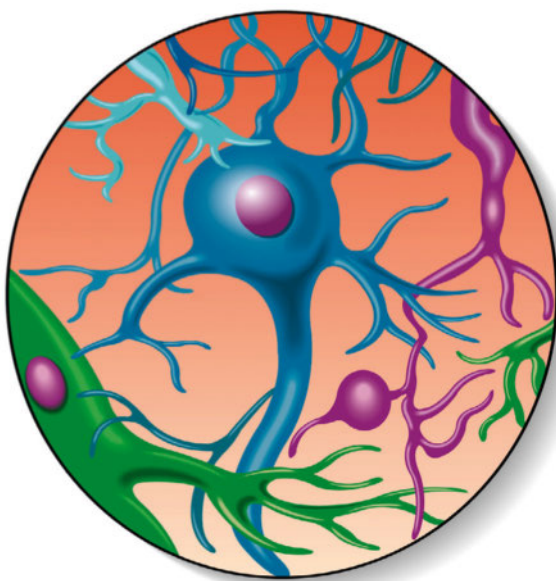


Praxis Report

Nr. 2, 2017



Individuelle Parkinson-Therapieoption mit Rotigotin

- ▶ Dopaminagonisten im Vergleich
- ▶ Die Substanz Rotigotin
- ▶ Applikationsmöglichkeiten

Praxis Report

Heft 2, 9. Jahrgang, Februar 2017,
ISSN 1865-2875

Dieser Praxis Report ist der Zeitschrift Aktuelle Neurologie beigelegt. Diese Ausgabe des Praxis Report entstand mit freundlicher Unterstützung der Bayer Vital GmbH, Leverkusen.

Herausgeber

Prof. Dr. med. Dirk Voitalla
Kath. Kliniken Ruhrhalbinsel
KH Kupferdreh, Neurologie
Heidbergweg 22–24, 45257 Essen
E-Mail: d.voitalla@kkrh.de

Für den Verlag

Joachim Ortleb, Lilian Hauser
E-Mail: joachim.ortleb@thieme.de

Vertrieb

Malik Zighmi
E-Mail: Malik.Zighmi@thieme.de

Layout

Fotosatz Buck, Kumhausen
E-Mail: mail@fotosatzbuck.de

Titelbild

Fotolia

Verlag

Georg Thieme Verlag KG Stuttgart · New York
Rüdigerstr. 14, 70469 Stuttgart
Postfach 30 11 20, 70451 Stuttgart
Tel. 07 11 / 89 31-0, Fax 07 11 / 89 31-2 98
www.thieme.de

Druck

F&W Mediacenter
Holzhauser Feld 2
83361 Kienberg

Manuskripte

Alle Manuskripte sind direkt an den Verlag zu senden. Grundsätzlich werden nur solche Manuskripte angenommen, die frei von Rechten Dritter sind. Für unaufgefordert eingesandte Manuskripte wird keine Haftung übernommen. Mit der Annahme des Manuskripts erwirbt der Verlag für die Dauer der gesetzlichen Schutzfrist (§ 64 UrHG) die ausschließliche Befugnis zur Wahrnehmung der Verwertungsrechte im Sinne der §§ 15 ff. des Urheberrechtsgesetzes, insbesondere auch das Recht der Übersetzung, der Vervielfältigung durch Fotokopie oder ähnliche Verfahren und der EDV-mäßigen Verwertung.

Copyright

Der Report und alle in ihm enthaltenen einzelnen Beiträge und Abbildungen sind für die Dauer des Urheberrechts geschützt. Jede Verwertung außerhalb der Grenzen des Urheberrechtsgesetzes ist ohne Zustimmung des Verlags unzulässig und strafbar. Das gilt insbesondere für Vervielfältigungen, Übersetzungen, Mikroverfilmungen und Einspeicherung und Verarbeitung in elektronischen Systemen.

Fotokopien

Fotokopien für den persönlichen und sonstigen Gebrauch dürfen nur von einzelnen Beiträgen oder Teilen davon als Einzelkopien hergestellt werden. Die Aufnahme des Reports in Lesezirkel ist nicht gestattet.

Wichtiger Hinweis

Wie jede Wissenschaft ist die Medizin ständigen Entwicklungen unterworfen. Forschung und klinische Erfahrung erweitern unsere Erkenntnisse, insbesondere was Behandlung und medikamentöse Therapie anbelangt. Soweit in diesem Heft eine Dosierung oder eine Applikation erwähnt wird, darf der Leser zwar darauf vertrauen, dass Autoren, Herausgeber und Verlag große Sorgfalt darauf verwandt haben, dass diese Angabe dem Wissensstand bei Fertigstellung des Reports entspricht.

Für Angaben über Dosierungsanweisungen und Applikationsformen kann vom Verlag jedoch keine Gewähr übernommen werden. Jeder Benutzer ist angehalten, durch sorgfältige Prüfung der Beipackzettel der verwendeten Präparate und gegebenenfalls nach Konsultation eines Spezialisten festzustellen, ob die dort gegebene Empfehlung für Dosierungen oder die Beachtung von Kontraindikationen gegenüber der Angabe in diesem Report abweicht. Eine solche Prüfung ist besonders wichtig bei selten verwendeten Präparaten oder solchen, die neu auf den Markt gebracht wurden. Jede Dosierung oder Applikation erfolgt auf eigene Gefahr des Benutzers. Autoren und Verlag appellieren an jeden Benutzer, ihm etwa auffallende Ungenauigkeiten dem Verlag mitzuteilen.

Gebrauchsnamen

Die Wiedergabe von Gebrauchsnamen, Handelsnamen, Warenbezeichnungen und dgl. in diesem Report berechtigt nicht zu der Annahme, dass solche Namen ohne Weiteres von jedermann benutzt werden dürfen; oft handelt es sich um gesetzlich geschützte eingetragene Warenzeichen, auch wenn sie nicht als solche gekennzeichnet sind.

Praxis Report

2/2017

2 Impressum
3 Editorial

4 **Individuelle Parkinson-Therapieoption mit Rotigotin**
14 Literatur



Prof. Dr. med.
Dirk Voitalla

Rotigotin im Vergleich verschiedener Dopaminagonisten

Die Möglichkeiten der Parkinson-Therapie haben sich in den letzten Jahren kontinuierlich erweitert. Heute steht eine große Auswahl an Medikamenten zur Verfügung, die eine individuelle Therapieeinstellung erlauben. Als Kriterium zur Auswahl eines geeigneten Medikaments wurde in der Vergangenheit das Alter der Patienten in den Vordergrund gestellt. Die Auswahl der Medikation berücksichtigt daneben das Nebenwirkungsprofil der einzelnen Substanzen, in gewissem Maße auch die zu beeinflussenden Zielsymptome.

Insbes. die Auswahl eines geeigneten Dopaminagonisten stellt eine große therapeutische Herausforderung dar. Das Repertoire der Therapieoptionen schließt heute verschiedene Applikationswege ein. Neben den oralen und subkutanen Applikationen ist die Erweiterung der Therapiemöglichkeiten auf die transdermale Applikation durch ein Pflaster eine sinnvolle Bereicherung.

Die Unterschiede der einzelnen Substanzen hinsichtlich ihrer Wirksamkeit auf definierte Parkinson-Symptome konnten in Studien bislang nicht herausgearbeitet werden. In der Tat reagiert jeder Patient individuell auf die medikamentöse Einstellung und daher sind Vorgaben hinsichtlich der Auswahl immer mit Einschränkungen verbunden.

In diesem Report soll ein Überblick über die zur Verfügung stehenden Dopaminagonisten gegeben werden. Ein besonderer Schwerpunkt wird dabei auf die Substanz Rotigotin gelegt. Rotigotin wurde als Dopaminagonist für die transdermale Applikation entwickelt und ist zur symptomatischen Behandlung bei idiopathischer Parkinson-Erkrankung im Frühstadium oder in Kombination mit Levodopa, d. h. während des Krankheitsverlaufs, einschließlich der Spätstadien zugelassen. Rotigotin wird auch eingesetzt zur symptomatischen Behandlung des mittelschweren bis schweren idiopathischen Restless-Legs-Syndroms.

Als transdermal zu applizierender Wirkstoff hat dieser ein Alleinstellungsmerkmal unter den Dopaminagonisten.

Individuelle Parkinson-Therapieoption mit Rotigotin

Dopaminagonisten im Vergleich – Die Substanz Rotigotin – Applikationsmöglichkeiten

Herausgeber: Prof. Dr. med. Dirk Woitalla

Institut

Kath. Kliniken Ruhrhalbinsel
KH Kupferdreh, Neurologie
Heidbergweg 22–24, 45257 Essen
E-Mail: d.woitalla@kkrh.de

ZUSAMMENFASSUNG

Die Parkinson-Erkrankung ist durch die motorischen Kardinalsymptome Rigor, Tremor, Bradykinesie und posturale Instabilität charakterisiert, die von nicht-motorischen Symptomen begleitet werden. Die Ausprägung der motorischen und nicht-motorischen Symptome variiert zwischen verschiedenen Patienten erheblich und führte zur Definition von Dominanztypen (Akinese-Rigor-Dominanztyp, Tremor-Dominanztyp, Äquivalenztyp), die prognostische Bedeutung haben, bisher jedoch nicht in die Leitlinienempfehlung zur Therapie eingebunden wurden. Neuere Arbeiten definieren darüber hinaus Subtypen der Parkinson-Erkrankung, die sich vorwiegend an nicht-motorischen Symptomen orientieren [1].

Die Auswahl der Parkinson-Medikation orientiert sich im klinischen Alltag u. a. an der individuellen Ausprägung der Symptome beim jeweiligen Patienten. Biologische Variablen, wie das Alter des Patienten, die Krankheitsdauer, Begleiterkrankungen, u. a. m. werden ebenfalls berücksichtigt.

Es stehen eine Vielzahl unterschiedlicher Substanzen zur Behandlung der Parkinson-Erkrankung zur Auswahl, die sich in ihrem Wirkmechanismus teilweise erheblich unterscheiden. Zur Behandlung motorischer Symptome werden meist Medikamente eingesetzt, die die dopaminerge Neurotransmission beeinflussen. Neben L-Dopa zählen hierzu insbes. die Dopaminagonisten, von denen aktuell 9 verschiedene zur Behandlung der Parkinson-Erkrankung zugelassen sind (► **Tab. 1**).

Wir behandeln unsere Patienten mit unterschiedlichen Dopaminagonisten und erhoffen uns dabei die bestmögliche Behandlung, ausgehend von der individuellen Symptomausprägung des jeweiligen Patienten. Die Auswahl der geeigneten Therapie erfolgt unter Berücksichtigung verschiedener Faktoren (Erfahrung, Informationen der Pharmaindustrie, Dosierungsschritte), orientiert sich aber im Gegensatz bspw. zur Epilepsitherapie nur selten am pharmakologischen Profil der Dopaminagonisten. Dies betrifft sowohl den Beginn der medikamentösen Therapie als auch die Behandlung des fortgeschrittenen Parkinson-Syndroms.

Dieser Text soll einen Überblick über die verschiedenen Dopaminagonisten und eine Hilfestellung bei der

Auswahl geben. Ein besonderer Schwerpunkt ist die Darstellung der Eigenschaften von Rotigotin (Leganato[®], Neupro[®]) im Vergleich mit den anderen Dopaminagonisten.

Historie der Dopaminagonisten

Der Zusammenhang zwischen dem Morbus Parkinson und dem dopaminergen System gelang durch die Entdeckung der Pharmakologie von Reserpin durch Brodie und Carlsson [2], der Nachweis eines Dopaminmangels in den Basalganglien durch Birkmayer und Hornykiewicz [3]. Sie führten 1961 den Nachweis eines therapeutischen Effekts von L-Dopa bei Parkinson-Patienten [4] und legten damit den Grundstein der pharmakologischen Therapie, die in den 1970er-Jahren breite Anwendung fand. Bereits wenige Jahre nach Einführung von L-Dopa wurden Fallberichte veröffentlicht, die auf die Limitationen der Therapie mit Levodopa hinwiesen, wie das Auftreten von motorischen Fluktuationen und Dyskinesien [5].

Bereits in den 50er-Jahren beobachteten Schwab [6] und Struppler [7] mit ihren Mitarbeitern einen Effekt auf die Symptome der Parkinson-Erkrankung nach subkutaner Gabe von Apomorphin, konnten diesen Effekt jedoch nicht einordnen. Bromocriptin wurde als erster Dopaminagonist 1974 als Therapie der Parkinson-Erkrankung eingeführt [8], gefolgt von Lisurid [9]. Etwa zur gleichen Zeit erfolgte die Einführung der ergolinen Substanzen Pergolid [9] und später Cabergolin [10]. Zu dieser Zeit war Piribedil bereits als Vasodilatator in der Kardiologie zugelassen, Bromocriptin zur

► **Tab. 1** Dopaminagonisten mit Dosierungsempfehlungen; mod. nach [39].

Substanz	Beginn	wöchentliche Steigerung	Erhaltungsdosis	Tages-Gesamtdosis
Dopaminagonist				
<i>Non-Ergot</i>				
Piribedil	50 mg abends	50 mg alle 2 Wochen	2- bis 3-mal 50 mg, bis 100-50-100 mg	150-250 mg
Pramipexol Standard	3-mal 0,088 mg	2. Woche: 3-mal 0,18 mg 3. Woche: 3-mal 0,35 mg weiter wöchentl. um 3-mal 0,18 mg	3-mal 0,35-0,7 mg	1,05-3,3 mg
Pramipexol retard	0,26 mg morgens	2. Woche: 1-mal 0,52 mg 3. Woche: 1-mal 1,05 mg; weiter wöchentl. auf: 1-mal 2,1 mg; 1-mal 3,15 mg	1-mal 1,05-2,1 mg	1,05-3,15 mg
Ropinirol Standard	1 mg morgens	1 mg; ab 6 mg: 1,5-3 mg	3-mal 3-8 mg	6-24 mg
Ropinirol retard	2 mg morgens	2 mg	6-24 mg	6-24 mg
Rotigotin transdermal	Frühstadium 2 mg/24 h; Spätstadium 4 mg/24 h	2 mg/24 h	6-8 mg/24 h (Frühstadium) 8-16 mg/24 h (fortgeschrittenes Stadium)	6-16 mg/24 h
<i>Ergot</i>				
Bromocriptin	1,25 mg	1,25-5 mg	3-mal 2,5-10 mg	7,5-30 mg
Cabergolin	0,5-1 mg morgens	1 mg	1-mal 3-6 mg	3-6 mg
α-Dihydroergocriptin	2-mal 5 mg	5 mg	3-mal 20-40 mg	60-120 mg
Lisurid	0,1 mg abends	0,1-0,2 mg	3-mal 0,4-1 mg	1,2-3 mg
Pergolid	0,05 mg abends	0,05 mg; ab 0,75 mg: 0,25 mg	3-mal 0,5-1,5 mg	1,5-5 mg

Milchbildungshemmung und Apomorphin als Emetikum [11]. In der Folge wurden 2 nicht-ergoline Substanzen eingeführt, das Indolderivat Ropinirol und das Benzothiazolderivat Pramipexol. Als neueste Substanz folgte das Aminotetralinderivat Rotigotin, welches primär zur transkutanen Applikation entwickelt wurde und ebenfalls keine ergoline Struktur aufweist.

Begleitet wurde die Entwicklung und Etablierung der dopaminagonistischen Therapie im Jahr 1975 von der Entdeckung zweier unterschiedlicher Dopaminrezeptoren [12-13]. Nunmehr stand die Frage im Raum, inwieweit die Nebenwirkungen der Therapie mit L-Dopa durch die spezifische Wirkung an einem der beiden Rezeptoren hervorgerufen werden. Damit verknüpft war die Frage, ob die Entwicklung selektiver Dopaminagonisten in der Lage sein würde, bestimmte Parkinson-Symptome gezielt zu behandeln [14].

Weitere Vorteile einer Therapie mit Dopaminagonisten wurden in der gegenüber L-Dopa längeren Wirkdauer, der Einsparung eines Dopa-Decarboxylaseinhibitors und der fehlenden Interaktionen mit den Aminosäuren der Nahrung gesehen [14]. Auch stand die Frage zur Diskussion, ob die Neurotransmitterwir-

kung von Metaboliten des L-Dopa unterbunden wird, ein Effekt, der gegenwärtig auch für die Induktion von Dyskinesien durch die Umwandlung des L-Dopa in serotonergen Neuronen mitverantwortlich gemacht wird [15].

Die Frage eines Nutzens der selektiven dopaminergen Aktivität bekam durch die Entdeckung der inzwischen 5 bekannten dopaminergen Subrezeptoren in den 90er-Jahren des vergangenen Jahrhunderts eine zusätzliche Dynamik [16-18] und ist bis heute Gegenstand der klinischen Forschung [15].

Dopaminrezeptoren gehören zu einer Familie relativ großer Proteine, die aus 7 hydrophoben α-helikalen transmembranen Einzelproteinen bestehen. Es handelt sich um G-Protein-gekoppelte Rezeptoren, die mit einer Reihe zytoplasmatischer Effektormoleküle in Verbindung stehen. Die 5 bekannten Dopaminrezeptoren (D1-D5) sind sowohl durch ihre cDNA-Gensequenz charakterisiert als auch durch ihre pharmakologischen und biochemischen Eigenschaften. Sie werden hinsichtlich ihrer Signaltransduktionswege unterteilt in jene, die die intrazelluläre cAMP-Konzentration über stimulierende G-Proteine (Gs) erhöhen (D1-artige mit

den Subrezeptoren D1 und D5) und solche, welche die Synthese von cAMP über inhibitorische G-Proteine (Gi) hemmen (D2-artige mit den Subrezeptoren D2, D3 und D4).

Die Rezeptoren vermitteln neben der cAMP-Wirkung weitere intrazelluläre Signalwege (z. B. Phospholipase C, Proteinkinase C etc.), aber auch den Stoffwechsel von Proteinkinasen (z. B. **Mitogen Activated Protein Kinase**, MAPK) und extrazellulärer Signalkaskaden (z. B. **Extracellular Signal Related Kinase**; ERK). Die funktionellen Unterschiede der Dopaminagonisten an den verschiedenen Rezeptoren werden z. T. auf diese Signalwege zurückgeführt.

Der D1-Rezeptor zählt zu den am häufigsten exprimierten Dopaminrezeptoren im menschlichen Gehirn. Die Langzeitnebenwirkungen der Dopatherapie, insbes. die Dyskinesien, wurden mit der Wirkung am D1-Rezeptor in Verbindung gebracht, aus diesem Grund wurden Dopaminagonisten mit hoher Spezifität für den D2-Rezeptor entwickelt (insbes. Pramipexol und Ropinirol). Die Entwicklung selektiver D1-Agonisten führte bisher zu keiner klinischen Zulassung.

Dopaminrezeptoren sind in der Lage als monomere oder hetero-oligomere Rezeptoren zu agieren, die auf diese Weise ihre Bindungsaffinität ändern. Die Bedeutung dieser hetero-oligomeren Rezeptoren ist bisher nur ansatzweise erforscht, die Induktion von Impulskontrollstörungen der Substanzen Pramipexol und Ropinirol wird mit ihrer Affinität zu den D2/D3-Heterodimeren in Verbindung gebracht [19–20].

Die Therapieentscheidung im Alltag

Die Wirkung des L-Dopa als metabolischem Vorläufer des Dopamins in der Parkinson-Therapie ist unbestritten. Die Konversion des L-Dopa vollzieht sich jedoch nicht nur in dopaminergen Neuronen, sondern auch in anderen Neuronen mit Bezug zum monoaminergen Stoffwechsel. In den letzten Jahren setzt sich zunehmend die Ansicht durch, dass die Wirkung des L-Dopa sich nicht nur auf die Effekte der dopaminergen Rezeptoren beschränkt, sondern dass nicht-dopaminerge Transmissionswege mitverantwortlich für die klinischen Effekte des L-Dopa sind [15].

Auch wenn L-Dopa einen guten Effekt auf Rigor und Bradykinesie zeigt, ist der therapeutische Effekt auf den Tremor, das Freezing und die posturale Instabilität gering. Auch die nicht-motorischen Symptome wie kognitive Dysfunktion, Apathie, Depression, Schlafstörungen und sensorische Störungen bessern sich nicht. Des Weiteren zeigt L-Dopa den pharmakokinetischen Nachteil einer kurzen Halbwertszeit. Bereits

nach wenigen Jahren entwickeln die Patienten motorische Komplikationen in Form von Dyskinesien und Fluktuationen der Beweglichkeit. Aus diesem Grund ist der Einsatz von Dopaminagonisten auch in der Frühphase der Erkrankung sinnvoll. In Kombination mit L-Dopa zeigten sie in verschiedenen Studien eine Reduktion des Dyskinesie-Risikos bei Parkinson-Patienten, sodass die frühe Kombination beider Substanzen von einigen Autoren propagiert wird [21].

Bei den Dopaminagonisten handelt es sich nicht um eine einheitliche Substanzklasse mit einheitlicher Wirkung. Der erste zugelassene Dopaminagonist, Bromocriptin, war zunächst nur zur Kombinationsbehandlung in Verbindung mit Levodopa bei Patienten mit motorischen Fluktuationen zugelassen, wurde später auch als Monotherapie empfohlen. Die Dopaminagonisten unterscheiden sich erheblich in ihren Bindungsaffinitäten zu den dopaminergen, aber auch zu nicht-dopaminergen Rezeptoren und es muss davon ausgegangen werden, dass sich diese Affinitätsunterschiede im klinischen Wirkprofil der Dopaminagonisten abbilden [22]. In der Auswahl der Dopaminagonisten richten wir uns heute meist an der Struktur der Substanzen aus und vermeiden solche mit einer ergolinen Grundstruktur. Ursächlich hierfür ist die Beobachtung einer erhöhten Prävalenz von Herzklappenfibrosen unter den Agonisten Cabergolin und Pergolid [23]. Die Induktion der Mitogenese interstitieller Zellen, die für die Induktion der Fibrose verantwortlich gemacht wird, ist nach Meinung verschiedener Autoren nicht Ausdruck einer strukturellen Eigenschaft, sondern der Affinität zum 5-HT_{2B}-Rezeptor geschuldet [24]. Bis auf Cabergolin und Pergolid sind die anderen Dopaminagonisten jedoch antagonistisch an diesem Rezeptor wirksam [25–27]. Bereits das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) [28] weist in einer Mitteilung aus dem Jahr 2008 darauf hin, dass diese Nebenwirkung unter den Substanzen Bromocriptin, Dihydroergocriptin und Lisurid sehr selten (weniger als 1 auf 10 000) auftritt.

Für die Auswahl eines Dopaminagonisten spielen im klinischen Alltag weitere Faktoren eine Rolle. Dazu zählen neben der persönlichen Erfahrung, ökonomische Kriterien, die Handhabbarkeit, insbes. die Dosierungsschritte und die durch die Vertreter der Pharmafirmen hervorgehobenen produktspezifischen Vorteile. Zum Teil basieren diese Wirkungen auf klinischen Beobachtungen, die marketingtechnisch als Alleinstellungsmerkmal einer Substanz proklamiert werden.

Die unterschiedlichen Rezeptoraffinitäten der einzelnen Dopaminagonisten (► **Abb. 1**) charakterisiert das individuelle klinische Profil der jeweiligen Substanz. Einschränkend sei darauf hingewiesen, dass die Bin-

dungsaffinität der unterschiedlichen Dopaminagonisten nicht in Verbindung mit ihrer intrinsischen Aktivität steht.

Da vergleichende Studien der Dopaminagonisten bis auf wenige Ausnahmen nicht durchgeführt wurden und wahrscheinlich auch in Zukunft nicht durchgeführt werden, ist es notwendig die einzelnen Substanzen vor dem Hintergrund experimenteller Studien zu beleuchten. Unterstützt werden die Ergebnisse in jüngster Zeit durch vergleichende Betrachtungen, die bspw. eine graduierte Einschätzung des Nebenwirkungspotenzials einzelner Substanzen erlauben [29].

Wirkung und Nebenwirkung verkörpern die Merkmale einer Substanz in gleicher Weise, sie können als Beleg für unterschiedliche Effektivität dieser Substanzen auf die Symptome der Parkinson-Erkrankung herangezogen werden.

Aus tierexperimentellen Untersuchungen lässt sich ableiten, dass die agonistische Wirkung am D1-Rezeptor des frontalen Kortex zu einer Verbesserung der kognitiven Leistungsfähigkeit führt [30]. Unklar ist, ob die stärkere Wirksamkeit des L-Dopa auf die motorischen Symptome durch die Wirkung am D1-Rezeptor hervorgerufen wird.

D2- und D3-Rezeptoren werden mit positiven Wirkungen auf die Motorik in Verbindung gebracht. Der Konformationszustand der jeweiligen Rezeptoren (D2high vs. D2low; D3high vs. D3low) spielt für die Affinität der Agonisten zum Rezeptor und damit für deren Wirkung am Rezeptor ebenfalls eine Rolle [29]. Die agonistische Wirkung am D3-Rezeptor ist möglicherweise mit der Beeinflussung der Stimmung im Sinne eines antidepressiven Effekts assoziiert [31]. Die tremorspezifische Wirkung einzelner Dopaminagonisten wird ebenfalls mit der Affinität zum D2-/D3-Rezeptor in Verbindung gebracht [32]. Aktuelle Arbeiten deuten auf einen Zusammenhang zwischen der Induktion von Impuls-Kontrollstörungen und der Affinität zum Dopamin-Rezeptor-System [29]. In der Arbeit von Seeman wird auf den Zusammenhang zwischen dieser Nebenwirkung und dem Verhältnis aus D3/D2-Affinität hingewiesen [29].

Nicht-dopaminerge Rezeptoren mit Bezug zum Parkinson-Syndrom

Noradrenerge Transmission

Noradrenerge Neurotransmission findet sich in verschiedenen Arealen des Gehirns, die größte Konzentration noradrenerger Neurone findet sich im Locus coeruleus. L-Dopa wird nach Aufnahme in noradrenerge Zellen durch die Aromatische-L-Aminosäure-Decarboxylase (AADC) in Dopamin konvertiert und Dopamin wiederum durch die in noradrenergen Neuronen

vorhandene Dopamin-Betahydroxylase in Noradrenalin [15]. L-Dopa führt zu einer vermehrten Freisetzung von Noradrenalin im Striatum [15].

Ein weiterer bedeutsamer Rezeptor für die Behandlung der Parkinson-Erkrankung ist der Alpha₂A-Rezeptor. Die Inhibition dieses Rezeptors führt zur vermehrten Ausschüttung von Noradrenalin und Acetylcholin insbes. im Frontalhirn und somit zu einer Verbesserung der Kognition [33].

Serotonerge Transmission

Für die Behandlung der Parkinson-Erkrankung ist der 5-HT₁A-Rezeptor möglicherweise von großer Bedeutung. Agonisten an diesem Rezeptor zeigen tierexperimentell antidyskinetische Eigenschaften [34–35]. Das Auftreten L-Dopa induzierter Dyskinesien wird mit der aberranten Freisetzung von Dopamin und Serotonin (5-HT) in serotonergen Neuronen erklärt und kann durch verschiedene prä- und postsynaptische Rezeptoren, insbes. die 5-HT₁A-Rezeptoren moduliert werden [36]. Gleichzeitig ist die Hypersensitivität des 5-HT₁A-Rezeptors für die verminderte Serotonausschüttung im Hippokampus und der damit assoziierten Depression verantwortlich [37]. Die geringen therapeutischen Erfolge der selektiven Serotonin Wiederaufnahmehemmer (SSRI) beim Parkinson werden experimentell durch Verlust der inhibitorischen Effektivität von SSRI auf den 5-HT₁A-Rezeptor in der Anwesenheit von L-Dopa zurückgeführt [38]. Der 5-HT₂A-Rezeptor wird neben den mesolimbischen Dopaminrezeptoren für das Auftreten von Psychose bei Parkinson verantwortlich gemacht [36].

Pharmakologische Charakterisierung der verschiedenen Dopaminagonisten

Die einzelnen Dopaminagonisten unterscheiden sich in ihrer Halbwertszeit, ihrer Elimination und der Art der Applikation (► **Tab. 2**).

Substanzen mit längerer Halbwertszeit haben den Vorteil der kontinuierlichen dopaminergen Stimulation mit der Folge einer verminderten Einnahmefrequenz. In den letzten Jahren wurden deshalb für die Substanzen Pramipexol und Ropinirol retardierte Formulierungen entwickelt, die die produktspezifischen Nachteile ausgleichen sollen.

Rotigotin bildet hierbei in zweierlei Hinsicht eine Ausnahme:

1. Durch die transdermale Applikation kommt es nicht zu Interferenzen mit der gestörten gastrointestinalen Motilität.
2. Die gleichmäßig dosierte Abgabe des Wirkstoffs sorgt für relativ konstante Plasmaspiegel über 24 Stunden.

► **Tab. 2** Pharmakologische Charakteristika einzelner Dopaminagonisten; mod. nach [22, 40].

Substanz	Gruppe	HWZ (h)	Elimination	Besonderheiten
Apomorphin	Non-Ergot	0,5		non-oral
Bromocriptin	Ergot	6	hepatisch	
Cabergolin	Ergot	65	hepatisch	lange HWZ
α-Dihydroergocriptin	Ergot	15	hepatisch	
Lisurid	Ergot	2–3	hepatisch/renal	
Pergolid	Ergot	7–16	hepatisch/renal	
Pramipexol	Non-Ergot	8–12	renal	
Ropinirol	Non-Ergot	6	renal	
Rotigotin	Non-Ergot	5–7	hepatisch/renal	transdermal
Piribedil	Non-Ergot	20	hepatisch	Bioverfügbarkeit (<10 %)

Zu beachten ist die Eliminationskinetik bei Patienten mit Einschränkungen der renalen oder hepatischen Funktion.

Umstellungsstrategien

Die Umstellung eines Dopaminagonisten erfolgt nach dem Auftreten nicht tolerabler Nebenwirkungen oder mangelnder Wirksamkeit. Für die Beurteilung der mangelnden Wirksamkeit ist die mit einer definierten Substanz assoziierte Wirkung von Bedeutung, die wiederum die Kenntnis der produktspezifischen Besonderheiten und damit des pharmakologischen Profils voraussetzt.

Die Empfehlungen zur Umstellung sowie Kombination von Dopamin-Antagonisten stellen ausschließlich die persönlichen/klinischen Erfahrungen des Autors dar und entsprechen nicht den zugelassenen Indikationen/Dosierungsempfehlung von Dopamin-Antagonisten in Deutschland.

Sinnvolle Umstellungsoptionen

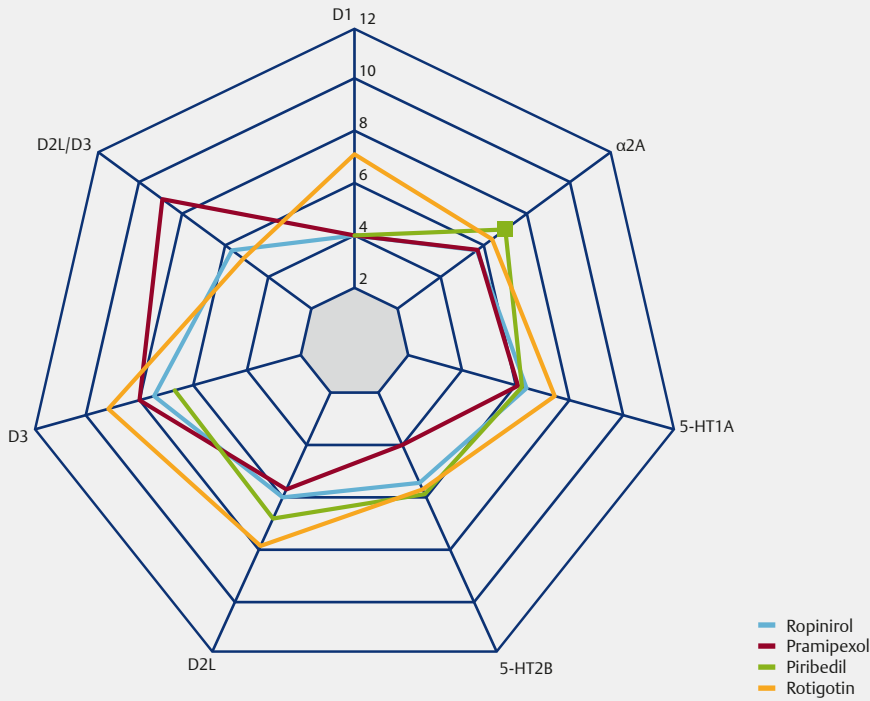
Der therapeutische Einsatz von Dopaminagonisten erfolgt innerhalb eines therapeutischen Algorithmus, der zum einen biometrische Variablen wie das Alter des Patienten berücksichtigt, andererseits durch die klinisch dominanten Symptome geprägt wird. Der Einsatz definierter Dopaminagonisten wird dabei mit Zielsymptomen in Verbindung gebracht, welche die beworbenen Substanzen in Studien deutlich beeinflussten. Dabei wird jedoch nicht berücksichtigt, dass „head-to-head“-Studien fehlen und die Überlegenheit einzelner Substanzen gegenüber anderen nicht ohne Weiteres abgeleitet werden kann. Grundlage dieser Beschreibungen sind die, einzelnen Rezeptoren zugeschriebenen-Eigenschaften, etwa die tremordominante Wirkung am D3-Rezeptor. Aber auch die nicht-do-

paminerge Stimulation spielt unter diesem Aspekt eine große Rolle, bspw. bei der postulierten Wirkung auf kognitive Effekte durch die Inhibition des Alpha-2-A-Rezeptors.

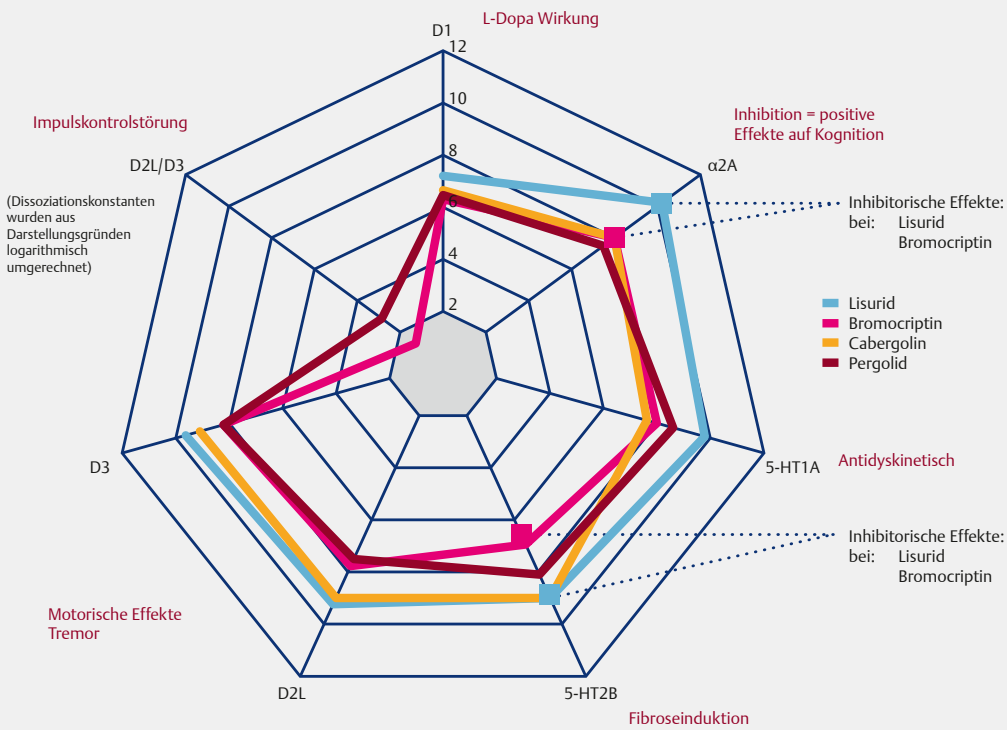
Zur Charakterisierung der einzelnen Substanzen und deren Unterscheidung kann die Darstellung in einem Radarplot (► **Abb. 1** und **2**) genutzt werden. Unterschiedliche Rezeptorprofile der einzelnen Substanzen lassen sich hierdurch visualisieren und Gemeinsamkeiten erkennen. Einschränkend soll darauf hingewiesen werden, dass der Radarplot nur die Affinitäten zu den einzelnen Rezeptoren zum Ausdruck bringt, nicht aber die intrinsische Aktivität und auch die Wirkstoffkonzentration im Gehirn nicht direkt verglichen werden kann. Aus dem Radarplot kann ein produktspezifisches Profil abgeleitet werden, dass die jeweilige Substanz charakterisiert und mit den eigenen Erfahrungen in Einklang gebracht werden kann.

Aus diesen unterschiedlichen Rezeptorprofilen lassen sich Substanzen mit ähnlichem Profil von solchen mit unterschiedlichen Eigenschaften ableiten. Der Wechsel eines Dopaminagonisten zu einem anderen sollte dieses Rezeptorprofil berücksichtigen, da sowohl die unzureichende klinische Wirkung als auch das Nebenwirkungsprofil in direkter Beziehung zur Wirkung an einzelnen Rezeptoren steht.

Dabei ist nicht nur die Wirkung auf einen einzelnen Rezeptor von Bedeutung, sondern auch das Verhältnis der Wirkung auf unterschiedliche Rezeptoren. So leiten Seeman und Mitarbeiter aus der D2/D3-Rezeptor-Affinität die Induktion von Impulskontrollstörungen bei der Parkinson-Erkrankung ab [29]. Hierbei weist Pramipexol das ungünstigste Wirkprofil auf, gefolgt von Ropinirol. Diese Hypothese steht in Einklang mit der klinisch berichteten Zahl dieser Nebenwirkung. Der



► **Abb. 1** Radarplot der nicht-ergolinen Dopaminagonisten; mod. nach [22, 25].
Logarithmische Skalierung der Bindungsaffinität zu den einzelnen Rezeptoren.



► **Abb. 2** Radarplot der ergolinen Dopaminagonisten; mod. nach [22, 25].

► **Tab. 3** Äquivalenzdosen der Dopaminagonisten; mod. nach [39].

	Dosis
L-Dopa	100 mg
Rotigotin (mg/d)	4
Ropinirol (mg/d)	5
Pramipexol (mg/d)	0,7
Piribedil (mg/d)	100
Cabergolin (mg/d)	1,5
Pergolid (mg/d)	1
Bromocriptin (mg/d)	10
DHEC (mg/d)	20
Lisurid (mg/d)	1

Wechsel bei einem Patienten würde unter Berücksichtigung dieser Wirkung zu einer Substanz mit niedriger Affinität erfolgen, also Rotigotin oder Piribedil, sofern eine non-ergoline Substanz bevorzugt wird, oder Bromocriptin, falls eine ergoline Substanz erwogen wird. Die ► **Abb. 7** veranschaulicht sinnvolle Umstellungen der Dopaminagonisten.

In Einzelfällen wird der Patient während der Umstellungsphase in einen zufriedenstellenden Zustand kommen, ohne dass die Umstellung vollendet ist. Hier stellt sich die Frage, inwieweit eine Kombination zweier Agonisten, in dieser Umstellungsphase ist diese ja gegeben, eine dauerhafte Therapieoption sein kann. In der

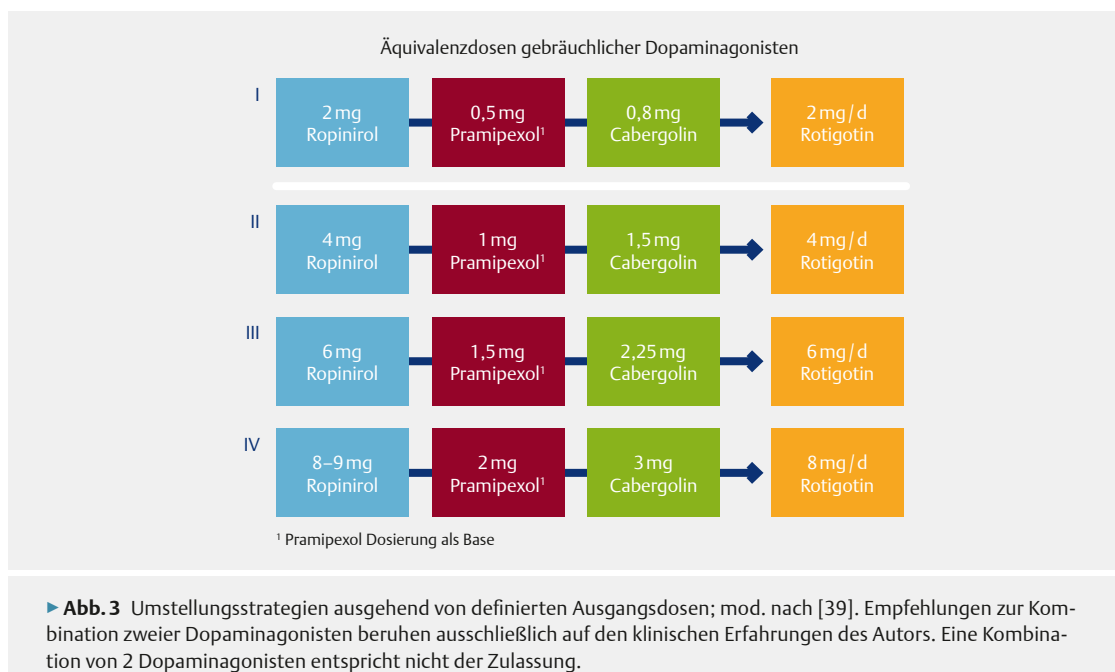
Tat zeigt die eigene Erfahrung, dass diese Kombination bei vielen Patienten sehr sinnvoll ist und sowohl die Nebenwirkungen der Therapie gebessert sind, als auch additive klinische Effekte ausgenutzt werden können. Die Entscheidung über dieses Vorgehen bleibt dem Einzelfall vorbehalten, sollte im Sinne unserer Patienten jedoch nicht a priori ausgeschlossen werden.

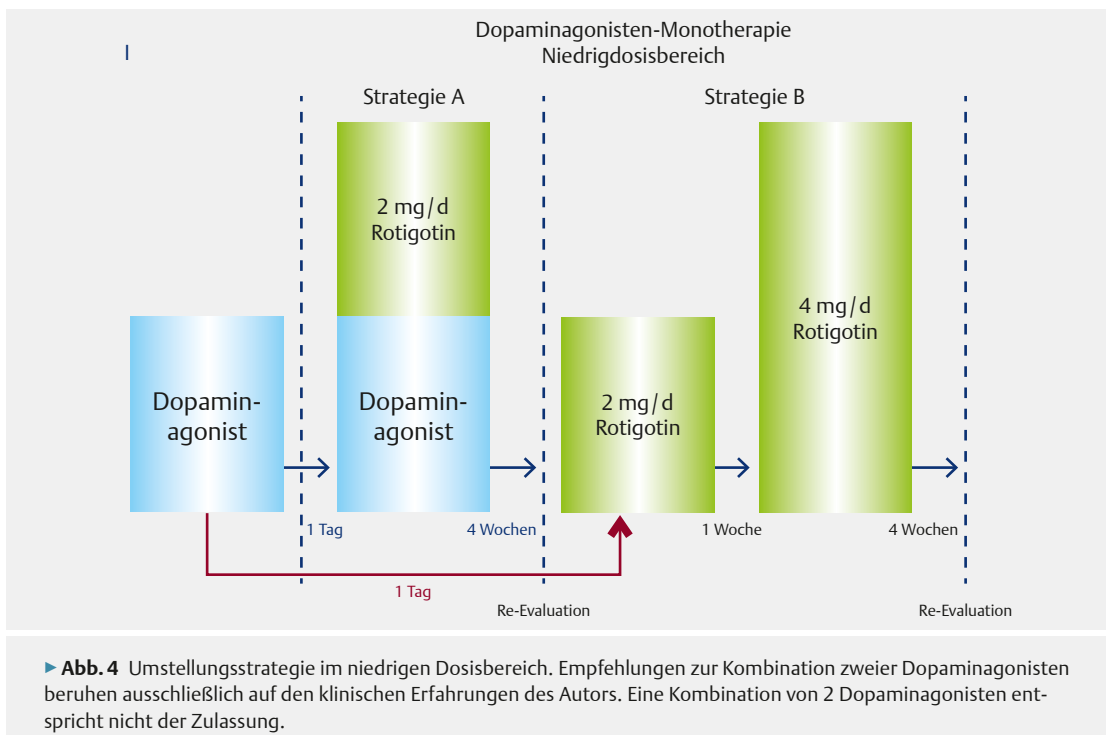
Wird die Kombination zweier Agonisten als Therapie-lösung angestrebt, sollten die einzelnen Dopaminagonisten nicht bis zur Maximaldosis titriert werden, sondern die Kombinationseffekte berücksichtigt werden. Hinweise hierzu können aus der ► **Tab. 3** zu den Äquivalenzdosen entnommen werden. Empfehlungen zur Kombination zweier Dopaminagonisten beruhen ausschließlich auf den klinischen Erfahrungen des Autors. Eine Kombination von 2 Dopaminagonisten entspricht nicht der Zulassung.

Die Bedeutung der Äquivalenzdosen bei der Umstellung von Parkinson-Patienten

Der Wechsel eines Dopaminagonisten ist notwendig falls intolerable Nebenwirkungen auftreten oder der Therapieeffekt trotz ausreichender Dosis nicht adäquat ist. Im ersten Fall wird eine forcierte Umstellung notwendig sein, im zweiten Fall kann die Umstellung langsam erfolgen.

Grundsätzlich sollte bei der Umstellung der Dopaminagonisten immer die Äquivalenzdosis der einzelnen Substanzen berücksichtigt werden (► **Tab. 3**, **Abb. 3**). Die Umstellung eines Patienten von einem Dopaminagonisten auf einen anderen im hohen Dosisbereich stellt eine besondere Herausforderung dar. Im Alltag





werden hierzu 2 unterschiedliche Umstellungsstrategien empfohlen:

- Der Wechsel von einem auf den anderen Tag (day-to-day switch, overnight-switch).
- Der Wechsel über einen längeren Zeitraum (tip-toe-Strategie).

Der Wechsel der Medikation von einem auf den anderen Tag erfordert einen engen Kontakt zum Patienten, der häufig im ambulanten Rahmen nicht zu gewährleisten ist. Die Gefahr einer akuten Verschlechterung der Beweglichkeit hält viele Ärzte von dieser Umstellungsstrategie ab. In Abhängigkeit von der Schwere beobachteter Nebenwirkungen kann sie jedoch notwendig sein.

Die allmähliche Umstellung eines Patienten (tip-toe-Strategie) entspricht möglicherweise der idealen Therapievorstellung beim Parkinson-Syndrom, welches gewöhnlich ein adaptives Vorgehen berücksichtigt. Es mag auch mit der Angst vor intolerablen Nebenwirkungen unter der geänderten Therapie zusammenhängen, die sich bei ambulanter Durchführung einer solchen Therapieumstellung der klinischen Beobachtung entziehen. In der vorgestellten Variante wird zudem eine pharmakologische Reserve berücksichtigt. In der ambulanten Praxis hat sich die tip-toe-Strategie bewährt, die an dieser Stelle näher vorgestellt werden soll. Sie beruht auf eigenen Erfahrungen im klinischen Alltag.

Die 3 verschiedenen Modelle der tip-toe-Strategie hängen vom Dosisbereich der Dopaminagonisten ab.

1. Niedriger Dosisbereich

(–100 mg LD-Äquivalenzdosis) (► **Abb. 4**)

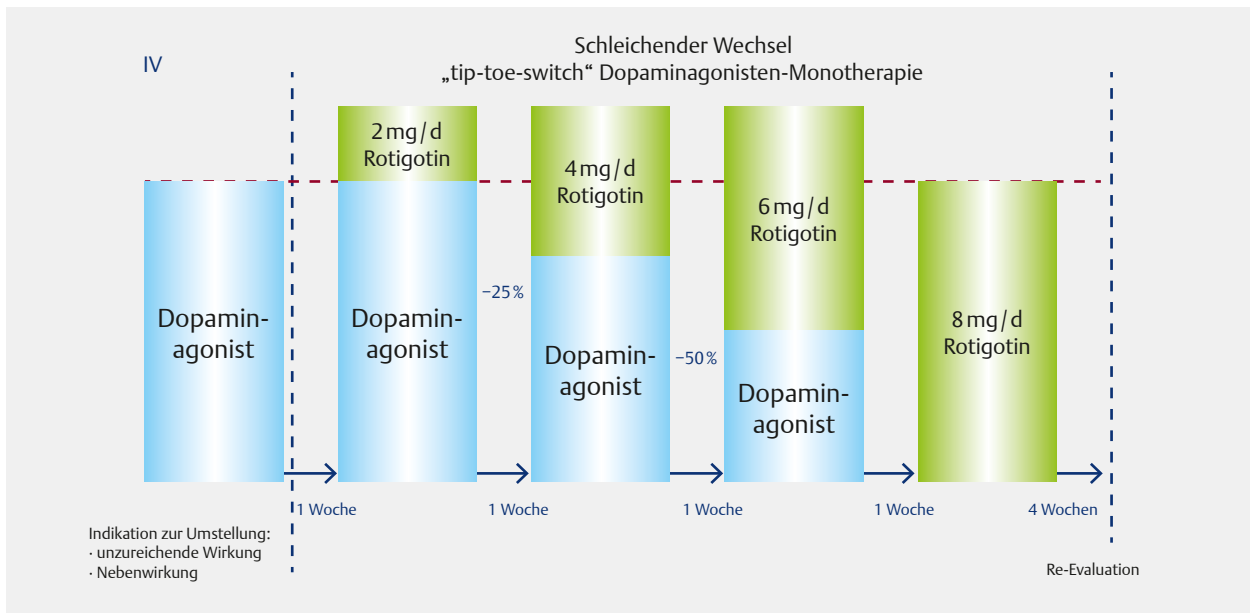
In diesem Dosisbereich wird ein Wechsel von einem auf den anderen Dopaminagonisten ohne großen zeitlichen Verzug möglich sein. Die Umstellung erfolgt nach einem Schema von einem Tag zum anderen unter Berücksichtigung der Äquivalenzdosen.

2. Mittlerer und höherer Dosisbereich

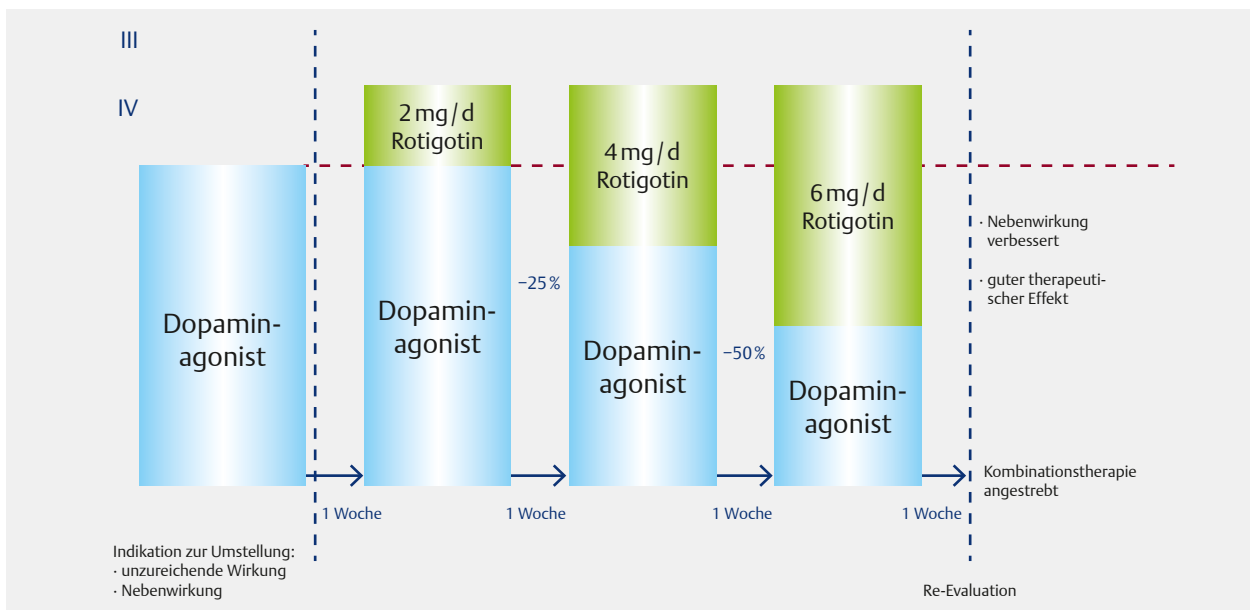
(100–500 mg LD-Äquivalenzdosis) (► **Abb. 5–6**)

Im mittleren und hohen Dosisbereich sollte der neue Dopaminagonist zunächst in geringer Dosis addiert werden um eine Unterdosierung zu vermeiden. Dann erfolgt sukzessive der Ersatz des alten durch den neuen Dopaminagonisten. Nach der eigenen Erfahrung können die Umstellungsschritte nach der Vorgabe (► **Abb. 5**) erfolgen. Gelegentlich wird während der Umstellungsphase eine gute Beweglichkeit und eine Reduktion der Nebenwirkungen der Ausgangstherapie erreicht. In diesem Fall kann die Kombinationstherapie zweier Dopaminagonisten als sinnvolle Option individuell geprüft werden.

Welcher der Umdosierungsstrategien gewählt wird, hängt von einer Vielzahl von Faktoren ab. Die hier vorgestellten Möglichkeiten bilden die eigene Praxis ab und können als Hilfestellung für das eigene Vorgehen genutzt werden (► **Abb. 7**). In der Umstellungsphase sollte der Kontakt zum Patienten aufrecht erhalten werden, um die Umstellung zu begleiten und bei Problemen rasch reagieren zu können.



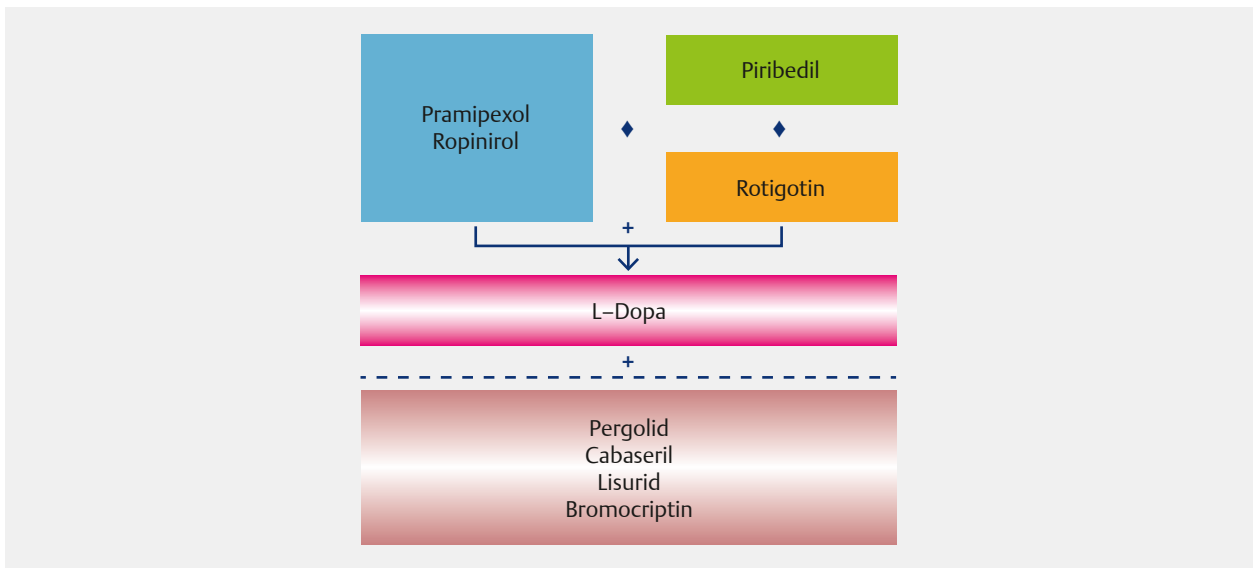
► **Abb. 5** Umstellungsstrategie im mittleren Dosisbereich. Empfehlungen zur Kombination zweier Dopaminagonisten beruhen ausschließlich auf den klinischen Erfahrungen des Autors. Eine Kombination von 2 Dopaminagonisten entspricht nicht der Zulassung.



► **Abb. 6** Umstellungsstrategie im mittleren Dosisbereich: Kombinationstherapie. Empfehlungen zur Kombination zweier Dopaminagonisten beruhen ausschließlich auf den klinischen Erfahrungen des Autors. Eine Kombination von 2 Dopaminagonisten entspricht nicht der Zulassung.

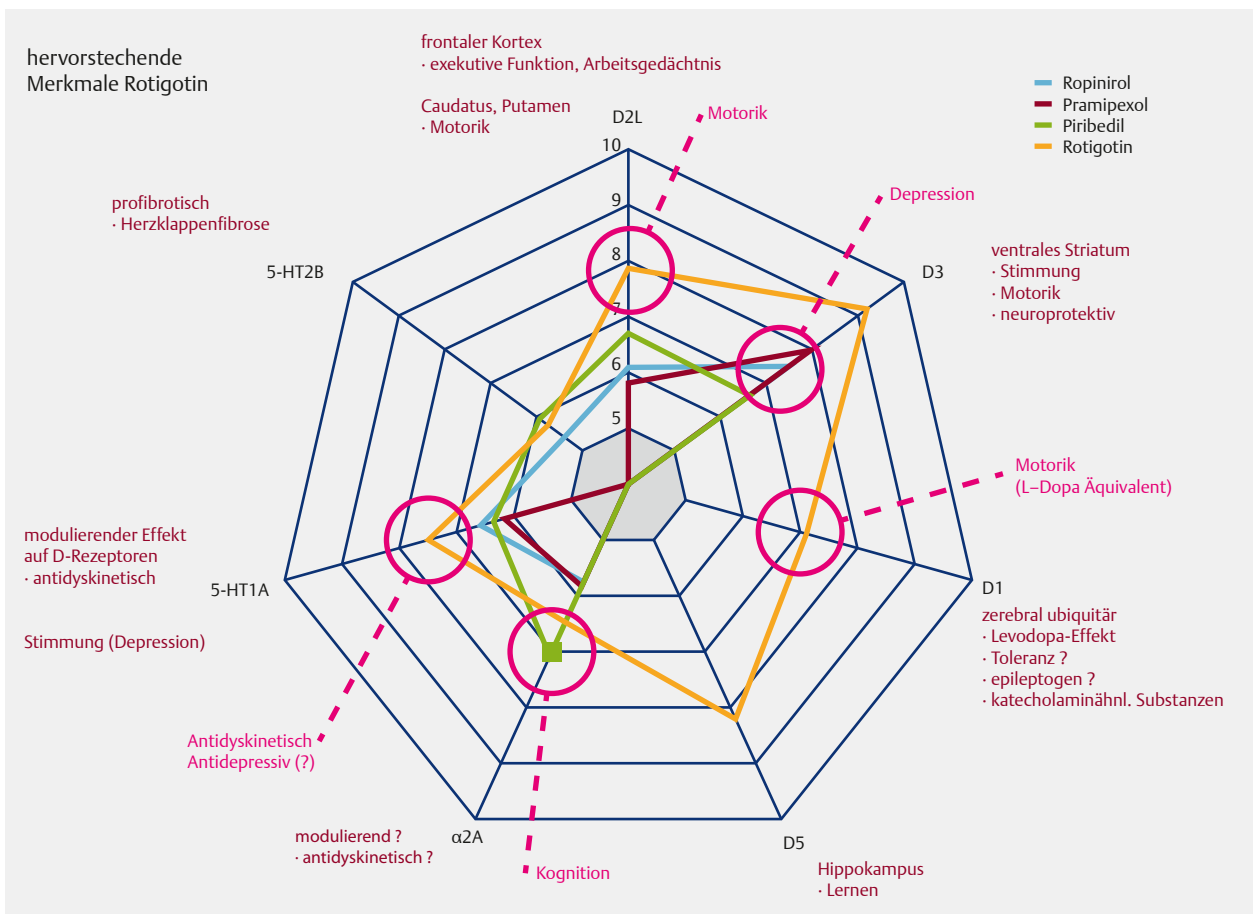
FAZIT

Zur Behandlung von Parkinson-Patienten stehen heute eine Vielzahl verschiedener Medikamente zur Verfügung. Sie ermöglichen eine individuelle Therapie, die auf die Bedürfnisse des jeweiligen Patienten zugeschnitten ist. Die Auswahl der Medikamente, insbes. der Dopaminagonisten, sollte dabei auch die pharmakologischen Besonderheiten der einzelnen Substanzen berücksichtigen. Das Rezeptorprofil der einzelnen Substanzen kann eine Hilfestellung bei der Auswahl bieten (► **Abb. 8**). Bei der Umstellung sind die Äquivalenzdosen zu beachten, der Austausch kann entweder rasch (day-to-day-Strategie) oder langsam (tip-toe-Strategie) erfolgen.



► **Abb. 7** Sinnvolle Kombinationen.

Anmerkung: Ropinirol und Pramipexol sind hinsichtlich des pharmakologischen Rezeptorprofils nahezu identisch und werden deshalb zusammen genannt. Empfehlungen zur Kombination zweier Dopaminagonisten beruhen ausschließlich auf den klinischen Erfahrungen des Autors. Eine Kombination von 2 Dopaminagonisten entspricht nicht der Zulassung; ◆ Symbol: oder.



► **Abb. 8** Rezeptoraffinitäten verschiedener Dopaminagonisten; mod. nach [22].

Anmerkung: Mit einem Fragezeichen (?) werden Hypothesen gekennzeichnet, die sich im wesentlichen aus experimentellen Studien ableiten, die aber Kontrovers diskutiert werden.

Literatur

- [1] Marras C, Chaudhuri KR. Nonmotor features of Parkinson's disease subtypes. *Mov Disord* 2016; 31: 1095–1102
- [2] Carlsson A, Shore PA, Brodie BB. Release of serotonin from blood platelets by reserpine in vitro. *J Pharmacol Exp Ther* 1957; 120: 334–339
- [3] Bernheimer H, Birkmayer W, Hornykiewicz O. Distribution of 5-hydroxytryptamine (serotonin) in the human brain and its behavior in patients with Parkinson's syndrome. *Klin Wochenschr* 1961; 39: 1056–1059
- [4] Birkmayer W, Hornykiewicz O. The L-3,4-dioxyphenylalanine (DOPA)-effect in Parkinson-akinesia. *Wien Klin Wochenschr* 1961; 73: 787–788
- [5] Fahn S. „On-off“ phenomenon with levodopa therapy in Parkinsonism. Clinical and pharmacologic correlations and the effect of intramuscular pyridoxine. *Neurology*. 1974; 24: 431–441
- [6] Schwab RS, Amador LV, Lettvin JY. Apomorphine in Parkinson's disease. *Trans Am Neurol Assoc* 1951; 56: 251–253
- [7] Struppler A, Von Uexkull T. Studies of mechanism of action of apomorphine on Parkinson's tremor. *Z Klin Med* 1953; 152: 46–57
- [8] Calne DB, Teychenne PF, Leigh PN et al. Treatment of parkinsonism with bromocriptine. *Lancet* 1974; 2 (7893): 1355–1356
- [9] Lieberman AN, Leibowitz M, Neophytides A et al. Pergolide and lisuride for Parkinson's disease. *Lancet* 1979; 2: 1129–1130
- [10] Jori MC, Franceschi M, Giusti MC et al. Clinical experience with cabergoline, a new ergoline derivative, in the treatment of Parkinson's disease. *Adv Neurol* 1990; 53: 539–543
- [11] Horowski R. A history of dopamine agonists. From the physiology and pharmacology of dopamine to therapies for prolactinomas and Parkinson's disease – a subjective view. *J Neural Transm (Vienna)* 2007; 114: 127–134
- [12] Cools AR. Two functionally and pharmacologically distinct dopamine receptors in the rat brain. *Adv Biochem Psychopharmacol* 1977; 16: 215–225
- [13] Keibarian JW, Calne DB. Multiple receptors for dopamine. *Nature* 1979; 277: 93–96
- [14] Pearce I, Pearce JM. Bromocriptine in Parkinsonism. *Br Med J* 1978; 1: 1402–1404
- [15] De Deurwaerdere P, Di Giovanni G, Millan MJ. Expanding the repertoire of L-DOPA's actions: A comprehensive review of its functional neurochemistry. *Prog Neurobiol* 2016; doi: 10.1016/j.pneurobio.2016.07.002
- [16] Sunahara RK, Niznik HB, Weiner DM et al. Human dopamine D1 receptor encoded by an intronless gene on chromosome 5. *Nature* 1990; 347: 80–83
- [17] Zhou QY, Grandy DK, Thambi L et al. Cloning and expression of human and rat D1 dopamine receptors. *Nature* 1990; 347: 76–80
- [18] Sokoloff P, Giros B, Martres MP et al. Molecular cloning and characterization of a novel dopamine receptor (D3) as a target for neuroleptics. *Nature* 1990; 347: 146–151
- [19] Maggio R, Millan MJ. Dopamine D2-D3 receptor heteromers: pharmacological properties and therapeutic significance. *Curr Opin Pharmacol* 2010; 10: 100–107
- [20] Maggio R, Aloisi G, Silvano E et al. Heterodimerization of dopamine receptors: new insights into functional and therapeutic significance. *Parkinsonism Relat Disord* 2009; 15: S2–S7
- [21] Reichmann H. Modern treatment in Parkinson's disease, a personal approach. *J Neural Transm (Vienna)* 2016; 123: 73–80
- [22] Millan MJ. From the cell to the clinic: a comparative review of the partial D(2)/D(3)receptor agonist and alpha2-adrenoceptor antagonist, priribedil, in the treatment of Parkinson's disease. *Pharmacol Ther* 2010; 128: 229–273
- [23] Schade R, Andersohn F, Suissa S et al. Dopamine agonists and the risk of cardiac-valve regurgitation. *N Engl J Med* 2007; 356: 29–38
- [24] Bhattacharyya S, Schapira AH, Mikhailidis DP et al. Drug-induced fibrotic valvular heart disease. *Lancet* 2009; 374: 577–585
- [25] Newman-Tancredi A, Cussac D, Quentric Y et al. Differential actions of antiparkinson agents at multiple classes of monoaminergic receptor. III. Agonist and antagonist properties at serotonin, 5-HT(1) and 5-HT(2), receptor subtypes. *J Pharmacol Exp Ther* 2002; 303: 815–822
- [26] Newman-Tancredi A, Cussac D, Audinot V et al. Differential actions of antiparkinson agents at multiple classes of monoaminergic receptor. II. Agonist and antagonist properties at subtypes of dopamine D(2)-like receptor and alpha(1)/alpha(2)-adrenoceptor. *J Pharmacol Exp Ther* 2002; 303: 805–814
- [27] Millan MJ, Maiorini L, Cussac D et al. Differential actions of antiparkinson agents at multiple classes of monoaminergic receptor. I. A multivariate analysis of the binding profiles of 14 drugs at 21 native and cloned human receptor subtypes. *J Pharmacol Exp Ther* 2002; 303: 791–804
- [28] Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte Mitteilungen AZ 75.02-3822-V-8124-331344/08
- [29] Seeman P. Parkinson's disease treatment may cause impulse-control disorder via dopamine D3 receptors. *Synapse* 2015; 69: 183–189
- [30] Arnsten AF, Cai JX, Murphy BL et al. Dopamine D1 receptor mechanisms in the cognitive performance of young adult and aged monkeys. *Psychopharmacology (Berl)* 1994; 116: 143–151
- [31] Pich EM, Collo G. Pharmacological targeting of dopamine D3 receptors: Possible clinical applications of selective drugs. *Eur Neuropsychopharmacol* 2015; 25: 1437–1447
- [32] Navan P, Findley LJ, Jeffs JA et al. Double-blind, single-dose, cross-over study of the effects of pramipexole, pergolide, and placebo on rest tremor and UPDRS part III in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2003; 18: 176–180
- [33] Turle-Lorenzo N, Maurin B, Puma C et al. The dopamine agonist priribedil with L-DOPA improves attentional dysfunction: relevance for Parkinson's disease. *J Pharmacol Exp Ther* 2006; 319: 914–923

- [34] Iderberg H, McCreary AC, Varney MA et al. Activity of serotonin 5-HT(1A) receptor, biased agonists' in rat models of Parkinson's disease and L-DOPA-induced dyskinesia. *Neuropharmacology* 2015; 93: 52–67
- [35] Politis M, Wu K, Loane C et al. Serotonergic mechanisms responsible for levodopa-induced dyskinesias in Parkinson's disease patients. *J Clin Invest.* 2014; 124: 1340–1349
- [36] De Deurwaerdere P, Di Giovanni G. Serotonergic modulation of the activity of mesencephalic dopaminergic systems: Therapeutic implications. *Prog Neurobiol.* 2016; doi: 10.1016/j.pneurobio.2016.03.004
- [37] Zemdegs J, Quesseveur G, Jarriault D et al. High-fat diet-induced metabolic disorders impairs 5-HT function and anxiety-like behavior in mice. *Br J Pharmacol* 2016; 173: 2095–2110
- [38] Miguelez C, Navailles S, Delaville C et al. L-DOPA elicits non-vesicular releases of serotonin and dopamine in hemiparkinsonian rats in vivo. *Eur Neuropsychopharmacol* 2016; 26: 1297–1309
- [39] LeWitt PA, Boroojerdi B, MacMahon D et al. Overnight switch from oral dopaminergic agonists to transdermal rotigotine patch in subjects with Parkinson disease. *Clin Neuropharmacol* 2007; 30: 256–265
- [40] Oertel W, Deuschl G, Poewe W. *Parkinson-Syndrome und andere Bewegungsstörungen.* Stuttgart: Thieme Verlag; 2012

BASISTEXT: LEGANTO®

Leganto® 1 mg/24 h, 2 mg/24 h, 3 mg/24 h, 4 mg/24 h, 6 mg/24 h, 8 mg/24 h transdermales Pflaster.

Wirkstoff: Rotigotin. **Zus.:** 1 transderm. Pflaster gibt 1/2/3/4/6/8 mg Rotigotin über 24 Stunden ab. Jedes 5/10/15/20/30/40 cm²-Pflaster enth. 2,25/4,5/6,75/9,0/13,5/18,0 mg Rotigotin. *Sonst. Bestandt.:* Selbstkleb. Matrixschicht: Poly(dimethylsiloxan, trimethylsilylsilikat)-copolymerisat, Povidon K90, Natriummetabisulfit (Ph.Eur.) (E223), Palmitoyl-ascorbinsäure (Ph.Eur.) (E304), all-rac-alpha-Tocopherol (E307). *Trägerschicht:* Polyesterfilm, silikonisiert, aluminisiert, farbbeschichtet m. Pigmentschicht (Titandioxid [E171], Pigment gelb 95, Pigment rot 166), Aufdruck (Pigment rot 144, Pigment gelb 95, Pigment schwarz 7). *Schutzfolie:* Transparenter Polyesterfilm m. Fluoropolymerbeschichtung.

Anwendungsgeb.: **Leganto® 2/4/6/8 mg/24 h:** Monotherapie (d. h. ohne Levodopa) zur symptom. Behandl. b. idiopath. Parkinson-Erkrankung im Frühstadium od. in Kombi. mit Levodopa, d. h. während d. Krankheitsverlaufs, einschl. Spätstadien, wenn Wirksamkeit v. Levodopa nachlässt od. unbeständig ist u. es zu Schwankungen d. therapeut. Wirkung kommt (am Ende eines Dosisintervalls od. während „On-off“-Fluktuationen).

Leganto® 1/2/3 mg/24 h: Symptom. Behandl. d. mittelschweren bis schweren idiopath. Restless-Legs-Syndroms (RLS) b. Erwachsenen. **Gegenanz.:** Überempfindl. gg. Wirkstoff od. einen d. sonst. Bestandt., MRT od. Kardioversion. Schwangerschaft u. Stillzeit: Keine Anwend. **Vorsichtsmaßnahmen und Warnhinweise:** Bei Pat. m. RLS kann möglicherweise Augmentation auftreten. **Nebenw.:** Zu Therapiebeginn mögl. dopaminerge Nebenw. wie Übelkeit u. Erbrechen sind gewöhnlich leicht bis mittelschwer u. vorübergehend, selbst unter Fortsetzung der Behandlung. Rotigotin wurde m. Somnolenz, einschl. übermäßiger Tagesschläfrigkeit sowie plötzl. Schlafattacken in Verbindung gebracht. In vereinzelten Fällen kam es b. Führen eines Fahrzeugs zu „plötzlichem Einschlafen“ u. als Folge zu Autounfällen. *Parkinson-Erkrankung:* *Sehr häufig:* Somnolenz, Schwindelgefühl, Kopfschmerz, Übelkeit, Erbrechen, Reakt. an d. Applikations- u. Instillationsstelle (einschl. Erythem, Juckreiz, Reizung, Ausschlag, Dermatitis, Vesikel, Schmerzen, Ekzem, Entzündung, Schwellung, Verfärbung, Papeln, Exfoliation, Urtikaria, Überempfindlichkeit). *Häufig:* Wahrnehmungsstör. (einschl. Halluzinationen, optischer/akustischer Halluzinationen, Illusionen), Schlaflosigkeit, Schlafstör., Alpträume, ungewöhnl. Träume, Impulskontrollstör. (einschl. Spielzwang, Stereotypie/Zwangshandlungen, Essattacken/ Essstörungen, zwangh. Kaufverhalten), Bewusstseinsstör. NEC (einschl. Synkope, vasovagale Synkope, Bewusstlosigkeit), Dyskinesie, orthostat. Schwindel, Lethargie, Drehschwindel, Palpitationen, orthostat. Hypotonie, Hypertonie, Schluckauf, Obstipation, Mundtrockenheit, Dyspepsie, Erythem, Hyperhidrosis, Juckreiz, periph. Ödem, Schwächezustände (einschl. Müdigkeit, Asthenie, Unwohlsein), Gewichtsabnahme, Sturzneigung. *Gelegentlich:* Überempfindl. (einschl. Angioödem, Zungen- u. Lippenödem), Schlafattacken/plötzl. Schlafanfänge, Paranoia, Störungen des sexuellen Verlangens (einschl. Hypersexualität, gesteigerter Libido), Verwirrheitszustände, Desorientiertheit, Agitiertheit, verschw. Sehen, Sehverschlechterung, Photopsie, Vorhofflimmern, Hypotonie, Bauchschmerzen, general. Juckreiz, Hautreizung, Kontaktdermatitis, erektile Dysfunktion, erhöhte Leberenzyme (einschl. AST, ALT, GGT), Gewichtszunahme, erh. Herzfrequenz, erhöhte Kreatin(phospho)kinase (CPK-Werte). *Selten:* Psychot. Stör., obsessive Zwangsstör., aggress. Verhalten/Aggression, Wahnvorstellung, Delirium, Krämpfe, supraventrikuläre Tachykardie, general. Ausschlag, Reizbarkeit. *Häufigkeit nicht bekannt:* Dopaminerges Dysregulations-Syndrom *RLS:* *Sehr häufig:* Kopfschmerzen, Übelkeit, Reaktionen an d. Applikations- u. Instillationsstelle (einschl. Erythem, Juckreiz, Reizung, Ausschlag, Dermatitis, Vesikel, Schmerzen, Ekzem, Entzündung, Schwellung, Verfärbung, Papeln, Exfoliation, Urtikaria, Überempfindlichkeit), Schwächezustände (einschl. Müdigkeit, Asthenie, Unwohlsein). *Häufig:* Überempfindl. (einschl. Angioödem, Zungen- u. Lippenödem), Schlafattacken, plötzl. Schlafanfänge, Stör. d. sexuellen Verlangens (einschl. Hypersexualität, gesteigerter Libido), Schlaflosigkeit, Schlafstör., ungewöhnl. Träume, Stör. d. Impulskontrolle (einschl. patholog. Spielen, Stereotypie/Zwangshandlungen, Essattacken/ Essstörungen, zwanghaftes Kaufverhalten), Somnolenz, Hypertonie, Erbrechen, Dyspepsie, Juckreiz, Reizbarkeit, periphere Ödeme. *Gelegentlich:* obsessive Zwangsstör., Agitiertheit, orthostat. Hypotonie. *Selten:* aggress. Verhalten/Aggression, Desorientiertheit. *Häufigkeit nicht bekannt:* Dopaminerges Dysregulations-Syndrom, Wahrnehmungsstörungen (einschl. Halluzinationen, optischer Halluzinationen, akustischer Halluzinationen, Illusionen), Alpträume, Paranoia, Verwirrheitszustände, psychotische Störungen, Wahnvorstellung, Delirium, Schwindelgefühl, Bewusstseinsstörungen NEC (einschl. Synkope, vasovagale Synkope, Bewusstlosigkeit), Dyskinesie, orthostat. Schwindel, Lethargie, Krämpfe, Verschwommenes Sehen, Sehverschlechterung, Photopsie, Drehschwindel, Palpitationen, Vorhofflimmern, supraventrikuläre Tachykardie, Hypotonie, Schluckauf, Obstipation, Mundtrockenheit, Bauchschmerzen, Erythem, Hyperhidrosis, generalisierter Juckreiz, Hautreizung, Kontaktdermatitis, generalisierter Ausschlag, Erektile Dysfunktion, Gewichtsabnahme, erhöhte Leberenzyme (einschl. AST, ALT, GGT), Gewichtszunahme, erhöhte Herzfrequenz, erhöhte Kreatin(phospho)kinase (CPK-Werte), Sturzneigung

Weit. Angaben s. Gebrauchs- u. Fachinformation. **Verschreibungspflichtig.** UCB Manufacturing Ireland Ltd., Shannon, Industrial Estate, Co. Clare, Irland. **Deutscher Repräsentant: Bayer Vital GmbH, D-51368 Leverkusen. Version: FI/11, 02/2016**