



Editorial

W. POEWE, Vorstand der Universitätsklinik für Neurologie, Anichstrasse 35, Innsbruck, Präsident der Österreichischen Parkinson Gesellschaft

Dopaminagonisten nehmen einen zunehmenden Stellenwert in der praktischen Therapie der Parkinson-Krankheit ein. Studiendaten der letzten Jahre haben vor allen Dingen zu einem Umdenken bei der initialen Monotherapie der Parkinson-Krankheit geführt – bedingt durch den konsistenten Befund eines reduzierten Risikos motorischer Spätkomplikationen bei initialer Dopaminagonisten-Monotherapie im Vergleich zu L-Dopa in mehreren randomisierten prospektiven Langzeitstudien.

Die symptomatische Wirksamkeit der heute verwendeten oral wirksamen Dopaminagonisten erreicht allerdings – gemessen an den Verbesserungen im Skore der zumeist verwendeten UPDRS – nicht die gleiche symptomatische Wirkstärke wie L-Dopa. Apomorphin – obwohl bereits am Anfang der 50er Jahre als Substanz mit Antiparkinson-Wirkung erkannt – scheint bis heute der einzige Dopaminagonist zu sein, dessen Wirkstärke derjenigen von L-Dopa äquivalent ist. Die subkutane Apomorphintherapie mit Einzelinjektionen oder kontinuierlichen Dauer-

infusionen wurde vor mehr als 15 Jahren von Lees und Stern in London als hochwirksamer Therapieansatz bei Patienten mit fortgeschrittenem Parkinson-Syndrom und refraktären Wirkungsfluktuationen eingeführt. Zahlreiche offene Therapiestudien und in jüngerer Zeit auch Doppelblinduntersuchungen haben seither bestätigt, dass die subkutane Apomorphintherapie in der Lage ist, auf orale Therapie nicht ansprechende Wirkungsfluktuationen ausgezeichnet zu verbessern. Von besonderem Interesse ist das Potential einer kontinuierlichen

Apomorphin-Dauerinfusion zur Reduktion vorbestehender L-Dopa-induzierter Dyskinesien. Praktische Handhabungsprobleme der Apomorphintherapie sind inzwischen durch Marktzulassung des Medikaments für die Parkinson-Therapie sowie die Entwicklung gebrauchsfreundlicher Peninjektions- und Infusionspumpensysteme gelöst worden. Dennoch wird noch immer ein nur relativ kleiner Kreis von betroffenen Parkinson-Patienten mit subkutanen Apomorphingaben behandelt. Dies ist sicherlich auch auf die mangelnde praktische Vertrautheit vieler Neurologen mit dieser Therapieform zurückzuführen. Die vorliegende Sonderausgabe von *praktuell* widmet sich den Einsatzmöglichkeiten von Apomorphin bei der Parkinson-Krankheit und den praktischen Handhabungsaspekten dieser auch in Österreich zu wenig genutzten therapeutischen Möglichkeit.

Innsbruck, im Oktober 2003

APOMORPHIN in der Parkinsontherapie

Dr. Regina Katzenschlager, Neurologische Abteilung, SMZ-Ost/Donauspital, Wien

Die heute zur Verfügung stehenden medikamentösen Therapiemöglichkeiten beim M. Parkinson gewährleisten in den ersten Jahren der Erkrankung in den meisten Fällen gute bis ausgezeichnete Symptomkontrolle. Bei einem großen Teil der Patienten treten jedoch nach mehreren Jahren motorische Spätkomplikationen auf: Einerseits eine zunehmend kürzere Dauer der Medikamentenwirkung mit Wiederauftreten der Parkinsonsymptomatik am Ende der Dosis (»wearing off«), und andererseits unwillkürliche Bewegungen (Dyskinesien) während der Wirkphase. Dys-

kinesien können während der optimalen Wirkdauer bestehen (peak dose) oder zu Beginn und/oder während des Abklingens der Wirkung (biphasisch). Nach heutigem Kenntnisstand hängt das Auftreten dieser Komplikationen von mehreren Faktoren ab: Das Alter des Patienten und das Ausmaß des Verlustes dopaminerger Neuronen spielen dabei ebenso eine Rolle wie Art, Dauer und Dosierung der oralen Antiparkinson-Medikation. Zahlreiche Hinweise aus Tierversuch und Klinik deuten auf eine wesentliche Bedeutung einer unphysiologischen, pulsatilen Stimulation der Dopaminre-

zeptoren als einen der auslösenden Faktoren.

Therapeutische Möglichkeiten bei verkürzter Wirkdauer liegen in einer Anpassung der oralen Medikation. Bei Dyskinesien sind orale Therapiemöglichkeiten viel beschränkter, da – abgesehen von der antidyskinetischen Wirkung von Amantadin – alle oralen Parkinsonmittel zu einer Verschlechterung führen können; bei ausgewählten Patienten stehen stereotaktische Eingriffe zur Verfügung. Die letzten Jahre haben mit Apomorphin in verschiedenen Anwendungsformen eine wesentliche Erweiterung der

Behandlungsmöglichkeiten für fortgeschrittene Stadien des M. Parkinson gebracht.

Apomorphin – Substanz und Geschichte

Apomorphin ist chemisch ein Derivat von Morphin. Aufgrund einer gesprengten Ringstruktur hat es jedoch pharmakologisch völlig andere Eigenschaften: Es wirkt weder analgetisch noch atemdepressiv und führt auch nach langjähriger Anwendung nicht zu Toleranzentwicklung. Apomorphin ist der älteste und zugleich stärkste derzeit bekannte Dopaminagonist, mit Wirksamkeit an D1- und D2-Rezeptortypen. Klinisch konnte eine Antiparkinsonwirkung desselben Ausmaßes wie bei L-Dopa nachgewiesen werden.

Als Substanz ist Apomorphin seit 1869 bekannt und fand zunächst in der Veterinärmedizin Einsatz. Eine Anwendung bei Parkinson wurde erstmals 1951 in der Literatur berichtet. Nach Aufklärung der Pathophysiologie des M. Parkinson wurde der Wirkmechanismus von Apomorphin als Dopaminagonist erkannt, und es wurde zunächst oral eingesetzt. Aufgrund des hohen first-pass-Metabolismus erwiesen sich jedoch hohe orale Dosen als erforderlich, welche zu schlechter Verträglichkeit und Nephrotoxizität führten. Die Einführung von L-Dopa in die Parkinsontherapie drängte die Entwicklung alternativer Therapien zunächst in den Hintergrund. Als in den Siebzigerjahren die mit L-Dopa verbundenen Langzeitkomplikationen zum Vorschein traten, erwachte neuerlich Interesse an Apomorphin. Erst die Entdeckung, dass Domperidon, ein Blocker der peripheren Dopaminrezeptoren, systemische Apomorphin-Nebenwirkungen verhindern kann, ermöglichte die breitere Anwendung.

Intermittierende subkutane Injektionstherapie – Rescue-Therapie:

Die heute verbreitetste Applikationsform ist subkutan. Die Bioverfügbarkeit erreicht hier fast 100 %. Die Wirkung tritt 5 bis 20 Minuten (selten maximal 60 Minuten) nach Einzelinjektion ein und hält für durchschnittlich 40 Minuten an (maximal 90). Diese Therapieform eignet sich als Rescue-Methode bei Fluktuationen, wenn möglichst rasch der Off-Zustand beendet werden soll oder wenn unvorhersehbare Offs auftreten. Weitere Indikationen sind die (oft schmerzhaften) Dystonien im Off-Zustand, sowie nichtmotorische Off-Symptome wie Schmerzzustände, starke Stimmungsschwankungen, Obstipation (Anismus), Schweißregulationsstörungen oder auch erektile Dysfunktion. Eine weitere Anwendungsmöglichkeit liegt in Beginning-of-dose oder End-of-dose-Dyskinesien, um die Phase des Anflutens oder Absinkens von oralem L-Dopa möglichst kurz zu halten.

Der zu erwartende Effekt ist prinzipiell ident mit dem patientenüblichen L-Dopa-Effekt, da Apomorphin in dieser Applikationsform den Wirkungsablauf von L-Dopa in zeitlich gedrängter Form widerspiegelt. Dies betrifft sowohl die Antiparkinsonwirkung als auch die Induktion von Dyskinesien. Daraus ergibt sich, dass Patienten mit behindernden Peak-dose-Dyskinesien üblicherweise nicht oder nur mit sehr selektiver Anwendung von der intermittierenden Injektionstherapie profitieren.

In Abhängigkeit von der mittleren Anzahl der täglich verabreichten Injektionen finden sich in der Literatur Reduktionen der täglichen Off-Zeit von rund 50 % (Frankel 1990: von 6,9 auf 2,9 Stunden täglich; Hughes 1993: knapp 50 % Reduktion; Pietz

1998: Reduktion von 50 auf 29,5 % des Wachtages).

Kontinuierliche subkutane Infusionstherapie – antidyskinetische Therapie:

Patienten, die sehr viele tägliche Injektionen benötigen oder bei denen Schwierigkeiten mit der Spritzenhandhabung bestehen, profitieren häufig von einer kontinuierlichen subkutanen Verabreichung mittels eines Pumpensystems. Die Applikation erfolgt meist während des ganzen Wachtages; in manchen Fällen kommen auch nächtliche oder 24-Stunden-Verabreichungen in Frage.

Die Sonderstellung dieser Verabreichungsform liegt darin, dass damit – im Gegensatz zu allen anderen nichtchirurgischen Behandlungsmöglichkeiten – das Prinzip der intermittierenden Rezeptorstimulation verlassen wird und nahezu kontinuierliche Spiegel einer dopaminergen Substanz am Wirkort erreicht werden können. Dass sich dies – wie vom theoretischen Hintergrund her zu erwarten – auch in der praktischen Anwendung in einer wesentlichen Reduktion von Dyskinesien ausdrückt, wurde erst vor kurzem von Colzi und Kollegen bestätigt. Voraussetzung dafür ist es, konsequent und über Monate die orale Medikation so weit wie möglich zu reduzieren oder (zumindest tagsüber) ganz abzusetzen (= Apomorphin-Monotherapie). Ein Literaturüberblick zeigt einen deutlichen Zusammenhang zwischen zusätzlicher oraler Medikation (vor allem der Gesamt-L-Dopa-Dosis) und dem Effekt auf Dyskinesien. Bei langdauernder Anwendung der kontinuierlichen subkutanen Apomorphintherapie wurde keine wesentliche Steigerung der mittleren täglichen Apomorphindosis festgestellt: Nach einem Jahr Monotherapie lag die mittlere tägliche Dosis

bei 97 mg (Colzi 1998); bei Beobachtung über bis zu neun Jahre lag sie bei 107 mg (Manson 2002). Während der Effekt auf die On- und Off-Dauer in den Berichten aus den meisten Zentren im vergleichbaren Bereich wie bei der intermittierenden Injektionstherapie liegt, also bei etwa 50 % weniger Off-Zeit während des wachen Tages, können bei Patienten, die Monotherapie erreichen, oft beträchtliche Verbesserungen der Dyskinesien erzielt werden: Nach einem Jahr lagen die mittlere Reduktion der Dyskinesiedauer bei 85 % und die Reduktion der Behinderung durch Dyskinesien bei 65 % (Colzi 1998). Nach weiterem Follow-up bis zu neun Jahren lag die mittlere Reduktion des Dyskinesieschweregrades weiterhin bei 64 % (Manson 2002). Von den insgesamt 64 Patienten dieser Serie mit Apomorphin-Infusionstherapie hatten 45 Monotherapie erreicht. Diese Zahlen liegen somit durchaus im selben Bereich wie in der Literatur zur stereotaktischen Intervention beim M. Parkinson, insbesondere der subthalamischen Stimulation (Limousin 1998).

Nebenwirkungen:

- 1) *Haut*: Alle subkutanen Verabreichungsformen, jedoch wesentlich häufiger die kontinuierliche Infusionstherapie, können zu Hautreaktionen mit Rötungen, Knotenbildungen und sehr selten Ulzerationen oder Abszessen führen. Die genaue Ursache dieser Reaktion ist nicht bekannt; histologisches Substrat ist eine fokale Pannikulitis.
- 2) *Hämatologisch*: Autoimmunologisch bedingte hämolytische Anämie ist eine seltene aber ernstzunehmende Nebenwirkung. Sie kann prinzipiell zu jedem Zeitpunkt der Therapie auftreten, wo-

durch Kontrollen von Blutbild und Coombs-Test notwendig bleiben. Es gibt wenige Zahlen in der Literatur zur Häufigkeit dieser Komplikation: 12,5% von 64 Patienten aus der Londoner Serie (Manson 2002) waren zu irgendeinem Zeitpunkt Coombs-positiv, während nur eine Patientin eine schwere (aber reversible) hämolytische Anämie entwickelte. Wenning 1999 berichtete von 4 von 16 Patienten aus Innsbruck mit hämolytischer Anämie.

- 3) *Neuropsychiatrisch*: Wie jede dopaminerg wirksame Substanz kann Apomorphin neuropsychiatrische Symptome beim M. Parkinson hervorrufen oder verschlechtern. Allerdings gibt es zunehmend Berichte von seltenerem Auftreten dieser Symptome im Vergleich zu L-Dopa und anderen Agonisten und von Verbesserungen vorbestehender Symptome nach Umstellen auf Apomorphin (Ellis 1997).
- 4) *Übelkeit, orthostatische Kreislaufdysregulation*: Diese sprechen auf Blockade peripherer Dopaminrezeptoren mit Domperidon an und zeigen daneben bei vielen Patienten eine Tendenz zur Spontanremission.

Andere Anwendungsformen:

Neben dem subkutanen Zugangsweg wurden intranasale, sublinguale und rektale Applikation untersucht und wegen lokaler Reaktionen zunächst aufgegeben; eine neuartige intranasale Präparation ist derzeit allerdings in einem vielversprechenden Untersuchungsstadium (Wickremaratchi 2002). Kürzlich wurden auch Erfahrungen mit intravenöser Applikation (bei kutanen Resorptionsproblemen) berichtet (Manson 2001): Diese zeigte ein hohes Risiko thrombotischer Komplika-

kationen und kann derzeit nicht für die Praxis empfohlen werden.

Apomorphin-Challenge Test:

Durch die Gleichartigkeit des Antiparkinsoneffektes von L-Dopa und Apomorphin ergeben sich aus der Einzelverabreichung auch diagnostische Möglichkeiten. Eine gute Vorhersagbarkeit des Langzeitansprechens auf L-Dopa durch Apomorphin-Challenge-Tests wurde gezeigt (Hughes 1990). Daneben kann der Test zur Evaluierung des dopaminergen Therapieansprechens bei vermutetem Wirkungsverlust im Krankheitsverlauf eingesetzt werden. Weitere Anwendungsgebiete sind standardisierte Messung von Parkinsonismus und Dyskinesien im Rahmen klinischer Studien sowie die Dosisfindung beim einzelnen Patienten vor jeder Neueinstellung auf eine Apomorphintherapie.

Zusammenfassend gibt es somit ausreichend Erfahrungsberichte von langjähriger Apomorphin-Anwendung beim fortgeschrittenen M. Parkinson, die den Stellenwert dieser Therapieform untermauern. In vielen Ländern werden die Möglichkeiten der Apomorphin-Therapie derzeit sicher noch nicht voll ausgeschöpft. Während die intermittierende Injektionstherapie eine wertvolle Notfalltherapie oder auch eine regelmäßige, mehrmals täglich anwendbare Ergänzung zur schnellen Off-Bekämpfung darstellt, kann die kontinuierliche subkutane Infusionstherapie als Monotherapie neben wesentlicher On-Zeit-Verlängerung auch eine oft dramatische Verbesserung von Dyskinesien bewirken. Der Indikationsbereich für diese Therapie überlappt somit mit dem für die subthalamische Stimulation, und randomisierte Studien zum Vergleich dieser beiden Interventionen sind in Planung.

Patientenauswahl und praktisches Vorgehen bei der Einstellung auf Apomorphin bei Morbus Parkinson

OA Dr. Sylvia Bösch, Universitätsklinik für Neurologie, Innsbruck

Apomorphin ist zwar einer der potentesten, aber im klinischen Alltag am wenigsten verwendeten Dopamin Agonisten. Die Ursachen für diese Diskrepanz sind vielfältig. Einer der wohl am häufigsten angeführten Gründe Apomorphin in der Therapie des Morbus Parkinson nicht anzuwenden, dürfte aber am Umstand liegen, dass Apomorphin nicht in oraler Formulierung verwendet werden kann. Damit ist mit einer geringeren Akzeptanz der betroffenen Patienten und deren Angehörigen zu rechnen. Nichts desto trotz birgt die subcutane Apomorphin Applikation bei Parkinson-Patienten mit einem sogenannten L-Dopa Langzeitsyndrom deutliche Vorteile: 1) schnelles Anfluten gewährleistet schnellen Wirkungseintritt. 2) die Umgehung des Gastrointestinaltrakts führt zu sicherer Wirkung. Bei der **Patientenauswahl** für eine Apomorphin-Therapie muss ein L-Dopa responsives idiopathisches Parkinson-Syndrom gefordert werden (Diagnosekriterien der UK Parkinsons Disease Brain Bank). Ein weiteres Kriterium für den Einsatz von Apomorphin bei Parkinson-Patienten ist ein sogenanntes L-Dopa-Langzeitsyndrom mit Fluktuationen und/oder Dyskinesien, das durch Modifikation der oralen Therapie nicht befriedigend kontrollierbar ist.

Patientenauswahlkriterien im engeren Sinn stellen die Kooperationsfähigkeit des Patienten selbst und/oder der Betreuer des Patienten dar. Der Patient sollte kognitiv und motorisch in der Lage sein, eine Applikation von Apomorphin durchzuführen. Desweiteren muss er »On- und Off-Phasen« im

Rahmen des L-Dopa Langzeitsyndroms unterscheiden können, um Fehl-Applikationen von Apomorphin zu verhindern. Falls die Unterscheidung zwischen »off« und/oder »on« Phasen Probleme bereitet, empfehlen wir eine zusätzliche Betreuung und Schulung durch eine Parkinson erfahrene, diplomierte Krankenschwester (Study Nurse). Allgemeinerkrankungen stellen keine wesentliche Kontraindikation bei der Apomorphin-Therapie dar, ein guter allgemeiner klinischer Zustand ohne wesentliche Leber-, Nieren-, Herz- oder Lungenerkrankungen ist aber wünschenswert.

Ausschlusskriterien für eine Apomorphin-Therapie stellen nach unserer Erfahrung eine Demenz, die charakterisiert ist durch einen Mini-Mental-State von unter 25 Punkten, und eine schwere medikamentös induzierte Psychose, die weniger als 6 Monate zurück liegt, dar bzw. die Kombination dieser beiden Ausschlusskriterien. Da in der Literatur die Inzidenz von apomorphininduzierten Psychosen allerdings nicht über der liegt, die unter anderen oralen Dopamin-Agonisten beschrieben wird, kann ein Patient, der eine schwere medikamentös induzierte Psychose durchgemacht hat, für eine intermittierende Behandlung mit Apomorphin, z.B. eine PEN-Behandlung zur Kontrolle unvorhergesehener »off« Phasen durchaus in Frage kommen. Ein weiteres Ausschlusskriterium zur Behandlung mit Apomorphin stellt eine schwere symptomatische orthostatische Dysregulation dar, da diese medikamentös oft nur sehr schwer beherrschbar ist und es im Allgemeinen unter Apomorphin-Therapie zu einer

weiteren schnellen Blutdruckabsenkung kommt. Die subcutane Applikationsform von Apomorphin schließt Patienten, die eine Antikoagulationstherapie haben, selbstverständlich aus. Erfüllt ein Patient die oben genannten allgemeinen Auswahlkriterien, so sollte eine **Zuordnung** entweder zur intermittierenden subcutanen Applikation von Apomorphin mittels PEN oder zu subcutaner Dauerinfusion mittels Apomorphin-Pumpe getroffen werden. Patienten, die mit oraler Medikation nicht beherrschbaren Fluktuationen leiden, profitieren deutlich von intermittierenden Subcutangaben von Apomorphin. Ferner können schmerzhafte Off-period-Dystonien oder End-of-dose-Phänomene mit Apomorphin-Einzeldosen subcutan gut beherrscht werden. Unserer Erfahrung nach werden solche Einzelinjektionen von Patienten bis zu einer täglichen Applikationsfrequenz von 5 bis 7 Applikationen pro Tag gut angenommen.

Zur Behandlung eines Patienten mit einer Apomorphin-Pumpe sollten oben genannte Auswahlkriterien streng eingehalten werden. Bei einer Pumpenbehandlung ist eine Betreuung durch einen nahen Familienangehörigen zumeist unabdingbar, da die Patienten oft selbst nicht in der Lage sind, Vorbereitungen zur Pumpenfüllung durchzuführen. Prinzipiell sind Patienten mit komplexen Fluktuationenmustern und/oder ausgeprägten Dyskinesen für eine Pumpenbehandlung mit Apomorphin-Dauerinfusionspumpe subcutan geeignet.

Sowohl für eine intermittierende subcutane PEN-Injektionsbehandlung mit Apomorphin, als auch zur Behandlung eines Patienten mit einer Apomorphin-Pumpe muss die **individuelle Apomorphin-Dosis** gefunden werden. Unter einer Begleitmedikation mit Domperidon (Motili-

um) werden zunächst 2 mg Apomorphin subcutan appliziert. Die Applikation sollte im sogenannten »practical off« durchgeführt werden, d.h. der Patient sollte über Nacht ohne dopaminerge Substitutionstherapie sein. Das Erreichen eines »on« Zustands (Ansprechen auf dopaminerge Stimulation mittels Apomorphin) definiert sich durch eine Verbesserung des motorischen Scores der Unified Parkinsons Disease Rating Scale (UPDRS Motor Examination Score) um 30 %. Diese Verbesserung der motorischen Leistung in der UPDRS sollte über mindestens 45 Minuten anhalten. Bei einem Nichtansprechen auf eine Erstgabe von 2 mg Apomorphin subcutan können seriell in etwa stündlichen Abständen Einzelinjektionen bis zu einer maximalen Einzeldosis von 8 mg Apomorphin appliziert werden. Ein Ansprechen auf Apomorphin in einer Einzeldosis von über 8 mg wurde unsererseits nie beobachtet. Die individuelle PEN-Einzeldosis ist jene Dosis, die beim Apomorphin-Test zu einem positiven Ansprechen über mehr als 45 Minuten geführt hat. Die



*APO GO PEN
Kontaktadresse: Novartis Austria,
Brunner Straße 59, A-1230 Wien*

vorbestehende orale Medikation zur Behandlung der Parkinson Erkrankung wird bei diesen Patienten mit Apomorphin PEN zumeist unverändert beibehalten.

Bei der **Einstellung auf eine Apomorphin Pumpe** entspricht die individuelle Startdosis der Apomorphin-Schwellendosis pro Stunde (abzüglich 0,5 mg), die über die subcutane Injektionspumpe zugeführt wird. Bei der

*APO GO PEN
Kontaktadresse:
Novartis Austria,
Brunner Straße 59,
A-1230 Wien*



Einstellung auf eine subcutane Dauerinfusion mittels Pumpensystem wurden von verschiedenen europäischen Gruppen unterschiedliche Regime angewandt. Es besteht die Möglichkeit, dieses Infusionsregime über 24 Stunden anzuwenden, dies vor allem bei auch nächtlichen unbeherrschbaren »off« Phasen. Da das Tragen eines Pumpensystems bei Nacht bei vielen Patienten zur Störung der Nachtruhe führt, sollte die Applikationsdauer jedoch individuell auf den Patienten und dessen Bedürfnisse abgestimmt werden. Wurde der Patient bereits primär der Gruppe der Pumpenkandidaten zugeordnet, kann die etwaige Prämedikation mit Dopamin-Agonisten bereits zum Zeitpunkt des Apomorphin Dosis-Findungs-Tests beendet werden. Die in der Prämedikation verwendete L-Dopa Dosis wird zunächst konstant gehalten. In den folgenden Tagen kann die Apomorphin-Dosis nach Bedarf in Schritten von 0,5 mg/Stunde erhöht werden, bis es beim Patienten zum Auftreten von Dyskinesen kommt. Treten diese

auf oder verstärken sich vorhandene Dyskinesen deutlich wird eine Reduktion der oralen L-Dopa-Dosis möglich. In dieser Phase sind engmaschige klinische Kontrollen durch einen in der Therapie des L-Dopa-Langzeitsyndroms erfahrenen Neurologen unabdingbar. Des weiteren erfordert eine Einstellung auf eine Apomorphin-Pumpe eine enge Zusammenarbeit zwischen Ärzten und einem geschul-

tem Stationsteam. In der Titrationsphase sind unserer Erfahrung nach immer wieder Apomorphin-Einzeldosen im Sinne eines Rescue-Managements zusätzlich zur Apomorphin Dauerinfusion mittels Pumpe notwendig und sinnvoll.

Probleme und Komplikationen bei der Verwendung eines Apomorphin-PEN entstehen einerseits beim Aufstecken und Fixieren der Nadel am PEN. Ferner bereitet das Herausziehen des Dosierkolbens des Apo-GOPEN immer wieder Probleme. Bei der Einschulung des Patienten auf einen Apomorphin PEN durch eine Studienurse soll auf eine entsprechende Injektionstiefe geachtet werden, da es bei intracutanen Injektionen vermehrt zu Hautreizungen kommt. Eine spezielle Hautpflege ist bei der Benützung des Apomorphin PEN nur in Ausnahmefällen notwendig. In der Langzeittherapie von Patienten mit Morbus Parkinson mittels Apomorphin-Pumpe stehen Hautveränderungen an erster Stelle der unerwünschten Nebenwirkungen. Da-

her soll Apomorphin bei der Pumpenbehandlung möglichst in einem Verhältnis 1:1 mit physiologischem Natriumchlorid verdünnt werden. Bei nahezu allen Patienten kommt es zu juckenden Hautirritationen im Bereich der Einstichstelle. Auch hier ist darauf zu achten, dass die Nadel tief subcutan appliziert wird, da ansonsten Hautnekrosen zu befürchten sind. Unserer Erfahrung nach ist das Unterhautfettgewebe des Bauches zur Applikation der Apomorphin-Lösung am besten geeignet. Eine milde Sedierung der Patienten durch Apomorphin ist in etwa 15 – 20 % zu erwarten, während zumeist leichte neuropsychiatrische Nebenwirkungen in verschiedenen Serien in zwischen 30 bis 40 % der Fälle auftraten. Unter Apomorphin-Dauerinfusionsbehandlung wurde von verschiedenen Arbeitsgruppen eine Coombs positive hämolytische Anämie beobachtet. Deshalb werden an unserer Klinik Patienten über diese mögliche Nebenwirkung ausführlich aufgeklärt und dreimonatlich bzgl. Hämolyseparametern gescreent.

In der Behandlung des Morbus Parkinson stellt Apomorphin eine wirksame und sichere Zusatzmedikation zur oralen dopaminergen Therapie dar. Durch die subcutane Applikation ist bei entsprechender Resorption ein sicheres Ansprechen vorauszusetzen, sodass Apomorphin derzeit wohl das einzige Rescue Medikament bei unvorhersehbaren Wirkungsfrequenzen im Rahmen eines L-Dopa-Langzeitsyndroms ist. Eine Behandlung mittels Apomorphin-Pumpe stellt eine wirksame, wenn auch aufwendige medikamentöse Alternative zur oralen Therapie beim komplizierten L-Dopa Langzeitsyndrom dar und kann nicht nur die Zeiten guter Beweglichkeit und damit guter Lebensqualität, sondern auch behinderliche Dyskinesen im Langzeitverlauf nachhaltig positiv beeinflussen.

»Journal Club«

Defekte von Coenzym Q10 bei der frühen Parkinsonkrankheit – Evidenz für eine Verlangsamung der funktionellen Verschlechterung

Clifford W. Shults et. al. Arch Neurol. 2002; 59: 1541-1550

Die Ursachen der Parkinsonerkrankung sind noch nicht geklärt. Es werden sowohl genetische Faktoren als auch Umweltfaktoren angenommen. Frühere Studien haben gezeigt, dass die Funktion der Mitochondrien durch eine selektive Abnahme des Komplex 1 in der Substantia nigra gestört ist. Durch experimentelle Hemmung des Komplex 1 mit Rotenon lässt sich ein experimentelles Parkinsonsyndrom herstellen. Coenzym Q10 ist der Elektronen-Akzeptor für die Komplexe 1 und 2 und gilt auch als potentes Antioxidans. Bei Parkinsonpatienten ist Coenzym Q10 sowohl im Serum, als auch in den Mitochondrien der Blutplättchen signifikant vermindert. Durch Coenzym Q10 Verabreichung lässt sich im Mausmodell der Parkinsonkrankheit eine Reduktion eines MPTP-induzierten Verlustes von Dopamin und dopaminergem Axone erzielen. 80 Parkinsonpatienten mit einer Erkrankungsdauer von weniger als fünf Jahren, die keine Parkinsonmedikamente in den vorangehenden zwei Monaten eingenommen hatten, wurden in eine doppelblinde, placebokontrollierte, multizentrische Parallelgruppenstudie inkludiert und Behandlungsgruppen mit unterschiedlichen Dosierungen von Coenzym Q10 (300, 600, 1200 mg pro Tag) oder einer Placebogruppe zugeordnet. Die motorischen UPDRS-Scores betrugen zu Studienbeginn 16,7 – 17,8 Punkte, die Alltagsaktivitäten in der UPDRS 2,5-2,7 Punkte. Die Patienten wurden mit der Studienmedikation so lange behandelt, bis durch die

fortschreitende Verschlechterung motorischer Symptome eine Behandlung mit L-Dopa erforderlich wurde. Der Beobachtungszeitraum betrug bis zu 16 Monate. Primäre Zielvariable war die Veränderung des UPDRS – Gesamtwertes zwischen Beginn der Behandlung und der letzten Kontrolle (Zeitpunkt, zu dem L-Dopa notwendig wurde).

5 der 16 placebobehandelten Patienten, 7 der mit 300 mg, 11 der mit 1200 mg täglich und kein Patient aus der Gruppe mit 600 mg behandelten Patienten vollendeten die 16 Monate, ohne eine Levodopa-Therapie zu benötigen.

Im Beobachtungszeitraum kam es zu folgenden Veränderungen des UPDRS-Gesamt-Scores:

Placebo +11,99, 300 mg Coenzym Q10: + 8,81, 600 mg: +10,82, 1200 mg: +6,09 Punkte.

Es ergab sich ein linearer Trend zwischen der Dosierung und der durchschnittlichen Progression im UPDRS-Gesamt-Score ($p = 0,09$).

Dosisabhängige Unterschiede in der Progression zeigten sich vor allem in der UPDRS-Skala für Alltagsaktivitäten, geringer in den motorischen Werten, in der UPDRS-Skala I und in der Schwab- und England-Beurteilung der Alltagsaktivitäten durch den Untersucher.

Zwischen den Behandlungsgruppen gab es keine Unterschiede hinsichtlich der Nebenwirkungen. Die Plasmakonzentration für Coenzym Q10 zeigte einen dosisabhängigen Anstieg. Zusammenfassend ergab die Studie,

dass Coenzym Q10 gut verträglich ist und zu einer Verzögerung der Progression der Parkinsonsymptomatik führen kann.

Präklinische Studien lassen annehmen, dass die beobachteten Effekte nicht auf eine Steigerung des striatalen Dopamingehaltes oder von Dopamin-Metaboliten zurückzuführen sind. Vielmehr dürfte der Effekt direkt durch Coenzym Q10 hervorgerufen worden sein. Die Ergebnisse der Studie müssen in einem größeren Patientenkollektiv überprüft werden. Be-

merkenswert ist, dass es nun gelungen ist, nach der dopaminergen Substitution (L-Dopa, Dopaminagonisten), der Hemmung des Metabolismus von L-Dopa und Dopamin (COMT-Hemmer, MAO-B-Hemmer), der anticholinergen Therapie und der NMDA-Rezeptor Modulation einen weiteren Ansatzpunkt für die Therapie der Parkinson-Krankheit zu finden. Ob durch Coenzym Q10 zu einem kausalen oder einem symptomatischen Therapieeffekt gekommen ist, bleibt vorerst offen.

Praxisforum

Anfrage Frau OÄ Dr. Hannelore Trägner, Abt. für Neurologie u. Psychiatrie, AKH Linz

Neue Dopaminagonisten, wie Cabaseril, Pergolid, Pramipexol, Ropinirol werden gerne von Ärzten für Allgemeinmedizin zur Frühbehandlung der Parkinsonkrankheit angewandt. Öfters beobachtet man jedoch im Lauf der Therapie Symptome einer pharmakotoxischen Psychose. Gibt es Möglichkeiten, diesem Risiko vorzubeugen?

Dopaminagonisten bedeuten im Vergleich zu L-Dopa ein erhöhtes Risiko für pharmakotoxische Psychosen, wie Halluzinationen, Delir und Wahngedanken. Dies wurde in Studien bei Patienten mit einem Alter von durchschnittlich 60 – 63 Jahren und einer Erkrankungsdauer von 1 – 3 Jahren beobachtet. Bei älteren Patienten dürften die Inzidenzen deutlich an-

steigen. Oft kündigt sich eine dopaminerge Psychose durch lebhaftere Träume und benigne, d.h. vom Patienten als Sinnestäuschung wahrgenommene, meist visuelle Halluzinationen, an. In der Aufdosierungsphase dürfte das Risiko höher sein als in der Dosis-Erhaltungsphase. Generell ist zu beachten, dass Patienten im fortgeschrittenen Alter, d.h. über 70 – 75, v.a. mit dementiellem Syndrom oder einer Anamnese einer pharmakogenen Psychose ein deutlich erhöhtes pharmakogenes Psychoserisiko haben, welches durch Begleitmedikamente, wie Anticholinergika, Selegeline, Entacapon, Amantadine oder L-Dopa zusätzlich gesteigert wird. Diese Risikofaktoren sollen bei der Therapieentscheidung genau beachtet werden.

Kongresskalender 2003

November 5-8, 2003 *14th International Symposium on the Autonomic Nervous System*. St. Thomas, U.S. Virgin Islands. Contact: Anita Zeller, AAS Executive Secretary, American Autonomic Society, 5458 193rd St. W., Farmington, MN 55024; TEL: +1-651-463-4119; FAX: +1-651-463-2009; E-mail: zeller.anita@mayo.edu; Web site: www.americanautonomicsociety.org

November 8-13, 2003 *33rd Annual Meeting of the Society for Neuroscience*. New Orleans, LA, USA. Contact: Jamie Swank, Society for Neuroscience, 11 Dupont Circle, N.W., Suite 500, Washington, D.C. 20036; TEL: +1-202-462-6688; FAX: +1-202-462-9740; E-mail: info@sfn.org; Web site: http://web.sfn.org

November 21-22, 2003 *First Symposium on Paediatric Movement Disorders*. Barcelona, Spain. Contact: Marta Pla, Suport Servicio, Calvet, 30.08021, Barcelona, Spain; TEL: +34 93 2017571; FAX: +34 93 2019789; E-mail: martapla@suportserveis.com

December 3-6, 2003 *2nd Parkinson's Disease and Movement Disorders Symposium*. National Neuroscience Institute, Singapore. Contact: Dr. Louis Tan, 11 Jalan Tan Tock Seng, Singapore 308433; TEL: 65-6357-7171; FAX: 65-6357-7137; E-mail: louis_tan@tsh.com.sg; Web site: http://www.nni.com.sg

December 6-7, 2003 *World Parkinson's Day International Symposium*. Mumbai, India. Contact: Ms. Katie M. Vania; TEL: 91-22-206-8787; FAX: 91-22-283-6926; E-mail: ktvania@vsnl.com

Impressum:

Herausgeber: Österreichische Parkinson Gesellschaft, Universitätsklinik für Neurologie, Anichstr. 35, 6020 Innsbruck, Fon: +43/512/504/3850, Fax: +43/512/504-3852 • Für den Inhalt verantwortlich: O.Univ.-Prof. Dr. W. Poewe, A.Univ.-Prof. Dr. G.K. Wenning • Editor: c/o A.Univ.-Prof. Dr. G.K. Wenning, Univ.-Klinik für Neurologie, Anichstr. 35, A-6020 Innsbruck, Fon: +43/512/504/3850, Fax: +43/512/504-3852, e-mail: gregor.wenning@uibk.ac.at ; Co-Editor: R. Katzenschlager, Neurolog. Abteilung SMZ-Ost/Donauspital Wien, e-mail: regina.katzenschlager@chello.at • Konzeption: Helmut Haid, Bettelwurfstr. 2, A-6020 Innsbruck • Druck: Alpina, Innsbruck • Oktober 2003