



# Fortschreitende Parkinson-Krankheit

## Was tun, wenn die orale Therapie an ihre Grenzen stößt?

Stephanie Hirschbichler<sup>1</sup> · Thomas Foki<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Abteilung für Neurologie (Vorstand: Prim. Assoc. Prof. PD Dr. Stefan Oberndorfer FEAN), Universitätsklinikum St. Pölten, Karl Landsteiner Privatuniversität für Gesundheitswissenschaften, St. Pölten, Österreich

<sup>2</sup> Abteilung für Neurologie (Vorstand: Prim. Assoc. Prof. PD Dr. Walter Struhal, FEAN), Universitätsklinikum Tulln, Karl Landsteiner Privatuniversität für Gesundheitswissenschaften, Tulln, Österreich

### Zusammenfassung

Die Prävalenz der Parkinson-Erkrankung nimmt stetig zu. Parallel steigt auch die Anzahl jener Patient:innen mit motorischen Wirkfluktuationen, bei denen trotz optimierter oraler/transdermaler Behandlung keine ausreichende Symptomkontrolle mehr möglich ist. Typischerweise korreliert dies mit reduzierter Lebensqualität. Für diese Gruppe von Patient:innen hat sich die therapeutische Palette zunehmend erweitert. Neben der tiefen Hirnstimulation, den jejunal verabreichbaren Levodopa-Präparaten (Levodopa–Carbidopa–Intestinal-Gel [LCIG], Levodopa–Carbidopa–Entacapon-Intestinal-Gel [LECIG]) sowie der ebenfalls pumpengesteuert subkutanen Verabreichung von Apomorphin steht nun neu kontinuierlich subkutan verabreichbares Foslevodopa/Foscarbidopa als innovative gerätegestützte Therapie zur Verfügung. Im folgenden Artikel werden die entsprechenden Verfahren und ihre Vor- und Nachteile erörtert und die neue Foslevodopa/Foscarbidopa-Behandlung anhand eines Fallbeispiels näher beleuchtet. Entscheidend für einen Therapieerfolg ist es, geeignete Patient:innen dem passenden Verfahren zuzuführen. Zum raschen und sensitiven Screening hat sich die „5-2-1-Faustregel“ in der Praxis bewährt, anhand derer eine prinzipielle Eignung für ein gerätegestütztes Verfahren zuverlässig erhoben werden kann.

### Schlüsselwörter

Neurodegeneration · Wirkfluktuationen · Gerätegestützte Therapien · Pumpentherapien · Non-orale Therapien

Die Parkinson-Krankheit ist eine chronisch-progrediente neurologische Erkrankung, mit einem durchschnittlichen Erkrankungsalter von 60 Jahren. In Österreich sind aktuell etwa 20.000 bis 30.000 Menschen betroffen, wobei die Prävalenz mit dem Alter zunimmt. Bis 2040 wird eine Verdopplung der Erkrankten vorausgesagt, was die Parkinson-Krankheit zu einem zentralen Thema in der neurologischen Praxis macht.

Pathophysiologisch ist die Parkinson-Krankheit durch den fortschreitenden Verlust dopaminerger Neurone in der Substantia nigra des Mittelhirns gekennzeich-

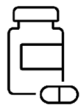
net. Klinisch ist sie charakterisiert durch die typische Trias aus Rigor, Tremor und Bradykinese. Es wird eine multifaktorielle Genese angenommen, die genetische Prädisposition und Umweltfaktoren miteinschließt. Zu den pathologischen Kennzeichen der Krankheit zählt die Entstehung sogenannter Lewy-Körperchen, die vor allem aus dem Protein  $\alpha$ -Synuclein bestehen und zunächst zum Verlust der Zellfunktion und schließlich zum Zelluntergang führt.

Im Krankheitsverlauf tritt eine Vielzahl motorischer und nicht-motorischer Symptome hinzu, die den Alltag der Betroffenen erheblich beeinträchtigen und für Be-

Literatur bei den Verfassern



QR-Code scannen & Beitrag online lesen



≥ 5 Levodopa  
Einnahmezeitpunkte  
pro Tag



≥ 2 Stunden  
im OFF  
pro Tag



≥ 1 Stunde  
störende Dyskinesien  
pro Tag

**Abb. 1** ◀ „5-2-1-  
Faustregel“ als ein-  
faches Screening-  
Tool für die Indika-  
tionsstellung zur  
gerätegestützten  
Therapie. © Hirsch-  
bichler

handler:innen eine Herausforderung dar-  
stellen können.

## Probleme spezifisch für die fortschreitende Erkrankung

Der Krankheitsverlauf der Parkinson-  
Krankheit ist individuell sehr unterschied-  
lich. Das fortgeschrittene Stadium ist  
jedoch oft von motorischen Komplika-  
tionen geprägt, besonders bei jüngeren  
Patient:innen, bei denen störende Wirk-  
fluktuationen schon zwei Jahre nach  
Diagnosestellung auftreten können. Die-  
se sind durch verkürzte Wirksamkeit der  
Medikamente („wearing-off“), überschüs-  
sige Bewegungen (Dyskinesien) oder  
unvorhersehbare Fluktuationen der Be-  
weglichkeit („On-off-Phänomene“) ge-  
kennzeichnet. Nicht-motorische Sympto-  
me wie Schlafstörungen, Depressionen,  
autonome Dysfunktion und kognitive  
Beeinträchtigungen verschlechtern die  
Lebensqualität zusätzlich. Trotz indivi-  
duell angepasster Polytherapie mit z. B.  
MAO-B-Hemmern, Dopaminagonisten  
oder Levodopa mit/ohne COMT-Hem-  
mern gelingt im Verlauf meist keine  
(zufriedenstellende) Symptomkontrolle.  
Andere orale/transdermale Therapieop-  
tionen stehen womöglich aufgrund von  
Kontraindikationen oder unerwünschten  
Nebenwirkungen nicht zur Verfügung.

## Indikation für gerätegestützte Therapien: „5-2-1-Faustregel“

Gerätegestützte Therapien kommen ins-  
besondere bei Patient:innen zum Einsatz,  
die auf die konventionelle medikamen-  
töse Behandlung nicht mehr ausreichend  
ansprechen und/oder unter schweren Ne-  
benwirkungen leiden. Eine sorgfältige Pa-  
tientenauswahl und umfassende Aufklä-  
rung sind entscheidend, um den Nutzen  
und die Risiken der jeweiligen Therapie-  
form abzuwägen. Man geht davon aus,  
dass im Verlauf ihrer Parkinson-Erkrankung

zumindest ein Drittel aller Betroffenen von  
einer der unten genannten Therapien pro-  
fitieren können.

## » Bei therapieresistenten Fluktuationen rechtzeitige Zuweisung an Parkinson-Zentrum

Oft erfolgt eine Vorstellung in speziali-  
sierten Zentren aber verzögert oder gar  
nicht. Hier kann im klinischen Alltag als  
einfache Screening-Methode die Faustre-  
gel 5-2-1 bei der Identifizierung geeigneter  
Patient:innen helfen.

Bei Patient:innen, die trotz optimierter  
oraler Therapie pro Tag

- ≥ 5 Einnahmezeitpunkte eines Levodo-  
pa-Präparats haben, oder
- ≥ 2 h im Off-Zustand oder
- ≥ 1 h mit störenden Dyskinesien ver-  
bringen,

sollte eine gerätegestützte Therapie erwo-  
gen werden (▣ Abb. 1).

## Verfügbare gerätegestützte Therapieoptionen

- **LCIG (Levodopa-Carbidopa-Intesti-  
nal-Gel):** Diese Therapie kombiniert  
Levodopa und Carbidopa in einem  
Gel, das über eine Pumpe mittels jeju-  
naler Sonde direkt in den Dünndarm  
abgegeben wird. Die kontinuierliche  
Abgabe des Gels sorgt für stabile  
Levodopa-Plasmaspiegel, reduziert  
motorische Fluktuationen und Dys-  
kinesien und verbessert so wie die  
anderen gerätegestützten Verfahren  
die krankheitsassoziierte Lebens-  
qualität. Nachteil dieser Option ist der  
notwendige Eingriff zur Platzierung der  
Dünndarmsonde und Hardwareproble-  
me wie z. B. Sondendislokation, -ver-  
stopfung oder Entzündungen bis hin  
zur Peritonitis. Vorteil ist die Möglich-  
keit, bei signifikanter Schluckstörung  
auch Flüssigkeits- und Nahrungszufuhr

über den PEG-Schenkel anbieten zu  
können. Ein genereller Vorteil des hier  
eingesetzten Wirkstoffs Levodopa/  
Carbidopa ist die gute Verträglichkeit  
im Vergleich zum Dopaminagonisten  
Apomorphin. Angesichts der guten  
Verträglichkeit des Wirkstoffs sind  
kognitive Einbußen und höheres Alter  
keine absoluten Kontraindikationen.

- **LECIG (Levodopa-Carbidopa-Enta-  
capon-Intestinal-Gel):** Diese erst vor  
einigen Jahren eingeführte Therapie  
verwendet wie die LCIG-Therapie eine  
Jejunalsonde, über die mittels Pumpe  
das Medikament zugeführt wird. Der  
zu Levodopa/Carbidopa hinzugefügte  
COMT-Hemmer Entacapon führt dazu,  
dass die Gesamtdosis an Levodopa ge-  
ringer bleibt, was sich möglicherweise  
positiv auf das Polyneuropathierisiko  
unter Levodopa-Therapie auswirken  
kann. Im Vergleich zur LCIG-Pumpe  
ist diese Pumpe etwas kleiner und  
leichter. LCIG und LECIG sind prinzipiell  
Therapien, die nur im Wachzustand  
verabreicht werden, können aber in  
Einzelfällen (nächtliche Off-assozierte  
Symptome wie Schmerz, Probleme  
beim Toilettengang etc.) auch als 24-  
h-Therapien eingesetzt werden. Die  
beiden Therapien teilen sich im We-  
sentlichen auch die Nebenwirkungen.
- **Apomorphin:** Apomorphin ist ein  
potenter Dopaminagonist, der subku-  
tan über eine Pumpe kontinuierlich  
verabreicht werden kann. Dies er-  
möglicht eine gleichmäßige Wirkung  
und kann Off-Phasen und motorische  
Fluktuationen reduzieren und da-  
durch die Lebensqualität verbessern.  
Nebenwirkungen wie exzessive Tages-  
müdigkeit, orthostatische Hypotonie  
oder psychiatrische Symptome (v. a.  
Impulskontrollstörungen) erfordern  
bei manchen Patient:innen eine The-  
rapiebeendigung. Vorteil im Vergleich  
zu LCIG und LECIG ist die geringere  
Invasivität, Nachteil die schlechtere  
Verträglichkeit im Vergleich zu Levo-  
dopa. Für eine Einstellung auf eine  
Apomorphin-Pumpe ist eine vorange-  
hende Therapie mit intermittierendem  
Apomorphin-Pen s.c. nicht zwingend  
erforderlich. Naturgemäß wechseln Pa-  
tient:innen bei häufiger Notwendigkeit  
einer intermittierenden Verabreichung

- im Verlauf oft erfolgreich auf die kontinuierliche Verabreichung mittels Pumpe.
- **Foslevodopa/Foscarbidopa:** Seit Ende 2023 steht uns eine vierte gerätegestützte Therapie zur Verfügung. Eine vielversprechende Neuerung ist die subkutane Verabreichung von phosphoryliertem Levodopa/Carbidopa. Foslevodopa/Foscarbidopa ist ein Prodrug, das subkutan verabreicht wird und im Körper in Levodopa und Carbidopa umgewandelt wird. Diese Therapie zielt darauf ab, die Vorteile der kontinuierlichen Levodopa-Abgabe zu nutzen, ohne die Invasivität einer Dünndarmsonde wie bei der LCIIG-/LECIIG-Pumpe erforderlich zu machen. Diese Therapie ist als 24-h-Therapie konzipiert, um auch die nächtliche Levodopa-Versorgung stabil zu erhalten. In den Zulassungsstudien kam es unter 24-h-Therapie zu weniger stark ausgeprägten frühmorgendlichen Zuständen starker Unterbeweglichkeit. Diese Therapie vereint die Vorteile der wenig invasiven subkutanen Verabreichung mit dem nach wie vor am besten verträglichen und am zuverlässigsten wirksamen Wirkstoff Levodopa. Angesichts der erst rezenten Zulassung steigt die Erfahrung im Umgang mit Foslevodopa/Foscarbidopa noch stetig. Reizerscheinungen an der Haut scheinen zwar häufig, aber in den meisten Fällen gut managebar zu sein (siehe auch Kasuistik unten). Aufgrund des jungen Alters dieser Therapie dürfen wir unten anstehend eine Kasuistik über eine hiermit erfolgreich behandelte Patientin mit der geschätzten Leserschaft teilen.
  - **THS (tiefe Hirnstimulation, „deep brain stimulation“ [DBS]):** Die tiefe Hirnstimulation stellt nun seit über 30 Jahren eine Möglichkeit dar, gut selektierte Patient:innen mit Wirkfluktuationen/Dyskinesien trotz optimierter oraler Therapie erfolgreich zu behandeln. Hier werden in einem stereotaktischen neurochirurgischen Eingriff Elektroden zumeist in den Nucleus subthalamicus oder seltener in den Globus pallidus eingebracht, die von einem Impulsgeber (Neurostimulator) angesteuert werden. Dieser

wird üblicherweise subklavikulär unter die Haut implantiert. Vom Impulsgeber werden die Elektroden mittels implantiertem Verlängerungskabel angesteuert. Somit besteht ein geschlossenes System und im Vergleich zu den Pumpenverfahren die geringste Einschränkung des Patienten durch das Gerät im Alltag. Die Therapie ist naturgemäß eine 24-h-Therapie. Im Schnitt kann die Parkinsonmedikation um 50 % reduziert werden. Wie für alle anderen erwähnten Therapien gilt, dass die Grunderkrankung, also der Nervenzelluntergang, durch die Maßnahme nicht gestoppt werden kann. Im Gegensatz zu den Pumpenverfahren müssen Kandidat:innen in einem kognitiv sehr guten Zustand (max. „mild cognitive impairment“, keine Demenz), affektiv völlig stabil und optimalerweise unter 70 Jahren sein, damit sich das Operationsrisiko zuverlässig in einen nachhaltigen, postoperativen Vorteil übersetzen lässt. Nachteil der Therapie ist ihre hohe Invasivität mit Blutungs- und Infektionsrisiko, die sich aber in erfahrenen Zentren im niedrigen einstelligen Prozentbereich bewegen und gut beherrschbar sind. Sowohl Stimulationsort als auch -intensität lassen sich von einem spezialisierten Behandler modifizieren, im Gegensatz zu den historisch angewandten stereotaktischen Läsionen, die irreversibel waren. Als einzige gerätegestützte Therapieform stellt der ansonsten therapieresistente Tremor ebenso eine Indikation dar.

### Kasuistik

Eine 76-jährige Patientin mit seit 7 Jahren bestehender Parkinson-Krankheit berichtet zunehmend über Probleme im Alltag. Neben unvorhersehbaren Off-Phasen und Fluktuationen, deretwegen sie nur mehr ungern außer Haus geht, quälen sie immer häufiger Dyskinesien, vor allem nach Einnahmezusätzlich notwendiger Bedarfsmedikation. Sie vermeide daher immer häufiger die zusätzliche Einnahme der Bedarfsmedikation, was dazu führt, dass sie teils bis zu 6 h/Tag im Off verbringt. Ihre **aktuelle Medikation:**

- Levodopa/Benserazid 150/37,5 mg Tbl. 1-1-1-1-1

- Opicapone 50 mg Kps. 0-0-0-1
- Amantadin 100 mg FTbl. 1-1-0-0
- Levodopa/Benserazid LT (lösliche Tabletten) 100/25 mg 1-0-0-0
- Bei Bedarf Levodopa/Benserazid LT 100/25 mg zusätzlich bis 3 × tgl.

Eine Therapie mit Dopaminagonisten musste wegen exzessiver Tagesmüdigkeit und Einschlafattacken zuvor beendet werden. Nach Anwendung der „5-2-1-Faustregel“ erfüllte die Patientin die Indikation zur gerätegestützten Therapie.

### » Die 5-2-1-Regel zur Identifikationshilfe ist einfach und schnell durchzuführen

Nach ausführlicher Aufklärung und dem Ausschluss von Kontraindikationen entschieden wir uns mit der Patientin für die Foslevodopa/Foscarbidopa-Pumpe. Es erfolgte die stationäre Aufnahme zur Einstellung. Nach Bestimmung der täglichen Levodopa-Äquivalenzdosis wurde die Pumpentherapie initiiert und die Patientin nach geringfügiger Dosisanpassung mit einer Flussrate von 0,37 ml/h (240 mg Foslevodopa und 12 mg Foscarbidopa pro ml, 06:00–22:00) entlassen. In der Nacht wurde die Rate auf 0,20 ml/h gesenkt. Die orale Therapie mit Amantadin wurde vorübergehend weitergeführt, während die restliche orale Therapie am Aufnahmetag beendet werden konnte. Die Entlassung erfolgte am 4. Tag.

Beim nächsten Ambulanzbesuch berichtete die Patientin über eine signifikante Besserung der Beweglichkeit und damit verbundene Reduktion der Off-Phasen. Dyskinesien verneinte sie. Während der Untersuchung des Abdomens fiel eine lokale Hautrötung im Bereich einer Einstichstelle auf, die laborchemisch von einem CRP-Anstieg (auf 4,5 mg/dl) begleitet war. Neben einer kurzen antibiotischen Abschwärmung wurde die Patientin erneut auf notwendige Hygienemaßnahmen hingewiesen und eine Intensivierung der Hautpflege empfohlen. Der Wechsel der Subkutannadel wurde außerdem von 3-tägigen auf tägliche Intervalle verkürzt. Darunter kam es bislang zu keinen weiteren Hautreaktionen bei gutem klinischem Ergebnis.

## Fazit für die Praxis

- Die Behandlung der Parkinson-Krankheit erfordert eine individuelle und multimodale Herangehensweise.
- Gerätegestützte Therapieoptionen bieten eine wertvolle Ergänzung zur medikamentösen Therapie, insbesondere bei fortgeschrittenem Krankheitsverlauf. Hier kann die „5-2-1-Faustregel“ bei der Indikationsstellung helfen.
- Es ist wichtig, dass Patient:innen und ihre Angehörigen umfassend über die verschiedenen Therapieoptionen informiert werden, um gemeinsam mit den behandelnden Ärzt:innen die bestmögliche Entscheidung zu treffen.
- Die Einführung der subkutanen Foslevodopa/Foscarbidopa-Therapie stellt eine innovative Entwicklung dar, die das Potenzial hat, die Lebensqualität von Parkinson-Patient:innen weiter zu verbessern. Weitere Studien und Langzeiterfahrungen werden zeigen, wie sich diese Therapieoption in der klinischen Praxis bewährt.

## Advances in Parkinson's Disease. What to Do When Oral Therapy Reaches Its Limits?

The prevalence of Parkinson's disease is increasing steadily and with it the number of patients suffering from motor fluctuations, in whom, despite optimized oral/transdermal drug treatment, adequate symptom control is no longer possible. Typically, this correlates with reduced quality of life. For this group of patients, the therapeutic options have recently expanded, so that in addition to deep brain stimulation, jejunal levodopa preparations (levodopa-carbidopa intestinal gel [LCIG], levodopa-carbidopa-entacapone intestinal gel [LECIG]), and subcutaneous administration of apomorphine, which is also controlled by a pump, the spectrum now also includes continuous, subcutaneously administered foslevodopa/foscarbidopa as an innovative device-aided therapy. In the following article, the available device-aided therapies and their advantages and disadvantages are discussed and the novel foslevodopa/foscarbidopa formulation is examined in more detail and supported by a case study. It is crucial for the success of therapy that suitable patients are referred to the appropriate therapy option as early as possible. The '5-2-1 rule of thumb' has proven useful in clinical practice as a quick and sensitive screening tool, which can be used to reliably determine a patient's basic suitability for device-aided therapy.

## Keywords

Neurodegeneration · Motor fluctuations · Device-aided therapies · Pump therapies · Non-oral therapies

## Korrespondenzadresse



©Hirschbichler

**Dr. Stephanie Hirschbichler, PhD, MSc**  
Abteilung für Neurologie (Vorstand: Prim. Assoc. Prof. PD Dr. Stefan Oberndorfer FEAN), Universitätsklinikum St. Pölten, Karl Landsteiner Privatuniversität für Gesundheitswissenschaften  
Dunant Platz 1, 3100 St. Pölten, Österreich  
stephanie.hirschbichler@stpoelten.lknoe.at



© Foki

**PD Dr. Thomas Foki**  
Abteilung für Neurologie (Vorstand: Prim. Assoc. Prof. PD Dr. Walter Struhal, FEAN), Universitätsklinikum Tulln, Karl Landsteiner Privatuniversität für Gesundheitswissenschaften  
Alter Ziegelweg 10, 3430 Tulln, Österreich  
thomas.foki@tulln.lknoe.at

**Open Access.** Dieser Artikel wird unter der Creative Commons Namensnennung 4.0 International Lizenz veröffentlicht, welche die Nutzung, Vervielfältigung, Bearbeitung, Verbreitung und Wiedergabe in jeglichem Medium und Format erlaubt, sofern Sie den/die ursprünglichen Autor(en) und die Quelle ordnungsgemäß nennen, einen Link zur Creative Commons Lizenz beifügen und angeben, ob Änderungen vorgenommen wurden.

Die in diesem Artikel enthaltenen Bilder und sonstiges Drittmaterial unterliegen ebenfalls der genannten Creative Commons Lizenz, sofern sich aus der Abbildungslegende nichts anderes ergibt. Sofern das betreffende Material nicht unter der genannten Creative Commons Lizenz steht und die betreffende Handlung nicht nach gesetzlichen Vorschriften erlaubt ist, ist für die oben aufgeführten Weiterverwendungen des Materials die Einwilligung des jeweiligen Rechteinhabers einzuholen.

Weitere Details zur Lizenz entnehmen Sie bitte der Lizenzinformation auf <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/deed.de>.

**Hinweis des Verlags.** Der Verlag bleibt in Hinblick auf geografische Zuordnungen und Gebietsbezeichnungen in veröffentlichten Karten und Institutsadressen neutral.

**Funding.** Open access funding provided by Karl Landsteiner University.

## Einhaltung ethischer Richtlinien

**Interessenkonflikt.** S. Hirschbichler und T. Foki erhielten Honoraria für Beratungs- und Vortragstätigkeiten sowie Reiseunterstützung von den Firmen AbbVie, BIAL und STADA.

Für diesen Beitrag wurden von den Autor/-innen keine Studien an Menschen oder Tieren durchgeführt. Für die aufgeführten Studien gelten die jeweils dort angegebenen ethischen Richtlinien.