



Leitlinien orientierte Parkinson-Therapie

Auf was muss man achten?

Leitlinien orientierte Parkinson-Therapie





Klassifikation

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

Horvath et al., Brain Path., 2012

Entzündlich

Metabolisch



Definition

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



Definition

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



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



- 1. L-Dopa**
2. Dopaminagonisten
3. MAO-B-Hemmer

L-Dopa-Präparate



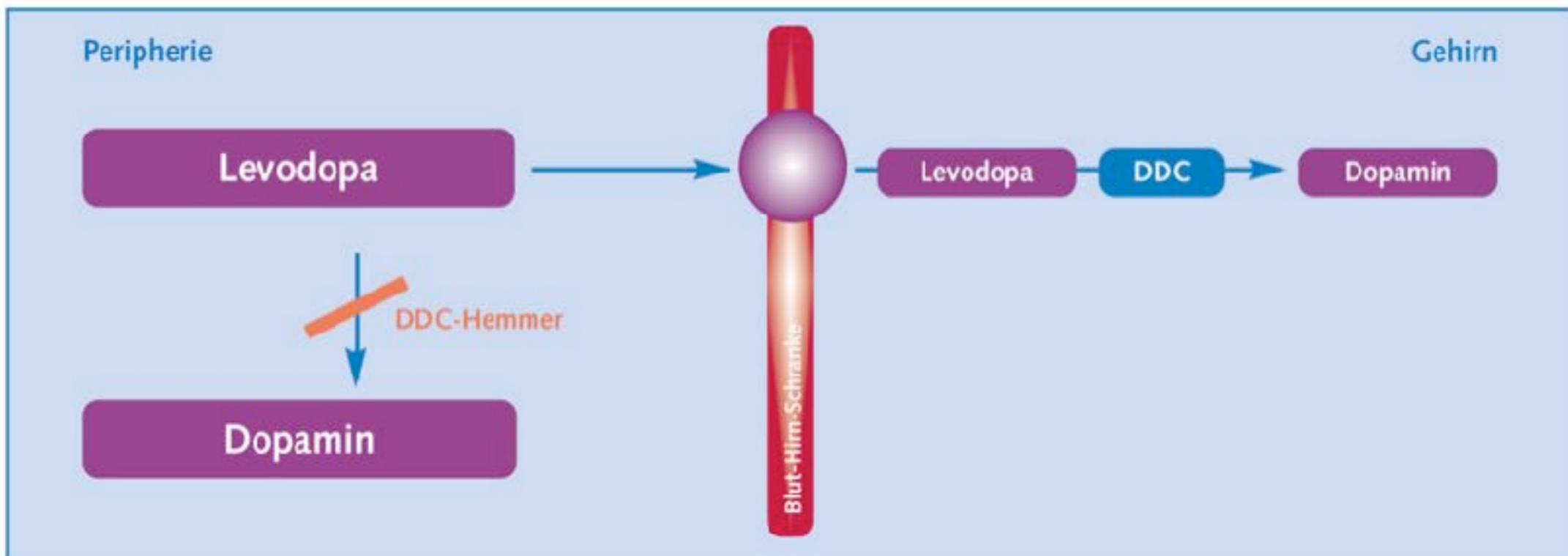
Standard-Präparate (z.B. Madopar[®], Nacom[®])

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



- **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 schmerzhafte unwillkürliche Bewegungsabläufe oder Verkrampfungen beim An- und Abfluten der Medikamentenwirkung



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



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



1. L-Dopa

2. Dopaminagonisten (Non-Ergot)

3. MAO-B-Hemmer

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

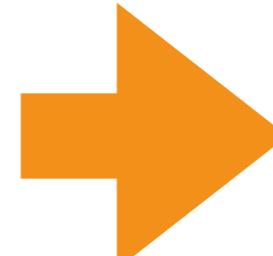
Pharmakotherapie im fortgeschrittenem Stadium



Zeitpunkt:

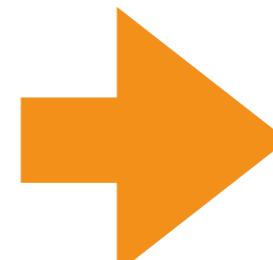
Auftreten von Wirkungsfluktuationen und Hyperkinesen unter der Therapie mit L-Dopa

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®)
- Safinamide (Xadago®)

COMT-Hemmer

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

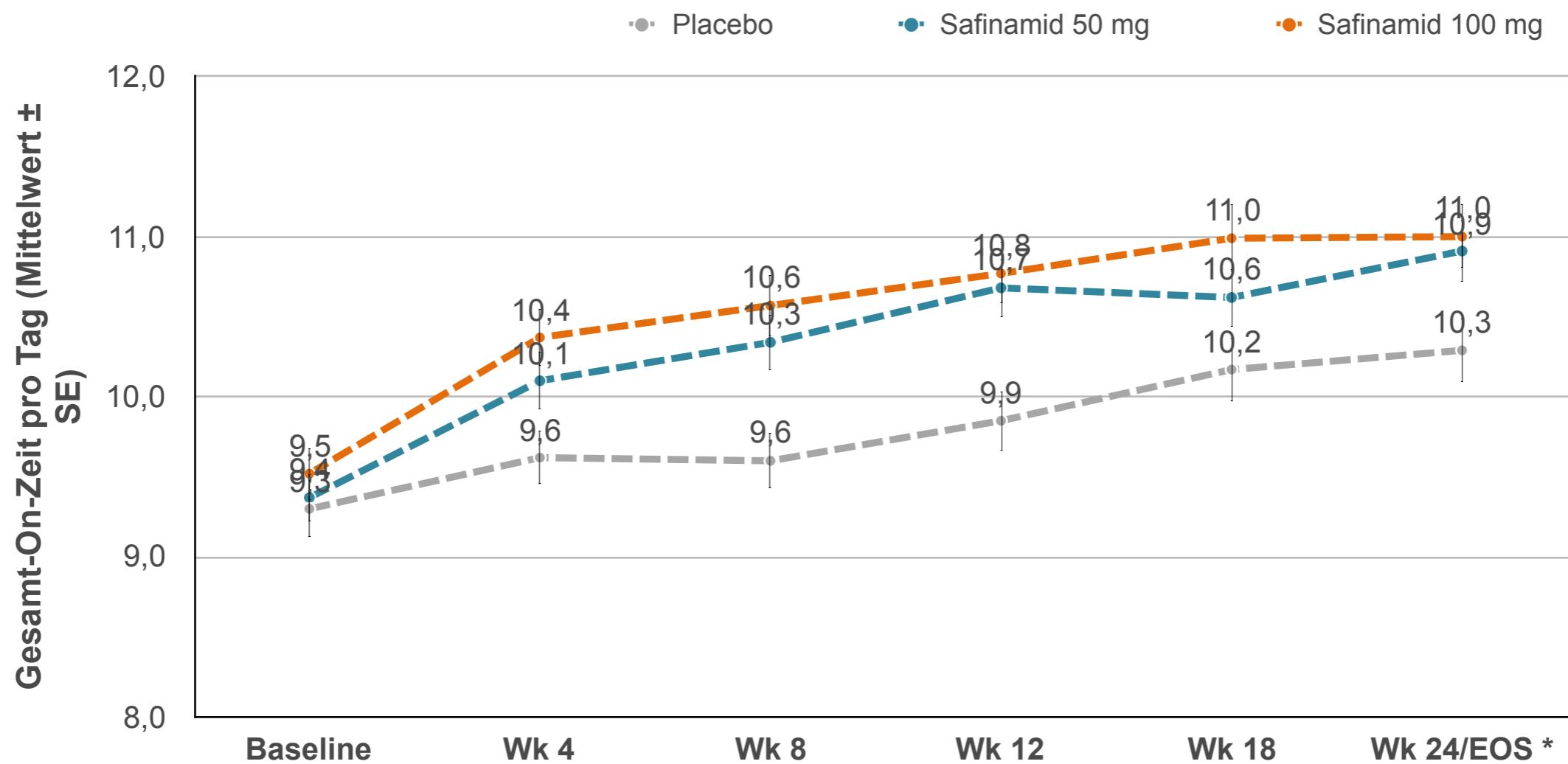
NMDA-Rezeptor-Antagonisten

- 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)

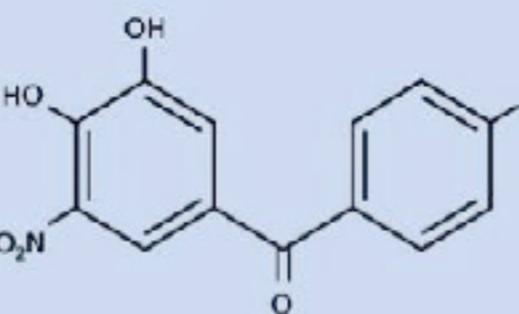
Tolcapon

der erste auf den Markt gebrachte COMT-Hemmer

– erste Zulassung 1997

COMT Hemmung sowohl peripher als auch zentral

Verdopplung der relativen Bioverfügbarkeit von Levodopa

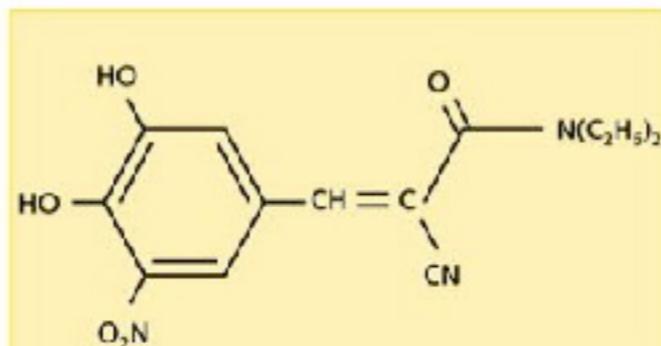


Entacapon

zweiter zugelassener COMT-Hemmer

– Zulassung 1998

peripherie COMT Hemmung

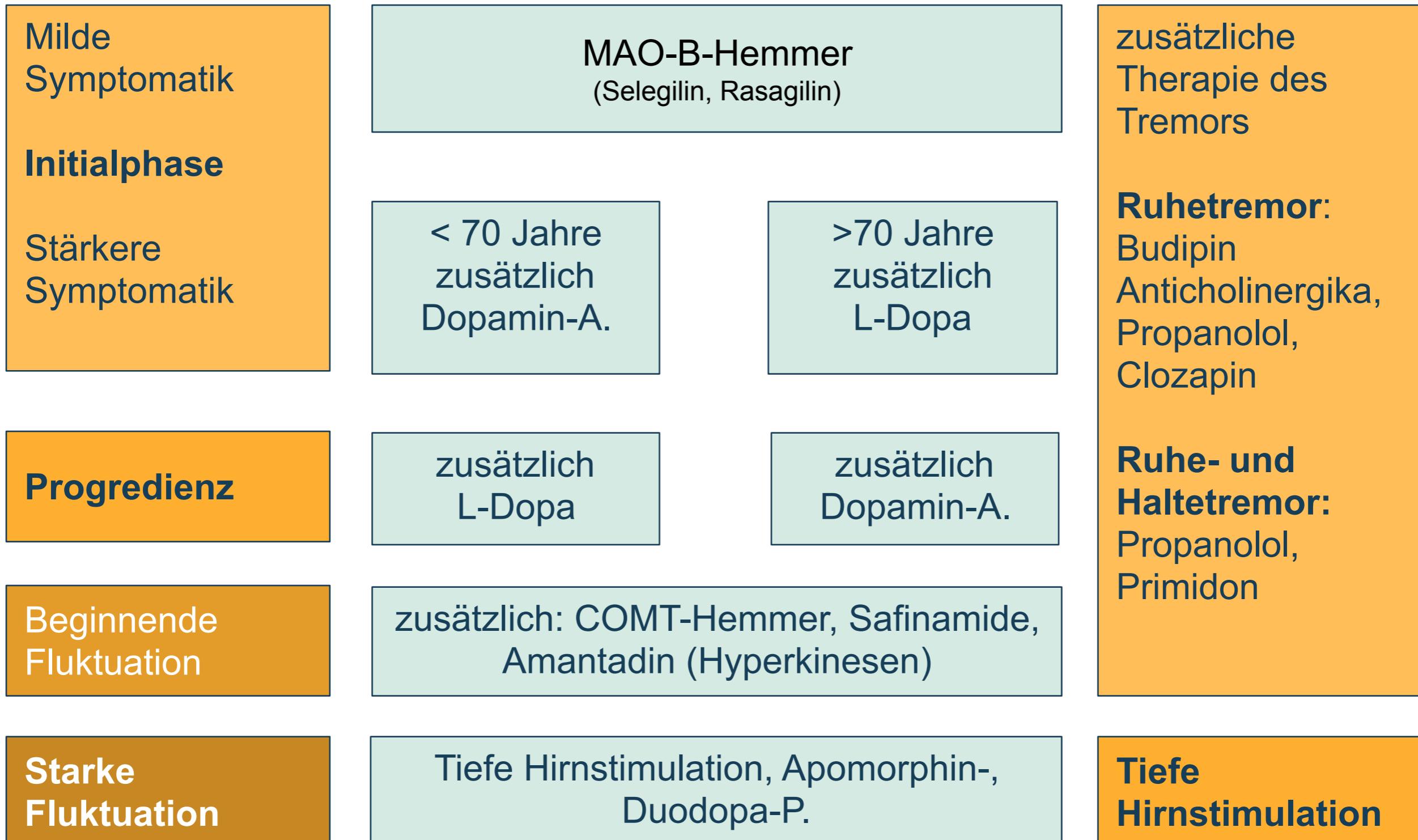


COMT-Hemmer

	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

Tasmar^R
Comtess^R

Behandlungspfad für das idiopathische Parkinsonsyndrom



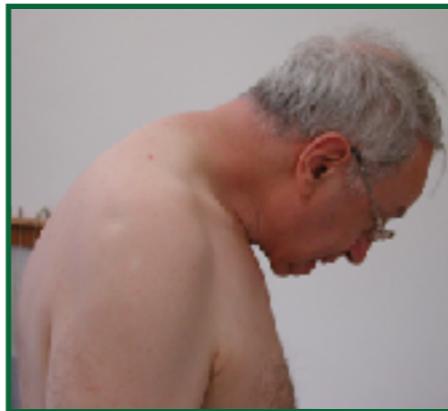


Parkinson-Symptome, die nur unzureichend medikamentös beeinflusst werden können:

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

Störungen der Körperhaltung beim Parkinson-Syndrom

Dropped-Head-Syndrom



Camptocormie



PISA-Syndrom



Halswirbelsäule

Thorako-lumbale
Wirbelsäule
nach vorne

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