

J. Bedarf¹, I. Csoti², H. Herbst³, P. Urban⁴, D. Voitalla⁵, U. Wüllner^{1,6}

¹ Klinik für Neurologie, Universitätsklinikum Bonn, Bonn, Deutschland

² Gertrudis Parkinson Klinik, Biskirchen, Leun, Deutschland

³ Neurozentrum Sophienstraße, Stuttgart, Deutschland

⁴ Asklepios Klinik Barmbek, Hamburg, Deutschland

⁵ Katholische Kliniken Ruhrhalbinsel gGmbH, Essen, Deutschland

⁶ Klinik für Neurodegeneration und Gerontopsychiatrie, Universitätsklinikum Bonn, Bonn, Deutschland

Polypharmazie bei der Behandlung von Parkinsonsymptomen: eine Nutzen-Risiko Abwägung

Einleitung

Die Parkinsonkrankheit (PD) stellt ein komplexes syndromales Phänomen dar, dessen zugrunde liegende Pathophysiologie nicht auf eine bestimmte Gruppe von (dopaminergen) Neuronen oder das zentrale Nervensystem beschränkt ist, sondern auch Funktionen des enterischen und autonomen Nervensystems einschließt. Zur Behandlung der motorischen Kardinalsymptome sind neben L-Dopa in Kombination mit Dopa-Decarboxylase-Inhibitoren (DDCI), Dopaminagonisten (DA), Monoaminoxidase (MAO)-B- und Catechol-O-Methyltransferase (COMT)-Inhibitoren verfügbar. PD-Betroffene leiden im Verlauf der Erkrankung häufig unter nichtmotorischen Symptomen, die über altersbedingte Veränderungen hinausgehen [1]. Diese erfordern spezifische Therapieansätze, und zahlreiche Medikamente können zur Behandlung von Depression, Demenz, Orthostase, Dranginkontinenz und anderen Funktionsstörungen, wie schlafbezogenen Atmungsstörungen, Schlafstörungen und gastrointestinalen Problemen eingesetzt werden.

Bei der Kombination von Arzneimitteln zur Behandlung von PD-Symptomen müssen erwünschte und unerwünschte Wirkungen bzw. Wechselwirkungen mit Medikamenten in Betracht gezogen werden, die bei unabhängigen Begleiterkrankungen erforderlich sind. Es gilt somit eine rationale pharmakologische Strategie zu entwickeln, die geeignete Medikamente für Begleiterkrankungen berücksichtigt und gefährliche Wechsel-

wirkungen vermeidet. Dies ist herausfordernd, da in klinischen Studien nur einzelne Arzneimittel unter bestimmten Bedingungen, aber nicht die Kombinationen mit anderen Arzneimitteln, oder vermutete Wirkungen von Begleitmedikamenten untersucht werden. Zugelassene Arzneimittel können für eine Wiederverwendung („re-purposing“) in Betracht gezogen werden, wenn sie einen mutmaßlichen zusätzlichen Nutzen für PD-Betroffene haben, so beispielsweise blutdrucksenkende (z. B. Terazosin und Alfuzosin), antidiabetische (z. B. Exanotide) und antidepressive Arzneimittel (z. B. Nortriptylin). Obwohl die zugrunde liegenden Mechanismen schwer fassbar bleiben, deuten jüngste epidemiologische Studien sogar darauf hin, dass manche Komorbiditäten, wie z. B. Diabetes mellitus, auch das PD-Risiko an sich beeinflussen [2]; der begleitende Einsatz von GLP1-Analoga bzw. dualen GLP1/GIP-Analoga spielt eine Rolle für Symptomkontrolle und womöglich auch Krankheitsmodifikation [3, 4].

Die Auswahl geeigneter Medikamente zur Behandlung von Komorbiditäten, die positive Auswirkungen auf PD-Symptome haben könnten, erfordert eine enge Abstimmung und Zusammenarbeit der beteiligten Fachdisziplinen.

Synergistische Wirkungen von dopaminergen Arzneimitteln

Die vorteilhafte Kombination von L-Dopa und einem peripheren DDCI wurde in den frühen 1970er-Jahren erkannt, um die Wirkungsdauer von L-Dopa zu verlängern, seine therapeutischen Wirkungen zu glätten und Übelkeit und Herzrhythmusstörungen zu vermeiden [5]. Der Nutzen lag auf der Hand und Studien zur Bewertung eines möglichen Langzeitnutzens wurden daher nie durchgeführt.

Dopa-Decarboxylase-Inhibitoren (DDCI) begünstigen den Abbau von L-Dopa über COMT zu 3-O-Methyldopa, das mit L-Dopa an der Blut-Hirn-Schranke konkurrieren könnte. Patienten, die mit L-Dopa/DDCI behandelt wurden, zeigten erhöhte Homocystein- und erniedrigte Methioninspiegel im Serum. Parallel zur O-Methylierung von L-Dopa zu 3-O-Methyldopa erfolgt die Umwandlung von SAM zu S-Adenosylhomocystein und schließlich zu Homocystein. Homocystein fördert die endotheliale Dysfunktion und stellt einen Risikofaktor für arteriosklerotische Gefäßerkrankungen, Neuropathie, neuropathische Schmerzen und Demenz dar [6]. COMT-Hemmung kann

Zusatzmaterial online

Die Online-Version dieses Beitrags (<https://doi.org/10.1007/s42451-023-00598-0>) enthält eine zusätzliche Tabelle. Beitrag und Zusatzmaterial stehen Ihnen auf www.springermedizin.de zur Verfügung. Bitte geben Sie dort den Beitragstitel in die Suche ein, das Zusatzmaterial finden Sie beim Beitrag unter „Ergänzende Inhalte“.

Redaktion

F. Block, Schwerin
S.G. Meuth, Düsseldorf

DGNeurologie 2023 · 6 (6): 504–509

<https://doi.org/10.1007/s42451-023-00598-0>

Angenommen: 8. September 2023

Online publiziert: 24. Oktober 2023

© Springer Medizin Verlag GmbH, ein Teil von Springer Nature 2023

den L-Dopa-Metabolismus in mehrfacher Hinsicht verbessern [7, 8]. Obwohl Kurzzeitstudien wie „Stride-PD“ keinen Nutzen für die COMT-Hemmung hinsichtlich des Auftretens von Dyskinesien zeigten (wahrscheinlich aufgrund hoher L-Dopa-Dosierungen und der kurzen Halbwertszeit von Entacapon), ist das Konzept der DDC- und COMT-Hemmung sinnvoll und die Kombination von L-Dopa (zusammen mit DDC-) und lang wirksamen COMT-Hemmern wie Opicapon verdient eine weitere Bewertung [9].

MAO-B-Inhibitoren haben ein günstiges pharmakokinetisches Profil und verbessern den Dopaminmangelzustand [10]. Sie bringen signifikante Verbesserungen der Motorik und verzögern den Bedarf an L-Dopa [11]. Als Zusatz zu L-Dopa reduzieren MAO-B-Inhibitoren die „Off-Zeiten“ signifikant und sind in ihrer Wirksamkeit mit COMT-Inhibitoren vergleichbar. Rasagilin und Safinamid sind sicher und wirksam, wenn sie zu einem frühen Zeitpunkt der Medikation hinzugefügt werden [12]. Die Anwendung von MAO-B-Hemmern und DA führt zu gleichwertiger Symptomkontrolle und womöglich werden MAO-B-Hemmer zu selten eingesetzt [13]. Obgleich Fallserien und manche Studien ein erhöhtes Risiko unerwünschter Arzneimittelinteraktionen suggerieren, scheint auch die zeitgleiche Kombination von MAO-B-Hemmern und Selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (SSRI) gut toleriert zu werden: Die Entwicklung eines serotonergen Syndroms ist seltener als angenommen, insbesondere wenn keine weitere serotonerge Substanz eingesetzt wird. Unter der Voraussetzung, dass die empfohlenen Dosen nicht überschritten werden und die SSRI-Dosis niedrig gehalten wird, sind Citalopram und Sertralin sicher [14]. Die Autoren machen gute Erfahrungen mit Duloxetin und Nortriptylin (s. unten). Höher dosierte MAO-B-Hemmer verlieren ihre Selektivität und hemmen über die MAO-A den Abbau von Noradrenalin und Serotonin, was allein ein serotonerges Syndrom auslösen kann.

Zusammengenommen sprechen die Erkenntnisse aus den verfügbaren klinischen und präklinischen Daten und den aktuellen pathophysiologischen Konzepten für eine MAO-B-Hemmung als Baustein der PD-Therapie [15].

In Bezug auf die bevorzugte Verwendung von DA (gegenüber L-Dopa) wurde kein Vorteil für die Einleitung einer Therapie mit DA hinsichtlich (nicht) motorischer Symptome festgestellt [13, 16]. Obwohl kein anhaltender Nutzen festgestellt wurde, fanden mehrere Studien, dass die Kombination von DA mit L-Dopa nützlich ist, um das Auftreten von Dyskinesien zu verzögern – wahrscheinlich aufgrund der verringerten täglichen Dosierung von L-Dopa [17]. Nach unserer Kenntnis ist die Kombination von DA mit L-Dopa hilfreich, um die Dosierung von L-Dopa auf einem niedrigeren Niveau zu halten (<400 mg täglich, wie aus der „Stride-PD“-Studie geschätzt), um so die Zeit bis zum Auftreten motorischer Komplikationen zu verlängern. Zusätzlich zur langen Halbwertszeit kann ein DA weitere positive Wirkungen ausüben, wie Pramipexol bei Depression, Rotigotin auf die Schlafqualität oder Piribedil bei Aufmerksamkeitsstörungen [18].

Amantadin übt synergistische Effekte mit dopaminergen Medikamenten aus: Es erleichtert die Dopaminfreisetzung und blockiert N-Methyl-D-Aspartat(NMDA)-Rezeptor vermittelte glutamaterge Exzitation sowie Kalziumeinstrom in striatalen Neuronen, was eine wichtige Rolle bei der Verhinderung von

Dyskinesien spielt [19, 20]. Amantadin wurde in einer großen kanadischen Kohorte mit verringerter Mortalität und Demenz in Verbindung gebracht [21].

Zur kombinierten Anwendung von L-Dopa (mit DDCI) zusammen mit COMT- und MAO-Hemmern sowie DA und gegebenenfalls auch Amantadin im Vergleich zur L-Dopa-Monotherapie liegen keine klinischen Studiendaten vor. Das derzeitige Wissen über die ZNS-Dopamin-Homöostase und die verfügbaren präklinischen Daten sprechen für eine solches Kombinationsquintett.

Medikamente mit vermuteten Vorteilen für Parkinsonsymptome

Bronchitis

Die Mukolytika N-Acetylcystein (NAC) und der Bromhexin-metabolit Ambroxol kommen interessanterweise wegen vermuteter positiver Auswirkungen als Begleitmedikamente für die PD in Betracht. N-Acetylcystein (NAC) wurde ähnlich wie Glutathion wiederholt untersucht, da PD im Allgemeinen mit oxidativem Stress und im Besonderen mit erniedrigten Glutathionspiegeln in der Substantia nigra in Verbindung gebracht wurde. Es liegen jedoch nur begrenzte und widersprüchliche Daten zu klinisch bedeutsamem Nutzen vor [22].

Ambroxol verbessert die lysosomale Biochemie bei Glucocerebrosidase-Mutationen in vitro [23] und wurde in mehreren kontrollierten Studien eingesetzt. Es erhöht die Menge löslichen Alpha-Synukleins im Liquor – ob dies den Verlauf der PD verbessert, ist Gegenstand laufender Untersuchungen [24].

Delir und Psychose

Typische Neuroleptika dürfen wegen der dopaminantagonistischen Wirkung nicht eingesetzt werden; so kommen nur Clozapin und Quetiapin in Betracht. Obwohl Clozapin bei der Behandlung von Psychosen klar überlegen ist, wird Quetiapin in der klinischen Praxis häufig verwendet, da bei Einsatz von Clozapin regelmäßige Blutbildkontrollen erforderlich sind. Clozapin ist bereits in niedrigen Dosen (12,5–25 mg) wirksam und kann auch bei Tremor in höheren Dosen nützlich sein, jedoch mit zunehmender anticholinergischer Wirkung.

Demenz

Fast 40 % der PD-Betroffenen entwickeln im Verlauf ihrer Erkrankung eine Demenz. Unter den Cholinesterasehemmern ist nur Rivastigmin für die Behandlung der PD-Demenz zugelassen. Neben dem geringen positiven Effekt auf die Leistung des deklarativen Gedächtnisses weisen Studien auf eine Verringerung der Sturzhäufigkeit bei älteren Menschen hin [25, 26]. Das Risiko von Wechselwirkungen ist gering, da Rivastigmin kein CYP-P450-Substrat ist. Wechselwirkungen mit Anticholinergika wurden nicht untersucht. Einige Fallberichte beschreiben eine Regression von Halluzinationen unter Rivastigmin.

Depression

Depressionen gehören zu den häufigsten nichtmotorischen Symptomen bei PD [27] und wurden trotz ihrer Bedeutung bei PD nur in wenigen Studien untersucht. Das trizyklische Nortriptylin (aktiver Metabolit von Amitriptylin) zeigt in doppelblinden, placebokontrollierten Studien wiederholt sig-

nifkante Wirksamkeit und Überlegenheit gegenüber Paroxetin [28]. Nortriptylin hat hauptsächlich noradrenerge, weniger serotonerge Eigenschaften; mögliche vorteilhafte Wirkungen der (schwachen) anticholinergen Komponente sind Verringerung von Tremor und Harndrang. Es wirkt vorwiegend stimmungsfördernd, psychomotorisch aktivierend und zeigte positive Effekte in präklinischen Experimenten zur Alpha-Synuklein-Aggregation [29]. Pramipexol zeigt antidepressive Wirkungen auch bei Major Depressive Disorder (MDD), bei bipolarer Depression und bei PD mit komorbider MDD [18, 30].

Diabetes

Verschiedene Daten deuten auf eine Assoziation von Diabetes Typ 2 (DMT2) und PD hin. Beide chronische Krankheiten teilen ähnliche gestörte Signalwege, einschließlich Entzündung, ER(Endoplasmatisches Retikulum)-Stress, Autophagie und gestörter Insulinsignalisierung [31]. Glitazone wurden mit einem verringerten Risiko für PD in Verbindung gebracht, die Ergebnisse einer Vergleichsstudie, in der der PPAR- γ -Rezeptoragonist Pioglitazon verwendet wurde, um das Fortschreiten der PD zu modifizieren, stützten diese Hypothese nicht [32].

Einige Daten aus der Grundlagenforschung weisen auf vorteilhafte Wirkungen von Metformin hin – epidemiologische Daten sind hierzu jedoch widersprüchlich: In einer Kohortenstudie, die bis zu 12 Jahre lang etwa 9300 Probanden in Taiwan begleitete, verdoppelte sich das Risiko an PD zu erkranken innerhalb von 12 Jahren [33]. Andererseits weisen die Ergebnisse einer retrospektiven Längsschnittstudie (Daten aus den Patienten der *Veterans Affairs* Krankenhäuser der USA) auf eine signifikante Verringerung von neurodegenerativen Erkrankungen bei Metformin-Exposition über mindestens 2 Jahre hin [34].

Exenatid ist ein glukagonähnlicher Peptid-1 (GLP-1)-Rezeptoragonist, der die Insulinfreisetzung sowie die Proliferation von β -Inselzellen stimuliert und deren Apoptose reduziert, möglicherweise die Funktion von Dopamin stärkt, entzündungshemmende Wirkungen vermittelt und die Energiehomöostase verbessert. In 2013 wurden vielversprechende Ergebnisse gemeldet, die kürzlich in einer randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten Studie bestätigt wurden [3]. Nach 60 Wochen verbesserte sich der MDS-UPDRS 3 im „Off“ in der Exenatidgruppe um einen Punkt, verschlechterte sich jedoch in der Placebogruppe um zwei Punkte. Nach unserer Meinung müssen insbesondere (übergewichtige) PD-Patienten mit DMT2 beraten werden, ob sie für eine Behandlung mit Exenatid geeignet sind – ob die GLP-1-Agonisten auch für alle anderen PD-Betroffenen von Vorteil sein könnten, ist wahrscheinlich, aber noch nicht Gegenstand der aktuellen Zulassung.

Hyperlipidämie und Hyperurikämie

Epidemiologische Daten deuten darauf hin, dass sich die Behandlung mit Statinen günstig auf das Risiko an PD zu erkranken auswirken könnte. Andererseits zeigten Analysen klinischer Studiendaten, dass sich moderat erhöhte Cholesterinspiegel günstig auf den Verlauf auswirken [35]. Ebenso scheint eine erhöhte Harnsäure den Verlauf der PD zu verbessern [36]. Diese Daten sprechen für die Verträglichkeit erhöhter Spiegel von Gesamtcholesterin und Harnsäure insbesondere bei Männern mit PD.

Epilepsie

Zahlreiche Berichte belegen die Wirkung des Antikonvulsivums Zonisamid auf motorische PD-Symptome in der japanischen Bevölkerung, zuletzt auch bei Patienten mit Demenz mit Lewy-Körperchen [37]. Auch Studien aus Europa und den USA belegen diese positiven Effekte. Fallberichte über die positiven Wirkungen auf Halluzinationen und möglicherweise auch „Freezing“ wurden in placebokontrollierten Studien noch nicht belegt und Zonisamid ist in Deutschland nicht für die Behandlung von PD-Symptomen zugelassen.

Wenn jedoch eine Therapie für fokale Anfälle ohne Generalisierung erforderlich ist, sollte Zonisamid in Betracht gezogen werden [38].

Hypertonie

Bei gleichzeitiger hypertensiver Erkrankung und insbesondere, wenn bereits ein Calciumantagonist vom Dihydropyridintyp verschrieben wurde, kann auf Isradipin umgestellt werden, da dieser Calciumkanalblocker vom L-Typ eine vorteilhafte Wirkung auf die dopaminerge Neurotransmission haben könnte [39]. Epidemiologische Daten hatten auf eine potenzielle Schutzwirkung von Isradipin hingewiesen, und Arbeiten mit Nagern deuten auf eine „verjüngende“ Wirkung auf dopaminerge Neuronen hin [40]. Bei klinischen Studien (STEADY-PD III) zeigte sich, dass die gemessenen Isradipin-Plasmakonzentrationen nicht mit den Veränderungen der Krankheitsschwere, der Behinderung oder der Lebensqualität von PD korrelierten. Nur höhere Isradipin-Expositionen waren signifikant mit der späteren Notwendigkeit einer symptomatischen Therapie und einer niedrigeren kumulativen L-Dopadosis über 36 Monate verbunden [41].

Terazosin, Alfuzosin und Doxazosin (TAD) sind α 1-adrenerge Rezeptorantagonisten, die die glatte Muskulatur entspannen und bei Hypertonie und gutartiger Prostatahyperplasie eingesetzt werden (wie auch Tamsulosin). Unabhängig vom α 1-adrenergen Antagonismus verbessern TAD die Glykolyse, wodurch ATP erhöht und Apoptose gehemmt wird. PD-kranken Männer, die mit TAD behandelt wurden, zeigten ein verlangsamtes Fortschreiten der motorischen Behinderung gegenüber Tamsulosin [42].

Zu vermeidende Kombinationen

Arzneimittel mit anticholinergen Eigenschaften (u. a. Urologika, Trizyklika, Neuroleptika, Antihistaminika) sollten nur nach sorgfältiger Nutzen-Risiko-Abwägung angewandt und „typische“ Neuroleptika wie auch Metoclopramid bei PD-Betroffenen vermieden werden.

Arzneimittel, die zu einem verlängerten QT-Intervall führen können (z. B. Amiodaron, Sotalol), dürfen nicht mit Amanadin kombiniert werden. Die wichtigsten Wechselwirkungen zwischen Arzneimitteln zur Behandlung von PD sowie von Begleiterkrankungen sind in eTabelle 1 aufgeführt.

Andererseits können Risiken überbewertet werden und zunehmend scheinen Therapien aufgrund von Bedenken, Sicherheitsstandards oder -richtlinien nicht einhalten zu können, im Umkehrschluss eher zurückgehalten zu werden. So muss zwar dringend von der Kombination eines SSRI (z. B. Fluoxetin), Noradrenerge und spezifisch serotonerge Antidepressiva (NaSSA, z. B. Mirtazapin) und/oder Serotonin-Noradrenalin-Wiederauf-

nahemehemmer (SNRI, z. B. Venlafaxin) mit einem nichtselektiven MAO-A-Hemmer abgeraten werden, da die Entwicklung eines serotonergen Syndroms die Folge sein könnte. Die Kombination mit MAO-B-Hemmern jedoch birgt ein viel geringeres Risiko. Eine große Studie der US-amerikanischen Parkinson Study Group, an der 4578 PD-Patienten teilnahmen, identifizierte nur wenige Patienten mit leichten Nebenwirkungen [43]. Problematischer ist die Warnung vor (den erwünschten) synergistischen Effekten und der erhöhten Wirksamkeit bei der Kombination von L-Dopa und DA und/oder MAO-B-Hemmern.

CYP450 und P-Glykoprotein-Interaktionen

Wir empfehlen, Patienten explizit hinsichtlich der Anwendung von nicht verschreibungspflichtigen Medikamenten zu befragen. Insbesondere Johanniskraut wird häufig verwendet und ist ein potenter Cytochrom-P450- und P-Glykoprotein(Pgp)-Induktor. P-Glykoprotein (äquivalent zu MDR1, ABCB1, CD243*) ist das Haupt-Effluxprotein der Transportersuperfamilie der ATP-Bindungskassetten [44]. Theoretisch könnte L-Dopa die Ausflusskapazität von Pgp beeinträchtigen, die Konsequenzen sind jedoch ungewiss bzw. nicht untersucht. Das Risiko einer schweren Wechselwirkung über CYP450 und Pgp mit den PD-Medikamenten scheint im Allgemeinen eher gering (eTabelle 1). Nikotin ist ein CYP1A2-Induktor, der die Plasmaspiegel von Rasagilin und Clozapin senkt. Koffein ist ein nichtselektiver Adenosin-A2A-Antagonist und verbessert die Resorption von L-Dopa.

Mit L-Dopa häufig zusammen verschriebene Arzneimittel

Die 10 häufigsten Kombinationen von Arzneimitteln mit L-Dopa (in Kombination mit Benserazid oder Carbidopa) in der Verschreibungspraxis wurden aus einer Umfrage des IQVIA IMS Diagnosis Monitor® identifiziert (in absteigender Reihenfolge):

Pramipexol, Pantoprazol, Metamizol(-Natrium), Torasemid, Bisoprolol, Quetiapin, Ropinirol, Acetylsalicylsäure (ASS), Ramipril, Pregabalin. Drei dieser Medikamente sind Schmerzmittel, wobei ASS vermutlich überwiegend zur prophylaktischen Anwendung im kardiovaskulären Bereich verschrieben wird. Bisoprolol ist ein β -adrenerger Antagonist mit nur geringem Potenzial, die Blut-Hirn-Schranke zu überschreiten und wird daher wahrscheinlich nicht zur Behandlung von Tremor eingesetzt. Unter den verbleibenden Verbindungen befinden sich zwei nicht-ergolin langwirkende DA sowie Quetiapin und Pantoprazol, Letzteres spiegelt wahrscheinlich die weitverbreitete Verwendung von Protonenpumpenhemmern (PPI) in der allgemeinen Bevölkerung wider, die mittlerweile kritisch diskutiert wird. Ein 65%iger Anstieg des Risikos eines Vitamin-B-12-Mangels war auf die Einnahme von PPIs über einen Zeitraum von mehr als zwei Jahren zurückzuführen [45]. Dies ist von besonderer Bedeutung für PD-Betroffene, da diese ein erhöhtes Risiko für einen Vitamin-B12-Mangel aufweisen (erhöhter Methylgruppenverbrauch unter L-Dopa und Kompensation von erhöhtem Homocystein).

Derzeit gibt es nur theoretische Überlegungen, jedoch keine umfassenden klinischen Daten zur kombinierten Anwendung eines dopaminergen Quintetts von L-Dopa (mit DDCI) zusammen mit COMT- und MAO(B)-Hemmern, DA, Amantadin

Hier steht eine Anzeige.

 Springer

oder sogar anderen Arzneimitteln für Begleiterkrankungen – weder im Hinblick auf Wirksamkeit, Verträglichkeit oder unerwünschte Nebenwirkungen. Jede Kombination muss daher sorgfältig abgewogen werden und „nihil nocere“ muss über alle anderen Überlegungen gestellt werden. Der fortgeschrittene PD-Zustand des älteren Menschen erfordert besondere Aufmerksamkeit. Das altersgerechte System zur Klassifizierung von Arzneimitteln (FORTA), das als klinisches Instrument zur Überwachung und Optimierung der Arzneimitteltherapie älterer Patienten entwickelt wurde, kann hilfreich sein, auch wenn hier der Sicherheitsaspekt ganz im Vordergrund steht und spezifische Bedürfnisse von PD-Betroffenen nicht berücksichtigt sind.

Literatur

1. Leibson CL, Maraganore DM, Bower JH, Ransom JE, O'Brien PC, Rocca WA (2006) Comorbid conditions associated with Parkinson's disease: a population-based study. *Mov Disord* 21:446–455
2. Santiago JA, Potashkin JA (2023) Biological and Clinical Implications of Sex-Specific Differences in Alzheimer's Disease. In: *Handbook of Experimental Pharmacology*. Springer, Berlin, Heidelberg. https://doi.org/10.1007/164_2023_672
3. Athauda D, MacLagan K, Skene SS, Bajwa-Joseph M, Letchford D, Chowdhury K et al (2017) Exenatide once weekly versus placebo in Parkinson's disease: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 390:1664–1675
4. Hölscher C (2018) Novel dual GLP-1/GIP receptor agonists show neuroprotective effects in Alzheimer's and Parkinson's disease models. *Neuropharmacology* 136:251–259
5. Calne DB, Reid JL, Vakil SD, Rao S, Petrie A, Pallis CA et al (1971) Idiopathic Parkinsonism treated with an extracerebral decarboxylase inhibitor in combination with levodopa. *BMJ* 3:729–732
6. Xie Y, Feng H, Peng S, Xiao J, Zhang J (2017) Association of plasma homocysteine, vitamin B12 and folate levels with cognitive function in Parkinson's disease: a meta-analysis. *Neurosci Lett* 636:190–195
7. Müller T (2008) Role of homocysteine in the treatment of Parkinson's disease. *Expert Rev Neurother* 8:957–967
8. Paul R, Borah A (2016) L-DOPA-induced hyperhomocysteinemia in Parkinson's disease: elephant in the room. *Biochim Biophys Acta* 1860:1989–1997
9. Warren Olanow C, Kieburtz K, Rascol O, Poewe W, Schapira AH, Emre M et al (2013) Factors predictive of the development of levodopa-induced dyskinesia and wearing-off in Parkinson's disease. *Mov Disord* 28:1064–1071
10. Pahlagen S, Heinonen E, Hagglund J, Kaugesaar T, Maki-Ikola O, Palm R (2006) Selegiline slows the progression of the symptoms of Parkinson disease. *Neurology* 66:1200–1206
11. Shoulson I (1998) DATATOP: a decade of neuroprotective inquiry. Parkinson study group. Deprenyl and tocopherol antioxidative therapy of Parkinsonism. *Ann Neurol* 44(3 Suppl 1):S160–S166
12. Dezi L, Vecsei L (2017) Monoamine Oxidase B Inhibitors in Parkinson's Disease. *CNS Neurol Disord Drug Targets*. 16(4):425–439. <https://doi.org/10.2174/1871527316666170124165222>. PMID: 28124620
13. Gray R, Patel S, Ives N, Rick C, Woolley R, Muzerengi S et al (2022) Long-term effectiveness of adjuvant treatment with catechol-O-methyltransferase or monoamine oxidase B inhibitors compared with dopamine agonists among patients with Parkinson disease uncontrolled by levodopa therapy. *JAMA Neurol* 79:131
14. Aboukarr A, Giudice M (2018) Interaction between monoamine oxidase B inhibitors and selective serotonin reuptake inhibitors. *Can J Hosp Pharm* 71:196–207
15. Finberg JP, Rabey JM (2016) Inhibitors of MAO-A and MAO-B in Psychiatry and Neurology. *Front Pharmacol* 18:7:340. <https://doi.org/10.3389/fphar.2016.00340>. PMID: 27803666; PMCID: PMC5067815
16. Shannon KM (2008) Long-term outcome in Parkinson disease: no advantage to initiating therapy with dopamine agonists. *Nat Clin Pract Neurol* 4:590–591
17. Encarnacion EV, Hauser RA (2008) Levodopa-induced dyskinesias in Parkinson's disease: etiology, impact on quality of life, and treatments. *Eur Neurol* 60:57–66
18. Möller JC, Eggert KM, Unger M, Odin P, Chaudhuri KR, Oertel WH (2008) Clinical risk-benefit assessment of dopamine agonists. *Eur J Neurol* 15:15–23
19. Ahmed I, Bose SK, Pavese N, Ramlackhansingh A, Turkheimer F, Hotton G et al (2011) Glutamate NMDA receptor dysregulation in Parkinson's disease with dyskinesias. *Brain* 134:979–986
20. Kim A, Kim YE, Yun JY, Kim H-J, Yang H-J, Lee W-W et al (2018) Amantadine and the risk of dyskinesia in patients with early Parkinson's disease: an open-label, pragmatic trial. *J Mov Disord* 11:65–71
21. Uitti RJ, Rajput AH, Ahlskog JE, Offord KP, Schroeder DR, Ho MM et al (1996) Amantadine treatment is an independent predictor of improved survival in Parkinson's disease. *Neurology* 46:1551–1556
22. Coles LD, Tuite PJ, Öz G, Mishra UR, Kartha RV, Sullivan KM et al (2018) Repeated-dose oral N-acetylcysteine in Parkinson's disease: pharmacokinetics and effect on brain glutathione and oxidative stress. *J Clin Pharmacol* 58:158–167
23. McNeill A, Magalhaes J, Shen C, Chau K-Y, Hughes D, Mehta A et al (2014) Amantadine improves lysosomal biochemistry in glucocerebrosidase mutation-linked Parkinson disease cells. *Brain* 137:1481–1495
24. Mullin S, Smith L, Lee K, D'Souza G, Woodgate P, Elflein J et al (2020) Amantadine for the treatment of patients with Parkinson disease with and without glucocerebrosidase gene mutations. *JAMA Neurol* 77:427
25. Henderson EJ, Lord SR, Brodie MA, Gaunt DM, Lawrence AD, Close JCT et al (2016) Rivastigmine for gait stability in patients with Parkinson's disease (reSPonD): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2 trial. *Lancet Neurol* 15:249–258
26. Li Z, Yu Z, Zhang J, Wang J, Sun C, Wang P et al (2015) Impact of rivastigmine on cognitive dysfunction and falling in Parkinson's disease patients. *Eur Neurol* 74:86–91
27. Leentjens AF (2015) Depression—Risk factor or early symptom in Parkinson disease? *Nat Rev Neurol* 11:432–433
28. Menza M, Dobkin RD, Marin H, Mark MH, Gara M, Buyske S et al (2009) A controlled trial of antidepressants in patients with Parkinson disease and depression. *Neurology* 72:886–892
29. Collier TJ, Srivastava KR, Justman C, Grammatopoulos T, Hutter-Paier B, Prokesch M et al (2017) Nortriptyline inhibits aggregation and neurotoxicity of alpha-synuclein by enhancing reconfiguration of the monomeric form. *Neurobiol Dis* 106:191–204
30. Corrigan MH, Denahan AQ, Wright CE, Ragual RJ, Evans DL (2000) Comparison of pramipexole, fluoxetine, and placebo in patients with major depression. *Depress Anxiety* 11:58–65
31. Santiago JA, Potashkin JA (2013) Shared dysregulated pathways lead to Parkinson's disease and diabetes. *Trends Mol Med* 19:176–186
32. Brundin P, Wyse R (2015) Laying the foundations for disease-modifying therapies in PD. *Nat Rev Neurol* 11:553–555
33. Kuan Y-C. Taipei Medical University, New Taipei City, Taiwan; abstract at AD/PD. 2017
34. Shi Q, Liu S, Fonseca VA, Thethi TK, Shi L (2019) Effect of metformin on neurodegenerative disease among elderly adult US veterans with type 2 diabetes mellitus. *BMJ Open* 9:e24954
35. Huang X, Auinger P, Eberly S, Oakes D, Schwarzschild M, Ascherio A et al (2011) Serum cholesterol and the progression of Parkinson's disease: results from DATATOP. *PLoS ONE* 6:e22854
36. Seifar F, Dinasarapu AR, Jinnah HA (2022) Uric acid in Parkinson's disease: what is the connection? *Mov Disord* 37:2173–2183
37. Goel A, Sugumaran R, Narayan SK (2021) Zonisamide in Parkinson's disease: a current update. *Neurol Sci* 42:4123–4129
38. Murata M, Hasegawa K, Kanazawa I, Shirakura K, Kochi K, Shimazu R et al (2016) Randomized placebo-controlled trial of zonisamide in patients with Parkinson's disease. *Neurol Clin Neurosci* 4:10–15
39. Swart T, Hurley MJ (2016) Calcium channel antagonists as disease-modifying therapy for Parkinson's disease: therapeutic rationale and current status. *CNS Drugs* 30:1127–1135

40. Chan CS, Guzman JN, Ilijic E, Mercer JN, Rick C, Tkatch T et al (2007) 'Rejuvenation' protects neurons in mouse models of Parkinson's disease. *Nature* 447:1081–1086
41. Venuto CS, Yang L, Javidnia M, Oakes D, James Surmeier D, Simuni T (2021) Isradipine plasma pharmacokinetics and exposure-response in early Parkinson's disease. *Ann Clin Transl Neurol* 8:603–612
42. Cai R, Zhang Y, Simmering JE, Schultz JL, Li Y, Fernandez-Carasa I et al (2019) Enhancing glycolysis attenuates Parkinson's disease progression in models and clinical databases. *J Clin Invest* 129:4539–4549
43. Richard IH, Kurlan R, Tanner C, Factor S, Hubble J, Suchowersky O et al (1997) Serotonin syndrome and the combined use of deprenyl and an antidepressant in Parkinson's disease. *Neurology* 48:1070–1076
44. Vautier S, Milane A, Fernandez C, Buyse M, Chacun H, Farinotti R (2008) Interactions between antiparkinsonian drugs and ABCB1/P-glycoprotein at the blood-brain barrier in a rat brain endothelial cell model. *Neurosci Lett* 442:19–23
45. Lam JR, Schneider JL, Zhao W, Corley DA (2013) Proton pump inhibitor and histamine 2 receptor antagonist use and vitamin B₁₂ deficiency. *JAMA* 310:2435

Korrespondenzadresse

Dr. J. Bedarf

Klinik für Neurologie
Universitätsklinikum Bonn
Venusberg Campus 1, 53127 Bonn, Deutschland
janis.bedarf@ukbonn.de

Prof. Dr. U. Wüllner

Klinik für Neurologie
Universitätsklinikum Bonn
Venusberg Campus 1, 53127 Bonn, Deutschland
ullrich.wuellner@ukbonn.de

Danksagung. Eine ältere Version dieses Artikels wurde 2019 in einem Sonderheft des JoNT veröffentlicht (<https://doi.org/10.1007/s00702-019-02026-8>); wir danken Wolfgang Jost für die fruchtbaren Kommentare.

Einhaltung ethischer Richtlinien

Interessenkonflikt. J. Bedarf, I. Csoti, H. Herbst, P. Urban, D. Woitalla und U. Wüllner geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

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.



Facharzt-Training Neurologische Intensivmedizin



Ihr Vorbereitungskurs Neurologische Intensivmedizin mit 30 Fällen!

- Lernen online und in der App *Facharzt Training*
- Zusätzliches Vertiefungswissen
- Persönliche Lernstandsanzeige
- Trainings-Leitfaden als PDF zum Download

Kostenfrei für DGN-Mitglieder

 Herausgegeben mit der DGN,
von Prof. Dr. Peter Berlit und Prof. Dr. Julian Bösel



← QR-Code scannen und ausprobieren
[SpringerMedizin.de/FacharztTraining](https://www.springermedizin.de/facharzttraining)