

Parkinson-Krankheit – Verträglichkeitsaspekte der dopaminergen Therapie

Prof. Dr. med. Johannes Schwarz, Haag i. OB

Zusammenfassung

Die Parkinson-Krankheit ist eine häufige, fortschreitende neurodegenerative Erkrankung, die mit erheblichen Beeinträchtigungen und negativen Auswirkungen auf die Lebensqualität einhergeht. Die Ursache der Parkinson-Krankheit ist unbekannt. Die Pathologie der Erkrankung zeichnet sich durch den Verlust und die Dysfunktion von dopaminergen Neuronen in der Substantia nigra aus. Zu den charakteristischen klinischen Manifestationen gehören Schwierigkeiten bei der koordinierten Bewegung wie asymmetrischer Ruhetremor, Rigor und Bradykinesie. Haltungsinstabilität und Ganganomalien treten bei fortgeschrittenen Erkrankungen auf. Obwohl die Parkinson-Krankheit nicht heilbar ist, stehen eine Reihe von pharmakologischen Wirkstoffen zur symptomatischen Behandlung der motorischen und nicht motorischen Symptome zur Verfügung. Hauptpfeiler der medikamentösen Therapie sind dopaminerge Wirkstoffe. Diese Medikamente weisen jedoch ein großes Spektrum an potenziellen Nebenwirkungen auf, die von peripheren Ödemen bis hin zu Impulskontrollstörung und anderen Verhaltensänderungen reichen können. Verträglichkeitsaspekte der medikamentösen Parkinson-Therapie bedürfen daher besonderer Beachtung. Darüber hinaus gewinnen nicht motorische Symptome der Parkinson-Krankheit, wie kognitive, schlafbezogene, autonome und sensorische Störungen, die durch die intrinsische Parkinson-Pathologie sowie medikamenteninduzierte Nebenwirkungen verursacht werden können, zunehmend an Aufmerksamkeit und müssen aufgrund ihrer negativen Auswirkungen auf die Lebensqualität und Gesamtprognose behandelt werden. Depressive Störungen treten bei Patienten mit Parkinson-Krankheit häufig auf und wirken sich negativ auf viele andere klinische Aspekte der Erkrankung aus. Demenz kann bei einer großen Anzahl von Parkinson-Patienten auftreten und hat einen erheblichen Einfluss auf die Prognose.

LERNZIELE

Am Ende dieser Fortbildung kennen Sie in Bezug auf die Parkinson-Krankheit ...

- ✓ die wichtigsten Medikamente und medikamentösen Behandlungsstrategien,
- ✓ die wichtigsten Nebenwirkungen relevanter Wirkstoffklassen,
- ✓ wichtige Studien zu den Vor- und Nachteilen einer frühen Behandlung mit Levodopa,
- ✓ Strategien zur Vorbeugung und Behandlung medikamenteninduzierter Komplikationen,
- ✓ Strategien zur Vorbeugung und Behandlung der wichtigsten neuropsychiatrischen Begleiterkrankungen und Komplikationen.

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

Zertifizierung

Diese Fortbildung wurde nach den Fortbildungsrichtlinien der Landesärztekammer Rheinland-Pfalz von der Akademie für Ärztliche Fortbildung in RLP mit 4 CME-Punkten zertifiziert (Kategorie D). Sie gilt für das Fortbildungszertifikat der Ärztekammern. Die erworbenen CME-Punkte werden gemäß § 14 Abs. 4 Diplom-Fortbildungs-Programm der Österreichischen Ärztekammer (DFP) im gleichen Umfang als DFP-Punkte anerkannt.

Redaktionelle Leitung/Realisation

J.-H. Wiedemann
CME-Verlag
Siebengebirgsstr. 15
53572 Bruchhausen
E-Mail: info@cme-verlag.de

EINLEITUNG

Das idiopathische Parkinson-Syndrom ist eine komplexe neurologische Erkrankung, die durch klassische motorische Merkmale des Parkinsonismus in Verbindung mit den pathologischen Merkmalen von Lewy-Körperchen und dem Verlust von dopaminergen Neuronen in der Substantia nigra gekennzeichnet ist [1]. Das idiopathische Parkinson-Syndrom ist von den nicht idiopathischen Formen abzugrenzen, die meist sekundär bei anderen zugrunde liegenden Störungen auftreten [2]. Die Symptomatologie der Parkinson-Krankheit ist heterogen und beinhaltet neben den klassischen motorischen Defiziten signifikante nicht motorische Beeinträchtigungen. Das idiopathische Parkinson-Syndrom ist mit einer Prävalenz von 100 bis 200/100.000 Einwohnern in Deutschland eine der häufigsten neurologischen Erkrankungen. Die Erkrankung betrifft fast 2 % aller Erwachsenen im Alter von >65 Jahren. Mit der Veränderung der Altersstruktur der Bevölkerung ist in Zukunft mit einem weiteren Anstieg der Prävalenz zu rechnen [2].

Die genaue Ursache der Parkinson-Krankheit ist weiterhin unbekannt. Die Erkrankung scheint das Ergebnis eines komplizierten Zusammenspiels von genetischen und Umweltfaktoren zu sein. Konvergierende Evidenz hebt die Rolle von Neuroinflammation und oxidativem Stress bei der Pathogenese der Parkinson-Krankheit hervor, obwohl die mechanistischen Details noch mehr beleuchtet werden müssen [3].

Die Komplexität der Parkinson-Krankheit wird von klinischen Herausforderungen begleitet, einschließlich der diagnostischen Unsicherheit in den frühesten Stadien der Erkrankung und Schwierigkeiten bei der Behandlung der Symptome in späteren Stadien. Darüber hinaus existiert bis heute keine Behandlung, die den zugrunde liegenden neurodegenerativen Prozess verlangsamt [1].

Zu den wichtigsten motorischen Parkinson-Symptomen gehören:

- Bradykinesie
- Rigor
- Ruhetremor
- Haltungs- und Gangstörungen

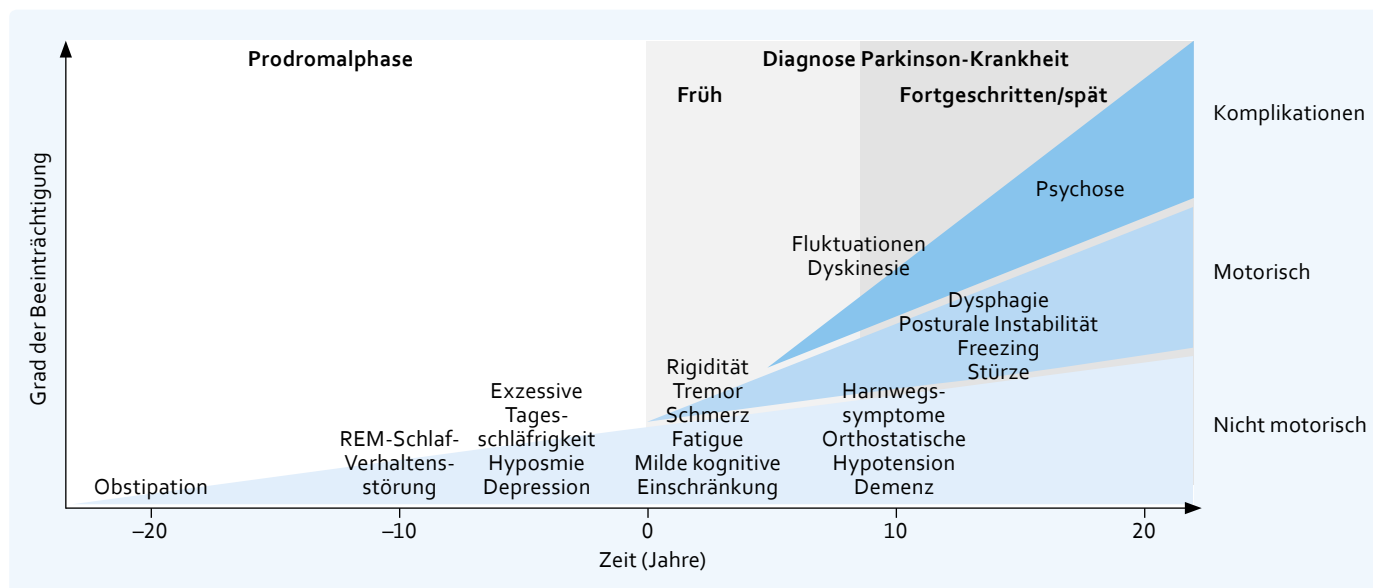
Ein allgemeiner Konsens über die Klassifikation der Untertypen der Parkinson-Krankheit wurde bisher nicht erreicht, aber empirische klinische Beobachtungen deuten auf zwei Hauptuntertypen hin:

- tremordominanter Typ (mit relativer Abwesenheit anderer motorischer Symptome)
- nicht tremordominante Variante (mit Merkmalen wie akinetisch-rigides Syndrom und posturale Instabilität)

Zu den nicht motorischen Symptomen gehören:

- olfaktorische Dysfunktion
- kognitive Beeinträchtigungen
- psychiatrische Symptome
- Schlafstörungen
- autonome Dysfunktionen
- Schmerzen
- Müdigkeit
- Demenz

Die Entwicklung einer Demenz stellt eine besonders häufige Spätkomplikation dar und tritt bei >80 % der Parkinson-Patienten nach einer Krankheitsdauer von 20 Jahren auf [4]. Die genannten Krankheitsmerkmale manifestieren sich häufig in einem typischen zeitlichen Verlauf (● **Abb. 1**).



Die Hauptstütze der Therapie der Parkinson-Symptomatik ist die Behandlung mit Medikamenten, die die Dopaminkonzentration erhöhen oder die Dopaminrezeptoren direkt stimulieren (siehe unten). Bei der Parkinson-Krankheit sind neben Dopamin jedoch auch andere Neurotransmitter sowie Regionen des Nervensystems außerhalb der Basalganglien betroffen.

Behandlungsstrategien für viele Beeinträchtigungen, die in späten Stadien der Krankheit auftreten, sind unzureichend. Zu diesen Einschränkungen gehören motorische Symptome, die nicht auf dopaminerge Therapieansätze ansprechen oder die infolge einer langfristigen dopaminergen Behandlung auftreten. Krankheitsmodifizierende Behandlungen, die die Neurodegeneration verlangsamen oder den Krankheitsprozess aufhalten, sind nach wie vor nicht verfügbar und stellen den größten ungedeckten therapeutischen Bedarf bei der Parkinson-Krankheit dar. Levodopa-resistente Symptome der Parkinson-Krankheit im Spätstadium tragen wesentlich zur Behinderung bei und sind starke Prädiktoren für die Aufnahme in eine Pflegeeinrichtung und für Mortalität [5].

MEDIKAMENTÖSE THERAPIE DES IDIOPATHISCHEN PARKINSON-SYNDROMS

Aktuell verfügbare medikamentöse Therapieoptionen des idiopathischen Parkinson-Syndroms können lediglich die Symptome der Erkrankung behandeln. Die medikamentöse Therapie hat keinen Einfluss auf die Mortalität und andere Komplikationen wie Demenz oder Stürze [6]. Dennoch kann die symptomatische medikamentöse Behandlung die Lebensqualität der Patienten verbessern. Dopaminerge Medikamente, die die Wirkung von Dopamin im depletierten Striatum ersetzen sollen, bilden derzeit die Hauptstütze der Therapie. Die Medikation sollte eingeleitet werden, wenn Patienten aufgrund ihrer Symptome funktionelle Beeinträchtigungen oder soziale Benachteiligung erfahren [7].

Alle verfügbaren Parkinson-Medikamente greifen an der nigrostriatalen Synapse an (● **Abb. 2**). Im Folgenden werden relevante Medikamente und Medikamentenklassen vorgestellt. Die Wahl der Medikamente richtet sich nach Alter des Patienten und Stadium der Erkrankung.

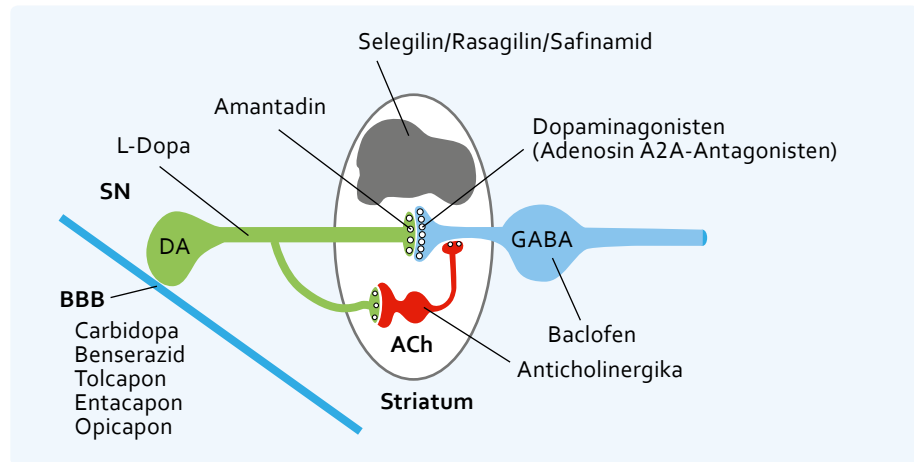
Abbildung 1

Klinische Symptome im zeitlichen Verlauf der Parkinson-Krankheit; nach [1]

Dopaminerge Wirkstoffe sind die wichtigste Therapie

Abbildung 2
Angriffspunkte der Anti-Parkinson-Medikamente

Abkürzungen:
BBB = Bluthirnschranke
(engl. *blood brain barrier*);
SN = Substantia nigra;
ACh = Acetylcholin



Anticholinergika

Es gibt eine kleine Anzahl von Medikamenten zur Behandlung von Parkinson, die über nicht dopaminerge Mechanismen wirken. Eine solche Medikamentenklasse sind die Anticholinergika. Es handelt sich um eine relativ alte Medikamentenklasse, die in der Behandlung der Parkinson-Erkrankung aufgrund zahlreicher Nebenwirkungen weitgehend obsolet geworden ist. Beispiele für Anticholinergika sind Benztropin, Orphenadrin, Procyclidin und Trihexyphenidyl. Der Verlust dopaminergischer Neuronen führt zu einer Störung des normalen Gleichgewichtes zwischen Dopamin und Acetylcholin im Gehirn; Anticholinergika können zur Wiederherstellung des normalen Gleichgewichtes zwischen diesen beiden Neurotransmittern beitragen.

Obwohl ihre Rolle begrenzt ist und sie heutzutage selten verschrieben werden, können sie einen gewissen Nutzen bei der Verbesserung des Rigors und Tremors bei Parkinson-Patienten erzielen [8]. Sie werden im Allgemeinen bei älteren Patienten oder Patienten mit kognitiven Problemen vermieden, da ein erhöhtes Risiko für kognitive Verschlechterung bei dieser Arzneimittelklasse besteht.

Anticholinergika führen zu kognitiver Verschlechterung

Die häufigsten Nebenwirkungen sind:

- verschwommenes Sehen
- Mundtrockenheit
- Obstipation
- Schläfrigkeit
- Schlafstörungen
- Schwierigkeiten beim Wasserlassen, Harnverhalt
- Verwirrtheit
- Erregung
- Angst
- kognitive Beeinträchtigung
- Halluzinationen
- Schwindel
- Schluckbeschwerden
- Herzrhythmusstörungen
- dyskinetische Bewegungen

Obwohl Mundtrockenheit als Nebenwirkung von Anticholinergika aufgeführt wird, ist bei Patienten, bei denen Speichelfluss ein besonderes Problem darstellt, die verringerte Speichelbildung durch Anticholinergika eine wünschenswerte Wirkung. Ebenso kann der anticholinerge Effekt bei Patienten mit Hyperhidrosis, die bei Parkinson-Patienten im Rahmen der begleitenden autonomen Dysfunktion auftreten kann, wünschenswert sein [9]. Daher können diese Medikamente auch gezielt zur Behandlung dieser Symptome eingesetzt werden [8].

NMDA-Rezeptor-Antagonisten (Amantadin)

Hauptvertreter dieser Medikamentenklasse in der Behandlung der Parkinson-Erkrankung ist Amantadin. Es kann zur Behandlung von Rigor, Ruhetremor und manchmal Müdigkeit verwendet werden und eine kurzzeitige Verbesserung der Symptome bewirken. Es kann auch eine niedrigere Levodopa-Dosis ermöglichen, wodurch das Risiko der Entwicklung einer Levodopa-induzierten Dyskinesie verringert wird. Seine nützlichste Eigenschaft ist jedoch wahrscheinlich die Tatsache, dass es verwendet werden kann, um die Schwere von Levodopa-induzierten Dyskinesien zu begrenzen [10]. Amantadin wird zu über 90 % unverändert renal eliminiert, daher kann es bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion zur Akkumulation und zu vermehrten Nebenwirkungen kommen. Da Amantadin nur in geringem Maße dialysierbar ist, sollte es nicht bei dialysepflichtigen Patienten eingesetzt werden [2].

Zu den Nebenwirkungen unter Amantadin-Therapie zählen:

- Herzrhythmusstörungen
- Livedo racemosa
- Ödeme
- Delir
- Psychose
- epileptische Anfälle bei Niereninsuffizienz
- Schlafstörungen
- Kopfschmerzen
- Blasenentleerungsstörungen
- Depression
- gastrointestinale Störungen
- Erektionsstörungen

Amantadin führt zudem zu einer Verlängerung der QT-Zeit. Wenn der Einsatz von Amantadin in Erwägung gezogen wird, ist die Messung der QT-Zeit daher unverzichtbar. Die Substanz ist kontraindiziert bei einer korrigierten QT-Zeit >420 ms oder Anstieg unter Therapie >60 ms.

Levodopa

Goldstandard der medikamentösen Therapie des idiopathischen Parkinson-Syndroms ist weiterhin Levodopa kombiniert mit einem Dopamin-Decarboxylase-Inhibitor. Dopamin kann die Blut-Hirn-Schranke (BHS) nicht überwinden und muss im Zentralnervensystem (ZNS) produziert werden, um im Striatum wirken zu können. Es wird hauptsächlich in dopaminergen Neuronen im Gehirn synthetisiert. Levodopa soll das fehlende Dopamin im geschädigten Striatum ersetzen. Im Gegensatz zu Dopamin ist die Dopaminvorstufe Levodopa in der Lage, die BHS zu passieren, und kann daher oral verabreicht werden. Nach Absorption und Transit durch die BHS wird Levodopa durch das Enzym DOPA-Decarboxylase in den Neurotransmitter Dopamin umgewandelt [8]. Levodopa ist allen anderen Parkinson-Medikamenten in seiner symptomatischen Wirkung überlegen [2].

Üblicherweise erhalten Patienten am Anfang niedrigere Levodopa-Dosen; die Dosis wird dann im weiteren Verlauf hochtitriert, basierend auf dem Ansprechen des Patienten. Die meisten Patienten benötigen eine Dosis im Bereich von 150 bis 1000 mg täglich, aufgeteilt in mehrere Gaben pro Tag. Jedoch resultieren höhere Dosen in einem erhöhten Risiko für beeinträchtigende Nebenwirkungen (siehe unten). Im Allgemeinen setzt die klinische Wirkung von Levodopa schnell ein und kann mehrere Stunden anhalten, insbesondere in den frühen Stadien der Erkrankung. Wenn die Krankheit jedoch fortschreitet, lässt die Wirkung des Arzneimittels in der Regel nach kürzerer Dauer nach, dann sind oft häufigere Gaben über den Tag verteilt notwendig. Levodopa kann in allen Stadien der Erkrankung eingesetzt werden [2]. Orale Standardpräparate (Levodopa kombiniert mit Benserazid

Vorsicht mit Amantadin bei Niereninsuffizienz

Absolute Kontraindikation bei Dialysepatienten

Bei Einsatz von Amantadin muss die QT-Zeit gemessen werden

Levodopa mit Decarboxylase-Inhibitor ist der therapeutische Goldstandard

Levodopa ist allen anderen Parkinson-Medikamenten überlegen

oder Carbidopa) stehen als Kapseln oder Tabletten zur Verfügung und weisen eine Bioverfügbarkeit von 90 % auf. Retardpräparate setzen Levodopa verzögert frei. Daher werden die maximalen Plasmakonzentrationen im Vergleich zu Standardpräparaten später erreicht [2]. Die Darreichungsformen werden stetig für den unterschiedlichen Bedarf diversifiziert. So wird in naher Zukunft voraussichtlich auch ein subkutanes Levodopa-Präparat zur Verfügung stehen [11].

Levodopa ist zwar gut wirksam, hat jedoch erhebliche Nebenwirkungen, die einen wichtigen Aspekt des Leidensdruckes der Patienten ausmachen. Die klassischen Nebenwirkungen von Levodopa sind Übelkeit sowie Schwindel in Zusammenhang mit einer Blutdrucksenkung, die meist vorübergehend sind. Zu beachten ist ein potenzieller Anstieg des Augeninnendruckes. Bei Parkinson-Patienten mit Glaukom sind daher regelmäßige Kontrollen des Augendruckes notwendig.

Darüber hinaus kann es zu neuropsychiatrischen Nebenwirkungen kommen wie ein Delir oder die Entwicklung einer Psychose. Längerer Gebrauch kann zu erheblichen motorischen Komplikationen führen, einschließlich Dyskinesien und schweren motorischen sogenannten On-Off-Fluktuationen [8]. Dyskinesien sind unwillkürliche hyperkinetische Bewegungen, die meist dann auftreten, wenn das Arzneimittel die Peak-Dosis erreicht hat. Das sogenannte On-Off-Phänomen bezieht sich auf die Tatsache, dass Patienten mit fortgeschrittener Parkinson-Krankheit schnelle Schwankungen ihrer motorischen Funktion erfahren können. Während des „On“-Zustandes werden die motorischen Symptome relativ gut kontrolliert, aber ein schnelles Nachlassen der Wirkung von Levodopa lässt den Patienten in den „Off“-Zustand zurückfallen, in dem er starke Parkinsonismus-Merkmale aufweist. Diese Schwankungen können als besonders problematisch erlebt werden und den Patienten stark einschränken. Diese Dyskinesien und On-Off-Fluktuationen treten häufig in späteren Stadien der Erkrankung auf und werden zum Teil als „L-Dopa-Spättsyndrom“ bezeichnet. Das Auftreten beeinträchtigender Dyskinesien kann durch eine Reduzierung der Levodopa-Dosis behandelt werden. Das bedeutet, dass ein empfindliches Gleichgewicht zwischen der Kontrolle der motorischen Symptome und der Minimierung der Nebenwirkungen gefunden werden muss.

Inhibitoren des Dopaminabbaus

Diese Medikamente wirken, indem sie die am Dopaminstoffwechsel beteiligten Enzyme hemmen, wodurch der endogene Dopaminspiegel aufrechterhalten werden soll.

Inhibitoren der Catechol-O-Methyltransferase (COMT) hemmen den Abbau von Levodopa. Sie werden im Allgemeinen nicht als Monotherapie verschrieben, da sie allein nur eine begrenzte Wirkung auf die Parkinson-Symptome haben. Beispiele für COMT-Hemmer sind Entacapon, Tolcapon und Opicapon. Entacapon wird häufig in Kombinationspräparaten zusammen mit Carbidopa und Levodopa verwendet [8]. Es sollte beachtet werden, dass COMT-Hemmer zu einer Verstärkung von Levodopa-induzierten Nebenwirkungen, einschließlich der Dyskinesien, führen können und möglicherweise eine Reduzierung der Levodopa-Dosis erforderlich machen. Zudem können sie neben Mundtrockenheit und Diarrhö zu Lebertoxizität führen. Lebertoxizität ist ein Problem insbesondere bei Tolcapon, das zugleich der effektivste COMT-Hemmer ist [12]. Daher sind bei der Therapie mit Tolcapon stets regelmäßige Kontrollen der Transaminasen erforderlich.

MAO-B ist eines der Hauptenzyme, die am Abbau von Dopamin beteiligt sind. Eine Verringerung der Aktivität dieses Enzyms führt daher zu einer erhöhten dopaminergen Aktivität im Striatum. Die Anwendung von MAO-B-Inhibitoren lindert motorische Symptome bei Parkinson-Patienten und kann als erste Behandlungsoption eingesetzt werden, um den Beginn einer Levodopa-Therapie hinauszuzögern und damit das Risiko von Levodopa-induzierten motorischen Komplikationen zu verringern [9]. Während sie manchmal zur Kontrolle der Symptome im Frühstadium der Erkrankung ausreichen, benötigen die meisten Patienten letztendlich eine zusätzliche Behandlung mit Levodopa. MAO-B-Hemmer können auch in Kombination

Levodopa bei Glaukom erfordert Kontrollen des Augendruckes

Nach längerer Behandlung mit Levodopa treten oft Dyskinesien auf

Dyskinesien werden geringer unter Reduktion von Levodopa

Tolcapon ist hepatotoxisch

mit Präparaten auf Levodopa-Basis verwendet werden, um eine Reduzierung der Levodopa-Dosis zu ermöglichen. Häufig verwendete MAO-B-Hemmer sind Selegilin und Rasagilin. MAO-B-Inhibitoren werden im Allgemeinen gut vertragen, wobei gastrointestinale Nebenwirkungen am häufigsten auftreten.

Dopaminagonisten

Diese Wirkstoffgruppe stimuliert die Aktivität des Dopaminsystems durch Bindung an die dopaminergen Rezeptoren und muss im Gegensatz zu Levodopa nicht erst in Dopamin umgewandelt werden. Dopaminagonisten werden häufig als Ersttherapie bei Parkinson verschrieben, insbesondere bei jüngeren Patienten. Sie können basierend auf den Rezeptorspezifitäten in Ergot-Derivate und Non-Ergot-Derivate eingeteilt werden. Die Ergot-Derivate werden heute allerdings aufgrund ihrer Assoziation mit Herzklappenerkrankungen [13] nur noch selten eingesetzt.

Zu den heute hauptsächlich eingesetzten Non-Ergot-Derivaten zählen:

- Ropinirol und Pramipexol (selektive D2/D3-Agonisten)
- Rotigotin (zusätzlich 5-HT1A-Agonist)
- Piribedil (D1/D2/D3-Agonist und Alpha2-Antagonist)
- Apomorphin (selektiver D1/D2/D3/D4/D5-Agonist)

Einige dieser Arzneimittel sind in Formulierungen mit kontrollierter oder verzögerter Freisetzung in Form von Tabletten, Pflastern und Injektionen/Infusionen erhältlich. Obwohl Dopaminagonisten bei der Kontrolle der motorischen Symptome der Parkinson-Krankheit meist weniger wirksam sind als Levodopa, können Dopaminagonisten eingesetzt werden bei leichten Symptomen, bei Levodopa-Unverträglichkeit oder als Zusatztherapie zu Levodopa [8]. Die initiale Behandlung mit Dopaminagonisten birgt im Vergleich zu Levodopa möglicherweise ein geringeres Risiko für Dyskinesien (siehe unten) [14]. In der Praxis ist allerdings im weiteren Verlauf der Erkrankung eine zusätzliche Gabe von Levodopa zumeist erforderlich.

Häufige Nebenwirkungen der Dopaminagonisten sind:

- Schlaflosigkeit
- periphere Ödeme
- Obstipation
- Halluzinationen
- Tagesschläfrigkeit
- Hautveränderungen (bei transdermaler Gabe)

Es ist zu beachten, dass aufgrund des unterschiedlichen Rezeptorprofils der Dopaminagonisten das Risiko für das Auftreten bestimmter Nebenwirkungen von DA zu DA unterschiedlich sein kann.

Die wichtigste Nebenwirkung von Dopaminagonisten ist die Entwicklung einer Impulskontrollstörung (siehe unten). Diese kann sich z. B. äußern durch:

- Hypersexualität
- Neigung zu Glücksspiel
- Essattacken
- Kaufzwang

Ein weiterer wichtiger Aspekt ist das Risiko eines Dopaminagonisten-Entzugssyndroms, das auftreten kann, wenn Patienten mit zwanghaftem oder impulsivem Verhalten entweder die Einnahme von Dopaminagonisten abbrechen oder die Dosis reduzieren. Zu den Symptomen des Entzugssyndroms können u. a. Angstzustände, Panikattacken, Schlaflosigkeit oder Reizbarkeit gehören [15]. Daher muss das Absetzen von Dopaminagonisten schrittweise und mit klinischer Wachsamkeit für diese Probleme durchgeführt werden.

Ergot-Derivate führen zu Herzklappenerkrankungen

Dopaminagonisten haben ein geringeres Risiko für Dyskinesien als Levodopa

Dopaminagonisten können eine Impulskontrollstörung auslösen

Das Absetzen von Dopaminagonisten kann Entzugssymptome hervorrufen

STUDIENLAGE ZUR LEVODOPA-BEHANDLUNG VS. L-DOPA-SPARENDER THERAPIE IM FRÜHSTADIUM

Vor- und Nachteile eines frühen Einsatzes von Levodopa vs. einer L-Dopa-sparenden Therapie werden fortwährend diskutiert. Hier werden einige wichtige Studien in diesem Zusammenhang vorgestellt.

Es wurde gezeigt, dass Levodopa die Verschlechterung der Parkinson-Symptomatik gemessen anhand der Unified Parkinson’s Disease Rating Scale (UPDRS) mit einer dosisabhängigen Wirkung verzögert (● **Abb. 3**). Der in der Vergangenheit geäußerte Verdacht, Levodopa könnte die Neurodegeneration beschleunigen, hat sich indes im Rahmen dieser Studie nicht bestätigt [16]. Im Rahmen der LEAP-Studie wurde untersucht, ob der Zeitpunkt des Beginns der Levodopa-Therapie einen Einfluss auf den Krankheitsverlauf hat [17]. Ein Studienarm hat Levodopa bereits bei Diagnosestellung erhalten, ein zweiter Studienarm erst nach 40 Wochen. Es wurde kein bedeutsamer Unterschied festgestellt zwischen sofortiger und verzögerter Gabe in der Progressionsrate zwischen Woche 44 und 80. Daraus wurde gefolgert, dass die Behandlung mit Levodopa in Kombination mit Carbidopa keine krankheitsmodifizierende Wirkung aufweist [17]. Als bedeutsame Limitation dieser Studie ist allerdings zu nennen, dass die Levodopa-Dosis mit 300 mg/Tag vergleichsweise niedrig gewählt worden war und viele Patienten auch vor dem verzögerten geplanten Start bereits Levodopa benötigten.

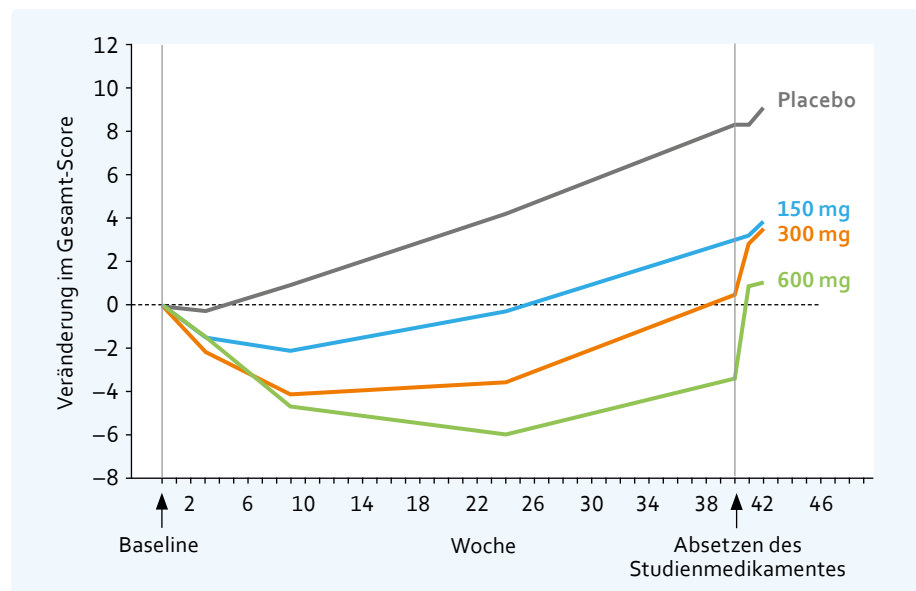


Abbildung 3
 Änderungen der Gesamtwerte auf der Unified Parkinson’s Disease Rating Scale (UPDRS) vom Ausgangswert bis zur Auswertung in Woche 42 stratifiziert nach Levodopa-Dosis; nach [16]

In einer weiteren vergleichenden Studie wurde untersucht, ob durch das Hinauszögern der Levodopa-Therapie motorischen Komplikationen tatsächlich vorgebeugt werden kann. Hierbei wurden Patienten aus Italien, die Levodopa in einem relativ frühen Krankheitsstadium erhielten, mit einer Parkinson-Kohorte aus Ghana, wo die Verfügbarkeit der Medikamente begrenzt ist, verglichen [18]. Die ghanaischen Patienten haben Levodopa zum Teil erst Jahre nach Beginn der Erkrankung erhalten. Dieser Vergleich zeigte, dass motorische Fluktuationen und Dyskinesien nicht mit der Dauer der Levodopa-Therapie assoziiert sind, sondern eher mit einer längeren Krankheitsdauer und einer höheren Levodopa-Tagesdosis. Daher legt diese Studie nahe, dass der Verzicht auf eine frühe Levodopa-Therapie mit dem Ziel, das Auftreten von motorischen Komplikationen zu verzögern, nicht gerechtfertigt ist [18]. Eine Limitation der Studie war die relativ geringe Patientenzahl.

Eine Metaanalyse hat ergeben, dass die initiale Behandlung mit Dopaminagonisten im Vergleich zur Levodopa-Therapie mit einem geringeren Risiko für Dyskinesien vergesellschaftet ist (■ **Abb. 4**). Dieser Effekt bleibt bestehen, auch wenn im weiteren Verlauf Levodopa zur Medikation hinzugenommen wird [14]. Allerdings weist eine andere Metaanalyse darauf hin, dass Levodopa nicht nur die wirksamste medikamentöse Therapie motorischer Parkinson-Symptome darstellt, sondern dass zudem (der häufigeren Inzidenz von Dyskinesien unter Levodopa zum Trotz) eine L-Dopa-sparende Therapie häufiger aufgrund von Nebenwirkungen abgebrochen wird (43,7 vs. 15,8 %) [19].

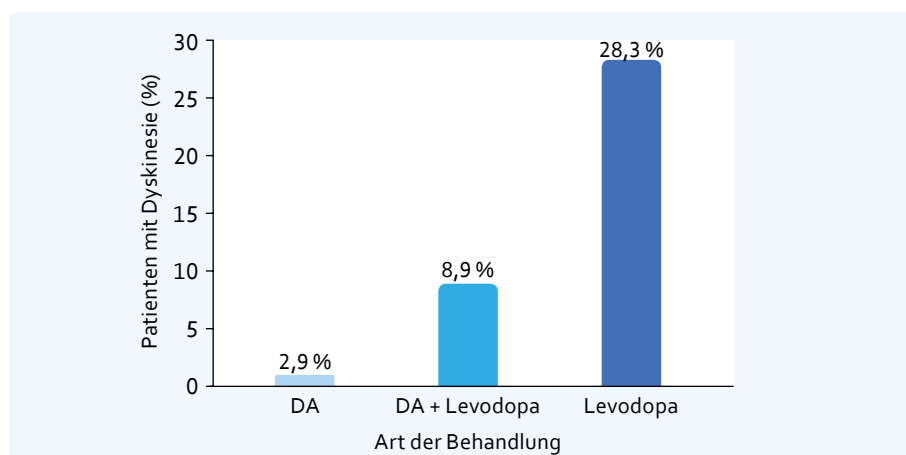


Abbildung 4

Prozentsatz der Patienten, die Dyskinesien entwickelten, während sie eine Dopaminagonisten-Monotherapie, Dopaminagonisten mit begleitender Levodopa-Behandlung oder eine Levodopa-Monotherapie erhielten; nach [14]

Zusammenfassend lässt sich festhalten, dass obgleich in Bezug auf die frühe Behandlung der Parkinson-Krankheit das Pendel heute wieder in Richtung Levodopa geschwungen ist, es dennoch eine Berechtigung für den Einsatz von Dopaminagonisten in der Frühphase gibt. Bei der Wahl des geeigneten Regimes ist insbesondere auf die Nebenwirkungen zu achten.

ÖDEME

Unterschenkelödeme können im Zusammenhang mit der Gabe von Dopaminagonisten auftreten. Dieser Zusammenhang wird oft verkannt. Nicht selten erhalten Patienten mit Dopaminagonisten-assoziierten Ödemen Diuretika, was in Exsikkose und Folgekomplikationen wie einem Delir resultieren kann. Allerdings ist zu beachten, dass Begleiterkrankungen, wie etwa eine Herzinsuffizienz, ebenfalls Ödeme bei Parkinson-Patienten verursachen können. Periphere Ödeme scheinen insbesondere unter D2/D3-spezifischen Agonisten wie Pramipexol aufzutreten [20].

Bei der Behandlung peripherer Ödeme assoziiert mit Dopaminagonisten kann die Umstellung von einem D2/D3-spezifischen Agonisten auf einen D1/D2-Agonisten (Piribedil) vorteilhaft sein. Gleichzeitig sollten potenzielle kardiale oder Gefäßkomplikationen ausgeschlossen werden.

NEUROPSYCHIATRISCHE SYMPTOME DER PARKINSON-KRANKHEIT

Neuropsychiatrische Symptome treten häufig bereits bei der Diagnose der Parkinson-Krankheit auf und sind in fortgeschrittenen Stadien oft stärker ausgeprägt als motorische Symptome. Die häufigsten neuropsychiatrischen Symptome sind Depression, Halluzinationen und Apathie, und viele Patienten haben mehr als ein Symptom, was die Komplexität und Herausforderung sowohl für die Patienten als auch für ihre Betreuer erhöht. Eine besondere Herausforderung stellt die Parkinson-assoziierte Demenz dar. Neuropsychiatrische Symptome sind starke Prädiktoren für eine schlechte Lebensqualität und oft ausschlaggebend für die Aufnahme in eine Pflegeeinrichtung [21].

Dopaminagonisten können periphere Ödeme verursachen

D1/D2-spezifische Dopaminagonisten haben ein geringeres Risiko für Ödeme

Demenz verschlechtert die Prognose der Parkinson-Erkrankung

Demenz

Über 20 % aller Parkinson-Patienten weisen bereits bei Diagnosestellung bedeutsame kognitive Defizite auf [22]. Mehr als 80 % der Patienten sind nach einer Krankheitsdauer von 20 Jahren von einer Demenz betroffen [4]. Das Vorhandensein von Lewy-Körperchen ist der wichtigste pathologische Faktor bei der Entwicklung der Parkinson-Demenz, und es gibt Hinweise auf eine synergistische Wirkung mit β -Amyloid. Der klinische Phänotyp bei der Parkinson-Demenz umfasst Defizite im Erkennungsgedächtnis, der Aufmerksamkeit und der visuellen Wahrnehmung. Schlafstörungen und Halluzinationen sind häufig vorhanden. Die Manifestation einer Demenz bei Parkinson-Patienten hat weitreichende Konsequenzen. Sie verschlechtert die Lebensqualität, stellt eine Belastung für die Angehörigen dar, indiziert oft die Aufnahme in eine Pflegeeinrichtung und wirkt sich negativ auf Gesamtprognose und Lebensdauer der Patienten aus [23]. Eine Demenz kann auch die verfügbaren Therapieoptionen einschränken, so stellt sie z. B. eine Kontraindikation für die Tiefe Hirnstimulation dar, die zum Einsatz kommen kann, wenn die Grenze der dopaminergen Therapie erreicht ist. Zu nennen sind zudem die resultierenden gesundheitsökonomischen Kosten.

Kognitive Störungen bei Parkinson-Patienten hängen nicht zwingend allein mit der Parkinson-Pathologie zusammen.

Folgende potenzielle Begleiterkrankungen mit dem Leitsymptom Demenz sind zu berücksichtigen:

- zerebrale Mikroangiopathie
- Normaldruckhydrozephalus
- Morbus Alzheimer
- frontotemporale Demenz
- Vitaminmangelzustände (insbesondere Vitamin B₁₂, B₁, B₆, Folsäure)

Zu beachten ist zudem, dass sogenannte atypische Parkinson-Syndrome existieren, die mit einer Demenz einhergehen können. Dazu gehören:

- Multisystematrophie
- progressive supranukleäre Blickparese
- kortikobasale Degeneration
- Demenz mit Lewy-Körpern

Zur obligaten Diagnostik bei Verdacht auf Parkinson-assoziierte Demenz gehören:

- (Fremd-)Anamnese
- klinische Untersuchung (internistisch, neurologisch, psychiatrisch)
- standardisierte kognitive Kurztests
- klinische Chemie
 - internistisches Basislabor (einschließlich Retentionsparametern)
 - Schilddrüsenhormone
 - Vitamin B₁₂
 - Folsäure
- kraniales MRT
- Elektroenzephalografie (EEG)
- Duplexsonografie der Halsgefäße

Die Diagnostik bei Parkinson-Demenz sollte kraniale Bildgebung und EEG beinhalten

Die Therapie der kognitiven Störung muss immer eine gründliche Beratung von Patienten und Angehörigen beinhalten. Man sollte immer die aktuelle Medikation prüfen und an die Möglichkeit eines Delirs denken. Anticholinergika sind bei Patienten mit kognitiven Störungen oder einer Demenz zu vermeiden – das gilt sowohl für die Parkinson-Medikamente als auch insbesondere für urologische

Medikamente, die bei diesen Patienten aufgrund einer hyperaktiven Blase häufig verordnet werden. Patienten mit Demenz sollten vorzugsweise ambulant behandelt werden, weil es im stationären Rahmen sehr häufig zu Verwirrheitszuständen und auch eigen- und fremdgefährdendem Verhalten kommen kann. Rivastigmin ist als Antidementivum bei Parkinson-Patienten am besten untersucht. Es kann zu einer leichten Besserung führen [24].

Depression

Eine Depression kann früh im Krankheitsverlauf auftreten, noch bevor motorische Symptome bemerkt werden. Bei 25 % aller Parkinson-Patienten treten Symptome einer Depression innerhalb eines Jahres nach Beginn der typischen motorischen Symptome auf. Einige Symptome der Parkinson-Krankheit können denen einer Depression sehr ähneln (z. B. Interessenverlust, Müdigkeit, Gewichtsveränderung und sozialer Rückzug). Diese Ähnlichkeit kann bei Patienten mit Parkinson-Krankheit zu einer Verknüpfung einer Depression führen [9]. Die genannten Überschneidungen tragen sicherlich auch zu der starken Varianz der berichteten Prävalenz von begleitenden Depressionen bei, die von 4 % bis 70 % reicht [25]. Zudem wird der These zu wenig Beachtung geschenkt, dass Apathie ein Kernmerkmal der Parkinson-Krankheit darstellt, das getrennt von einer Depression aufzufassen ist [26]. Dies könnte wiederum zu einer Überschätzung der Prävalenz von Depressionen bei Parkinson-Patienten beitragen.

Noch wichtiger ist aber, dass die Parkinson-assoziierte Apathie zu einer Fehlinterpretation klinischer Studien zur antidepressiven Therapie bei Parkinson-Patienten beitragen kann. Zudem wurden in den meisten Studien Evaluationskalen verwendet, die nicht spezifisch für die Parkinson-assoziierte Depression entwickelt wurden, sondern für die Evaluation der primären depressiven Störung (z. B. die Hamilton-Skala). Unter Berücksichtigung der genannten Limitationen wiesen sowohl Paroxetin als auch Venlafaxin in einer randomisierten Studie günstige Effekte bei der Parkinson-assoziierten Depression auf [27]. In einer prospektiven Studie konnte unter der Therapie mit dem Dopaminagonisten Pramipexol eine Verbesserung depressiver Symptome bei Patienten mit Parkinson-Krankheit nachgewiesen werden [28]. Pramipexol ist ein selektiver D2/D3-Rezeptoragonist, dessen antidepressive Wirkung über den D3-Rezeptor vermittelt sein könnte. Damit scheint Pramipexol bei diesen Patienten eine günstige Wahl sowohl zur Behandlung der motorischen als auch der depressiven Symptome zu sein.

Psychotische Dekompensation

Psychose, Halluzinationen und Wahnvorstellungen treten bei Parkinson-Patienten gehäuft auf [29]. Hier sind stets zunächst exogene Faktoren in Erwägung zu ziehen. Hierzu können Exsikkose, endokrine Störungen, Harnverhalt oder Infekte gehören. Alter und Multimorbidität spielen eine Rolle, aber auch psychosoziale Faktoren wie ein Umgebungswechsel (Hospitalisation) oder psychischer Stress können ausschlaggebend sein. Nicht zuletzt kann aber auch die Parkinson-Medikation ein Auslöser sein. Mehrere Studien haben gezeigt, dass auch kognitive Beeinträchtigungen, Depression, Schwere der motorischen Parkinson-Symptome, Sehstörungen und Schlaf-Wach-Zyklusstörungen Risikofaktoren für eine psychotische Dekompensation darstellen [30]. Visuelle Halluzinationen zeichnen sich bei Parkinson-Patienten meist durch eine eher geringe emotionale Betroffenheit aus und werden vom Patienten in der Regel nicht als bedrohlich wahrgenommen. Sie treten überwiegend in den Abend- und Nachtstunden auf und sind oft von kurzer Dauer (<60 Minuten) [29].

Zur Behandlung visueller psychotischer Symptome bei Parkinson-Patienten sind in erster Linie externe und psychosoziale Auslöser zu prüfen und zu beseitigen. Sofern das Verdachtsmoment dann auf die Medikation fällt, sollte eine Reduktion der Dosis oder ein Absetzen erwogen werden. Hierbei sollte zunächst die Gabe der weniger wichtigen Medikamente geändert werden, vor allem von Anticholinergika

Rivastigmin ist wirksam bei Parkinson-Demenz

Depressionen sind von der Parkinson-assoziierten Apathie zu unterscheiden

Paroxetin und Venlafaxin sind wirksam bei Parkinson-Patienten mit Depression

Der Dopaminagonist Pramipexol hat bei Parkinson-Patienten eine antidepressive Wirkung

Externe Stressoren können psychotische Symptome triggern

Eine Reduktion der dopaminergen Medikation kann psychotische Symptome lindern

Clozapin ist wirksam, kann aber zu einer Neutropenie führen

Unter Clozapin sind Blutbildkontrollen unverzichtbar

Typische Neuroleptika sind bei Parkinson-Patienten kontraindiziert

Piribedil kann Tagesschläfrigkeit bei Parkinson-Patienten reduzieren

ICD ist ein häufiges Problem bei Parkinson-Patienten

oder Amantadin, sofern diese eingesetzt wurden. Eine Modifikation der Gabe von Levodopa sollte zuletzt erwogen werden.

Sollten die genannten Maßnahmen keine Wirkung zeigen, kann auf eine antipsychotische medikamentöse Therapie zurückgegriffen werden. Clozapin in niedrigen Dosen hat sich als das wirksamste Antipsychotikum für eine Parkinson-assoziierte psychotische Entgleisung erwiesen. Seine Anwendung kann jedoch eine Neutropenie verursachen, daher sind unter Clozapin regelmäßige Blutbildkontrollen erforderlich. Quetiapin stellt eine Alternative dar. Bei der Verordnung von Quetiapin bei älteren Patienten (über 65 Jahre) mit Parkinson-Krankheit ist jedoch besondere Vorsicht geboten (vgl. Fachinformation Quetiapin). Unter Quetiapin besteht kein vergleichbares Risiko für Blutbildveränderungen, es ist allerdings weniger effektiv als Clozapin. Typische Neuroleptika verschlechtern aufgrund der antidopaminergen Wirkung die Parkinson-Symptomatik und dürfen daher nicht verabreicht werden [30].

Schlafstörungen

Schlafprobleme umfassen Schwierigkeiten, nachts durchzuschlafen, unruhigen Schlaf, Alpträume und Tagesschläfrigkeit. Diese können sich als Teil des Parkinson-Syndroms manifestieren oder mit den eingesetzten Medikamenten, wie bestimmten Dopaminagonisten, zusammenhängen. Patienten sollten niemals rezeptfreie Schlafmittel einnehmen, ohne einen Arzt zu konsultieren [9].

Weitere schlafbezogene Probleme, die gehäuft bei Parkinson-Patienten auftreten, sind:

- REM-Schlaf-Verhaltensstörung
- Restless-Legs-Syndrom
- obstruktives Schlafapnoe-Syndrom (OSAS)

Das OSAS weist bei Parkinson-Patienten eine Prävalenz von bis zu 70 % auf und scheint bei diesen Patienten nicht mit dem Gewicht assoziiert zu sein. Bei Verdacht ist eine Abklärung in einem Schlaflabor erforderlich. Eine REM-Schlaf-Verhaltensstörung kann mittels Clonazepam oder Melatonin behandelt werden.

In einer randomisierten Studie konnte gezeigt werden, dass der Non-Ergot-Dopaminagonist Piribedil bei guter Wirkung auf die motorische Symptomatik die Tagesschläfrigkeit bei Parkinson-Patienten reduziert [31].

Impulskontrollstörung

Impulsiv-zwanghaftes Verhalten (engl. impulse control disorder, ICD) manifestiert sich bei der Parkinson-Erkrankung durch pathologisches Glücksspiel, Hypersexualität, Esszwang, Kaufzwang, Punding (zwanghafte Faszination und Ausführung von sich wiederholenden, mechanischen Aufgaben) und anderem Zwangsverhalten. Die Punktprävalenz für ICD liegt bei Parkinson-Patienten bei bis zu 30 % [32]. Diese Verhaltensstörungen spiegeln die Wechselwirkungen der dopaminergen Medikamente mit der Anfälligkeit des Individuums und der zugrunde liegenden Neurobiologie der Parkinson-Krankheit wider [33].

Zu den Risikofaktoren für die Manifestation einer ICD zählen:

- jüngeres Alter
- Alkohol- oder Nikotinabusus
- männliches Geschlecht
- Krankheitsdauer
- Vorliegen einer Depression oder Apathie
- genetische Prädisposition
- Therapie mit Dopaminagonisten, insbesondere Pramipexol und Ropinirol

Daten aus einer Beobachtungsstudie deuten auf eine relativ niedrige Rate von ICD mit lang wirksamen oder transdermalen Dopaminagonisten hin, jedoch müssen diese vorläufigen Beobachtungsdaten durch prospektive Studien, die mögliche Störfaktoren kontrollieren, bestätigt werden [34].

Bei Auftreten einer ICD ist in erster Linie eine sorgfältige Aufklärung der Patienten sowie der Pflegenden wichtig. Reduktion oder Absetzen eines Dopaminagonisten ist meist sinnvoll. Allerdings ist hierbei die Problematik eines Dopaminagonisten-Entzugssyndroms (siehe unten) zu beachten. Therapiealternativen sind in Erwägung zu ziehen.

Dopaminagonisten-Entzugssyndrom

Dopaminagonisten sind Psychostimulanzien mit Modulation des mesokortikolimbischen Systems und können daher eine Abhängigkeit verursachen. Dopaminagonisten weisen ein typisches Entzugssyndrom auf, das bei einer Untergruppe der Patienten zu einer schweren Beeinträchtigung führen kann.

Zu den möglichen Symptomen zählen:

- Angstzustände
- Depression
- Diaphoresis
- Agitiertheit
- Schlafstörungen
- Fatigue
- Schmerzen

Ärzte müssen daher die Patienten beim Ausschleichen dieser Medikamente engmaschig überwachen [15]. Die Symptome bessern sich, wenn Dopaminagonisten wieder angesetzt werden. Eine Besserung tritt in der Regel auch bei Levodopagabe ein.

Delir bei Parkinson-Patienten

Ein Delir ist eine akute und fluktuierende Störung der Aufmerksamkeit und des Bewusstseins. Vorbestehende kognitive Störungen oder eine Demenz sind die wichtigsten Risikofaktoren für die Entwicklung eines Delirs. Faktoren wie medikamentöse Behandlung, Infektionen, Traumata oder Operationen können ein Delir auslösen. Patienten mit der Parkinson-Krankheit haben ein erhöhtes Risiko für ein Delir, das aufgrund der phänomenologischen Überschneidung zwischen Delir und den neuropsychiatrischen Merkmalen der Grunderkrankung oder Nebenwirkungen von dopaminergen Medikamenten oft unterdiagnostiziert wird. Die Prognose des Delirs ist in vielen Fällen ungünstig. Es kann in einem dauerhaften kognitiven Verfall, in motorischer Beeinträchtigung und erhöhter Mortalität resultieren [35].

In erster Linie besteht die Therapie des Delirs bei der Parkinson-Krankheit in der Behandlung ursächlicher externer Faktoren wie Infektionen (z. B. Harnwegsinfekt), Schmerzen, Stoffwechselstörungen oder psychosoziale Stressoren. Zweitens müssen Medikamente, die möglicherweise ein Delir verursachen oder verschlimmern, identifiziert und abgesetzt werden. Hierzu gehören insbesondere anticholinerge Wirkstoffe. Drittens kann die Verabreichung psychoaktiver Medikamente zur Linderung von Delirsymptomen wie Erregung, Halluzinationen oder Angst in Betracht gezogen werden. Allerdings sollte die Anwendung von Neuroleptika oder Benzodiazepinen Patienten mit schwerer Agitiertheit oder belastenden psychotischen Symptomen vorbehalten bleiben [35].

Absetzen von Dopaminagonisten verbessert ICD-Symptome

Achtung: Entzugssyndrom bei Absetzen von Dopaminagonisten

Ein Delir hat oft eine schlechte Prognose

Bei Delir müssen potenzielle externe Stressoren beseitigt werden

POLYPHARMAZIE

Polypharmazie wird von vielen Autoren definiert als gleichzeitige und andauernde Einnahme von ≥ 5 Wirkstoffen, wobei es bei der Anzahl keinen allgemein akzeptierten Konsens gibt. In Deutschland liegt bei etwa 42 % der über 65-Jährigen eine Polypharmazie vor mit steigender Tendenz, 20 % bis 25 % dieser Patienten erhalten potenziell inadäquate Medikamente [36]. Polypharmazie ist bei der Parkinson-Krankheit gängige Praxis. Eine medizinische Behandlung, die allein auf das dopaminerge System abzielt, kann aus bis zu fünf unterschiedlichen Wirkstoffen bestehen [37]. Unerwünschte Arzneimittelwirkungen infolge von Interaktionen bei Polypharmazie führen häufig zu Krankenhauseinweisungen [36].

Die behandelnden Ärzte sollten sich des potenziellen Problems der Polypharmazie bei der Verschreibung von Arzneimitteln stets bewusst sein und die Indikation kritisch hinterfragen. Die Reduktion oder das Belassen einer Medikation ist aber letztlich bei jedem Patienten eine individuelle Entscheidung.

FAZIT

- Die Parkinson-Krankheit ist eine komplexe Erkrankung mit einer hohen Prävalenz.
- Die symptomatische Behandlung motorischer Symptome kann die Lebensqualität verbessern.
- Hauptpfeiler der medikamentösen Therapie sind dopaminerge Wirkstoffe.
- Parkinson-Medikamente können die Patienten durch Nebenwirkungen stark beeinträchtigen.
- Die Vielzahl an dopaminergen Medikamenten ermöglichen für die meisten Patienten eine individuelle Therapie mit guter Wirksamkeit und Verträglichkeit.
- Nebenwirkungen sind vor allem vom Alter und der Multimorbidität abhängig.
- Neuropsychiatrische Symptome treten bei Parkinson-Patienten häufig auf, sie werden oft nicht erkannt oder nicht adäquat behandelt, obgleich Therapieoptionen mit nachgewiesener Wirkung zur Verfügung stünden.
- Unterschiedliche Rezeptorprofile der Dopaminagonisten sollten für die Behandlung der nicht motorischen Symptome genutzt werden.

LITERATUR

1. Kalia LV, Lang AL. Parkinson's Disease. *Lancet* 2015(29). [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(14\)61393-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(14)61393-3)
2. Eggert KM, Oertel WH, Reichmann H. Parkinson-Syndrome – Diagnostik Und Therapie. AWMF-Registernummer: 030/010, 2012. <https://dgn.org/leitlinien/ll-09-2012-parkinson-syndrome-diagnostik-und-therapie/>
3. Liuna Y, Mao K, Yu H, Chen J. Neuroinflammatory Responses and Parkinson' Disease: Pathogenic Mechanisms and Therapeutic Targets. *J Neuroimmune Pharmacol* 2020;15(4): 830–837. <https://doi.org/10.1007/s11481-020-09926-7>
4. Hely MA et al. The Sydney Multicenter Study of Parkinson's Disease: The Inevitability of Dementia at 20 Years. *Mov Disord* 2008;23(6):837–844. <https://doi.org/10.1002/mds.21956>.
5. Coelho M, Ferreira JJ. Late-Stage Parkinson Disease. *Nat Rev Neurol* 2012;(8):435–442. <https://doi.org/10.1038/nrneurol.2012.126>
6. Clarke CE. Has Drug Therapy Changed the Natural History of Parkinson's Disease? *J Neurol* 2010(257):S262–S267. <https://doi.org/10.1007/s00415-010-5716-z>
7. Connolly BS, Lang AE. Pharmacological Treatment of Parkinson Disease: A Review. *JAMA* 2014. <https://doi.org/10.1001/jama.2014.3654>
8. Zahoor I, Shafi A, Haq E. Pharmacological Treatment of Parkinson's Disease. In: *Parkinson's Disease: Pathogenesis and Clinical Aspects*. 2018:129–144. Exon Publications. <https://doi.org/http://dx.doi.org/10.15586/codonpublications.parkinsonsdisease.2018>
9. Goldenberg MM. Medical Management of Parkinson's Disease. *P T* 2008(10):590–606
10. Sawada H et al. Amantadine for Dyskinesias in Parkinson's Disease: A Randomized Controlled Trial. *PLoS ONE* 2010(5). <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0015298>
11. Warren OC et al. Continuous Subcutaneous Levodopa Delivery for Parkinson's Disease: A Randomized Study. *J Parkinsons Dis* 2021;11(1): 177–186. <https://doi.org/10.3233/JPD-202285>
12. Silva TB et al. Liver Says No: The Ongoing Search for Safe Catechol O-Methyltransferase Inhibitors to Replace Tolcapone. *Drug Discov Today* 2020. <https://doi.org/10.1016/j.drudis.2020.07.015>
13. Zanettini R et al. Valvular Heart Disease and the Use of Dopamine Agonists for Parkinson's Disease. *New Eng J Med* 2007;356(1):39–46. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa054830>
14. Chondrogiorgi M et al. Dopamine Agonist Monotherapy in Parkinson's Disease and Potential Risk Factors for Dyskinesia: A Meta-Analysis of Levodopa-Controlled Trials. *Eur J Neurol* 2014;21(3):433–440. <https://doi.org/10.1111/ene.12318>
15. Rabinak CA, Nirenberg MJ. Dopamine Agonist Withdrawal Syndrome in Parkinson Disease. *Arch Neurol* 2010;67(1). <https://doi.org/10.1001/archneurol.2009.294>
16. Fahn S et al. Levodopa and the Progression of Parkinson's Disease. *New Eng J Med* 2004; 351(24). <https://doi.org/10.1056/NEJMoa033447>
17. Verschuur C et al. Randomized Delayed-Start Trial of Levodopa in Parkinson's Disease. *New Eng J Med* 2019;380(4). <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1809983>
18. Cilia R et al. The Modern Pre-Levodopa Era of Parkinson's Disease: Insights into Motor Complications from Sub-Saharan Africa. *Brain* 2014;137(10). <https://doi.org/10.1093/brain/awu195>
19. Xie CL et al. Levodopa Alone Compared with Levodopa-Sparing Therapy as Initial Treatment for Parkinson's Disease: A Meta-Analysis. *Neurol Sci* 2015;36(8). <https://doi.org/10.1007/s10072-015-2253-7>
20. Kleiner-Fisman G, Fisman DN. Risk Factors for the Development of Pedal Edema in Patients Using Pramipexole. *Arch Neurol* 2007;64(6). <https://doi.org/10.1001/archneur.64.6.noc60158>
21. Mueller C et al. Assessment and Management of Neuropsychiatric Symptoms in Parkinson's Disease. *CNS Drugs* 2018;32(7). <https://doi.org/10.1007/s40263-018-0540-6>
22. Muslimovic D et al. Cognitive Profile of Patients with Newly Diagnosed Parkinson Disease. *Neurology* 2005;65(8). <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000180516.69442.95>

23. Garcia-Ptacek S, Kramberger MG. Parkinson Disease and Dementia. *J Geriatr Psychiatry Neurol* 2016;29(5). <https://doi.org/10.1177/0891988716654985>
24. Poewe W et al. Long-Term Benefits of Rivastigmine in Dementia Associated with Parkinson's Disease: An Active Treatment Extension Study. *Mov Disord* 2006;21(4). <https://doi.org/10.1002/mds.20700>
25. Lieberman A. Depression in Parkinson's Disease – a Review. *Act Neurol Scand* 2006; 113(1). <https://doi.org/10.1111/j.1600-0404.2006.00536.x>
26. Kirsch-Darrow LH et al. Dissociating Apathy and Depression in Parkinson Disease. *Neurology* 2006;67(1). <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000230572.07791.22>
27. Richard IH et al. A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial of Antidepressants in Parkinson Disease. *Neurology* 2012;78(16). <https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e3182516244>
28. Barone P. Pramipexole for the Treatment of Depressive Symptoms in Patients with Parkinson's Disease: A Randomised, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *Lancet Neurology* 2010;9(6). [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(10\)70106-X](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(10)70106-X)
29. Fenelon G. Hallucinations in Parkinson's Disease: Prevalence, Phenomenology and Risk Factors. *Brain* 2000;123(4). <https://doi.org/10.1093/brain/123.4.733>
30. Rabey JM. Hallucinations and Psychosis in Parkinson's Disease. *Parkinsonism Relat Disord* 2009;15. [https://doi.org/10.1016/S1353-8020\(09\)70846-6](https://doi.org/10.1016/S1353-8020(09)70846-6)
31. Eggert K et al. Influence of the Nonergot Dopamine Agonist Piribedil on Vigilance in Patients With Parkinson Disease and Excessive Daytime Sleepiness (PiViCog-PD). *Clin Neuropharmacol* 2014;37(4). <https://doi.org/10.1097/WNF.0000000000000041>
32. Antonini A et al. ICARUS Study: Prevalence and Clinical Features of Impulse Control Disorders in Parkinson's Disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2017;88(4). <https://doi.org/10.1136/jnnp-2016-315277>
33. Voon V et al. Impulse Control Disorders and Levodopa-Induced Dyskinesias in Parkinson's Disease: An Update. *Lancet Neurology* 2017;16(3). [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(17\)30004-2](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(17)30004-2)
34. Rzos A et al. A European Multicentre Survey of Impulse Control Behaviours in Parkinson's Disease Patients Treated with Short- and Long-Acting Dopamine Agonists. *Eur J Neurol* 2016;23(8). <https://doi.org/10.1111/ene.13034>
35. Ebersbach Georg et al. Management of Delirium in Parkinson's Disease. *J Neural Transm* 2019;126(7). <https://doi.org/10.1007/s00702-019-01980-7>
36. Moßhammer Dirk et al. Polypharmacy – an Upward Trend with Unpredictable Effects. *Dtsch Arzteblatt Online* 2016;23. <https://doi.org/10.3238/arztebl.2016.0627>
37. Csoti I et al. Polypharmacy in Parkinson's Disease: Risks and Benefits with Little Evidence. *J Neural Transm* 2019;126(7). <https://doi.org/10.1007/s00702-019-02026-8>

Autor

Prof. Dr. med. Johannes Schwarz
Chefarzt Morbus Parkinson und andere Bewegungsstörungen
InnKlinikum Haag
Krankenhausstraße 4
83527 Haag i. OB

Veranstalter

CME-Verlag, Bruchhausen

Fortbildungspartner

DESITIN ARZNEIMITTEL GMBH

Transparenzinformation

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

Bildnachweis

Titelbild: PopTika – shutterstock.com

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



CME-Fragebogen



Bitte beachten Sie:

- Die Teilnahme am nachfolgenden CME-Test ist nur online möglich unter: www.cme-kurs.de
- Diese Fortbildung ist mit 4 CME-Punkten zertifiziert.
- Es ist immer nur eine Antwortmöglichkeit richtig (keine Mehrfachnennungen).

? Welche Aussage zum idiopathischen Parkinson-Syndrom trifft *nicht* zu?

- Das idiopathische Parkinson-Syndrom ist von den nicht idiopathischen Formen abzugrenzen.
- Die Erkrankung betrifft fast 2 % aller Erwachsenen im Alter von >65 Jahren.
- Depressionen manifestieren sich typischerweise erst Jahre nach Beginn der motorischen Symptome.
- Die genaue Ursache der Parkinson-Krankheit ist weiterhin unbekannt.
- Olfaktorische Dysfunktion kann als Teil der Erkrankung auftreten.

? Welche der Aussagen zur Therapie mit Levodopa bei Parkinson-Patienten trifft zu?

- Levodopa hat eine nachgewiesene neuroprotektive Wirkung und verlangsamt die zugrunde liegende Neurodegeneration.
- Levodopa ist ungeachtet der klinischen Beschwerden bei Diagnosestellung in jedem Stadium der Erkrankung indiziert.
- Dopamin kann die Blut-Hirn-Schranke leicht passieren und kann daher zur Behandlung oral verabreicht werden.
- Die Levodopa-Therapie besteht bei fortgeschrittener Erkrankung meist aus einer einmaligen Gabe pro Tag (vorzugsweise morgens).
- Bei Parkinson-Patienten mit Glaukom sind unter Levodopa regelmäßige Kontrollen des Augendruckes notwendig.

? Welche Aussage zum Wirkverlust und den Nebenwirkungen von Levodopa bei Parkinson-Patienten trifft *nicht* zu?

- Wirkung und Nebenwirkungen von Levodopa sind meist dosisabhängig.
- Wenn die Parkinson-Krankheit fortschreitet, lässt die Wirkung des Arzneimittels in der Regel nach kürzerer Dauer nach.

- Übelkeit und Schwindel, die mit dem Beginn der Therapie auftreten, sind meist passager.
- Dyskinesien treten meist dann auf, wenn nach Levodopa-Gabe der niedrigste Spiegel erreicht ist.
- Levodopa kann ein Delir oder eine Psychose triggern.

? Welche Aussage zu Anticholinergika und NMDA-Rezeptor-Antagonisten in der Therapie des Morbus Parkinson trifft zu?

- Anticholinergika haben einen günstigen Effekt auf kognitive Funktionen.
- Anticholinergika führen typischerweise zu einem erhöhten Speichelfluss und Schwitzen.
- Da Amantadin primär hepatisch metabolisiert wird, eignet es sich insbesondere bei Patienten mit Niereninsuffizienz bzw. Dialysepflicht.
- Amantadin wirkt sich günstig bei einer Blasenentleerungsstörung aus.
- Amantadin kann zu einer Verlängerung der QT-Zeit führen.

? Welche Aussage zu den Inhibitoren des Dopaminabbaus beim Morbus Parkinson ist richtig?

- Inhibitoren der Catechol-O-Methyltransferase (COMT) werden in der Regel als Monotherapie, die Levodopa ersetzen soll, verschrieben.
- Bei Therapie mit dem COMT-Hemmer Tolcapon sind aufgrund der Hepatotoxizität regelmäßige Kontrollen der Transaminasen erforderlich.
- COMT-Hemmer wirken sich meist günstig auf Levodopa-assoziierte Dyskinesien aus.
- MAO-B-Inhibitoren verringern die dopaminerge Aktivität im Striatum.
- Die Anwendung von MAO-B-Inhibitoren lindert v. a. nicht-motorische Symptome.

CME-Fragebogen (Fortsetzung)

? Welche Aussage zu den Effekten von Dopaminagonisten bei Parkinson-Patienten ist korrekt?

- Dopaminagonisten sind als Ersttherapie grundsätzlich ungeeignet.
- Dopaminagonisten sind als Erstlinientherapie v. a. bei älteren Patienten >75 Jahre geeignet.
- Heutzutage werden Ergot-Derivate aufgrund des günstigen kardialen Profils bevorzugt eingesetzt.
- Der Einsatz von Dopaminagonisten kann zu einer Impulskontrollstörung führen.
- Dopaminagonisten verursachen einen erhöhten Speichelfluss.

? Welche Aussage zur Parkinson-assoziierten Demenz trifft zu?

- Eine Demenz verschlechtert die Lebensqualität, aber typischerweise nicht die Gesamtprognose der Erkrankung.
- Die diagnostische Aufarbeitung erfolgt rein klinisch und bedarf keiner apparativen Untersuchungen.
- Die Diagnose einer Parkinson-assoziierten Demenz ist therapeutisch nicht relevant, da keine Wirkstoffe mit nachgewiesener Wirkung verfügbar sind.
- Beim klinischen Phänotyp der Parkinson-assoziierten Demenz sind Erkennungsgedächtnis und Aufmerksamkeit typischerweise intakt.
- Rivastigmin kann zu einer leichten Besserung der kognitiven Defizite führen.

? Welche Aussage zu Depressionen und psychotischen Symptomen bei Parkinson-Patienten trifft nicht zu?

- Paroxetin und Venlafaxin weisen günstige Effekte bei der Parkinson-assoziierten Depression auf.
- Für den Dopaminagonisten Pramipexol konnte eine Verbesserung depressiver Symptome bei Patienten mit Morbus Parkinson nachgewiesen werden.
- Exsikkose, endokrine Störungen, Harnverhalt oder Infekte können bei Parkinson-Patienten psychotische Symptome triggern.

- Sofern Clozapin (oder Quetiapin*) keine ausreichende antipsychotische Wirkung bei Parkinson-Patienten zeigen, stellen typische Neuroleptika eine Therapiealternative dar.
- Unter Therapie mit Clozapin sind regelmäßige Blutbildkontrollen erforderlich.

? Welche Aussage zu Schlafstörungen bei Patienten mit Morbus Parkinson trifft zu?

- Tagesschläfrigkeit ist ein seltenes Problem bei der Parkinson-Erkrankung.
- Der Dopaminagonist Piribedil kann die Tagesschläfrigkeit bei Parkinson-Patienten reduzieren.
- Dopaminagonisten führen äußerst selten zu Schlafstörungen bei Parkinson-Patienten.
- Es besteht keine Assoziation zwischen einem Schlafapnoe-Syndrom und der Parkinson-Erkrankung.
- Eine REM-Schlaf-Verhaltensstörung stellt per definitionem kein Symptom der Parkinson-Krankheit dar.

? Welche Aussage zum Dopaminagonisten-Entzugssyndrom und Delir bei Parkinson-Patienten ist korrekt?

- Das Dopaminagonisten-Entzugssyndrom ist meist passager und führt bei den meisten Betroffenen nicht zu einer relevanten Beeinträchtigung.
- Ein Dopaminagonisten-Entzugssyndrom zeigt unter Gabe von Levodopa meist keine Besserung.
- Ein Delir bei Parkinson-Patienten senkt die Lebensqualität, ist aber nicht mit einer erhöhten Mortalität assoziiert.
- Anticholinerge Wirkstoffe lindern ein Delir in der Regel.
- In erster Linie besteht die Therapie des Delirs in der Behandlung ursächlicher externer Faktoren wie z. B. Infektionen oder psychosozialer Stressoren.

* Bei der Verordnung von Quetiapin an ältere Patienten (über 65 Jahre) mit Parkinson-Krankheit ist besondere Vorsicht geboten (vgl. Fachinformation Quetiapin)