



# Kontinuierliche medikamentöse Infusionstherapie bei fortgeschrittenem Morbus Parkinson

Prof. Dr. med. Lars Tönges, Bochum

## Zusammenfassung

Die Inzidenz und Prävalenz des idiopathischen Parkinsonsyndroms (IPS) steigen in der Gesamtbevölkerung bedingt durch die höhere Lebenserwartung stetig, und stationäre Behandlungsfälle häufen sich, wodurch Ärzte in Klinik und Praxis zunehmend auch mit Patienten im fortgeschrittenen Stadium der Erkrankung konfrontiert werden. Die Standardtherapie stößt dann oft an ihre Grenzen, und sowohl die motorischen als auch die nicht motorischen Komplikationen der Erkrankung sind mit der üblichen oralen Therapie nicht mehr adäquat zu behandeln. Hinzu kommt, dass die Lebensqualität der Patienten dadurch oftmals massiv eingeschränkt wird.

Treten im fortgeschrittenen Stadium Komplikationen auf, so ist eine Therapieeskalation zu erwägen. Sie ist möglich mittels der Behandlung mit einem Levodopa-/Carbidopa-Gel, das über ein Pumpensystem direkt in das Jejunum appliziert wird, mit einer subkutanen Infusionstherapie mit Apomorphin via Pumpensystem sowie mit einer Tiefenhirnstimulation.

Gut etabliert ist die kontinuierliche subkutane Gabe von Apomorphin, die eine gut zu titrierende und insgesamt präzise steuerbare Therapieform darstellt. Sie bewirkt eine Besserung der motorischen Parkinsonsymptomatik und macht eine Reduktion der Tabletteneinnahme um bis zu 50 bis 70 Prozent möglich. Damit können viele Patienten ihre Alltagsaktivitäten weitestgehend beibehalten und erfahren ein deutliches Plus an Lebensqualität.

## LERNZIELE

Am Ende dieser Fortbildung kennen Sie ...

- ✓ die Merkmale eines fortgeschrittenen idiopathischen Parkinsonsyndroms (IPS),
- ✓ die Möglichkeiten, frühzeitig Risikopatienten zu identifizieren,
- ✓ die häufig beim IPS auftretenden motorischen und nicht motorischen Komplikationen,
- ✓ die Therapieziele beim IPS,
- ✓ die Möglichkeiten der Therapieeskalation,
- ✓ den Stellenwert einer kontinuierlichen medikamentösen Infusionstherapie mit Apomorphin.

## Teilnahmemöglichkeiten

Diese Fortbildung steht als animierter Audiovortrag (e-Tutorial) bzw. zum Download in Textform zur Verfügung. Die Teilnahme ist kostenfrei. Die abschließende Lernerfolgskontrolle kann nur online erfolgen. Bitte registrieren Sie sich dazu kostenlos auf: [www.cme-kurs.de](http://www.cme-kurs.de)

## Zertifizierung

Diese Fortbildung wurde nach den Fortbildungsrichtlinien der Landesärztekammer Rheinland-Pfalz von der Akademie für Ärztliche Fortbildung in RLP mit 2 CME-Punkten zertifiziert (Kategorie I). Sie gilt für das Fortbildungszertifikat der Ärztekammern.

## Redaktionelle Leitung/Realisation

J.-H. Wiedemann  
CME-Verlag  
Siebengebergsstr. 15  
53572 Bruchhausen  
E-Mail: [info@cme-verlag.de](mailto:info@cme-verlag.de)

## Fortbildungspartner

DESITIN ARZNEIMITTEL GmbH



### EINLEITUNG

Im stationären wie auch im ambulanten Bereich müssen zunehmend Parkinsonpatienten behandelt werden, die unter Wirkungsfluktuationen leiden und bei denen die orale Standardtherapie an ihre Grenzen stößt [1]. Daher sind neue Wege in der Behandlung erforderlich. Infusionstherapien sind für diese Patienten mit einem meist fortgeschrittenen idiopathischen Parkinsonsyndrom (IPS) eine wichtige Option.

### DAS FORTGESCHRITTENE IDIOPATHISCHE PARKINSONSYNDROM

Das idiopathische Parkinsonsyndrom ist nach der Alzheimererkrankung die zweithäufigste neurodegenerative Erkrankung. Die Inzidenz und Prävalenz der Parkinsonerkrankung steigt in Europa wie auch in Nordamerika kontinuierlich an. Die Krankheitshäufigkeit nimmt bereits ab dem fünften bis sechsten Lebensjahrzehnt stark zu. Vor allem bei über 60-jährigen Patienten mit entsprechender Symptomatik ist deshalb schon frühzeitig an die Möglichkeit eines Parkinsonsyndroms zu denken [2].

Im fortgeschrittenen Stadium ist das IPS durch Besonderheiten wie beispielsweise motorische Komplikationen gekennzeichnet, die mit der üblichen pulsatilen oralen Therapie nur unzureichend kontrolliert werden können. Zeichnet sich eine solche Entwicklung ab, so ist frühzeitig zu überlegen, ob die Behandlung auf eine kontinuierliche dopaminerge Stimulation, also auf eine Infusionstherapie, umgestellt werden sollte. Mit einer solchen Strategie kann oftmals eine substanzielle Besserung der motorischen Problematik und damit auch eine Besserung der Lebensqualität erzielt werden.

### NEUROPATHOLOGIE DER PARKINSONERKRANKUNG

Der Parkinsonerkrankung liegt eine Degeneration der dopaminergen Nervenzellen in der Substantia nigra zugrunde, die sich in der feingeweblichen postmortalen Untersuchung bei nicht erkrankten Kontrollpersonen als schwarzgefärbte neuromelaninhaltige dopaminerge Zellkörper darstellen. Bei Parkinsonpatienten erscheint die Substantia nigra aufgrund der Degeneration der Nervenzellkörper hell, quasi wie ausgewaschen. Es gehen jedoch nicht nur die Nervenzellkörper zugrunde, sondern auch die Nervenzellfortsätze (Neuriten bzw. Axone), die die Kommunikation zwischen den Nervenzellen ermöglichen. Ein Schädigungsmarker der sterbenden dopaminergen Zellen ist das Eiweiß alpha-Synuclein, das sich dort vermehrt ablagert [2].

Nach aktueller Kenntnis ist insbesondere die Schädigung der Nervenzellfortsätze primär für die Entwicklung eines Parkinsonsyndroms verantwortlich. Denn sind diese geschädigt, so ist die Zell-zu-Zell-Kommunikation gestört, und aufgrund von trophischen Störungen resultiert meist auch schnell der Tod der gesamten Nervenzelle. Dopamin kann dann nicht mehr in die Zielstrukturen in den Basalganglien sezerniert werden; die Regelkreise brechen zusammen [3].

In einer solchen Situation kann Dopamin medikamentös durch das gut die Blut-Hirn-Schranke gängige Levodopa in Tablettenform ersetzt werden. Es besteht jedoch ein therapeutisches Fenster, das durch die Medikamenteneinnahme erreicht werden sollte, damit der Patient gut beweglich ist, d. h. nicht überbeweglich und nicht unterbeweglich. Dieses therapeutische Fenster wird bei zunehmender dopaminergem Degeneration durch ein Versagen der endogenen Regelmechanismen immer schmaler. Es ist therapeutisch schwieriger zu erreichen, und die pulsatile orale Therapie ist durch das Anfluten und Abfluten der Medikation unzureichend für das Erreichen stabiler Medikamentenspiegel [4].

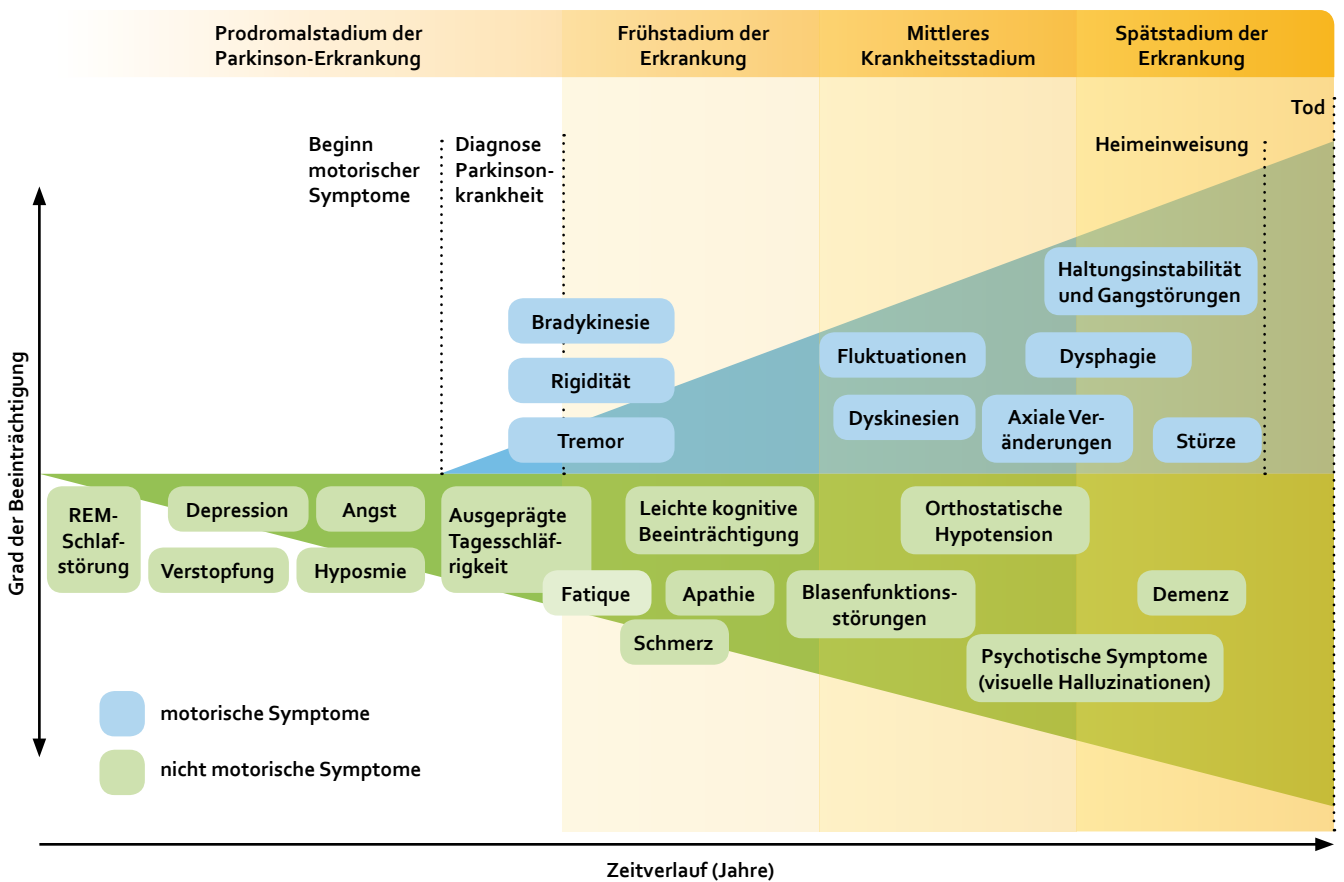
**Im fortgeschrittenen Stadium des IPS stoßen die üblichen oralen Therapien oftmals an ihre Grenzen.**

**MOTORISCHE SOWIE NICHT MOTORISCHE SYMPTOMATIK**

Motorische Leitsymptome der Parkinsonerkrankung sind die Bradykinesie, der Tremor sowie der Rigor. Es gibt darüber hinaus sogenannte Vorläufersymptome wie beispielsweise eine REM-Schlafstörung, Depressionen oder Obstipation.

Beim Fortschreiten der Erkrankung zeigen sich zunehmend motorische Funktionsstörungen wie zum Beispiel Fluktuationen mit den bekannten Wearing-off- und Freezing-Phänomenen, aber auch Levodopa-induzierte Dyskinesien. Dabei sind verschiedene Ausprägungen möglich. Es kann beispielsweise eine Peak-dose-Dyskinesie auftreten, wenn die Spiegel sehr hoch sind. Die Patienten weisen in einem solchen Fall eine Überbeweglichkeit auf. Sie wird oft als störend und belastend erlebt und dann als „troublesome dyskinesia“ bezeichnet.

Im weiteren Verlauf kommt es von motorischer Seite außerdem zu Schluckstörungen, Gangstörungen und Stürzen, wobei solche Komplikationen durch die medikamentöse Therapie nur begrenzt abgewendet werden können [2] ● **Abb. 1.**



Zu beachten ist, dass auch die nicht motorischen Symptome wie Fatigue, kognitive Einschränkungen und eine Apathie vorherrschen und im Verlauf fortschreiten. Sie können die Lebensqualität der Patienten ebenso wie die motorischen Symptome massiv beeinträchtigen. Hinzu kommen oftmals autonome Funktionsstörungen wie Blasenfunktions- und Blutdruckregulationsstörungen sowie psychotische Symptome und möglicherweise die Entwicklung einer Demenz. Nicht motorische Symptome können ebenso wie motorische Symptome in ihrer Ausprägung fluktuieren. Das gilt für apathische Zustände, eine Fatigue und auch für Ein- und Durchschlafstörungen, wie sie möglicherweise durch eine dopaminerge Unterdosierung in der Nacht auftreten können.

**Abbildung 1**  
Klinische Symptomatik im Krankheitsverlauf; mod. nach [2]

Beim fortgeschrittenen Parkinsonsyndrom können sich ferner allgemeine körperliche Funktionen ändern, die besonders alltagsrelevant sind. Von besonderer Bedeutung sind hier die generelle Einschränkung der Mobilität und das Auftreten gehäufter Stürze trotz optimaler Behandlung sowie die Notwendigkeit einer vermehrten Medikation für die Aktivitäten des täglichen Lebens, aber auch die häufig auftretende Unfähigkeit zur Ausführung komplexer Aufgaben und Einschränkungen in der Kommunikation.

### LEBENSQUALITÄT ALS THERAPIEZIEL

Bei der Formulierung der Therapieziele bei der Parkinsonkrankheit stehen meist die Besserung der motorischen Symptome und in aller Regel auch die der nicht motorischen Symptomatik im Vordergrund. Letzten Endes geht es jedoch immer darum, die Lebensqualität der Patienten zu erhalten und möglichst zu bessern. Denn diese nimmt im Allgemeinen mit Fortschreiten der Erkrankung spürbar ab [5].

Von entscheidender Bedeutung für die Lebensqualität sind motorische Komplikationen wie beispielsweise Wearing-off und End-of-Dose-Fluktuationen bei einer nachlassenden Wirksamkeit der oralen Medikation. Die Patienten werden durch solche Phänomene in ihrer Beweglichkeit und damit auch in ihren Alltagsaktivitäten beeinträchtigt. Es kommt durch die Komplikationen oft zu einer Stigmatisierung und deutlich reduzierten Planbarkeit des Tagesablaufs [6].

### IDENTIFIKATION VON RISIKOPATIENTEN

Eine Reihe an Hinweisen und Veränderungen können helfen, Risikopatienten für das Auftreten von zunehmend schwerwiegenden motorischen und weiteren Komplikationen zu identifizieren. Kennzeichnend für motorische Komplikationen sind zunehmende motorische Fluktuationen mit schleichender Wirkabschwächung der oralen Medikation trotz hochfrequenter Einnahme von Levodopa (>5-mal pro Tag). Auch wenn die Patienten mindestens zwei Stunden pro Tag Off-Symptome aufweisen und/oder mindestens eine Stunde pro Tag behindernde Dyskinesien zeigen, besteht ein erhöhtes Komplikationsrisiko. Es ist daher sinnvoll, dass die Patienten für ein bis zwei Wochen ein Tagebuch führen und die Beweglichkeit oder Komplikationen regelmäßig dokumentieren.

Auch nicht motorische Symptome mittlerer bis schwerer Ausprägung können ein erhöhtes Gefährdungspotenzial anzeigen. Besonders ernst nehmen sollte man in dieser Hinsicht kognitive Störungen, denen eventuell Halluzinationen vorausgehen sowie in schweren Fällen möglicherweise sogar Psychosen. Die Störungen können prinzipiell auch durch die Medikation bedingt sein, sodass die Symptome von ärztlicher Seite genau analysiert werden müssen.

### THERAPIEOPTIONEN IM ÜBERBLICK

Die Behandlungsregime umfassen bei der Parkinsonerkrankung unterschiedliche Bereiche. Basis ist zunächst die Pharmakotherapie mittels oraler Tabletteneinnahme. Besteht ein erhöhtes Komplikationsrisiko, sollte die medikamentöse Therapie weiter optimiert werden, um schwere Alltags Einschränkungen zu vermeiden.

Als Therapieeskalation kommen Infusionstherapien mit unterschiedlichen Pharmaka oder die Tiefenhirnstimulation in Betracht. Ziel der Infusionstherapien ist das Erreichen einer kontinuierlichen pharmakologischen und klinischen Wirkung. Mit oralen Therapien ist dies selbst bei Verwendung von Retard-Präparaten im fortgeschrittenen Krankheitsstadium meist nicht mehr möglich.

Als ergänzende Maßnahme sollten Patienten körperlich aktiv bleiben, denn regelmäßiges körperliches Training kann nicht nur Parkinson vorbeugen, sondern

**Ziel der medikamentösen Therapie ist letzten Endes die Verbesserung der Lebensqualität der Patienten.**

**Off-Symptome über 2 Stunden pro Tag weisen auf ein erhöhtes Komplikationsrisiko hin.**

auch den Krankheitsverlauf günstig beeinflussen. Wünschenswert ist ein mindestens dreimaliges Training pro Woche. Eine Physio- oder Ergotherapie kann ebenfalls indiziert sein.

### INFUSIONSTHERAPIE MIT LEVODOPA-/CARBIDOPA-GEL

Bei der Infusionstherapie wird das Medikament über ein Pumpensystem verabreicht. Eine Option ist hierbei die Applikation von Levodopa/Carbidopa als intestinales Gel (LCIG). Der Wirkstoff liegt in einem physikalisch und chemisch stabilen Zustand vor und kann mittels einer jejunalen PEG verabreicht werden. Dazu ist ein Pumpensystem mit direktem Zugang erforderlich, wobei der Patient die Pumpe am Körper trägt. Optional ist eine transnasale Behandlung mittels nasojejunalen Sonde als Vortest möglich, ob sich tatsächlich die erwartete Wirkung einstellt. Zur dauerhaften Applikation muss endoskopisch ein Zugang zum Jejunum geschaffen werden.

Potenzielle Nebenwirkungen dieser Behandlung sind neben mechanischen Effekten die Dislokation der PEG-Sonde, Stomaimfektionen oder Nebenwirkungen der dopaminergen Stimulation. In seltenen Fällen kann es zu einer Polyneuropathie kommen.

### KONTINUIERLICHE APOMORPHIN-PUMPENTHERAPIE

Eine weitere Infusionstherapie ist die subkutane Verabreichung des Dopaminagonisten Apomorphin über eine Pumpe, die in einer Tasche außen am Körper getragen wird. Bei Apomorphin, dem stärksten verfügbaren Dopaminagonisten, handelt es sich um ein Aporphinalkaloid, das Dopamin als strukturellen Bestandteil enthält. Der Wirkstoff hat den Vorteil, dass die Rezeptoraffinität ebenso wie bei der Standardmedikation Levodopa am für die motorische Funktion bedeutsamen D<sub>1</sub>- und D<sub>2</sub>-Rezeptor relativ hoch ist. Es resultiert damit quasi ein natürliches Wirkspektrum. Die Substanz ist aufgrund ihrer Lipophilie gut ZNS-gängig und bei saurem pH auch in ausreichender Menge in Wasser löslich. Allerdings ist ein Oxidationsschutz notwendig.

Apomorphin zeigt einen raschen Wirkeintritt innerhalb von fünf bis sieben Minuten bei etwa 15- bis 45-minütiger Wirkdauer. Der Wirkstoff kann mit einem Pen gespritzt oder als Infusionstherapie kontinuierlich zugeführt werden. Hierdurch ist die Medikation gut steuerbar und einfach zu titrieren. Erforderlich ist eine Vorbehandlung mit dem Antiemetikum Domperidon.

### KLINISCHE WIRKSAMKEIT

Seit den ersten Berichten über die Verwendung von Apomorphin als subkutane Infusionstherapie bei Patienten mit fortgeschrittenem idiopathischen Parkinsonsyndrom und Levodopa-induzierten motorischen Komplikationen wird diese Therapieoption in vielen Ländern Europas durchgeführt. Autoren offener Studien attestieren dieser Behandlung eine Reduktion motorischer Fluktuationen mit Verlängerung der On-Zeiten und Verringerung der Off-Zeiten um 50 bis 80 Prozent sowie eine signifikante Verminderung der täglichen Levodopa-Dosis. Zusätzlich wird übereinstimmend über eine Verbesserung von Dyskinesien berichtet [7].

Mit der Auswertung der TOLEDO-Studie liegen nun erstmals Daten einer randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten internationalen Studie vor. Die Autoren um Regina Katzenschlager konnten nachweisen, dass die kontinuierliche subkutane Gabe von Apomorphin die tägliche Off-Zeit um etwa zwei Stunden verkürzt, bei sehr guter Verträglichkeit [8].

In einer weiteren Studie hatten Olanow und Kollegen zuvor gezeigt, dass die kontinuierliche Gabe von LCIG über eine jejunale Zufuhr im Vergleich zur oralen

**Bei der Infusionstherapie mit Levodopa/Carbidopa muss endoskopisch ein Zugang zum Jejunum geschaffen werden.**

**Die kontinuierliche subkutane Gabe von Apomorphin kann die tägliche Off-Zeit deutlich verkürzen und führt zu einer Verbesserung von Dyskinesien.**

Gabe die mittlere Off-Zeit von zirka vier auf zwei Stunden und damit um etwa die Hälfte senkt. Auch das Auftreten unangenehmer Dyskinesien wurde reduziert [9].

Beide Pumpentherapien sind somit effektiv und führen zu einer deutlichen Reduktion von Off-Zeiten und Dyskinesien. Zudem ermöglichen sie ein Reduzieren der L-Dopa-Dosis sowie generell der oralen dopaminergen Medikation.

**ENTSCHEIDUNGSFINDUNG ZUR ESKALATIONSTHERAPIE BEI IPS**

Zur Indikationsstellung für eine Behandlung bei der Parkinsonkrankheit mittels einer Pumpentherapie oder auch einer tiefen Hirnstimulation (THS) kann ein sog. Ampelschema mit besonders oder weniger geeigneten Patienten für eine spezielle Therapie zurate gezogen werden, wie es in den Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Neurologie beschrieben ist [10] **Tab. 1.**

**Tabelle 1**  
Ampelschema zur Therapie-  
eskalation; mod. nach [7]

Kriterium	Kontinuierliche subkutane Apomorphin-Infusion	Intrajejunale Levodopa/Carbidopa-Infusion	Tiefe Hirnstimulation
Alter > 70 Jahre	Green	Green	Yellow (in Ausnahmefällen)
leichte bis mäßige Demenz	Green	Green	Red
schwere Demenz (MMSE <10)	Red (in Ausnahmefällen)	Red (in Ausnahmefällen)	Red
Dopaminergika-resistenter Tremor	Red	Red	Green
medikamentös induzierte Psychose	Yellow	Yellow	Yellow
Depression	Green	Green	Yellow
Impulskontrollstörung	Red	Yellow	Yellow
Multimorbidität	Yellow	Yellow	Red
Testbarkeit des Verfahrens	Green	Yellow	Red
Unabhängigkeit des Patienten	Green	Yellow	Green
Bedienbarkeit durch den Patienten	Yellow	Yellow	Yellow
Risiken durch invasiven Eingriff	Green	Yellow	Red

Die kontinuierliche Apomorphin-Infusionstherapie ist gegenüber der Tiefenhirnstimulation demnach insbesondere bei älteren Patienten und solchen mit leichter bis mäßiger Demenz zu bevorzugen sowie bei Patienten mit Depressionen. Nur in Ausnahmefällen besteht eine Indikation bei schwerer Demenz; nicht angezeigt ist die Infusionstherapie bei Dopaminergika-resistentem Tremor und bei einer Impulskontrollstörung.

Vorsicht bei der Tiefenhirnstimulation ist insbesondere bei manifesten psychischen und psychiatrischen Erkrankungen geboten. Die Methode ist hingegen geeignet, wenn der Tremor dominiert und Dopaminergika nicht effektiv sind.

Für eine subkutane Apomorphin-Therapie spricht aus Praktikabilitätsaspekten insbesondere, dass kein invasiver Eingriff erforderlich ist, das Verfahren einfach zu testen, schnell reversibel und die Behandlung einfach und gut steuerbar ist [7].

## AUFKLÄRUNG DES PATIENTEN

Voraussetzung für den Beginn einer Apomorphin-Infusionstherapie ist eine umfassende Aufklärung des Patienten. Dieser sollte realisieren, dass seine Erkrankung fortgeschritten ist und dass die orale Therapie an ihre Grenzen stößt. Ihm müssen alle Möglichkeiten der Eskalationstherapie dargelegt werden, und er sollte verstehen, welche Veränderungen die beiden Infusionstherapien wie auch die Tiefenhirnstimulation für ihn in seinem Leben bedeuten können. Er sollte auch wissen, dass die Therapien die Parkinsonerkrankung nicht heilen können, dass er aber unter einer Infusionstherapie eine Verbesserung der Lebensqualität erreichen kann und bis zu 50 bis 70 Prozent weniger Tabletten einnehmen muss, was eine deutliche Erleichterung im Alltag ist.

Während des Therapiegesprächs sollten die Patienten selbst eine Apomorphin-Pumpe in die Hand nehmen können, damit sie ein Gefühl für die potenzielle spätere Behandlung entwickeln. Vor allem aber sollten den Patienten und deren Angehörigen die Möglichkeiten und Grenzen einer Therapieeskalation dargestellt und eine realistische Erwartungshaltung vermittelt werden.

## VORBEREITENDE MASSNAHMEN UND INITIIERUNG DER APOMORPHIN-THERAPIE

Vor der Einleitung einer kontinuierlichen Apomorphin-Infusionstherapie sind einige Untersuchungen angezeigt. Dazu gehören unter anderem Labortests wie ein Differenzialblutbild, Leber- und Nierenwerte sowie die Elektrolyte, aber auch ein EKG sowie eine Schellong-Untersuchung vor Beginn der Dosistitration.

### VORBEREITUNG UND VORUNTERSUCHUNGEN

- **Laboranalytik:** Differenzialblutbild, Leber- und Nierenparameter, Serumelektrolyte (u. a. Ausschluss einer vorbestehenden hämolytischen Anämie)
- **EKG:** Ausschluss von Herzrhythmusstörungen, ST-Streckensenkungen und QTc-Zeit-Verlängerung (Domperidon als potenziell QTc-Zeit-verlängerndes Pharmakon kann bei Eindosierung nicht umgangen werden)
- **Schellong-Untersuchung:** Vor Beginn der Dosistitration, um einen etwaigen blutdrucksenkenden Effekt von Apomorphin beurteilen zu können

Vor dem Beginn der Apomorphin-Therapie ist außerdem eine Vereinfachung der oralen Medikation erforderlich. Es sollten möglichst wenige unterschiedliche Substanzen verordnet werden und das auch zu möglichst wenigen Einnahmezeitpunkten. Zu achten ist insbesondere auf Dopaminagonisten (DA), da auch Apomorphin als DA wirkt. Die verordneten DA sollten vor Beginn der Apomorphin-Behandlung in ihrer Dosierung vorsichtig ausschleichend reduziert werden, damit es nicht zu einem abrupten Absetzeffekt oder einem Dopaminagonisten-Entzugssyndrom kommt.

Auch die weitere Therapie ist zu überprüfen. Im Idealfall sollten dabei sowohl COMT-Inhibitoren, MAO-B-Hemmer, Amantadin und auch Domperidon abgesetzt werden. Die Einnahmen sollten jedoch nicht gleichzeitig beendet werden, um unerwünschte Absetzeffekte zu vermeiden. Wichtig ist das langsame Ausschleichen bei zugleich moderatem Auftitrieren von Apomorphin.



Zur Vorbereitung der Apomorphin-Infusionstherapie ist außerdem spätestens am Vortag zur Antiemese die Gabe von Domperidon angezeigt. Die noch im Therapie-schemata verbliebenen Medikamente wie COMT- und eventuell auch MAO-B-Hemmer sollten mit Anlegen der Apomorphin-Pumpe abgesetzt werden.

Es sollte am Tag 1 mit niedrig dosiertem Apomorphin, also mit etwa 0,5 bis 1 mg pro Stunde begonnen werden. Die Dosierung kann dann nach individueller Verträglichkeit alle vier Stunden um ca. 0,5 mg pro Stunde gesteigert werden. In den folgenden Tagen kann dann eine weitere Anpassung vorgenommen werden.

Die Entlassung des Patienten sollte sorgfältig vorgeplant werden. Sowohl der Patient selbst wie auch seine Angehörigen benötigen eine umfassende Schulung hinsichtlich der Bedienung der Pumpe und deren Befüllung. Es muss ferner sicher-gestellt sein, dass das Medikament rechtzeitig geliefert wird.

### PRAKTISCHE HANDHABUNG

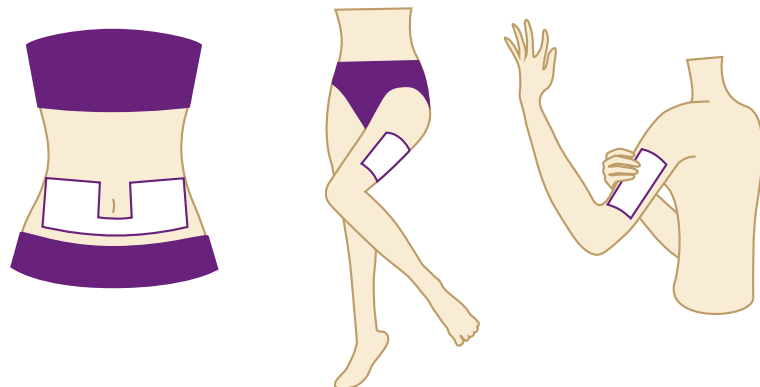
Die Apomorphin-Pumpe ist einfach zu programmieren, mit unterschiedlichen Infu-sionsraten über den Tag verteilt und individueller Titration und Dosierungsstärke. Die zugehörigen Materialien umfassen das Schlauchsystem, Hautdesinfektions-mittel und das Infusionsset, das sich einfach zusammensetzen lässt.

Als Vorbereitungsmaßnahme sollte der Kolben zurückgefahren und der In-jektor an der Pumpe befestigt werden. Anschließend wird die Haut desinfiziert. Wichtig ist außerdem eine sorgfältige Händedesinfektion mit ausreichender Ein-wirkzeit. Im Folgenden wird die Kanüle im subkutanen Fettgewebe, zum Beispiel am Bauch, befestigt. Es gibt hierzu unterschiedliche Kanülentypen, die je nach in-dividueller Hautbeschaffenheit genutzt werden können. Die Kanüle wird mit einer Sicherheitsschlaufe befestigt, und die Pumpe kann mit der voreingestellten Fluss-rate gestartet werden.

Die Injektionsstelle muss täglich gewechselt werden. Üblicherweise erfolgt die Injektion am Unterbauchbereich, speziell in der Region um den Bauchnabel herum. Prinzipiell kann die Kanüle auch an den Oberschenkelaußenseiten angelegt werden, da dort meist ebenfalls ausreichend Fettgewebe vorhanden ist **● Abb. 2.**

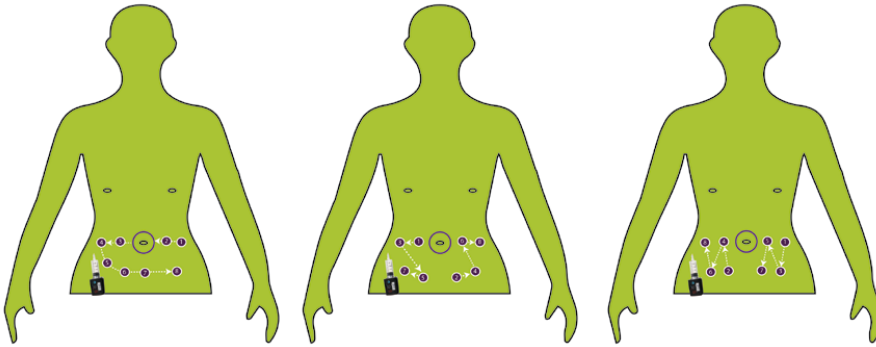
#### Abbildung 2

Geeignete Körperstellen zum Einstich der subkutanen Kanülen (mit freundlicher Genehmigung der DESITIN ARZNEIMITTEL GMBH)





Zum Wechseln der Einstichstelle am Unterbauch kann der Patient ein Schema planen, nachdem er in einem festen Rhythmus die Infusionsstelle wechselt **■ Abb. 3.**



**Abbildung 3**  
Mögliche Schemata täglich wechselnder Einstichstellen im Unterbauchbereich (mit freundlicher Genehmigung der DESITIN ARZNEIMITTEL GMBH)

Das Anlegen der subkutanen Nadel sollte unbedingt trocken erfolgen und das Präparat ausreichend verdünnt sein, da ansonsten durch die saure Lösung Hautreizungen möglich sind. Es ist ferner eine sorgfältige Hautpflege ratsam.

### HAUTPFLEGE BEI SUBKUTANER APOMORPHIN-INFUSION

- Gründliche Händehygiene (Waschen mit Seife, hygienische Händedesinfektion, Hautdesinfektion)
- Kürzen/Entfernen der Haare (mit elektrischem Rasierer empfohlen)
- Regelmäßiges Wechseln der Einstichstelle (mindestens alle 24 Stunden, geeignete Stelle mit ausreichend Unterhautfettgewebe, neue Einstichstelle mindestens 5 cm entfernt vom Bauchnabel und alter Eintrittsstelle)
- Injektionsstelle nach der Therapie leicht ausdrücken
- Sicherheitsschleife legen (um Zug an der Nadel zu verhindern)
- Trockenes Stechen (Infusionssystem nicht bis zur Nadelspitze befüllen; erst Pumpe starten, wenn Nadel liegt)
- Ausreichende Verdünnung der Infusionslösung
- Massieren der Eintrittsstelle (z. B. mit Igelball, einige Minuten vor und nach Infusion)
- Silikon-Gel-Auflagen
- Ultraschall bei bereits bestehenden Hautknoten (soll Spannungen minimieren und Gewebe weicher machen)
- TENS (transkutane elektrische Nervenstimulation → Reizstromtherapie)
- Kalte Kompressen
- Einsalben der Einstichstelle (z. B. mit Dexpanthenol, Heparin, Beinwell, Kortison nach ärztlicher Rücksprache)

### POTENZIELLE NEBENWIRKUNGEN

Nebenwirkungen der Behandlung können auftretende subkutane Knötchen sein sowie Blutbildveränderungen, aber auch psychiatrische Symptome. Vor allem die initiale Phase kann von Müdigkeit, Gähnen und Übelkeit sowie orthostatischer Dysregulation begleitet sein. Bleiben solche Beschwerden längerfristig bestehen, sollte geprüft werden, ob eventuell die Dosierung reduziert werden kann und ob mit der Therapie tatsächlich das optimale therapeutische Fenster erreicht wird.

### FAZIT

Motorische wie auch nicht motorische Komplikationen können das Befinden und die allgemeine Lebensqualität von Patienten mit einer fortgeschrittenen Parkinson-erkrankung erheblich beeinträchtigen. Kommt es hierzu, so ist eine Therapieeskalation angezeigt.

Eine kontinuierliche durch Pumpen unterstützte Infusionsbehandlung mit Levodopa/Carbidopa intestinale Gel (LCIG) oder mit Apomorphin (subkutan) sind für Dopa-responsive Parkinsonpatienten geeignet. Sie kann Wirkfluktuationen, die durch orale Therapeutika ausgelöst werden, deutlich abmildern.

Die Behandlungen führen zur effektiven Verbesserung motorischer Funktionen sowie zur Steigerung der Lebensqualität, Reduktion der oralen Medikation und Milderung von Dyskinesien.

Die Patienten sollten ebenso wie die Angehörigen in die Therapieentscheidung mit einbezogen werden und über die jeweiligen Vor- und Nachteile der Therapieoptionen informiert sein.

### LITERATUR

1. Tönges L et al. Charakteristika und Dynamik der stationären Behandlung von Parkinson-Patienten in Deutschland. *Nervenarzt*. 2018, PMID 30083879.
2. Poewe W et al. Parkinson disease. *Nat Rev Dis Primers*. 2017 Mar 23;3:17013.
3. Dauer W, Przedborski S. Parkinson's disease: mechanisms and models. *Neuron*. 2003 Sep 11;39(6):889–909.
4. Goubault E et al. Cardinal Motor Features of Parkinson's Disease Coexist with Peak-Dose Choreic-Type Drug-Induced Dyskinesia. *J Parkinsons Dis*. 8;2018:323–331.
5. Jenkinson C et al. The Parkinson's Disease Questionnaire (PDQ-39): development and validation of a Parkinson's disease summary index score. *Age Ageing*. 1997 Sep;26(5):353–357.
6. Chapis S et al. Impact of the motor complications of Parkinson's disease on the quality of life. *Mov Disord*. 2005 Feb;20(2):224–230.
7. Tönges L et al. Praktische Anwendung der kontinuierlichen Apomorphin-Pumpentherapie. *Fortschr Neurol Psychiatr*. 2017 Sep;85(9):516–535.
8. Katzenschlager R et al. Apomorphine subcutaneous infusion in patients with Parkinson's disease with persistent motor fluctuations (TOLEDO): a multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet Neurol*. 2018 Sep;17(9):749–759.
9. Olanow CW et al. Double-Blind, Double-Dummy, Randomized Study of Continuous Intrajejunal Infusion of Levodopa-Carbidopa Intestinal Gel in Advanced Parkinson's Disease. *Lancet Neurol*. 2014;13(2):141–149.
10. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften. S3-Leitlinie: Idiopathisches Parkinson-Syndrom. 1. Januar 2016; zitiert am 3. September 2018; [http://www.awmf.org/uploads/tx\\_szleitlinien/030-010I\\_S3\\_Parkinson\\_Syndrome\\_Idiopathisch\\_2016-06.pdf](http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/030-010I_S3_Parkinson_Syndrome_Idiopathisch_2016-06.pdf)

### Autor

Prof. Dr. med. Lars Tönges  
Leiter Parkinson Ambulanz  
St. Josef-Hospital  
Klinikum der Ruhr-Universität Bochum  
Gudrunstraße 56  
44791 Bochum



### Zitierung

Tönges L (2018). Kontinuierliche medikamentöse Infusionstherapie bei fortgeschrittenem Morbus Parkinson. In: Wiedemann JH (Hrsg.): CME-Fortbildungen Neurologie. CME-Verlag, Bruchhausen. Online unter: [www.cme-kurs.de](http://www.cme-kurs.de)

### Transparenzinformation

Ausführliche Informationen zu Interessenkonflikten und Sponsoring sind online einsehbar unterhalb des jeweiligen Kursmoduls.

### Bildnachweis

© Photographee.eu – Adobe Stock Photo

### CME-Test

Die Teilnahme am CME-Test ist nur online möglich.

Scannen Sie den nebenstehenden QR-Code mit Ihrem Mobiltelefon/Tablet oder gehen Sie auf die website:

[www.cme-kurs.de](http://www.cme-kurs.de)



# CME-Fragebogen



Bitte beachten Sie:

- Die Teilnahme am nachfolgenden CME-Test ist nur online möglich unter: [www.cme-kurs.de](http://www.cme-kurs.de)
- Diese Fortbildung ist mit 2 CME-Punkten zertifiziert.
- Es ist immer nur eine Antwortmöglichkeit richtig (keine Mehrfachnennungen).

**? Welche Aussage zur Prävalenz bzw. Inzidenz des idiopathischen Parkinsonsyndroms (IPS) ist richtig?**

- Das IPS ist die häufigste neurodegenerative Erkrankung bei Senioren.
- Es ist die zweithäufigste neurodegenerative Erkrankung nach der Alzheimerkrankheit.
- Inzidenz und Prävalenz des IPS steigen erst ab dem 80. Lebensjahr nennenswert an.
- Inzidenz und Prävalenz sind seit Jahren rückläufig.
- Die Krankheitshäufigkeit stagniert.

**? Welche Aussage zur klinischen Symptomatik ist falsch?**

- Fluktuationen treten meist in einem sehr frühen Krankheitsstadium auf.
- REM-Schlafstörung, Depressionen sowie eine Obstipation können sogenannte Vorläufersymptome einer Parkinsonerkrankung sein.
- Leitsymptome der Parkinsonerkrankung sind die Bradykinesie, der Tremor sowie der Rigor.
- Bei fortgeschrittenem Krankheitsverlauf kann es häufiger zu Stürzen kommen.
- Ausgeprägte Dyskinesien nach Levodopa zeigen an, dass das therapeutische Fenster nicht zuverlässig getroffen werden kann.

**? Welche Aussage zu den Therapiezielen beim Parkinsonsyndrom ist richtig?**

- Das alleinige Therapieziel ist die Vermeidung ausgeprägter Dyskinesien.
- Die Therapie der Parkinsonerkrankung zielt vorrangig darauf ab, das Auftreten nicht motorischer Symptome zu verhindern.
- Neben der Behandlung der motorischen und nicht motorischen Symptome soll auch generell die Lebensqualität der Patienten gebessert werden.
- Eine Verbesserung der Schmerzsymptomatik kann durch Levodopa-Therapie nicht erreicht werden.
- Psychiatrische Aspekte spielen in der Behandlung des Parkinsonsyndroms keine Rolle.

**? Welche der nachfolgenden Aussagen ist falsch?**

Hinweise auf ein erhöhtes Risiko bzw. Vorhandensein motorischer Komplikationen sind ...

- zunehmende motorische Fluktuationen.
- mindestens zwei Stunden pro Tag Off-Symptome.
- unangenehme Dyskinesien von mindestens einer Stunde pro Tag.
- eine fünfmal tägliche Einnahme von Levodopa.
- zunehmende Obstipationsprobleme.

**? Welche nicht motorischen Symptome treten durch das fortgeschrittene Parkinsonsyndrom normalerweise nicht auf?**

- Depression, Angst, Apathie
- Orthostatische Dysregulation
- Demenz, Psychosen
- Blasenfunktionsstörungen
- Nierenfunktionsstörungen

**? Welche Aussage zu Pumpentherapien bei Parkinson ist richtig?**

- Die gegenwärtigen Pumpentherapien sind nur für jüngere Patienten (<50 Jahren) zugelassen.
- Die LCIG- und Apomorphin-Pumpentherapien sind effektiv und führen bei Dopa-responsiven Patienten zu einer deutlichen Reduktion der Off-Zeiten und der Dyskinesien.
- Patientenpräferenzen spielen vor Einleitung einer Therapie nur eine untergeordnete Rolle.
- Die Invasivität von LCIG- und Apomorphin-Pumpentherapien ist gleich.
- Die Tiefenhirnstimulation sollte immer vor Pumpentherapien bevorzugt werden.

**? Welche Therapiestrategie spielt im fortgeschrittenen Stadium der Parkinsonerkrankung keine Rolle?**

- Anpassung der Levodopa-Dosierungsfrequenz
- Einnahme von MAO-B- und/oder COMT-Hemmern
- Einsatz von Pumpentherapien und tiefer Hirnstimulation
- Dopaminagonisten-Pflaster
- Vagusnervstimulation

## CME-Fragebogen (Fortsetzung)

? **Lässt sich durch die subkutane Infusionstherapie die orale Medikation bei gutem Ansprechen reduzieren und wenn ja, wie stark maximal?**

- Nein, das ist nicht möglich.
- Ja, um bis zu 10 Prozent.
- Ja, um bis zu 30 Prozent.
- Ja, um bis zu 50 bis 70 Prozent.
- Das ist von Fall zu Fall extrem unterschiedlich.

? **Worauf ist bei der Aufnahme der Apomorphin-Infusionstherapie und bei Verwendung von Dopaminagonisten zu achten?**

- Dopaminagonisten sind vorsichtig und langsam auszuscheiden.
- Dopaminagonisten sind sofort und komplett abzusetzen.
- Die Gabe von Dopaminagonisten ist in den ersten Wochen als orale Medikation unverändert fortzuführen.
- Initial ist die Dosierung der Dopaminagonisten zu erhöhen, bis ausreichende Apomorphin-Spiegel gewährleistet sind.
- Die Behandlung mit Dopaminagonisten soll auf lange Sicht unverändert fortgeführt werden.

? **Welche Aussage zur Anpassung der medikamentösen Therapie vor Initiierung einer Apomorphin-Infusionsbehandlung ist falsch?**

- COMT-Inhibitoren sind möglichst abzusetzen.
- MAO-B-Hemmer sind möglichst abzusetzen.
- Amantadin ist möglichst abzusetzen.
- Die genannten Medikamente sollten nicht alle gleichzeitig abgesetzt werden.
- Die genannten Medikamente sind alle gleichzeitig abzusetzen.