GASTROINTESTINALE STÖRUNGEN, OFF-EPISODEN UND NICHT ORALE ON-DEMAND-THERAPIEN BEI PARKINSON-KRANKHEIT

Dr. med. Martina Müngersdorf
Neurologisches Zentrum für Bewegungsstörungen und Diagnostik

VNR: 2760909015707110018 | Gültigkeit: 17.11.2026 – 17.11.2027

1 EINLEITUNG

Die Parkinson-Krankheit ist nach der Alzheimer-Krankheit die zweithäufigste neurodegenerative Erkrankung weltweit [Rommel et al. 2025]. Nach Angaben der Weltgesundheitsorganisation (WHO) waren im Jahr 2019 schätzungsweise mehr als 8,5 Millionen Menschen davon betroffen [WHO 2023]. Auch in Deutschland zählt die Parkinson-Krankheit zu den häufigsten neurologischen Erkrankungen im höheren Lebensalter. Im Jahr 2022 lag die Prävalenz einer diagnostizierten Parkinson-Krankheit bei Personen ab 40 Jahren bei 0,61 %. Dabei zeigte sich eine etwas höhere Prävalenz bei Männern als bei Frauen ab 40 Jahren (0,66 vs. 0,57 %) [Rommel et al. 2025]. Insgesamt nimmt die Häufigkeit der Erkrankung mit steigendem Alter deutlich zu [Rommel et al. 2025].

Klinisch ist die Parkinson-Krankheit durch die Kardinalsymptome Bradykinese beziehungsweise Akinese, Rigor, Ruhetremor und posturale Instabilität gekennzeichnet [AWMF 2023]. Neben diesen motorischen Symptomen treten häufig nichtmotorische Manifestationen auf, darunter autonome Dysfunktionen, Schlafstörungen, Depressionen und kognitive Beeinträchtigungen [Ray Chaudhuri et al. 2023]. Zu den häufigsten nichtmotorischen Symptomen zählen gastrointestinale Beschwerden, die bei 60 – 80 % der Patient*innen beobachtet werden [Fasano et al. 2015, Tan et al. 2023, Warnecke et al. 2022].

Levodopa gilt als Goldstandard der symptomatischen Therapie der Parkinson-Krankheit [AWMF 2023]. Mit fortschreitender Erkrankung entwickeln jedoch viele Patient*innen motorische Fluktuationen mit Wechseln zwischen Phasen guter Symptomkontrolle und dem Wiederauftreten motorischer sowie nichtmotorischer Symptome. Diese sogenannten OFF-Episoden können die Mobilität, Selbstständigkeit und Lebensqualität der Betroffenen erheblich beeinträchtigen und stellen eine wichtige therapeutische Herausforderung dar.

In den vergangenen Jahren hat sich zudem gezeigt, dass gastrointestinale Störungen nicht nur häufige Begleiterscheinungen der Parkinson-Krankheit sind, sondern auch das Ansprechen auf die orale Levodopa-Therapie beeinflussen können. Vor diesem Hintergrund rücken Strategien zur Behandlung von OFF-Episoden, insbesondere gastrointestinal unabhängige On-Demand-Therapien, zunehmend in den Fokus der klinischen Versorgung.

Ziel dieser Fortbildung ist es, die Entstehung von OFF-Episoden bei Parkinson-Krankheit sowie den Einfluss gastrointestinaler Störungen auf das Auftreten von OFF-Episoden zu erläutern und den Stellenwert gastrointestinal unabhängiger On-Demand-Therapien in der klinischen Praxis darzustellen.

2 PATHOPHYSIOLOGIE DER PARKINSON-KRANKHEIT

Die Parkinson-Krankheit ist eine chronisch progrediente, neurodegenerative Erkrankung, die durch charakteristische neuropathologische Veränderungen gekennzeichnet ist. Ein zentrales Merkmal ist die Fehlfaltung und Aggregation des präsynaptischen Proteins α-Synuclein mit nachfolgender Bildung intrazellulärer Einschlusskörperchen, der sogenannten Lewy-Körperchen [Calabresi et al. 2023]. Die α-Synuclein-Pathologie gilt als das wesentliche neuropathologische Kennzeichen der Erkrankung und steht im Zusammenhang mit der fortschreitenden Degeneration verschiedener neuronaler Netzwerke [AWMF 2023, Calabresi et al. 2023].

Zu den wichtigsten pathophysiologischen Veränderungen zählt der fortschreitende Verlust dopaminerger Neurone in der *Substantia nigra*. Die daraus resultierende Verminderung der Dopaminverfügbarkeit führt zu einem Dopaminmangel in den Basalganglien, die eine zentrale Rolle bei der Steuerung und Koordination von Bewegungsabläufen spielen [AWMF 2023, Kalia, Lang 2015].

Durch den Verlust der dopaminergen Modulation kommt es zu einer Störung der komplexen neuronalen Schaltkreise innerhalb der Basalganglien. Diese Veränderungen beeinträchtigen die Kontrolle willkürlicher Bewegungen und führen zu den charakteristischen motorischen Symptomen der Parkinson-Krankheit. Klinisch manifestiert sich dies insbesondere in Form von Bradykinese beziehungsweise Akinese, Rigor und Tremor [Kalia, Lang 2015, Poewe et al. 2017].

Neben den motorischen Symptomen können die neurodegenerativen Prozesse auch zahlreiche weitere Hirnregionen und Neurotransmittersysteme betreffen. Dies trägt wesentlich zur Entstehung der vielfältigen nichtmotorischen Symptome der Parkinson-Krankheit bei und unterstreicht den multisystemischen Charakter der Erkrankung [AWMF 2023, Ray Chaudhuri et al. 2023].

3 SYMPTOMATISCHE THERAPIE

Die symptomatische Behandlung der Parkinson-Krankheit zielt darauf ab, den krankheitsbedingten Dopaminmangel auszugleichen und dadurch motorische sowie nichtmotorische Symptome zu lindern. Nach wie vor bildet die orale Gabe von Levodopa mit einem Decarboxylasehemmer die Grundlage der symptomatischen Therapie bei den meisten Patient*innen mit Parkinson-Krankheit und gilt als wirksamste medikamentöse Behandlungsoption für die Kontrolle motorischer Symptome [AWMF 2023, Poewe et al. 2017].

Levodopa ist die Vorstufe von Dopamin. Nach der Resorption und dem Übertritt über die Blut-Hirn-Schranke wird es im Zentralnervensystem in dopaminergen Neuronen zu Dopamin decarboxyliert und gleicht so den krankheitsbedingten Dopaminmangel in den Basalganglien aus [Armstrong, Okun 2020, Kalia, Lang 2015]. Hierdurch lassen sich insbesondere Bradykinese und Rigor wirksam verbessern, wobei auch weitere motorische Symptome der Parkinson-Krankheit positiv beeinflusst werden können [AWMF 2023, Poewe et al. 2017].

Die Therapie wird individuell an Krankheitsstadium, Symptomprofil und therapeutische Ziele angepasst. Neben Levodopa kommen daher weitere medikamentöse Behandlungsoptionen zum Einsatz, darunter Dopaminagonisten, Monoaminoxidase-B-(MAO-B-)Hemmer, Catechol-O-Methyltransferase-(COMT-)Hemmer sowie Amantadin. Bei fortgeschrittener Erkrankung und unzureichender Symptomkontrolle unter der oralen Therapie können zudem gerätegestützte Verfahren wie Pumpentherapien oder die tiefe Hirnstimulation in Betracht gezogen werden [AWMF 2023].

4 ENTSTEHUNG MOTORISCHER FLUKTUATIONEN UND OFF-EPISODEN

Mit fortschreitender Parkinson-Krankheit kommt es zu einer zunehmenden Degeneration dopaminerger Neurone. Dadurch gehen die physiologischen Speicher- und Pufferkapazitäten für Dopamin im Striatum schrittweise verloren. Solange ausreichend dopaminerge Neurone vorhanden sind, können Schwankungen der Levodopa-Plasmaspiegel teilweise kompensiert werden. Mit fortschreitender Neurodegeneration nimmt diese Kompensationsfähigkeit jedoch ab, sodass die striatale Dopaminkonzentration zunehmend von den jeweiligen Levodopa-Plasmaspiegeln abhängig wird [Nutt, Holford 1996]. Schwankungen der Levodopa-Plasmakonzentrationen können sich dadurch unmittelbar auf die klinische Symptomkontrolle auswirken und zu einem Wechsel zwischen Phasen guter Symptomkontrolle (ON) und Phasen mit Wiederauftreten motorischer sowie nichtmotorischer Symptome (OFF) führen [Nutt, Holford 1996, Pahwa et al. 2023].

Motorische Fluktuationen entwickeln sich häufig im Verlauf einer Levodopa-Therapie. Nach fünf Jahren sind nahezu 50 % der Patient*innen betroffen, nach zehn Jahren werden motorische Fluktuationen bereits bei mehr als 90 % beobachtet [Chapuis et al. 2005, López et al. 2010]. Sie stellen damit eine häufige Komplikation der fortgeschrittenen Parkinson-Krankheit dar und können die Alltagsaktivitäten sowie die Lebensqualität erheblich beeinträchtigen.

Neben den beschriebenen zentralnervösen Mechanismen können auch periphere Faktoren zur Variabilität des Therapieansprechens beitragen. Insbesondere gastrointestinale Störungen können die Resorption und damit die systemische Verfügbarkeit der symptomatischen Therapie beeinflussen und dadurch die Entstehung von OFF-Phasen begünstigen [Isaacson et al. 2022]. Dies unterstreicht die Bedeutung gastrointestinaler Faktoren bei der Entstehung motorischer Fluktuationen.

4.1 OFF-EPISODEN

OFF-Episoden bezeichnen Phasen, in denen die Wirkung der dopaminergen Therapie nachlässt und motorische sowie nichtmotorische Symptome der Parkinson-Krankheit wieder auftreten. Sie können sowohl vorhersehbar als auch unvorhersehbar sein und stellen für viele Patient*innen eine erhebliche Belastung im Krankheitsalltag dar [Isaacson et al. 2022].

Trotz Anpassungen der dopaminergen Therapie verbringen Patient*innen mit fortgeschrittener Parkinson-Krankheit häufig einen beträchtlichen Teil des Tages in OFF-Phasen. In klinischen Studien wurden durchschnittliche OFF-Zeiten von etwa 3 bis 7 Stunden pro Tag berichtet [Isaacson et al. 2022].

Zu den häufigsten Formen von OFF-Episoden zählt das sogenannte *Early-Morning OFF* beziehungsweise die morgendliche Akinese. Betroffene erwachen bereits mit ausgeprägten Parkinson-Symptomen, die ihre Mobilität sowie die Durchführung alltäglicher Aktivitäten unmittelbar nach dem Aufstehen erheblich einschränken können [Isaacson et al. 2022].

Zur morgendlichen OFF-Belastung trägt häufig auch ein verzögerter Wirkungseintritt der ersten Levodopa-Dosis am Morgen (*Delayed ON*) oder das vollständige Ausbleiben der erwarteten Wirkung einer Dosis (*Dose Failure*) bei. Beide Phänomene können die Dauer der morgendlichen OFF-Phase verlängern und machen einen wesentlichen Anteil der gesamten täglichen OFF-Belastung aus [Isaacson et al. 2022].

OFF-EPISODEN IN DER KLINISCHEN PRAXIS

Es gibt verschiedene Formen von OFF-Episoden [Isaacson et al. 2022, Pahwa et al. 2023, Tan et al. 2023]:

- ***Wearing-off:*** Wiederauftreten motorischer und/oder nichtmotorischer Symptome vor der nächsten planmäßigen Medikamentenaufnahme infolge einer nachlassenden dopaminergen Wirkung.
- ***Delayed ON:*** Verzögerter Wirkungseintritt der dopaminergen Therapie, sodass die erwartete Symptomkontrolle erst deutlich später als üblich eintritt.
- ***Dose Failure:*** Vollständiges Ausbleiben der erwarteten klinischen Wirkung der dopaminergen Therapie trotz korrekter Einnahme.
- ***Early-Morning OFF:*** Auftreten von Symptomen vor der ersten morgendlichen Medikamenteneinnahme aufgrund des Wirkverlusts der zuletzt am Vorabend verabreichten dopaminergen Therapie.
- **Postprandiales OFF:** Auftreten oder Verstärkung von OFF-Symptomen nach einer Mahlzeit infolge einer verzögerten Magenentleerung oder einer verminderten Resorption der Medikation.
- **Unvorhersehbare OFF-Episoden:** Plötzlich auftretende OFF-Phasen ohne erkennbaren zeitlichen Zusammenhang mit dem Dosierungsintervall oder der Einnahme der Parkinson-Medikation.

Die klinische Symptomatik von OFF-Episoden umfasst sowohl motorische als auch nichtmotorische Beschwerden:

Typische motorische Symptome [AWMF 2023, Pahwa et al. 2023]	**Typische nichtmotorische Symptome** [Isaacson et al. 2022]
• Bradykinese	• Angst
• Rigor	• Innere Unruhe
• Tremor	• Fatigue
• Gangstörungen	• Schmerzen
• Freezing	• Autonome Beschwerden

OFF-Episoden sind klinisch relevant, da sie die Alltagsfunktion erheblich beeinträchtigen können.

OFF-Episoden schränken Mobilität, Selbstständigkeit und soziale Teilhabe ein und gehen häufig mit einer verminderten Lebensqualität einher. Insbesondere unvorhersehbare OFF-Episoden werden von vielen Betroffenen als belastend erlebt, da sie den Tagesablauf nur schwer planbar machen [Pahwa et al. 2023].

4.2 GASTROINTESTINALE DYSFUNKTION ALS EINFLUSSFAKTOR FÜR OFF-EPISODEN

Gastrointestinale Dysfunktionen zählen zu den häufigsten nichtmotorischen Symptomen der Parkinson-Krankheit. Sie können bereits in frühen Krankheitsstadien auftreten und betreffen bis zu 70 % der Patient*innen. Zu den häufigsten Manifestationen gehören Dysphagie, Gastroparese und Obstipation [Fasano et al. 2015, Warnecke et al. 2022]. Neben ihrer Bedeutung für die Lebensqualität können gastrointestinale Störungen auch die Wirksamkeit der medikamentösen Therapie beeinflussen. Insbesondere bei Patient*innen mit motorischen Fluktuationen rücken sie zunehmend als potenzielle Ursache für Schwankungen des Therapieansprechens und das Auftreten von OFF-Episoden in den Fokus.

Neben einer verzögerten gastrointestinalen Motilität werden insbesondere eine *Helicobacter-pylori*-Infektion, eine Dünndarmfehlbesiedlung (*Small Intestinal Bacterial Overgrowth*, SIBO) sowie Veränderungen der Darmmikrobiota als potenzielle Einflussgrößen diskutiert (**Abbildung 1**) [Fasano et al. 2015].

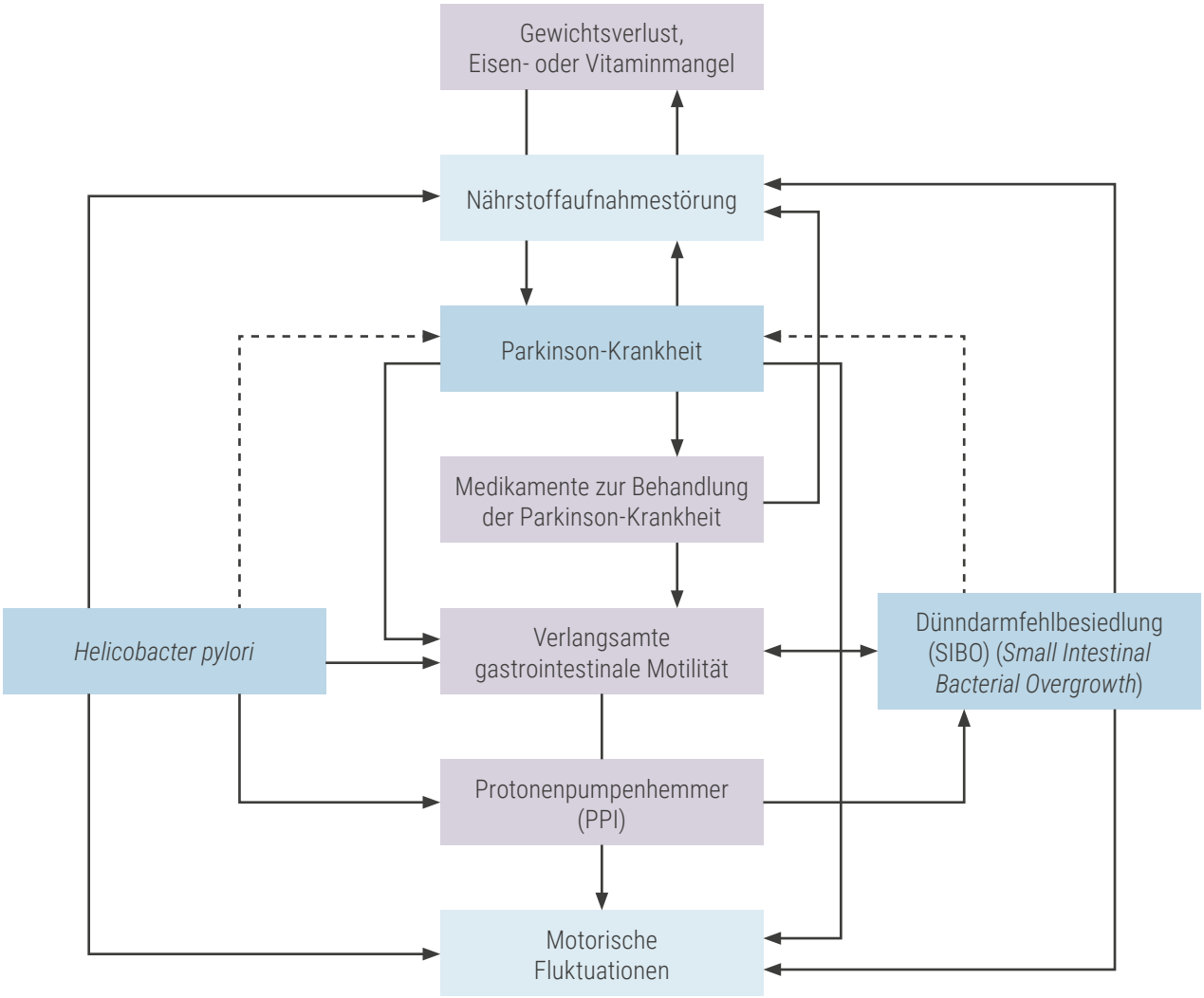


Abbildung 1: Gastrointestinale Faktoren als potenzielle Einflussgrößen auf die Resorption von Levodopa und motorische Fluktuationen bei Parkinson-Krankheit; modifiziert nach [Fasano et al. 2015]. Die gestrichelten Pfeile kennzeichnen Zusammenhänge, für die laut Quelle keine eindeutige Evidenz vorliegt.

Levodopa wird überwiegend im proximalen Dünndarm resorbiert [Tan et al. 2023]. Voraussetzung für eine zuverlässige Wirkstoffaufnahme ist daher ein rascher Transport des Arzneistoffs vom Magen in den Dünndarm. Gastroparese und eine verzögerte Magenentleerung können diesen Transport verzögern und dadurch die Resorption von Levodopa beeinträchtigen [Fasano et al. 2015, Warnecke et al. 2022, Zou et al. 2024]. In der Folge können die systemischen Levodopa-Konzentrationen verzögert ansteigen oder stärkeren Schwankungen unterliegen, was sich unmittelbar auf die klinische Wirksamkeit auswirken kann.

Eine verzögerte Magenentleerung wird daher als wichtiger Mechanismus für das Auftreten eines *Delayed ON* oder einer *Dose Failure* angesehen. In beiden Fällen erreicht die eingenommene Levodopa-Dosis den Resorptionsort entweder verspätet oder nicht in ausreichendem Umfang, sodass die erwartete klinische Wirkung verzögert eintritt oder vollständig ausbleibt [Tan et al. 2023, Warnecke et al. 2022].

Die Bedeutung gastrointestinaler Störungen für die motorische Symptomatik wird auch durch aktuelle Studiendaten gestützt. In einer Fall-Kontroll-Studie war die Magenentleerungsrate bei Patient*innen mit Parkinson-Krankheit signifikant reduziert und zeigte eine Assoziation mit dem Schweregrad motorischer Symptome [Zou et al. 2024]. Darüber hinaus können gastrointestinale Faktoren die Wirksamkeit von oralem Levodopa auf mehreren Ebenen beeinflussen. Gleichzeitig können insbesondere eiweißreiche Mahlzeiten die Resorption und den Übertritt von Levodopa ins Gehirn beeinträchtigen, da Levodopa mit neutralen Aminosäuren um dieselben Transportmechanismen konkurriert [Leta et al. 2023, Rusch et al. 2023]. Dies unterstreicht die enge Verbindung zwischen gastrointestinaler Funktion und klinischem Therapieansprechen.

Insgesamt kann die Vielzahl gastrointestinaler Einflussfaktoren zu einer variablen Resorption von oral verabreichtem Levodopa beitragen und dadurch die Entstehung von *Delayed ON*, *Dose Failure* und OFF-Episoden begünstigen [Fasano et al. 2015, Tan et al. 2023]. Aufgrund der kurzen Plasmahalbwertszeit von Levodopa können bereits geringe Schwankungen der Resorption zu relevanten Veränderungen der Levodopa-Plasmakonzentration und damit zu einer unzureichenden dopaminergen Stimulation führen [Nutt, Holford 1996]. Vor diesem Hintergrund stellt die Umgehung des Gastrointestinaltrakts einen wichtigen therapeutischen Ansatz zur Behandlung von OFF-Episoden dar und bildet die Grundlage für den Einsatz gastrointestinal unabhängiger On-Demand-Therapien [Isaacson et al. 2022, Martinez-Nunez, LeWitt 2023].

5 BEHANDLUNG VON OFF-EPISODEN

5.1 THERAPEUTISCHE OPTIONEN BEI OFF-EPISODEN

Ein zentraler Ansatz zur Reduktion von OFF-Episoden besteht in der Optimierung der dopaminergen Basistherapie [AWMF 2023]. Hierzu können insbesondere Anpassungen der Levodopa-Dosierung sowie die Kombination mit COMT-Hemmern, MAO-B-Hemmern oder Dopaminagonisten beitragen [AWMF 2023, Pahwa et al. 2023].

Dennoch persistieren bei vielen Patient*innen mit fortgeschrittener Parkinson-Krankheit OFF-Episoden trotz einer optimierten Erhaltungstherapie [Isaacson et al. 2022]. In diesen Fällen stehen verschiedene ergänzende Behandlungsstrategien zur Verfügung. Zu den verfügbaren nicht oralen Optionen zählen On-Demand-Therapien, die eine rasche Behandlung einzelner OFF-Episoden ermöglichen. Im Gegensatz zur Basistherapie werden diese Behandlungsformen bedarfsorientiert eingesetzt, um während einer OFF-Episode möglichst rasch wieder einen ON-Zustand zu erreichen [AWMF 2023, Isaacson et al. 2022].

Bei Patient*innen mit fortgeschrittener Parkinson-Krankheit und klinisch relevanten motorischen Fluktuationen können zudem gerätegestützte Therapieverfahren in Betracht gezogen werden. Hierzu zählen insbesondere Pumpentherapien mit kontinuierlicher Levodopa- oder Apomorphin-Infusion sowie die tiefe Hirnstimulation [AWMF 2023].

Pumpentherapien ermöglichen durch die kontinuierliche Applikation von Levodopa oder Apomorphin eine gleichmäßigere dopaminerge Stimulation und können dadurch OFF-Zeiten sowie motorische Fluktuationen reduzieren.

Eine weitere etablierte Therapieoption ist die tiefe Hirnstimulation. Sie kann bei geeigneten Patient*innen mit motorischen Fluktuationen und Dyskinesien zu einer Reduktion von OFF-Zeiten sowie zu einer Verbesserung der motorischen Symptomatik beitragen. Die Indikationsstellung erfolgt nach sorgfältiger Patient*innenselektion und interdisziplinärer Evaluation in spezialisierten Zentren [AWMF 2023].

5.2 VERFÜGBARE NICHT ORALE ON-DEMAND-THERAPIEN

On-Demand-Therapien dienen der raschen Behandlung einzelner OFF-Episoden mit dem Ziel, die motorische Funktion wiederherzustellen und den Übergang vom OFF- in den ON-Zustand zu beschleunigen [Isaacson et al. 2022, Pahwa et al. 2023]. Im Gegensatz zu Anpassungen der Erhaltungstherapie werden On-Demand-Therapien nicht kontinuierlich angewendet, sondern bedarfsorientiert eingesetzt. Die Anwendung sollte möglichst früh erfolgen, möglichst unmittelbar, wenn der*die Patient*in den Beginn einer OFF-Episode erkennen kann, um die Dauer der Symptomverschlechterung durch sinkende Levodopa-Plasmaspiegel zu begrenzen [Isaacson et al. 2022]. Ein wesentliches Merkmal der verfügbaren nicht oralen On-Demand-Therapien ist die Umgehung des Gastrointestinaltrakts. Dadurch wird die Wirkstoffaufnahme weitgehend unabhängig von Faktoren wie Magenentleerung, intestinaler Resorption oder Wechselwirkungen mit Mahlzeiten sowie anderen gastrointestinalen Störungen, die bei Patient*innen mit Parkinson-Krankheit häufig auftreten und das Ansprechen auf oral verabreichtes Levodopa beeinflussen können [Isaacson et al. 2022, Martinez-Nunez, LeWitt 2023, Warnecke et al. 2022]. Zu den derzeit verfügbaren nicht oralen On-Demand-Therapien zählen inhalatives Levodopa sowie Apomorphin-haltige Präparate. Beide Therapieansätze ermöglichen eine rasche Wirkstoffaufnahme unter Umgehung des Gastrointestinaltrakts, unterscheiden sich jedoch hinsichtlich Wirkmechanismus, Applikationsweg und Anwendungsprofil.

5.2.1 Inhalatives Levodopa

Inhalatives Levodopa ermöglicht die pulmonale Aufnahme von Levodopa unter Umgehung des Gastrointestinaltrakts. Nach der Inhalation gelangt der Wirkstoff über die Lunge direkt in den systemischen Kreislauf und steht dadurch unabhängig von Magenentleerung und intestinaler Resorption zur Verfügung [LeWitt et al. 2019, Martinez-Nunez, LeWitt 2023]. Als Levodopa-basierte On-Demand-Therapie kann inhalatives Levodopa zur bestehenden Parkinson-Medikation hinzugefügt werden, ohne dass die Einführung eines zusätzlichen Wirkstoffs erforderlich ist. Zudem ist keine individuelle Auftitrierung erforderlich [Fachinformation Levodopa zur Inhalation 2025, Martinez-Nunez, LeWitt 2023].

Inhalatives Levodopa ist für die intermittierende Behandlung von OFF-Episoden bei Patient*innen indiziert, die bereits mit einem Levodopa/Dopa-Decarboxylasehemmer behandelt werden [Fachinformation Levodopa zur Inhalation 2025].

5.2.2 Klinische Studien zu inhalativem Levodopa

Die Wirksamkeit von inhalativem Levodopa zur Behandlung von OFF-Episoden wurde in mehreren klinischen Studien untersucht. Zu den wichtigsten Studien zählt die randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Phase-III-Studie SPAN-PD, in der inhalatives Levodopa zu einer signifikanten Verbesserung der motorischen Symptomatik gegenüber Placebo führte [LeWitt et al. 2019].

Erste Effekte auf die motorische Funktion waren bereits zehn Minuten nach der Anwendung erkennbar. Nach 30 Minuten zeigte sich eine signifikante Verbesserung des motorischen Scores der *Unified Parkinson's Disease Rating Scale* (UPDRS III) gegenüber Placebo mit einer Veränderung von −9,83 Punkten unter inhalativem Levodopa gegenüber −5,91 Punkten unter Placebo. Die Differenz gegenüber Placebo betrug −3,92 Punkte (95%-Konfidenzintervall −6,84 bis −1,00). Die Verbesserung der motorischen Symptomatik unter inhalativem Levodopa war über den gesamten Beobachtungszeitraum stärker ausgeprägt als unter Placebo (**Abbildung 2**). Darüber hinaus erreichten 58 % der mit inhalativem Levodopa behandelten Patient*innen innerhalb von 60 Minuten einen anhaltenden ON-Zustand, verglichen mit 36 % unter Placebo [LeWitt et al. 2019].

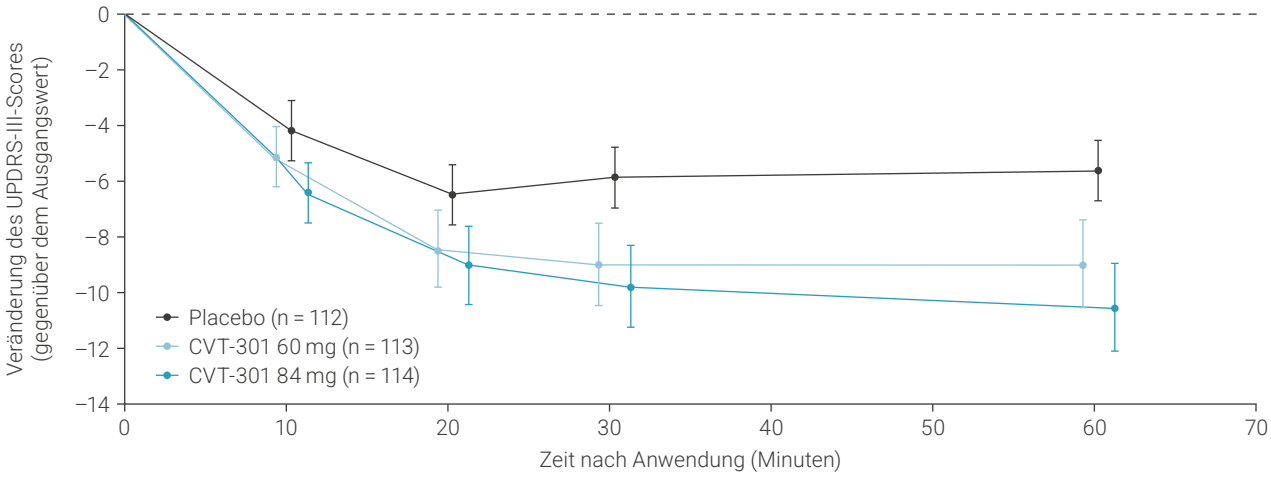


Abbildung 2: Veränderung der motorischen Symptomatik nach Anwendung von inhalativem Levodopa (CVT-301) während einer OFF-Episode; modifiziert nach [LeWitt et al. 2019].

In einer zwölfmonatigen, offenen, randomisierten Sicherheitsstudie wurde inhalatives Levodopa mit einer Kontrollgruppe unter Standardtherapie verglichen. Klinisch relevante Unterschiede der Lungenfunktion zwischen den Gruppen wurden nicht beobachtet. Die Wirksamkeitsendpunkte wurden explorativ im inhalativen Behandlungsarm erhoben: 80 – 85 % der Patient*innen erreichten innerhalb von 60 Minuten einen ON-Zustand und befanden sich nach 60 Minuten weiterhin im ON. Die tägliche OFF-Zeit nahm gegenüber dem Ausgangswert um 1,32 – 1,42 Stunden ab. Das Primärziel dieser Studie war die Untersuchung der pulmonalen Verträglichkeit von inhalativem Levodopa bei einer 12-monatigen Anwendung. Wirksamkeitsdaten wurden in der Behandlungsgruppe explorativ mit erfasst [Grosset et al. 2020].

Die rasche klinische Wirkung von inhalativem Levodopa wird durch pharmakokinetische Untersuchungen gestützt. Vergleichsstudien zeigten eine schnellere systemische Verfügbarkeit von Levodopa nach Inhalation als nach oraler Gabe. Bereits kurz nach der Anwendung wurden höhere Levodopa-Plasmakonzentrationen erreicht als nach oral verabreichtem Levodopa/Carbidopa, was die schnelle Wirkstoffaufnahme über die Lunge unterstreicht [Safirstein et al. 2020]. Der Unterschied in den Konzentrations-Zeit-Profilen ist in **Abbildung 3** dargestellt.

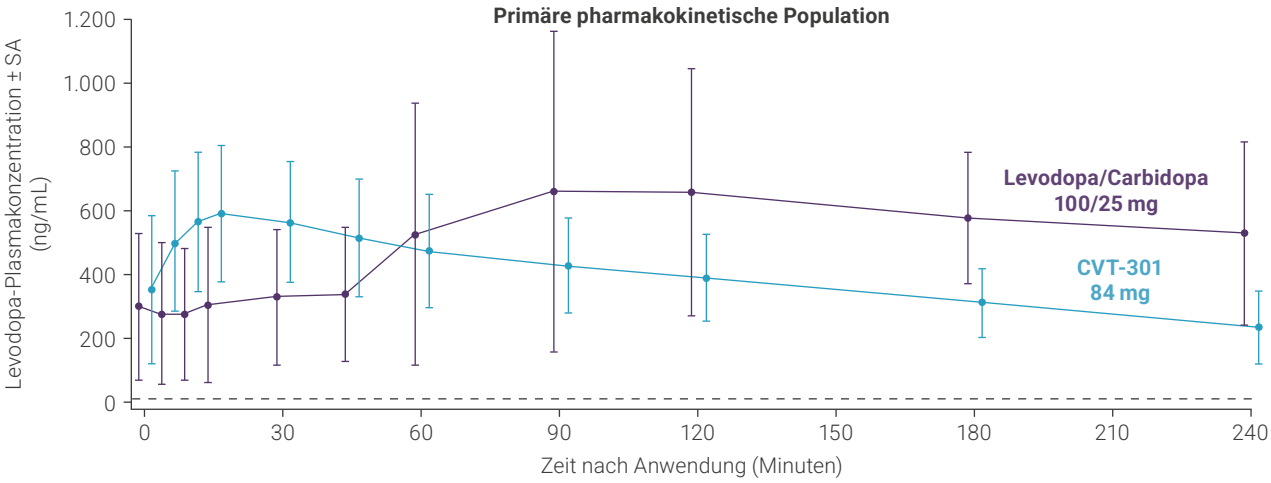


Abbildung 3: Vergleich der Levodopa-Plasmakonzentrationen nach inhalativer Anwendung von Levodopa (CVT-301) bei bestehender Decarboxylasehemmung und nach oraler Anwendung von Levodopa/Carbidopa nach einer standardisierten Mahlzeit; modifiziert nach [Safirstein et al. 2020] SA, Standardabweichung.

Auch bei Patient*innen mit *Early-Morning-OFF*-Episoden konnte ein Benefit der zusätzlichen inhalativen Anwendung von Levodopa gezeigt werden. In einer randomisierten, doppelblinden *Cross-Over*-Studie insbesondere zur Untersuchung der Verträglichkeit führte zusätzlich inhaliertes Levodopa zu früherem Wiedererlangen eines ON-Zustandes: Nach 30 Minuten befanden sich 66,7 % der Patient*innen unter zusätzlich inhalativem Levodopa im ON-Zustand gegenüber 44,5 % unter Placebo (p = 0,040). Die Wirksamkeitsauswertung war explorativ [Hauser et al. 2019].

Die häufigsten Nebenwirkungen von inhalativem Levodopa umfassen Husten, Infektionen der oberen Atemwege, Übelkeit und verfärbten Auswurf. In den untersuchten Studienpopulationen wurden keine klinisch relevanten Beeinträchtigungen der Lungenfunktion durch inhalatives Levodopa festgestellt. Bei Asthma, chronisch obstruktiver Lungenerkrankung (COPD) oder anderen chronischen Lungenerkrankungen wird die Anwendung wegen des Bronchospasmusrisikos jedoch nicht empfohlen [Fachinformation Levodopa zur Inhalation 2025, Grosset et al. 2020, LeWitt et al. 2019].

Insgesamt unterstützen die verfügbaren randomisierten Studiendaten sowie eine Metaanalyse von fünf randomisierten kontrollierten Studien den Einsatz von inhalativem Levodopa als schnell verfügbare, gastrointestinal unabhängige On-Demand-Therapie zur Behandlung intermittierender OFF-Episoden bei Patient*innen mit bestehender oraler Levodopa/Decarboxylasehemmer-Medikation. Dabei zeigte sich konsistent eine Verbesserung der motorischen Symptomatik sowie der Wahrscheinlichkeit, einen ON-Zustand zu erreichen [AWMF 2023, Glenardi et al. 2022, Hauser et al. 2019, LeWitt et al. 2019, Safirstein et al. 2020].

5.2.3 Apomorphin

Apomorphin ist ein Dopaminagonist, der als Bedarfsmedikation zusätzlich zur bestehenden Parkinson-Therapie zur Behandlung von OFF-Episoden eingesetzt wird [Fachinformation Apomorphin Subkutane Injektion 2024, Fachinformation Apomorphin Sublingualfilm 2023, Isaacson et al. 2022].

Für unterschiedliche klinische Anwendungsgebiete stehen verschiedene Darreichungsformen zur Verfügung. Apomorphin kann als subkutane Injektion oder kontinuierliche subkutane Infusion angewendet werden und ist zudem als sublingualer Film verfügbar. Während die subkutane Injektion und der sublinguale Film der Behandlung einzelner OFF-Episoden dienen, wird die kontinuierliche Infusion insbesondere bei Patient*innen mit fortgeschrittener Parkinson-Krankheit und motorischen Fluktuationen eingesetzt [AWMF 2023].

Nach der Applikation wird Apomorphin rasch resorbiert und gelangt direkt in den systemischen Kreislauf. Eine Anwendung mit dem Pen (parenteral) sowie sublingual umgeht den Magen-Darm-Trakt [Isaacson et al. 2022].

Zu Beginn einer Apomorphin-Therapie ist eine patientenindividuelle Dosistitration unter ärztlicher Überwachung erforderlich. Die antiemetische Begleittherapie richtet sich nach den Vorgaben der jeweiligen Fachinformation. Bei Anwendung von Domperidon sind das Risiko einer QTc-Verlängerung, ventrikulärer Arrhythmien und eines plötzlichen Herztodes sowie mögliche Arzneimittelinteraktionen zu berücksichtigen [BfArm, 2014]. Die Kombination mit Apomorphin setzt eine sorgfältige Nutzen-Risiko-Abwägung und die Einhaltung der fachinformationsgemäßen Vorsichtsmaßnahmen einschließlich EKG-Kontrollen voraus [Fachinformation Apomorphin Subkutane Injektion 2024, Fachinformation Apomorphin Sublingualfilm 2023]. Darüber hinaus ist insbesondere bei Patient*innen mit vorbestehender orthostatischer Hypotonie sowie bei kardiovaskulären Begleiterkrankungen Vorsicht geboten [Fachinformation Apomorphin Subkutane Injektion 2024, Fachinformation Apomorphin Sublingualfilm 2023].

5.2.4 Klinische Studien zu Apomorphin

Die Wirksamkeit von subkutan appliziertem Apomorphin zur Behandlung von OFF-Episoden wurde in mehreren placebokontrollierten klinischen Studien untersucht.

Zu den wichtigsten Studien zählt eine randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Untersuchung bei Patient*innen mit fortgeschrittener Parkinson-Krankheit. In dieser Studie führte subkutan injiziertes Apomorphin zu einer raschen und ausgeprägten Verbesserung der motorischen Symptomatik während OFF-Episoden [Dewey et al. 2001]. Unter stationären Bedingungen betrug die Veränderung des UPDRS III 20 Minuten nach Applikation −23,9 Punkte unter Apomorphin gegenüber −0,1 Punkten unter Placebo ($p < 0{,}001$). Zudem wurden 95 % der OFF-Episoden nach Apomorphin-Injektion erfolgreich beendet, verglichen mit 23 % unter Placebo (**Tabelle 1**). Auch unter ambulanten Bedingungen zeigte sich ein klinischer Nutzen. Ausgehend von einer täglichen OFF-Zeit von etwa sechs Stunden wurde unter Apomorphin eine mediane Reduktion der OFF-Zeit um 2,0 Stunden beobachtet, während unter Placebo keine entsprechende Reduktion auftrat ($p = 0{,}02$) [Dewey et al. 2001].

Tabelle 1: Veränderung des UPDRS-Motor-Scores unter Apomorphin und Placebo während einer OFF-Episode; modifiziert nach [Dewey et al. 2001]. Die Daten sind als Mittelwert (± SEM) angegeben, sofern nicht anders angegeben. Die *p*-Werte beziehen sich auf den Vergleich zwischen der Apomorphin- und der Placebo-Gruppe.

Endpunkt	Apomorphin-Gruppe				Placebo-Gruppe				*p*-Wert
	OFF-Zustand	ON-Zustand	Veränderung	%-Veränderung	OFF-Zustand	ON-Zustand	Veränderung	%-Veränderung	
Orale Levodopa-Therapie									
UPDRS-Motor-Score	41,8 (± 2,6)	15,2 (± 2,0)	−26,6 (± 2,0)	−65 (± 3,7)	39,9 (± 2,8)	17,3 (± 3,0)	−22,6 (± 2,7)	−58 (± 6,2)	0,29
Dyskinesie-Score, Median (Q3 – Q1)[a]	0	1 (0,5)	1 (0,5)	n. a.	0	1 (1)	1 (2)	n. a.	0,92
Verblindete Studienmedikation									
UPDRS-Motor-Score	39,7 (± 2,0)	15,8 (± 2,4)	−23,9 (± 1,9)	−62 (± 4,4)	36,3 (± 2,3)	36,2 (± 3,1)	−0,1 (± 1,3)	−1 (± 3,7)	< 0,001[b]
Dyskinesie-Score, Median (Q3 – Q1)[a]	0	1 (1,5)	1 (1,5)	n. a.	0	0	0	n. a.	< 0,001[c]
Getestete Dosis									
Orales Levodopa, mg		225 (± 18)				208 (± 27)			0,62
Apomorphin-hydrochlorid, mg		5,4 (± 0,5)				0			< 0,001[c,d]
Placebo, mL		0,54 (± 0,05)				0,96 (± 0,04)			

a Der Dyskinesie-Schweregrad wurde wie folgt bewertet: 0 = keine Dyskinesie; 1 = minimale Beeinträchtigung; 2 = beeinträchtigte willkürliche Bewegungen; 3 = ausgeprägte Dyskinesie mit deutlicher Einschränkung normaler Aktivitäten; 4 = schwere Dyskinesie. Die Angabe Q3 – Q1 beschreibt die Differenz zwischen dem 75. und 25. Perzentil. **b** Kovarianzanalyse mit Veränderung als abhängiger Variable sowie Ausgangswert im OFF-Zustand und Behandlung als unabhängigen Variablen. **c** Wilcoxon-Rangsummen-Test. **d** Mantel-Haenszel-χ^2-Test zur Prüfung der Verteilung über die verschiedenen Dosisstufen (0; 0,2; 0,4; 0,6; 0,8 und 1,0 mL).
n. a. Nicht anwendbar. **SEM** *Standard Error of the Mean*. **UPDRS** *Unified Parkinson's Disease Rating Scale*.

Bereits in einer früheren doppelblinden, placebokontrollierten Studie mit Pen-injiziertem Apomorphin konnte eine deutliche Verringerung der täglichen OFF-Zeit gezeigt werden. Im Vergleich zu Placebo wurde die Dauer der OFF-Phasen um 51 % nach Beurteilung der Patient*innen beziehungsweise um 58 % nach Beurteilung durch das Studienpersonal reduziert [Ostergaard et al. 1995].

Weitere Evidenz liefert die randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte APO303-Studie. Darin führte subkutanes Apomorphin zu einer signifikanten Verbesserung der motorischen Symptomatik gegenüber Placebo. Die Wirkung war bereits 20 Minuten nach Applikation nachweisbar und hielt über mindestens 90 Minuten an [Pahwa et al. 2007].

Besonders relevant für die Behandlung der morgendlichen Akinese sind die Ergebnisse der offenen AM-IMPAKT-Studie. Bei Patient*innen mit *Early-Morning OFF* verkürzte subkutanes Apomorphin die Zeit bis zum Erreichen eines ON-Zustands im Vergleich zur morgendlichen oralen Levodopa-Gabe deutlich. Die mittlere Zeit bis ON betrug 23,72 ± 14,55 Minuten unter Apomorphin gegenüber 60,86 ± 18,11 Minuten unter der oralen Levodopa-Basistherapie zu Studienbeginn ($p < 0{,}0001$). Gleichzeitig traten *Dose Failures*, definiert als eine Zeit bis ON von mehr als 60 Minuten, unter Apomorphin deutlich seltener auf als unter oralem Levodopa (7 vs. 46 % der Tagebucheinträge) [Isaacson et al. 2017]. Die Unterschiede in der Zeit bis zum Erreichen eines ON-Zustands sind in **Abbildung 4** dargestellt.

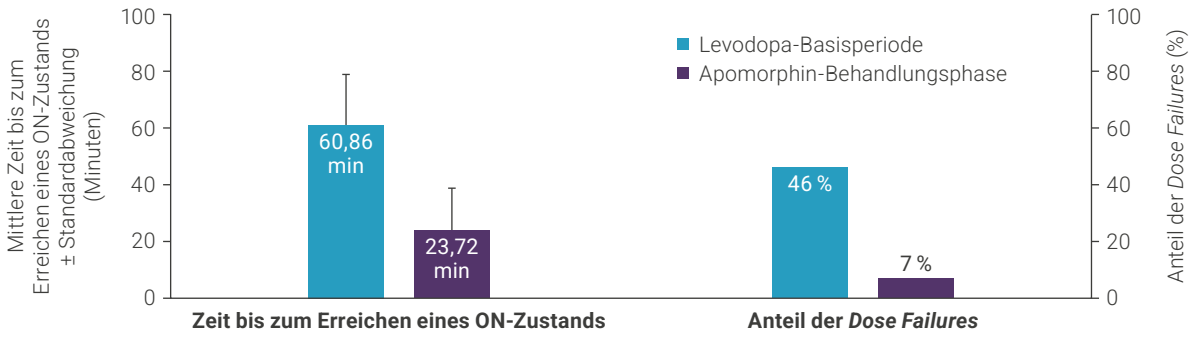


Abbildung 4: Zeit bis zum Erreichen eines ON-Zustands unter subkutanem Apomorphin bei Patient*innen mit morgendlicher Akinese; modifiziert nach [Isaacson et al. 2017].

Neben der subkutanen Applikation wurde auch die Wirksamkeit von sublingualem Apomorphin untersucht. In der randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten Phase-III-Studie CTH-300 führte sublinguales Apomorphin zu einer signifikanten Verbesserung der motorischen Symptomatik gegenüber Placebo. Die Veränderung des MDS-UPDRS-Part-III-Motor-Scores 30 Minuten nach Applikation betrug −11,1 Punkte unter sublingualem Apomorphin gegenüber −3,5 Punkten unter Placebo [Olanow et al. 2020].

Die häufigsten Nebenwirkungen von Apomorphin umfassen Übelkeit, Gähnen, Dyskinesien, orthostatische Hypotonie und Reaktionen an der Injektionsstelle. Unter sublingualem Apomorphin treten zudem häufig lokale Schleimhaut- und oropharyngeale Reaktionen auf [Dewey et al. 2001, Fachinformation Apomorphin Subkutane Injektion 2024, Fachinformation Apomorphin Sublingualfilm 2023, Olanow et al. 2020].

NICHT ORALE ON-DEMAND-THERAPIEN IN DER KLINISCHEN PRAXIS

Wann sollte an eine On-Demand-Therapie gedacht werden?

Eine ergänzende On-Demand-Therapie kann insbesondere bei Patient*innen mit Parkinson-Krankheit erwogen werden, wenn:

- **wiederholt *Early-Morning-OFF*-Episoden auftreten,**
- **ein *Delayed ON* beobachtet wird,**
- **einzelne Levodopa-Dosen nicht die erwartete Wirkung erzielen (*Dose Failure*),**
- **unvorhersehbare OFF-Episoden mit plötzlichem Wiederauftreten motorischer oder nichtmotorischer Symptome eintreten,**
- **OFF-Episoden die Mobilität, Selbstständigkeit**, soziale Teilhabe oder berufliche Aktivitäten relevant beeinträchtigen,
- trotz Optimierung der dopaminergen Erhaltungstherapie weiterhin klinisch relevante OFF-Zeiten bestehen oder
- gastrointestinale Störungen vermutet werden, die zu einer variablen Resorption von oralem Levodopa beitragen können.

Nicht orale On-Demand-Therapien dienen der raschen Behandlung einzelner OFF-Episoden und werden ergänzend zur bestehenden Parkinson-Therapie eingesetzt. Durch die Umgehung des Gastrointestinaltrakts ermöglichen sie eine Wirkstoffaufnahme unabhängig von Magenentleerung, intestinaler Resorption und dem Einfluss proteinreicher Mahlzeiten auf die Levodopa-Resorption und stellen damit eine wichtige Behandlungsoption für Patient*innen mit motorischen Fluktuationen dar [Isaacson et al. 2022, Pahwa et al. 2023].

Welche Aspekte sollten bei der Therapieauswahl berücksichtigt werden?

Die verfügbaren nicht oralen On-Demand-Therapien unterscheiden sich hinsichtlich Applikationsweg, Wirkungseintritt, Handhabung und Nebenwirkungsprofil. Die Auswahl sollte daher patient*innenindividuell erfolgen und die Art der OFF-Episoden, Begleiterkrankungen, Vortherapien sowie die Präferenzen der Patient*innen berücksichtigen [Martinez-Nunez, LeWitt 2023]. **Tabelle 2** gibt einen Überblick über die verfügbaren nicht oralen On-Demand-Therapien und ihre wesentlichen Charakteristika.

Tabelle 2: Übersicht der nicht oralen On-Demand-Therapien; modifiziert nach [LeWitt et al. 2019, Martinez-Nunez, LeWitt 2023, Safirstein et al. 2020].

Vorteile	Nachteile	Besonders geeignet für ...
Inhalatives Levodopa		
• Ergänzt die bestehende orale Levodopa-Therapie • Keine Auftitrierung erforderlich • Rasche Verbesserung der motorischen Symptomatik	• Husten als sehr häufige Nebenwirkung • Bei Asthma, COPD oder anderen chronischen Lungenerkrankungen wegen des Bronchospasmusrisikos nicht empfohlen • Vorbereitung des Inhalators erforderlich	• Ergänzung der bestehenden oralen Levodopa-Therapie • Keine Auftitrierung erforderlich • Rasche Verbesserung der motorischen Symptomatik
Subkutanes Apomorphin		
• Lange klinische Erfahrung • Schneller Wirkungseintritt bzw. kurze Zeit bis zur klinischen Besserung	• Individuelle Dosistitration in einem spezialisierten Behandlungssetting erforderlich • Injektion erforderlich • Selbstinjektion setzt ein gewisses Maß an Geschicklichkeit voraus • Kann Hypotonie und Synkopen verursachen • Nicht empfohlen bei Patient*innen mit ausgeprägter vaskulärer Erkrankung • Antiemetische Begleittherapie gemäß jeweiliger Fachinformation; bei Domperidon kardiale Risiken und erforderliche Kontrollen beachten	• Patient*innen, die einen raschen ON-Eintritt benötigen, insbesondere bei morgendlicher Akinese mit verzögertem Ansprechen auf die erste orale Levodopa-Dosis
Sublinguales Apomorphin		
• Sublingualfilm • Verbesserung der motorischen Symptomatik in klinischen Studien	• Individuelle Dosistitration in einem spezialisierten Behandlungssetting erforderlich • Orale und oropharyngeale Schleimhautreizungen können auftreten • Nicht empfohlen bei Patient*innen mit ausgeprägter vaskulärer Erkrankung • Weniger konsistenter und langsamerer Wirkungseintritt als bei subkutanem Apomorphin • Antiemetikum ggf. als Begleitmedikation erforderlich	• Patient*innen, die möglichst wenig Geräte nutzen möchten oder eine Spritzenphobie haben

6 FAZIT

Die Parkinson-Krankheit ist durch einen fortschreitenden Verlust dopaminerger Neurone gekennzeichnet und führt im Verlauf häufig zu motorischen Fluktuationen mit OFF-Episoden. Diese können die Mobilität, Selbstständigkeit und Lebensqualität der Betroffenen erheblich beeinträchtigen. Gastrointestinale Störungen wie z. B. Schluckstörungen, Gastroparese und/oder Obstipation können auch zu einer variablen Resorption von oralem Levodopa beitragen und dadurch OFF-Episoden bei Parkinson-Krankheit begünstigen.

Neben der Optimierung der dopaminergen Basistherapie stellen gastrointestinal unabhängige On-Demand-Therapien eine wichtige Behandlungsoption für Patient*innen mit motorischen Fluktuationen dar. Durch die Umgehung des Gastrointestinaltrakts ermöglichen sie eine rasche Wirkstoffaufnahme und können OFF-Episoden gezielt behandeln. Für diesen Therapieansatz stehen derzeit inhalatives Levodopa sowie Apomorphin-haltige Präparate zur Verfügung. Die Auswahl der geeigneten Therapie sollte patient*innenzentriert erfolgen und die Art der OFF-Episoden, Begleiterkrankungen sowie die Präferenzen der Patient*innen berücksichtigen.

So können nicht orale On-Demand-Therapien dazu beitragen, die Dauer von OFF-Episoden zu verkürzen, die motorische Kontrolle zu verbessern und die Teilhabe von Patient*innen und Angehörigen am Alltag unterstützen.

7 LITERATUR

Armstrong MJ, Okun MS. Diagnosis and treatment of parkinson disease: a review. JAMA 2020;323(6):548-60

AWMF. Parkinson-Krankheit, S2k-Leitlinie 2023, in: Deutsche Gesellschaft für Neurologie (Hrsg.), Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie. Online: www.dgn.org/leitlinien (zuletzt abgerufen am 19.10.2026)

BfArM. 2014. https://www.bfarm.de/SharedDocs/Risikoinformationen/Pharmakovigilanz/DE/RHB/2019/rhb-domperidon.pdf (zuletzt abgerufen am 19.10.2026)

Calabresi P, Mechelli A, Natale G, et al. Alpha-synuclein in Parkinson's disease and other synucleinopathies: from overt neurodegeneration back to early synaptic dysfunction. Cell Death & Disease 2023;14(3):176

Chapuis S, Ouchchane L, Metz O, et al. Impact of the motor complications of Parkinson's disease on the quality of life. Mov Disord 2005;20(2):224-30

Dewey RB, Jr., Hutton JT, LeWitt PA, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of subcutaneously injected apomorphine for parkinsonian off-state events. Arch Neurol 2001;58(9):1385-92

Fachinformation. Apomorphin Subkutane Injektion 2024. https://www.fachinfo.de/ (zuletzt abgerufen am 02.07.2026)

Fachinformation. Apomorphin Sublingualfilm 2023. https://www.fachinfo.de/ (zuletzt abgerufen am 01.09.2026)

Fachinformation. Levodopa zur Inhalation 2025. https://www.fachinfo.de/ (zuletzt abgerufen am 02.07.2026)

Fasano A, Visanji NP, Liu LW, et al. Gastrointestinal dysfunction in Parkinson's disease. Lancet Neurol 2015;14(6):625-39

Glenardi G, Handayani T, Barus J, et al. Inhaled Levodopa (CVT-301) for the treatment of Parkinson disease: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. Neurol Clin Pract 2022;12(2):139-48

Grosset DG, Dhall R, Gurevich T, et al. Inhaled levodopa in Parkinson's disease patients with OFF periods: a randomized 12-month pulmonary safety study. Parkinsonism Relat Disord 2020;71:4-10

Hauser RA, Isaacson SH, Ellenbogen A, et al. Orally inhaled levodopa (CVT-301) for early morning OFF periods in Parkinson's disease. Parkinsonism Relat Disord 2019;64:175-80

Isaacson S, Lew M, Ondo W, et al. Apomorphine subcutaneous injection for the management of morning akinesia in Parkinson's disease. Mov Disord Clin Pract 2017;4(1):78-83

Isaacson SH, Pagan FL, Lew MF, et al. Should „on-demand" treatments for Parkinson's disease OFF episodes be used earlier? Clin Park Relat Disord 2022;7:100161

Kalia LV, Lang AE. Parkinson's disease. Lancet 2015;386(9996):896-912

Leta V, Klingelhoefer L, Longardner K, et al. Gastrointestinal barriers to levodopa transport and absorption in Parkinson's disease. Eur J Neurol 2023;30(5):1465-80

LeWitt PA, Hauser RA, Pahwa R, et al. Safety and efficacy of CVT-301 (levodopa inhalation powder) on motor function during off periods in patients with Parkinson's disease: a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. Lancet Neurol 2019;18(2):145-54

López IC, Ruiz PJ, Del Pozo SV, et al. Motor complications in Parkinson's disease: ten year follow-up study. Mov Disord 2010;25(16):2735-9

Martinez-Nunez AE, LeWitt PA. Drugs to the rescue: comparison of on-demand therapies for OFF symptoms in Parkinson's disease. J Parkinsons Dis 2023;13(4):441-51

Nutt JG, Holford NH. The response to levodopa in Parkinson's disease: imposing pharmacological law and order. Ann Neurol 1996;39(5):561-73

Olanow CW, Factor SA, Espay AJ, et al. Apomorphine sublingual film for off episodes in Parkinson's disease: a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 study. Lancet Neurol 2020;19(2):135-44

Ostergaard L, Werdelin L, Odin P, et al. Pen injected apomorphine against off phenomena in late Parkinson's disease: a double blind, placebo controlled study. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1995;58(6):681-7

Pahwa R, Koller WC, Trosch RM, et al. Subcutaneous apomorphine in patients with advanced Parkinson's disease: a dose-escalation study with randomized, double-blind, placebo-controlled crossover evaluation of a single dose. J Neurol Sci 2007;258(1-2):137-43

Pahwa R, Pagan FL, Kremens DE, et al. Clinical use of on-demand therapies for patients with Parkinson's disease and OFF periods. Neurol Ther 2023;12(4):1033-49

Poewe W, Seppi K, Tanner CM, et al. Parkinson disease. Nat Rev Dis Primers 2017;3:17013

Ray Chaudhuri K, Leta V, Bannister K, et al. The noradrenergic subtype of Parkinson disease: from animal models to clinical practice. Nature Reviews Neurology 2023;19(6):333-45

Rommel A, Deuschl G, Dodel R, et al. Die Parkinsonkrankheit – Prävalenz, Trends und regionale Verteilung in Deutschland. Eine Auswertung auf Basis von GKV-Routinedaten. J Health Monit. 2025;10(1):e13056

Rusch C, Flanagan R, Suh H, et al. To restrict or not to restrict? Practical considerations for optimizing dietary protein interactions on levodopa absorption in Parkinson's disease. npj Parkinson's Disease 2023;9(1):98

Safirstein BE, Ellenbogen A, Zhao P, et al. Pharmacokinetics of inhaled levodopa administered with oral carbidopa in the fed state in patients with Parkinson's disease. Clin Ther 2020;42(6):1034-46

Tan AH, Chuah KH, Beh YY, et al. Gastrointestinal dysfunction in Parkinson's disease: neuro-gastroenterology perspectives on a multifaceted problem. J Mov Disord 2023;16(2):138-51

Warnecke T, Schäfer KH, Claus I, et al. Gastrointestinal involvement in Parkinson's disease: pathophysiology, diagnosis, and management. NPJ Parkinsons Dis 2022;8(1):31

WHO. Parkinson disease. 2023. https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/parkinson-disease (zuletzt abgerufen am: 02.06.2026)

Zou X, Chen X, Wen Y, et al. Gastric-filling ultrasonography to evaluate gastric motility in patients with Parkinson's disease. Front Neurol 2024;15:1294260

https://cmemedipoint.de/neurologie/on-demand-therapien-parkinson/

LERNKONTROLLFRAGEN

Die Lernkontrollfragen lassen sich **online** beantworten.

Bitte kreuzen Sie jeweils nur **eine** Antwort an.

1. Welche der folgenden Antworten ist **richtig**? Bei der Parkinson-Krankheit ist die Prävalenz …
- **A)** … bei Personen ab 40 Jahren < 0,5 %.
- **B)** … altersunabhängig.
- **C)** … mit dem Alter zunehmend.
- **D)** … geschlechtsunabhängig.
- **E)** … bei Frauen ab 40 Jahren höher als bei Männern.

2. Bei wie viel Prozent der Patient*innen mit Parkinson-Krankheit werden **gastrointestinale Beschwerden** beobachtet?
- **A)** 1 – 5 %
- **B)** 10 – 20 %
- **C)** 30 – 50 %
- **D)** 60 – 80 %
- **E)** 90 – 100 %

3. Welcher **pathophysiologische Mechanismus** liegt den klinischen Symptomen Bradykinese bzw. Akinese, Rigor und Tremor bei der Parkinson-Krankheit zugrunde?
- **A)** Störung der komplexen neuronalen Schaltkreise innerhalb der Basalganglien infolge des Verlusts der dopaminergen Modulation
- **B)** Überproduktion von Dopamin in der Substantia nigra mit Überstimulation motorischer Nervenzellen
- **C)** Demyelinisierung kortikospinaler Nervenfasern im Rückenmark
- **D)** Überaktivierung der motorischen Hirnrinde durch gesteigerte cholinerge Aktivität im Kleinhirn
- **E)** Degeneration peripherer Motoneurone mit Muskeldenervierung

4. Levodopa gilt als Goldstandard der symptomatischen Therapie der Parkinson-Krankheit. Welche der folgenden Wirkstoffklassen gehört **nicht** zu den weiteren Optionen der symptomatischen Parkinson-Therapie?
- **A)** Dopaminagonisten
- **B)** Monoaminoxidase-B-(MAO-B-)Hemmer
- **C)** Catechol-O-Methyltransferase-(COMT-)Hemmer
- **D)** Amantadin
- **E)** Acetylcholinesterase-Hemmer

5. Wie hoch ist der Anteil der Patient*innen mit **motorischen Fluktuationen** nach fünf Jahren Levodopa-Therapie?
- **A)** Etwa 10 %
- **B)** Etwa 25 %
- **C)** Nahezu 50 %
- **D)** Etwa 75 %
- **E)** Mehr als 90 %

6. Was ist keine Form einer **OFF-Episode** bei der Parkinson-Krankheit?
- **A)** *Wearing-off*
- **B)** *Late-Evening ON*
- **C)** *Delayed ON*
- **D)** *Early-Morning OFF*
- **E)** Unvorhersehbare OFF-Episoden

7. Welcher der folgenden gastrointestinalen Faktoren wird nicht als potenzielle Einflussgröße auf die Resorption und **Bioverfügbarkeit** von Levodopa diskutiert?

A) Verzögerte gastrointestinale Motilität
B) *Helicobacter-pylori*-Infektion
C) Dünndarmfehlbesiedlung (*Small Intestinal Bacterial Overgrowth*, SIBO)
D) Veränderungen der Darmmikrobiota
E) Exokrine Pankreasinsuffizienz

8. Welche Aussage zu den nicht oralen On-Demand-Therapien bei Parkinson-Krankheit stimmt **nicht**?

A) Die Wirksamkeit von On-Demand-Therapien beruht primär auf einer Verlängerung der Halbwertszeit von oral verabreichtem Levodopa.
B) On-Demand-Therapien dienen der raschen Behandlung einzelner OFF-Episoden mit dem Ziel, die motorische Funktion wiederherzustellen und den Übergang vom OFF- in den ON-Zustand zu beschleunigen.
C) Im Gegensatz zu Anpassungen der Erhaltungstherapie werden On-Demand-Therapien nicht kontinuierlich, sondern bedarfsorientiert eingesetzt.
D) Die Anwendung sollte möglichst früh erfolgen, idealerweise bereits zu Beginn einer OFF-Episode, um die Dauer der Symptomverschlechterung zu begrenzen.
E) Zu den derzeit verfügbaren On-Demand-Therapien zählen inhalatives Levodopa sowie Apomorphin-haltige Präparate.

9. Welche Aussage zu inhalativem Levodopa und Apomorphin als On-Demand-Therapien bei Parkinson-Krankheit stimmt **nicht**?

A) Inhalatives Levodopa ermöglicht eine gastrointestinal unabhängige Wirkstoffaufnahme über die Lunge.
B) Inhalatives Levodopa kann zur bestehenden Levodopa-Therapie hinzugefügt werden, ohne einen zusätzlichen dopaminergen Wirkstoff einzuführen.
C) Apomorphin kann als subkutane Injektion oder als sublingualer Film zur Behandlung einzelner OFF-Episoden eingesetzt werden.
D) Vor Beginn einer Apomorphin-Therapie sind eine Dosistitration und eine ärztlich überwachte Therapieeinstellung erforderlich.
E) Sowohl inhalatives Levodopa als auch Apomorphin dürfen nur als Monotherapie und nicht in Kombination mit einer bestehenden Parkinson-Medikation eingesetzt werden.

10. Welche Aussage bezüglich der verfügbaren nicht oralen On-Demand-Therapien **stimmt**?

A) Sie gehören derselben Wirkstoffklasse an.
B) Sie ermöglichen eine vom Gastrointestinaltrakt unabhängige Wirkstoffaufnahme.
C) Sie erfordern vor Therapiebeginn eine individuelle Dosistitration.
D) Sie werden über denselben Applikationsweg verabreicht.
E) Sie weisen ein vergleichbares Nebenwirkungsprofil auf.