



Schweizerische Ärztezeitung
Bulletin des médecins suisses
Bollettino dei medici svizzeri

Offizielles Organ
der FMH und
des FMH-Service

Organe officiel
de la FMH
et de FMH-Service

Bollettino ufficiale
della FMH
e del FMH-Service

Sonderdruck

Tiré à part

EMH



**FMH
SCHWABE**

Editores Medicorum Helveticorum

Recommandations pour le traitement du syndrome de Parkinson idiopathique

Groupe de travail¹ de la commission de thérapie de la Société Suisse de Neurologie (SSN)

Le groupe de travail remercie Sanofi-Winthrop AG, Bâle, pour son soutien.

Le traitement du syndrome de Parkinson idiopathique est devenu de plus en plus complexe au cours de ces dernières années. D'une part, nous disposons d'un grand nombre de traitements médicamenteux et de méthodes thérapeutiques chirurgicales nouvelles et, de l'autre, nous avons pu collecter les résultats et l'expérience de 30 années de traitement par la L-Dopa.

- 1 H. P. Ludin, St. Gallen, A. Albanese, Lausanne, F. Baronti, Tschugg, P. Fuhr, Basel, J. Ghika, Lausanne, K. Leenders, Zürich, M. Sturzenegger, Bern, C. Tosi, Lugano, F. Vingerhoets, Genève

Correspondance:
Pr H. P. Ludin,
Klinik für Neurologie,
Kantonsspital,
9007 St. Gallen

Par ailleurs, il s'est avéré que les problèmes liés aux traitements prolongés pouvaient être minimisés par un choix optimum du médicament à la phase initiale de la maladie. Comme le moment précis où des mesures thérapeutiques doivent être initiées ou poursuivies et que la posologie des médicaments administrés est susceptible de variations considérables d'un malade à l'autre, il est également conseillé, à l'avenir, de procéder aux décisions thérapeutiques en concertation étroite avec un neurologue. Enfin, ces recommandations reposant sur l'état actuel des connaissances scientifiques, il y a lieu d'escompter, dans un proche avenir, la possibilité d'un changement en faveur de l'un ou l'autre des divers éléments pris en considération.

1. Propositions pour le traitement initial du syndrome de Parkinson idiopathique

1.1. Patients ne nécessitant pas (encore) de traitement symptomatique

1) Pas de traitement

Un traitement curatif du syndrome de Parkinson n'est pas possible à ce jour, et l'efficacité des mesures thérapeutiques neuroprotectrices n'est pas garantie. Tant que l'état du patient ne nécessite pas de traitement symptomatique, on peut renoncer à un traitement médicamenteux. La L-Dopa ne devrait en tout cas pas être prescrite à ce stade.

- 2a) Sélégiline
2b) Agonistes dopaminergiques
2c) Amantadine

Ces médicaments sont supposés posséder une activité neuroprotectrice se manifestant par un ralentissement de la progression de la maladie. Cependant, jusqu'à présent, il n'existe pas de données cliniques fiables à ce sujet.

1.2. Patients nécessitant un traitement symptomatique

Le moment précis où un traitement symptomatique s'avère nécessaire dépend en premier lieu du degré d'incapacité fonctionnelle du patient (soit, à titre indicatif, à un score de 12 points environ de la partie motrice de l'échelle UPDRS).

Il est évident que les Recommandations qui suivent devront être adaptées à la situation des patients du groupe 1.1. qui bénéficieraient déjà d'un traitement médicamenteux.

La posologie de la L-Dopa et des agonistes dopaminergiques devra toujours être augmentée de manière progressive. En cas d'apparition de troubles gastrointestinaux, il est possible d'administrer conjointement, de manière transitoire, de la dompéridone (voir plus loin).

1.2.1. Patients jeunes avec une bonne observance thérapeutique

a) Agonistes dopaminergiques

Diverses études ont suggéré que les patients chez lesquels des agonistes dopaminergiques avaient été administrés précocement rencontraient moins de problèmes liés au traitement au long cours (dyskinésies, fluctuations).

Il est par ailleurs possible d'obtenir de bons résultats thérapeutiques avec les nouveaux agonistes dopaminergiques utilisés en monothérapie à un stade précoce de la maladie (stades I-II de Hoehn et Yahr).

Quand l'efficacité s'avère insuffisante (ou n'est plus suffisante) → + b)

b) L-Dopa plus inhibiteur de la décarboxylase

Le groupe de travail est d'opinion que des préparations à effet retard devraient être prescrites d'emblée. De cette manière, il est possible de réduire les variations liées au traitement par la L-Dopa qui sont responsables d'une partie des problèmes du traitement au long cours. Il n'est cependant pas encore certain que les inhibiteurs de la COMT doivent être administrés d'emblée ou à un stade ultérieur de la maladie. Le traitement par les agonistes dopaminergiques devrait cependant être poursuivi après le début du traitement par la L-Dopa.

1.2.2. Patients âgés et/ou d'altérations de nature psycho-organique, ou encore patients avec une mauvaise observance thérapeutique

L-Dopa plus inhibiteur de la décarboxylase

Dans ce cas également, on conseillera de prescrire d'emblée une préparation à effet retard.

Ce traitement simplifié aura probablement davantage de chances d'être sérieusement suivi par ce groupe de patients. De plus, il tient compte du fait qu'il apparaît davantage d'effets indésirables de nature psychique avec les agonistes dopaminergiques qu'avec la L-Dopa.

2. Echec du traitement initial

L'échec du traitement initial est particulièrement rare avec la L-Dopa chez les patients souffrant d'un syndrome parkinsonien idiopathique. On ne parle d'échec thérapeutique que dans la mesure où un traitement par 1000 mg/jour au moins de L-Dopa plus inhibiteur de la décarboxylase administré durant deux mois au minimum n'aura pas amélioré la symptomatologie motrice. Dans ce cas, il faudra en principe réviser le diagnostic.

3. Valeur des diverses alternatives thérapeutiques

3.1. Traitement médicamenteux du syndrome de Parkinson

Amantadine

L'amantadine possède une activité symptomatique dont l'effet diminue fréquemment après une durée de traitement relativement courte. Son effet neuro-protecteur présumé n'a pu être confirmé cliniquement à ce jour.

Le médicament peut être administré par voie intraveineuse et il est de ce fait indiqué pour le traitement des crises akinétiques ainsi que chez les patients ayant subi une intervention chirurgicale abdominale.

Anticholinergiques

Les anticholinergiques ont une bonne activité pour le traitement du tremblement. En raison de leurs effets secondaires au niveau mental, ces substances devraient cependant être utilisées avec précaution. En aucun cas, elles ne devront être administrées à des sujets âgés.

Apomorphine

L'apomorphine est un agoniste dopaminergique possédant une courte demi-vie d'élimination et qui s'avère néphrotoxique lorsqu'il est administré par voie orale. C'est pourquoi cette substance est généralement injectée par voie sous-cutanée. Il est ainsi possible de traiter efficacement les dystonies douloureuses et les périodes «off». L'apomorphine peut également être administrée à l'aide d'une pompe à médicament programmée aux patients chez lesquels existent de fortes fluctuations. Enfin, l'apomorphine peut être également administrée par voie intraveineuse pour le traitement périopératoire.

Le test à l'apomorphine possède également une valeur prédictive du traitement dopaminergique, même si celle-ci ne peut être déterminée avec certitude.

Inhibiteurs de la COMT

A ce jour, seule la tolcapone, qui prolonge et renforce l'action de la L-Dopa, est disponible sur le marché. L'activité périphérique de cette substance inhibe la transformation de la L-Dopa en 3-OMD. Grâce à son activité centrale potentielle, cette substance est censée ralentir le catabolisme de la dopamine.

Sélégiline

La sélégiline possède une discrète activité symptomatique et probablement un effet «neuroprotecteur». Sur la base d'une publication (dont la méthodologie prête à discussion) de Lees AJ et al. (Br Med J 1995;311:1602-7) suggérant une élévation de la mortalité chez les patients traités à la fois par la sélégiline et la L-Dopa, l'OICM conseille de ne pas initier cette association médicamenteuse chez de nouveaux patients.

3.2. Méthodes chirurgicales

Interventions stéréotactiques

Durant de nombreuses années, la thalamotomie (respectivement l'implantation d'un «neurostimulateur» thalamique) a été effectuée chez des patients sélectionnés dans le but de traiter le tremblement. Ces dernières années, une valeur accrue a été accordée à la pallidotomie et aux stimulations pallidales ou sub-thalamiques. Ces interventions permettent également de combattre les dyskinésies, les fluctuations et l'akinésie. La valeur thérapeutique à long terme de ces interventions n'est pas encore établie. Elles peuvent cependant être envisagées chez des patients à un stade tardif de la maladie, la décision de l'indication opératoire devant être prise en concertation avec le neurologue et le neurochirurgien. Quant aux interventions lésionnelles bilatérales, elles ne devraient être effectuées qu'avec grande circonspection. Enfin, la préférence par rapport au type d'intervention – intervention lésionnelle ou par pacemaker – n'est pas encore établie.

Transplantation de tissu cérébral d'origine fœtale

A ce stade, il s'agit de méthodes expérimentales dont l'efficacité n'est pas encore établie, et qui ne peuvent être, à ce jour, considérées comme des interventions de routine.

3.3 Traitements adjuvants

Antidépresseurs

De nombreux malades parkinsoniens nécessitent un traitement médicamenteux antidépresseur. Les antidépresseurs tricycliques ne posent en général pas de problèmes. Le moclobémide, inhibiteur de la MAO-A, ne devrait pas être prescrit avec la sélégiline. Les inhibiteurs du recaptage de la sérotonine peuvent, dans certains cas isolés, s'accompagner d'une recrudescence des symptômes de la maladie de Parkinson. De ce fait, leur prescription nécessite une surveillance stricte.

Clozapine

La clozapine est le seul neuroleptique existant sur le marché qui puisse être prescrit chez un patient parkinsonien. Le produit est avant tout utilisé pour le traitement des effets secondaires de nature psychique observés avec les agonistes dopaminergiques. De plus, la clozapine exerce vraisemblablement aussi une certaine activité sur le tremblement.

En raison du risque d'agranulocytose, on procédera à des contrôles réguliers de la formule sanguine.

Dompéridone

Cet antagoniste de la dopamine au niveau périphérique est avant tout utilisé (de manière transitoire) pour le traitement des nausées et des vomissements au début d'un traitement par un agoniste dopaminergique.

Drug holiday

Le concept de «drug holiday», selon lequel les anti-parkinsoniens sont interrompus entièrement ou en partie pendant 2 semaines environ, est obsolète. Cette méthode est en effet traumatisante pour le patient, aussi bien sur le plan physique que psychique, et son effet positif est le plus souvent de courte durée.

4. Nom de marque des médicaments les plus importants

amantadine	
sulfate d'amantadine	PK-Merz®
chlorhydrate d'amantadine	Symmetrel®
anticholinergiques	
bipéridène	Akineton®
trihexyphénidyle	Artane®
agonistes dopaminergiques	
bromocriptine	Parlodel®
lisuride	Dopergine®
pergolide	Permax®
ropinirole	Requip®
antagonistes de la dopamine	
dompéridone	Motilium®
inhibiteur de la COMT	
tolcapone	Tasmar®
L-Dopa plus inhibiteur de la décarboxylase	
L-Dopa plus benserazide	Madopar® (préparation retard: Madopar DR®)
L-Dopa plus carbidopa	Sinemet® (préparation retard: Sinemet CR®)
inhibiteur de la MAO-B	
sélégiline	Jumexal®
neuroleptiques	
clozapine	Leponex®

Richtlinien für die Behandlung des idiopathischen Parkinsonsyndroms

Arbeitsgruppe¹ der Therapiekommission
der Schweizerischen Neurologischen Gesellschaft (SNG)

Die Arbeitsgruppe dankt der Firma Sanofi-Winthrop AG, Basel, für die Unterstützung.

Die Behandlung des idiopathischen Parkinsonsyndroms ist in den letzten Jahren immer komplexer geworden. Einerseits sind zahlreiche neuere medikamentöse und chirurgische Behandlungsmethoden verfügbar, andererseits haben wir mit der Behandlung mit L-Dopa Erfahrungen über rund 30 Jahre sammeln können. Es hat sich gezeigt, dass die Probleme der Langzeitbehandlung durch eine optimale Wahl der Medikamente am Beginn der Behandlung minimiert werden können. Da der Zeitpunkt, an welchem einzelne Massnahmen begonnen oder durchgeführt werden sollten, und da die Dosierungen der verschiedenen Medikamente von Patient zu Patient stark variiert, wird auch in Zukunft eine Behandlung nur in Zusammenarbeit mit einem Neurologen zu empfehlen sein. Da diese Richtlinien auf dem gegenwärtigen Wissensstand beruhen, ist ausserdem damit zu rechnen, dass sie in einzelnen Punkten schon bald einer Änderung unterworfen sein werden.

1. Vorschläge für den Therapiebeginn beim idiopathischen Parkinsonsyndrom

1.1. Patienten, die (noch) keine symptomatische Behandlung benötigen

1) Keine Behandlung

Eine kurative Behandlung des Parkinsonsyndroms ist bisher nicht möglich, und auch die Wirkungen der

1 H. P. Ludin, St. Gallen, A. Albanese, Lausanne, F. Baronti, Tschugg, P. Fuhr, Basel, J. Ghika, Lausanne, K. Leenders, Zürich, M. Sturzenegger, Bern, C. Tosi, Lugano, F. Vingerhoets, Genève

neuroprotektiven Massnahmen sind nicht gesichert. Solange die Behinderung des Patienten keine symptomatische Behandlung erfordert kann daher auf eine medikamentöse Behandlung verzichtet werden. L-Dopa sollte in diesem Stadium nicht verschrieben werden.

2a) Selegilin

2b) Dopamin-Agonisten

2c) Amantadin

Von diesen Medikamenten wird eine neuroprotektive Wirkung im Sinne der Verlangsamung der Krankheitsprogredienz vermutet. Diesbezügliche verlässliche klinische Daten existieren aber bisher nicht.

1.2. Patienten, die eine symptomatische Behandlung benötigen

Der Zeitpunkt des Beginns einer symptomatischen Behandlung wird in erster Linie durch den Leidensdruck des Patienten bestimmt. (Als Richtwert entspricht in der Regel ein Wert von zirka 12 Punkten des motorischen Teils der UPDRS-Skala.)

Es versteht sich von selber, dass die nachfolgenden Empfehlungen bei Patienten, die unter 1.1. bereits eine medikamentöse Behandlung erhalten, entsprechend angepasst werden müssen.

L-Dopa und Dopamin-Agonisten müssen immer einschleichend dosiert werden. Beim Auftreten von gastrointestinalen Nebenwirkungen kann vorübergehend Domperidon (siehe unten) beigegeben werden.

1.2.1. Jüngere Patienten mit guter Compliance

a) Dopamin-Agonist

Verschiedene Untersuchungen haben gezeigt, dass Patienten, bei denen Dopamin-Agonisten früh eingesetzt werden, weniger Probleme der Langzeittherapie (Dyskinesien, Fluktuationen) haben.

Mit den modernen Dopamin-Agonisten können auch mit einer Monotherapie in den frühen Stadien (Hoehn und Yahr-Stadien I-II) gute therapeutische Resultate erreicht werden.

wenn Wirkung nicht (mehr) genügend → + b)

b) L-Dopa plus Decarboxylasehemmer (DH)

Die Arbeitsgruppe ist der Meinung, dass von Anfang an Retardpräparate gegeben werden sollten. Damit kann die Pulsatilität der L-Dopa-Therapie, die für einen Teil der Langzeitprobleme verantwortlich gemacht wird, reduziert werden. Es steht noch nicht fest, ob COMT-Hemmer von Anfang an oder erst zu einem späteren Zeitpunkt gegeben werden sollen. Die Dopamin-Agonisten sollen auch nach Einführung von L-Dopa weiter verabreicht werden.

1.2.2. Betagte und/oder psychoorganisch veränderte Patienten sowie Patienten mit schlechter Compliance

L-Dopa plus Decarboxylasehemmer (DH)

Auch hier empfehlen wir, von Anfang an ein Retardpräparat zu geben.

Korrespondenz:

Prof. Dr. med. H. P. Ludin,
Klinik für Neurologie,
Kantonsspital,
9007 St. Gallen

Diese einfachere Behandlung wird von dieser Patientengruppe wahrscheinlich zuverlässiger durchgeführt. Ausserdem trägt sie dem Umstand Rechnung, dass unter Dopamin-Agonisten mehr psychische Nebenwirkungen auftreten als unter L-Dopa.

2. Primäre Therapieversager

Primäre Therapieversager der dopaminergen Therapie sind bei Patienten mit idiopathischem Parkinsonsyndrom äusserst selten. Von einem Therapieversager darf nur gesprochen werden, wenn unter mindestens 1000 mg L-Dopa plus DH täglich während mindestens 2 Monaten keine Besserung der motorischen Symptomatik eintritt. In diesen Fällen muss in der Regel die Diagnose revidiert werden.

3. Stellenwert einzelner therapeutischer Massnahmen

3.1. Medikamente zur Behandlung des Parkinsonsyndroms

Amantadin

Amantadin verfügt über eine symptomatische Wirkung, die allerdings häufig nach recht kurzer Zeit abnimmt. Sein angeblicher neuroprotektiver Effekt konnte bisher klinisch nicht belegt werden.

Das Medikament kann intravenös verabreicht werden und eignet sich daher zur Behandlung akinetischer Krisen und bei Patienten, die abdominalen Eingriffen unterzogen wurden.

Anticholinergika

Die Anticholinergika haben eine gute Wirkung bei der Behandlung des Tremors. Besonders wegen ihrer mentalen Nebenwirkungen sollten sie mit Vorsicht und bei alten Patienten überhaupt nicht verschrieben werden.

Apomorphin

Apomorphin ist ein Dopamin-Agonist, der eine kurze Halbwertszeit hat und bei oraler Verabreichung nephrotoxisch wirkt. Daher wird die Substanz meist subkutan gespritzt. Damit können schmerzhaftes Dys-tonien und off-Phasen erfolgreich bekämpft werden. Bei Patienten mit starken Fluktuationen kann Apomorphin auch mittels einer programmierbaren Medikamentenpumpe appliziert werden. Zur perioperativen Behandlung kann Apomorphin auch intravenös gegeben werden.

Mit dem Apomorphintest kann auch die voraussichtliche Wirkung der dopaminergen Behandlung, allerdings nicht ganz zuverlässig, bestimmt werden.

COMT-Hemmer

Bisher ist lediglich der COMT-Hemmer Tolcapone, der die Wirkung von L-Dopa verlängert und verstärkt, im Handel. Die periphere Wirkung der Substanz verhin-

dert den Umbau von L-Dopa in 3-OMD. Durch seine potentielle zentrale Wirkung soll der Abbau von Dopamin verlangsamt werden.

Selegilin

Selegilin hat eine geringe symptomatische und möglicherweise eine «neuroprotektive» Wirkung. Aufgrund einer (methodisch fragwürdigen) Publikation von Lees AJ et al. (Br Med J 1995;311:1602-7), die eine erhöhte Mortalität von Patienten suggeriert, die gleichzeitig mit Selegilin und L-Dopa behandelt werden, hat das IKS empfohlen, keine Neueinstellungen mit dieser Medikamentenkombination vorzunehmen.

3.2. Chirurgische Massnahmen

Stereotaktische Operationen

Während vielen Jahren wurde die Thalamotomie (bzw. der Einbau eines Schrittmachers) bei ausgewählten Patienten zur Tremorbehandlung vorgenommen. In den letzten Jahren haben die Pallido- und die Subthalamotomie (bzw. der Einbau eines Schrittmachers) stark an Bedeutung gewonnen. Mit diesen Eingriffen können auch Dyskinesien, Fluktuationen und Akinese bekämpft werden. Der Stellenwert dieser Eingriffe ist noch nicht etabliert. Sie kommen vorerst für Patienten in Spätstadien in Frage, wobei die Operationsindikation vom Neurologen und Neurochirurgen gemeinsam gestellt werden soll. Bilaterale Operationen sollten mit Zurückhaltung durchgeführt werden. Es ist noch nicht entschieden, ob destruirende Eingriffe oder der Schrittmachereinbau vorteilhafter sind.

Transplantation fetalen Hirngewebes

Es handelt sich hier vorerst um experimentelle Behandlungen, deren Wirkung noch nicht gesichert ist und die für Routine nicht in Betracht kommen.

3.3. Adjuvante Massnahmen

Antidepressiva

Viele Parkinsonpatienten benötigen eine medikamentöse antidepressive Behandlung. Trizyklische Antidepressiva sind in der Regel problemlos. Der MAO-A-Hemmer Moclobemid darf nicht zusammen mit Selegilin gegeben werden. Die Serotonin-Wiederaufnahmehemmer führen in einzelnen Fällen zu einer Zunahme der Parkinsonsymptomatik. Ihre Anwendung erfordert daher eine strenge Verlaufskontrolle.

Clozapin

Clozapin ist das einzige handelsübliche Neuroleptikum, das bei Parkinsonpatienten verwendet werden darf. Das Medikament wird vor allem zur Bekämpfung der psychischen Nebenwirkungen der dopaminergen Medikamente eingesetzt. Daneben hat es wahrscheinlich auch eine gewisse Antitremor-Wirkung.

Wegen der Gefahr einer Agranulozytose sind regelmässige Blutbildkontrollen durchzuführen.

Domperidon

Der peripher wirkende Dopamin-Antagonist Domperidon wird vorwiegend für die Bekämpfung von Übelkeit und Erbrechen zu Beginn der dopaminergen Behandlung (vorübergehend) eingesetzt.

Drug holiday

Der drug holiday, bei dem die Antiparkinsonika für etwa 2 Wochen ganz oder zum grossen Teil abgesetzt werden, ist obsolet. Er ist für den Patienten physisch und psychisch sehr belastend, und der positive Effekt meist nur von kurzer Dauer.

4. Markennamen wichtiger Medikamente

Amantadin

Amantadinsulfat	PK-Merz®
Amantadin-HCl	Symmetrel®

Anticholinergika

Biperiden	Akineton®
Trihexyphenidyl	Artane®

Dopamin-Agonisten

Bromokriptin	Parlodel®
--------------	-----------

Lisurid

Pergolid	Dopergin®
Ropinirol	Permax®
	Requip®

Dopamin-Antagonist

Domperidon	Motilium®
------------	-----------

COMT-Hemmer

Tolcapone	Tasmar®
-----------	---------

L-Dopa plus

Decarboxylasehemmer	
L-Dopa plus Benserazid	Madopar®
	(Retardpräparat: Madopar DR®)

L-Dopa plus Carbidopa

	Sinemet®
	(Retardpräparat: Sinemet CR®)

MAO-B-Hemmer

Selegilin	Jumexal®
-----------	----------

Neuroleptika

Clozapin	Leponex®
----------	----------