

Verfeinerung – keine Quantensprünge

Die Medikamententherapie wird besser, aber auch komplizierter. Quantensprünge wie bei L-Dopa sind Geschichte. Stattdessen kommen verfeinerte Medikamente auf den Markt. Parkinson stellt sie vor.

von Fabio Baronti

Nachdem in den 90er-Jahren viele neue Medikamente gegen Parkinson auf den Markt gekommen sind, ist der Wunsch einiger Betroffenen nach Neuheiten in den letzten fünf Jahren eher enttäuscht worden. *Stalevo* wurde zwar zur Verfügung gestellt, es handelt sich dabei aber lediglich um eine Kombination zweier bereits eingeführter Medikamente: *Sinemet* (Levodopa plus Carbidopa, welches den L-Dopa-Abbau ausserhalb des Gehirns grösstenteils hemmt) und *Comtan* (Entacapon, mit zusätzlicher Hemmung des Levodopa-Abbaus). Die Vor- und Nachteile dieser Kombination sind in der Tabelle nebenan zusammengefasst.

In letzter Zeit wurde die Möglichkeit einer Verdichtung der Herzklappen als Folge der Einnahme von Dopaminagonisten der ersten Generation (die so genannten Ergotderivate wie Bromocriptin – *Parlodel*, Cabergolin – *Cabaser* und Pergolid – *Permax*) festgestellt, die meist durch Absetzen der Medikation reversibel ist. Zwar ist diese Komplikation sehr selten, alle damit behandelten Betroffenen sollten sich aber regelmässig einer Ultraschalluntersuchung des Herzens unterziehen. Eine präventive Sistierung einer erfolgreichen Behandlung mit den erwähnten Medikamenten wird aber nicht empfohlen.

Parkinsondemenz ist behandelbar

Eine mögliche Komplikation bei Parkinson ist eine progressive Demenz. Beim Auftreten einer kognitiven Verschlechterung müssen zuerst mögliche behandelbare Ursachen wie z.B. eine Dehydratation, ein Urininfekt oder eine Nebenwirkung von Medikamenten (vor allem Substanzen mit anticholinergischer Wirkung, etwa *Akineton*) ausgeschlossen werden. Bleiben diese Massnahmen fruchtlos, kann eine Behandlung mit einer so genannten «cholinergen» Medikation diskutiert werden. Unter den auf dem Markt zur Verfügung stehenden Substanzen wurde Rivastigmin (*Exelon*) bei Parkinsonpatienten am besten untersucht. Sie kann die kognitiven Leistungen bei einer signifikanten Anzahl Betroffener tatsächlich verbessern, auch wenn verblüffende Veränderungen kaum zu erwarten sind. Das relativ häufige Auftreten von Nebenwirkungen (vor allem Übelkeit) kann man durch eine langsame Dosissteigerung vermeiden. Auffällig ist aber eine mögliche Tremor-Zunahme. Deshalb muss man die Entscheidung über eine Behandlung individuell fällen und die Resultate im Verlauf kritisch beobachten.

Der Wirkmechanismus des jüngsten Antiparkinsonmedika-

ments ist nicht ganz neu: Rasagilin (*Azilect*) wirkt hauptsächlich durch eine Hemmung der MAO-B – eine der Enzymgruppen, die Dopamin im Gehirn abbauen. Seit etwa 15 Jahren gibt es in der Schweiz L-Deprenyl (*Selegilin*, *Jumexal*) mit einem ähnlichen Mechanismus. Zwar stehen keine direkten Vergleiche zur Verfügung, erste Beobachtungen weisen aber darauf hin, dass Rasagilin potenter sein dürfte als seine Vorgänger. Eine sehr elegante Studie folgert gar, dass diese Substanz das Fortschreiten der Krankheit etwas verlangsamen könnte; eine Bestätigung dieser Hoffnung fehlt aber noch. Die Wirkung von Rasagilin ist eher mild, dabei scheint seine Verträglichkeit sehr gut zu sein. Lediglich bei einer gleichzeitigen Behandlung mit Antidepressiva könnten theoretisch schwere Nebenwirkungen auftreten, was bisher noch nicht beobachtet wurde. Ein zusätzlicher Vorteil ist die einfache Dosierung (1 mg/Tag für alle). *Azilect* ist in der Schweiz für die Mono- und Kombinationstherapie zugelassen.

Nahe Zukunft

In nächster Zeit werden Medikamente eingeführt, die vor allem die Symptome des fortgeschrittenen Morbus Parkinson kontrollieren werden. Nach einigen Jahren Behandlung wird oft die Wirkungsdauer der Medikamente immer kürzer, zudem können als Nebenwirkung unwillkürliche Bewegungen (Dyskinesien) auftreten. Da diese Wirkungsschwankungen hauptsächlich wegen einer reduzierten Dopamin-Speicherkapazität im Gehirn auftreten, können sie durch eine konstante Verfügbarkeit optimaler Blut- und Hirnspiegel der Medikamente deutlich verbessert werden. Dies ist bisher z. B. durch eine subkutane Infusion von Apomorphin möglich. In den nächsten Monaten wird aber ein Pflaster (Rotigotin: *Neupro*) auf den Markt kommen, das einen Dopaminagonisten kontinuierlich freigibt. Rotigotin ist kein Ergotderivat und hat sich bisher als sehr gut verträgliche Substanz erwiesen; das Pflaster wird zudem von vielen Betroffenen als sehr angenehme Alternative zu den Tabletten erlebt. Allerdings muss es immer getragen werden, sonst ist die Wirkung erst einige Stunden nach der Applikation spürbar.

Dieses Präparat wird zuerst nur für die Monotherapie zugelassen, also nur Patienten mit Parkinson im Frühstadium können davon profitieren. Für sie besteht zwar die Hoffnung, durch konstante Medikamentenverabreichung das Entstehen von

Wirkungsschwankungen und Dyskinesien zu verzögern, diese Hypothese wurde aber bisher nie belegt. Die Zulassung für Kombinationstherapie wird zweifellos in Zukunft erfolgen.

Hochkonzentriertes Levodopa-Gel

Für Patienten mit schweren motorischen Fluktuationen würde die kontinuierliche Verabreichung einer optimalen Levodopa-Dosis (durch ein Pflaster oder mit einer kleinen Pumpe und einer Nadel durch die Haut, wie bei Apomorphin) der besten Lösung entsprechen. Levodopa konnte aber bisher kaum konzentriert werden: die Betroffenen müssten mit einer 1-Liter-Flasche und einer entsprechend grossen Pumpe herumlaufen. Demnächst (wahrscheinlich 2007) wird ein hochkonzentriertes Levodopa-Gel (*Duodopa*) zur Verfügung stehen, welches aber nicht durch die Haut, sondern über einen im ersten Darmabschnitt implantierten Dauerkatheter verabreicht wird. Obschon der Eingriff relativ einfach und mit niedrigem Risiko verbunden ist, steht diese Behandlungsmethode nur Betroffenen mit schwersten motorischen Fluktuationen offen. Voraussichtlich wird der Hersteller die Infusionspumpe und einen Beratungsdienst kostenlos anbieten.

Heute ist die Parkinsonbehandlung durch eine subkutane Infusion nur mit Apomorphin möglich. Wahrscheinlich 2007 wird es in der Schweiz mit Lisurid (*Lisparin*) eine zweite Möglichkeit geben: Dieser Dopaminagonist wurde in der klinischen Forschung bereits in den 80er-Jahren – vor der Anwendung von Apomorphin – erfolgreich getestet. Die Herstellung hat man jedoch aus Marketinggründen verworfen. Lisurid ist ein Ergotderivat. Seine Kernstruktur lässt aber hoffen, dass es ein geringeres Risiko für Herzklappenveränderungen darstellen könnte als andere Substanzen derselben Klasse. Inwieweit Lisurid eine Alternative zu Apomorphin darstellt, wird sich zeigen.

Viele neue Produkte sind bereits verfügbar oder in der Pipeline. Sie sind jedoch nicht für alle Betroffenen einsetzbar: jede neue Substanz bzw. therapeutische Modalität ist für ein klar definiertes «Zielpublikum» bestimmt. Eine gründliche Besprechung mit Ihrem Arzt ist für die Entscheidung massgebend, ob Ihre aktuelle Behandlung durch eine der neuen Substanzen optimiert werden kann.

Fabio Baronti, 48, ist Chefarzt und Medizinischer Direktor der Klinik Bethesda in Tschugg BE.

Die neuesten Medikamente gegen Parkinson auf einen Blick

	Medikament	Hat am meisten Vorteile...	Zu beachten
Heute	Stalevo (Levodopa/Carbidopa und Entacapon)	<ul style="list-style-type: none"> wenn L-Dopa zu kurz wirkt zur Therapievereinfachung z.B. bei älteren Menschen bei Schluckstörungen (<i>Stalevo</i> ist kleiner als <i>Comtan</i>) 	<ul style="list-style-type: none"> Nie zwei Tabletten gleichzeitig einnehmen, z.B. 1 à 150 mg und 1 à 50 mg (Gefahr von Entacapon-Überdosierung). Für feine Anpassungen wird die Kombination <i>Stalevo-Sinemet/Madopar</i> empfohlen. Entacapon-bedingte Urinverfärbung (harmlos)
	Exelon (Rivastigmin) Acetylcholinesterase-Hemmer	<ul style="list-style-type: none"> bei leichten bis mittelschweren kognitiven Problemen, sofern nicht internistisch oder durch medikamentöse Nebenwirkungen bedingt 	<ul style="list-style-type: none"> Wirkung selten verblüffend Tremorzunahme möglich Behandlung nur bei erkennbarer Besserung weiterführen
	Azilect (Rasagilin) MAO-B-Hemmer	<ul style="list-style-type: none"> als Erstbehandlung (Hoffnung, die Progression günstig zu beeinflussen) wenn L-Dopa zu kurz wirkt 	<ul style="list-style-type: none"> nur eine Einnahme pro Tag Vorsicht bei Kombination mit Antidepressiva
Morgen	Neupro (Rotigotin) Dopaminagonist «Parkinsonpflaster» mit konstanter Freigabe	<ul style="list-style-type: none"> als Erstbehandlung (vage Hoffnung: Verzögerung motorischer Fluktuationen) bei motorischen Schwankungen für einfachere Therapieform 	<ul style="list-style-type: none"> vorerst nur für die Monotherapie zugelassen Pflaster muss 24 Stunden/Tag getragen werden
	Duodopa (Levodopa-Gel) durch Infusionspumpe direkt im Darm verabreicht	<ul style="list-style-type: none"> bei schwersten, invalidisierenden Wirkungsschwankungen 	<ul style="list-style-type: none"> kleine Operation um Dauerkatheter durch die Bauchwand einzusetzen
	Lisparin (Lisurid) Dopaminagonist für subkutane Infusion	<ul style="list-style-type: none"> bei Problemen mit einer Apomorphin-Infusion 	<ul style="list-style-type: none"> Ergotderivat: Herzklappenveränderungen?

