

Richtlinien für die Behandlung des idiopathischen Parkinsonsyndroms

Arbeitsgruppe^{1, 2} der Therapiekommission der Schweizerischen Neurologischen Gesellschaft (SNG)

Vor 5 Jahren hat unsere Arbeitsgruppe Richtlinien für die Behandlung von Parkinsonpatienten veröffentlicht³. In der Zwischenzeit sind verschiedene neue Behandlungsmöglichkeiten bekannt geworden, so dass sich eine Neufassung der Richtlinien rechtfertigt. Die Behandlung des idiopathischen Parkinsonsyndroms ist in den letzten Jahren immer komplexer geworden. Einerseits sind zahlreiche neuere medikamentöse und chirurgische Behandlungsmethoden verfügbar, andererseits haben wir mit der Behandlung mit L-Dopa Erfahrungen über mehr als 30 Jahre sammeln können. Es hat sich gezeigt, dass die Probleme der Langzeitbehandlung durch eine optimale Wahl der Medikamente zu Beginn der Behandlung reduziert werden können. Da der Zeitpunkt, an welchem einzelne Massnahmen begonnen oder durchgeführt werden sollten und da die Dosierungen der verschiedenen Medikamente von Patient zu Patient stark variieren, wird auch in Zukunft eine Behandlung nur in Zusammenarbeit mit einem Neurologen zu empfehlen sein.

1. Vorschläge für den Therapiebeginn beim idiopathischen Parkinsonsyndrom

1.1 Patienten, die (noch) keine symptomatische Behandlung benötigen

Eine kurative Behandlung des Parkinsonsyndroms ist bisher nicht möglich und auch die Wirkungen der neuroprotektiven Massnahmen sind nicht gesichert. Solange die Behinderung des Patienten keine symptomatische Behandlung erfordert, kann auf eine medikamentöse Behandlung verzichtet werden. L-Dopa sollte in diesem Stadium nicht verschrieben werden.

Die Hypothese, dass Amantadin, Selegilin, Coenzym Q10, Vitamin E und zahlreiche weitere Substanzen eine neuroprotektive Wirkung haben, konnte bisher nicht erhärtet werden.

1.2 Patienten, die eine symptomatische Behandlung benötigen

Der *Zeitpunkt des Beginns* einer symptomatischen Behandlung wird in erster Linie durch den Leidensdruck des Patienten bestimmt. (Als Richtwert gilt in der Regel ein Wert von zirka 12 Punkten des motorischen Teils der UPDRS-Skala.)

L-Dopa und Dopaminagonisten müssen immer einschleichend dosiert werden. Es muss beachtet werden, dass die erkennbare Wirkung besonders bei Dopaminagonisten manchmal erst nach 1–2 Monaten eintritt. Beim Auftreten von gastrointestinalen Nebenwirkungen oder orthostatischem Blutdruckabfall kann vorübergehend Domperidon (siehe unten) beigegeben werden.

1.2.1 Betagte, psychoorganisch veränderte und/oder polymorbide Patienten

L-Dopa plus Dekarboxylasehemmer (DH)

Diese einfachere Behandlung wird von dieser Patientengruppe wahrscheinlich zuverlässiger durchgeführt als das Vorgehen nach 1.2.2. Ausserdem trägt sie dem Umstand Rechnung, dass unter Dopaminagonisten mehr psychische und systemische Nebenwirkungen auftreten als unter L-Dopa.

1.2.2 Jüngere Patienten

a) Dopaminagonist

Verschiedene Untersuchungen haben gezeigt, dass Patienten, bei denen Dopaminagonisten früh ein-

Korrespondenz:
Prof. Dr. med. H. P. Ludin
Neurologie FMH
Flurhofstrasse 52
CH-9000 St. Gallen

1 H. P. Ludin, St. Gallen; F. Baronti, Tschugg; P. Burkhard, Genève; P. Fuhr, Basel; J. Ghika, Lausanne; C. Staedler, Lugano; M. Sturzenegger, Bern; F. Vingerhoets, Lausanne; D. Waldvogel, Luzern/Zürich.

2 Die Arbeitsgruppe dankt der Firma Pfizer AG, Zürich, für die Unterstützung.

3 Arbeitsgruppe der Therapiekommission der Schweizerischen Neurologischen Gesellschaft (SNG). Richtlinien für die Behandlung des idiopathischen Parkinsonsyndroms. Schweiz Ärztezeitung 1998;79:428–30.

gesetzt werden, weniger Probleme der Langzeittherapie (Dyskinesien, Fluktuationen) haben.

Mit den modernen Dopaminagonisten können auch mit einer Monotherapie in den frühen Stadien (Hoehn-und-Yahr-Stadien I–II) gute therapeutische Resultate erreicht werden.

Neuere Befunde weisen auf eine neuroprotektive Wirkung einzelner Dopaminagonisten hin. Sollten diese Hinweise bestätigt werden, müsste in Zukunft ein früher Therapiebeginn mit entsprechenden Dopaminagonisten empfohlen werden.

Wenn Wirkung nicht (mehr) genügend → + b).

b) L-Dopa plus Dekarboxylasehemmer (DH)

Es ist umstritten, ob von Anfang an Retardpräparate gegeben werden sollten. Theoretisch kann damit die Pulsatilität der L-Dopa-Therapie, die für einen Teil der Langzeitprobleme verantwortlich gemacht wird, reduziert werden. Eine Verbesserung der Langzeitresultate konnte bisher aber nicht bewiesen werden.

Die Dopaminagonisten sollen auch nach Einführung von L-Dopa weiter verabreicht werden.

c) Anticholinergika

Bei jüngeren Patienten ohne neuropsychologische Defizite mit stark tremordominanter Symptomatik kann ein Behandlungsbeginn mit Anticholinergika erwogen werden.

2. Primäre Therapieversager

Primäre Therapieversager der dopaminergen Therapie sind bei Patienten mit idiopathischem Parkinsonsyndrom äusserst selten. Von einem primären Therapieversager darf nur gesprochen werden, wenn unter mindestens 1000 mg L-Dopa plus DH (keine Retardform) täglich während mindestens 2 Monaten keine Besserung der motorischen Symptomatik eintritt. In diesen Fällen muss in der Regel die Diagnose revidiert werden.

3. Bekämpfung von Problemen der Langzeittherapie

Mit dem Auftreten von Problemen der Langzeittherapie wird die Behandlung meist sehr komplex und sie muss den Bedürfnissen des einzelnen Patienten sorgfältig angepasst werden. Spätestens in diesem Stadium wird die Zusammenarbeit mit einem Neurologen unumgänglich.

3.1 Dyskinesien und Dystonien

Nach mehrjähriger Behandlung mit L-Dopa plus DH und weniger ausgeprägt mit Dopaminagonisten treten bei den meisten Patienten mit idiopathischem Parkinsonsyndrom Dyskinesien und/oder Dystonien in sehr unterschiedlichem Ausmass auf.

Wenn die Dyskinesien störend werden, kann häufig mit einer Fraktionierung der Medikamentendosen eine Reduktion erzielt werden. Auch die Reduzierung von L-Dopa plus DH und die Einführung bzw. die Dosiserhöhung eines Dopaminagonisten kann erfolgreich sein. Bei biphasischen Dyskinesien sollten retardierte Präparate vermieden werden.

Als Zusatzmedikationen zur Eindämmung der Dyskinesien und Dystonien bewährt sich vielfach Amantadin oder Clozapin. In sehr schweren Fällen kann ein stereotaktischer Eingriff diskutiert werden.

Schmerzhafte Dystonien können durch schnell wirkende L-Dopa-Präparationen oder noch besser durch Apomorphinboli bekämpft werden. Bei therapieresistenten und besonders bei persistierenden Dystonien wird mit Erfolg Botulinumtoxin eingesetzt.

3.2 Fluktuationen

Das Parkinsonsyndrom hat nicht einen gradlinig progredienten Verlauf. Schon ohne Behandlung kommt es zu Fluktuationen der Symptomatik, die durch die Langzeittherapie aber erheblich verstärkt werden.

Bei den kurzdauernden «freezings» ist keine wirksame medikamentöse Behandlung bekannt. Zu ihrer Überwindung können Tricks, wie rhythmisches Zählen oder Heben der Füsse, z.B. beim Treppensteigen, hilfreich sein.

Es wird versucht, die Verkürzung der Wirkungsdauer der Einzeldosen mit retardierten Präparaten von L-Dopa plus DH durch den Einsatz von COMT-Hemmern und durch Dopaminagonisten mit langer Halbwertszeit zu kompensieren. Häufig wird es trotzdem nötig, die Zahl der täglichen Einzeldosen schrittweise zu erhöhen. Wenn die Möglichkeiten der oralen Medikation ausgeschöpft sind, kann die Einstellung mit einer elektronischen Pumpe zur kontinuierlichen Abgabe von Apomorphin versucht werden.

Einzelne Blockaden («off-Phasen») können mit wasserlöslichen (raschwirkenden) L-Dopa plus DH-Präparaten oder zuverlässiger mit Apomorphinboli kupiert werden.

Therapieresistente, invalidisierende Fluktuationen stellen eine Indikation für stereotaktische Eingriffe dar.

3.3 Psychische Nebenwirkungen der Therapie

Verwirrheitszustände und (fast ausschliesslich optische) Halluzinationen treten besonders bei langdauernder Symptomatik recht häufig auf. Im Einzelfall ist es manchmal schwierig zu unterscheiden, ob es sich dabei um eine Nebenwirkung der dopaminergen Behandlung oder um den Ausdruck einer (beginnenden) demenziellen Entwicklung handelt. Verwirrheitszustände und Halluzinationen, die innerhalb der ersten 2 Krankheitsjahre auftreten, müssen an eine diffuse Lewy-Körperchen-Krankheit denken lassen.

Da die Störungen vorwiegend am Abend und in der Nacht auftreten, kann versucht werden, die abendliche Dosis der Antiparkinsonika zu reduzieren. Anticholinergika, Selegilin und Amantadin sollten auf jeden Fall abgesetzt werden. Falls zusätzlich die dopaminerge Medikation reduziert werden muss, sollte dies mehr die Dopaminagonisten als L-Dopa plus DH betreffen, da diese seltener zu psychischen Nebenwirkungen führen. Vielfach kann eine befriedigende Lösung mit der zusätzlichen Gabe von kleinen Dosen von Clozapin oder Quetiapin erzielt werden.

3.4 Wirkungsabnahme

Es ist zwar unbestritten, dass es mit der Zeit zu einer Abnahme des Therapieeffekts, aber nicht zu einem Wirkungsverlust der Parkinsonmedikamente kommt. Zum grossen Teil ist diese Wirkungsabnahme durch ein Fortschreiten der Krankheit, insbesondere von nicht-dopaminergen Funktionen (z.B. posturaler Instabilität, kognitiven Veränderungen), bedingt. Die Kontrolle über Rigor, Akinese und in vermindertem Masse auch über den Tremor geht auch in fortgeschrittenen Fällen nicht verloren. Wegen der Dyskinesien und der psychischen Nebenwirkungen sind allerdings die Dosierungsmöglichkeiten vielfach stark eingeschränkt.

Auch bei sekundärem Therapieversagen muss die Diagnose reevaluiert werden.

4. Bemerkungen zu einzelnen therapeutischen Massnahmen

4.1 Medikamente zur Behandlung des Parkinsonsyndroms

Amantadin

Amantadin verfügt über eine symptomatische Wirkung, die allerdings häufig nach recht kurzer Zeit abnimmt. Sein angeblicher neuroprotektiver Effekt konnte bisher klinisch nicht belegt werden.

Medikamentös bedingte Dyskinesien können durch Amantadin in vielen Fällen reduziert werden.

Das Medikament kann intravenös verabreicht werden und eignet sich daher zur Behandlung akinetischer Krisen und bei Patienten, die abdominalen Eingriffen unterzogen wurden.

Anticholinergika

Die Anticholinergika haben eine gute Wirkung bei der Behandlung des Tremors. Besonders wegen ihrer mentalen Nebenwirkungen sollten sie mit Vorsicht und bei alten Patienten überhaupt nicht verschrieben werden.

Apomorphin

Apomorphin ist ein Dopaminagonist, der eine kurze Halbwertszeit hat und der bei oraler Verabreichung nephrotoxisch wirkt. Daher wird die Substanz meist subkutan gespritzt. Damit können schmerzhaftes Dystonien und off-Phasen erfolgreich bekämpft werden. Bei Patienten mit starken Fluktuationen kann Apomorphin auch mittels einer programmierbaren Medikamentenpumpe appliziert werden. Zur perioperativen Behandlung kann Apomorphin auch intravenös gegeben werden.

Mit dem Apomorphintest kann auch die voraussichtliche Wirkung der dopaminergen Behandlung, allerdings nicht ganz zuverlässig, bestimmt werden.

COMT-Hemmer

Es sind 2 COMT-Hemmer, Entacapon und Tolcapon, die die Wirkung von L-Dopa verlängern und verstärken, im Handel. Ihre periphere Wirkung verhindert den Umbau von L-Dopa in 3-OMD.

Klinisch ist Tolcapon eindeutig wirksamer als Entacapon. Dieses hat eine deutlich kürzere Halbwertszeit und muss deshalb mit jeder L-Dopa-Gabe eingenommen werden. Beim Tolcapon dagegen genügen 3 Tagesdosen. COMT-Hemmer sollen nur in Kombination mit einem L-Dopa-Präparat gegeben werden, da sie sonst wirkungslos sind.

Unter Tolcapon sind einige Patienten an einem akuten Leberversagen gestorben. Eine engmaschige Überwachung der Leberfunktion ist deshalb besonders am Anfang der Behandlung unumgänglich. Wegen dieser Zwischenfälle sind COMT-Hemmer bisher nur für die Behandlung der Fluktuationen in der Langzeitbehandlung zugelassen.

Dopaminagonisten

Dopaminagonisten haben ein ähnliches Wirkungsprofil wie L-Dopa. In fortgeschrittenen Fällen sind sie aber weniger wirksam und es treten mehr systemische und psychische Nebenwirkungen auf als unter L-Dopa.

Unter der Behandlung mit Dopaminagonisten (und weniger mit L-Dopa) kann es zu diurnalen Schlafepisoden kommen. Besonders bei Patienten, die noch Auto fahren, muss darauf geachtet werden.

4.2 Chirurgische Massnahmen

Stereotaktische Operationen

Während vieler Jahre wurde die Thalamotomie (bzw. der Einbau eines Schrittmachers) bei ausgewählten Patienten zur Tremorbehandlung vorgenommen. In den letzten Jahren haben Eingriffe im Globus pallidus und besonders im N. subthalamicus stark an Bedeutung gewonnen. Mit diesen Eingriffen können auch Dyskinesien, Fluktuationen und Akinese bekämpft werden. Sie kommen für Patienten in Spätstadien in Frage, wobei die Operationsindikation vom Neurologen und Neurochirurgen gemeinsam gestellt werden soll. Es gilt zu beachten, dass Parkinsonsymptome, die nicht oder nicht mehr auf die dopaminerge Therapie ansprechen, auch durch den operativen Eingriff nicht erfolgreich bekämpft werden. Patienten mit erheblichen kognitiven Defiziten sollten ebenfalls nicht operiert werden. Es ist noch nicht entschieden, ob destruierende Eingriffe oder der Schrittmachereinbau vorteilhafter sind.

4.3 Adjuvante Massnahmen

Antidepressiva

Viele Parkinsonpatienten benötigen eine medikamentöse antidepressive Behandlung. Trizyklische Antidepressiva, SSRI und NARI sind in der Regel problemlos. Die Serotonin-Wiederaufnahmehemmer führen in einzelnen Fällen zu einer Zunahme der Parkinsonsymptomatik. Ihre Anwendung erfordert daher eine strenge Ver-

laufskontrolle. Der MAO A-Hemmer Moclobemid darf nicht zusammen mit Selegilin gegeben werden.

Atypische Neuroleptika

Clozapin ist das wirksamste Neuroleptikum, das bei Parkinsonpatienten verwendet werden darf, ohne dass es zu einer Zunahme der extrapyramidalen Symptomatik kommt. Das Medikament wird vor allem zur Bekämpfung der psychischen Nebenwirkungen der dopaminergen Medikamente eingesetzt. Daneben hat es auch eine gewisse Antitremor- und Antidyskinesie-Wirkung. Wegen der Gefahr einer Agranulozytose sind regelmässige Blutbildkontrollen durchzuführen.

Als Alternative zu Clozapin kann Quetiapin verschrieben werden. Seine neuroleptische Potenz ist allerdings bedeutend geringer und bei einem Teil der Patienten kommt es zu einer Verstärkung der Parkinsonsymptome. Regelmässige Blutbildkontrollen sind nicht nötig.

Clozapin und Quetiapin müssen bei Parkinsonpatienten sehr vorsichtig dosiert werden. Für den Behandlungsbeginn mit Clozapin wird empfohlen, in der Regel mit einer abendlichen Dosis von 6,25 mg (eine Vierteltablette à 25 mg) zu beginnen. Als Anfangsdosis für die Behandlung mit Quetiapin wird eine halbe Tablette à 25 mg (Filmtablette ohne Bruchrinne, von Hilfsperson zu halbieren) abends empfohlen.

Andere atypische Neuroleptika führen häufig zu einer Zunahme der extrapyramidalen Symptomatik, so dass sie nicht verschrieben werden sollten.

Domperidon

Der peripher wirkende Dopaminantagonist Domperidon wird vorwiegend für die Bekämpfung von Übelkeit und Erbrechen zu Beginn der dopaminergen Behandlung (vorübergehend) eingesetzt. Ausserdem kann eine arterielle Hypotonie damit bekämpft werden.

Drug holiday

Der Drug holiday, bei dem die Antiparkinsonika für zirka 2 Wochen ganz oder zum grossen Teil abgesetzt werden, ist obsolet und gefährlich. Er ist für den Patienten physisch und psychisch sehr belastend und der allfällige positive Effekt meist nur von kurzer Dauer.

Rehabilitatorische Massnahmen

Durch gezielte rehabilitatorische Massnahmen (ambulant oder stationär) (z.B. Physio-, Ergo- oder Logotherapie) können die Selbständigkeit und die Lebensqualität verbessert werden.

Heimabklärungen durch Ergotherapeuten können den sinnvollen Einsatz von Hilfsmitteln ermöglichen.

5. Markennamen wichtiger Medikamente

Amantadin	Amantadinsulfat	PK-Merz®
	Amantadin-HCl	Symmetrel®
Anticholinergika	Biperiden	Akineton®
COMT-Hemmer	Entacapon	Comtan®
	Tolcapon	Tasmar®
Dopaminagonisten	Bromocriptin	Parlodel®
	Cabergolin	Cabaser®
	Dihydroergocriptin	Cripar®
	Lisurid	Dopergin®
	Pergolid	Permax®
	Pramipexol	Sifrol®
	Ropinirol	Requip®
Dopaminantagonist	Domperidon	Motilium®
L-Dopa plus DH	L-Dopa plus Benserazid	Madopar® (Retardpräparat: Madopar DR®)
	L-Dopa plus Carbidopa	Sinemet® (Retardpräparat: Sinemet CR®)
MAO B-Hemmer	Selegilin	Jumexal®
		Regepar®
		Selecim®
		Selegilin®
		Helvepharm®
		Selegilin-Mepha®
Neuroleptika	Clozapin	Leponex®
	Quetiapin	Seroquel®