel darf entsprechend nicht sein,

ausschließlich auf die akute Wirkung zu achten, sondern es muss vielmehr die weitere Entwicklung berücksichtigt werden.

Bei der Auswahl der Medikamente ist zu beachten, wie alt der Patient ist, wie lange die Erkrankung besteht und wie schnell diese voranschreitet. Weiterhin ist zu berücksichtigen, welche Kardinalsymptome bestehen und wie ausgeprägt diese sind. Außerdem ist die persönliche Situation, sowohl beruflich, als auch privat, einzubeziehen. Wichtig ist ferner, welche Begleiterkrankungen vorliegen und wie die möglichen Medikamente vertragen werden (für Nebenwirkungen und Interaktionen siehe auch: www.parkinson-datenbank.de).

Selbstverständlich wird die Therapie heute stark von den Kosten beeinflusst, wobei allerdings zuerst die medizinischen Kriterien entscheiden sollten und erst danach finanzielle Aspekte. Eine kluge gesundheitsökonomische Betrachtung sollte nicht eine Momentauf-

nahme sein, sondern die Kosten im Verlauf erfassen.

Beginn der Therapie

Bevor die Therapie begonnen wird, muss der Patient adäquat über Diagnose und therapeutische Möglichkeiten aufgeklärt werden. Die Erkrankung wird das gesamte Leben des Patienten verändern. Die Therapie wird erfolgreicher sein, wenn der Patient weiß, weshalb er eine Maßnahme durchführt oder unterlässt. Er wird unerwünschte Wirkungen eher tolerieren, wenn er um deren Auftreten und zeitliche Limitierung weiß. Er wird eher aktiv physiotherapeutische Maßnahmen zu Hause fortführen, wenn ihm bewusst ist, welchen Nutzen dies bringen kann.

Prof. Dr. med. Wolfgang Jost, Fachbereich Neurologie, Deutsche Klinik für Diagnostik, Aukammallee 33, 65191 Wiesbaden, E-Mail: jost.neuro@dkd-wiesbaden.de

Generell gilt, dass die Erkrankung zum jetzigen Zeitpunkt *nicht heilbar* ist. Man sollte alle Patienten vor Personen warnen, die dies versprechen.

Physiotherapie, Logopädie, Ergotherapie

Die Aussage, dass etwas nicht schaden könne, berechtigt noch nicht zum unkritischen Einsatz. Physiotherapie, Logopädie, Ergotherapie können sehr hilfreich sein, wenn sie gezielt eingesetzt werden. Es müssen die gleichen Kriterien angelegt werden, die auch für alle anderen therapeutischen Maßnahmen gelten. Insbesondere sollte die Therapie nicht als Beschäftigungsmaßnahme missbraucht werden. Häufig werden dem Patienten therapeutische Vorgehensweisen gezeigt, die er konsequent, allein oder mit Angehörigen fortführen muss [6, 9].

Umgekehrt darf natürlich auch der Therapeut nicht eigene, weltanschaulich geprägte Therapien anbieten, sondern muss immer im schulmedizinischen Kontext bleiben [11].

Medikamentöse Therapie

Die Diskussion, welches Medikament beim Parkinson-Syndrom zu geben ist, wird häufig sehr emotional geführt. Dabei lassen sich etliche Therapieempfehlungen geben, die durch gute Daten gestützt werden. Eine einheitliche Therapie für alle Betroffene gibt es nicht. Hier sei auch auf die Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Neurologie (DGN) verwiesen.

Therapie des Parkinson-Syndroms vom akinetisch rigiden und Äquivalenz-Typ

Zur Therapie von Akinese und Rigor stehen uns verschiedene Medikamente zur Verfügung. Am wirkungsvollsten sind *Levodopa plus Decarboxylase-Hemmer* (z. B. Madopar[®], Nacom[®]), *Dopamin-Agonisten* und *Amantadin* (z. B. PK-Merz[®]).

In der Frühphase der Erkrankung und insbesondere bei jüngeren Patienten empfehlen sich Dopamin-Agonisten

und Amantadin. Bei fortgeschrittener Erkrankung und alten Menschen wird in der Regel mit Levodopa begonnen. Im Verlauf der Erkrankung wird eine Kombinationstherapie erforderlich.

Treten unter der Levodopa-Therapie Fluktuationen auf, ist das Ziel der Therapie die kontinuierliche Dopamin-Rezeptor-Stimulation [4, 28]. Hierzu wird die Levodopa-Einzeldosis reduziert und die Gesamtdosis auf mehrere Einzeldosen verteilt. Die Einzeldosis sollte nicht unter 50 bis 100 mg liegen. Weiterhin kann durch die Gabe eines COMT-Hemmers oder eines MAO-B-Hemmers der Abbau von Levodopa reduziert werden. Hierbei hat der COMT-Hemmer einen deutlich besseren Effekt als der MAO-B-Hemmer. So erhöht Entacapon (Comtess[®]) die Plasmakonzentration und verlängert die Eliminations-Halbwertszeit von Levodopa.

Bei beginnender End-of-Dose-Symptomatik können auch Levodopa-Retard/Depot-Präparate eingesetzt werden. Häufig kann durch den Austausch des Dopamin-Agonisten (zu bevorzugen sind eine lange Halbwertszeit und eine starke D₂-Affinität) oder durch Einsatz eines parenteral applizierbaren Agonisten (zurzeit ist nur Apomorphin, z. B. APO-go[®], verfügbar) eine Besserung erzielt werden. Zur Therapie nächtlicher Akinesen empfiehlt sich der Einsatz eines Retard/Depot-Präparats oder eines Dopamin-Agonisten mit langer Halbwertszeit.

Therapie beim Tremordominanz-Typ

Primär würde man auch diese Patienten zuerst mit dopaminergen Substanzen, das heißt primär Dopamin-Agonisten behandeln [12]. Bei unzureichendem Effekt kann *Budipin* (Parkinsan[®]) eingesetzt werden, wobei die Auflagen des Herstellers zu beachten sind (EKG-Kontrollen). *Clozapin* (z. B. Elcrit[®], Leponex[®]) ist ebenfalls sehr hilfreich gegen den Tremor, nicht gegen Akinese und Rigor. Bei Clozapin sind regelmäßig Blutbildkontrollen durchzuführen, was die Akzeptanz reduziert. Bei Versagen der medikamentösen Therapie und starkem Tremor sollte die tiefe Hirnstimulation erwogen werden.

Parkinson-Mittel

Anticholinergika

Anticholinergika waren die ersten Medikamente in der Therapie des Parkinson-Syndroms, sie spielen mittlerweile aber nur noch eine nachgeordnete Rolle. Selbst beim jüngeren Patienten mit Tremordominanz sind primär Dopaminergika einzusetzen und erst danach ein Therapieversuch mit Anticholinergika berechtigt. Bei Patienten im höheren Lebensalter ist diese Substanzgruppe wegen der möglichen unerwünschten Wirkungen nach Möglichkeit generell zu meiden.

NMDA-Antagonisten

Hier sind vor allem *Amantadin* (PK-Merz[®]) und *Budipin* (Parkinsan[®]) zu nennen, die etwas zu wenig Berücksichtigung finden.

So verbessert Amantadin Akinese, Rigor und geringer auch den Tremor [3]. Daneben zeigt es einen positiven Einfluss auf das Allgemeinbefinden, die Stimmung, den Antrieb und die eventuell vorliegende Bradyphrenie. Die Substanz empfiehlt sich somit für die Anfangsphase der Erkrankung, um Levodopa einzusparen oder um den Einsatz von Levodopa zu verzögern. Als weiteres sehr wichtiges Einsatzgebiet sind motorische Fluktuationen zu nennen, bei denen Amantadin erfolgreich eingesetzt werden kann [29]. Da Amantadinsulfat auch als Infusion zur Verfügung steht, hat sich der Einsatz bei der akinetischen Krise seit Jahren bewährt. Mit Budipin können ebenfalls Akinese und Rigor, aber vor allem auch Tremor behandelt werden [21]. Da bei der Aufdosierung regelmäßig EKG-Kontrollen vorgeschrieben sind, wird die Substanz sehr zurückhaltend verordnet. Bei Patienten mit einem ausgeprägten Tremor, die unzureichend auf andere Substanzen ansprechen, sollte jedoch auch nach wie vor an den Einsatz von Budipin gedacht werden.

Levodopa

Die Levodopa-Präparate sind seit über 30 Jahren in der Therapie des Parkinson-Syndroms unverzichtbar [1, 10]. Sie

wirken auf Akinese und Rigor, geringer auch auf Tremor. Die Frage stellt sich nicht, *ob* Levodopa einzusetzen ist, sondern *wann* und in *welcher Dosis*. Trotz der kurzen Halbwertszeit genügt anfänglich eine dreimal tägliche Gabe. Erst mit Voranschreiten der Erkrankung nähern sich Halbwertszeit und Wirkungsdauer an und eine häufigere Gabe wird notwendig. Lässt die Wirkungsdauer nach oder ist beispielsweise für die Nacht eine längere Wirkungsdauer erwünscht, können auch retardierte Formulierungen eingesetzt werden.

Levodopa ist zwar in seiner dopaminergen Wirkung anderen Substanzen überlegen, dennoch sollte es insgesamt zurückhaltend eingesetzt werden, da im mehrjährigen Verlauf motorische Spät komplikationen auftreten [7, 14]. Außer bei alten und moribunden Patienten wird man deshalb zuerst mit anderen Substanzgruppen behandeln und bei unzureichendem Erfolg Levodopa hinzugeben. Generell wird man versuchen eine Tagesdosis von 800 mg nicht zu überschreiten.

Treten schwerwiegende Spät komplikationen wie Dyskinesien auf, wird man versuchen Levodopa so niedrig wie möglich zu dosieren und die Gabe auf mehrere Zeitpunkte zu verteilen.

Hemmung des L-Dopa-Abbaus

L-Dopa wird auf verschiedenen Wegen verstoffwechselt. Daraus resultieren unerwünschte Wirkungen sowie ein Wirkungsverlust. Es war daher folgerichtig die möglichen Abbauege zu hemmen. Der erste und wichtigste Schritt war die Zugabe eines *Decarboxylase-Hemmers*. Erst dieser Schritt ermöglichte den Einsatz von Levodopa für die Therapie. Heutzutage gibt es fast nur noch Levodopa-Präparate in einer fixen Kombination mit *Benserazid* (z. B. Madopar®) oder *Carbidopa* (z. B. Nacom®). Im klinischen Alltag sind die Unterschiede der beiden Decarboxylase-Hemmer unbedeutend.

Ein weiterer wichtiger Abbaueweg ist die O-Methylierung distal der Blut-Hirn-Schranke. Dieser Schritt kann durch den COMT-Hemmer *Entacapone* (Comtess®) inhibiert werden [13], wodurch

die Wirkung von Levodopa verstärkt und die Wirkungsdauer verlängert wird. Derzeit wird Entacapone eingesetzt, wenn die Wirkungsdauer von Levodopa nachlässt oder motorische Spät komplikationen auftreten [25]. Der frühere Einsatz zum Einsparen von Levodopa und Vermeiden von Spät komplikationen wird diskutiert [15]. Als Alternative ist seit kurzem wieder *Tolcapone* (Tasmar®) verfügbar, wobei die Auflagen des Herstellers zu beachten sind.

Decarboxylase- und COMT-Hemmer wirken nur gemeinsam mit Levodopa. Demgegenüber haben die *MAO-B-Hemmer* auch einen geringen symptomatischen Effekt und sind zur Monotherapie einsetzbar. Durch die Hemmung des Abbaus über die Monoaminoxidase kann auch Levodopa eingespart werden. Darüber hinaus wird ein neuroprotektiver Effekt diskutiert [16, 20, 26]. Zugelassen ist derzeit *Selegilin* (z. B. Antiparkin®) in Tablettenform sowie als Schmelztablette (*Xilopar*™), wodurch nur ein Achtel der Dosis benötigt wird (Umgehung des First-Pass-Effekts). In Kürze kann mit der Zulassung von *Rasagilin* (*Azilect*®) [27] gerechnet werden.

Dopamin-Agonisten

Die wichtigsten Medikamente in der Parkinson-Therapie sind neben Levodopa die Dopamin-Agonisten. Durch sie gelingt eine direkte Stimulation postsynaptischer Rezeptoren. Sie können zur Mono- wie auch zur Kombinationstherapie im Früh- und fortgeschrittenem Stadium eingesetzt werden [8]. Der Einsatz von Levodopa kann um viele Monate bis zu Jahren verzögert und die Levodopa-Dosis deutlich reduziert werden [22]. Der Einsatz der Dopamin-Agonisten ist vor allem durch das geringe Auftreten motorischer Spät komplikationen begründet [22]. Darüber hinaus wird eine mögliche Neuroprotektion diskutiert [17, 30]. Eine Kombination sowie die Umstellung zweier Dopamin-Agonisten sind möglich [23].

Zur oralen Therapie sind derzeit zugelassen:

Ergoline Dopamin-Agonisten

- Bromocriptin

- Cabergolin (*Cabaseril*®)
- α -Dihydroergocriptin (z. B. *Almirid*®)
- Lisurid (*Dopergin*®)
- Pergolid (*Parkotil*®) (Mittel der zweiten Wahl)

Nicht ergoline Dopamin-Agonisten

- Pramipexol (*Sifrol*®)
- Ropinirol (*Requip*®)

Darüber hinaus kann zur Injektion und schnellen Wirkung Apomorphin eingesetzt werden [2, 5]. Mittelfristig werden Pflaster mit Dopamin-Agonisten, zum Beispiel *Rotigotin* [18], zur Verfügung stehen.

Kombinationstherapie

Die Kombination verschiedener Substanzen ist sinnvoll und im Verlauf der Erkrankung fast immer notwendig. Werden im Anfangsstadium beispielsweise Dopamin-Agonisten und Amantadin oder Selegilin eingesetzt, werden im fortgeschrittenen Stadium Levodopa häufig mit COMT-Hemmern, Amantadin und Dopamin-Agonisten kombiniert. In Einzelfällen kann sogar die Kombination von zwei Dopamin-Agonisten sinnvoll sein [23].

Conservative treatment of Parkinson's disease

Conservative treatment of Parkinson's disease is extremely thrilling. New procedures or modifications of existing therapies have steadily been introduced in recent years. We expect a number of further promising developments in the nearer future. The focus is on drug treatment with several groups of substances, which are used alternatively or supplementally. Levodopa is the most potent drug, followed by various dopamine agonists. MAO-B and COMT inhibitors, as well as amantadine and bupropion are applied in addition. Anticholinergics are of minor importance. Which drug or which substance group we use depends on several factors such as symptomatology, course and age of the patient. Optimum treatment will always have to be worked out individually.

Keywords: Parkinson's disease, conservative treatment, physiotherapy, levodopa, dopamine agonists

Literatur

1. Birkmayer W, Hornykiewicz O. Der L-3,4-Dioxyphenylalanin (=DOPA)-Effekt bei der Parkinson-Akinese. *Wien Klin Wochenschr* 1961;73:787-8.
2. Bowron A. Practical considerations in the use of apomorphine injectable. *Neurology* 2004;62(Suppl 4):S32-6.

3. Danielczyk W. Twenty-five years of amantadine therapy in Parkinson's therapy. *Neural Transm* 1995;46(Suppl):399–405.
4. Dewey RB Jr. Management of motor complications in Parkinson's disease. *Neurology* 2004;62(Suppl. 4):S3–7.
5. Factor SA. Intermittent subcutaneous apomorphine therapy in Parkinson's disease. *Neurology* 2004;62(Suppl. 4):S12–7.
6. Fuchs GA. Zum Stellenwert von Logopädie und Ergotherapie bei Morbus Parkinson. *Akt Neurol* 2004;30(Suppl. 2):S246–8.
7. Grandas F, Galiano ML, Taberner C. Risk factors for levodopa-induced dyskinesias in Parkinson's disease. *J Neurol* 1999;246:1127–33.
8. Inzelberg R, Schechtman E, Nisipeanu P. Cabergoline, pramipexole and ropinirole uses as monotherapy in early Parkinson's disease: an evidence-based comparison. *Drugs Aging* 2003;20:847–55.
9. Keus SHJ, Bloem BR, Verbaan D, de Jonge PA, et al. Physiotherapy in Parkinson's disease: utilisation and patient satisfaction. *J Neurol* 2004;251:680–7.
10. Lees AJ. Levodopa substitution: the gold standard. *Clin Neuropharmacol* 1994;17:1–6.
11. Montgomery EB Jr. Rehabilitative approaches to Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord* 2004;10(Suppl. 1):S43–7.
12. Navan P, Findley LJ, Jeffs JAR, Pearce RKB, et al. Randomized, double-blind, 3-month parallel study of pramipexole, pergolide, and placebo on Parkinsonian tremor. *Mov Disord* 2003;18:1324–31.
13. Nutt JG. Effects of catechol-O-methyltransferase (COMT) inhibition on the pharmacokinetics of L-Dopa. *Adv Neurol* 1996;69:493–6.
14. Obeso JA, Grandas F, Vaamonde J, et al. Motor complications associated with chronic levodopa therapy in Parkinson's disease. *Neurology* 1989;39(Suppl. 2):11–9.
15. Olanow CW, Obeso JA. Pulsatile stimulation of dopamine receptors and levodopa-induced motor complications in Parkinson's disease: implications for the early use of COMT inhibitors. *Neurology* 2000;55(Suppl. 4):S78–81.
16. Parkinson's Study Group. Mortality in DATATOP: a multicenter trial in early Parkinson's disease. *Ann Neurol* 1998;43:318–25.
17. Parkinson Study Group. Dopamine transporter brain imaging to assess the effects of pramipexole vs. levodopa on Parkinson disease progression. *JAMA* 2002;287:1653–61.
18. The Parkinson Study Group. A controlled trial of rotigotine monotherapy in early Parkinson's disease. *Arch Neurol* 2003;60:1721–8.
19. Poewe WH, Wenning GK. The natural history of Parkinson's disease. *Neurology* 1996;47(Suppl. 3):S146–52.
20. Przuntek H, Conrad B, Dichgans J, et al. SELEDO: a 5-year long-term trial on the effect of selegiline in early Parkinsonian patients treated with levodopa. *Eur J Neurol* 1999;6:141–50.
21. Przuntek H, Müller T. Clinical efficacy of bupropion in Parkinson's disease. *J Neural Transm* 1999;56(Suppl.):75–82.
22. Rascol O, Brooks DJ, Korczyn AD, et al. A five-year study of the incidence of dyskinesia in patients with early Parkinson's disease who were treated with ropinirole or levodopa. *N Engl J Med* 2000;342:1484–91.
23. Reichmann H, Herting B, Miller A, Sommer U. Switching and combining dopamine agonists. *J Neural Transm* 2003;110:1393–400.
24. Reichmann H. Neuroprotection in idiopathic Parkinson's disease. *J Neurol* 2002;249(Suppl. 3):III/21–3.
25. Seesaw – Parkinson Study Group. Entacapone improves motor fluctuation in levodopa treated Parkinson's disease patients. *Ann Neurol* 1997;42:747–55.
26. Schapira AHV, Olanow CW. Neuroprotection in Parkinson disease. *JAMA* 2004;291:358–64.
27. Stern MB, Marek KL, Friedman J, Hauser RA, et al. Double-blind, randomized, controlled trial of rasagiline as monotherapy in early Parkinson's disease patients. *Mov Disord* 2004;19:916–23.
28. Stocchi F, Olanow CW. Continuous dopaminergic stimulation in early and advanced Parkinson's disease. *Neurology* 2004;62(Suppl. 1):S56–63.
29. Verhagen Metman L, Del Dotto P, van den Munckhof P, et al. Amantadine as treatment for dyskinesias and motor fluctuations in Parkinson's disease. *Neurology* 1998;50:1323–6.
30. Whone AL, Watts RL, Stoessl AJ, et al. Slower progression of Parkinson's disease with ropinirole versus levodopa: The REAL-PET study. *Ann Neurol* 2003;54:93–101.

Die Psychopharmakotherapie im Internet: <http://www.ppt-online.de>

Inhaltsverzeichnisse – Stichwortregister – Termine – Autorenhinweise