

Forum Sanitas

Das informative Medizinmagazin

Sonderdruck aus
1. Ausgabe 2017



Morbus Parkinson

Die Therapie nach dem
„Honeymoon“

Morbus Parkinson

Die Therapie nach dem „Honeymoon“



Die Diagnose eines Parkinson-Syndroms stellt für die Betroffenen oftmals einen schweren Schicksalsschlag dar. Die mit der Diagnose einhergehenden Ängste und Sorgen resultieren aus Vorurteilen gegenüber den Symptomen der Erkrankung, die sich oftmals aus der Kenntnis prominenter Patienten (z.B. Papst Johannes Paul II, Muhammad Ali, Ottfried Fischer) ableitet. Dabei sind die meisten Symptome der Krankheit mit den heute zur Verfügung stehenden Medikamenten gut behandelbar, sodass die Sorgen unbegründet sind.

Die Parkinson-Erkrankung ist durch das Auftreten verschiedener Symptome gekennzeichnet, die insbesondere die Beweglichkeit, die Motorik, betreffen. Dazu gehört eine Verlangsamung der Beweglichkeit (Akinesie), eine Steifigkeit (Rigor) und ein Zittern (Tremor). Diese Symptome treten in unterschiedlicher Intensität auf und prägen das Erscheinungsbild der Parkinson-Erkrankung. Neben diesen motorischen Symptomen treten jedoch eine Reihe nicht-motorischer Symptome auf, die für die Patienten erhebliche Bedeutung haben und die Lebensqualität der Betroffenen maßgeblich einschränken. Zu diesen nicht-motorischen Symptomen zählen beispielsweise Riechstörungen, die häufig den Beginn der Erkrankung charakterisieren, aber auch Funktionsstörungen der Verdauungsorgane sowie psychische Auffälligkeiten und eine Änderung des Verhaltens.

Die Parkinson-Erkrankung ist durch einen Mangel an dem wichtigen Botenstoff Dopamin in einigen Hirnarealen begründet. Dopamin kommt natürlicherweise im menschlichen Körper vor. Dopamin wird normalerweise nicht mit der Nahrung aufgenommen, sondern aus Aminosäuren der Nahrung aufgebaut. Lediglich die in Indien vorkommende Juckbohne (*Macuna pruriens*) und die in der Türkei vorkommende Fava-Bohne enthalten Dopamin.

Da der Botenstoff vom Körper und insbesondere vom Gehirn nicht direkt aufgenommen wird, ist eine Therapie mit Dopamin nicht möglich. Man nutzt für die Therapie vielmehr eine Vorläufersubstanz, das sogenannte L-Dopa, welches über den Darm in das Blut aufgenommen wird und über diesen Weg in das Gehirn gelangt. Dort kann es schließlich zu Dopamin umgewandelt werden und steht den Nervenzellen zur Verfügung.

Die moderne Parkinsontherapie reicht in das Jahr 1962 zurück, in dem der Effekt von L-Dopa erstmals beobachtet wurde. Anfangs hatte man mit

den Nebenwirkungen der Therapie zu kämpfen und es dauerte einige Jahre, bis man erkannte, dass die Therapie einschleichend begonnen werden muss. So können die häufigen Nebenwirkungen der Therapie, insbesondere die Übelkeit, überwunden werden. 1970 wurde die erste L-Dopa Tablette zur Therapie zugelassen und ermöglichte vielen Patienten ein unbeschwerteres Leben. Diese Therapieerfolge sind im Film „Awakenings“ festgehalten worden, der die Euphorie der Ärzte und Patienten widerspiegelt.

Die meisten Symptome der Erkrankung, insbesondere die Steifigkeit und die Unbeweglichkeit, lassen sich mit L-Dopa gut behandeln. Die Patienten erreichen oftmals ihr altes Niveau wieder und können ihr Leben normal gestalten und fortführen. Diesen Abschnitt der Erkrankung nennen wir Neurologen die Honeymoon-Periode; sie ist geprägt von der Freude über den Erfolg der Therapie.

L-Dopa ist eine Aminosäure und wird normalerweise im Körper durch eine Vielzahl von Enzymen verdaut. Das erste Enzym, welches L-Dopa abbauen möchte, befindet sich in der Darmwand. Es wird Dopadecarboxylase (DDC) genannt und verhindert, dass L-Dopa, wenn es allein gegeben wird, in nennenswertem Umfang in das Blut gelangt. Aus diesem Grund werden allen Medikamenten, die L-Dopa enthalten, Hemmer dieses Enzyms hinzugegeben, sogenannte Dopadecarboxylasehemmer. Nach Hemmung dieses Enzyms ist es möglich, bereits mit geringen Mengen L-Dopa (50mg) signifikante Effekte zu erzielen.

Sobald L-Dopa vom Darm in das Blut gelangt ist, wird es von weiteren Enzymen attackiert.

Das Wichtigste im Blut ist die Catechol-o-Methyltransferase, kurz COMT, die in den Erythrozyten, aber auch in der Leber und im Gehirn vorkommt. Die COMT zeigt nicht dieselbe Aktivität wie die DDC, sie führt jedoch dazu, dass sich die Konzen-



Prof. Dr. med. Dirk Voitalla

tration des L-Dopa im Blut immer mehr vermindert. Nach etwa drei Stunden ist die Konzentration des L-Dopa im Blut signifikant gesunken.

In dieser Zeit haben sich die Nervenzellen im Gehirn mit L-Dopa versorgt und die Speicherbläschen in den Nervenzellen sind aufgefüllt. In den Speicherbläschen ist das L-Dopa vor einem Abbau geschützt und kann von dort aus freigesetzt werden, sobald ein Nervenimpuls weitergeleitet werden muss. Die Nervenimpulse werden durch die Freisetzung dieser Botenstoffe wie Dopamin weitergeleitet. Die Botenstoffe erregen im Anschluss die angrenzende Nervenzelle, sodass in dieser ein elektrischer Strom ausgelöst wird. Der Botenstoff selbst wird im Anschluss entweder wieder in die erste Nervenzelle aufgenommen und dort erneut in ein Bläschen eingelagert, oder er wird in den umgebenden Stützzellen des Gehirns abgebaut. Auch in diesen Stützzellen sind Enzyme vorhanden, die Nervenbotenstoffe abbauen.

Zu Beginn der Erkrankung sind ausreichend Nervenzellen und Bläschen erhalten, sodass die Wirkung der Medikation über viele Stunden anhält und die Erkrankten eine gleichbleibende Wirkung der Medikation wahrnehmen. Dies ist vergleichbar mit der Zuneigung zweier Menschen in den Flitterwochen, weshalb der Begriff „Honeymoon“ hier angebracht erscheint. Wie im richtigen Leben, ist der langfristige Erfolg der Partnerschaft zwischen Patient und Medikament jedoch von Erfahrung und Erkenntnis geprägt.

Mit dem Fortschreiten der Erkrankung gehen weitere Nervenzellen zugrunde, die Zahl der Bläschen reduziert sich und die Menge an verfügbarem Dopamin sinkt. In dieser Phase der Erkrankung wird die Dosis des L-Dopa gesteigert und die Einnahmeintervalle werden verkürzt. Das Nachlassen der Medikamentenwirkung wird für den Patienten deutlich spürbar; wir Fachärzte sprechen von einem allmählichem Off - Englisch: dem „wearing-off“. Die Zeitspanne, bis dieser Effekt auftritt, ist bei jedem Patienten unterschiedlich. Die Flitterwochen sind nun vorbei und die Erfahrung des Arztes wird für den weiteren Behandlungserfolg zunehmend bedeutsam.

Die Verschlechterung der Beweglichkeit, das „Off“, ist für die Patienten zum Teil sehr belastend. Jede noch so kleine Bewegung fällt schwer und wird zur Qual. Nur mit großer Anstrengung gelingt es den Patienten sich aus einem Stuhl zu erheben und einige Schritte zu laufen – selbst diese Bewegungen sind manchmal unmöglich. Diese Schwankungen der Beweglichkeit treten ohne Vorankündigung auf und sind von außen nicht erkennbar. Die Angehörigen stellt diese Tatsache vor besondere Probleme. Innerhalb von wenigen Minuten soll es zu einer Bewegungsunfähigkeit gekommen sein?

Die Symptomatik wird durch das Auftreten nicht-motorischer Off-Phasen zusätzlich erschwert. Einige Patienten empfinden die Bewegungslosigkeit als beängstigend – sie fühlen sich eingeengt und werden abhängig von der Hilfe anderer Menschen. Dies löst bei einigen Betroffenen Ängste aus, mit

PRESSEINFORMATION

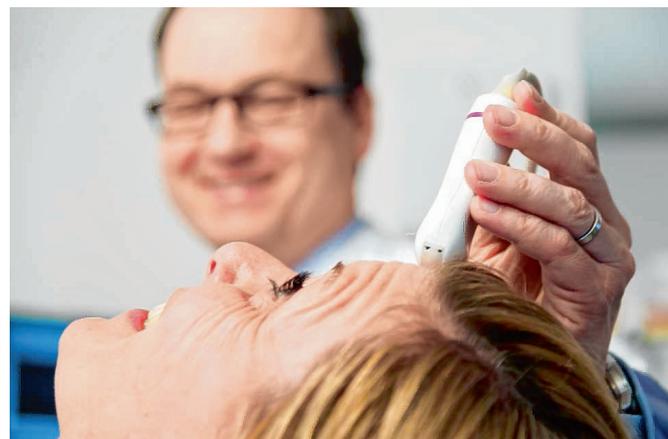
Nach langen Jahren des medizinischen Stillstands in der Therapie des Morbus Parkinson gibt es derzeit eine Reihe von Neuentwicklungen, von denen vor allem Patienten im fortgeschrittenen Stadium profitieren können. Zu ihnen gehört der neue, einmal täglich einzunehmende COMT-Inhibitor Opicapon, der im Juni 2016 die europäische Zulassung erhalten hat.

Im fortgeschrittenen Stadium des Morbus Parkinson stellen zunehmende motorische Fluktuationen unter der bis dahin meist gut wirksamen oralen Therapie mit L-Dopa (Levodopa) nach wie vor eine Herausforderung dar. Am häufigsten ist das Wearing-off, ein im Allgemeinen vorhersehbares, vorzeitiges Wiederauftreten von motorischen, aber auch nicht-motorischen Symptomen, die sich in der Regel unter der Parkinson-Therapie wieder bessern. Als wichtigste Ursache wird dabei die kurze Halbwertszeit von L-Dopa genannt, die nur etwa 90 Minuten beträgt und bei Fortschreiten der pathologischen Prozesse immer schlechter kompensiert werden kann.

allen möglichen Folgen. Nicht selten werden Panikreaktionen beobachtet oder Luftnot beklagt, ohne dass es hierfür einen objektiven medizinischen Grund gibt.

Neben den Off-Phasen, die in Abhängigkeit von der Medikamenteneinnahme auftreten („wearing-off“) gibt es plötzlich auftretende Off-Phasen, ohne zeitlichen Bezug zur Medikamenteneinnahme. Die Ursachen dieser Fluktuationen der Beweglichkeit sind bisher nicht bekannt. Man vermutet einen Zusammenhang mit Umbauvorgängen im Gehirn, die als Folge der medikamentösen Therapie auftreten. In diesem Zusammenhang wurde beobachtet, dass eine hohe L-Dopa Dosis das Auftreten motorischer Fluktuationen begünstigt. Nicht alle Patienten entwickeln motorische Fluktuationen und nur wenige Patienten entwickeln schwere motorische Fluktuationen. Möglicherweise spielt neben der Therapie auch die genetische Disposition eine wichtige Rolle. Junge Patienten haben eine höhere Wahrscheinlichkeit Fluktuationen zu entwickeln als ältere. Die Einleitung der medikamentösen Therapie beim Parkinson-Syndrom ist besonders wichtig – die richtige Auswahl der Medikamente entscheidend für den Therapieerfolg.

In den Off-Phasen ist es besonders wichtig, den Patienten mit viel Verständnis zu begegnen. Dazu gehört auch eine Optimierung der medikamentösen Therapie, die die Wirkdauer der Dopa-Therapie verlängern muss. Neben einer Dosiserhöhung des Levodopa können hierzu die Einnahmezeiten verkürzt oder der Abbau der Medikamente im Blut durch eine Enzymhemmung verlangsamt werden. Die Hemmung der abbauenden Enzyme des L-Dopa hat neue Therapiemöglichkeiten eröffnet, die wearing-Off Phasen zu verhindern und den Honeymoon





sind. Als zweiter COMT-Hemmer wurde Entacapon zugelassen. Dieses Medikament hat keine nachteiligen Effekte auf die Leber, es hat jedoch eine relativ kurze Halbwertszeit und muss deshalb mehrfach am Tag eingenommen werden. Von vielen Patienten wird eine Verfärbung des Urins unangenehm bemerkt. Beim Abbau von Entacapon entsteht ein farbintensives Abbauprodukt. Unter der Einnahme von Entacapon wurden bei einigen Patienten auch schwere Durchfälle beobachtet. Seit 2016 ist nun ein neuer COMT-Hemmer zugelassen, Opicapon. Diese Substanz ver-

zu verlängern. Eingesetzt werden hierzu insbesondere Medikamente, die das Enzym COMT hemmen, welches im Blut zu einem Abbau des L-Dopa führt. Auf diese Weise kann die Wirkdauer des L-Dopa entscheidend verlängert werden. Die Nervenzellen werden nun wesentlich länger mit L-Dopa versorgt. Es existieren drei verschiedene COMT-Hemmer, die sich in der Wirkstärke und in ihren Nebenwirkungen erheblich unterscheiden. Durchschnittlich verlängert sich die Wirkung des L-Dopa um etwa zwei Stunden. Für die meisten Patienten ist dies ein riesiger Gewinn für ihre Beweglichkeit und dies wiederum steigert die Lebensqualität erheblich. Eine zweite Honeymoon-Periode beginnt.

Sogenannte Hemmer oder Inhibitoren der COMT wurden erstmals 1997 zugelassen, 30 Jahre nach Einführung der L-Dopa-Therapie. Nebenwirkungen limitierten den Einsatz der ersten zugelassenen Substanz (Tolcapon). Tolcapon erfordert die regelmäßige Überwachung der Leberenzyme, da Leberschäden unter der Therapie beobachtet worden

eint mehrere Vorteile. Opicapon muss nur einmal täglich eingenommen werden, es hat keine Verfärbung des Urins zur Folge und schädigt die Leber nicht. Zudem zeigte es sich in den Studien wirksamer als Entacapon. Die Therapie mit Opicapon hat das Spektrum der Parkinsonmedikamente erweitert und ermöglicht die Behandlung von Patienten, die auch mit den heute zur Verfügung stehenden COMT-Hemmern ein Nachlassen der Medikamentenwirkung verspürten.

Das Nachlassen der Medikamentenwirkung im Sinne des sogenannten wearing-offs stellt nur eine mögliche Komplikation der Therapie dar. Andere Nebenwirkungen, wie Überbeweglichkeit und psychische Begleitwirkungen können den Erfolg der Therapie und damit den Honeymoon ebenfalls limitieren. Die Auswahl eines geeigneten Medikaments zu Beginn der Therapie ist für den langfristigen Erfolg der Parkinsontherapie von großer Bedeutung und muss immer individuell an den Patienten und seine Parkinson-Erkrankung angepasst werden.



Informationen

■ **St. Josef-Krankenhaus Kupferdreh**
 Prof. Dr. med. Dirk Voitalla
 Chefarzt der Klinik für Neurologie
 Heidbergweg 22-24
 45257 Essen
 Tel. 0201 455-0 Zentrale
 Neurologie 0201 455-1701
 Fax 0201 455-2954
 www.kkrh.de

■ **Deutsche Parkinson Vereinigung e. V.**
 Telefon 02131 740270
 bundesverband@parkinson-mail.de