

Jahrgang 33

Nummer 8/9/2011

Parkinson-Therapie heute (H.P. Ludin) 29

Heute ist es klar, dass der Morbus Parkinson kein rein motorisches Krankheitsbild darstellt, sondern durch vielfältige, besonders in späten Krankheitsphasen ausgeprägte nicht-motorische Symptome gekennzeichnet ist, die grösstenteils nicht auf dem Dopaminmangel beruhen. Bei jüngeren Kranken beginnt man die Behandlung meistens mit einem nicht-ergolinen Dopaminagonisten. Bei älteren Personen und bei solchen mit kognitiven Defiziten erfolgt die Therapie primär mit L-Dopa (+ Dekarboxylasehemmer). Die motorischen Komplikationen der dopaminergen Therapie, die psychischen Nebenwirkungen und die nicht-motorischen Symptome erfordern weitere gezielte Massnahmen.

Prucaloprid (E. Gysling) 34

Prucaloprid ist ein Serotoninrezeptor-Agonist, der zur Behandlung einer chronischen Obstipation angeboten wird. Im Vergleich mit Placebo hat die Substanz eine signifikante, aber relativ bescheidene abführende Wirkung. Da das Medikament bisher nicht mit anderen Laxantien verglichen worden ist und kaum Langzeitdaten zur Verträglichkeit vorliegen, kann es zur Zeit nicht zur Anwendung empfohlen werden.

Hypertonie: wann und wie behandeln? 36

Update

Parkinson-Therapie heute

H.P. Ludin

Seit der ersten erfolgreichen Anwendung von Levodopa (L-Dopa) sind jetzt mehr als 50 Jahre vergangen.¹ Inzwischen sind zahlreiche weitere Behandlungsmöglichkeiten verfügbar geworden. Bis heute ist L-Dopa in Kombination mit einem Dekarboxylasehemmer (DH) der Goldstandard geblieben. An diesem werden alle anderen Therapien gemessen. Alle unsere Behandlungen sind weiterhin symptomatisch, eine kausale Therapie ist nicht in Sicht. Trotz zahlreicher diesbezüglicher Versuche blieben mögliche neuroprotektive Massnahmen bisher unbewiesen.

In den letzten Jahren hat sich unser Konzept der Krankheit stark verändert. Während langer Zeit wurde der Morbus Parkinson als praktisch rein motorisches Krankheitsbild gesehen, verursacht durch den Untergang dopaminergener Neuronen in der Substantia nigra. Inzwischen ist aber klar geworden, dass zahlreiche nicht-motorische Symptome, die grösstenteils nicht auf den Dopaminmangel zurückzuführen und durch die Beteiligung anderer Hirnareale bedingt sind, dazukommen und besonders in den späteren Krankheitsstadien das Bild sogar beherrschen.² Vielfach gehen psychische, vegetative und sensorische Symptome der motorischen Symptomatik in Form von Depressionen, Obstipation,

REM-Schlafverhaltensstörung und Abnahme des Riechvermögens zeitlich deutlich voraus. Sie sind allerdings zu wenig spezifisch, als dass daraus diagnostische Schlüsse gezogen werden könnten. Ein zuverlässiger Marker für diese prä-motorische Phase ist vorerst nicht verfügbar.

Fakten zu den Medikamenten

L-Dopa (Levodopa)

L-Dopa ist der chemische Vorläufer von Dopamin. Dieses kann die Blut-Hirnschranke nicht durchdringen. Zur Substitution des zerebralen Dopaminmangels wird deshalb L-Dopa eingesetzt. Da L-Dopa in der Peripherie zum grössten Teil zu Dopamin dekarboxyliert wird, wird es *immer mit einem peripheren Dekarboxylase-Hemmer* (DH, Benserazid oder Carbidopa) kombiniert. Die entsprechenden Markennamen sind in der Tabelle 1 zu finden.

Da L-Dopa zusätzlich durch die Catechol-O-Methyl-Transferase (COMT) zu 3-O-Methyl-Dopa methyliert wird, kann dieser Umbau in besonderen Situationen durch einen COMT-Hemmer (Entacapon oder Tolcapon) weitgehend blockiert werden.

Da L-Dopa+DH eine Halbwertszeit von weniger als 2 Stunden hat, wurde eine Verlängerung der Wirkungsdauer der Einzeldosen durch Retard-Präparate angestrebt. Die Zahl der täglich benötigten Dosen kann damit aber nur marginal reduziert werden. Ausserdem haben diese Präparate eine deutlich reduzierte Bioverfügbarkeit und die Resorption ist häufig erratic.

Am Beginn der Behandlung können Übelkeit und Erbrechen auftreten, die mit Domperidon bekämpft werden kön-

nen. In den meisten Fällen treten mit der Zeit mehr oder weniger ausgeprägte Fluktuationen und unwillkürliche Bewegungen auf. Viele Behandelte berichten über vermehrte und lebhaftere Träume. Besonders, aber nicht ausschliesslich bei Personen mit kognitiven Defiziten kann es zu Verwirrtheit und Halluzinationen kommen. Zu einer Impuls-Kontrollstörung kommt es unter L-Dopa seltener als unter Dopaminagonisten.

COMT-Hemmer (Catechol-O-Methyl-Transferase-Hemmer)

Die COMT-Hemmer verhindern die Umwandlung von L-Dopa in 3-O-Methyldopa. Damit kommt mehr L-Dopa ins Gehirn, wo es zu Dopamin dekarboxyliert werden kann. Die Gabe eines COMT-Hemmers ist daher nur zusammen mit L-Dopa+DH wirksam.

Auf dem Markt sind die beiden COMT-Hemmer *Entacapon* und *Tolcapon*. Tolcapon ist eindeutig wirksamer als Entacapon. Da Tolcapon ein erhebliches hepatotoxisches Potential aufweist, sind regelmässige Kontrollen der Leberwerte erforderlich.

Entacapon hat ungefähr die gleiche Halbwertszeit wie L-Dopa+DH und muss daher zusammen mit jeder Dosis eingenommen werden. Tolcapon hat eine längere Halbwertszeit, so dass 3 tägliche Dosen genügen.

Dopaminagonisten

Seit den 70-er Jahren des 20. Jahrhunderts werden Dopaminagonisten in der Behandlung des Parkinsonsyndroms eingesetzt. Nach Bromocriptin (Parlodel®) kamen verschiedene ergoline und nicht-ergoline Substanzen auf den Markt. Seit bekannt wurde, dass besonders unter Pergolid gehäuft valvuläre Fibrosen auftreten,³ werden praktisch nur noch die nicht-ergolinen Substanzen *Pramipexol*, *Ropinirol* und *Rotigotin* eingesetzt. Von Pramipexol und Ropinirol existieren Retardpräparate. Rotigotin wird als Hautpflaster verwendet.⁴

Die Dopaminagonisten weisen eine geringere maximale Wirkung auf als L-Dopa. In frühen Krankheitsstadien kann damit die Symptomatik aber meistens befriedigend kontrolliert werden. Als frühe Nebenwirkungen müssen auch hier Übelkeit und Erbrechen erwähnt werden. Psychische Nebenwirkungen, besonders die Impulskontrollstörungen, sind häufiger als unter L-Dopa+DH. Häufig kommt es auch zur Sedation, gefürchtet sind die plötzlichen Schlafattacken.⁵ Es kann zu peripheren Ödemen kommen. Das Rotigotin-Hautpflaster kann Hautreaktionen an der Applikationsstelle verursachen.

Eine Sonderstellung unter Dopaminagonisten nimmt *Apomorphin* ein. Apomorphin hat eine kurze Halbwertszeit von 30-60 min und ausserdem wirkt es bei oraler Gabe in wirksamen Dosen nephrotoxisch. Es wird deshalb praktisch ausschliesslich in fortgeschrittenen Krankheitsstadien als Lösung subkutan injiziert. Neben den erwähnten Nebenwirkungen der Dopaminagonisten sind die häufigen Hautreaktionen an den Injektionsstellen und die seltenen hämolytischen Anämien zu beachten.

Anticholinergika

Anticholinergika sind die ältesten Medikamente, die in der Behandlung des Parkinsonsyndroms eingesetzt werden. Sie wirken fast ausschliesslich auf den Tremor.

Neben den bekannten peripheren Nebenwirkungen (Mundtrockenheit, Störungen der Akkomodation, der Magenentleerung und der Miktion usw.) sind besonders die möglichen psychischen Wirkungen, die bis zur Pseudodemenz und zum Delir gehen können, zu beachten. Besonders bei älteren Kranken sollten sie deshalb nur mit grösster Vorsicht gegeben werden.

Amantadin

Amantadin, ein Antagonist von N-Methyl-D-Aspartat (NMDA), hat eine geringe Anti-Parkinson-Wirkung, die in den meisten Fällen nach wenigen Monaten praktisch verschwindet. Die wichtigste Indikation für Amantadin ist heute seine antidyskinetische Wirkung. Als intravenös injizierbare Lösung kann es in besonderen Situationen (akinetische Krise, postoperativ) eingesetzt werden.

MAO-B-Hemmer

Dopamin wird im Gehirn einerseits durch eine MAO B zu Dihydroxyphenyl-Essigsäure (DOPAC) und andererseits durch die COMT zu 3-Methoxytyramin (3-MT) oxidiert. Diese Zwischenprodukte werden ihrerseits durch die COMT und die MAO B zu Homovanillinsäure abgebaut. Die irreversiblen MAO-B-Hemmer *Rasagilin* und *Selegilin* verstärken und verlängern die Wirkung von Dopamin. Beide Substanzen haben eine moderate, aber eindeutige Wirkung auf die Parkinsonsymptomatik.⁶

MAO-B-Hemmer dürfen nicht mit einem MAO-A-Hemmer kombiniert werden. Auch sollten sie nicht zusammen mit Tolcapon gegeben werden. Dieses hat neben der peripheren auch eine zentrale Wirkung, so dass es zusammen mit einem MAO-B-Hemmer zu einer Akkumulation von Dopamin kommen könnte, das nicht mehr oder nicht genügend abgebaut werden kann.

Eine vermutete neuroprotektive Wirkung von Rasagilin konnte bisher weder eindeutig bewiesen noch widerlegt werden.⁷

MAO-B-Hemmer können zu Nausea und orthostatischer Hypotonie führen. Diätetische Massnahmen, insbesondere die Vermeidung von tyraminreichen Nahrungsmitteln, erübrigen sich.

Empfehlungen

Die folgenden Empfehlungen richten sich weitgehend nach den Richtlinien der Therapiekommission der Schweizerischen Neurologischen Gesellschaft aus dem Jahre 2008.⁸ Die Namen und die empfohlenen Dosierungen der wichtigsten Medikamente sind in Tabelle 1 aufgelistet.

Wann und wie soll mit der medikamentösen Behandlung begonnen werden?

Solange wir über keine kausale Behandlung verfügen, drängt sich ein möglichst früher Therapiebeginn nicht auf. Während längerer Zeit wurde sogar empfohlen, den Therapiebeginn hinauszuschieben, um motorische Komplikationen der Therapie (Fluktuationen, Dyskinesien und Dystonien) möglichst lange zu vermeiden. Inzwischen herrscht aber die Meinung vor, dass sich dieses Vorgehen aus den folgenden Gründen nicht lohnt: Das Auftreten dieser Komplikationen hängt nicht nur von der Behandlungsdauer, son-

Tabelle 1: Namen und empfohlene Dosierungen der wichtigsten in der Schweiz erhältlichen Medikamente

Medikamente	Markennamen	Initiale Tagesdosen	Übliche Tagesdosen
Amantadin Amantadin	PK-Merz	200 bis 300 mg	300 bis 600 mg
Anticholinergika Biperiden Procyclidin	Akineton Kemadrin	1 mg 7,5 mg	8 bis 12 mg bis 30 mg
Dopaminagonisten Apomorphin Pramipexol Ropinirol Rotigotin	Apomorphin HCl Sifrol Sifrol ER Requip Requip Modutab Neupro	 0,125 mg 0,125 mg 0,25 mg 0,25 mg 2 mg	bis 100 mg 1,5 bis 5 mg 1,5 bis 5 mg 4 bis 24 mg 4 bis 24 mg 6 bis 8 mg
Dopaminantagonist Domperidon	Motilium	10 bis 20 mg	bis 60 mg
COMT-Hemmer Entacapon Tolcapon	Comtan Tasmar	200 mg mit jeder L-Dopa-Dosis 150 bis 300 mg	600 bis 1200 mg 300 mg
L-Dopa + DH* L-Dopa + Benserazid L-Dopa + Carbidopa L-Dopa + Carbidopa + Entacapon	Madopar Madopar DR Madopar Liq Sinemet Sinemet CR** Duodopa (Gel) Stalevo	2mal 50 mg 100 mg 50 mg 2mal 50 mg 100 mg 2mal 50 mg	200 bis 1000 mg 200 bis 1000 mg bis 1000 mg 200 bis 1000 mg 200 bis 1000 mg bis 2000 mg 200 bis 1000 mg
MAO B-Hemmer Rasagilin Selegilin	Azilect Jumexal**	1 mg 10 mg	1 mg 10 mg
Neuroleptika Clozapin Quetiapin	Leponex** Seroquel	6,25 bis 12,5 mg 12,5 mg	25 bis 75 mg bis 100 mg
Cholinesterasehemmer Rivastigmin	Exelon Exelon Patch	2mal 1,5 mg 4,6 mg/24 h	6 bis 12 mg bis 9,5 mg/24 h

Legende:

* Die angegebenen Dosen beziehen sich auf L-Dopa

** Auch als Generika erhältlich!

dem auch von Stadium der Krankheit ab. Bei einem späteren Therapiebeginn treten sie umso früher auf. Ausserdem wird mit dem Zuwarten die Phase mit den besten Therapieergebnissen («honeymoon-Phase») verpasst. Im Weiteren gibt es Hinweise darauf, dass es Kranken mit frühem Therapiebeginn gegenüber solchen mit späterem Beginn auch später besser geht.⁹ Die Therapie sollte deshalb gestartet werden, wenn sich die Patientin oder der Patient im Alltag beeinträchtigt fühlt und der entsprechende Leidensdruck vorliegt.

Beim Vorliegen einer Tremor-dominanten Symptomatik wird die medikamentöse Behandlung manchmal mit einem Anticholinergikum begonnen. Besonders bei älteren Kranken ist aber dabei besonders wegen der möglichen psychischen Nebenwirkungen grosse Vorsicht geboten. Die Dosierung muss langsam gesteigert werden und die Behandelten und ihre Angehörigen müssen auf mögliche Denkstörungen und Verwirrtheit aufmerksam gemacht werden.

Bei *jüngeren Kranken* (<65-70 Jahre) ohne kognitive Störungen wird die Behandlung in der Regel mit einem *nicht-ergolinen Dopaminagonisten* (Pramipexol, Ropinirol, Rotigotin, Markennamen siehe Tabelle 1) begonnen. Es konnte gezeigt werden, dass unter Dopaminagonisten weniger motorische Komplikationen der Therapie auftreten als unter L-Dopa.^{10,11} Auch hier muss die Dosis schrittweise erhöht werden. Sollten anfänglich Nausea oder Erbrechen auftreten, kann vorübergehend Domperidon dazugegeben werden. Die Dopaminagonisten weisen eine geringere maximale Wirkung auf als L-Dopa+DH. Früher oder später muss die L-Dopa-DH-Kombination bei praktisch allen Kranken dazugegeben werden.

Bei *älteren Personen* und bei solchen *mit kognitiven Defiziten* wird die Therapie mit *L-Dopa+DH* gestartet. Damit ist das Risiko psychischer Nebenwirkungen kleiner als mit den Dopaminagonisten. Da L-Dopa mit dem Essen zusammen nicht zuverlässig resorbiert wird, soll das Präparat eine halbe bis eine Stunde vor dem Essen (oder allenfalls zwei Stunden nachher) eingenommen werden.

Es wurde vermutet, dass die Zugabe eines Hemmers der Catechol-O-Methyltransferase (COMT) vom Beginn der Behandlung mit L-Dopa+DH an zu einer Verzögerung des Auftretens von motorischen Komplikationen führen könnte. Diese Annahme konnte aber nicht bestätigt werden. Dyskinesien traten mit COMT-Hemmer sogar früher auf als ohne.¹² Wird ein COMT-Hemmer hinzugefügt, muss deshalb die Dosis von L-Dopa+DH reduziert werden.

Behandlung der motorischen Komplikationen der dopaminergen Therapie

Nach der bereits erwähnten Honeymoon-Phase, die einige Monate bis mehrere Jahre dauern kann, kommt es bei vielen Behandelten zu Wirkungsschwankungen (Fluktuationen), die sich zuerst in einer verkürzten Wirkung der Einzeldosen («wearing-off») äussern. Gegen das Ende der Wirkungs-dauer kommt es zu einer Zunahme oder zum Wiederauftreten der Kardinalsymptome Akinese, Rigor und Tremor. Diese Phasen werden von den Betroffenen als sehr unangenehm empfunden, da sie meist von psychischen und vegetativen Symptomen begleitet werden. Später zeigen diese Fluktuationen keine eindeutige Abhängigkeit von der Einnahme der Medikamente mehr («on-off-Phänomen»).

Meistens bringt der Einsatz von Retardpräparaten von L-Dopa+DH keine überzeugende Besserung. Gute Resultate können hingegen mit den COMT-Hemmern Entacapon und Tolcapon erzielt werden.¹³ Es kann auch versucht werden, durch die Kombination mit einem Dopaminagonisten oder einem MAO-B-Hemmer eine konstantere Wirkung zu erzielen. Mit der Zeit wird es aber häufig unumgänglich, die tägliche Dosis in kleinere und häufigere Einzeldosen zu fraktionieren.

Besonders in den «on»-Phasen treten mit der Zeit unwillkürliche choreatische Bewegungen (Dyskinesien) auf. Häufig werden sie von den Kranken selbst gar nicht wahrgenommen. Sie können so schwach sein, dass sie nur von Erfahrenen sicher erkannt werden. Nicht selten werden sie auch in «Pseudowillkür-Bewegungen» eingebaut. Sie können aber auch sehr heftig werden, so dass sie für die Betroffenen eine grosse Anstrengung bedeuten, mit Willkürbewegungen stark interferieren und auch zu Gleichgewichtsproblemen führen.

Als Behandlungsmöglichkeiten bieten sich hier ebenfalls das Fraktionieren der Einzeldosen, vermehrte Gabe von Dopaminagonisten zu Ungunsten von L-Dopa+DH und die Zugabe von Amantadin an.¹⁴ Bei ungenügender Wirkung von Amantadin oder beim Auftreten von bedeutsamen Nebenwirkungen (z.B. kognitive Störungen), kann Clozapin eine Besserung bringen.

Dystone Krämpfe, die sehr schmerzhaft sein können, treten vor allem beim Abfluten der dopaminergen Medikation auf. Besonders häufig sind sie nachts und in den frühen Morgenstunden. Manchmal sind deshalb zusätzliche nächtliche Medikamentendosen nötig. Die Krämpfe sprechen am schnellsten auf wasserlösliche Präparate von L-Dopa+DH oder auf einzelne subkutane Apomorphin-Boli an. Bei anhaltenden Dystonien können mit Injektionen von Botulinumtoxin gute Resultate erzielt werden.¹⁵ Leider können die motorischen Komplikationen mit zunehmender Krankheitsdauer immer häufiger werden, so dass mit den beschriebenen Massnahmen kein einigermaßen befriedigendes Resultat mehr erzielt werden kann. In diesen Fällen bieten sich heute invasive Methoden an, die bei sorgfältiger Selektion gute Resultate versprechen. In Frage kommt die tiefe Hirnstimulation¹⁶ oder die extrakorporalen Pumpentherapien mit subkutanem Apomorphin¹⁷ oder mit einem L-Dopa+Carbidopa-Gel,^{18,19} der über eine PEG-Sonde direkt ins proximale Jejunum abgegeben wird. Alle diese Behandlungen können nur unter stationären Bedingungen initiiert werden. Der Entscheid, welche dieser Behandlungen individuell am besten geeignet ist, muss aufgrund verschiedener Kriterien, die in Tabelle 2 skizziert werden, und den Präferenzen der Betroffenen gefällt werden.

Behandlung der psychischen Nebenwirkungen

In späteren Krankheitsstadien, besonders wenn schon kognitive Defizite vorliegen, kommt es zu Verwirrtheit, illusionären Verkennungen und Halluzinationen. Vorboten davon sind häufig unruhiger Schlaf und vermehrte Träume, die bis zu Horrorträumen gehen können. Die Halluzinationen sind fast immer rein optisch. Meistens haben die Betroffenen eine deutliche Distanz zu den Wahnvorstellungen und manchmal realisieren sie auch, dass es sich um solche han-

Tabelle 2: Entscheidungskriterien für die Behandlung mit tiefer Hirnstimulation, Apomorphin- oder L-Dopa/Carbidopa-Pumpe

	Tiefe Hirnstimulation	Apomorphin-Pumpe	L-Dopa/Carbidopa-Pumpe
Demenz (leicht bis mässig)	-	±	+
Demenz (ausgeprägt)	-	-	-
Psychotische Nebenwirkungen der Therapie	±	±	±
Depression, Angstzustände	-	+	+
Axiale Symptome	-	+	+
Therapieresistenter Tremor	+	-	-
Alter > 70 Jahre	-	+	+
Keine Unterstützung im Alltag	±	-	-

delt. Falls diese Erscheinungen schon in frühen Krankheitsstadien und allenfalls sogar vor dem Beginn der dopaminergen Therapie auftreten, muss differentialdiagnostisch an die diffuse Lewy-Körperchen-Krankheit gedacht werden.

Beim Auftreten der beschriebenen Nebenwirkungen müssen Anticholinergika, aber auch MAO-B-Hemmer und Amantadin abgesetzt werden. Häufig lohnt es sich auch, die Tagesdosen der Dopaminagonisten zugunsten von L-Dopa+DH zu reduzieren. Die Empfehlung, die letzte Dosis der Medikamente auf 16 bis 17 Uhr vorzuzuschieben, ist meistens nicht realisierbar, weil die nächtliche Akinesie sonst unerträglich wird.

Vielfach wird der Einsatz eines Neuroleptikums unumgänglich. Parkinsonkranken dürfen nur Quetiapin oder Clozapin verschrieben werden. Alle anderen Neuroleptika führen zu einer Zunahme der motorischen Symptomatik.²⁰ Clozapin ist eindeutig potenter als Quetiapin; wegen des Risikos einer Agranulozytose sind aber regelmässige Blutbildkontrollen unerlässlich. Parkinsonkranke benötigen und vertragen meist nur relativ kleine Dosen dieser Medikamente. Es empfiehlt sich, die Dosierung einzuschleichen. Eine Dosis von 50 mg Clozapin pro Tag ist selten notwendig.

Tritt ein depressives Syndrom auf, so ist eine antidepressive Therapie, z.B. mit einem Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (SSRI), indiziert. Der Dopaminagonist Pramipexol hat auch eine gewisse antidepressive Wirkung.

Die dopaminergische Therapie kann zu einer Impulskontrollstörung und dem Dopamin-Dysregulations-Syndrom (DDS) führen. Dieser Problematik wurde lange zu wenig Beachtung geschenkt.^{21,22} Dies liegt zum Teil daran, dass die entsprechenden Symptome in der Sprechstunde meistens nicht spontan erwähnt werden. Deshalb muss aktiv danach gefragt werden. Es wird geschätzt, dass bei bis zu 17% der Kranken entsprechende Symptome vorliegen, wobei jüngere Männer am häufigsten betroffen sind. Das Syndrom hat verschiedene Facetten, am häufigsten sind Impulskontrollstörungen mit Hypersexualität, pathologischer Spielsucht, pathologischem Einkaufen oder Störungen des Essverhaltens. Besonders die Hypersexualität (oft verbunden mit einer

erektilen Dysfunktion) kann zu Problemen in der Partnerschaft und zu finanziellen Schwierigkeiten (Bordellbesuche, Telefonsex usw.) führen. Daneben kann es zu einer Abhängigkeit von den Dopaminergika führen, deren Dosen ohne motorischen Gewinn immer weiter gesteigert werden. Die Stimmung kann zwischen unangepasster Euphorie und Suizidalität schwanken. Im Rahmen des DDS kann es auch zu stereotypen motorischen Handlungen («Punding») kommen. Da die erwähnten Störungen häufiger durch Dopaminagonisten als durch L-Dopa+DH bedingt sind, lohnt es sich, zuerst erstere zu reduzieren oder abzusetzen. Wenn jemand von den Medikamenten abhängig oder suizidal ist, gelingt der Entzug meist nur unter stationären Bedingungen. Vielfach ist zumindest vorübergehend eine zusätzliche Therapie mit Quetiapin oder Clozapin nötig.

Nicht-medikamentöse Therapie

Zur Optimierung des Bewegungsablaufs tragen neben den Medikamenten auch physiotherapeutische sowie eventuell ergotherapeutische Massnahmen bei.

Behandlung der nicht-motorischen Störungen

Es ist nicht möglich, im Rahmen dieser Übersicht auf die Therapie der nicht-motorischen Störungen im Einzelnen einzugehen. Eine Zusammenfassung des Wissensstands findet sich in einer neueren Übersicht.²³ Hier sei lediglich auf das Problem der dementiellen Entwicklung hingewiesen. Parkinsonkranke haben in fortgeschrittenen Stadien ein etwa fünfmal grösseres Risiko einer Demenz als die Durchschnittsbevölkerung. Es konnte gezeigt werden, dass bei der Parkinsondemenz mit dem zentral wirkenden Cholinesterasehemmer Rivastigmin eine statistisch signifikante Besserung erzielt werden kann, ohne gleichzeitig die Parkinsonsymptomatik negativ zu beeinflussen.²⁴ Klinisch sind die zu beobachtenden Effekte nicht immer überzeugend, so dass sich die länger dauernde Verwendung nur bei Personen lohnt, die gut auf die Behandlung ansprechen. Rivastigmin kann aber auch zur Behandlung von Halluzinationen eingesetzt werden, wodurch manchmal die Verabreichung von Neuroleptika (Clozapin, Quetiapin) vermieden werden kann.

Literatur

- 1 Birkmayer W, Hornykiewicz O. Wien Klin Wschr 1961; 73: 787-8
- 2 Braak H et al. Mov Disord 2006; 21: 2041-61
- 3 Zanetti R et al. N Engl J Med 2007; 356: 39-46
- 4 Parkinson Study Group. Arch Neurol 2003; 60: 1721-8
- 5 Frucht S et al. Neurology 1999; 52: 1908-10
- 6 Parkinson Study Group. Arch Neurol 2004; 61: 561-6
- 7 Olanow CW et al. N Engl J Med 2009; 61: 1268-78
- 8 Arbeitsgruppe der Therapiekommission der Schweizerischen Neurologischen Gesellschaft (SNG). Schweiz Arch Neurol Psychiat 2008; 159: 429-35
- 9 Fahn S et al. N Engl J Med 2004; 351: 2498-508
- 10 Holloway RG et al. Arch Neurol 2004; 61: 1044-53
- 11 Rascol O et al. Mov Disord 2006; 21: 1844-50
- 12 Stocchi F et al. Ann Neurol 2010; 68:18-27
- 13 Dewey RB Jr. Neurology 2004; 62 (Suppl 4), S3-7
- 14 Wolf E et al. Mov Disord 2010; 25: 1357-63
- 15 Pacchetti C et al. Mov Disord 1995; 10: 333-6
- 16 Deuschl G et al. N Engl J Med 2006; 355: 896-908
- 17 Katzenschlager R et al. Mov Disord 2005; 20: 151-7
- 18 Nyholm D et al. Neurology 2005; 64: 216-23
- 19 Lisitchkina H et al. Schweiz Arch Neurol Psychiat 2011; 162: 122-6
- 20 Hegeman Richard I, Nutt J. Neurology 2000; 55: 748-9
- 21 Evans AH et al. Mov Disord 2009; 24: 1561-70
- 22 Weintraub D et al. Arch Neurol 2010 ; 67: 589-95
- 23 Zesiewicz TA et al. Neurology 2010; 74: 924-31
- 24 Emre M et al. N Engl J Med 2004; 351: 2509-18

Synopsis

Prucaloprid

E. Gysling

Prucaloprid (Resolor®) wird zur Behandlung einer chronischen Obstipation angeboten. Das Medikament soll sich in erster Linie für Frauen eignen, bei denen andere Massnahmen (Diät, andere Laxantien) nicht genügend wirken.

Chemie/Pharmakologie

Prucaloprid, ein Benzofuran, wirkt als selektiver Serotoninrezeptor-Agonist mit einer hohen Affinität für 5-HT₄-Rezeptoren. In seiner Wirkung, wenn auch nicht in seiner Struktur, gleicht Prucaloprid den 5-HT₄-Rezeptoragonisten Cisaprid (Prepulsid®) und Tegaserod (Zelmac®), zwei Medikamenten, die wegen ihrer kardialen Risiken zurückgezogen wurden. Wie die letzteren führt auch das neue Medikament zu einer Beschleunigung des gastro-intestinalen Transits.¹

Pharmakokinetik

Nach oraler Einnahme von Prucaloprid werden innerhalb von etwa 2 Stunden maximale Plasmaspiegel erreicht. Die biologische Verfügbarkeit beträgt über 90%. Das Medikament wird nur in geringem Ausmass und langsam metabolisiert; der wichtigste Metabolit (R107504) entspricht weniger als 4% der im Urin oder Stuhl nachgewiesenen Dosismenge. Etwa 60% einer Dosis werden unverändert mit dem Urin ausgeschieden; im Stuhl finden sich mindestens 6%, ebenfalls in unveränderter Form. Nach etwa 3 Tagen regelmässiger Verabreichung befinden sich die Plasmaspiegel im Fließgleichgewicht; die terminale Halbwertszeit beträgt

dann zwischen 24 und 30 Stunden.² Bei eingeschränkter Nierenfunktion sind erhöhte Plasmaspiegel zu beobachten; beträgt die Kreatininclearance weniger als 25 ml/min, so liegen die Prucaloprid-Plasmakonzentrationen bei 230% der Werte, die sich bei Nierengesunden finden. Auch bei älteren Personen sind um fast 30% höhere Plasmaspiegel als bei jungen Erwachsenen festzustellen.² Bei eingeschränkter Leberfunktion wurde das Medikament nicht geprüft.

Klinische Studien

Die Zulassung von Prucaloprid beruht im Wesentlichen auf drei Doppelblindstudien bei insgesamt fast 2000 Erwachsenen, die seit mindestens sechs Monaten wöchentlich höchstens zwei spontane Stuhlgänge hatten.³⁻⁵ Diese Personen hatten zudem bei mindestens 25% der Stuhlgänge harten Stuhl oder das Gefühl, sich stark anstrengen zu müssen bzw. keine vollständige Darmentleerung zu erreichen. Rund 90% der in diesen Studien Behandelten waren Frauen. Personen mit sekundärer Obstipation (z.B. als Folge endokriner Erkrankungen oder medikamentös verursacht) wurden ausgeschlossen.

Nach einer initialen Phase von 2 Wochen ohne Medikamente erhielten sie während 12 Wochen Placebo oder Prucaloprid in einer Dosis von 2 oder 4 mg/Tag. Abführende Mittel – Bisacodyl (Dulcolax® Bisacodyl u.a.), allenfalls Einläufe – waren nur erlaubt, wenn jemand länger als 2 Tage keinen Stuhl hatte. Die Beteiligten waren gehalten, ihre Stuhlgänge in einem Tagebuch aufzuzeichnen. Der primäre Studienendpunkt entsprach der Zahl von Behandelten, die durchschnittlich mindestens drei spontane Stuhlgänge pro Woche hatten, über die ganze Studiendauer gerechnet. Untersucht wurde auch, wieviele Personen gegenüber dem Anfang mindestens einen Stuhl mehr pro Woche hatten. Verschiedene Fragebögen dienten einer ergänzenden Beurteilung der Zufriedenheit und der Lebensqualität. Die Resultate der drei Doppelblindstudien weichen nicht entscheidend voneinander ab und zwischen der 2-mg-Dosis und der 4-mg-Dosis ergaben sich keine nennenswerten Unterschiede.⁶ Das angestrebte Therapieziel – drei spontane Stuhlgänge wöchentlich – wurde mit der aktiven Behandlung nur bei 20 bis 30% der Behandelten erreicht, allerdings statistisch signifikant mehr als mit einer Placebotherapie (bei etwa 10%). Mit anderen Worten: um bei einer Person diese Verbesserung zu erreichen, müssen ungefähr 7 Personen mit Prucaloprid statt mit Placebo behandelt werden («Number Needed to Treat», NNT). Von den aktiv Behandelten hielten etwa 35% die Behandlung subjektiv für wirksam; in der Placebogruppe traf dies auf knapp 20% zu. Immerhin war der Bedarf für zusätzliche abführende Mittel in den aktiv behandelten Gruppen nur etwa halb so gross wie unter Placebo.⁶ Ob Prucaloprid bei Männern wirksamer ist als Placebo, lässt sich aufgrund der bisher vorliegenden Daten nicht sicher feststellen.⁷

In einer nur 4 Wochen dauernden Doppelblindstudie wurde Prucaloprid bei 300 Personen (70% Frauen) mit chronischer Obstipation im Alter über 65 mit Placebo verglichen.⁸ Prucaloprid wurde in einer Tagesdosis von 1, 2 oder 4 mg verabreicht. Die Endpunkte (nach 4 Wochen) waren analog definiert wie in den beschriebenen längeren Studien. Unter Prucaloprid waren die Stuhlgänge häufiger als unter Placebo, wobei die 1-mg-Dosis mindestens so wirksam war wie

die höheren Dosen. Bezüglich des primären Endpunktes (mehr als drei spontane Stuhlgänge wöchentlich) konnte jedoch für keine der Prucaloprid-Dosierungen ein statistisch signifikanter Unterschied zu Placebo errechnet werden. Der Prozentsatz von Behandelten, die die aktive Therapie für subjektiv wirksam ansahen, war ähnlich gross wie in den grösseren Studien (um 35%).⁸

Gemäss einer Übersicht wurden noch mehrere weitere Doppelblindstudien durchgeführt,⁶ die jedoch bisher nicht veröffentlicht sind. Resultate von Studien, in denen Prucaloprid mit anderen aktiven Substanzen verglichen worden wäre, liegen nicht vor.

1455 Personen (90% Frauen), die in einer der beschriebenen Doppelblindstudien behandelt worden waren, ergriffen die Möglichkeit, in einer *offenen Anschlussstudie* weiter Prucaloprid einzunehmen. Sie erhielten das Medikament bis zu 18 Monate lang; die meisten beurteilten die Behandlung während dieser Zeit als subjektiv ähnlich wirksam wie am Ende der Doppelblindstudien.⁹

Unerwünschte Wirkungen

In den erwähnten Studien trat im Zusammenhang mit dem Medikament («treatment emergent») bei rund 45% der mit Prucaloprid Behandelten mindestens eine unerwünschte Wirkung auf; unter Placebo betrug die entsprechende Zahl lediglich 27%. Vorwiegend zu Beginn der Behandlung werden unter Prucaloprid am häufigsten Kopfschmerzen, Brechreiz, Durchfall und Bauchschmerzen – je bei etwa 25% der Behandelten – beobachtet. Unerwünschte Wirkungen, die zum Abbruch der Therapie führten, traten unter der 2-mg-Tagesdosis von Prucaloprid bei 5,9%, unter Placebo bei 3,6% auf.

Hohe bis sehr hohe Prucaloprid-Dosen führen in bestimmten Tierversuchen zu einem Blutdruck- und Herzfrequenzanstieg, einer Verlängerung des QT-Intervalls oder einer Hyperprolaktinämie. Bei Untersuchungen einer möglichen Karzinogenese wurden Ratten verschiedene Tumoren, insbesondere Adenome der Leber und der Schilddrüse gefunden.⁷ In den klinischen Studien ergaben sich aber keine Anhaltspunkte für eine Häufung von Krebsfällen. Kardiovaskuläre Ischämien traten in den Doppelblindstudien unter Prucaloprid bei 0,2%, unter Placebo bei 0,1% auf. Zur Frage des Arrhythmie-Potentials erhielten 120 gesunde Versuchspersonen für zwei Wochen täglich 2 oder 10 mg Prucaloprid. Das Medikament führte weder in der üblichen noch in der hohen Dosis zu einer relevanten QT-Verlängerung, jedoch zu einer leichten Zunahme der Herzfrequenz.¹⁰ Ob Prucaloprid auch beim Menschen zu einer Hyperprolaktinämie führen kann, ist nicht genau untersucht. In den klinischen Studien traten Spontanaborte auf; es ist bisher nicht geklärt, ob ein Zusammenhang mit dem Medikament besteht.

Die europäischen Arzneimittelbehörden (EMA) kamen zum Schluss, die vorliegenden Daten genügten, um die Verträglichkeit der maximalen Tagesdosis (2 mg) zu dokumentieren. Da aber ein Zusammenhang zwischen Prucaloprid und ischämischen Ereignissen nicht definitiv ausgeschlossen werden kann, empfehlen sie entsprechende Wachsamkeit. (In den USA ist Prucaloprid bisher nicht zugelassen.)

Interaktionen

Man kann aufgrund von Untersuchungen mit Ketaconazol (Nizoral[®]) vermuten, dass starke Hemmer von CYP3A4 und von P-Glykoprotein zu einem deutlichen Anstieg der Prucaloprid-Spiegel führen können. Weitere Interaktionen, z.B. mit Anticholinergika, sind denkbar, jedoch nicht genauer untersucht.

Dosierung, Verabreichung, Kosten

Prucaloprid (Resolor[®]) ist als Filmtabletten zu 1 und zu 2 mg erhältlich. Das Präparat ist limitiert kassenzulässig. Die empfohlene Dosis beträgt 1 mg/Tag; bis zum Alter von 65 kann die Dosis nach Bedarf verdoppelt werden. Es ist zur Behandlung der idiopathischen Obstipation zugelassen, wenn «die bisherige Therapie mit diätetischen Massnahmen und Laxantien nicht ausreichend wirksam» ist. In der Schweiz wird zwar erwähnt, dass Wirksamkeit und Verträglichkeit bei Männern nicht genügend dokumentiert sind. Die Verwendung bei Männern wird jedoch nicht expressis verbis ausgeschlossen. Nicht angewendet werden soll Prucaloprid bei Kindern, Jugendlichen, schwangeren und stillenden Frauen sowie bei Personen mit deutlich eingeschränkter Leber- oder Nierenfunktion. Weitere Kontraindikationen sind entzündliche Darmkrankheiten und obstruierende Darmveränderungen. Bei einer Tagesdosis von 1 mg kostet Prucaloprid knapp 72 Franken monatlich. Andere Laxantien sind wesentlich billiger; z.B. kostet die Behandlung mit einer üblichen Macrogol-3350-Dosis unter Verwendung von Mola-xole[®] weniger als 20 Franken monatlich.

Kommentar

Prucaloprid hat bei hartnäckiger Verstopfung die bessere abführende Wirkung als ein Placebo. Weshalb kann dieses Mittel zur Zeit dennoch nicht zur Anwendung empfohlen werden? Für eine negative Beurteilung sprechen namentlich zwei Gründe: 1. Der Stellenwert dieses neuen Mittels im Vergleich mit anderen Laxantien ist völlig unklar. Nicht nur sind bisher keine kontrollierten Vergleiche bekannt; man weiss nicht einmal, ob in den vorliegenden Studien vor der Anwendung von Prucaloprid tatsächlich andere medikamentöse Optionen optimal eingesetzt worden sind – die Anwendung von Laxantien war kein verbindliches Aufnahmekriterium. 2. Obwohl die aktuell vorhandenen Daten keine Anhaltspunkte ergeben, dass den vielfältigen Bedenken (kardiovaskuläre Probleme, Hyperprolaktinämie, Tumoren) wirklich klinische Relevanz zukommt, sind die Bedenken auch noch nicht definitiv ausgeräumt. In Anbetracht der Erfahrungen mit anderen 5-HT₄-Rezeptoragonisten muss gefordert werden, dass zunächst auch die langfristige Verträglichkeit von Prucaloprid umfassend gesichert wird.

Literatur

- 1 Bouras EP, Camilleri M. Gastroenterology 2001; 120: 354-60
- 2 Van de Velde V et al. Poster, 16th United European Gastroenterology Week; 2008 (Dec 18-22, Vienna)
- 3 Camilleri M et al. N Engl J Med 2008; 358: 2344-54
- 4 Quigley EM et al. Aliment Pharmacol Ther 2009; 29: 315-28
- 5 Tack J et al. Gut 2009; 58: 357-65
- 6 Frampton JE. Drugs 2009; 69: 2463-76
- 7 EMA. Resolor: EPAR – Public Assessment Report (2009)
- 8 Müller-Lissner S et al. Neurogastroenterol Motil 2010; 22: 991-8
- 9 Camilleri M et al. Aliment Pharmacol Ther 2010; 32: 1113-23
- 10 Mendzelevski B et al. Br J Clin Pharmacol 2012; 73: 203-9

Hypertonie: wann und wie behandeln?

Im British Medical Journal (BMJ) sind im Zusammenhang mit revidierten Richtlinien des National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE)¹ mehrere Texte erschienen, die aktuelle Fragen der Hypertonie-Behandlung diskutieren.²⁻⁴ Diese Fragen sind in hohem Masse praxisrelevant; eindeutige Antworten fehlen aber zur Zeit. Hier das Wichtigste:

Diagnose nur aufgrund von Langzeitmessungen?

Seit einigen Jahren ist man sich der Problematik bewusst, dass in der Praxis (oder im Spital) gemessene Blutdruckwerte häufig deutlich höher sind als die mit einer Langzeit-Blutdruckmessung («24-Stunden-Blutdruckmessung») oder im Heim der Patientin oder des Patienten gewonnenen Werte. Das Phänomen wird als «white-coat hypertension» bezeichnet. Gemäss einer Meta-Analyse haben Personen, die lediglich einen Praxis-Hochdruck (aber normale Werte bei der Heimmessung) aufweisen, gegenüber solchen mit normalem Blutdruck kein erhöhtes kardiovaskuläres Risiko.⁵ Das NICE rät nun, die Diagnose einer Hypertonie generell auf eine Langzeit-Blutdruckmessung (ausnahmsweise auf wiederholte Heimmessungen) zu stützen, wobei ein Durchschnitt von 135/85 mm Hg (tagsüber) als Grenzwert gelten soll. Medikamentös soll nur behandelt werden, wenn in der Langzeitmessung ein Durchschnittswert von mindestens 150/95 gefunden wird – es sei, es liegen zusätzliche Risikofaktoren (z.B. manifeste kardiovaskuläre Erkrankungen, Diabetes) vor. Daran wird unter anderem kritisiert, dass diese Grenzwerte ungenügend durch Daten gestützt seien. Tatsächlich ist zu bedenken, dass praktisch alle Resultate der grossen Studien zur Wirksamkeit von Antihypertensiva nicht auf Langzeit-Messungen, sondern auf Praxis-Blutdruckwerten beruhen. Unklar bleibt auch, ob das Ausmass der Variation der maximalen systolischen Werte das kardiovaskuläre Risiko beeinflusst; eine Nachuntersuchung mehrerer Studien weist darauf hin, dass Personen mit einer starken Variabilität der maximalen Werte ein erhöhtes Schlaganfall-Risiko aufweisen.⁶ Schliesslich ist festzuhalten, dass bisher Praxis-, Heim- und Langzeitmessungen nur in vergleichsweise wenigen Studien miteinander verglichen worden sind.⁷ Hier besteht offensichtlicher Nachholbedarf.

Unterschiedliche Wirksamkeit der Antihypertensiva?

Das NICE empfiehlt jetzt, bei Personen unter 55 die medikamentöse Behandlung in der Regel mit einem ACE-Hemmer – oder, bei Unverträglichkeit, mit einem Angiotensin-Rezeptorblocker (ARB) – zu beginnen. Personen ab 55 Jahren sollen primär einen Kalziumantagonisten erhalten. Ist eine Steigerung der Medikation notwendig, sollen in allen Altersklassen ein ACE-Hemmer (bzw. ARB) und ein Kalziumantagonist kombiniert werden. Erst wenn dies auch nicht genügt, kommen in einem dritten Schritt Betablocker und/oder Diuretika zum Einsatz.¹ So kommen den Betablockern und den Diuretika nur noch die Rolle von Ausweichmitteln bzw. Drittstufen-Medikamenten zu. Für die Fachleute, die sich im BMJ äussern, ist die

Evidenzbasis dieser Empfehlungen ungenügend. Sowohl die Altersabhängigkeit als auch die Wahl der Medikamentenklasse werden in Frage gestellt. So gibt es verschiedene Untersuchungen, wonach die vier erwähnten Medikamentenklassen grosso modo gleichwertig wären. Scheinbare Unterschiede würden vorwiegend darauf beruhen, dass in mehreren Studien die Dosis der verschiedenen Medikamente nicht so ausstitriert worden ist, dass wirklich vergleichbare Blutdruckwerte erreicht wurden. Auch die Bedeutung der höheren Inzidenz eines Typ-2-Diabetes unter Betablockern oder Diuretika wird nach Meinung der Kritiker überschätzt.

Kommentar

Nach meiner Erfahrung verschafft die Blutdruckmessung im eigenen Heim den Patientinnen und Patienten meistens eine wertvolle Verbesserung ihrer Autonomie, so dass man durchaus mit gelegentlichen Exzessen oder Vernachlässigungen leben kann. Dagegen habe ich einige Mühe mit dem Konzept, bei offensichtlich erhöhten Blutdruckwerten in der Praxis routinemässig auch noch Langzeitmessungen durchführen zu müssen. Was die Wahl der Antihypertensiva anbelangt, dürfen die Empfehlungen des NICE wohl nicht zu rigide interpretiert werden. Subjektiv ist z.B. die Verträglichkeit kleiner Diuretikadosen oft besser als diejenige einer Kalziumantagonist-Monotherapie, die doch nicht selten zu Ödemen führt. Auch für den Einsatz von Betablockern hält das NICE z.B. bei Personen «mit erhöhtem Sympathikotonus» die Türe offen. Auf alle Fälle besteht kein Zweifel, dass die Hypertonie noch nicht «ausstudiert» ist.

Etzel Gysling

- 1 Anon. Document CG127. Manchester: National Institute for Health and Clinical Excellence, 2011
- 2 Sofat R et al. BMJ 2012; 343: d8078
- 3 Brown MJ et al. BMJ 2012; 344: d8218
- 4 McManus RJ et al. BMJ 2012; 344: e181
- 5 Fagard RH, Cornelissen VA. J Hypertens 2007; 25: 2193-8
- 6 Rothwell PM et al. Lancet 2010; 375: 895-905
- 7 Hodgkinson J et al. BMJ 2011; 342: d3621

Mitarbeiter dieser Ausgabe:

Prof. Dr. H.P. Ludin, Kräyigenweg 85, CH-3074 Muri bei Bern

pharma-kritik

www.pharma-kritik.ch

e-mail: sekretariat@infomed.ch

Gegründet 1979

von Etzel Gysling unter Mitarbeit von Renato Galeazzi und Urs A. Meyer

Redaktionsteam: Renato Galeazzi, Etzel Gysling (Leitung), Urspeter Masche, Peter Ritzmann, Thomas Weissenbach

Layout und Sekretariat: Verena Gysling

Abonnementspreis für den Jahrgang 33 (2011): 102 Franken

Infomed-Verlags-AG, Bergliweg 17, 9500 Wil

Telefon 071-910-0866, Telefax 071-910-0877

Website: www.infomed.org – e-mail: sekretariat@infomed.ch

Druck: Druckerei R.-P. Zehnder AG, 9500 Wil

© 2012 Infomed Wil. All rights reserved.