



Leitlinien orientierte Parkinson-Therapie

Auf was muss man achten?

Leitlinien orientierte Parkinson-Therapie



Klassifikation

Parkinson-Syndrome



1. Idiopathisches Parkinsonsyndrom
 - Akinetisch-rigider Typ
 - Äquivalenz-Typ
 - Tremordominanz-Typ
2. Genetische Parkinson-Syndrome
3. Parkinson-Syndrome im Rahmen anderer neurodegenerativer Erkrankungen
4. Symptomatische Parkinson-Syndrome

Klassifikation der Parkinson-Syndrome

Primär 70%

Sekundär 30%

Typisch 62%

Atypisch 8,0%

Sporadisch

PSP 4,2%

Medikamentös

Genetisch (PARK 1-16)

MSA 2,3%

Tumor

CBD 1,2%

Postraumatisch

DLK 0,3%

Toxisch

Entzündlich

Metabolisch

Horvath et al., Brain Path., 2012

Definition

Kardinalsymptome



- **Bradykinese**
 - Allgemeine Verlangsamung
 - Mimik, Sprache, Schrift
 - Fingerfertigkeit, Diadochokinese
 - Aufstehen vom Stuhl
 - Gang
- Rigor
- Ruhe-Tremor
- Posturale Instabilität

Definition

Begleitsymptome



1. **Sensorische Symptome**
(Dysästhesie, Schmerzen, Hyposmie)
2. **Vegetative Symptome**
(Störungen von Blutdruck, Temperaturregulation, Blasen- und Darmfunktionen sowie sexuelle Funktionen)
3. **Psychische Symptome**
(Depressionen, Halluzinationen)
4. **Schlafstörungen**
5. **Kognitive Symptome**
(frontale Störungen, in fortgeschrittenen Stadien Demenz)

4 Schritte der klinischen Parkinson-Diagnostik

1.	Nachweis eines Parkinson-Syndroms	Akinese + mindestens ein weiteres Kardinalsymptom
2.	Kriterien für ein typisches PS	Einseitiger Beginn Ruhetremor Ansprechen auf L-Dopa
3.	Hinweis für ein atypisches PS	Nichtansprechen auf hohe L-Dopa-Dosen Störungen des aut. NS
4.	Ausschluss eines symptomatischen PS	z.B. M. Wilson



Falsche Diagnose eines Parkinson-Syndroms:

Allgemeinmedizinische Versorgung: 47%

Fachärztliche Versorgung: 25%

Spezialisten für Bewegungsstörungen: 6-8%

Wie effektiv ist die Magnetresonanztomographie im Vergleich mit dem langfristigen klinischen Follow-up für die Diagnose bei Patienten mit Parkinson-Syndrom?



Zum Ausschluss symptomatischer Ursachen

sollte bei der Diagnosestellung eines Parkinson-Syndroms eine zerebrale Bildgebung

(craniale Computertomographie (cCT) oder cranialen MRT (cMRT)) durchgeführt werden.



Zur klinisch-neurologischen Überprüfung der Diagnose und zur Therapiekontrolle soll der Patient

nach drei Monaten und danach nach klinischem Bedarf,
aber mindestens einmal im Jahr untersucht werden.

Soll eine genetische Beratung
bei Patienten mit einem Parkinson-Syndrom angeboten werden?



Eine genetische Beratung kann angeboten werden, wenn

- mindestens zwei Verwandte 1. Grades ein Parkinson-Syndrom aufweisen
- oder wenn bei einem Patienten ein Parkinson-Syndrom vor dem 45. Lebensjahr nachweisbar ist.

Indikationen zur medikamentösen Parkinson-Therapie



Empfehlung der Leitlinien zu **Beginn** der medikamentösen Parkinsontherapie



- Manifestation der Parkinsonerkrankung
vor der 7. Dekade:
Beginn mit MAO-B-Hemmer und Dopaminagonisten
- Manifestation der Parkinsonerkrankung
nach der 7. Dekade:
Beginn mit MAO-B-Hemmer und L-Dopa

Therapieoptionen für eine Initialtherapie



1. L-Dopa

2. Dopaminagonisten

3. MAO-B-Hemmer

L-Dopa-Präparate



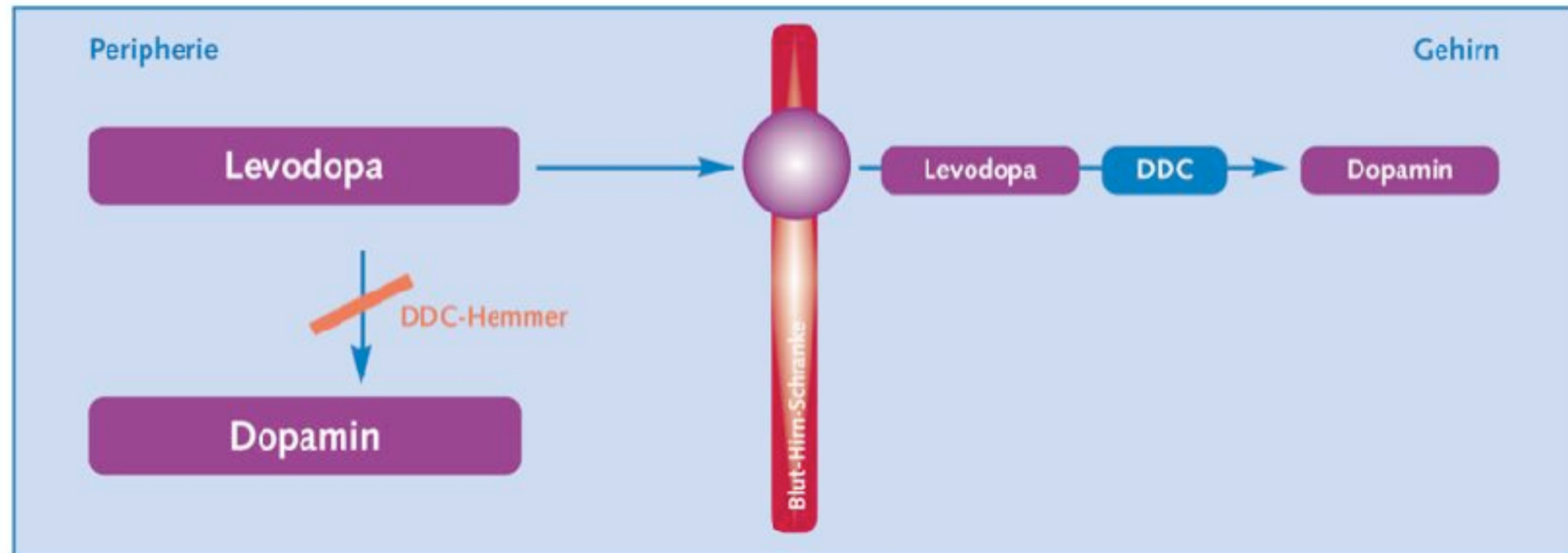
Standard- Präparate (z.B. Madopar[®], Nacom[®])

Retard- Präparate (z.B. Madopar[®] Depot)

Lösliche Präparate (z.B. Madopar[®] LT)

Intestinale Präparate (z.B. Duodopa[®])

Dopaminsubstitution: Levodopa



- >> Wirkprinzip: **Umwandlung von L-Dopa zu Dopamin im Gehirn durch die Dopa-Decarboxylase (DDC)**
➔ **Ausgleich des Dopamin-Mangels**
- >> Therapie in Kombination mit Decarboxylasehemmern
 - Carbidopa oder Benserazid

Fluktuationen und Hyperkinesen



- **Wearing-Off**

Nachlassen der Medikamentenwirkung am Ende der Einnahmeintervalle

- **On-/Off-Fluktuationen**

Abruptes Ende der Medikamentenwirkung mit oder ohne Bezug zu den Einnahmeintervallen

- **Peak-Dose-Hyperkinesen**

Unruhebewegungen in den Phasen der stärksten dopaminergen Stimulation

- **Biphasische Dyskinesien**

Dystone, teilweise schmerzhaft unwillkürliche Bewegungsabläufe oder Verkrampfungen beim An- und Abfluten der Medikamentenwirkung

Therapieoptionen für eine Initialtherapie



1. L-Dopa

2. Dopaminagonisten (Non-Ergot)

- Piribedil (z.B. Clarium®)
- Pramipexol (z.B. Sifrol®)
- Ropinirol (z.B. Requip®)
- Rotigotin (z.B. Neupro®)

3. MAO-B-Hemmer

Non-Ergot-Dopaminagonisten im Vergleich



Unterschiedliche Wirkung auf nicht motorische Aspekte

- Pramipexol: antidepressiv
- Rotigotin: Schlaf
- Piribedil: Abnahme der Tagesmüdigkeit

Gleiche Wirkung auf die Motorik bei Anwendung der Äquivalenzdosen bezogen auf 100 mg L-Dopa:

- Pramipexol: 0,7 -1 mg
- Ropinirol: 3-5 mg
- Rotigotin: 4mg/24h
- Piribedil: 60-90mg

Initiale Monotherapie mit Dopaminagonisten vs. L-Dopa



- **Dopaminagonisten:**
Weniger Hyperkinesen und weniger Fluktuationen
- **L-Dopa:**
Bessere Wirkung und bessere Akutverträglichkeit

Argumente für L-Dopa bei jüngeren Patienten



- Unzureichende Wirkung der MAO-Hemmer u/o der Dopaminagonisten
- Unverträglichkeit von Dopaminagonisten
 - Tagesmüdigkeit
 - Ödeme
 - Halluzinationen
 - Orthostase
 - Impulskontrollstörungen
- Multimorbidität
 - Metabolisches Syndrom
 - Kardiovaskuläre Erkrankungen
 - Zerebrovasculäre Erkrankungen
- Rascher Behandlungseffekt
- Therapeutische Diagnostik

Therapieoptionen für eine Initialtherapie



1. L-Dopa

2. Dopaminagonisten (Non-Ergot)

3. MAO-B-Hemmer

- Selegilin (z.B. Xilopar®)
- Rasagilin (z.B. Azilect®)
- Safinamide (z.B. Xadago®)

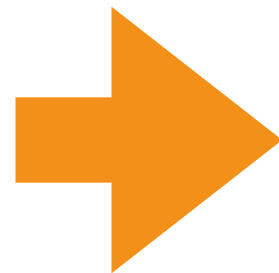
Pharmakotherapie im fortgeschrittenem Stadium



Zeitpunkt:

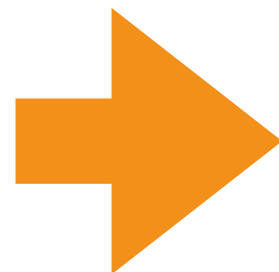
Auftreten von Wirkungsfluktuationen und Hyperkinesen
unter der Therapie mit L-Dopa

Folge:



Erweiterung einer
Kombinationstherapie

Ziel:



Kontinuierliche dopaminerge
Stimulation

Medikamentöse Kombinationstherapie im fortgeschrittenem Stadium



L-Dopa

Dopaminagonisten

- Piribedil (z.B. Clarium®)
- Pramipexol (z.B. Sifrol®)
- Ropinirol (z.B. Requip®)
- Rotigotin (z.B. Neupro®)

MAO-B-Hemmer

- Selegilin (z.B. Xilopar®)
- Rasagilin (z.B. Azilect®)
- Sildenafil (Xadago®)

COMT-Hemmer

- Entacapon (Comtess®)
- Tolcapon (Tasmar®)
- Opicapon (Ongentys®)

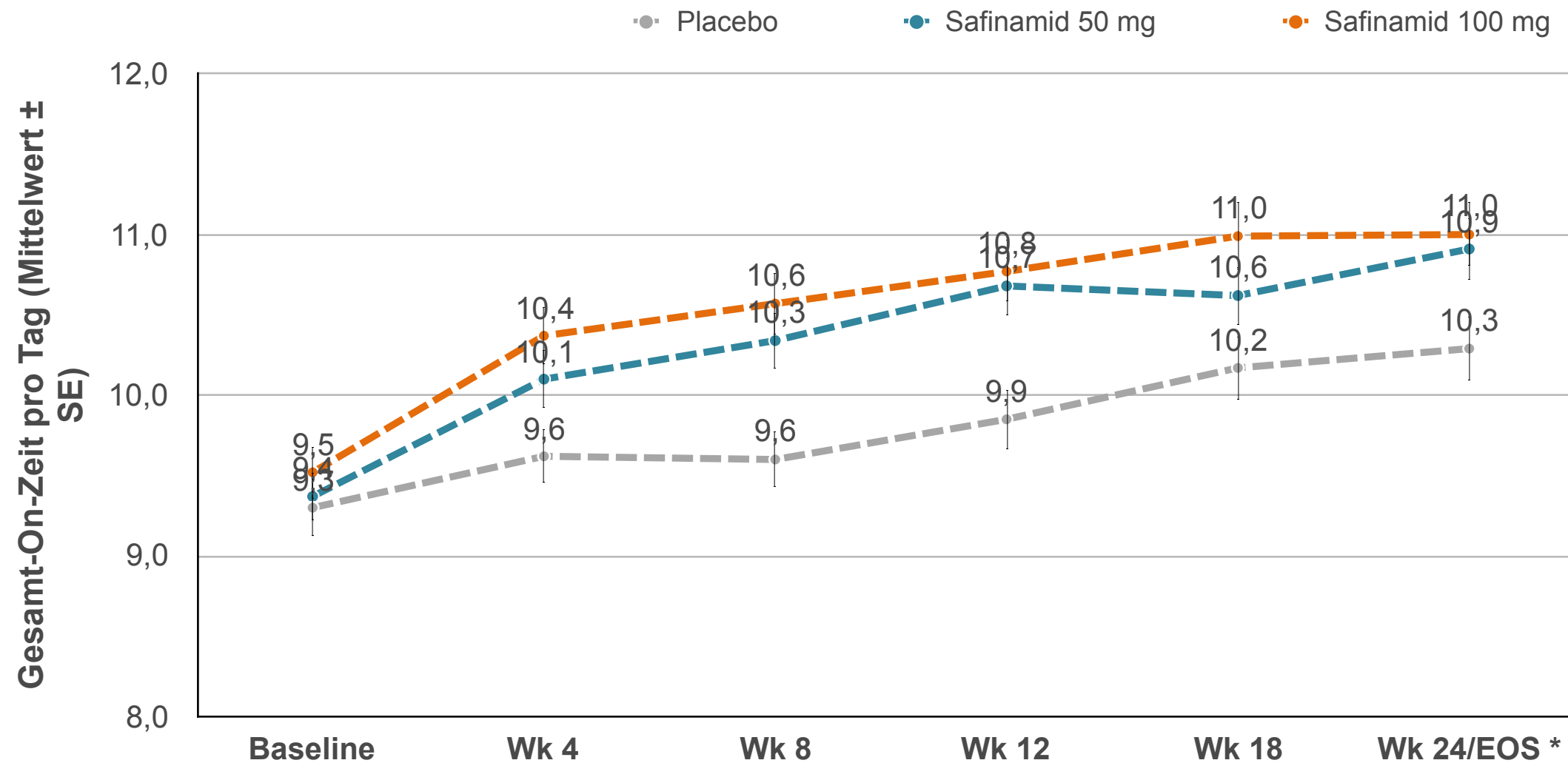
NMDA-Rezeptor-Antagonisten

- Amantadin (z.B. PK-Merz®)

Studie 016: Primärer Wirksamkeitsendpunkt

(mittlere Veränderung der täglichen ON*-Zeit)

Borgohain R. et al., Mov Disord 2014, Vol. 29, Nr. 2



*ON-Zeit = ON-Zeit ohne Dyskinesie + ON-Zeit mit geringer Dyskinesien

* EOS = End of Study (Studienende)

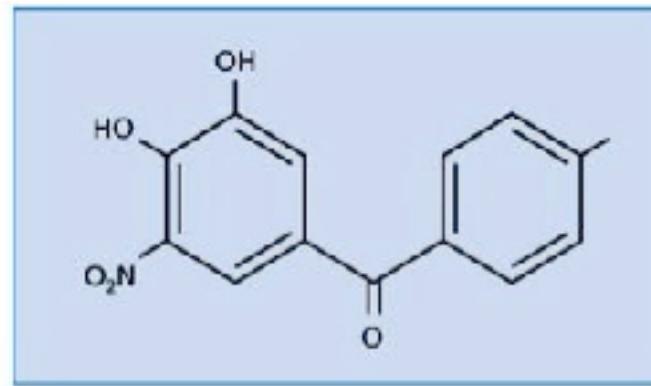
Tolcapon

der erste auf den Markt gebrachte
COMT-Hemmer

– erste Zulassung 1997

COMT Hemmung **sowohl**
peripher als auch zentral

Verdopplung der relativen
Bioverfügbarkeit von Levodopa

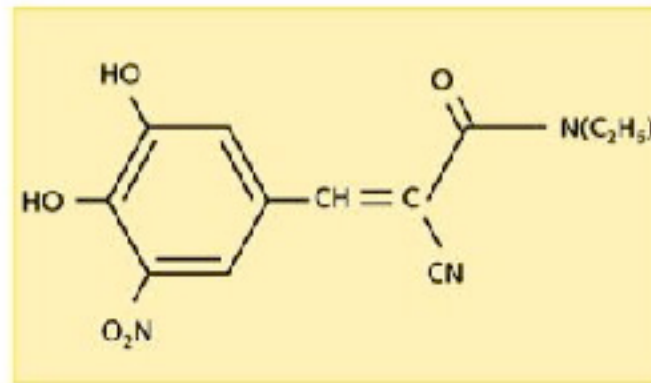


Entacapon

zweiter zugelassener COMT-Hemmer

– Zulassung 1998

periphere COMT Hemmung

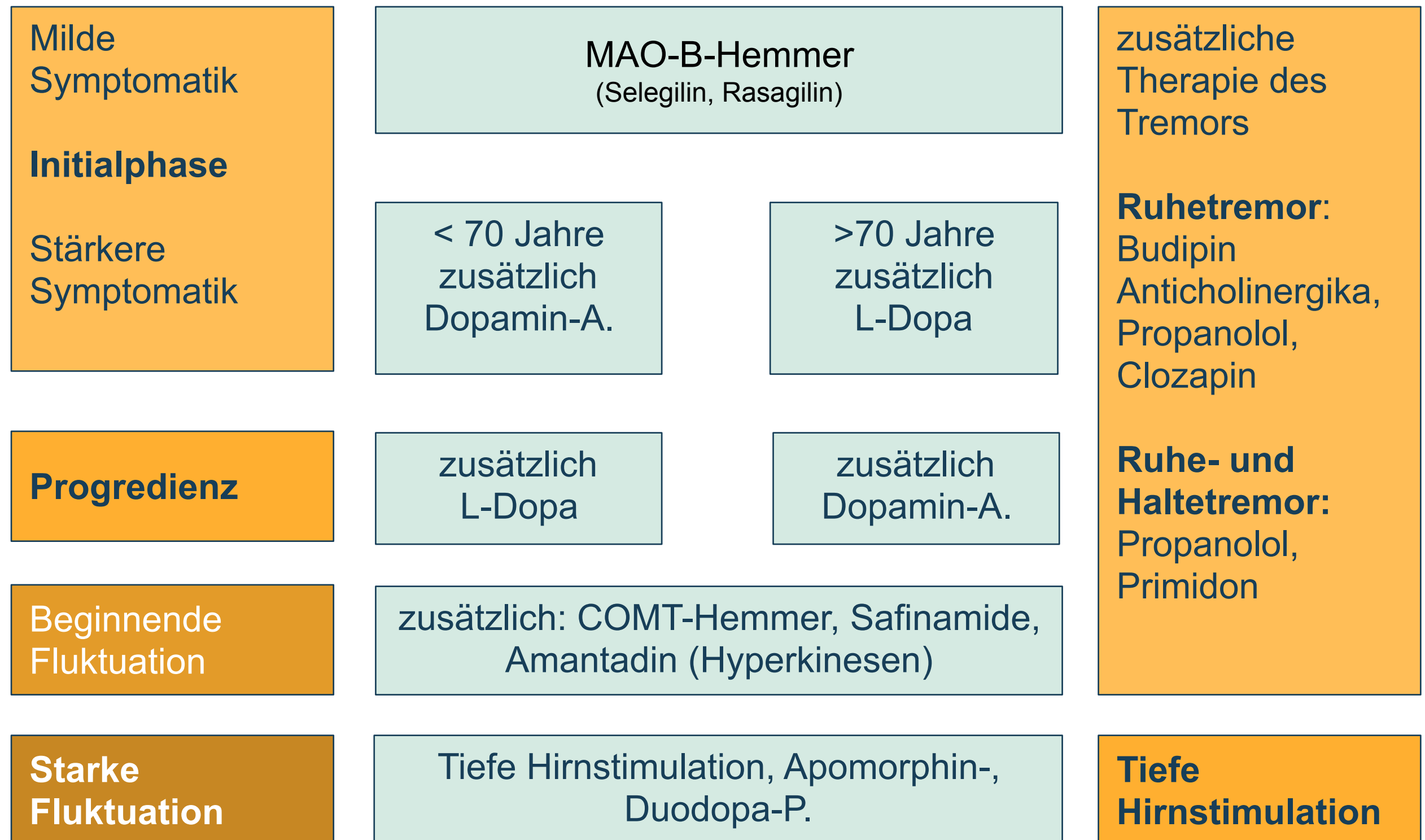
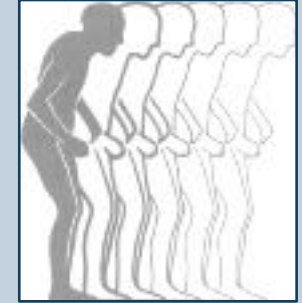


COMT-Hemmer

Tasmar^R Comtess^R

	Entacapon	Tolcapon
t _{max}	0,4 – 0,9 h	1,4 – 1,8 h
Bioverfügbarkeit	36%	65%
Ausscheidung Metaboliten:		
Stuhl	80 – 90 %	40 %
Urin	10 – 20 %	60 %
t _{1/2}	1 – 2,2 h	1 – 4h
Plasma-Clearance	48 l/h	7 l/h
Proteinbindung	98 %	99,8 %
typ. Dosierung	bis zu 10 x 200 mg/d	3 x 100 mg/d

Behandlungspfad für das idiopathische Parkinsonsyndrom



Wichtig für die Lebensqualität



Parkinson-Symptome, die nur unzureichend medikamentös beeinflusst werden können:

- Stürze/Gleichgewichtsstörungen
- Störung der Körperhaltung
- Freezing
- Dysarthrie/Dysphagie

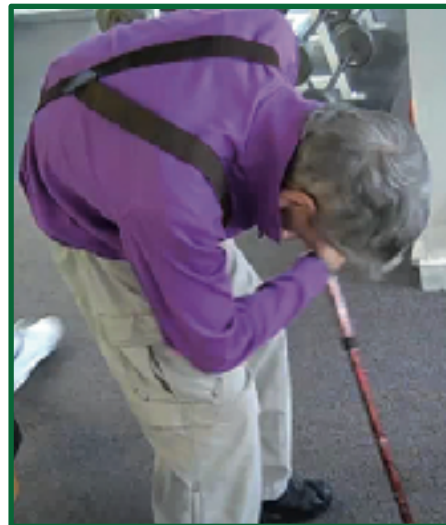
Störungen der Körperhaltung beim Parkinson-Syndrom

Dropped-Head-Syndrom



Halswirbelsäule

Camptocormie



Thorako-lumbale
Wirbelsäule
nach vorne

PISA-Syndrom



Thorako-lumbale
Wirbelsäule
zur Seite

Was gibt es Neues?

Leitlinien 2016



- Die medikamentöse Therapie des idiopathischen Parkinson-Syndroms (IPS) stellt eine symptomatische Behandlung dar.
Kurative oder neuroprotektive Therapieansätze fehlen derzeit.
- Die initiale Behandlung mit Dopaminagonisten führt im Vergleich zu einer L-Dopa-Monotherapie zu seltenerem Auftreten von Dyskinesien im Verlauf von mindestens 3–5 Jahren.
- L-Dopa besitzt eine bessere symptomatische Wirkung sowie das geringere Potenzial an nicht motorischen Nebenwirkungen bei gleichwertigem Effekt auf die Lebensqualität.
- Die tiefe Hirnstimulation ist fester Bestandteil der Therapie und gilt als eine potente Behandlungsmethode der Parkinson-Krankheit im fortgeschrittenen Stadium mit Dopa-sensitiven Fluktuationen.



Herzlichen Dank
für Ihre Aufmerksamkeit