

Depressive Symptome bei Parkinsonpatienten

Dopaminagonist zur Behandlung geeignet

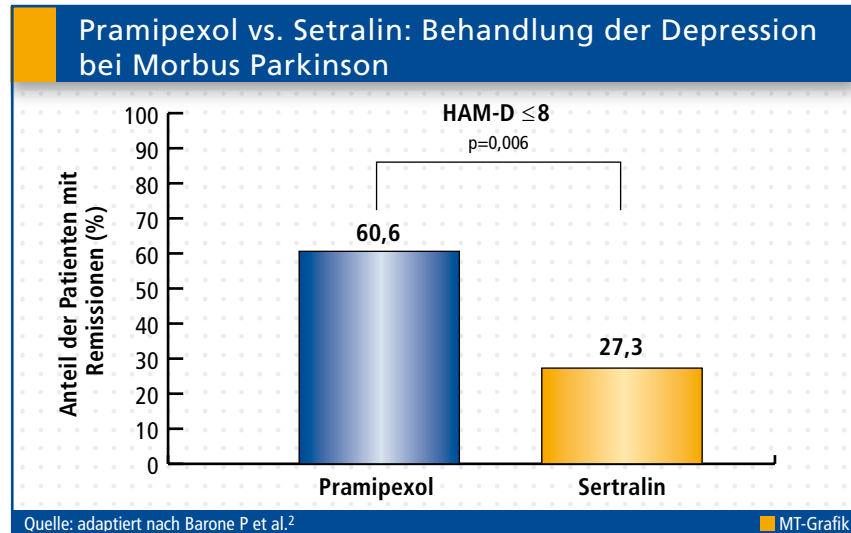
FLORENZ – Depressive Symptome kommen bei Patienten mit Parkinsonkrankheit sehr häufig vor, wobei eine Beziehung zur dopaminergen Dysfunktion besteht. Im Rahmen des 13th Congress of the European Federation of Neurological Societies (EFNS) wurde der Nutzen des Dopaminagonisten Pramipexol (Sifrol®) diskutiert, der in verschiedenen Studien eine signifikante Verbesserung der depressiven Symptome von Parkinsonpatienten gezeigt hat.

Depressive Symptome beeinträchtigen die Lebensqualität von Parkinsonpatienten stark. Bei 17% sind die DSM-IV-Kriterien für eine „Major Depressive Disorder“ (MDD) erfüllt und bis 35% weisen klinisch relevante depressive Symptome auf.¹ Klinische Behandlungsstudien mit Antidepressiva sprechen für die Hypothese, dass Depressionen bei Parkinsonpatienten weniger mit Serotoninindisfunktionen, als vielmehr mit Dopamin- und Noradrenalinindisfunktionen verbunden sind. **Professor Dr. Paolo Barone**, University of Napoli Federico II, Neapel, stellte am *Symposium der Firma Boehringer Ingelheim* Studien vor, in welchen die antidepressive Wirkung von Pramipexol bei Parkinsonpatienten untersucht wurden.

Prof. Barone und Kollegen prüften im Rahmen einer 14-wöchigen randomisierten open-label Studie die antidepressiven Behandlungseffekte

des Dopaminagonisten Pramipexol und des SSRI Sertralin.² An der Studie beteiligten sich nur Parkinsonpatienten mit „major depression“, bei denen weder motorische Fluktuationen noch Dyskinesien bestanden. Diese Patienteneinschränkung wurde gemacht, um den antidepressiven Effekt des Dopaminagonisten unabhängig von dessen Wirkungen auf motorische Komplikationen mit indirekter Beeinflussung der Depression untersuchen zu können. Insgesamt 67 Patienten erhielten entweder Pramipexol (1,5 bis 4,5 mg täglich) oder Sertralin (50 mg täglich).

In beiden Behandlungsgruppen nahm der HAM-D-Score auf der Hamilton-Depressionsskala (HAM-D-Skala) ab. Bezüglich der Remissionsrate (Schluss-Score HAM-D ≤ 8) war Pramipexol (60,6%) dem SSRI (27,3%) signifikant überlegen (p=0,006; Grafik). Aus den Studienergebnissen leiteten die Autoren ab, dass



Bei Parkinsonpatienten mit MDD ohne motorische Komplikationen erreichte Sifrol® (Pramipexol) signifikant häufiger Remissionen als das Antidepressivum Sertralin.

der verwendete Dopaminagonist bei Parkinsonpatienten eine Alternative zu Antidepressiva darstellen kann.²

Eine Metaanalyse von 7 randomisierten, placebokontrollierten Doppelblindstudien ergab, dass Pramipexol Symptome depressiver Verstimmung und verminderter Motivation (Initiative und Antrieb reduziert) bei Parkinsonpatienten signifikant häufiger verbesserte als Placebo.¹ Die Metaanalyse wertete die Items 3 und 4 des ersten Teils* der UPDRS (Unified Parkinson's Disease Rating Scale) aus, der in den eingeschlossenen Studien zur Behandlung

motorischer Parkinsonsymptome als sekundärer Endpunkt erfasst worden war. Schwere depressive Symptome im Sinne einer MDD gemäss DSM-IV galten jedoch bei allen Studien als Ausschlusskriterium.

Kürzlich wurden nun die Ergebnisse der ersten randomisierten, placebokontrollierten Doppelblindstudie bei depressiven Parkinsonpatienten vorgestellt, die das Beck-Depressionsinventar (BDI Version 1A) zur Beurteilung des Verlaufs verwendet hatte.³ 296 Patienten, deren motorische Parkinsonsymptome stabil und ohne Einsatz von Dopaminagonisten optimal behandelt waren (meist mit Levodopa), erhielten während 12 Wochen entweder Pramipexol (dreimal täglich 0,125 bis 1 mg) oder Placebo.

Die Ergebnisse zeigten, dass der nicht-ergoline Dopaminagonist Pramipexol im Vergleich zu Placebo bei Parkinsonpatienten eine signifikante Reduktion der vorhandenen depressiven Symptome erreichte. Die BDI-Gesamtpunktzahl betrug in der Pramipexolgruppe (144 Patienten) zu Beginn der Studie 18,7 und in der Placebogruppe (152 Patienten) 19,2 Punkte. Im Verlauf der Studie wurde in der aktiven Behandlungsgruppe eine signifikant stärkere Abnahme der depressiven Symptome (-5,9 vs. -4,0 Punkte, p=0,01) festgestellt. Die Ansprechraten (Reduktion der Punktzahl um mindestens 50%) betrug in der Pramipexolgruppe 27,3% vs. 18,4% in der Placebogruppe (p=0,054).³

Aufgrund dieser Daten erscheint es zweckmässig, zuerst die dopaminerge Therapie unter Verwendung von Pramipexol zu optimieren, bevor ein zusätzliches konventionelles Antidepressivum eingesetzt werde, lautet das Fazit von Prof. Barone.

*Teil 1: Kognitive Funktionen, Verhalten und Stimmungen.

Referenzen:

¹ Leentjens A et al., The effect of pramipexole on mood and motivational symptoms in Parkinson's disease: a metaanalysis of placebo-

Neuroprotektion bei der Parkinsonkrankheit

Modifizieren Dopaminagonisten den Krankheitsverlauf?

FLORENZ – Seit über 20 Jahren werde intensiv nach neuroprotektiven Medikamenten gesucht, welche die Progression der Parkinsonkrankheit günstig beeinflussen, sagte Professor Dr. Anthony Schapira, Institute of Neurology, University College London, UK. Jetzt prüft eine aktuelle Studie (PROUD) den klinischen Nutzen einer möglicherweise krankheitsmodifizierenden, früh einsetzenden Therapie mit Pramipexol.



Professor Dr. Anthony Schapira

Krankheitsprogression, also eine Modifikation des Krankheitsverlaufs, zu erreichen.

Wirkt Pramipexol neuroprotektiv?

Die Interpretation der CALM-PD-Studie sei sehr komplex, so der Referent. Die Teilstudie CALM-PD-CIT war eine Neuroimaging-Studie.⁴ Sie zeigte, dass ein bildgebender Biomarker der dopaminergen nigrostriatalen Zellfunktion bei Parkinsonpatienten, die mit Pramipexol (Sifrol®) behandelt wurden, während 4 Jahren

signifikant weniger abnahm als bei Patienten, die eine Levodopa-Behandlung erhielten.⁴ Der untersuchte Marker widerspiegelt die Dichte der Dopamintransporter in präsynaptischen Dopamin-Nervenendigungen.⁵ Die Abnahme des Markers kann demzufolge als Surrogat für die Krankheitsprogression betrachtet werden.

Mit dem innovativen Delayed-Start-Design wird derzeit die PROUD-Studie (PRamipexOle in early Untreated PD) durchgeführt.⁶ Untersucht wird der klinische Nutzen einer frühen Intervention im Vergleich zu einer mit Verzögerung einsetzenden Therapie. Es wird die Hypothese getestet, dass eine Pramipexol-Frühtherapie den Krankheitsverlauf bei Parkinsonpatienten im Frühstadium modifizieren kann. Neben einem klinischen Hauptendpunkt wird auch ein Imaging-Endpunkt mittels SPECT untersucht. Resultate dieser Studie werden auf Ende 2009 erwartet.

Dopaminagonisten mit verlängerter Wirkstofffreisetzung

Es ist ein wichtiges Anliegen, die Parkinsontherapie für die Patienten einfacher zu gestalten, sagte **Professor Dr. Olivier Rascol**, Universitätsspital Toulouse, Frankreich. Dazu tragen Dopaminagonisten in Formulierungen mit verlängerter Wirkstofffreisetzung bei.

- Auch für Pramipexol wurde eine solche Formulierung entwickelt (in der Schweiz noch nicht zugelassen).
- Die Einnahme einmal täglich macht die Therapie angenehmer und kann die Compliance verbessern.
- Möglicherweise wird die Verträglichkeit günstig beeinflusst. Bei verlängerter Wirkstofffreisetzung wird die maximale Plasmakonzentration reduziert und die Kurve wird flacher. Nebenwirkungen, die bei Spitzenplasmakonzentrationen auftreten (z.B. starke Schläfrigkeit tagsüber oder Schlafattacken), werden möglicherweise reduziert.
- Die Stimulation der Dopaminrezeptoren erfolgt kontinuierlicher, wodurch möglicherweise das Risiko motorischer Komplikationen (besonders Dyskinesien) reduziert wird.

In einer randomisierten Studie, an der Parkinsonpatienten im Frühstadium teilnahmen, konnte nach 33 Wochen gezeigt werden, dass Pramipexol mit verlängerter Wirkstofffreisetzung der herkömmlichen Formulierung bezüglich Antiparkinsonwirkung nicht unterlegen war.⁷

Es wurde auch untersucht, wie Parkinsonpatienten in einem frühen Krankheitsstadium, die mit der herkömmlichen Pramipexol-Formulierung behandelt wurden, umgestellt werden können. Bei den meisten Patienten (84,5%) wurde die Umstellung, die über Nacht bei unveränderter Tagesdosierung ohne Titration durchgeführt wurde, als erfolgreich beurteilt.⁸

Die Umstellung auf verlängerte Wirkstofffreisetzung könne also über Nacht erfolgen, so der Referent.

- controlled studies. *Clinical Therapeutics* 2009; 31: 89–98
- ² Barone P et al., Pramipexole versus sertraline in the treatment of depression in Parkinson's disease. *Journal of Neurology* 2006; 253: 601–607
- ³ Barone P et al., Efficacy of double-blind, placebo-controlled pramipexole against depression in Parkinson's disease. *Movement Disorders* 2009; 24 (Suppl.1): S347 (Poster Mo-248, auch präsentiert am MDS-Kongress 2009, Paris)
- ⁴ Parkinson Study Group, Dopamine transporter brain imaging to assess the effects of pramipexole vs levodopa on Parkinson disease progression. *JAMA* 2002; 287: 1653–1661
- ⁵ Schapira A et al., Neuroprotection in Parkinson disease – mysteries, myths, and misconceptions. *JAMA* 2004; 291: 358–364
- ⁶ Schapira A et al., PROUD: The impact of early vs. delayed treatment with pramipexole on new onset Parkinson's disease. *EFNS* 2008, Poster #1366
- ⁷ Poewe W et al., Pramipexole extended-release is effective in early Parkinson's disease. *Movement Disorders* 2009; 24 (Suppl.1): S273 (Poster We-185, MDS-Kongress 2009, Paris)
- ⁸ Rascol O et al., Easy switching from immediate- to extended-release pramipexole in early Parkinson's disease at the same daily dosage. *Poster TH-255, MDS-Kongress 2009, Paris*

IMPRESSUM

Idee und Konzeption:
INTER MEDICAL, Grosspeterstrasse 23, Postfach, 4002 Basel

Information: Boehringer Ingelheim (Schweiz) GmbH

Objektleitung: Dr. med. Christine Mücke

Redaktion: Alfred Lienhard, Dr. pharm. Chantal Schlatter, Winfried Powollik

Layout: Patrik Brunner

Produktion: Patrik Brunner

© Nachdruck – auch auszugsweise – nur mit schriftlicher Genehmigung des Verlages

Sifrol®: Pramipexol, nicht-ergoline Dopamin-Agonist. I: 1. Anzeichen und Symptome der idiopathischen Parkinson-Erkrankung; Anwendung als Monotherapie oder in Kombination mit Levodopa. 2. Symptomatische Behandlung des idiopathischen Restless Legs Syndroms (RLS). Dr: Parkinson: Drei gleiche Dosen pro Tag. Beginnend mit 3x0,125mg tägl., dann im Intervall von 5-7 Tagen schrittweise bis zum maximalen Behandlungserfolg, bei Bedarf bis maximal 4,5mg. Im fortgeschrittenen Krankheitsstadium ist eine Reduktion der Levodopa-Dosis um 25% (oder mehr) zu empfehlen. Kein plötzliches Absetzen. RLS: Initialdosis 0,125mg täglich 2-3 Stunden vor dem Zubettgehen. Bei Bedarf stufenweise Erhöhung alle 4-7 Tage bis auf maximal 0,75mg/Tag. Kontraindikationen: Überempfindlichkeit gegenüber Inhaltsstoffen. Hämodialyse. VM: Dosisanpassung bei eingeschränkter Nierenfunktion. Parkinson: Hinweis auf Halluzinationen und Verwirrung. Auf mögliche Verhaltensveränderungen und Zwangsverhalten achten. Möglichkeit von Dyskinesien während Initialbehandlung, insbesondere mit Levodopa. Verhaltensveränderungen. Vorsicht mit Dopaminagonisten bei Patienten mit psychotischen Störungen. Blutdruckkontrolle bei ersten kardiovaskulären Krankheiten. Gelegentlich wurde wie mit anderen Dopaminagonisten und mit Levodopa über plötzliches Einschlafen, ohne Vorwarnung, beim Lenken von Motorfahrzeugen berichtet. Vorsicht bei gleichzeitiger Gabe von Sedativa und Alkohol mit Pramipexol. RLS: Mögliche Zunahme des RLS. IA: Möglich zwischen Pramipexol und Arzneimitteln, die die aktive renale Tubulussekretion hemmen oder auf diesem Wege ausgeschieden werden, z.B. Amantadin, Cimetidin, Diltiazem, Chinidin, Chinin, Ranitidin, Triamteren, Verapamil, Digoxin, Procainamid und Trimethoprim. Überschüssende dopaminerge Stimulation mit Levodopa oder Selegilin möglich. Schwangerschaft/Stillzeit: Während der Schwangerschaft nur, wenn absolut notwendig verwenden; Hemmung der Laktation möglich, abstillen empfohlen. UNW: Parkinson: sehr häufig; Schwindel, Dyskinesie; Somnolenz; Hypotonie; Übelkeit; häufig; Insomnie; Halluzinationen, Verwirrung; ungewöhnliche Träume; Unruhe; Kopfschmerzen; Amnesie; verschwommenes Sehen; verminderte Sehschärfe; Dyspnoe; Obstipation; Erbrechen; periphere Ödeme; Müdigkeit; Gewichtszunahme; gelegentlich: Störung der Libido; Wahnvorstellungen; Paranoia; Hyperkinesie; plötzliches Einschlafen; Synkope; Exanthem; Pruritus und weitere Überempfindlichkeitsreaktionen; Gewichtszunahme. RLS: sehr häufig; Übelkeit; häufig; Insomnie; ungewöhnliche Träume; Schwindel; Somnolenz; Kopfschmerzen; Obstipation; Erbrechen; Müdigkeit; gelegentlich: Halluzinationen, Verwirrung; Unruhe; Störung der Libido; Dyskinesie; plötzliches Einschlafen; Synkope; verschwommenes Sehen; verminderte Sehschärfe; Hypotonie; Dyspnoe; Exanthem, Pruritus und weitere Überempfindlichkeitsreaktionen, periphere Ödeme, Gewichtszunahme oder -abnahme. P: Tabletten zu 0,125mg; 30; 0,25mg; 30; 100; 0,5mg; 100; 1mg; 100. Liste B. Kassenzulässig. Stand der Information Juni 2009; ausführliche Informationen entnehmen Sie bitte dem Arzneimittel-Kompodium der Schweiz. Boehringer Ingelheim (Schweiz) GmbH, Dufourstrasse 54, Postfach, 4002 Basel.