

PHARMAKODYNAMISCHE INTERAKTIONEN BEI PARKINSON-PATIENTEN



Durch fortschreitende Degeneration dopaminergener Neuronen kommt es bei Morbus Parkinson zu motorischen Symptomen wie Bradykinese, Rigor und Tremor. Da die Erkrankung nach wie vor nicht kausal behandelbar ist, versucht man, durch den Einsatz von Levodopa, Dopaminrezeptor-Agonisten, MAO-B- oder COMT-Hemmern das Dopamindefizit auszugleichen. Als weiteres Symptom der Erkrankung oder Folge der eingeleiteten Therapie treten häufig Komplikationen wie Übelkeit oder Psychosen auf.

Gastrointestinale Symptome wie Übelkeit, Erbrechen und Motilitätsstörungen gehören vor allem zu Beginn der dopaminergen Therapie zu den unerwünschten Arzneimittelwirkungen (UAW). Häufig werden diese mit Prokinetika wie **Metoclopramid** (MCP) behandelt, das nach Überwindung der Blut-Hirn-Schranke seine antagonistische Wirkung an zentralen Serotonin-(5-HT₃-) und Dopamin-(D₂-)Rezeptoren entfaltet. Insbesondere bei älteren Patienten und längerer Anwendung kann dies zu extrapyramidalen Störungen (EPS) mit potenziell irreversiblen Spätdyskinesien führen. Da die Art der Wirkung bei Patienten mit EPS deren Grunderkrankung verschärft, ist MCP hier **kontraindiziert**. Die neurologischen und zusätzlich kardiovaskulären UAW führten zum Widerruf der Zulassung der MCP-Tropfen (>1 mg/ml) durch das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) im April 2014. Daneben ist die Anwendung der noch ver-

fügbaren MCP-Präparate jetzt nur noch auf bestimmte Indikationen und eine Dauer von maximal fünf Tagen begrenzt (siehe auch Verordnung Aktuell vom 29. April 2014). Eine mögliche Alternative zur Behandlung von Übelkeit und Erbrechen stellt der Dopaminrezeptor-Antagonist **Domperidon** dar. Da dieser fast ausschließlich peripher wirkt, treten zentrale UAW wie EPS nur selten auf, sodass auch ein Einsatz bei Parkinsonpatienten möglich ist. Allerdings ist zu beachten, dass in epidemiologischen Studien unter dem Einsatz des QTc-Zeitverlängernden Domperidon ein erhöhtes Risiko für schwerwiegende Arrhythmien oder plötzlichen Herztod beobachtet wurde. Dies muss vor allem bei Patienten mit kardialen Grunderkrankungen oder einem Alter über 60 Jahren beachtet werden. Zudem sollen Dosierungen >30 mg/Tag oder Kombinationen mit weiteren QTc-Zeit-verlängernden Arzneimitteln sowie CYP3A4-Hemmern vermieden werden.

Psychotische Symptome gehören ebenfalls zu den relevanten UAW einer dopaminergen Medikation, können aber auch durch die Grunderkrankung bedingt sein. Studien zufolge steigt die Prävalenz mit Dauer und Schwere der Parkinsonerkrankung und wird auf bis zu 40 Prozent geschätzt. Die Symptome können von milden Halluzinationen bis schwerwiegenden Psychosen variieren, haben zum Teil einen erheblichen Einfluss auf die Lebensqualität der Patienten und sind ein Risikofaktor für Pflegeheimweisungen und letztendlich eine erhöhte Mortalität. Beim Auftreten therapiebedürftiger psychotischer Symptome sollten zunächst mögliche **nicht-medikamentöse Auslöser** wie Exsikkose, Infektionen, Stoffwechselstörungen oder endokrine Ursachen wie Hyperthyreose diagnostisch ausgeschlossen werden. Anschließend sollte die Medikation auf (eventuell additive) **anticholinerge Wirkungen** hin überprüft werden. Dabei können nicht nur anticholinerge Parkinsonmedi-

kamente wie Biperiden, sondern auch trizyklische Antidepressiva wie Amitriptylin sowie zentral wirksame Urologika (Oxybutynin) zu deliranten Zuständen führen (siehe KVB FORUM 4/2014, Seite 30). In diesen Fällen sollte das Absetzen oder eine Umstellung der Medikation erfolgen. Auch die **dopaminerge Parkinsontherapie** selbst sollte kritisch geprüft und – wenn möglich – schrittweise reduziert werden. Ziel ist dabei eine ausreichende Kontrolle der motorischen Symptome ohne Auslösung psychotischer Komplikationen.

Wird eine Dosisreduktion nicht toleriert oder keine ausreichende Besserung erzielt, kann eine Therapie mit Antipsychotika notwendig werden. Eine kleine Studie zeigte für den frühzeitigen Einsatz atypischer Neuroleptika eine seltenere Progredienz von milden hin zu schweren psychotischen Verläufen und könnte nach individueller Nutzen-Risiko-Abwägung ein Argument für eine antipsychotische Behandlung darstellen. Aufgrund ihrer ausgeprägten antagonistischen Wirkung an zentralen D₂- oder D₃-Rezeptoren und dem daraus resultierenden Risiko für eine Verschlechterung der motorischen Symptomatik ist der Einsatz **klassischer Neuroleptika** wie Haloperidol oder Pipamperon bei Parkinsonpatienten **kontraindiziert**. Zum Einsatz **atypischer Neuroleptika** gibt es bisher nur wenige Daten.

Zu **Olanzapin, Risperidon** und **Aripiprazol** liegen Berichte über relevante Einschränkungen der motorischen Fähigkeiten bei Parkinsonpatienten vor, sodass ihre Anwendung bei Parkinson-assoziierten Psychosen nur nach strenger **Nutzen-Risiko-Abwägung** empfohlen werden kann.

Quetiapin zeigte aufgrund seiner Selektivität für 5-HT₂- vor Dopaminrezeptoren in ersten Studien vielversprechende Ergebnisse bezüglich einer Verbesserung psychotischer Symptome bei nur seltenem Auftreten motorischer UAW bei Parkinsonpatienten. Darauf basierend kann die Behandlung mit Quetiapin daher eine **Therapieoption** sein. Für den Einsatz von **Clozapin** bei Parkinsonpatienten liegt aktuell die **beste Evidenz** vor. Da dieses atypische Neuroleptikum in Studien schon in geringen Dosierungen (25 bis 50 mg/Tag) eine Besserung der Psychose ohne Verschlechterung der motorischen Symptomatik bewirkte, ist es explizit bei Psychosen im Zusammenhang mit Morbus Parkinson zugelassen. Allerdings ist zu beachten, dass aufgrund des Agranulozytose-Risikos anfangs wöchentlich, nach 18 Wochen vierwöchentlich Blutbildkontrollen erfolgen müssen. Außerdem soll wegen des Risikos orthostatischer Hypotensionen der Blutdruck vor allem zu Therapiebeginn überwacht werden. Zudem scheinen Parkinsonpatienten ein erhöhtes Risiko für das seltene,

aber gefährliche maligne Neuroleptikasyndrom zu haben. Patienten sollten daher insbesondere bei Therapiebeginn oder Dosiserhöhungen von Antipsychotika oder Umstellung der dopaminergen Parkinson-Medikation auf mögliche Warnsignale wie hohes Fieber und Bewusstseinsstörungen sensibilisiert werden.

Fazit

Insgesamt muss beachtet werden, dass Parkinsonpatienten aufgrund ihres Dopamindefizits sensibler auf antidopaminerge Wirkungen reagieren. So können Dosierungen, die zum Beispiel bei einem reinen Schizophreniepatienten in der Regel kein Parkinsonoid auslösen, bei Parkinsonpatienten bereits zu einer deutlichen Verschlechterung der motorischen Fähigkeiten führen. Grundsätzlich sollten peripher wirksame gegenüber ZNS-gängigen Substanzen bevorzugt werden (Domperidon versus MCP), Arzneistoffe mit vergleichsweise geringerer antidopaminergen Wirksamkeit (zum Beispiel Clozapin) eingesetzt und die Dosierungen so gering wie möglich gewählt werden. Weist die individuelle Medikation eines Patienten mehr als sechs verschiedene Wirkstoffe auf, sollte grundsätzlich jeder einzelne kritisch betrachtet und der Versuch einer Dosisreduktion oder sogar ein Absetzen in Erwägung gezogen werden.

Katharina Kreitmeyr (KVB)

Wirkstoffe, deren Einsatz bei Parkinsonpatienten kritisch ist und mögliche Alternativen			
Wirkstoffgruppe	kritische Wirkstoffe	Hinweise der Fachinformationen	mögliche Alternativen
Prokinetika	Metoclopramid	kontraindiziert	Domperidon
typische Neuroleptika	Fluphenazin, Haloperidol, Pipamperon	kontraindiziert	
typische Neuroleptika	Perazin, Flupentixol, Promethazin, Melperon	nur unter besonderer Vorsicht	Clozapin, eventuell Quetiapin
atypische Neuroleptika	Olanzapin	nicht empfohlen	
atypische Neuroleptika	Risperidon	nur unter besonderer Vorsicht	
atypische Neuroleptika	Ziprasidon, Aripiprazol	extrapyramidale Störungen häufig	

Quelle: KVB