

DER ARZNEIMITTELBRIEF

Pharmakotherapie beim frühen idiopathischen Parkinson-Syndrom [CME]

Zusammenfassung: Zur Therapie des idiopathischen Parkinson-Syndroms (IPS) im frühen Stadium stehen drei Wirkstoffgruppen zur Verfügung. Bei geringen motorischen Einschränkungen sind die MAO-B-Hemmer Selegilin und Rasagilin zur initialen Monotherapie geeignet. Bei relevanten motorischen Symptomen sollte die Behandlung mit Levodopa oder einem Dopamin-Agonisten begonnen werden, ggf. in Kombination. Levodopa ist weiterhin als wirksamstes Arzneimittel der Goldstandard in der Therapie des IPS. Eine vermutete neurotoxische Wirkung von Levodopa hat sich in klinischen Studien nicht bestätigt. Levodopa ist in höherer Dosierung in der Langzeittherapie mit einem erhöhten Risiko für motorische Wirkungsfluktuationen und Dyskinesien assoziiert. Die Therapie mit Dopamin-Agonisten (Ropinirol, Pramipexol, Piribedil, Rotigotin) reduziert das Risiko motorischer Fluktuationen und Dyskinesien, ist jedoch wegen deutlich häufigeren anderen unangenehmen Nebenwirkungen eingeschränkt, insbesondere Impulskontrollstörungen. Die medikamentöse Therapie des IPS erfordert einen individualisierten Ansatz.

Das IPS ist nach der Alzheimer-Demenz die zweithäufigste neurodegenerative Erkrankung. Eine protektive Therapie des IPS, die den Progress der Neurodegeneration günstig beeinflussen könnte, existiert bisher nicht.

Levodopa wurde vor 50 Jahren zur Therapie des IPS eingeführt und gilt bis heute als der effektivste Wirkstoff zur Behandlung der motorischen Kardinalsymptome Rigor und Bradykinese (vgl. Tab. 1). Levodopa wird stets in fixer Kombination mit den Decarboxylase-Hemmern Benserazid oder Carbidopa verabreicht, um periphere Nebenwirkungen zu vermeiden, insbesondere Übelkeit. Im Verlauf der Erkrankung wird Levodopa praktisch von allen Patienten benötigt, zumeist nach 2-3 Jahren (1). Kontrovers diskutiert wird allerdings der optimale Zeitpunkt des Beginns der Therapie mit Levodopa (2). Seit mindestens 30 Jahren wird von vielen Experten empfohlen, Levodopa möglichst spät im Krankheitsverlauf einzusetzen und initial andere Wirkstoffe zu verordnen, die auch die Symptome des IPS bessern, insbesondere Dopamin-Agonisten (3, 4). Diese Empfehlung basiert auf der Beobachtung, dass unter einer längerfristigen und hoch dosierten Therapie mit Levodopa im Verlauf der Erkrankung motorische Fluktuationen mit Wechsel zwischen guter und schlechter Beweglichkeit (On- und Off-Phasen) sowie Dyskinesien (unwillkürliche Bewegungen der Extremitäten und des Rumpfs) häufiger auftreten können (5). Nachdem in-vitro-Experimente auf einen neurotoxischen Effekt von Levodopa hinwiesen (6), der allerdings in therapeutischen Dosen und in vivo nicht

Inhalt

Pharmakotherapie beim frühen idiopathischen Parkinson-Syndrom	65
Akuter ischämischer Schlaganfall: keine Vorteile durch sehr strenge Blutzuckereinstellung	67
Akute Exazerbationen einer COPD: Einsparungen von Antibiotika durch CRP-Schnelltest möglich?	68
Rituximab in der Behandlung der membranösen Glomerulonephritis	69
Erhöhtes Brustkrebs-Risiko nach postmenopausaler „Hormonersatz-Therapie“. Neue Langzeit-Ergebnisse	70
Ibuprofen zur Behandlung von Schmerzen in der Notaufnahme: niedrige Dosierung ebenso wirksam wie höhere	71
COPD: häufig überdiagnostiziert?	71
Erratum	72

Dosisangaben ohne Gewähr.

nachweisbar ist (7), entwickelten manche Ärzte und Patienten eine „Levodopa-Phobie“ (8).

Befürworter einer frühen Therapie mit Levodopa argumentieren dagegen mit der besseren Wirksamkeit und Verträglichkeit von Levodopa im Vergleich zu anderen Wirkstoffen (9, 10), dem geringen Risiko von Dyskinesien unter moderater Dosierung von Levodopa (< 600 mg/d; 1) und der Beobachtung, dass eher die Krankheitsdauer als die Dauer der Levodopa-Therapie mit motorischen Fluktuationen assoziiert ist (11). Zudem kann Levodopa erheblich rascher in einen wirksamen Bereich aufdosiert werden als Dopamin-Agonisten. Die Kosten einer Therapie mit Levodopa sind deutlich niedriger als mit Dopamin-Agonisten.

Der potenzielle Nutzen einer verzögerten Therapie mit Levodopa wurde in mehreren klinischen Studien untersucht. Die ELLDOPA-Studie war eine große doppelblinde randomisierte kontrollierte (4-armige) Studie, die die Progression des frühen IPS unter verschiedenen Dosierungen von Levodopa (150 mg/d, 300 mg/d, 600 mg/d) versus Placebo über 40 Wochen verglich. Primärer Endpunkt war die Schwere des Parkinson-Syndroms, gemessen anhand der UPDRS-Skala (Unified Parkinson's Disease Rating Scale) am Studienende, d.h. zwei Wochen nach Absetzen der Medikation. Die Studie sprach – wenn überhaupt – für eine neuroprotektive und gegen eine neurotoxische Wirkung von Levodopa, da in allen drei Verumgruppen der Schweregrad des Parkinson-Syndroms nach Absetzen der Medikation geringer war als in der Placebogruppe (1).

Die bisher größte Therapiestudie beim IPS (PD MED) ist eine multizentrische, unverblindete, pragmatische Studie,