

Behandlung des fortgeschrittenen Parkinson-Syndroms

Therapiemöglichkeiten, regionale versorgungsmedizinische Herausforderungen und die Rolle von Hausärzten, Neurologen und Parkinson-Spezialisten

K. F. Loewenbrück¹, P. Themann², M. Wolz³

Abstrakt

Wie für alle neurodegenerativen Erkrankungen wird auch für die Parkinson-Erkrankung bis zum Jahr 2030 eine Verdopplung der Patientenzahlen prognostiziert [1]. Im Gegensatz zu anderen neurodegenerativen Erkrankungen ist die Parkinson-Erkrankung jedoch über viele Jahre sehr gut behandelbar, auch wenn dies oft komplexe Therapiemaßnahmen erfordert. Eine möglichst optimale Behandlung ist von hoher Relevanz, weil zentrale Ergebnisparameter wie Lebensqualität, Verhinderung von behindernden Komplikationen und Pflegeheimweisungen und die Mortalitätsrate davon abhängen [2–4].

Es wird weltweit als große Herausforderung angesehen, allen Parkinsonpatienten einen gleichberechtigten und rechtzeitigen Zugang zu komplexen Therapieverfahren zu ermöglichen, bevor häufig vermeidbare und teilweise unwiderrufliche Verschlechterungen eintreten [5]. Die gute Behandelbarkeit und die jetzt schon hohe Zahl von mindestens 32.500 Patienten in Sachsen stellen eine besondere und nur gemeinsam zu bewältigende versorgungsmedizinische Verantwortung dar [6].

Klinischer Verlauf der Parkinson-Erkrankung

Neben den motorischen Kardinalsymptomen Rigor, Tremor, Hypokinese und posturale Instabilität (Gang- und Standunsicherheit) können weitere motorische Symptome wie Fluktuationen (teilweise abrupter Wechsel der Beweglichkeit), Freezing (abruptes Einfrieren des Ganges) oder Dyskinesien (Überbeweglichkeit) auftreten. Bereits zu Krankheitsbeginn, jedoch insbesondere im Krankheitsverlauf treten zunehmend auch sogenannte nichtmotorische Symptome auf. Hierzu gehören neuropsychiatrische Störungen (kognitive Einschränkungen, Störungen der Impulskontrolle, Apathie, Psychosen, depressive Episoden und Angststörungen), vegetative Funktionsstörungen (Blasen- und Mastdarmfunktion, Blutdruckregulation), Schmerzen und Störungen von Schlaf und Riechfunktion [7] (Abb. 1A). Teilweise sind nichtmotorische Symptome ebenfalls durch den Untergang dopaminerger oder weiterer Neuronenpopulationen bedingt (noradrenerg, cholinerg oder serotoninerg), teilweise jedoch auch durch Interaktionen mit der obligaten Dopaminersatztherapie [8].

Die zunehmende Symptomkomplexität führt zur Unterteilung in eine Krankheitsfrüh- und -spätphase (Abb. 1). In der Frühphase (meist deutlich unter zehn Jahren) sind die hauptsächlich motorischen Symptome mit einer wenig komplexen, durch ambulante Neurologen umsetzbaren Dopaminersatztherapie im Allgemeinen gut beherrschbar.

Bedeutung der Mitversorgung von Patienten mit fortgeschrittenem Parkinsonsyndrom durch Parkinson-Spezialisten

Auch wenn die europäische Patientenrechtecharta für Parkinsonpatienten bereits in der Krankheitsfrühphase eine Mitbehandlung durch Spezialisten empfiehlt [9], so ist sie in der Spätphase obligat: Mehrere Studien belegen, dass hierdurch Patienten länger leben, Pflegeheimweisungen abnehmen, weniger behindernde Komplikationen (zum Beispiel hüftgelenksnahe Frakturen) auftreten und die Lebensqualität steigt [2, 3]. Wenig überraschend sind damit verbundene gesundheitsökonomische Vorteile, sei es durch weniger Pflegeheimweisungen, Krankenhausaufenthalte [4] oder durch zielgerichtete und kosteneffizientere Versorgungskonzepte [11].

Die Spätphase (teilweise > 20 Jahre) ist infolge des fortschreitenden neurodegenerativen Prozesses durch ein abnehmendes therapeutisches Fenster gekennzeichnet (Abb. 1). Somit werden die mit einer einfachen oralen Therapie einhergehenden Therapieschwankungen immer schlechter toleriert, begleitet von einer abnehmenden Symptomkontrolle und zunehmenden Komplikationen. Hierzu zählen motorische Fluktuationen oder nichtmotorische Komplikationen wie Halluzinationen oder Impulskontrollstörungen. Die Beherrschung von Fluktuationen ist aufgrund erheblicher Auswirkungen auf Lebensqualität und Behandlungskosten von großer Relevanz [12, 13].

Jedoch auch in der Spätphase bestehen zahlreiche Möglichkeiten, Patienten im therapeutischen Fenster zu halten,

¹ Klinik und Poliklinik für Neurologie, Universitätsklinikum Carl Gustav Carus Dresden; Deutsches Zentrum für Neurodegenerative Erkrankungen (DZNE), Standort Dresden

² Klinik am Tharandter Wald, Fachbereich Neurologie

³ Elblandklinikum Meißen, Klinik für Neurologie und Geriatrie

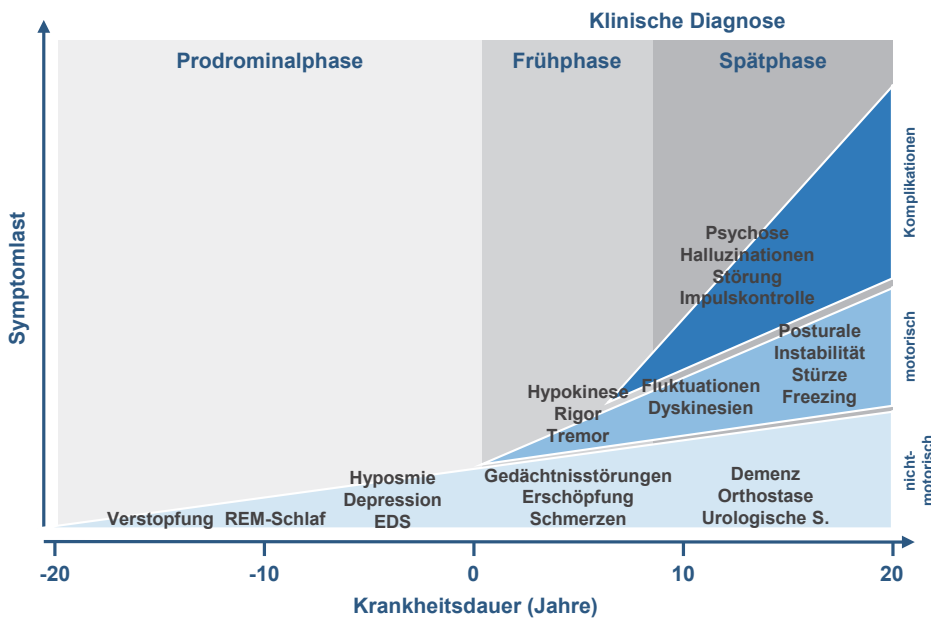
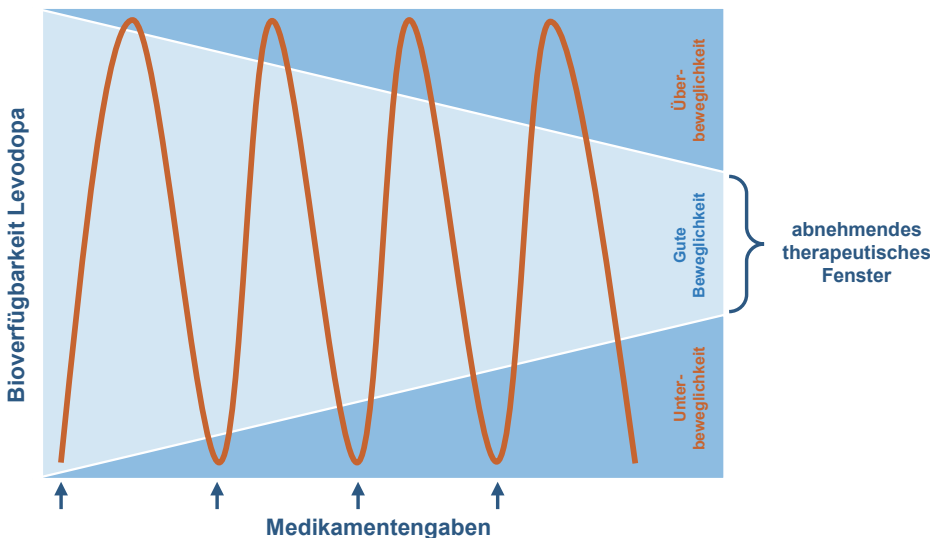


Abb. 1: A. Die Parkinsonerkrankung wird grob gegliedert in eine Prodriminalphase (weiß hinterlegt), in eine maximal zehn Jahre andauernde Frühphase (hellgrau) und eine bis zu 20 Jahre oder länger andauernde Spätphase (dunkelgrau). Während in der Prodriminalphase keine alltagsrelevanten Symptome vorliegen und die Diagnose klinisch noch nicht gestellt werden kann, kommt es in der Frühphase zum Auftreten von ersten motorischen Symptomen, die eine klinische Diagnosestellung ermöglichen. Bereits in der Frühphase besteht eine Kombination von motorischen und nichtmotorischen Symptomen, die jedoch noch mit einer wenig komplexen oralen Dopaminersatztherapie behandelt werden können. Nach spätestens zehn Jahren kommt es zum Übergang in die Spätphase, in der sowohl die Intensität wie auch die Zahl an motorischen und nichtmotorischen Symptomen zunehmen. Motorisch ist sie gekennzeichnet durch das Auftreten von Fluktuationen, Dyskinesien und posturaler Instabilität, so dass zunehmend komplexe Therapieschemata für eine adäquate Therapie notwendig werden. (übernommen und angepasst von [61])



B. Bedingt durch den fortschreitenden neurodegenerativen Prozess kommt es zu einer Verengung des therapeutischen Fensters. Die durch eine einfache orale Therapie hervorgerufenen Schwankungen führen zunehmend zu einem Unter- oder Überschreiten des therapeutischen Fensters, einhergehend mit Unter- oder Überbeweglichkeit und zusätzlichen Fluktuationen auch von nicht-motorischen Symptomen. Kontinuierliche Therapieverfahren stellen für viele Patienten die optimale Möglichkeit dar, um die Therapie möglichst genau auf das abnehmende therapeutische Fenster abzustimmen und Fluktuationen zu vermeiden.

wobei insbesondere möglichst gleichmäßige Therapiestrategien gute Erfolgsaussichten haben.

Somit sind anstelle von komplexen oralen Therapieschemata häufig kontinuierliche nichtorale Therapieverfahren

die bestmögliche Therapieoption (Tiefe Hirnstimulation [THS], Pumpentherapien mit Apomorphin oder mit Levodopa/Carbidopa intestinale Gel [LCIG]). Eine frühzeitige Mitbeteiligung von Spezialisten wird heute als entscheidend für ein optimales Therapieergebnis angesehen [9], ganz ähnlich wie die Beteiligung von Schlaganfallspezialisten in der Schlaganfallversorgung. Dies ist umso wichtiger, weil eine randomisierte kontrollierte Studie zur THS gezeigt hat, dass kontinuierliche Therapieverfahren nicht als letzter „Retungsanker“ verstanden werden sollten. Vielmehr kann gerade dann ein erheblicher und über viele Jahre stabiler Zugewinn an Lebensqualität bewirkt werden, wenn die THS schon frühzeitig nach Auftreten von Fluktuationen eingesetzt wird (EarlyStim-Studie [16]). Hierfür gibt es gute Gründe: Denn je früher diese Therapien eingesetzt werden, desto länger können die Patienten profitieren, bevor im Endstadium auch kontinuierliche Therapieverfahren nicht mehr optimal wirken [5]. Auch wenn es für Medikamentenpumpentherapien im Gegensatz zur THS nicht systematisch untersucht ist, so ist vermutlich auch hier ein ähnlich frühzeitiger Einsatz sinnvoll.

Identifikation von Patienten mit fortgeschrittenem Parkinson-Syndrom

Die oben genannten Aspekte bedeuten, dass Parkinsonpatienten nicht erst dann an Spezialisten überwiesen werden sollten, wenn Fluktuationen und motorische Komplikationen alltagsprägend geworden sind, sondern frühzeitig nach Erstauftreten [5]. Dieses Ziel ist jedoch aktuell bei Weitem nicht erreicht: So wurden selbst im Rahmen eines strukturierten Überweisungsprogrammes nur 28 Prozent der betroffenen Patienten in einem THS-Zentrum vorgestellt [18].

Eine wesentliche Voraussetzung für eine frühe Vorstellung sind einfache und eindeutige Kriterien, um Patienten

zu Beginn der Krankheitsspätphase auch zu identifizieren. Deswegen wurden durch einen europäischen Consensus-Prozess (Navigate PD) einfache motorische Kriterien für eine Indikationsprüfung einer kontinuierlichen Therapie entwickelt [5]. Angelehnt hieran sollte spätestens dann eine Vorstellung bei einem Spezialisten erfolgen, wenn mindestens eines der folgenden motorischen Kriterien erfüllt ist:

- Einnahme von kurzwirksamen Levodopa mindestens viermal täglich
- oder Unterbeweglichkeit (Off-Phasen) für mehr als ein bis zwei Stunden des wachen Tages
- oder ausgeprägte Unterbeweglichkeit auch weniger als ein bis zwei Stunden des wachen Tages
- oder störende Überbeweglichkeit
- oder therapierefraktärer Parkinson-tremor.

Zu berücksichtigen ist jedoch, dass nicht nur oben genannte motorische, sondern auch nichtmotorische Symptome durch kontinuierliche Therapieverfahren verbessert werden können, ebenso wie Therapiekomplicationen, wie Impulskontrollstörungen oder Psychosen. Eine Vorstellung sollte auch deswegen niedrigschwellig erfolgen, da es für alle kontinuierlichen Therapieformen zusammengenommen keine absoluten Kontraindikationen gibt.

Optimierte orale medikamentöse Therapiestrategien

Grundsätzlich finden auch im fortgeschrittenen Stadium alle konventionellen oralen medikamentösen Therapien Anwendung, wobei als zentrale Therapiestrategie schwankende Medikamentenplasmaspiegel vermieden werden sollten (Abb. 1). Während in der frühen Krankheitsphase zur Vermeidung des Erstauftretens von Dyskinesien ein maßvoller Einsatz von Levodopa empfohlen wird (400 bis 600 mg/d), gelten derartige Beschränkun-

gen in der Spätphase nicht. Da Levodopa nach wie vor die höchste Wirksamkeit und gleichzeitig das günstigste Wirkungs-/Nebenwirkungsprofil hat, sollte es auch in der Spätphase den Grundpfeiler darstellen [19]. Eine Aufteilung der Tagesgesamtdosis auf kürzere Einnahmeintervalle ist eine logische erste Strategie, wobei dreistündige Einnahmeintervalle optimal wären. Allerdings zeigte eine europaweite Therapieadhärenz-Studie, dass derartig kurze Intervalle Patienten systematisch überfordern, so dass in der Regel nicht mehr als vier Einnahmeintervalle praktisch umgesetzt werden können [20]. Durch Ergänzung von Hemmern der Catechol-O-Methyltransferase (COMT-Hemmer, zum Beispiel Entacapone, Tolcapone oder Opicapone) oder von MAO-B-Hemmern (zum Beispiel Rasagilin) kann der Abbau von Levodopa verzögert und der Plasmaspiegel stabilisiert werden. Unter Therapie mit COMT-Hemmern kann die Zeit guter Beweglichkeit (ON) um 10 bis 30 Prozent gesteigert werden, so dass diese zur Regelmedikation bei Wirkfluktuationen gehören sollten [21]. Grundsätzlich kann eine gleichmäßigere Therapie auch durch ergänzende Gabe von retardierten Dopaminagonisten (Prampipexol, Ropinirol, Piripiedil oder als transdermale Applikation Rotigotin) erreicht werden. Ähnliches gilt für den NMDA-Rezeptorantagonist Amantadin, welcher Fluktuationen, Dyskinesien und Dystonien erheblich verbessern kann, allerdings mit einem hohen Risiko neuropsychiatrischer Nebenwirkungen verknüpft ist [22].

Verständlich ist, dass derartig komplexe zeitgebundene Medikamenteneinnahmen erhebliche alltagsrelevante Einschränkungen mit sich bringen und zum Teil nicht adäquat umgesetzt werden können [20]. Zudem verschlechtert sich die Toleranz verschiedener Substanzklassen (zum Beispiel für Dopaminagonisten, Amantadin) zunehmend

(zum Beispiel durch Impulskontrollstörungen, Halluzinationen, Tagesmüdigkeit), so dass rechtzeitig eine Reduktion oder ein Absetzen erfolgen sollte [23]. Es ist demzufolge gerechtfertigt, kontinuierliche Therapieverfahren (THS, Medikamentenpumpentherapien) auch dann zu erwägen, wenn eine orale Therapie zwar noch erfolgreich ist, jedoch das nur durch ein zunehmend komplexes Therapieschema.

Kontinuierliche Therapieverfahren

Alle drei kontinuierlichen Therapieverfahren (THS, LCIG und Apomorphin-Pumpe) sind zur Behandlung von motorischen Komplikationen wie Fluktuationen und Dyskinesien geeignet. Die Mehrzahl der Patienten erhält in Deutschland eine THS. Dies bedeutet jedoch nicht, dass die THS den alternativen Pumpentherapien in der Behandlung der motorischen Zielsymptome überlegen wäre. Es gibt keine Evidenz, welche die systematische Bevorzugung eine der drei Therapieformen rechtfertigen würde [5, 24, 25].

Dass die THS dennoch eine höhere Priorität hat, lässt sich am ehesten durch eine bessere Studienlage rechtfertigen. Die Wirksamkeit der THS wurde in fünf randomisierten kontrollierten Studien nachgewiesen, während es für die Levodopa-Pumpentherapie nur drei und für die Apomorphin-Pumpentherapie nur eine solche Studie gibt [26, 27]. Somit könnte man auch von einem Publikations-Bias sprechen, der jedoch eine grundsätzliche Erwägung aller drei Therapieformen nicht verhindern sollte. Angesichts der fehlenden Überlegenheit für die motorischen Kardinalsymptome sollte gerade die differenzielle Wirkung auf nichtmotorische Symptome bei der Auswahl eine wesentliche Rolle spielen [5, 14, 24] (siehe Tab.).

Für alle drei kontinuierlichen Therapieformen zusammengenommen, gibt es nur eine absolute Kontraindikation:

eine fehlende L-Dopa-Responsivität*. Handelt es sich allerdings um ein tremordominantes Parkinson-Syndrom, so gilt selbst dies nicht, da auch ein nicht L-Dopa-responsiver Tremor durch eine THS erheblich verbessert werden kann.

Apomorphin-Pumpentherapie

Apomorphin ist ein oral nicht bioverfügbarer D1/D2 Rezeptoragonist und die einzige verfügbare Substanz mit identischer motorischer Wirksamkeit wie Levodopa [28]. Apomorphin ruft seltener als andere Dopaminagonisten substanzgruppentypische Nebenwirkungen hervor und ist zudem bei subkutaner Verabreichung das Medikament mit dem schnellsten Wirkungseintritt (sieben bis zehn Minuten). Es wird sowohl als Bedarfsmedikation mittels Pen bei unvorhersehbarer Unterbeweglichkeit (OFFs) eingesetzt, als auch zur kontinuierlichen Medikamenten-Pumpentherapie.

Zwar ist die Apomorphin-Pumpentherapie trotz einer gerade erst veröffentlichten randomisierten kontrollierten Studie die am wenigsten evidenzbasierte [26], dennoch bestehen wesentliche Vorteile: Die Therapie ist am wenigsten invasiv, gleichzeitig voll reversibel und hat ein vergleichsweise günstiges Nebenwirkungsprofil. Allerdings besteht im Vergleich zu den Alternativen die höchste Abbrecherquote von bis zu 37 Prozent im ersten Jahr [29], was zur Wahrnehmung von Apomorphin als nebenwirkungsreiches Medikament führt. Dabei führten in einer Beobachtungsstudie mit 230 Patienten über zehn Jahre bei nur 16 Prozent Nebenwirkungen und bei nur sieben Prozent eine unzureichende Wirkung zum Therapieabbruch, während die restlichen Therapieabbrüche andere Gründe hatten [29]. Häufig wird die Apomorphin-Pumpentherapie ergänzend zu einer bestehenden oralen Medikation eingesetzt. Es gibt jedoch Hinweise, dass optimale Effekte nur durch eine Komplettumstellung und Monotherapie mit Apomorphin erreicht werden können [30]. Somit kann eine vergleichsweise hohe Abbrecherquote auch dadurch bedingt sein, dass eine vorteilhafte Komplettumstellung nie erfolgte.

Apomorphin wird wie andere Dopaminagonisten mit Psychosen und/oder Verhaltensstörungen in Verbindung gebracht [24]. Tatsächlich waren Halluzinationen die häufigste zu Therapieabbrüchen führende Nebenwirkung (9/37 Therapieabbrüche) in genannter Beobachtungsstudie, führten aber global nur bei 3,9 Prozent aller 230 Patienten zum Abbruch. Demgegenüber zeigte sich über 15 Monate keine Zunahme von kognitiven Einschränkungen und über sogar 39 Monate keine Zunahme von Halluzinationen, so dass derartig langsame Verschlechterungen sogar ausschließlich dem fortschreitenden Krankheitsprozess geschuldet sein könnten [29]. Für Impulskontrollstörungen gab es über den gesamten Beobachtungszeitraum keine Verschlechterung, eher einen Trend zu Verbesserung mit einer Abnahme von 25 auf neun Fälle.

Auch in einer direkten Vergleichsstudie zwischen Apomorphin- und LCIG-Pumpentherapie zeigten sich positive neuropsychiatrische Effekte von Apomorphin mit signifikant größerer Verbesserung von Apathie und psychotischen Symptomen [31]. Eine weitere retrospektive Studie bei Patienten mit vorbestehenden kognitiven Einschränkungen, Impulskontrollstörungen oder orthostatischer Hypotonie untermauert die Sicherheit der Anwendung auch bei vorbestehenden potenziell komplikationsträchtigen Symptomen [32].

Weitere Nebenwirkungen können Hautknötchen an den Einstichstellen sein (41 bis 100 Prozent), welche sich jedoch gut durch supportive Therapiemaßnahmen beherrschen lassen. Ebenfalls kommen Übelkeit (Apomorphin wurde früher als starkes Emetikum eingesetzt), orthostatische Hypotonie, Schläfrigkeit, Verlängerungen der QTc-Zeit und in seltenen Fällen eine hämolytische Anämie (0,6 Prozent) vor [27]. Es ist hervorzuheben, dass Apo-

Apomorphin wird wie andere Dopaminagonisten mit Psychosen und/oder Verhaltensstörungen in Verbindung gebracht [24]. Tatsächlich waren Halluzinationen die häufigste zu Therapieabbrüchen führende Nebenwirkung (9/37 Therapieabbrüche) in genannter Beobachtungsstudie, führten aber global nur bei 3,9 Prozent aller 230 Patienten zum Abbruch. Demgegenüber zeigte sich über 15 Monate keine Zunahme von kognitiven Einschränkungen und über sogar 39 Monate keine Zunahme von Halluzinationen, so dass derartig langsame Verschlechterungen sogar ausschließlich dem fortschreitenden Krankheitsprozess geschuldet sein könnten [29]. Für Impulskontrollstörungen gab es über den gesamten Beobachtungszeitraum keine Verschlechterung, eher einen Trend zu Verbesserung mit einer Abnahme von 25 auf neun Fälle.

Auch in einer direkten Vergleichsstudie zwischen Apomorphin- und LCIG-Pumpentherapie zeigten sich positive neuropsychiatrische Effekte von Apomorphin mit signifikant größerer Verbesserung von Apathie und psychotischen Symptomen [31]. Eine weitere retrospektive Studie bei Patienten mit vorbestehenden kognitiven Einschränkungen, Impulskontrollstörungen oder orthostatischer Hypotonie untermauert die Sicherheit der Anwendung auch bei vorbestehenden potenziell komplikationsträchtigen Symptomen [32].

Weitere Nebenwirkungen können Hautknötchen an den Einstichstellen sein (41 bis 100 Prozent), welche sich jedoch gut durch supportive Therapiemaßnahmen beherrschen lassen. Ebenfalls kommen Übelkeit (Apomorphin wurde früher als starkes Emetikum eingesetzt), orthostatische Hypotonie, Schläfrigkeit, Verlängerungen der QTc-Zeit und in seltenen Fällen eine hämolytische Anämie (0,6 Prozent) vor [27]. Es ist hervorzuheben, dass Apo-

* angepasst von [5] unter Berücksichtigung neuerer Studienergebnisse (u.a.) [29, 36, 62]

Patientenvorstellung Apomorphin-Pumpe: Fr. Freudenberger, 49 Jahre

Seit wie vielen Jahren werden Sie mit der Apomorphinpumpe behandelt?
Seit April 2015, also 3 Jahre.

Wie oft am Tag mussten Sie vor Einleitung dieser Therapie Parkinsontabletten einnehmen?
7-mal täglich.

Wie oft am Tag müssen Sie aktuell Parkinsontabletten einnehmen?
Es sind keine Tabletten nötig.

Was hat sich in Ihrem Alltag am meisten positiv durch die Apomorphinpumpe verändert?
Ich kann mich ab 6 Uhr bis 22 Uhr relativ normal bewegen und laufen.

Hat sich Ihre Lebensqualität durch die Apomorphin-Pumpe verbessert?
Ja, sehr.

Was stört Sie am meisten an der Apomorphin-Pumpe?
Knötchenbildung am Bauch, die schmerzhaft sein kann, und Schwimmen ist leider nicht möglich.

Würden Sie wieder auf Tabletten-therapie wechseln?
Nein.



morphin für die Lebensqualität relevante Komplikationen wie posturale Instabilität, eine behindernde Dysarthrophonie oder eine Demenz nicht verstärkt.

Zusammenfassend ist Apomorphin am wenigsten invasiv und hat ein vergleichsweise günstiges Wirkungs-/Nebenwirkungsprofil. Für ein erhöhtes Risiko von neuropsychiatrischen Komplikationen gibt es in jüngeren und methodisch besseren Beobachtungsstudien keinen Anhalt, sondern ganz im Gegenteil eher für differenzielle positive Effekte auf einzelne neuropsychiatrische Symptome.

Levodopa/Carbidopa-Pumpentherapie

Durch eine direkte kontinuierliche intrajejunale Gabe von in einem Gel gelöstem Levodopa/Carbidopa (LCIG) können schwankende Medikamentenplasmaspiegel vermieden werden. Technisch erfolgt über eine perkutane endoskopische Gastrostomie (PEG/PEJ) eine Dauerinfusion direkt ins Jejunum, so dass eine gastroparese-bedingte unregelmäßige Wirkstoffaufnahme umgangen werden kann. Es wird wie bei Apomorphin eine Monotherapie angestrebt, bei Bedarf auch für 24 Stunden. Die Wirksamkeit wurde durch drei kontrollierte randomisierte Studien belegt, eine davon mit einem Double-Dummy-Design [33].

LCIG an sich ist gut verträglich. Durch die vergleichsweise höhere Invasivität ist LCIG mit einer höheren Nebenwirkungsrate verbunden. So kommt es bei bis zu 92 Prozent zu Komplikationen, wobei diese großteils (35 Prozent) periprozedural bei der Anlage der PEG/PEJ auftreten [34]. Schwerwiegende unvorhergesehene Ereignisse traten innerhalb von zwölf Monaten bei 32 Prozent auf, wiederum hauptsächlich (21 Prozent) an der Eintrittsstelle.

Ohne weitergehende Einordnung würde LCIG somit als eine sehr nebenwir-

Patientenvorstellung Levodopa/Carbidopa intestinales Gel (LCIG): Hr. Arnold, 54 Jahre

Seit wie vielen Jahren werden Sie mit LCIG behandelt?
Seit circa einem Jahr.

Wie oft am Tag mussten Sie vor Einleitung dieser Therapie Parkinson-tabletten einnehmen?
7-mal täglich.

Wie oft am Tag müssen Sie aktuell Parkinson-tabletten einnehmen?
2-mal täglich.

Was hat sich in Ihrem Alltag am meisten positiv durch die LCIG-Therapie verändert?
Ich habe nur noch zwei Tabletten-einnahmen – morgens eine lösliche Levodopa-Tablette und abends eine Levodopa-Retardtablette.

Hat sich Ihre Lebensqualität durch die LCIG-Therapie verbessert?
Zu 100 Prozent: Ich vergesse jetzt manchmal, dass ich Parkinson habe.

Was stört Sie am meisten an der LCIG-Therapie?
Die Pumpe ist zu schwer (circa 500 g). Beim Stand der heutigen Mikroelektronik müsste das besser gehen.

Würden Sie wieder auf Tabletten-therapie wechseln?
Nein!

kungsträchtige Therapie gelten. Die nebenwirkungsbedingte Abbruchrate ist trotzdem mit nur 7,6 Prozent sogar geringer als bei Apomorphin und belegt eindrücklich, dass sich die anfangs auftretenden Komplikationen erfolgreich beherrschen lassen und danach die positiven Effekte überwiegen. In der Praxis können die meisten Patienten langjährig erfolgreich mit LCIG behandelt werden.

Eine spezifische Nebenwirkung von LCIG ist ein erhöhtes Risiko von erwor-



benen Polyneuropathien in Assoziation mit einem Vitamin B12/ B6 oder Folsäure-Mangel [35]. In der direkten Vergleichsstudie zwischen Apomorphin und LCIG bestand ein positiver Trend zugunsten LCIG in den Domänen Müdigkeit/Schlaf [31]. Wie für Apomorphin gibt es auch für LCIG keinen Anhalt dafür, dass posturale Stabilität, Sprechen oder Kognition negativ beeinflusst werden.

Tiefe Hirnstimulation (THS)

Die Tiefe Hirnstimulation im Nucleus subthalamicus (STN-THS) oder Globus pallidus internus (GPI-THS) bewirkt eine erhebliche Verbesserung von motorischen Kardinalsymptomen und von Komplikationen, wie Wirkfluktuationen und Dyskinesien. Daraus resultiert wie bei den anderen Therapien eine deutliche Verbesserung der Lebensqualität [38].

Aus Patientensicht besteht ein entscheidender Vorteil: Im Idealfall bestehen keine alltagsrelevanten technischen Einschränkungen, ganz ähnlich wie bei einem Herzschrittmacher. Häufig kann die begleitende Medikation erheblich reduziert werden, vereinzelt sogar abgesetzt werden.

Im Gegensatz zu den Pumpentherapien gibt es jedoch absolute Kontraindikationen [5]. Hierzu gehören:

- Demenz, da diese weiter verschlechtert werden kann.
- Suizidalität, weil postoperativ gesteigerte Suizidraten auftraten, auch wenn depressive Symptome an sich durch die THS sogar verbessert werden können.

Relative Kontraindikationen sind:

- höheres Lebensalter (> 70 bis 75 Jahre), da die Gefahr eines nivellierten Nutzen-Risiko-Verhältnisses groß ist.
- leichte kognitive Einschränkungen, da sogar bei kognitiv Gesunden eine

Patientenvorstellung Tiefe Hirnstimulation (THS)

Hr. Schneider, 59 Jahre

Seit wie vielen Jahren werden Sie mit der THS behandelt?

Seit circa einem Jahr.

Wie oft am Tag mussten Sie vor Einleitung dieser Therapie Parkinson-tabletten einnehmen?
4-mal täglich.

Wie oft am Tag müssen Sie aktuell Parkinson-tabletten einnehmen?
3-mal täglich.

Was hat sich in Ihrem Alltag am meisten positiv durch die THS verändert?

Meine Lebensqualität. Ich kann wieder meinem Hobby Angeln nachgehen. Und ich kann meine Morgentoilette endlich wieder ohne Hilfe machen.

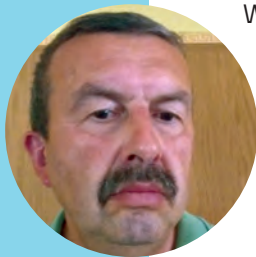
Hat sich Ihre Lebensqualität durch die THS verbessert?

Ja!

Was stört Sie am meisten an der THS?
Nichts!!!

Würden Sie wieder auf Tabletten-therapie wechseln?

Nie!



Wie bei den Pumpentherapien gibt es spezifische nichtmotorische Effekte: So können sich Ängstlichkeit, leichte depressive Störungen und Müdigkeit verbessern [44], jedoch kann in 12 bis 25 Prozent eine Apathie neu auftreten [24].

Uneinheitliche Ergebnisse liegen zu Verhaltensstörungen vor. Insgesamt besteht bei vorbestehender Impulskontrollstörung in einem systematischen Review eine 74-prozentige Chance auf Verbesserung, solange die Impulskontrollstörung solange die Impulskontrollstörung medikamentös bedingt ist und postoperativ eine Reduktion möglich ist [45]. Demgegenüber besteht eine bis zu 36-prozentige Gefahr für De-Novo-Impulskontrollstörungen bei vorher nicht betroffenen Patienten [46]. Insbesondere dann, wenn eine unerwünschte Mitstimulation von limbischen Anteilen des STN vorliegt, welche eine wichtige Rolle in der Verhaltenssteuerung spielen [47].

Die THS ist für die meisten Patienten die kontinuierliche Therapie der Wahl, häufig auch für Patienten mit relativen Kontraindikationen (posturale Instabilität, Sprechstörungen, leichte kognitive Funktionseinbußen). Auch wenn oben genannte Quellen nahelegen, dass diese besonders vulnerablen Patienten langfristig besser von den alternativen Pumpentherapien profitieren könnten, so gibt es hierzu keine systematische Untersuchung. Somit sollte gründlich über die mögliche Verschlechterung relevanter Symptome aufgeklärt werden. Es erscheint jedoch nicht als gerechtfertigt, eine THS vorzuenthalten, wenn diese in Kenntnis der möglichen Risiken/Alternativen weiter präferiert wird.

Aktivierende Therapieverfahren und Rehabilitation

Die Relevanz von aktivierenden nicht-medikamentösen Therapien (Physio-

und Ergotherapie, Logopädie, aber auch Verhaltenstherapie, Tanz- und Musiktherapie) wird zunehmend durch kontrollierte Studien belegt. Diese Therapien sind in der Spätphase unverzichtbar für die Behandlung posturaler Instabilität, Dysarthrie, Freezing oder kognitiver Leistungseinbußen, da diese nur eingeschränkt oder gar nicht auf eine dopaminerge Medikation ansprechen. Darüber hinaus können aktivierende Therapien den Effekt von Medikamenten auf medikamentenresponsive Symptome potenzieren und eine Dosisersparung ermöglichen. So konnte eine Kombination von dopaminergem Medikament und Physiotherapie im Vergleich zu alleiniger Medikation Gleichgewichtsstörungen und Gangbild signifikant verbessern und eine Dosisreduktion ermöglichen [48]. Grundlagenwissenschaftliche Arbeiten haben gezeigt, dass längerfristige neuroplastische Veränderungen unter anderem im kortikostriatalen System durch aktivierende Therapiemaßnahmen bewirkt werden können [49, 50].

Effektivitätsnachweise werden jedoch dadurch erschwert, dass häufig wenig standardisierte und nicht individuell abgestimmte Therapieprogramme eingesetzt werden [51]. Für erste standardisierte Therapien konnte jedoch eine Wirksamkeit belegt werden, zum Beispiel für eine amplitudenorientierte Physiotherapie (LSVT-BIG) oder Sprachtherapie (LSVT-LOUD) [52]. Auch die Wirksamkeit von Cueing-Reizen zur Ganginitiierung bei Freezing, sowie die des „Schubstrainings“ für Gleichgewichtsreaktionen wurde belegt [53, 54]. Das gleiche gilt für die Ergotherapie, und zwar unabhängig davon, ob diese selbstständig zuhause, ambulant, in einer Tagesklinik oder stationär umgesetzt wurde [55].

Einen hohen Stellenwert haben Therapieintensität und Erfahrung des Therapeuten. So konnte die Effektivität von

(allerdings nicht alltagsrelevante) Verschlechterung einzelner kognitiver Domänen auftritt [40].

- posturale Instabilität ohne Ansprechen im Levodopa-Test. Nur wenn im Levodopa-Test eine Verbesserung auftritt, kann auch unter THS eine solche eintreten, andernfalls droht eine weitere Verschlechterung [24].
- alltagsrelevante Dysarthrophonie. Bei bis zu zehn Prozent kommt es zu einer irreversiblen und lebensqualitätsrelevanten Verschlechterung des Sprechens [24]. Bestehende Sprechstörungen sollten deswegen unbedingt berücksichtigt werden.

Tab.: Einfluss verschiedener krankheits- und therapiebedingter Symptome und Komplikationen auf die differenzielle Indikationsstellung kontinuierlicher Therapieoptionen*

Symptom	Apomorphin-Pumpentherapie	Levodopa/Carbidopa intestinales Gel (LCIG)	Tiefe Hirnstimulation (THS)
Dyskinesien	+	+	++
Leichte fortbestehende Halluzinationen	+/-	+/-	+/-
Medikamenteninduzierte Halluzinationen/Delusionen in Anamnese	+/-	+	+
Ausgeprägte fortbestehende Halluzinationen	+/-	+/-	-
Impulskontrollstörungen	+/-	+	+
Medikamenteninduzierte Tagesmüdigkeit	-	+/-	+/-
Schlaflosigkeit	+	+	+
Leichte kognitive Funktionseinschränkungen	+	+	+/-
Demenz	+/-	+/-	-
Ausgeprägte therapierefraktäre Depression	+	+	-
Nichtmotorische Fluktuationen (z.B. Angst, Schmerzen, Gedankeneintrübung, Apathie)	+	+	+
Dysphagie	+/-	+/-	-
Dysarthrie	+	+	-
Nicht Levodopa-responsive Gleichgewichts- und Gangstörungen, Stürze	+/-	+/-	-
Restless-Legs-Syndrom	+	+	+/-
Orthostatische Hypotonie	-	+/-	+/-

++, Vorliegen des entsprechenden Symptoms spricht stark für die jeweilige Therapie

+, Vorliegen des entsprechenden Symptoms spricht für die jeweilige Therapie

+/-, Vorliegen des entsprechenden Symptoms spricht nach gegenwärtigen Kenntnisstand weder für noch gegen die jeweilige Therapie

-, Vorliegen des entsprechenden Symptoms spricht gegen die jeweilige Therapie

niederfrequenter Physio- und Ergotherapie (wie ambulant in Deutschland üblich) nicht belegt werden [56]. Vielmehr scheinen umschriebene, intensive Therapieeinheiten effektiv zu sein. So bestanden positive Effekte einer achtwöchigen multidisziplinären stationären Behandlung selbst ein Jahr später [57]. Kürzere Einheiten von vier Wochen zeigten bei jährlicher Wiederholung über zwei Jahre motorische Effekte und eine Vermeidung einer Medikamentensteigerung [58]. Wird die Therapie durch spezialisierte Therapeuten durchgeführt, so kann eine Reduktion von Krankenseinweisungen, Frakturen oder Pneumonien resultieren, ein ins-

gesamt niedrigerer Therapieaufwand und damit sogar eine Ersparnis an direkten Krankheitskosten [11].

Auch medikamentös kaum zu therapierende kognitive Störungen lassen sich durch Training verbessern: Eine Metaanalyse von insgesamt 272 Patienten zeigte moderate Effekte in mehreren kognitiven Domänen [59].

Nichtmedikamentöse Therapiekonzepte sind zunehmend evidenzbasiert und Bestandteil einer ganzheitlichen Therapiestrategie. Werden Angehörige einbezogen, so kann Compliance und Therapiemotivation verbessert werden.

Wie kann die Therapieverantwortung in der Spätphase zwischen Hausärzten, Neurologen in Niederlassung und Parkinson-Spezialisten aufgeteilt werden?

Auch wenn im fortgeschrittenen Parkinson-Syndrom frühzeitig eine Mitbehandlung durch einen Parkinson-Spezialisten erfolgen soll, spielen Hausärzte und ambulante Neurologen eine unersetzliche Rolle für einen nachhaltigen Therapieerfolg (Abb. 2). Zum einen, weil nur sie die rechtzeitige Vorstellung zur Indikationsprüfung von kontinuierlichen Therapien veranlassen können. Zum anderen, weil ohne sie die Weiterbehandlung nach Einleitung einer kontinuierlichen Therapie nicht zu realisieren ist. Wie erwähnt, gibt es Hinweise dafür, dass nur bei einem Bruchteil der betroffenen Patienten die Indikation zu kontinuierlichen Therapien überhaupt geprüft wird [17, 18]. International wird es als eine zentrale versorgungsmedizinische Herausforderung angesehen, angesichts der prognostizierten Verdopplung der Patientenzahlen den Zugang für alle Patienten gleichberechtigt und wohnortunabhängig zu sichern und eine Versorgungskrise zu vermeiden [60]. Angesichts der im Bundesdurchschnitt ältesten Bevölkerung und der häufig ländlichen Prägung ist diese Herausforderung in Sachsen besonders drängend. Um dem zu begegnen, ist eine erhöhte intersektorale Durchlässigkeit Voraussetzung. Dazu gehören: allgemeinverständliche Überweisungskriterien (siehe oben), Bereitschaft zu frühzeitiger Überweisung, ausreichende Kapazitäten in Zentren mit Parkinson-Spezialisten, allgemeinverständliche Kommunikation von komplexen Therapieentscheidungen, eine gemeinsame, vertrauensvolle intersektorale Weiterbehandlung nach Einleitung komplexer Therapieschemata. Dabei wird schon jetzt die ambulante Weiterbehandlung durch Applikationsspezialisten erleichtert. Diese tragen zuhause

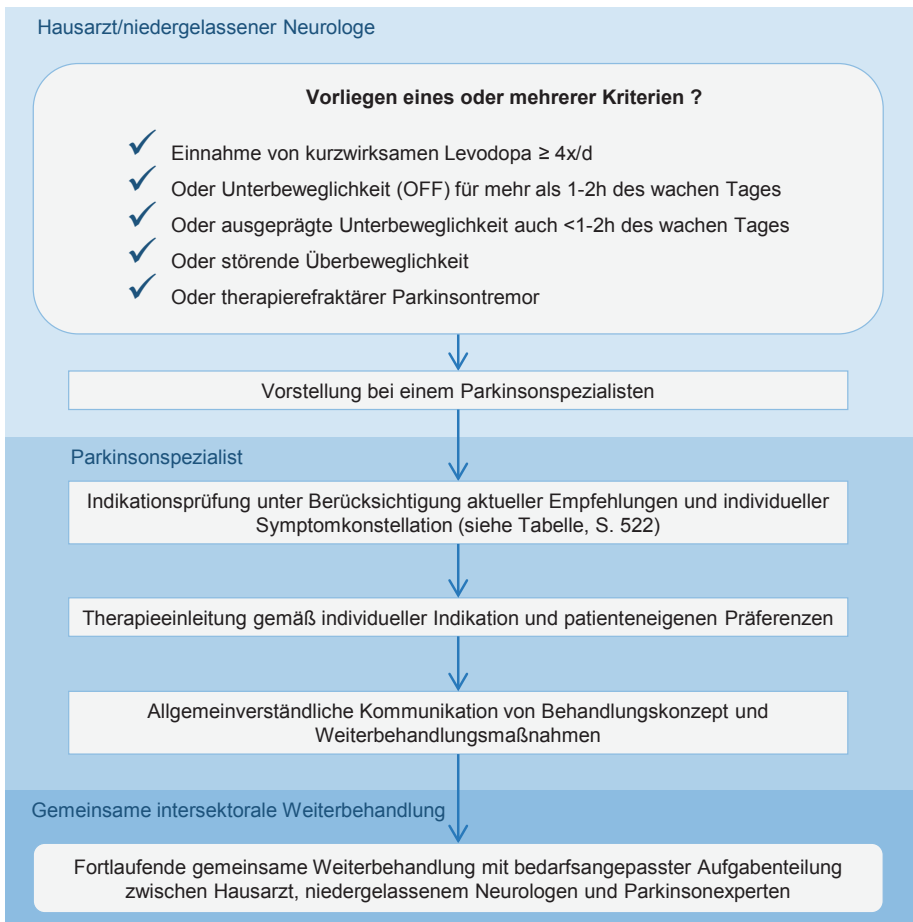


Abb. 2: Schematische Darstellung des intersektoralen Entscheidungs- und Behandlungspfades für kontinuierliche Therapieverfahren bei Patienten, die an Odin et al. angelegten Indikationskriterien erfüllen.

beim Patienten dafür Sorge, dass dieser mit der täglichen Routine kontinuierlicher Therapieverfahren zurechtkommt und dass der administrative Therapieaufwand für die behandelnden Ärzte vertretbar bleibt. ■

Interessenkonflikte:

Dr. med. Kai F. Loewenbrück:
Berater-, Referententätigkeit, Unterstützung von Forschungsvorhaben für Abbvie, Abbott, Desitin, Licher MT, Stadapharm

Dr. med. Peter Themann:
Berater-, Referententätigkeiten für Bial; UCB, Desitin, Novartis, Abbvie, Pfizer, TEVA, Böhringer, Licher, Meda Pharma, Medtronic, Boston Scientific, St. Jude Medical

Priv.-Doz. Dr. med. Martin Wolz:
Berater-, Referententätigkeiten für Bial; UCB, Desitin, Novartis, Abbvie, Pfizer, TEVA, Boehringer, Licher MT, Meda Pharma, Medtronic, Daiichi Sankyo, Bayer

Literatur bei den Autoren

Korrespondierender Autor:
Dr. med. Kai F. Loewenbrück
Klinik und Poliklinik für Neurologie
Universitätsklinikum Carl Gustav Carus
an der Technischen Universität Dresden
Fetscherstraße 74, 01307 Dresden
E-Mail: Kai.Loewenbrueck@uniklinikum-dresden.de