



Medizinische Universität Graz

(Pharmako)therapie 2022: Was ist gesichert, was ist obsolet?

MANAGEMENT DER PARKINSON- KRANKHEIT

Assoz. Prof. PD Dr. Petra Schwingenschuh

Universitätsklinik für Neurologie

Medizinische Universität Graz

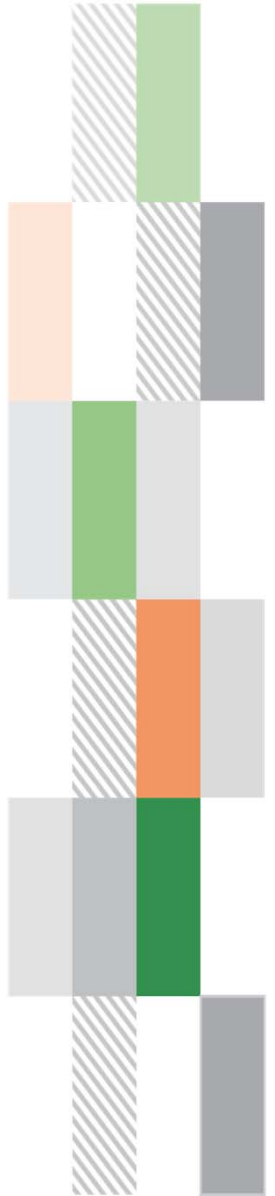
Auenbruggerplatz 22, 8036 Graz, Austria

E-mail: petra.schwingenschuh@medunigraz.at



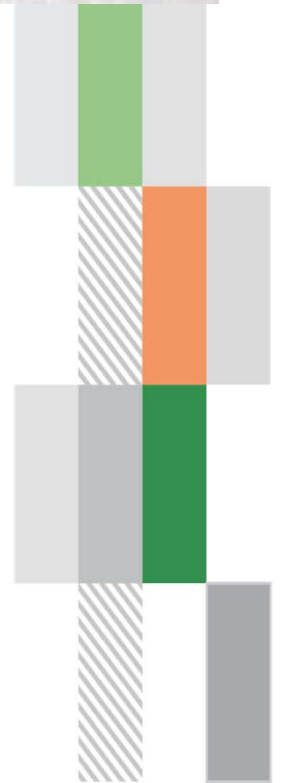
Management der Parkinson-Krankheit

- ▶ Medikamentöse Therapie im frühen und im stabilen Krankheitsstadium
- ▶ Management Motorischer Komplikationen



Medikamentöse Therapie im frühen und stabilen Krankheitsstadium

- ▶ Ultimatives Ziel: Neuroprotektion und Verlangsamung der Krankheitsprogression
 - ▶ Aktuell viele Studien (verschiedene Ansätze: genetische Faktoren, aktive oder passive Immunisierung etc..)
- ▶ **Symptomatische Therapie**
 - ▶ Wahl der initialen Monotherapie
 - ▶ Individualisiertes Konzept - Ziel: bestmögliche Lebensqualität

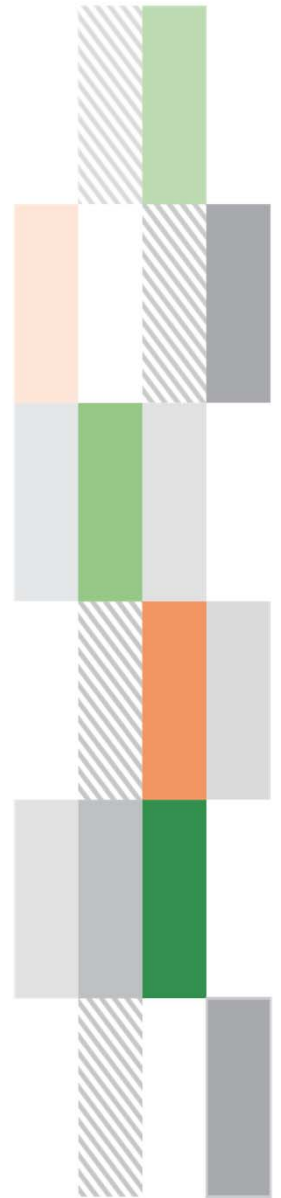


Etablierte Therapien



Was sind Therapien 1. Wahl im Frühstadium des Morbus Parkinson? Welche Antwort trifft am besten zu?

- ▶ A: Anticholinergica
- ▶ B: Dopaminagonisten
- ▶ C: Levodopa, Dopaminagonisten, MAO-B-Hemmer
- ▶ D: Apomorphin



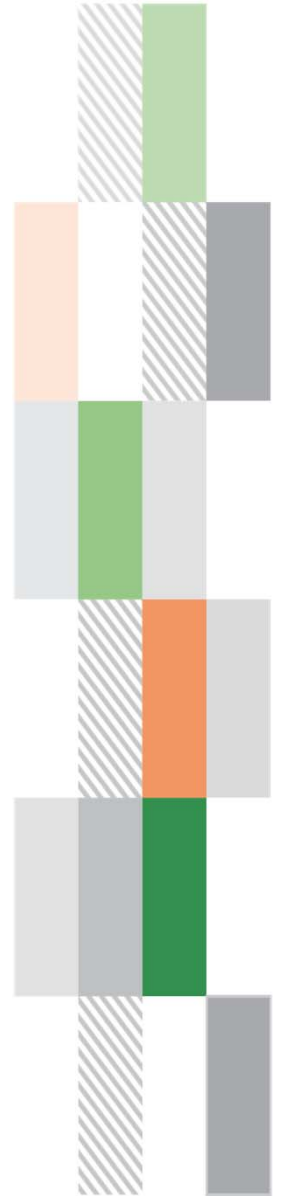
Etablierte Therapien



Was sind Therapien 1. Wahl im Frühstadium des Morbus Parkinson? Welche Antwort trifft am besten zu?

- ▶ A: Anticholinergica
- ▶ B: Dopaminagonisten
- ▶ C: Levodopa, Dopaminagonisten, MAO-B-Hemmer
- ▶ D: Apomorphin

Korrekte Antwort: C



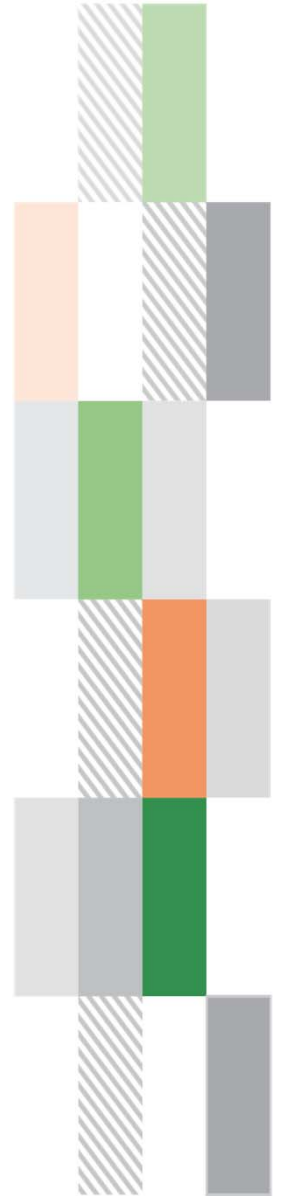
Medikamentöse Therapie im frühen und stabilen Krankheitsstadium

Therapien 1. Wahl:

- ▶ Ersteinstellung erfolgt mit den Zielsymptomen Akinese und Rigor, wobei sich meist äquivalent der Tremor bessert.

Zur Erstbehandlung stehen zur Auswahl:

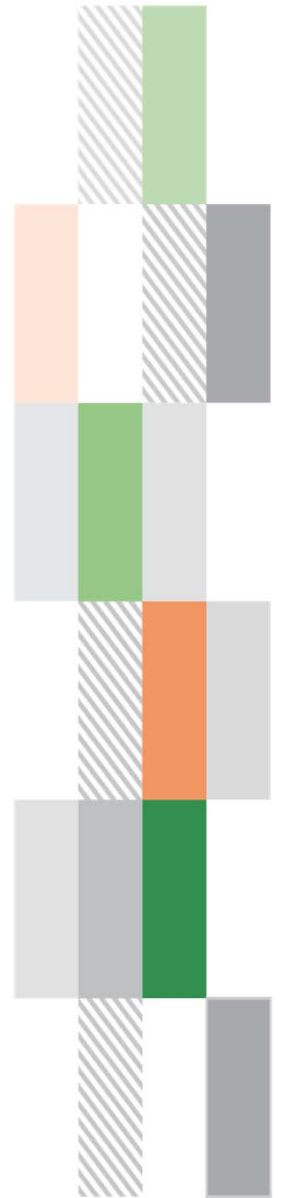
- ▶ L-Dopa, MAO-B-Hemmer und Dopaminagonisten.
- ▶ Entscheidung abhängig von klinischen Faktoren:
 - ▶ Alter
 - ▶ Schwere der motorischen Symptomatik
 - ▶ Begleiterkrankungen
 - ▶ Individuelle Situation



Medikamentöse Therapie im frühen und stabilen Krankheitsstadium

Therapien 2. Wahl:

- ▶ Amantadin: wahrscheinlich schwacher motorischer Effekt
- ▶ β -Blocker: kann bei therapierefraktärem Aktionstremor erwogen werden
- ▶ Anticholinergika: NUR bei therapierefraktärem Tremor, CAVE NW und KI!



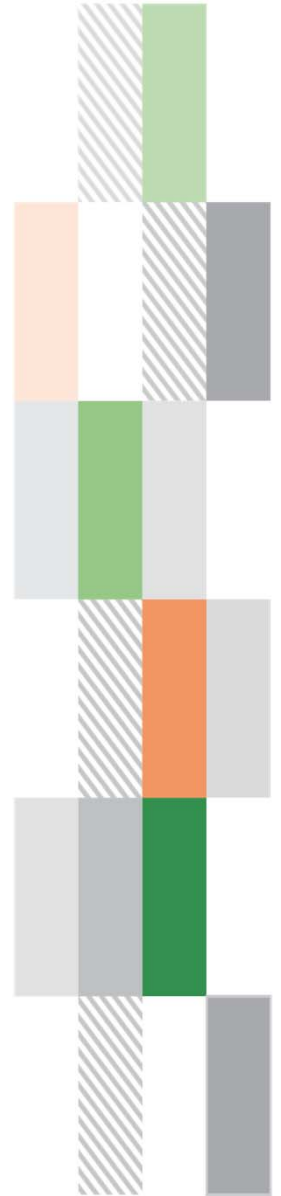
Monoaminoxidase (MAO)-B-Hemmer

▶ Rasagilin , Selegilin:

- ▶ irreversible und selektive Hemmer der MAO-B → Hemmung des Dopamin-Abbaus → Spiegel im Striatum erhöht

▶ Safinamid:

- ▶ selektive, reversible MAO-B-Hemmung, Hemmung spannungsabhängiger Natrium- und Calciumkanäle; Hemmung des Dopamin-Abbaus / Dopamin-Wiederaufnahme; Glutamat Modulator
- ▶ Wirksamkeit: Signifikanter symptomatischer Benefit, jedoch geringer als mit L-Dopa und Dopaminagonisten
- ▶ Gute Verträglichkeit

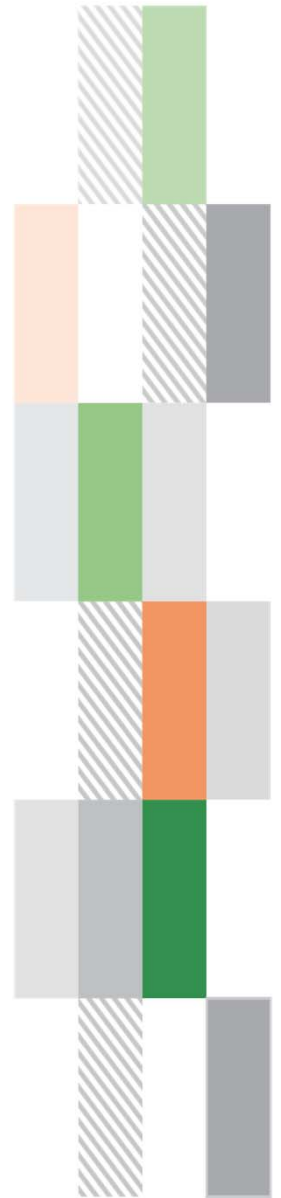


Dopaminagonisten



Welche Antwort trifft am besten zu?

- ▶ A: Vor allem bei älteren Patienten indiziert
- ▶ B: Bessere Wirkung als L-Dopa
- ▶ C: Geeignet für psychotische Patien*innen
- ▶ D: Schwächere Wirksamkeit als L-Dopa



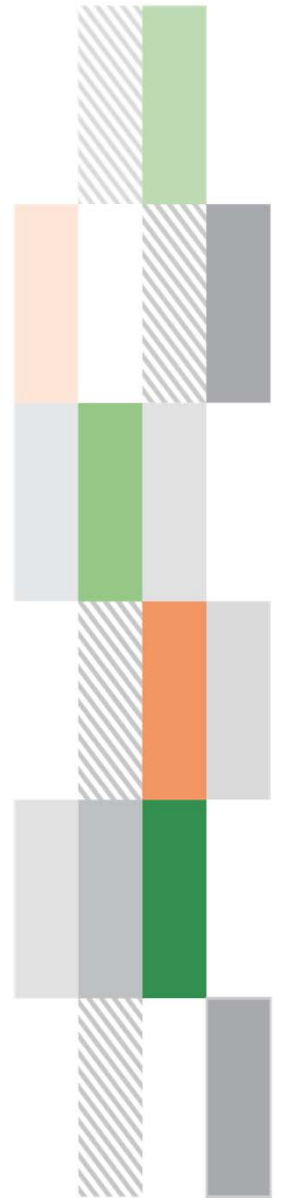
Dopaminagonisten



Welche Antwort trifft am besten zu?

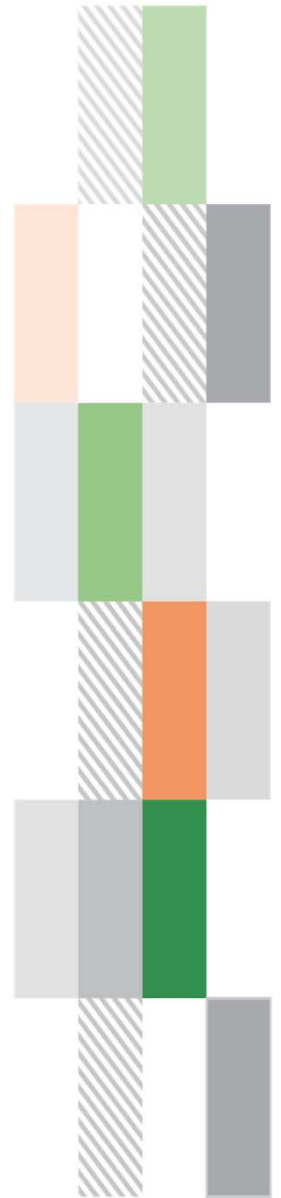
- ▶ A: Vor allem bei älteren Patienten indiziert
- ▶ B: Bessere Wirkung als L-Dopa
- ▶ C: Geeignet für psychotische Patien*innen
- ▶ D: Schwächere Wirksamkeit als L-Dopa

Korrekte Antwort: D



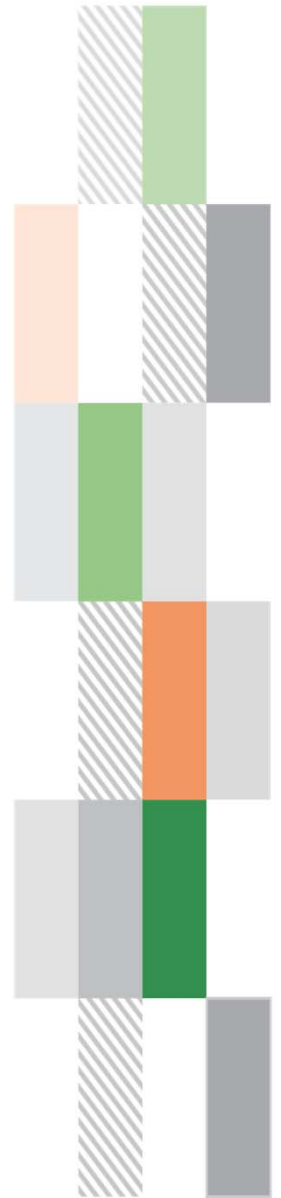
Dopaminagonisten

- ▶ Pramipexol, Ropinirol, Rotigotin
- ▶ Symptomatischer Effekt geringer als bei L-Dopa
- ▶ Ungünstigeres Sofort-Nebenwirkungsprofil als L-Dopa
 - ▶ ↑ Übelkeit, orthostatische Hypotension, Halluzinationen, Beinödeme, Impulskontrollstörungen 17%, Tagesmüdigkeit 21%, Einschlafattacken 1%
 - ▶ ↓ Risiko motorischer Komplikationen bei Therapie-Beginn mit DA (Vorteil geht lt. Langzeitstudien verloren)
- ▶ Nutzen-Risiko-Abwägung: i.e.L. **altersabhängig**
- ▶ Wichtig: Bis zu einer klinisch effektiven Dosis **auftitrieren**

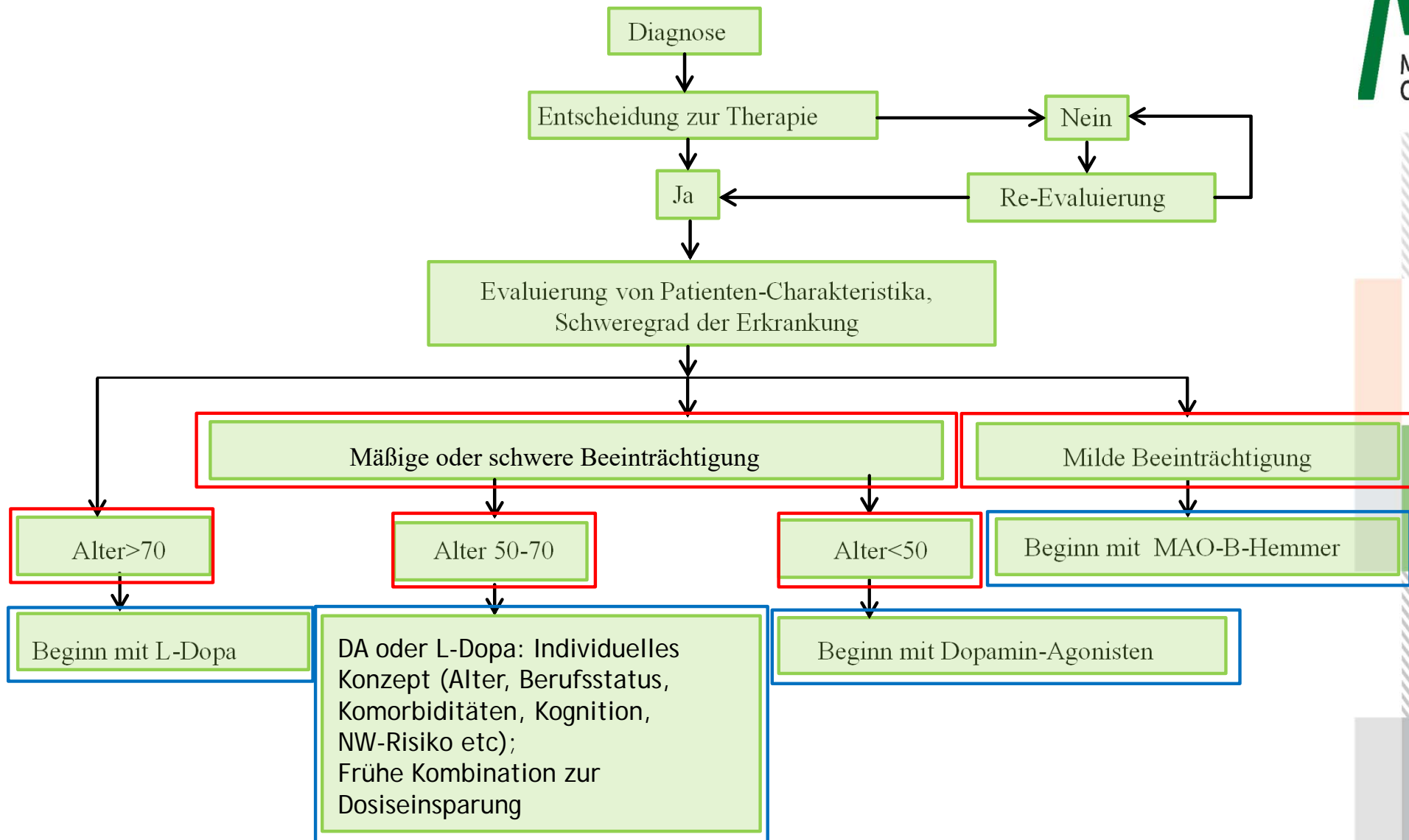


Levodopa plus Decarboxylasehemmer

- ▶ Überlegen bei Symptomatischem Effekt und Sofort-NW
- ▶ ↑Risiko Entwicklung motor. Komplikationen bei Therapie-Beginn mit L-Dopa Dosisabhängigkeit
 - ▶ Möglichst lange < 400 / 600mg/d
- ▶ Andere „Risikofaktoren“
 - ▶ jüngeres Alter, weibliches Geschlecht, höherer UPDRS-Wert, weniger Körpergewicht
- ▶ **Standardformulation** verwenden !
- ▶ Retardierte Darreichungsform: kann zur Behandlung von nächtlichen motorischen Symptomen eingesetzt werden



Wahl der initialen Monotherapie:



Was kann man tun, wenn die Wirkung der Medikamente nicht mehr ausreicht?

- ▶ Nahezu 40 % der Patienten entwickeln nach vier- bis sechsjähriger L-Dopa-Behandlung **Fluktuationen**.
 - ▶ Wearing-OFF, „On-Off-Fluktuationen“ (motorisch/nicht m.)
 - ▶ **Dyskinesien**
- ▶ **Orale / nicht-invasive Therapien**
 - ▶ Erhöhung von L-Dopa-Einzeldosen oder Einnahmehäufigkeit
 - ▶ Zeitlichen Abstand von den Mahlzeiten einhalten
 - ▶ Kombination von L-Dopa und einem Dopaminagonisten
 - ▶ Kombination mit COMT-Hemmer bzw. MAO-B-Hemmer
 - ▶ Amantadin: wirkt direkt antidyskinetisch (CAVE neuropsychiatrische NW)



Motorische Komplikationen: MAO-B-Hemmer



▶ Rasagilin

- ▶ 1x1mg

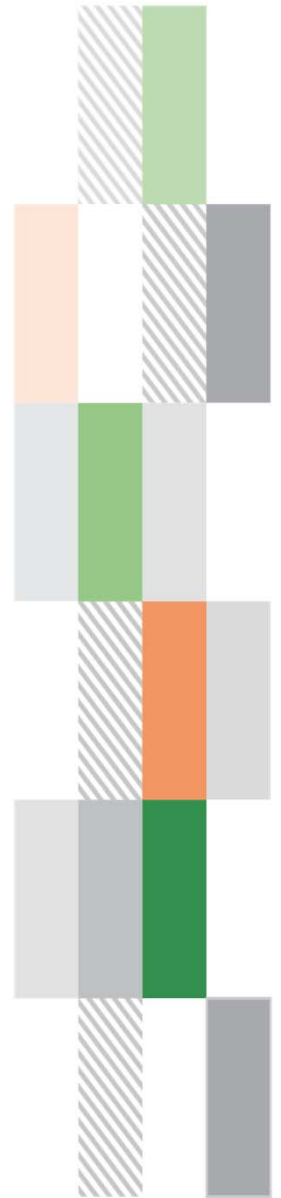
- ▶ Zusatztherapie bei Patienten mit End-of-dose- Fluktuationen

▶ Neu: Saffinamid

- ▶ 1x 50 bzw. 100 mg

- ▶ Zusatztherapie zu einer stabilen Dosis Levodopa bei Patienten im mittleren bis Spätstadium mit Fluktuationen

- ▶ kann OFFs verkürzen und führt möglicherweise durch einen antiglutamatergen Wirkmechanismus zu weniger Dyskinesien



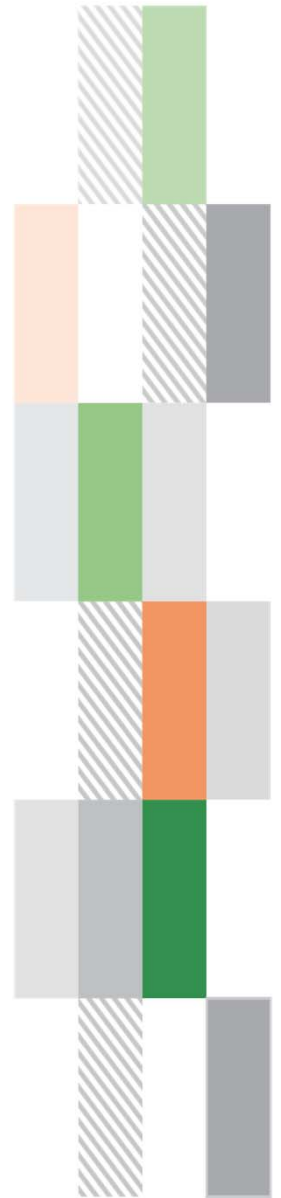
Motorische Komplikationen: COMT-Hemmer

- ▶ COMT-Hemmer dürfen nur nur in Kombination mit Levodopa/Benserazid oder Levodopa/Carbidopa angewendet werden
- ▶ Indikation: „end-of-dose“-Fluktuationen
- ▶ Entacapon (200mg)
 - ▶ als Monosubstanz oder Kombipräparat zu jeder L-Dopa-Dosis!
- ▶ (Tolcapon) (100 mg 3x1)
- ▶ Neu: **Opicapon (50 mg 0-0-1)**
 - ▶ jetzt als länger wirksamer COMT-Hemmer zugelassen, muss nur einmal täglich eingenommen werden, gut verträglich

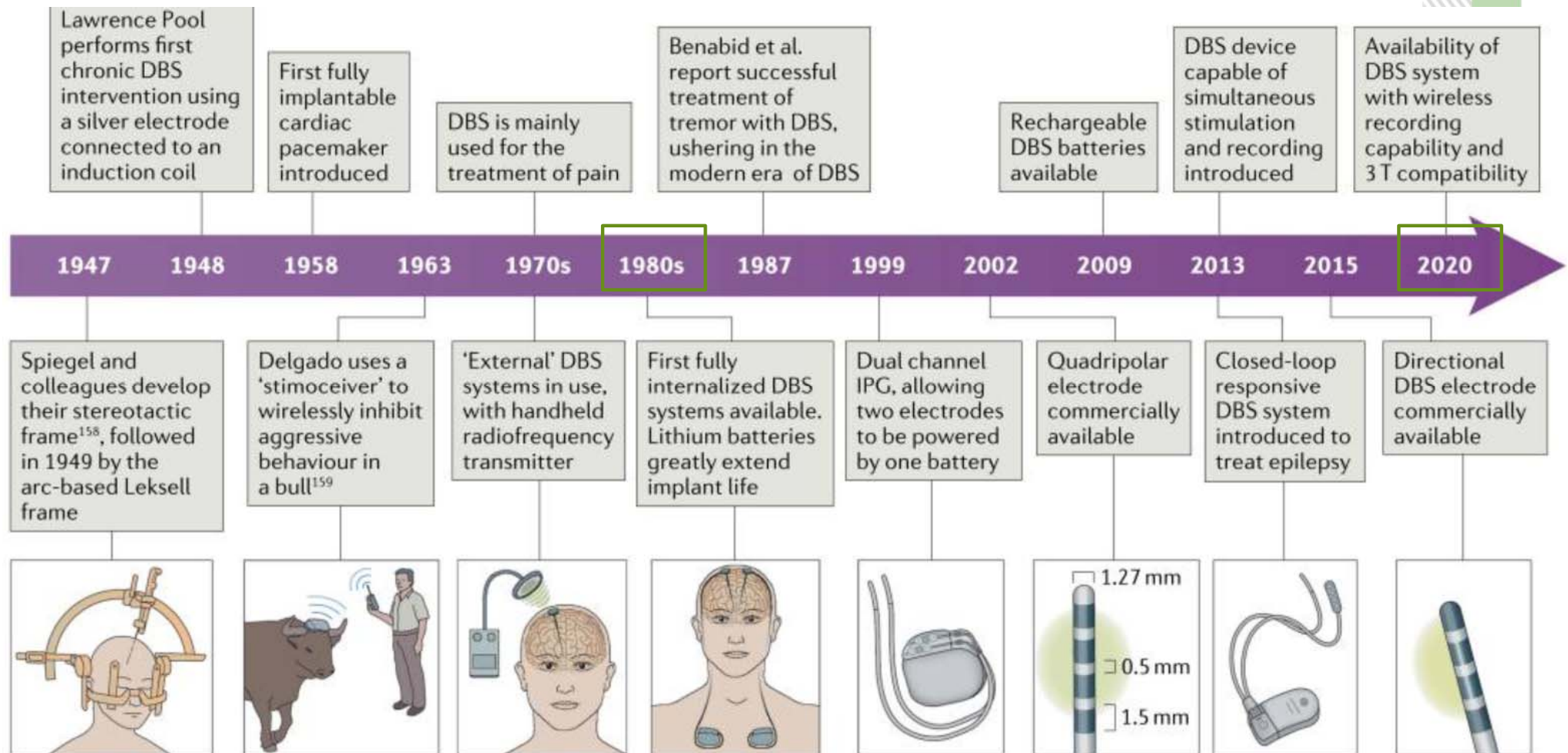


Motorische Komplikationen: Bedarfsmedikation

- ▶ Bei störenden OFFs trotz optimierter oraler Medikation kann **lösliches L-Dopa** helfen.
- ▶ Der **Dopaminagonist Apomorphin** wirkt bei **s.c. Pen-**Anwendung nach durchschnittlich 7 bis 8 Minuten.



Gerätegestützte Therapieformen: Tiefe Hirnstimulation (DBS)

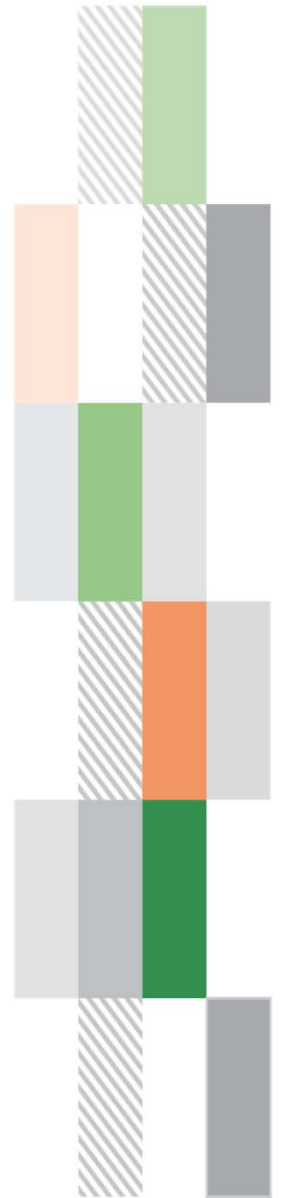


Motorische Komplikationen



Welche Aussage ist falsch?

- ▶ A: Ziel ist ein gleichmäßiger Dopaminspiegel
- ▶ B: Der zeitliche Abstand der Einnahme von L-Dopa von den Mahlzeiten ist wichtig
- ▶ C: Bewegungstherapie wirkt sich negativ aus
- ▶ D: Tiefe Hirnstimulation und Pumpentherapien stehen zur Verfügung

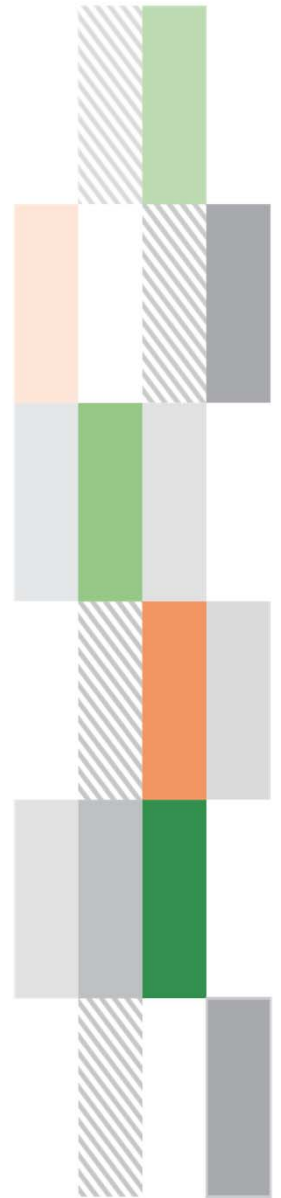


Motorische Komplikationen



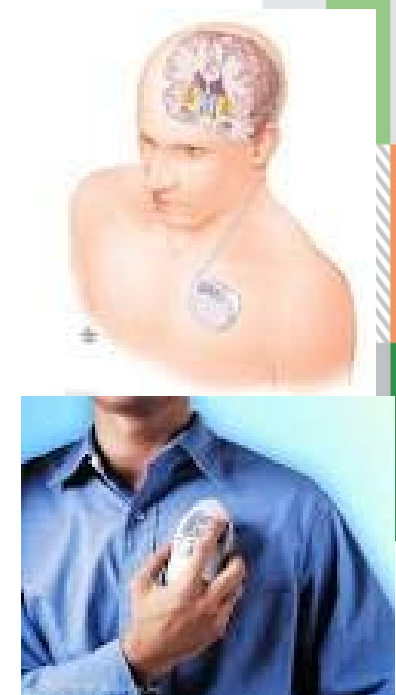
Welche Aussage ist falsch?

- ▶ A: Ziel ist ein gleichmäßiger Dopaminspiegel
 - ▶ B: Der zeitliche Abstand der Einnahme von L-Dopa von den Mahlzeiten ist wichtig
 - ▶ C: Bewegungstherapie wirkt sich negativ aus
 - ▶ D: Tiefe Hirnstimulation und Pumpentherapien stehen zur Verfügung
- ▶ Korrekte Antwort: C



DBS - Indikationsstellung

- ▶ Patienten mit behindernden Wirkungsfluktuationen und Dyskinesien
 - ▶ Voraussetzung: gutes Ansprechen auf L- Dopa
- ▶ Patienten mit therapieresistentem Tremor



Gerätegestützte Therapieformen: Infusionstherapien/ kontinuierliche dopaminerge Medikamentenzufuhr

▶ Apomorphinpumpe

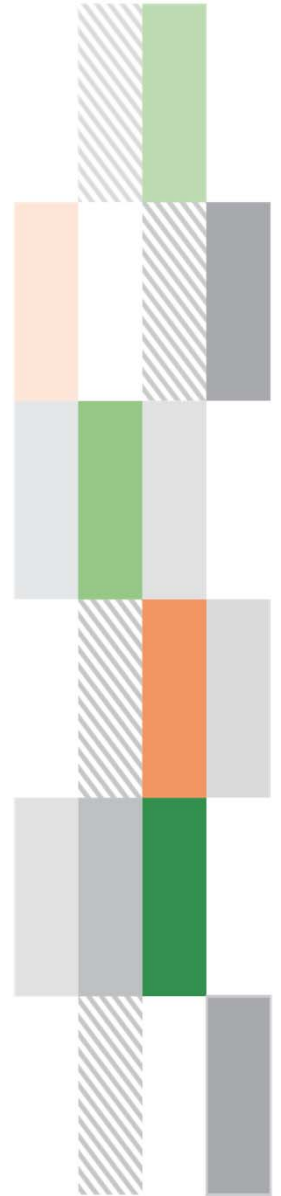
- ▶ Stärkster Dopaminagonist
- ▶ Subkutane Injektion/Infusion erforderlich



▶ Levodopa/Carbidopa (20/5mg pro ml) als zähflüssiges Gel per PEG+PEJ

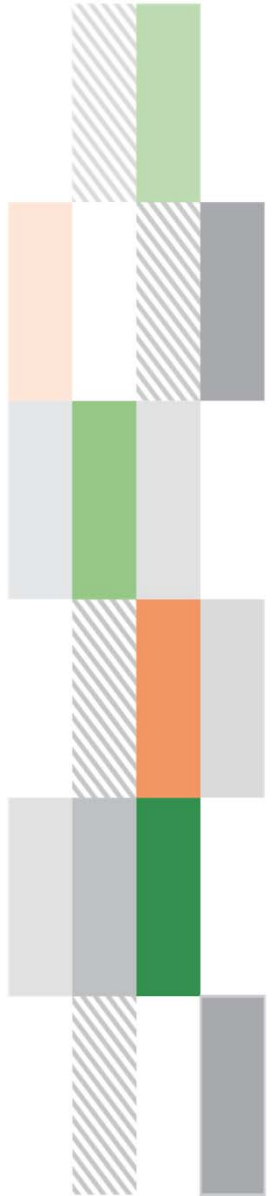


- ▶ Neu zugelassen und in Österreich verfügbar ist eine Kombination von **Levodopa mit dem COMT-Hemmer Entacapon**, was geringeres Volumen und eine kleinere Pumpe ermöglicht



Andere Therapien

- ▶ Die Wirksamkeit von Bewegungstherapie wie Physiotherapie, Sport und Tanz ist jetzt in aussagekräftigen randomisierten Studien nachgewiesen.
- ▶ Logopädie ist effektiv.



Konklusion

- ▶ Deutlicher Fortschritt in der symptomatischen Therapie der motorischen Symptome
- ▶ Mehr Hoffnung auf neue kausale Therapien als je zuvor

