

BLICKPUNKT MEDIZIN

Fortschritte der Neurologie · Psychiatrie



Moderne Parkinson- Therapie: Stellenwert von Dopaminagonisten im Verlauf der Erkrankung

Parkinson Workshop
28. November 2018, Düsseldorf

Dieses Dokument wurde zum persönlichen Gebrauch heruntergeladen. Vervielfältigung nur mit Zustimmung des Verlages.

Moderne Parkinson-Therapie: Stellenwert von Dopaminagonisten im Verlauf der Erkrankung

Die Bedürfnisse der Patienten und die Therapieziele verändern sich, wenn der Morbus Parkinson fortschreitet – der Stellenwert der Dopaminagonisten aber ist in allen Stadien der Erkrankung hoch. Das betonten erfahrene Parkinson-Therapeuten aus Klinik und Praxis auf einem Workshop in Düsseldorf. Dazu gehört auch das Rotigotin-Pflaster, das aus ihrer Sicht nicht nur speziellen Situationen vorbehalten, sondern gleichberechtigt mit den oralen Dopaminagonisten eingesetzt werden sollte.

„Eine frühe Behandlung ist wichtig: Auch Patienten, denen es objektiv noch nicht schlecht geht, sollten direkt nach Diagnosestellung behandelt werden“, nannte Prof. Carsten Buhmann, Hamburg, zum Einstieg ein wichtiges Prinzip der Parkinson-Therapie. Denn bei De-novo-Patienten bietet der frühe Therapiebeginn Vorteile gegenüber der Nichtbehandlung (► **Abb. 1**) [1, 2]. Auch die PD-Life Studie zeigte, dass die symptomatische Wirkung der Anti-Parkinson-Medikation schon nach wenigen Monaten Krankheitsverlauf vorteilhaft war [3, 4]. Außerdem weisen mehrere Studien darauf hin, dass die frühe Behandlung, z.B. mit Rotigotin, für den Langzeitverlauf vorteilhaft sein kann [5].

Therapiebeginn mit Dopaminagonisten

Laut Buhmanns Erfahrung sind die Bedürfnisse der Patienten und damit auch die Therapieziele sehr individuell. So gilt es, bei jungen Patienten v. a. die Berufsfähigkeit zu erhalten und motorische Spätkomplika-

tionen möglichst lange zu vermeiden. Bei älteren Patienten stehen dagegen häufig Komorbiditäten und damit die Verträglichkeit der Therapien im Vordergrund.

Zwar ist L-Dopa effektiver als Dopaminagonisten, waren sich Buhmann und seine Kollegen Prof. Dirk Voitalla, Essen, und Dr. Michael Lorrain, Düsseldorf, einig. Aber unter Therapie mit L-Dopa entwickeln sich häufig bereits innerhalb weniger Jahre Wirkungsfluktuationen und Dyskinesien [6]. „Wir wissen, dass die frühe Behandlung mit Dopaminagonisten, allein oder in Kombination, ein deutlich niedrigeres Risiko für die Entwicklung von Dyskinesien aufweist als die Therapie mit L-Dopa alleine.“, so Buhmann. Deshalb setzen alle 3 Experten bei der Therapie von frühen Parkinson-Patienten auf Dopaminagonisten [6]. Nur wenn darunter der Therapieerfolg nicht zufriedenstellend ist oder sie nicht gut vertragen werden, nehmen die erfahrenen Ärzte L-Dopa hinzu. „Bei jungen Patienten sollte L-Dopa so gering wie möglich dosiert werden. Der Hauptteil der Therapie sollte über den Dopaminagonisten erfolgen“

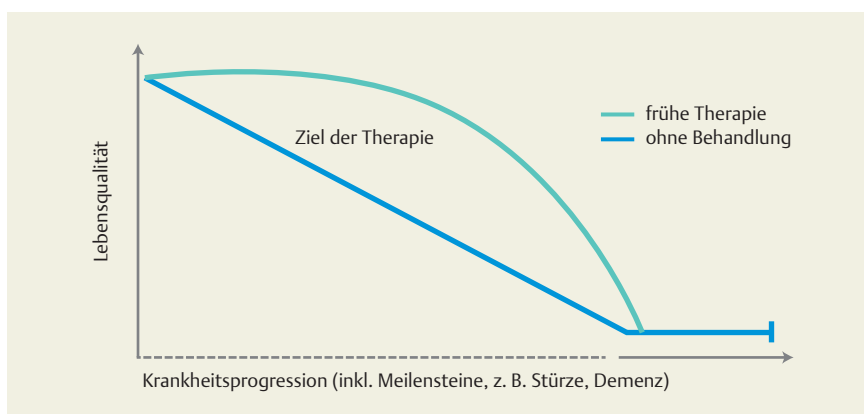
betonte Voitalla. Dabei stimmten alle überein, dass das Rotigotin-Pflaster (z. B. Neupro®) mind. genauso gut wirksam und verträglich ist wie die oralen Dopaminagonisten [7–9]. Deshalb sollte es gleichberechtigt mit diesen eingesetzt und nicht ausschließlich speziellen Situationen vorbehalten werden.

Mit Blick auf die Dosierung von L-Dopa verwies Buhmann darauf, dass man bei jungen, leichten und weiblichen Patienten bei der Dosierung besonders zurückhaltend sein sollte, um das Risiko für Dyskinesien so gering wie möglich zu halten. Die Experten empfehlen eine Dosierung von nicht mehr als 3 mg/kg Körpergewicht/Tag für Frauen und von 5 mg/kg/Tag für Männer. Für eine 50 kg schwere Frau sollte die tägliche Dosis demnach maximal 150 mg und für einen 80 kg schweren Mann maximal 400 mg betragen.

Werden Dopaminagonisten in der Praxis unterdosiert?

Grundsätzlich sollte man bei allen Dopaminagonisten im Blick behalten, dass sie ausreichend hoch dosiert sind und die Dosis bei Bedarf – also bei Fortschreiten der Erkrankung – angepasst wird, forderte Lorrain. Um das Auftreten von Komplikationen so weit wie möglich hinauszuzögern, sollten Ärzte die Dosierung von Dopaminagonisten bis zur höchstmöglichen Dosis ausreizen – bei Rotigotin bspw. beträgt diese 16 mg/Tag [10].

Die Experten beobachteten, dass Dopaminagonisten in der Praxis häufig unterdosiert werden. Dies trifft im Besonderen auf Rotigotin zu, welches dann fälschlicherweise mit einer nicht ausreichenden Wirksamkeit assoziiert wird. Einer der Gründe ist vermutlich, dass die Äquivalenzdosen für Rotigotin in den einschlägigen Tabellen tendenziell zu niedrig angegeben sind. Auf Basis der Studie von Chung et al. und mit Zustimmung der Experten wurde eine Tabelle (► **Tab. 1**) gemäß der Untersuchungen für eine Umstellung von oralen Dopaminagonisten auf Rotigotin präsentiert [11].



► **Abb. 1** Eine frühe Therapie kann die Lebensqualität gegenüber einem Verlauf ohne Behandlung verbessern (schematische Darstellung) [4, 5].

HÄUFIGE FEHLER AUS EXPERTENSICHT, DIE ZUR UNTERDOSIERUNG VON ROTIGOTIN FÜHREN KÖNNEN

- Die Hemmschwelle, 2 Pflaster zu verschreiben, ist größer als 2 Tabletten zu verschreiben. Beispiel: Bei Ropinirol ist 2 × 8 mg eine Standarddosierung, die viele Ärzte häufig einsetzen. Eine vergleichbare Dosis von 16 mg Rotigotin und damit 2 Pflaster werden dagegen nur selten aufgeschrieben. Dieses Vorgehen folgt keiner klinischen Rationale.
- Möglicherweise passiert unbewusst folgender Irrtum: Die zugelassene Höchstdosis von Ropinirol beträgt 24 mg, die von Rotigotin 16 mg. Obwohl sich daraus keinesfalls schließen lässt, dass diese beiden Dosierungen gleichwertig sind, werden sie im Kopf gleichgesetzt und niedrigere Dosierungen daraufhin entsprechend (falsch) berechnet.
- Objektiv vergleichbare Dosierungen werden bei unterschiedlichen Präparaten als unterschiedlich hoch empfunden: So wird bei Pramipexol eine Dosierung von 3 mg /Tag (Salzform) als normale Standard-Dosierung wahrgenommen; die vergleichbare Dosierung von 12 mg/Tag Rotigotin jedoch wird als sehr hoch empfunden und möglicherweise deshalb seltener eingesetzt.

Darüber hinaus haben sie weitere mögliche Fehler bei der Festlegung der Dosis ausgemacht (► **Kasten oben**).

Wechsel auf einen anderen Dopaminagonisten

Sollten unter einem Dopaminagonisten Nebenwirkungen auftreten, so sollte man auf einen anderen Dopaminagonisten wechseln, bevor man die Agonisten als Substanzklasse aus der Therapie herausnimmt, empfahl Woitalla. Die Rationale: Die Dopaminagonisten unterscheiden sich in ihren Nebenwirkungsprofilen, welche vermutlich wiederum mit ihren unterschiedlichen Affinitäten zu den D2- und D3-Rezeptoren zusammenhängen, wie der Experte

aus Essen erläuterte. Buhmann probiert sogar meist noch einen dritten Dopaminagonisten aus, wenn 2 zuvor nicht vertragen wurden.

Ein Beispiel dafür ist das Auftreten therapiebedingter Impulskontrollstörungen. Generell treten diese unter Dopaminagonisten häufiger auf als unter L-Dopa [12], allerdings zeigen sich Unterschiede zwischen den einzelnen Agonisten: So betrug in einer Studie die Prävalenz während Therapie mit Rotigotin 19% und damit etwa halb so viel wie mit Ropinirol/Pramipexol (42%) [13]. Zu ähnlichen Ergebnissen bei insges. niedrigeren Prävalenzen kam eine weitere europäische Untersuchung [14]. Dies deckt sich mit den Erfahrungen der Experten. Für die Praxis bedeutet das: Wenn

mit einem oralen Dopaminagonisten eine Impulskontrollstörung auftritt, würden alle 3 Experten für einen Wechsel auf Rotigotin plädieren.

Dopaminagonisten im Krankheitsverlauf

Im Verlauf der Erkrankung wird es bei allen Patienten erforderlich, weitere Medikamente wie bspw. L-Dopa in die Therapie zu integrieren. Doch „der Dopaminagonist sollte auch im weiteren Therapieverlauf einen hohen Stellenwert behalten“, so Woitalla. Lorrain berichtete von Patienten in seiner Praxis, die über 6–8 Jahre mit einer Rotigotin-Monotherapie erfolgreich therapiert sind. Wichtig ist hierbei auch, dass die Langzeitverträglichkeit gut belegt ist [15–17].

Woitalla stellte eine aktuelle nichtinterventionelle Studie vor, in der Parkinson-Patienten von einer L-Dopa-Monotherapie oder einer Kombinationstherapie aus L-Dopa und einem oralen Dopaminagonisten auf Rotigotin umgestellt wurden (als Mono- oder Kombinationstherapie). Das Ergebnis: In allen Krankheitsstadien gab es eine relevante Anzahl von Patienten, die von dieser Umstellung profitierten und bei denen sich die Alltagskompetenz und die Motorik verbesserten. Faktoren, die einen solchen Umstellungserfolg vorhersagen konnten, wurden nicht identifiziert [18]. Die Experten schlussfolgerten daraus, dass es sich immer lohnen kann, eine Umstellung auf Rotigotin zu probieren. Sie waren sich einig, dass man prinzipiell abwarten sollte, um den Erfolg eines Therapiewechsels abschätzen zu können.

Pflasterapplikation für wen?

Woitalla, Buhmann und Lorrain stimmten überein, dass das Rotigotin-Pflaster – abgesehen davon, dass es sich in allen Stadien der Erkrankung genau wie ein oraler Dopaminagonist einsetzen lässt – in bestimmten Situationen durch seine Applikationsform Vorteile bieten kann: So erfüllt das Pflaster das Prinzip der kontinuierlichen Wirkstoffzufuhr. Zudem umgeht es den Gastrointestinaltrakt und damit Probleme mit Schluckstörungen und Resorptionsstörungen, wie sie gerade

► **Tab. 1** Untersuchungen zur Umstellung* von oralen Dopaminagonisten auf Rotigotin (transdermal) [11].

Wirkstoffe	Dosis							
	2	4	6	8–9	10	12	14	mg/Tag
Ropinirol	2	4	6	8–9	10	12	14	mg/Tag
Pramipexol (Salzform)	0,5	1	1,5	2	k.A.	3	3,5	mg/Tag
Rotigotin	2	4	6	8	10	12	14	mg/24 Stunden

Ergebnisse:

Die Umstellung auf Rotigotin war gut zu handhaben, wurde gut vertragen und war wirksam zur Symptomkontrolle bei Parkinsonpatienten [11].

* Bei Dosierungen bis 9 mg Ropinirol/2 mg Pramipexol erfolgte die Umstellung über Nacht. Bei Patienten, die vor der Umstellung eine höhere Dosis Ropinirol/Pramipexol erhalten hatten, erfolgte die Umstellung auf Rotigotin in 2 Schritten über einen Zeitraum von 8 Tagen.

FAZIT FÜR DIE PRAXIS

- Dopaminagonisten spielen in allen Stadien der Parkinson-Erkrankung eine wichtige Rolle. Besonders bei jungen Patienten sollten sie bevorzugt gegenüber L-Dopa eingesetzt werden.
- Transdermales Rotigotin kann genau wie die oralen Dopaminagonisten Pramipexol und Ropinirol in allen Stadien der Erkrankung eingesetzt werden.
- Bei Unverträglichkeit eines Dopaminagonisten sollte auf einen anderen umgestellt werden.
- Eine ausreichende Dosierung ist Voraussetzung für optimale Wirksamkeit.

im fortgeschrittenen Stadium häufig sind. Patienten, die orale Medikation und auch Nahrung nur noch mit Schwierigkeiten oder gar nicht mehr zu sich nehmen können, und bei denen eine ausreichende Therapie mit oralen Medikamenten nicht mehr garantiert ist, können mit dem Pflaster behandelt werden. Bei Patienten, die keine Probleme mit dem Schlucken haben, kann die Pflasterform möglicherweise einen positiven Einfluss auf die Adhärenz haben, weil dadurch nicht noch mehr Tabletten geschluckt werden müssen. In einer aktuellen nichtinterventionellen Studie hat sich Rotigotin erneut auch bei älteren Patienten als effektiv erwiesen [18]. Zudem haben Studien mit Parkinson-Patienten gezeigt, dass der Wirkstoff Rotigotin gut bei Freezing of Gait [19], bei nächtlichen Schlafstörungen und auch bei Parkinson-assoziierten Schmerzen wirken kann [20–24]. Die Experten führen diesen Umstand darauf zurück, dass diese Effekte nicht zuletzt auch eine Folge der verbesserten Beweglichkeit unter Rotigotin sind.

Da es auch für die Behandlung des Restless-Legs-Syndroms zugelassen ist, liegt es nahe, dass sich der Einsatz bei dieser Komorbidität anbietet. Alle 3 Experten erleben das Pflaster – auch und gerade bei sehr sensiblen – Patienten als gut verträgliche Primärtherapie. Die Experten vermuten, dass aufgrund des konstanten Plasmaspiegels die Verträglichkeit vorteilhaft gegenüber anderen Dopaminagonisten ist. Hier

könnte der psychologische Effekt eine Rolle spielen, dass keine Tablette geschluckt werden muss.

Hautverträglichkeit

Lorrain betonte, wie wichtig es ist, mit dem Patienten sowohl über die erwartbaren Erfolge als über mögliche therapiebedingte Begleitsymptome zu sprechen. Neben den bekannten Nebenwirkungen der Dopaminagonisten kann es bei Rotigotin zu Hautunverträglichkeiten kommen. Hier ist zunächst zu unterscheiden, ob es sich um eine Hautreizung/Exanthem oder um eine allergische Reaktion handelt. Im Falle einer seltenen allergischen Reaktion – diese entwickelt sich mit Latenz von Wochen, zeigt exsudative Exantheme – sollte die Therapie mit Rotigotin abgebrochen und die betroffene Stelle mit Kortison-Creme behandelt werden. Falls aber die Patienten von (milden) Exanthenen berichten, sollte die betroffene Stelle gepflegt werden und besonders der Wechsel der Klebestelle beachtet werden.

Schlussfolgerung der Autoren

Prof. Voitalla, Prof. Buhmann und Dr. Lorrain stimmen darin überein, dass Dopaminagonisten weiterhin einen essenziellen Baustein für die Therapie des Morbus Parkinson in allen Krankheitsstadien darstellen und daher aus der modernen Parkinson-Therapie nicht mehr wegzudenken sind.

Literatur

- [1] Murman DL. Am J Manag Care 2012; 18 (7 Suppl): S183–S188
- [2] Grosset DG, Schapira AH. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2008; 79: 615
- [3] Grosset D et al. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2007; 78: 465–469
- [4] Chaudhuri KR. Eur Neurol Rev. 2011; 6 (Suppl. 1): 9–12
- [5] Timmermann L et al. Expert Opin Pharmacother 2015; 16: 1423–1433
- [6] DGN S3-Leitlinie Idiopathisches Parkinson-Syndrom. AWMF-Register-Nummer: 030–010. Stand: 1. Januar 2016
- [7] Giladi N et al. Mov Disord 2007; 22: 2398–2404
- [8] Poewe WH et al. Lancet Neurol 2007; 6: 513–520
- [9] Müller T et al. J Neural Transm 2018; 125: 953–963
- [10] Fachinformation Neupro, Stand: Juni 2018
- [11] Chung SJ et al. Expert Rev Neurother 2017; 17 (7): 737–749
- [12] Weintraub D et al. Arch Neurol 2010; 67: 589–595
- [13] Garcia-Ruiz PJ et al. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2014; 85: 840–844
- [14] Rizos A et al. Eur J Neurol 2016; 23: 1255–1261
- [15] Giladi N et al. J Neural Transm 2013; 120: 1321–1329
- [16] Elmer LW et al. Parkinsonism Relat Disord 2012; 18: 488–493
- [17] Giladi N et al. Parkinsonism Relat Disord 2014; 20: 1345–1351
- [18] Voitalla D et al. Expert Opin Pharmacother 2018; 19: 937–945
- [19] Ikeda K et al. Intern Med 2016; 55: 2765–2769
- [20] Ceballos-Baumann et al. Curr Med Res Opin 2011; 27: 1899–1905
- [21] Trenkwalder C et al. Mov Disord 2011; 26: 90–99
- [22] Kassubek J et al. BMC Neurol 2014; 14: 42
- [23] Rascol O et al. J Clin Pharmacol 2016; 56: 852–861
- [24] Timmermann L et al. Postgrad Med 2017; 129: 46–54

Impressum

Blickpunkt Medizin zur Zeitschrift
Fortschritte der Neurologie · Psychiatrie
87. Jahrgang, Heft 6, Juni 2019

Der Blickpunkt Medizin erscheint außerhalb des Verantwortungsbereichs der Herausgeber der Zeitschrift Fortschritte der Neurologie · Psychiatrie.

Berichterstattung: Dr. Anne Benckendorff, Frankfurt
Redaktion: Dr. Isabelle Berndt, Stuttgart
Titelbild: Katarzyna_Kon_stock.adobe.com

**Eine Sonderpublikation unterstützt von
UCB Pharma GmbH, Monheim.**

Für Angaben über Dosierungsanweisungen und Applikationsformen kann vom Verlag keine Gewähr übernommen werden. Jeder Benutzer ist angehalten, durch sorgfältige Prüfung der Beipackzettel der verwendeten Präparate und ggf. nach Konsultation eines Spezialisten festzustellen, ob die dort gegebene Empfehlung für Dosierung oder die Beachtung von Kontraindikationen gegenüber der Angabe in dieser Beilage abweicht. Eine solche Prüfung ist besonders wichtig bei selten verwendeten Präparaten oder solchen, die neu auf den Markt gebracht worden sind. Jede Dosierung oder Applikation erfolgt auf eigene Gefahr des Benutzers.

© 2019 Georg Thieme Verlag KG, 70469 Stuttgart