



Teilnehmen und Punkte sammeln unter: [SpringerMedizin.de/CME](https://www.springermedizin.de/CME)



© Beritk / Getty Images / Stock (Symbolbild mit Fotomodell)

Parkinsonkrankheit

Management von Levodopa-induzierten motorischen Fluktuationen

Georg Ebersbach – Beelitz-Heilstätten

Wirkfluktuationen und Dyskinesien gehören zu den zentralen Herausforderungen in der Langzeitbehandlung der Parkinsonkrankheit. Das Verständnis der zugrunde liegenden Mechanismen ermöglicht eine gezielte Behandlung dieser Therapiekomplicationen.

Bei den meisten Patienten kommt es im Verlauf der Parkinsonkrankheit unter Therapie mit Levodopa zu Wirkschwankungen und Hyperkinesen. Diese Komplikationen können zu einer bedeutenden Ursache für Behinderungen werden und die Lebensqualität beeinträchtigen. Während Amantadin nach wie vor das einzige Medikament ist, das nachweislich Hyperkinesen reduziert, haben sich verschiedene pharmakologische Ansätze als wirksam erwiesen, um Wirkschwankungen zu vermindern. Dazu gehören neben Anpassungen der Levodopa-Gabe Zusatztherapien mit MAO-B- und COMT-Hemmern sowie Dopaminagonisten mit langer Wirkdauer. Außerdem stehen verschiedene Bedarfsmedikamente zur Unterbrechung einzelner Off-Episoden zur Verfügung. Wenn sich Wirkschwankungen oder Hyper-

kinesen durch diese medikamentösen Optionen nicht ausreichend kontrollieren lassen, sollte die Indikation für Infusionstherapien oder eine tiefe Hirnstimulation überprüft werden.

Motorische Fluktuationen (MF) treten bei etwa der Hälfte der Patienten nach fünf Jahren Krankheitsdauer und bei der überwiegenden Mehrheit nach zehn Jahren auf. Zusätzlich finden sich bei über der Hälfte der Patienten nach zehn Jahren Levodopa-induzierte Dyskinesien (LID) [1]. Diese motorischen Komplikationen sind häufig prägend für das äußere klinische Bild, beinhalten aber sehr oft auch nicht-motorische Aspekte, die sich ebenfalls aus der schwankenden dopaminergen Stimulation ergeben. Nicht-motorische Off-Symptome können die Psyche und Kognition sowie autonome Funktionen oder das

Schmerzerleben betreffen. Sowohl die korrekte Einordnung motorischer Fluktuationen als auch die Erfassung von damit assoziierten nicht-motorischen Symptomen bilden die Grundlage für eine wirksame und individuell abgestimmte Therapie.

Einteilung motorischer Fluktuationen

Wirkungsfluktuationen treten unter der Behandlung mit Levodopa mit unterschiedlichen klinischen Präsentationen auf, die die verschiedenen pathogenetischen Faktoren (kurze Halbwertszeit, Störungen von gastrointestinalem Transport und Resorption, zentrale pharmakodynamische Veränderungen) widerspiegeln (►Abb. 1) und unterschiedliche therapeutische Konsequenz haben. Typischerweise werden die Termini „On“ und „Off“ verwendet, um Phasen mit und ohne ausreichende dopaminerge Stimulation zu differenzieren. Die Symptomausprägung in den jeweiligen Phasen variiert stark von Patient zu Patient, wobei grundsätzlich gilt, dass in den Off-Phasen Kardinalsymptome des Parkinsonsyndroms (Tremor, Rigor, Bradykinese) stärker zu Tage treten.

Die häufigsten und meist auch initialen Wirkfluktuationen äußern sich im Auftreten von Parkinsonsymptomen aufgrund einer unzureichenden nächtlichen Dopaminsubstitution in den frühen Morgenstunden („Early-Morning-Off“, EMO) oder als „Wearing-Off“ am Ende der Einnahmeintervalle von Levodopa. EMO und „Wearing-Off“ markieren das Ende einer zu Krankheitsbeginn meist stabilen Medikamentenwirkung und damit den Übergang von einer frühen in eine fortgeschrittene Krankheitsphase. Ein weiterer häufiger Typus von Wirkfluktuationen ist das „Delayed-On“, also ein verzögerter Wirkeintritt, zum Beispiel infolge eines verlangsamten gastrointestinalen Transports. Ebenso kann es zum „No-On“ kommen, wenn die Wirkung ausbleibt oder abgeschwächt ist – etwa durch eine beeinträchtigte Levodopa-Resorption infolge konkurrierender Aminosäuren aus proteinreichen Mahlzeiten. Mit fortschreitender Erkrankung können Off-Phasen zunehmend abrupter („Sudden-Off“) und unvorhersehbar („Random-On/-Off“) auftreten [2].

Levodopa-induzierte Dyskinesien (LID) treten als (meist choreatische) Peak-Dose Hyperkinesen während der On-Phasen als Ausdruck überschießender dopaminerger Stimulation auf, während sich biphasische Dyskinesien mit oft dystonen oder repetitiven Bewegungsmustern beim An- oder Abfluten der Levodopa-Wirkung manifestieren. In Off-Phasen auftretende Dystonien betreffen häufig die Extremitäten, zum Beispiel als schmerzhaft morgendliche Fußdystonie.

Erfassung motorischer Fluktuationen

Wirkenschwankungen können durch gezielte Befragung festgestellt werden, ergänzend steht ein einfacher Fragebogen (Wearing-Off-Questionnaire, WOQ-9) zur Verfügung [3]. Zur quantitativen Erfassung von im Tagesverlauf auftretenden Wirkfluktu-

ationen kommen in kontrollierten Studien und im klinischen Alltag so genannte Bewegungsprotokolle zum Einsatz. Üblicherweise werden die Zustände On, Off, Dyskinesien und Schlaf unterschieden, teils mit weiteren Unterteilungen, beispielsweise in störende und nicht störende Dyskinesien [4]. Um ein valides Bewegungsprotokoll zu erhalten, ist eine eingehende Schulung der Betroffenen unumgänglich, da zahlreiche Missverständnisse bei der Bewertung verschiedener Zustände möglich sind. Zum Beispiel kann die Differenzierung von Hyperkinesen und Tremor schwerfallen, da es sich in der Wahrnehmung der Patienten in beiden Fällen um „Überbewegungen“ handelt. Häufig führt auch das Erleben von Schmerzen, Benommenheit oder Stimmungstiefs dazu, dass On-Zustände fälschlich als Off-Phasen im Bewegungsprotokoll dokumentiert werden. Gleichzeitig sind es aber auch solche und andere nicht-motorische Symptome, die mit motorischen Off-Phasen assoziiert auftreten können und dann für die Betroffenen oft belastender erlebt werden als die gleichzeitige Zunahme motorischer Kardinalsymptome. Herausforderungen bei der Erstellung von Bewegungsprotokollen können sich auch ergeben, wenn transiente Symptome wie Gangblockaden oder Tremor sowohl an Off-Zustände gekoppelt als auch davon unabhängig („On-Freezing“, emotional getriggerte Tremordurchbrüche) auftreten. Die Parkinson-Stiftung hat eine Broschüre herausgegeben, die Betroffene über solche Besonderheiten von Wirkschwankungen informiert und auch ein Bewegungsprotokoll enthält (www.parkinsonstiftung.de/informieren/medien/publikationen/).

Als weitgehend experimentell sind bisher Versuche anzusehen, motorische Wirkfluktuationen durch elektronische Geräte zu erfassen. In Vergleichen zu Bewegungsprotokollen oder direkter Beobachtung waren die Korrelationen zwischen klinisch und durch elektronische Messungen im Tagesverlauf erfassten On-Off-Schwankungen gering [5].

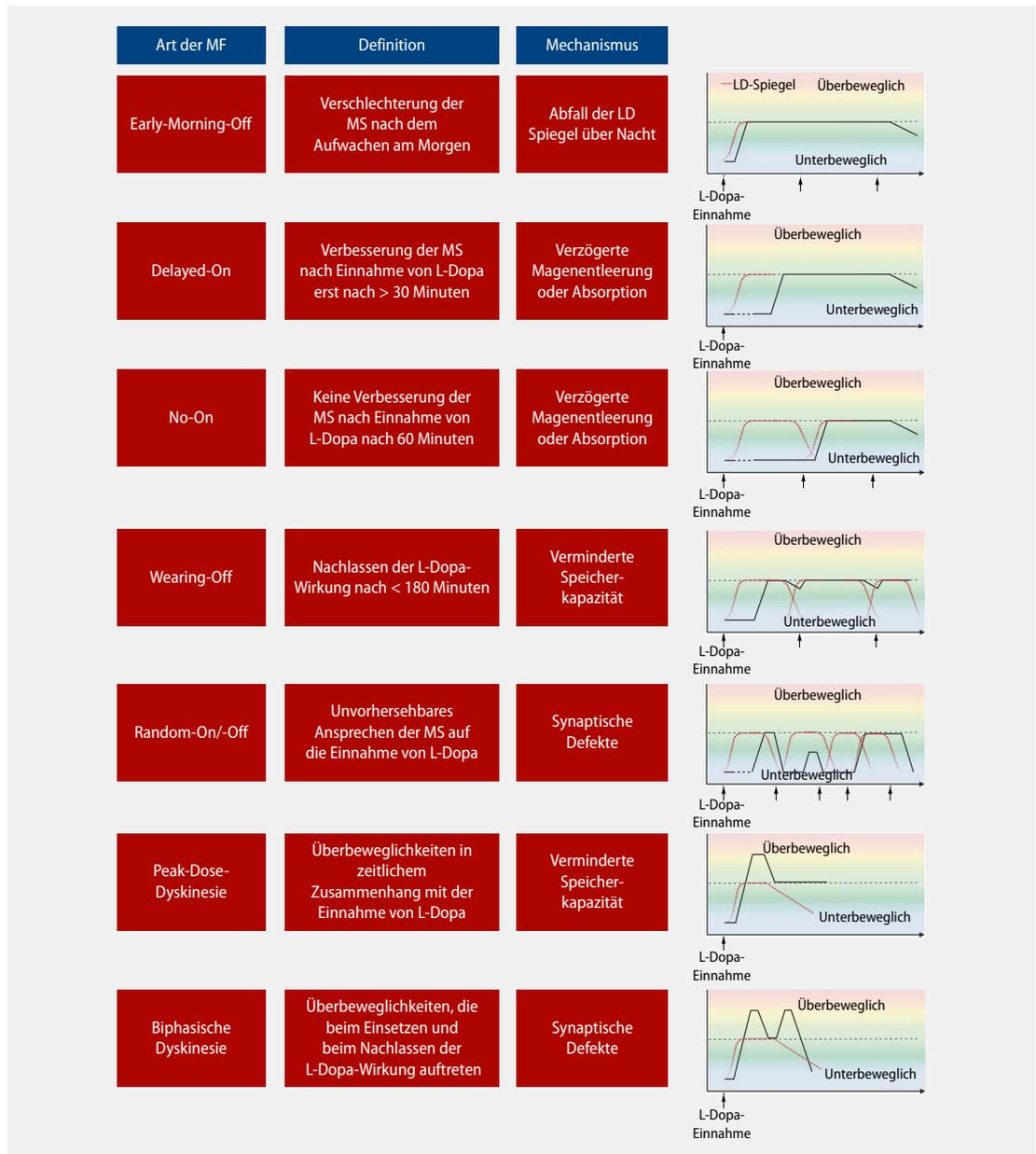
Medikamentöse Therapie von Wirkfluktuationen

Die Behandlung motorischer Fluktuationen beruht auf einer Kombination verschiedener pharmakologischer Strategien.

Vorbeugende Maßnahmen

Wirkfluktuationen (und Dyskinesien) sind stark mit der Levodopa-Therapie assoziiert, was zum einen in der kurzen Wirkdauer und zum anderen in der besonders starken Wirksamkeit dieser Substanz begründet ist [2]. Ein Verzicht auf Levodopa ist daher eine Option, das Auftreten dieser Komplikationen zu vermeiden. Allerdings erlaubt die begrenzte Wirksamkeit beziehungsweise Verträglichkeit anderer dopaminerger Medikamente (MAO-B-Inhibitoren, Dopaminagonisten) meist nur für wenige Jahre eine ausreichende Symptomkontrolle [6, 7]. Die Erkenntnis, dass das Auftreten von Wirk-

Häufig führt auch das Erleben von Schmerzen, Benommenheit oder Stimmungstiefs dazu, dass On-Zustände fälschlich als Off-Phasen im Bewegungsprotokoll dokumentiert werden.



1 Schema zur klinischen Einteilung von Wirkschwankungen aus [25]; MS = motorisches Symptom, LD = Levodopa

Eine nicht zu unterschätzende Rolle bei der Behandlung von MF spielt die mikrobiologische Integrität des Magendarmtrakts.

schwankungen und Hyperkinesen stärker mit der Krankheitsdauer als mit der Dauer der Levodopa-Therapie assoziiert ist, spricht gegen eine „Levodopa-sparende“ Therapie, wenn diese mit Einbußen an Symptomkontrolle und Lebensqualität einhergeht [6]. Die unzureichende Wirkung alternativer Therapieoptionen bedingt, dass der Einsatz von Levodopa früher oder später auch bei den meisten Parkinsonpatienten mit frühem Krankheitsbeginn notwendig wird, obwohl bei diesen eine besonders hohe Wahrscheinlichkeit besteht, hierunter MF und LID zu entwickeln. Ausgehend von der Erkenntnis, dass die kurzzeitige „pulsatile“ dopaminerge Stimulation zur Entstehung von MF und LID beiträgt, wird vermutet, dass eine möglichst gleichmäßige Levodopa-Zu-

fuhr die Inzidenz von Therapiekomplicationen vermindern könnte. Eine kontrollierte Studie konnte diesbezüglich allerdings keinen Vorteil eines frühzeitigen Einsatzes von Entacapon nachweisen [8].

Anpassungen der Levodopa-Therapie

Ansätze zur Optimierung der Levodopa-Therapie ergeben sich im Wesentlichen aus den eingangs dargestellten Mechanismen der MF. Eine naheliegende Option ist die Verkürzung der Einnahmeintervalle, was allerdings stark von der individuellen Bereitschaft und Fähigkeit der Betroffenen abhängt, fünf oder mehr Medikamenteneinnahmen in den Tagesablauf zu integrieren, zumal wenn diese getrennt von (eiweißhaltigen) Mahlzeiten erfolgen sollen. Das

Auflösen von dafür geeigneten Levodopa-Präparaten in Wasser kann die gastrointestinale Passage beschleunigen, wodurch zum Beispiel morgendliche Off-Phasen verkürzt werden. In Deutschland zugelassene Präparate mit retardierter Levodopa-Freisetzung sind vor allem zur Vermeidung nächtlicher Off-Zustände geeignet und können tagsüber bei gestörtem enteralem Transport zu schwer vorhersagbaren Wirkschwankungen führen. In der USA (und perspektivisch eventuell auch in Europa) verfügbare Levodopa-Präparate mit raschen und verzögerten Wirkkomponenten (Rytary®, IPX203) haben in kontrollierten Studien eine Verminderung von MF im Vergleich zu konventionellem Levodopa bewirkt [9].

Eine nicht zu unterschätzende Rolle bei der Behandlung von MF spielt die mikrobiologische Integrität des Magendarmtrakts. Infektionen mit *Helicobacter pylori*, bakterielle Überwucherung des Dünndarms und Obstipation können die Resorption von Levodopa beeinträchtigen und MF begünstigen [10].

MAO-B-Hemmer

In kontrollierten Studien konnte für Rasagilin und Safinamid eine vergleichbare Wirksamkeit gegen Wirkfluktuationen gezeigt werden, wobei hierzu keine direkten Vergleichsstudien vorliegen [11, 12]. Die Evidenzlage für Selegilin ist in dieser Indikation nicht eindeutig [13]. Für die praktische Anwendung ist relevant, dass insbesondere der volle Effekt von Rasagilin erst mit mehrwöchiger Latenz manifest werden kann.

COMT-Hemmer

Die Wirkung von COMT-Hemmern auf MF setzt bereits in den ersten Behandlungstagen ein, wobei eine endgültige Bewertung des Therapieeffektes auch hier erst nach einigen Wochen vorgenommen werden sollte. Fehlende Wirksamkeit kann auf Vorliegen eines Genotyps hinweisen, der eine niedrige Aktivität der C-O-Methyltransferase determiniert [14]. Mit Entacapon und Opicapon stehen zwei Präparate als „First-line“-COMT-Hemmer zur Verfügung, wobei Opicapon in einer direkten Vergleichsstudie mit Entacapon zu einer numerisch größeren Off-Zeit-Reduktion führte als Entacapon, allerdings ohne dass der Unterschied statistische Signifikanz erreichte [15, 16]. Tolcapon zeigte eine stärkere Wirkung auf MF als Entacapon [16], ist allerdings nur als Zweitlinientherapie zugelassen und erfordert regelmäßige Kontrollen der Serumtransaminasen.

Dopaminagonisten

Die Wirksamkeit von Dopaminagonisten auf MF ist durch zahlreiche kontrollierte Studien belegt. Bezogen auf oral beziehungsweise transdermal applizierte Präparate ergeben sich dabei wenig Anhaltspunkte für unterschiedliche Effektstärken verschiedener Dopaminagonisten auf MF [13, 17]. Aus pragmatischer Sicht kann die Auswahl daher je nach Präferenzen bei der Applikationsart oder möglichen Un-

terschieden bei der individuellen Verträglichkeit im Hinblick auf Ödeme, Tagesmüdigkeit oder Impulskontrolle erfolgen. Mit Ausnahme der zusätzlichen sublingualen oder subkutanen Gabe von Apomorphin als Bedarfsmedikation gibt es keine Evidenz für eine überlegene Wirksamkeit einer Kombination verschiedener Dopaminagonisten auf MF.

Bedarfsmedikation

Mit dem Fortschreiten der Parkinsonkrankheit kann es zunehmend zu Wirkschwankungen kommen, die unvorhergesehen oder plötzlich auftreten und nicht oder zu langsam auf die Einnahme von konventionellem Levodopa ansprechen. Für diese Situationen stehen mittlerweile vier verschiedene Optionen zur „On-demand“-Medikation zur Verfügung, wobei in Wasser aufgelöstes Levodopa in Deutschland die gebräuchlichste (und mit Abstand preisgünstigste) Variante darstellt. Nachteilig ist dabei, dass auch gelöstes Levodopa die Barriere der enteralen Resorption überwinden muss, was eine zeitliche Verzögerung und mögliche Interferenzen mit Nahrungseiweißen beinhalten kann. Subkutan oder sublingual appliziertes Apomorphin sowie die Inhalation von Levodopa (enthält keinen Decarboxylasehemmer und ist daher nur in Kombination mit oralem Levodopa zugelassen) umgehen den Magendarmtrakt und können nach kürzerer Latenz wirken als lösliches Levodopa [18].

Behandlung von Dyskinesien

Amantadin ist bislang das einzige Medikament dessen Wirksamkeit auf LID durch mehrere kontrollierte Studien belegt ist. Neben der antidyskinetischen Wirkung wurde zusätzlich eine Verminderung der Off-Zeiten unter retardiertem Amantadin beobachtet [13].

Weitere Details zu den Behandlungsoptionen bei Fluktuationen/Dyskinesien können der aktuellen S2k-Leitlinie „Parkinson-Krankheit“ der Deutschen Gesellschaft für Neurologie entnommen werden [19].

Kombinationstherapie gegen MF und LID

Grundsätzlich wirken alle verfügbaren dopaminergen Medikamentenklassen synergistisch auf die motorischen Symptome der Parkinsonkrankheit, so dass ihr kombinierter Einsatz beim Auftreten von MF sinnvoll ist, solange keine limitierenden Nebenwirkungen vorliegen. Für COMT-Hemmer, MAO-B-Hemmer und Dopaminagonisten belegen die vorhandenen Studien zur Kombinationstherapie mit Levodopa einen additiven Effekt untereinander [1, 20]. Ausgehend von den jeweiligen Wirkmechanismen bietet die Mehrfachkombination von Levodopa mit Enzymhemmern und Dopaminagonisten auch aus theoretischer Sicht die bestmögliche Kontinuität der striatalen Dopaminsubstitution. Treten unter dieser „Basismedikation“ weiterhin Off-Phasen auf, können On-demand-Medikamente eingesetzt werden, um diese zu unterbrechen. Liegen störende Dyskinesien vor, die nicht durch Anpassung der dopa-

Amantadin ist bislang das einzige Medikament, dessen Wirksamkeit auf LID durch mehrere kontrollierte Studien belegt ist.

Grundsätzlich wirken alle verfügbaren dopaminergen Medikamentenklassen synergistisch auf die motorischen Symptome der Parkinsonkrankheit

Liegen „medikamentös ausbehandelte Fluktuationen“ vor, stellt dies eine klassische Indikation für den Einsatz einer gerätegestützten Behandlung dar.

minergen Medikation kontrolliert werden können, steht Amantadin als weitere additive Medikamentenoption zur Verfügung.

Weitere Maßnahmen

Neben der individuell abgestimmten Auswahl der Medikamente beinhaltet die Behandlung von Wirkfluktuationen auch edukative Aspekte, wie pünktliche Medikamenteneinnahme, Vermeidung von Interferenzen mit der Nahrungsaufnahme, Führen eines aussagekräftigen Bewegungsprotokolls und Schlafhygiene [10].

„Medikamentös ausbehandelte Fluktuationen“

Wenn sich MF beziehungsweise LID nicht mehr ausreichend durch Anpassung der oralen oder transdermalen Medikation kontrollieren lassen, kann von „medikamentös ausbehandelten Fluktuationen“ (MAF) gesprochen werden. Nationale und internationale Leitlinien empfehlen, in dieser Situation die (Differenzial-)Indikation für eine eskalative Therapie mittels tiefer Hirnstimulation (THS) oder kontinuierlicher Medikamenteninfusion zu treffen. Obwohl die Begriffe „medikamentös ausbehandelte Fluktuationen“ und „optimierte Medikation“ sowohl in Leitlinien als auch im klinischen Alltag gebräuchlich sind, handelt es sich letztlich um Konstrukte, die in Leitlinien nicht konkret definiert werden.

In den vergangenen Jahren wurden verschiedene Kriterien vorgestellt, anhand derer die Eignung ei-

nes bestimmten Patienten für eine gerätegestützte Therapie (Device-Aided Therapy, DAT) bestimmt werden soll. Am bekanntesten ist das Manage-PD Konzept [21]. Eine DAT sollte in Betracht gezogen werden, wenn Betroffene täglich mindestens fünf Dosen Levodopa benötigen oder mindestens zwei Stunden Off-Zeit oder mindestens eine Stunde störender Dyskinesie aufweisen. Diese „5-2-1-Faustregel“ ermöglicht es, auch in nicht spezialisierten Settings potenzielle Kandidaten für eine DAT zu identifizieren, erlaubt aber keine Aussage darüber, ob noch Optionen zur Optimierung der Medikation verfügbar sind oder tatsächlich MAF vorliegen. Letztlich setzt die Bewertung von Wirkfluktuationen als „medikamentös ausbehandelt“ voraus, dass es nicht möglich ist, eine dopaminerge Vierfach-Kombination (LD, COMT-plus-MAO-B-Hemmer, Dopaminagonisten) in der Zusammensetzung und Dosis so aufeinander abzustimmen, dass eine suffiziente Kontrolle der Off-Zeiten erreicht wird [22]. Liegen Dyskinesien vor, kommt hinzu, dass durch Einsatz von Amantadin und Anpassung der dopaminergen Medikation keine akzeptable Kontrolle erreichbar ist (►Tab. 1).

Gerätegestützte Therapie

Liegen MAF vor, stellt dies eine klassische Indikation für den Einsatz einer DAT dar. Hierzu zählen kontinuierliche subkutane Infusionen von Apomorphin oder (Fos-)Levodopa, intrajejunale Levodopa-Gel-Infusionen mit/ohne Entacapon oder die tiefe Hirnstimulation (THS). Für alle diese Verfahren liegen Daten aus kontrollierten Studien vor, die eine wahrscheinlich vergleichbar hohe Wirksamkeit gegen MF zeigen, wobei die Evidenz für die THS am umfangreichsten ist [1, 19]. Grundvoraussetzung für jede DAT ist, dass eine relevante Wirkung von oralem Levodopa auf die Zielsymptome vorliegt. Ausnahmen von dieser Regel sind der Tremor, der auch bei fehlender Doparesponsivität durch die THS gebessert werden kann, sowie LID, die sowohl unter THS als auch unter Infusionstherapien nachlassen können. Im Einzelfall kann die Indikation zu einer DAT auch gestellt werden, um Komplikationen der konventionellen Pharmakotherapie wie exzessive Tagesmüdigkeit, Halluzinationen, oder Impulskontrollstörungen zu beherrschen [23].

Ein hoher (und potenziell durch die DAT deutlich reduzierbarer) Leidensdruck ist ebenfalls ein relevantes Kriterium für die Indikation aller DAT, nicht zuletzt im Hinblick auf das interventionelle Risiko (insbesondere bei der THS) und die beträchtlichen Behandlungskosten (insbesondere bei Levodopa-Infusionen).

Die Differenzialindikation zwischen verschiedenen DAT bei der Parkinsonkrankheit wird anhand klinischer, pharmakologischer und patientenspezifischer Kriterien gestellt. Neben der individuellen Präferenz der Betroffenen müssen dabei Lebensalter, kognitiver Zustand, neuropsychiatrische Symptome

T1 Nicht invasive Therapieoptionen zur Behandlung von Wirkungsschwankungen /Dyskinesien (modifiziert nach Ebersbach & Poewe 2018 [22])

Substanzklasse	Bemerkungen
1. Levodopa	<ul style="list-style-type: none"> ► Dosierung oberhalb der Wirk- und (möglichst) unterhalb der Dyskinesie-Schwelle ► Dosierungsfrequenz nach individueller Notwendigkeit und Compliance ► falls erforderlich: Einsatz spezieller Galeniken, z. B. in Wasser gelöst bei morgendlichem Off oder „Delayed-On“, retardiertes Levodopa bei nächtlicher Akinese. ► wasserlösliches oder inhalatives Levodopa als Bedarfsmedikation.
2. MAO-B-Inhibitoren	<ul style="list-style-type: none"> ► Rasagilin (1 mg) oder Safinamide (100 mg); bei Hyperkinesen möglicherweise Safinamid vorteilhaft
3. COMT-Inhibitoren	<ul style="list-style-type: none"> ► Opicapron als First-line-COMT-Hemmer einsetzen oder wenn Entacapon nicht ausreichend wirksam ► im Einzelfall Einsatz von Tolcapron abwägen
4. Dopaminagonisten (DA)	<ul style="list-style-type: none"> ► wenn ausreichend verträglich, Zulassungsbereich eines DA ausschöpfen. Wechsel oder Kombination verschiedener DA nicht zwingend ► Apomorphin-Pen oder sublinguales Apomorphin als Bedarfsmedikation
5. Amantadin	<ul style="list-style-type: none"> ► bei störenden Dyskinesien, wahrscheinlich auch wirksam bei Wirkungsschwankungen; zugelassene Höchstdosis: 600 mg/Tag (Amantadin-Hemisulfat) bzw. 300 mg (Amantadin-HCl)

„Medikamentös ausbehandelte Fluktuationen“ = unzureichende Kontrolle von Wirkungsschwankungen/ Dyskinesien trotz suffizienter Schulung der Betroffenen und kombiniertem Einsatz von 1–4, bei Dyskinesien zusätzlich 5

und soziale Situation berücksichtigt werden. Eine diese Gesichtspunkte berücksichtigende Entscheidung ist oft nicht das Ergebnis eines einzelnen Aufklärungsgesprächs; sondern Endpunkt eines langwierigen Abwägungsprozesses. Die Entscheidungsfindung sollte mit Unterstützung eines spezialisierten Zentrums erfolgen, das über Expertise zu allen verfügbaren DAT verfügt.

Frühe gerätegestützte Therapie

Die aktuelle S2k-Leitlinie empfiehlt, dass Parkinsonpatienten, die jünger als 60 Jahre sind, eine STN-THS angeboten werden sollte. Voraussetzungen dafür sind eine mindestens vierjährige Krankheitsdauer, motorische Fluktuationen mit und ohne Dyskinesien von weniger als drei Jahren Dauer sowie eine mindestens 50%-ige Besserung der motorischen Parkinsonsymptome im Levodopa-Test [19]. Im Gegensatz zu älteren Patienten wird für diese Subgruppe nicht das Kriterium der „medikamentös nicht ausreichend behandelbaren motorischen Fluktuationen“ gefordert. Grundlage für diese Empfehlung sind im Wesentlichen die 2-Jahres-Ergebnisse der EARLYSTIM-Studie [24], in der Patientinnen und Patienten mit einer nicht länger als drei Jahre bestehenden Vorgeschichte motorischer Komplikationen untersucht wurden. Die STN-THS zeigte im Vergleich zu einer standardisierten „bestmöglichen medikamentösen Behandlung“ einen signifikanten Vorteil hinsichtlich Lebensqualität, Beeinträchtigung bei Alltagsaktivitäten sowie Ausmaß von Fluktuationen und Dyskinesien zugunsten der THS-Gruppe. Da aus den Daten der EARLYSTIM-Studie allerdings nicht erkennbar ist, welche medikamentösen Behandlungsoptionen im einzelnen präoperativ potenziell verzichtbar sind, ist der Verzicht auf MAF als Kriterium für eine Therapieeskalation nicht unumstritten [1, 22]. Unstrittig ist, dass insbesondere bei jungen Patienten ein stringentes Abarbeiten der nicht invasiven Therapieoptionen erfolgen sollte, um eine unnötige Einschränkung der Lebensqualität durch eine verschleppte Zuweisung zu einer DAT zu vermeiden.

Fazit für die Praxis

Wirkfluktuationen und Hyperkinesen treten unter Therapie mit Levodopa bei der Mehrzahl der Patienten mit der Parkinsonkrankheit auf. Neben den motorischen Phänomenen bestimmen nicht-motorische Begleitsymptome häufig das subjektive Erleben der Wirkfluktuationen durch die Betroffenen. Die korrekte Einordnung von MF erfordert eine Schulung der Betroffenen und das Führen eines Bewegungsprotokolls. Auf diese Weise können verschiedene Formen von MF differenziert werden, die jeweils spezifische Behandlungskonsequenzen nach sich ziehen. Neben Anpassungen der Levodopa-Gabe ist die Gabe von Enzymhemmern und lang wirksamen Dopaminagonisten wirksam gegen MF, bei LID kann zusätzlich Amantadin eingesetzt werden. Eine Bedarfsmedikation mit schnell wirksamen

Präparaten eignet sich zur Unterbrechung von unter der Basismedikation auftretenden Off-Phasen. Ein wesentlicher Bestandteil des Managements von MF besteht in der Anleitung der Betroffenen, insbesondere zur korrekten Medikamenteneinnahme und Ernährung.

Die Indikation zur Behandlung mit tiefer Hirnstimulation oder Infusionstherapien sollte spätestens dann geprüft werden, wenn durch eine Kombinationstherapie mit den zur Verfügung stehenden Medikamenten keine ausreichende Kontrolle von MF und/oder Dyskinesien erreicht wird. Die Entscheidung für eine der gerätegestützten Therapien sollte nach individueller Abwägung in einem spezialisierten Setting getroffen werden.

Literatur

1. Fabbri M et al. Off-time Treatment Options for Parkinson's Disease. *Neurol Ther.* 2023;12:391-424
2. Poewe W et al. Parkinson disease. *Nat Rev Dis Primers.* 2017;3:17013
3. Antonini A et al. Wearing-off scales in Parkinson's disease: critique and recommendations. *Mov Disord.* 2011;26:2169-75
4. Hauser RA et al. A home diary to assess functional status in patients with Parkinson's disease with motor fluctuations and dyskinesia. *Clin Neuropharmacol.* 2000;23:75-81
5. Lohle M et al. Application of single wrist-wearable accelerometry for objective motor diary assessment in fluctuating Parkinson's disease. *NPJ Digit Med.* 2023;6:194
6. Espay AJ, Lang AE. Common Myths in the Use of Levodopa in Parkinson Disease: When Clinical Trials Misinform Clinical Practice. *JAMA Neurol.* 2017;74:633-4
7. Parkinson Study Group CCL. Long-term effect of initiating pramipexole vs levodopa in early Parkinson disease. *Arch Neurol.* 2009;66:563-70
8. Stocchi F et al. Initiating levodopa/carbidopa therapy with and without entacapone in early Parkinson disease: the STRIDE-PD study. *Ann Neurol.* 2010;68:18-27
9. Hauser RA et al. Extended-release carbidopa-levodopa (IPX066) compared with immediate-release carbidopa-levodopa in patients with Parkinson's disease and motor fluctuations: a phase 3 randomised, double-blind trial. *Lancet Neurol.* 2013;12:346-56
10. Leta V et al. Gastrointestinal barriers to levodopa transport and absorption in Parkinson's disease. *Eur J Neurol.* 2023;30:1465-80
11. Rascol O et al. Rasagiline as an adjunct to levodopa in patients with Parkinson's disease and motor fluctuations (LARGO, Lasting effect in Adjunct therapy with Rasagiline Given Once daily, study): a randomised, double-blind, parallel-group trial. *Lancet.* 2005;365:947-54
12. Borgohain R et al. Randomized trial of safinamide add-on to levodopa in Parkinson's disease with motor fluctuations. *Mov Disord.* 2014;29:229-37
13. de Bie RMA et al. Update on Treatments for Parkinson's Disease Motor Fluctuations - An International Parkinson and Movement Disorder Society Evidence-Based Medicine Review. *Mov Disord.* 2025
14. Corvol JC et al. The COMT Val158Met polymorphism affects the response to entacapone in Parkinson's disease: a randomized crossover clinical trial. *Ann Neurol.* 2011;69:111-8
15. Ferreira JJ et al. Effectiveness of opicapone and switching from entacapone in fluctuating Parkinson disease. *Neurology.* 2018;90:e1849-e57
16. Lees AJ. Evidence-based efficacy comparison of tolcapone and entacapone as adjunctive therapy in Parkinson's disease. *CNS Neurosci Ther.* 2008;14:83-93

Die Entscheidungsfindung sollte mit Unterstützung eines spezialisierten Zentrums erfolgen, das über Expertise zu allen verfügbaren gerätegestützten Therapien verfügt.

17. Poewe WH et al. Efficacy of pramipexole and transdermal rotigotine in advanced Parkinson's disease: a double-blind, double-dummy, randomised controlled trial. *Lancet Neurol.* 2007;6:513-20
18. Olanow CW et al. On-Demand Therapy for OFF Episodes in Parkinson's Disease. *Mov Disord.* 2021;36:2244-53
19. Höglinger G, Trenkwalder C. Parkinson-Krankheit, S2k-Leitlinie. Deutsche Gesellschaft für Neurologie (Hrsg), Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie [Internet]. 2023. Available from: www.dgn.org/leitlinien; abgerufen am 24.10.2023
20. Lees A et al. Optimizing levodopa therapy, when and how? Perspectives on the importance of delivery and the potential for an early combination approach. *Expert Rev Neurother.* 2023;23:15-24
21. Antonini A et al. Validation and clinical value of the MANAGE-PD tool: A clinician-reported tool to identify Parkinson's disease patients inadequately controlled on oral medications. *Parkinsonism Relat Disord.* 2021;92:59-66
22. Ebersbach GP, W. „Medikamentös ausbehandelte Fluktuationen“ trotz „optimierter peroraler/transdermaler Therapie“ bei Morbus Parkinson: Versuch einer pragmatischen Definition. *Aktuelle Neurologie.* 2018;45:665-71
23. Lhommee E et al. Behavioural outcomes of subthalamic stimulation and medical therapy versus medical therapy alone for Parkinson's disease with early motor complications (EARLYSTIM trial): secondary analysis of an open-label randomised trial. *Lancet Neurol.* 2018;17:223-31
24. Schuepbach WM et al. Neurostimulation for Parkinson's disease with early motor complications. *N Engl J Med.* 2013;368:610-22
25. Koeglsperger TP et al. Dopaminerge Wirkfluktuationen bei der Parkinson-Krankheit. *DGNeurologie.* 2025;in press



Prof. Dr. med. Georg Ebersbach

Neurologisches Fachkrankenhaus für
Bewegungsstörungen/Parkinson
Straße nach Fichtenwalde 16, 14547 Beelitz-Heilstätten
ebersbach@kliniken-beelitz.de

Interessenkonflikt

Der Autor erklärt, dass er sich bei der Erstellung des Beitrages von keinen wirtschaftlichen Interessen leiten ließ. Er legt folgende potenzielle Interessenkonflikte offen: Vortragshonorare von: Abbvie, Bial, Nutricia/Danone, Desitin, Ever, Stada, Zambon. Berater für: Abbvie, Bial, Britannia. Der Verlag erklärt, dass die inhaltliche Qualität des Beitrags durch zwei unabhängige Gutachten bestätigt wurde. Werbung in dieser Zeitschriftenausgabe hat keinen Bezug zur CME-Fortbildung.

Der Verlag garantiert, dass die CME-Fortbildung sowie die CME-Fragen frei sind von werblichen Aussagen und keinerlei Produktempfehlungen enthalten. Dies gilt insbesondere für Präparate, die zur Therapie des dargestellten Krankheitsbildes geeignet sind.

Management von Levodopa-induzierten motorischen Fluktuationen

FIN gültig bis 13.07.2025:

IN25N65Q

Teilnehmen und Punkte sammeln können Sie

- als e.Med-Abonnent*in von SpringerMedizin.de
- als registrierte*r Abonnent*in dieser Fachzeitschrift
- als Mitglied der Deutschen Gesellschaft für Neurologie (DGN)
- zeitlich begrenzt unter Verwendung der abgedruckten FIN.



Dieser CME-Kurs ist auf [SpringerMedizin.de/CME](https://www.springermedizin.de/CME) zwölf Monate verfügbar. Sie finden ihn, wenn Sie die FIN oder den Titel in das Suchfeld eingeben. Alternativ können Sie auch mit der Option „Kurse nach Zeitschriften“ zum Ziel navigieren oder den QR-Code links scannen.

? Welche Intervention ist sinnvoll, um Levodopa-induzierte Dyskinesien zu reduzieren?

- Erhöhung der Levodopa-Dosis
- Zusatztherapie mit Amantadin
- zusätzliche Gabe von Rasagilin
- zusätzliche Gabe von Opicapron
- Bedarfsmedikation mit dem Apomorphin-Pen

? Welche gerätegestützte Therapie ist nicht verfügbar ?

- subkutane Apomorphin-Infusion
- intrajunale Levodopa-Infusion
- subkutane (Fos-)Levodopa-Infusion
- tiefe Hirnstimulation
- intrajunale Apomorphin-Infusion

? Welches Phänomen zählt nicht zu den motorischen Wirkfluktuationen unter Levodopa-Therapie?

- „Wearing-Off“
- Schlafattacken
- „On-Off-Phänomen“
- Fußdystonie
- „Delayed-On“

? Welches Phänomen wird als „Wearing-Off“ bezeichnet ?

- ausbleibender Wirkungseintritt nach Einnahme von Levodopa
- Gangblockaden
- allmähliche Verringerung der Medikamentenwirkung vor der nächsten Dosis
- periodisch auftretende Überbeweglichkeit
- nächtliche Akinesie

? Welche Anpassung ist bei verzögertem Wirkeintritt von Levodopa sinnvoll?

- Einnahme von Levodopa auf nüchternen Magen
- Reduktion der Dosisfrequenz
- Einnahme mit eiweißreicher Nahrung
- Umstellung auf ein Retardpräparat
- Kombination mit Amantadin

? Welcher Mechanismus liegt den motorischen Fluktuationen bei der Levodopa-Therapie am ehesten zugrunde?

- Abnahme der Anzahl dopaminerger Rezeptoren
- schwankende Bioverfügbarkeit von Levodopa
- hepatische Metabolisierung von Levodopa
- erhöhte renale Ausscheidung von Levodopa
- Antikörper gegen Levodopa

? Eine 80-jährige Patientin leidet unter „Wearing-Off“ mit linksbetonter Bradykinese im Off und auf die Off-Zustände begrenzten Stimmungstiefs. Im On-Zustand werden Beweglichkeit und Stimmungslage als gut erlebt. Welche der folgenden Therapien ist geeignet ?

- Physiotherapie
- Kombination mit Citalopram
- Kombination mit COMT-Hemmer
- Psychotherapie
- tiefe Hirnstimulation

? Welche Maßnahme spielt keine wesentliche Rolle in der Behandlung motorischer Fluktuationen ?

- Physiotherapie
- Verkürzung der Dosierungsintervalle
- Kombination mit COMT-Hemmern
- Kombination mit MAO-B-Hemmern
- tiefe Hirnstimulation

? Welche Situation eignet sich für den Einsatz einer dopaminergen Bedarfsmedikation ?

- „Sudden-Off“
- Hyperkinesen
- Delir
- Gangblockaden im On-Zustand
- Impulskontrollstörung

? Welches Kriterium spielen keine Rolle bei der Auswahl einer gerätegestützten Therapie

- individuelle Präferenz des Betroffenen
- Lebensalter
- Erkrankungsdauer
- soziale Situation
- kognitiver Zustand

Dieser CME-Kurs wurde von der Bayerischen Landesärztekammer mit zwei Punkten in der Kategorie I (tutorielle unterstützte Online-Maßnahme) zur zertifizierten Fortbildung freigegeben und ist damit auch für andere Ärztekammern anerkennungsfähig.

Für eine erfolgreiche Teilnahme müssen 70 % der Fragen richtig beantwortet werden. Pro Frage ist jeweils nur eine Antwortmöglichkeit zutreffend. Bitte beachten Sie, dass Fragen wie auch Antwortoptionen online abweichend vom Heft in zufälliger Reihenfolge ausgespielt werden.

Bei inhaltlichen Fragen erhalten Sie beim Kurs auf SpringerMedizin.de/CME tutorielle Unterstützung. Bei technischen Problemen erreichen Sie unseren Kundenservice kostenfrei unter der Nummer 0800 7780777 oder per Mail unter kundenservice@springermedizin.de.

Advertisement placeholder

Hier steht eine Anzeige.

Hier staat een advertentie.

Advertisement placeholder

Hier steht eine Anzeige.

Hier staat een advertentie.

Advertisement placeholder

Hier steht eine Anzeige.

Hier staat een advertentie.

Advertisement placeholder

Hier steht eine Anzeige.

Hier staat een advertentie.

Advertisement placeholder

Hier steht eine Anzeige.

Hier staat een advertentie.

Advertisement placeholder

Hier steht eine Anzeige.

Hier staat een advertentie.

Advertisement placeholder

Hier steht eine Anzeige.

Hier staat een advertentie.

Advertisement placeholder

Hier steht eine Anzeige.

Hier staat een advertentie.