

# Welche Therapie bei frühem Parkinson?

Welches ist die beste medikamentöse Therapie bei Parkinsonerkrankung im Frühstadium?

Eine kurze evidenzbasierte Antwort.

---

## AMERICAN FAMILY PHYSICIAN

---

Eine Rubrik in der Fachzeitschrift «American Family Physician» greift Fragen auf, die dem «Family Physicians Inquiries Network» (FPIN, <http://www.fpin.org/>) aus der Praxis gestellt werden und bemüht sich um eine möglichst knappe evidenzbasierte Antwort. Hier gelten die Ausführungen der medikamentösen Behandlung bei Patienten, die noch nicht lange an Parkinsonsymptomen leiden.

Vom Morbus Parkinson mit den Leitsymptomen Ruhetremor, Rigor und Bradykinesie ist über ein Prozent der über 65-jährigen betroffen. Als «früher» Parkinson definiert ist eine Erkrankungsdauer von weniger als 5 Jahren oder ein Krankheitsstadium, bei dem sich unter Levodopatherapie noch keine motorischen Nebenwirkungen eingestellt haben. Eine medikamentöse Therapie sollte beginnen, wenn die Parkinsonsymptome anfangen, eine Einschränkung im Alltagsleben, eine motorische Behinderung oder eine Beeinträchtigung der Lebensqualität zu verursachen.

Eine systematische Review hat im Jahr 2003 insgesamt 49 randomisierte kontrollierte Studien zur Pharmakotherapie bei fast 10 000 Parkinsonpatienten evaluiert. Als Einschränkungen fand die Studie die Heterogenität bei der Definition des Frühstadiums der Krankheit und der motorischen Fluktuationen, unterschiedliche Messmethoden anhand eines verbreiteten Beeinträchtigungsscores («Unified Parkinson Disease Rating Scale [UPDRS]») sowie den Einsatz von Levodopa bei Bedarf in den Behandlungsrmen mit Dopaminagonisten. Die Review fokussiert auf die Frage, ob Levodopa allein oder in Kombination mit einem Dopaminagonisten Vorteile bietet, und kommt zum Schluss, dass zwischen diesen beiden Behandlungsmodalitäten keine statistisch signifikante Differenz besteht. Ausserdem bestätigte die Untersuchung, dass die Monotherapie mit Levodopa durch die Entwicklung von

## Merksätze

- Bei frühem Parkinson können verschiedene Wirkstoffprinzipien die Symptome und die Lebensqualität günstig beeinflussen, aber alle haben gewichtige Nebenwirkungen.
- Es gibt keine zwingende Evidenz zu Gunsten einer einzelnen therapeutischen Option, weshalb die Therapie individualisiert werden soll.

motorischen Fluktuationen («On-off»-Phänomene) und Dyskinesien begrenzt wird. Sie stimmt darin mit einer früheren Cochrane-Review überein.

Eine grosse randomisierte kontrollierte Studie verglich bei frühem Parkinson den Dopaminagonisten *Bromocriptin* (Parlodol®) direkt mit *Levodopa* (Madopar®, Sinemet®) über einen 10-Jahres-Zeitraum. Nach 3 Jahren hatten die Bromocriptin-Patienten niedrigere Behinderungsscores, nach 9 Jahren war der Unterschied jedoch nicht mehr signifikant, und die Mortalität war in beiden Gruppen gleich.

In zwei Cochrane-Reviews hatten Patienten nach dreijähriger Levodopabehandlung eine höhere Wahrscheinlichkeit für Dyskinesien (number needed to harm [NNH] = 4) und Dystonie (NNH = 5) als die Studienteilnehmer im Bromocriptin-arm, aber in der Bromocriptin-Gruppe gab es mehr Aussteiger wegen intolerabler Nebenwirkungen (NNH = 4).

Neuere randomisierte Studien haben die Dopaminagonisten *Pramipexol* (Sifrol®) und *Ropinirol* (Requip®) mit Levodopa verglichen und sind zum Schluss gekommen, dass die Levodopabehandlung mit mehr Dyskinesien und motorischen Fluktuationen einhergeht (NNH = 3–4). Nach 48 Monaten war das Auftreten von behindernden Dyskinesien ungewöhnlich und in den beiden Gruppen nicht verschieden. Pramipexol führte jedoch eher zu Somnolenz (NNH = 7) als Levodopa. Levodopa war in der Verbesserung des UPDRS-Scores effektiver (9,2 vs. 4,5 Punkte nach 2 Jahren;  $p < 0,001$ ), war aber Ropinirol in der günstigen Beeinflussung täglicher Aktivitäten nicht überlegen. Eine Metaanalyse berichtete, dass die Therapie mit Pramipexol oder mit Ropinirol im Vergleich zu Levodopa

doppelt so häufig mit Nebenwirkungen wie Halluzinationen, Somnolenz und Ödemen einhergeht. Ein weiterer Dopaminagonist, *Pergolid* (Permax®), ist aus der Parkinsontherapie ausgeschieden, da er mit restriktiven Herzklappenstörungen in Verbindung gebracht wird.

Randomisierte kontrollierte Studien fanden, dass der MAO-B-Hemmer *Selegilin* (Jumexal®, Selegilin Helvepharm, Selegilin-Mepha®) die Parkinsonsymptome bessert und den Bedarf für Levodopa um 9 bis 12 Monate hinauszuzögern vermag. Eine offene Studie wollte für Selegilin eine Erhöhung der Mortalität nachgewiesen haben, dies hat sich in randomisierten Studien und einer Metaanalyse jedoch nicht bestätigt.

Anticholinergika sind wegen ihrer neuropsychiatrischen Nebenwirkungen heute in der Parkinsontherapie zu vermeiden. Zwei Cochrane-Reviews sind ausserdem zum Schluss gekommen, dass es für den Einsatz von Betablockern oder *Amantadin* (Symmetrel®, PK-Merz®) in der Therapie von Parkinsonsymptomen keine ausreichende Evidenz gebe. Die Kombination von *Levodopa* mit dem COMT-Hemmer *Entacapone* (Stalevo®) wird heute empfohlen bei Patienten, die gegen Ende des Levodopadosierungsintervalls eine symptomatische Verschlechterung erfahren. Der Wechsel zu dieser Kombination kann es erlauben, die Levodopadosis zu reduzieren, scheint aber nicht mit einer Verbesserung des UPDRS-Scores einherzugehen. Wegen der höheren Kosten und des fehlenden Nachweises eines besonderen Nutzens im Frühstadium wird das Kombinationspräparat für die initiale Therapie nicht empfohlen, hält der «Family Physicians Inquiries Network»-Beitrag fest. Eine autoritative Antwort zur «besten Anfangsbehandlung»

bei M. Parkinson scheint es nicht zu geben. Die «American Association of Neurology» (AAN) empfiehlt, die Wahl nach der Notwendigkeit einer Verbesserung der motorischen Behinderung (besser unter Levodopa) oder nach der geringeren Häufigkeit von motorischen Komplikationen (weniger unter Dopaminagonisten) auszurichten. Die AAN sieht auch hinsichtlich der motorischen Komplikationen für Levodopa mit verzögerter Freisetzung gegenüber der Galenik mit rascher Freisetzung keinen Vorteil.

Sicher hat man sich jedesmal zu vergegenwärtigen, dass der Auslöser für eine Pharmakotherapie bei Morbus Parkinson die Interferenz mit den Alltagsaktivitäten und mit der Beeinträchtigung der Lebensqualität sein muss und dass gerade dies individuell sehr verschieden ist und von der subjektiven Fähigkeit abhängt, Abweichungen vom Normalzustand zu ertragen. In der Regel wird man zuerst einen Dopaminagonisten einsetzen, um die spätere Behandlungsdauer mit Levodopa möglichst lang zu erhalten; auch Selegilin ist eine akzeptable Alternative. Welchen Wirkstoff man auch einsetzt: die Anfangsdosis sollte tief gewählt werden, und die Titration hat langsam zu erfolgen. ■

Quelle:

Lori M. Dickerson et al. (Department of Family Medicine, Medical University of South Carolina, Charleston/USA): Treatment of early Parkinson's disease. *American Family Physician* 2005; Vol. 72 No. 3 (1. August 2005).

**Halid Bas**

Interessenkonflikte: keine.