

# Apomorphin- und Duodopa-Pumpentherapie bei Parkinson-Krankheit

## Langzeiterfahrungen und Vergleich

Per Odin und Holger Honig, Bremerhaven

Die Infusionstherapien mit Apomorphin s. c. und Levodopa/Carbidopa (Duodopa) intraduodenal haben sich in den letzten 15 Jahren als eine sehr wertvolle Therapiealternative bei Parkinson-Patienten mit Wirkungsfluktuationen entwickelt. Nach Umstellung von einer peroralen Therapie auf eine Pumpentherapie verringert sich die „Off“-Zeit, also die Perioden mit Parkinson-Symptomatik, um 60 bis 80 % und die bestehen bleibende „Off“-Symptomatik wird signifikant verbessert. In den meisten Fällen zeigen sich diese Ergebnisse unmittelbar nach der Umstellung. Darüber hinaus ist ein antidyskinetischer Effekt zu beobachten, so dass im Verlauf der Infusionstherapien Zeiten mit Dyskinesien abnehmen und die Intensität der Dyskinesien nachlässt. Auch hinsichtlich des Risikos für dopaminerg-psychotische Nebenwirkungen gibt es einen Anhalt dafür, dass die kontinuierliche Infusion Vorteile gegenüber der peroralen Therapie besitzt.

Im Vergleich der Pumpentherapien kann nach unseren Erfahrungen bei einem größeren Anteil von Duodopa-Patienten eine Monotherapie erreicht werden als mit der Apomorphin-Pumpenbehandlung. Duodopa ist also möglicherweise stärker wirksam als Apomorphin. Entscheidend für die Wahl zwischen Duodopa oder Apomorphin sollten aber am ehesten mögliche Nebenwirkungen und praktisch-klinische Aspekte sein. Im Vergleich zur Tiefenhirnstimula-

tion kommt es unter den Infusionstherapien seltener zu schweren Nebenwirkungen, die sich in der Regel zurückbilden. Im Rahmen dieser Risikoabwägung sollte bei einer notwendigen Therapieumstellung zumindest an eine Pumpentherapie gedacht werden, bevor eine Tiefenhirnstimulation durchgeführt wird.

**Schlüsselwörter:** Parkinson-Krankheit, Apomorphin, Levodopa, Infusion, motorische Fluktuationen, Pharmakokinetik

**Psychopharmakotherapie**  
2007;14:96–100.

Die Parkinson-Krankheit ist eine progressive neurodegenerative Erkrankung, die etwa 0,4% der Bevölkerung betrifft und zu Hypokinesie, Rigidität, Tremor und Gleichgewichtsstörungen sowie zu einer Vielzahl an so genannten „nicht-motorischen“ Symptomen führt. Die Parkinson-Therapie hat sich in den letzten Jahrzehnten stark entwickelt. Es gibt heutzutage ein breites Spektrum an medikamentösen wie auch chirurgischen Therapiemöglichkeiten. Insgesamt haben es diese Therapien ermöglicht, dass die Parkinson-Patienten jetzt eine normale Lebenserwartung mit oft guter Lebensqualität erreichen. Dennoch stellt die Behandlung von *motorischen Spät-komplikationen* ein Problem in der Therapie dar. Nach einigen Jahren treten bei der Mehrheit der Patienten Wirkungsfluktuationen auf. Bei jüngeren Parkinson-Patienten sind es nach fünf Jahren 80 bis 90%, bei älteren Patienten etwa 50%.

Im frühen Krankheitsverlauf ist eine physiologische Aufnahme und Decar-

boxylierung von extern zugeführtem Levodopa noch möglich. Hier ist wahrscheinlich die Speicherfähigkeit und die Freisetzung von Dopamin relativ normal und die verabreichten Levodopa-Dosen haben lang andauernde Effekte. Bei Patienten mit fortgeschrittener Erkrankung und Wirkungsfluktuationen wird dagegen zugeführtes Levodopa nahezu unmittelbar decarboxyliert und synaptisch verfügbar. In diesen späten Erkrankungsstadien ist der *Anti-Parkinson-Effekt* direkt von den *fluktierenden Levodopa-Konzentrationen* im Blut abhängig. Ein wichtiger Grund für die fluktierenden Levodopa-Konzentrationen im Blut ist die unregelmäßige Magenentleerung, in Kombination mit schneller intestinaler Resorption und kurzer Eliminationshalbwertszeit. Die Zeit der Medikamente im Magen variiert, unter anderem abhängig davon, ob der Patient gegessen hat oder nicht [16].

Mit der Einführung von retardierten Levodopa-Formen, Monoaminoxidase-(MAO)-B- und Catechol-O-Methyltransferase-(COMT)-Hemmung konnte diesbezüglich nur eine begrenzte Verbesserung erzielt werden. Mit *lang wirkenden Dopaminagonisten* ist es möglich, eine kontinuierlichere dopaminerge Stimulation zu erreichen [14], aber der Grad des Therapie-Effekts von peroralen und transdermalen Dopaminagonisten ist meistens nicht vergleichbar mit dem von Levodopa. Eine initiierte Monotherapie mit Dopaminagonisten wird häufig im fortschreitenden Krank-

Prof. Per Odin, MD, PhD, Holger Honig, Neurologische Klinik, Klinikum Bremerhaven Reinkenheide, Postbrookstraße 103, 27574 Bremerhaven. E-Mail: per.odin@klinikum-bremerhaven.de

heitsverlauf um ein Levodopa-Präparat ergänzt.

Um Wirkungsfluktuationen zu vermeiden, versucht man heute, insbesondere bei den jüngeren Patienten, den Beginn der Levodopa-Therapie zu verzögern und bevorzugt später im Verlauf, wenn möglich, eine *kontinuierliche dopaminerge Rezeptorstimulation*. Die Einführung von tragbaren Pumpensystemen für Apomorphin in subkutaner Darreichungsform und für direkt intestinal verabreichtes Levodopa-Gel hat in dieser Hinsicht ein neues therapeutisches Fenster geöffnet.

## Hintergrund

### Apomorphin

Der Dopaminagonist Apomorphin wurde das erste Mal 1869 hergestellt und ist damit das älteste zurzeit eingesetzte Medikament gegen die Parkinson-Krankheit. 1951 wurde erstmals nachgewiesen, dass Apomorphin einen Effekt gegen motorische Parkinson-Symptome besitzt. Seit Ende der 80er Jahre wird Apomorphin (Apo-go®) als *subkutane Injektionstherapie* in Form von Injektionspens zur zusätzlichen Bedarfsmedikation und als *kontinuierliche subkutane Infusionstherapie* mit tragbaren Pumpen (Abb. 1) eingesetzt [4, 6, 11, 20]. Apomorphin ist neben Levodopa das effektivste Mittel zur symptomatischen Behandlung der Parkinson-Symptome. Die Wirkung ist sowohl qualitativ als auch quantitativ bei beiden ähnlich, wobei sich die Pharmakokinetik beider Stoffe deutlich unterscheidet. Da Apomorphin subkutan (s. c.) injiziert und infundiert werden kann, tritt der Effekt bereits nach 5 bis 15 Minuten (durchschnittlich



Abb. 1. Apomorphin-Pumpe

nach 7 bis 8 Minuten) ein. Aufgrund der kurzen Halbwertszeit von etwa 30 Minuten endet die Wirkung nach 45 Minuten.

### Duodopa

Die ersten Erfahrungen mit *intraduodenalen Levodopa-Infusionen* wurden 1986 publiziert [10]. Es wurde ein Effekt vergleichbar mit dem von i. v. verabreichtem Levodopa nachgewiesen. Eine Zusammenarbeit zwischen der Neurologischen Klinik und dem Institut für Galenische Pharmazie der Universität in Uppsala, Schweden, führte zu der Entwicklung von Duodopa [16]. Duodopa ist eine Kombination aus Levodopa (20 mg/ml) und Carbidopa (5 mg/ml) in Form eines zähflüssigen pseudoplastischen Gels (Duodopa Gel®). Duodopa wird mit tragbaren Infusionspumpen verabreicht (Abb. 2). Für eine Kurzzeittherapie mit Duodopa können Nasoduodenalsonden benutzt werden. Für eine Langzeittherapie wird ein chirurgischer Eingriff notwendig. In der Regel wird dabei eine perkutane endoskopische Gastrostomie (PEG) durchgeführt.

## Methode

### Apomorphin

Die Apomorphin-Therapie wird stationär eingestellt. Man benötigt eine tragbare Apo-go-Pumpe, einen Katheter mit Subkutannadel sowie Apomorphin-Ampullen. Als Schutz gegen dopaminerge Nebenwirkungen (Übelkeit, Erbrechen, orthostatische Hypotension) wird Domperidon (z. B. Motilium®, 10–20 mg 3-mal täglich) eingesetzt. Domperidon kann während der ersten Behandlungswochen meistens abgesetzt werden. Initial werden die bestehenden peroralen Medikamente um etwa 50% reduziert und die Infusionstherapie mit 1 mg/h Apomorphin begonnen. Die Dosis wird in 0,5-mg/h-Schritten langsam erhöht, bis ein optimaler Arzneistoffeffekt eingetreten ist. Während dieser Dosisfindung sollte die tägliche Apomorphin-Erhöhung 1 mg/h täglich nicht überschreiten. Die Protokolle für die kontinuierliche subkutane Apomorphin-Therapie sehen auch die zusätzliche Ga-



Abb. 2. Duodopa-Pumpe

be von Apomorphin als Bolus-Injektion vor, damit noch auftretende Off-Phasen beendet werden können, vergleichbar mit Apomorphin-Injektionen als zusätzliche Bedarfsmedikation. Diese verabreicht der Patient oder sein Betreuer mit der Pumpe nach Bedarf.

Für eine korrekte Einstellung der Dosis sowie der entsprechenden Ausbildung des Patienten in der Pumpenbedienung müssen unter stationären Bedingungen zwei bis drei Wochen eingeplant werden.

### Duodopa

Die Duodopa-Therapie wird stationär eingestellt. Man benötigt eine tragbare CADD-Pumpe (Smits Medical, USA), einen Jejunalkatheter sowie Duodopa in Kassetten. Bei Therapiebeginn werden alle anderen Parkinson-Medikamente abgesetzt. Zuerst wird Duodopa in der Probephase meist über eine Nasensonde verabreicht. Wenn man sich für eine Weiterführung der Therapie entscheidet, wird eine PEG angelegt und ein Katheter in den Dünndarm platziert. Die benötigte Levodopa-Dosis ist sehr unterschiedlich und es ist wichtig, dass die Dosis basierend auf dem klinischen Effekt individuell eingestellt wird. Als mögliche Richtwerte für die gesamte Tagesdosis Duodopa bei Therapiestart werden 1 mg/kg pro Stunde oder 75% der peroralen Gesamttagesdosis empfohlen.

Die gesamte Tagesdosis von Duodopa wird aus drei individuell eingestellten Dosen zusammengesetzt: Der morgend-

lichen Bolusdosis, der kontinuierlichen Erhaltungsdosis und den Extra-Bolusdosen. Eine morgendliche Bolusdosis wird über die Pumpe verabreicht, um schnell die wirksame Dosishöhe zu erreichen. Die Dosis wird auf der Grundlage der vorhergehenden morgendlichen Levodopa-Dosis des Patienten festgelegt. Die gesamte Morgendosis beträgt gewöhnlich 100 bis 200 mg Levodopa. Der Effekt kommt innerhalb von 10 bis 30 Minuten nach Dosisgabe. Die kontinuierliche Erhaltungsdosis wird ebenfalls individuell eingestellt. Sie sollte innerhalb eines Bereichs von 20 bis 200 mg Levodopa/h liegen. Wenn der Patient tagsüber unter „Off“-Perioden leidet, besteht die Möglichkeit einer Extra-Bolusdosis. Auch diese Extradosen werden individuell eingestellt. Sie liegen normalerweise zwischen 10 und 40 mg.

Duodopa wird häufig als Monotherapie angewendet. Die gesamte Einstellung dauert etwa zwei Wochen (stationärer Aufenthalt). Mit der Duodopa-Infusion ist der Variationskoeffizient der Levodopa-Plasmakonzentration signifikant niedriger als bei peroraler Levodopa-Therapie [17].

## Wirkung auf motorische Symptome

### Apomorphin

Bei den in [5] zusammengefassten Patienten führten die kontinuierlichen subkutanen Apomorphin-Infusionen zu einer durchschnittlichen Verringerung der Zeiten in Off-Phasen um 61 % nach einer durchschnittlichen Follow-up-Dauer von 21 Monaten. Die durchschnittliche tägliche Gesamtdosis betrug 72 mg Apomorphin. In diesen Studien war – mit wenigen Ausnahmen – die tägliche Levodopa-Dosis während der Follow-up-Periode deutlich reduziert worden; die Levodopa-Reduzierung betrug im Durchschnitt etwa 39 % gegenüber der Dosis vor Aufnahme der Apomorphin-Infusionen. In sechs Studien wurde Apomorphin nur in den Wachstunden gegeben, in zwei Studien kontinuierlich 24h/d, und in einer Studie wurden beide Strategien befolgt (in den restlichen

beiden Studien war dieser Aspekt der Therapie nicht näher spezifiziert). Wie zu erwarten, war die tägliche Gesamtdosis an Apomorphin höher, wenn es rund um die Uhr verabreicht wurde, als in den Studien, in denen Apomorphin nur während der Wachstunden gegeben wurde (Durchschnitt: 132 bzw. 53 mg/d). Bei der Abnahme der täglichen Zeit in Off-Symptomatik gab es keinen deutlichen Unterschied zwischen den beiden Protokollen (–64 % für 24 h/d und –66 % für Wachstunden). Heute wird Apomorphin in erster Linie nur tagsüber verabreicht, bei Patienten die nachts signifikante Parkinson-Symptome haben, wird später zur 24-Stunden-Therapie gewechselt.

Von besonderem Interesse in der kontinuierlichen Therapie mit Apomorphin-Infusionen ist der Ansatz, Apomorphin als „Monotherapie“ einzusetzen; dabei werden tagsüber subkutane Apomorphin-Infusionen mit dem Ziel gegeben, die gleichzeitige Gabe von Levodopa so weit wie möglich zu reduzieren. Diese Strategie wurde zum ersten Mal in einer Studie mit 19 Patienten von Colzi et al. [2] beschrieben. Die Ergebnisse nach einem Jahr Behandlung zeigten eine hochsignifikante Reduktion der motorischen Fluktuationen mit einer Abnahme der Off-Zeit um 72 %, 85 % weniger Zeit mit Dyskinesien und einer Verminderung der Behinderung durch Dyskinesien um 65 % im Vergleich mit der kombinierten Behandlung mit Apomorphin und Levodopa. Die klinischen Vorteile blieben über eine Dauer von bis zu neun Jahren ohne signifikante Dosiserhöhungen stabil. Kanvosky et al. [8], die nicht den Monotherapie-Ansatz verfolgten, führten zwei Jahre lang eine prospektive offene Studie zur Untersuchung der Auswirkungen von Apomorphin-Infusionen während des Tages auf Dyskinesien bei 12 Patienten mit fortgeschrittener Parkinson-Krankheit durch. Am Ende der Studie zeigten die Ergebnisse, dass sich die Zeit, die täglich in Off-Phasen verbracht wurde, um 80 % verringerte (von ca. 54 % auf ca. 11 %). Gleichzeitig verringerte sich die tägliche Dauer der „Peak of dose“-Dyskinesien um 61 %. Daneben nahmen „End

of dose“- und Off-Phasen-Dyskinesien jeweils um 100 % ab, biphasische Dyskinesien um 72 %. Ein antidyskinetischer Effekt wurde auch von Katzenschlager et al. [9] bestätigt. Nach sechs Monaten mit Apomorphin-Infusionen traten in Apomorphin- und Levodopa-Tests signifikant weniger Dyskinesien als vor Beginn der Infusionstherapie auf. Bisherige Langzeiterfahrungen bestätigen, dass eine Apomorphin-Infusionstherapie weiter effektiv sein kann, auch über längere Zeit, bei einigen Patienten sogar über mehr als zehn Jahre. Unerwartete Langzeitnebenwirkungen oder eine signifikante Toleranzentwicklung traten nicht auf [12, 21, 22].

### Duodopa

Alle publizierten Studien mit Levodopa-Infusion zeigen signifikant reduzierte Motorfluktuationen und eine vermehrte Zeit in „on“ als Ergebnis [16]. Als Beispiel hierfür haben Nyholm et al. [19] 2005 Ergebnisse von einer randomisierten Cross-over-Studie (Monotherapie mit intraduodenaler Infusion von Levodopa/Carbidopa vs. individualisierter konventioneller Therapie) mit 24 Patienten publiziert. Diese zeigte eine Zunahme der „On“-Ratings von 81 auf 100 %, eine entsprechende Reduktion der Zeit in „off“ sowie eine Verbesserung des UPDRS-Scores von 53 auf 35. Auch die Lebensqualität verbesserte sich signifikant (mit Parkinson's Disease Questionnaire-39 [PDQ-39] und 15D Quality of Life Instrument gemessen). Die Nebenwirkungen waren in beiden Gruppen vergleichbar.

Klinische Erfahrungen bestätigen auch, dass über längere Zeit erhebliche Verbesserungen in Bezug auf Dyskinesien erreicht werden können. Dies betrifft sowohl die Zeit mit Dyskinesien als auch die Dyskinesie-Intensität.

Motorfluktuationen können jedoch unter bestimmten Voraussetzungen weiter vorhanden sein. Dies betrifft beispielsweise „Off“-Perioden nach größeren eiweißreichen Mahlzeiten sowie „Off“-Perioden oder Dyskinesieperioden in Zusammenhang mit Stress. Es wird auch wiederholt beobachtet, dass Patienten am späten Nachmittag/frühen Abend et-

was mehr „Off“-Symptome haben können, so dass überlegt werden kann, hier eine etwas höhere Dosis anzubieten.

Duodopa wird entweder nur tagsüber oder über 24 Stunden gegeben. Bei mehreren Patienten wurde nachgewiesen, dass eine nächtliche Duodopa-Therapie den Nachtschlaf verbessern kann ([18]; mit Parkinson's Disease Sleep Scale [PDSS] gemessen). Dabei wurde keine klinisch signifikante Toleranzentwicklung beobachtet.

In einer Aufarbeitung von Langzeitergebnissen wurden insgesamt 215 Patientenjahre bei 65 Patienten beurteilt [15]. Es wurde festgestellt, dass der Effekt auch über längere Zeit sowie die benötigte Dosis Duodopa relativ konstant bleibt. Es wurden keine unerwarteten Langzeitnebenwirkungen gesehen.

## Unerwünschte Wirkungen

### Apomorphin

Als häufigste Nebenwirkungen einer s. c. Infusionstherapie mit Apomorphin sind eine lokale Noduli-Bildung und Hautirritationen zu nennen. Dies kommt bei nahezu allen Patienten vor, führt aber selten zu Therapieabbruch. Zur Vermeidung der Noduli sollte Apomorphin nicht in Konzentrationen über 5 mg/ml verabreicht und die Infusionsstelle mindestens zweimal am Tag gewechselt werden. Wie bei anderen Pharmakotherapien bei Parkinson-Krankheit kommen psychotische Nebenwirkungen in der Apomorphin-Therapie vor. Das Risiko mit Apomorphin ist jedoch nicht höher als mit anderen Parkinson-Medikamenten. Es gibt keine negativen kognitiven Effekte und möglicherweise eine antidepressive Wirkung bei der Apomorphin-Therapie [13]. Das Risiko einer hämolytischen Anämie liegt bei etwa 3%.

### Duodopa: Technische Probleme

Das bisher häufigste technische Problem stellt die Dislokation des Dünndarmkatheters dar. Durch die Verlagerung der Sonde zurück in den Magen kommt es zum erneuten Auftreten von Wirkungsfluktuationen. Die Katheterlage wird unter Durchleuchtung oder

mittels Gastroskopie korrigiert. Bei den derzeit benutzten Infusionssystemen scheint dieses Problem jedoch deutlich seltener aufzutreten.

Darüber hinaus kann die Sonde verstopfen oder abknicken. Verstopfungen können meistens dadurch beseitigt werden, dass die Sonde mit Leitungswasser gespült wird. Abknickungen müssen durch eine Neupositionierung der Sonde behoben werden. Seltener wurden Brüche am PEG-System oder am Katheter beschrieben.

Die Einstichstelle der PEG heilt in den meisten Fällen ohne größere Komplikationen. Kurz nach dem chirurgischen Eingriff kann es jedoch zu Bauchschmerzen, Infektion und Absonderung von Magenflüssigkeit kommen. Einzelne Fälle von Peritonitis sind berichtet worden. Die häufigsten lokalen Langzeit-Komplikationen sind aber Sekretion und Bildung von hypertrophischem Granulationsgewebe. Lokale Infektionen um die PEG-Einstichstelle werden mit Desinfektion behandelt; eine Behandlung mit Antibiotika ist selten erforderlich.

### Duodopa: Sonstige Nebenwirkungen

Die Nebenwirkungen, die mit Duodopa sonst auftreten, sind die gleichen wie bei der Tabletten-therapie mit Levodopa/Carbidopa. Eine leichte Übelkeit und Appetitverlust kommen manchmal, besonders am Anfang der Therapie, vor. Alpträume, Halluzinationen und Verwirrtheit können, wie auch bei Tabletten-therapie, auftreten. Es gibt keinen Anhalt dafür, dass diese Nebenwirkungen mit Duodopa häufiger sind als bei peroraler Therapie. Umgekehrt sprechen klinische Erfahrungen dafür, dass dopaminerg-psychotische Nebenwir-

**Tab. 1. Indikationen für kontinuierliche Infusionen**

Schwere Parkinson-Erkrankung
Gutes Ansprechen auf Levodopa
Lang anhaltende oder häufige unvorhersehbare Off-Phasen
„Peak of dose“-Dyskinesien
Mehr als 6–10 subkutane Apomorphin-Injektionen pro Tag sind nötig
Keine signifikante kognitive Einschränkung

kungen seltener unter kontinuierlicher Infusion von Duodopa auftreten.

## Indikation für Apomorphin und Duodopa

Am besten sind Infusionen für stark eingeschränkte Patienten geeignet, die auf Levodopa ansprechen, deren Krankheitsbild aber von lang andauernden oder häufigen unvorhersehbaren Off-Phasen bestimmt wird, trotz optimaler oraler medikamentöser Behandlung (**Tab. 1**). Auch bei Dyskinesien ist mit Verbesserung zu rechnen.

Ausgeprägte Demenz ist als Kontraindikation anzusehen. Depression und höheres Alter sind keine Kontraindikationen.

### Duodopa vs. Apomorphin-Infusion

Es gibt bisher keine direkten Vergleichsstudien zwischen Duodopa-Therapie und s. c. Therapie mit Apomorphin über tragbare Pumpen. Es handelt sich um zwei hochpotente Therapien und die allgemeine klinische Erfahrung zeigt, dass der maximale Effekt recht ähnlich ist. Es scheint, als ob es möglich sei, bei einem größeren Anteil von Duodopa- als von Apomorphin-Patienten eine Monotherapie durchzuführen. Dies würde andeuten, dass der Duodopa-Effekt als etwas stärker einzuordnen ist. Entscheidend für die Wahl Duodopa/Apomorphin sollten aber am ehesten die möglichen Nebenwirkungen und praktisch-klinische Aspekte sein. Bei Duodopa ist ein chirurgischer Eingriff (PEG) notwendig, bei Apomorphin nicht. Bei Apomorphin kommen lokale Irritationen (Noduli) an der Infusionsstelle häufig vor, bei Duodopa nicht. Bei Patienten die auf eine Apomorphin-Infusionstherapie ausgeprägte Haureaktionen entwickeln (Noduli), ist eine Duodopa-Therapie zu überlegen.

### Duodopa vs. Tiefenhirnstimulation

Es gibt bisher keine Vergleichsstudien zwischen Langzeit-Duodopa-Therapie und Tiefenhirnstimulation (DBS) [23]. Es gibt auch zu wenig klinische Erfahrung, um zum Effekt sichere Aussagen zu machen. Deutlich ist, dass beide Me-

thoden bezüglich der Verbesserung der motorischen Symptomatik sehr potent sind. Das Faktum, dass Duodopa selten schwere und meistens rückläufige Nebenwirkungen und Risiken, DBS dagegen potenziell nichtrückläufige und teilweise schwere Nebenwirkungen hat [7], spricht dafür, dass eine Duodopa-Behandlung wenigstens erwogen werden sollte, bevor eine Tiefenhirnstimulation durchgeführt wird. Außerdem kann dies eine Alternative für Patienten sein, bei denen ein chirurgischer Eingriff kontraindiziert ist. Das betrifft beispielsweise ältere Patienten und Patienten mit psychiatrischen Auffälligkeiten, zum Beispiel Depressionen.

### Apomorphin vs. Tiefenhirnstimulation

Im Vergleich zur Tiefenhirnstimulation deuten verschiedene Untersuchungen eine etwas geringere Verbesserung der motorischen Symptomatik unter Apomorphin an [1, 3]. Laut de Gaspari et al. wird die Zeit in „off“ mit DBS um 76% und mit Apomorphin um etwa 50% reduziert. Die Dyskinesien wurden mit DBS hochgradig, mit Apomorphin-Infusion nicht signifikant verbessert. Gleichzeitig werden aber mit der Apomorphin-Infusion die möglichen negativen Wirkungen der Tiefenhirnstimulation auf kognitive Funktionen [1, 3] vermieden. In der Untersuchung von de Gaspari et al. hatte sich bei der DBS der Neuropsychiatric Index (NPI) von 6,6 auf 16,2 verschlechtert, bei der Apomorphin-Therapie wurde keine signifikante Veränderungen des NPI gesehen. Dies spricht dafür, dass auch die Apomorphin-Infusion wenigstens in Betracht gezogen werden sollte, bevor eine Tiefenhirnstimulation durchgeführt wird.

### Zusammenfassung

Mehrere Forschungsgruppen haben unabhängig voneinander die Vorteile einer kontinuierlichen Infusionstherapie mit Duodopa oder Apomorphin bezüglich konstanter Plasmakonzentration und Reduktion von Wirkungsfluktuationen bei Patienten mit fortgeschrittener Par-

kinson-Krankheit nachgewiesen. Diese Effekte sind beinahe vergleichbar mit denen der Tiefenhirnstimulation. Somit stellt die Pumpentherapie eine Alternative zur Tiefenhirnstimulation dar, insbesondere bei Patienten, bei denen Letztere absolut oder relativ kontraindiziert ist.

### Apomorphine and Duodopa infusion therapy in Parkinson's disease

Infusion therapies with apomorphine s.c. and levodopa/carbidopa (Duodopa) intraduodenally, have developed to very useful options for Parkinson patients with motor fluctuations. The time in "off" can be reduced by 60–80% and the remaining "off" periods become less pronounced. Additionally, there is often an anti-dyskinetic effect, with reduced time with dyskinesias and less intensive dyskinesias. This effect develops during the first months of therapy. Also regarding dopaminergic-psychotic side-effects the infusion therapies seem to offer advantages vs peroral therapy.

A difference between apomorphine and Duodopa, is that more patients can be treated with Duodopa as monotherapy. This could indicate that the anti-parkinson effect of Duodopa is slightly stronger than that of apomorphine. The factors that decide the individual choice between Duodopa and apomorphine are, however, mainly the possible side-effects and the practical-clinical aspects. Relative to deep brain stimulation, DBS, the pump therapies seem to offer almost as strong effect on motor symptoms. At the same time the risk for severe side effects is lower and most side effects appearing are reversible. This is a reason to at least consider pump treatment before DBS is initiated in patients with Parkinson's disease.

**Keywords:** Parkinson's disease, apomorphine, levodopa, infusion, motor fluctuations, pharmacokinetics

### Literatur

- Alegret M, Valldeoriola F, Marti M, et al. Comparative cognitive effects of bilateral subthalamic stimulation and subcutaneous continuous infusion of apomorphine in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2004;19:1463–9.
- Colzi A, Turner K, Lees AJ. Continuous subcutaneous waking day apomorphine in the long term treatment of levodopa induced interdose dyskinesias in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1998;64:573–6.
- De Gaspari D, Siri C, Landi A, Cilia R, et al. Clinical and neuropsychological follow-up at 12 months in patients with complicated Parkinson's disease treated with subcutaneous apomorphine infusion or deep brain stimulation of the subthalamic nucleus. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2006;77:450–3.
- Dewey RB, Hutton T, LeWitt A, Factor SA. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of subcutaneously injected apomorphine for parkinsonian off-state events. *Arch Neurol* 2001;58:1385–92.
- Hagell P, Odin P, Shing M (eds.). *Apomorphin bei Morbus Parkinson*. Bremen, London, Boston: Uni-Med Verlag, 2005.

- Hagell P, Odin P. Apomorphine in the treatment of Parkinson's disease. *J Neurosci Nurs* 2001;33:21–38.
- Hariz MI. Complications of deep brain stimulation surgery. *Mov Disord* 2002;17(Suppl 3):S162–6.
- Kanovsky P, Kubova D, Bares M, Hortova H, et al. Levodopa-induced dyskinesias and continuous subcutaneous infusions of apomorphine: Results of a two-year, prospective follow-up. *Mov Disord* 2002;17:188–91.
- Katzenschlager R, Hughes A, Evans A, et al. Continuous subcutaneous apomorphine therapy improves dyskinesias in Parkinson's disease: a prospective study using single-dose challenges. *Mov Disord* 2005;20:1–157.
- Kurlan R, Rubin AJ, Miller C, et al. Duodenal delivery of levodopa for on-off fluctuations in parkinsonism: preliminary observations. *Ann Neurol* 1986;20:262–5.
- Lees A, Turner K. Apomorphine for Parkinson's disease. *Pract Neurol* 2002;2:280–6.
- Manson AJ, Turner K, Lees AJ. Apomorphine monotherapy in the treatment of refractory motor complications of Parkinson's disease: long-term follow-up study of 64 patients. *Mov Disord* 2002;17:1235–41.
- Morgante L, Basile G, Epifanio A, et al. Continuous apomorphine infusion (CAI) and neuropsychiatric disorders in patients with advanced Parkinson's disease: A follow-up of two years. *Arch Gerontol Geriatr* 2004;38(Suppl):291–6.
- Movement Disorder Society. Management of Parkinson's disease: an evidence-based review. *Mov Disord* 2002;17:S1–166.
- Nilsson D, Nyholm D, Aquilonius SM. Duodenal levodopa infusion in Parkinson's disease – long-term experience. *Acta Neurol Scand* 2001;104:343–8.
- Nyholm D, Aquilonius SM. Levodopa infusion therapy in Parkinson disease: state of the art in 2004. *Clin Neuropharmacol* 2004;27:245–56.
- Nyholm D, Askmark H, Gomes-Trolin C, Knutson T, et al. Optimizing levodopa pharmacokinetics: intestinal infusion versus oral sustained-release tablets. *Clin Neuropharmacol* 2003;26:156–63.
- Nyholm D, et al. Long-term 24-hour duodenal levodopa infusion – outcome and dose requirements. *Neurology* 2005;65:1507–7.
- Nyholm D, Nilsson Remahl AI, Dizdar N, et al. Duodenal levodopa infusion monotherapy vs. oral polypharmacy in advanced Parkinson disease. *Neurology* 2005;64:216–23.
- Östergaard L, Werdelin L, Odin P, Lindvall O, et al. Pen injected apomorphine against off phenomena in late Parkinson's disease: a double blind, placebo controlled study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1995;58:681–7.
- Pietz K, Hagell P, Odin P. Improvement in late stage Parkinson's disease with subcutaneous apomorphine: A long-term follow-up. *J Neurol Neurosurg Psych* 1998;65:709–16.
- Stocchi F, Vacca L, De Pandis MF, et al. Subcutaneous continuous apomorphine infusion in fluctuating patients with Parkinson's disease: long-term results. *Neurol Sci* 2001;22:93–4.
- Volkman J. Deep brain stimulation for the treatment of Parkinson's disease. *J Clin Neurophysiol* 2004;21:6–17.