

Dopaminagonisten bei Morbus Parkinson

Traditionelle Therapieschemata dem wissenschaftlichen Erkenntnisstand anpassen

BASEL – Niemand wird die Bedeutung von L-Dopa in der Therapie des Morbus Parkinson ernsthaft in Frage stellen wollen. Jedoch hat die jahrzehntelange Erfahrung und breite Anwendung gezeigt, dass man den Stellenwert relativieren muss: nicht immer, nicht in jeder Situation und vor allem nicht gleich von Anfang an, heisst heute die Devise. Denn in den letzten Jahren kamen berechnete Zweifel am Sinn und Nutzen der L-Dopa-Frühtherapie und L-

Verabschieden Sie sich von der initialen L-Dopa-Therapie, auch wenn es Ihnen schwer fällt, auch wenn einiges an Überzeugungsarbeit zu leisten ist. Denn in der Regel wissen die Patienten ganz genau, wie gut L-Dopa gerade in

der Anfangsphase wirken kann. Wer einen neu diagnostizierten Parkinson-Patienten im „L-Dopa-Honeymoon“ erlebte, kann das ohne weiteres nachvollziehen.

Dopaminagonisten standen zu lange im Schatten von L-Dopa

Bereits 1974, kurz nach der Einführung von L-Dopa, entdeckte man, dass das Mutterkornalkaloid-Derivat Bromocriptin nicht nur die Prolaktinsekretion hemmt, sondern auch eine deutliche Antiparkinsonwirkung besitzt. Dieser dopaminagonistische Effekt ging jedoch bei vielen Patienten mit inakzeptablen Nebenwirkungen einher, die auch bei den Nachfolgepräparaten unverändert im Vordergrund standen. Folglich drosselte man die Dosierung, was den älteren Dopaminagonisten den Ruf einer unzureichenden Wirksamkeit einbrachte. Abgesehen

Dopa-Monotherapie auf. Was ist schon ein Therapieerfolg über 3-5 Jahre, wenn bei der Mehrzahl der Patienten eine erfolgreiche Therapie über zwanzig und mehr Jahre anvisiert werden muss? Die faszinierenden Erfolge mit der initialen L-Dopa-Therapie müssen teurer erkauft werden, indem es im weiteren Verlauf fast immer zu motorischen Komplikationen kommt, die sich selbst mit komplexen Kombinations-Therapieschemata kaum kontrollieren lassen.

davon hatte sich L-Dopa längst als Goldstandard etabliert, so dass die intensivere Auseinandersetzung mit der an sich vielversprechenden Substanzklasse ausblieb.

Schwachstellen der initialen L-Dopa-Therapie

Schon vor Jahren warnten Experten vor dem zu frühen und hochdosierten Einsatz von L-Dopa, da sie zwischen den motorischen Spät komplikationen bei Parkinson-Patienten und der L-Dopa-Therapie einen Zusammenhang vermuteten (nach Schneider, 1997).

Andere lasteten die Probleme dem „natürlichen Verlauf“ der Erkrankung an und hielten an der Initial- und Monotherapie mit L-Dopa fest. Heute weiss man, dass die eindrucksvolle Besserung nur 3-5 Jahre anhält, dann machen sich motorische Komplikationen bemerkbar, wobei die Fluktuationen der Beweglichkeit und die

Dyskinesien als besonders belastend empfunden werden. Daher werden inzwischen zwei Konzepte propagiert:

das Konzept der möglichst niedrigen L-Dopa-Dosen und das Konzept der initialen Monotherapie oder frühzeitigen Kombination mit einem Dopaminagonisten.

Pramipexol bei Patienten mit Restless Legs (RLS)

Da man heute davon ausgeht, dass bei Patienten mit RLS die zentrale dopaminerge Neurotransmission gestört ist, hat man dopaminerge Pharmaka wie L-Dopa oder Dopaminagonisten bei dieser Indikation geprüft. Zwei Pilotstudien mit Pramipexol lieferten vielversprechende Resultate. In einer der Studien (Lin et al., 1998**) hatte man bisher therapieresistente RLS-Patienten erfolgreich mit Pramipexol behandelt; diese Resultate müssen jedoch in kontrollierten Studien bestätigt werden.

Langzeitprobleme der Parkinson-Behandlung

- Nachlassende Wirkung von L-Dopa
- Fluktuationen der Beweglichkeit („on-off“)
- Dyskinesien, Dystonien
- Akinesia paradoxa
- Psychoorganische Störungen
- Depressive Verstimmungen
- Akinetische Krisen

Nach Schneider, 1997

Apropos: „L-Dopa-Honeymoon“

Zeit des Erwachens. Von Oliver Sacks

Fast noch besser als das Buch: die Verfilmung mit Robert de Niro und Robin Williams in den Hauptrollen. Zwar werden im Film postenzephalitische Parkinson-Patienten mit L-Dopa aus der jahrzehntelangen Erstarrung herausgeholt, doch der sensationelle Effekt gleicht demjenigen, den man gerade bei jüngeren Patienten mit idiopathischem M. Parkinson beobachten kann. Allerdings ist das Wunder nicht von Dauer, es folgt das verzweifelte Bemühen des Arztes, den Erfolg mit L-Dopa aufrecht zu erhalten. Er hat keine Chance, die Patienten werden von ihren Symptomen eingeholt...

Moderne Dopaminagonisten im Blickpunkt

Was darf man von Pramipexol erwarten?

Die Dopaminagonisten haben den enormen Vorteil, dass sie nicht unmittelbar am Dopaminstoffwechsel beteiligt sind und ihre Wirkung daher unabhängig von den immer stärker degenerierenden präsynaptischen Neuronen entfalten können. Dopaminagonisten greifen direkt an den dopaminergen Rezeptoren der postsynaptischen Membran an, wobei die D2-

Rezeptoraffinität für den therapeutischen Effekt als entscheidend angesehen wird. Da die Dichte und Empfindlichkeit der postsynaptischen Rezeptoren vom fortschreitenden Degenerationsprozess weniger stark betroffen sind, kann man von einem längerfristig anhaltenden Therapieerfolg mit Dopaminagonisten ausgehen.

Bei Pramipexol (Sifrol®) handelt es sich um einen Dopaminagonisten, der mit hoher Selektivität und Spezifität an Dopaminrezeptoren der D2-Subfamilie, und innerhalb dieser vorzugsweise an die D3-Rezeptoren bindet. Über eine Stimulation dieser Rezeptoren im Corpus striatum kann Prami-

pexol die motorischen Defizite bei Parkinson-Patienten vermindern. Eine plazebokontrollierte Studie mit 360 Patienten im fortgeschrittenen Stadium des Morbus Parkinson zeigte, dass durch die Kombination von L-Dopa mit Pramipexol die Beeinträchtigung im Alltag signifikant reduziert werden kann, bei

gleichzeitiger Einsparung von L-Dopa: Die Patienten kamen mit einer um 25% verminderten Dosis aus (Grafik). Die mittlere Abnahme der Dauer von „off-Phasen“ belief sich unter der Kombinationstherapie auf über 10%. Daher die Forderung heute: Nicht nur zu Beginn der Therapie, auch in mittleren und fortgeschrittenen Stadien sollten Dopaminagonisten zur Standardtherapie gehören.

Die Verträglichkeit der Dopaminagonisten wurde immer wieder als problematisch bezeichnet, doch waren diese Probleme nicht selten iatrogen. Man muss mit den Dopaminagonisten ganz niedrig dosiert beginnen, und dann betont langsam aufdosieren („low and slow“), dann bleiben die Patienten von Nebenwirkungen weitgehend verschont. Wenn in der Anfangsphase trotzdem belastende Nebenwirkungen auftreten, kann man diese durch eine adäquate Begleitmedikation (z.B. Domperidon) gut kontrollieren.

Aktuelle Studie mit Pramipexol

Anlässlich der 52. Jahrestagung der American Academy of Neurology in San Diego hat der Neurologe Professor Robert Holloway, Rochester (USA), die Resultate einer randomisierten Doppelblindstudie mit Pramipexol (Sifrol®) vorgestellt. An der Studie waren 301 Parkinson-Patienten beteiligt, die entweder mit L-Dopa oder Pramipexol behandelt wurden. Durch Pramipexol lässt sich das Auftreten von Bewegungskomplikationen hinauszögern und Probleme mit der Körpersteifheit, als Folge der nachlassenden Medikamentenwirkung, sind weniger ausgeprägt. Während 51% der mit L-Dopa behandelten Patienten unter motorischen Komplikationen litten, waren es im Pramipexol-Kollektiv lediglich 28%. Über einen Rigor aufgrund der abklingenden Wirkung klagten 38% unter L-Dopa und nur 24% unter Pramipexol. Dyskinesien machten sich bei 10% der Betroffenen in der Dopaminagonisten-Gruppe bemerkbar, während es unter L-Dopa dreimal so viele waren.

Meist gewöhnt sich der Körper an das Medikament und die Verträglichkeitsprobleme entfallen. Im Sinne einer optimalen Langzeitstrategie sollte die Verträglichkeitsgrenze für jeden Patienten individuell ausgetestet werden.

Bei einigen Patienten wurde unter der Therapie mit Dopaminagonisten, ein plötzliches Einschlafen ohne vorangegangene Müdigkeit beschrieben. Die Schlafattacke überfiel die Parkinson-Patienten während Alltagsaktivitäten, beispielsweise beim Autofahren. Da Dopaminagonisten allgemein zu einer verstärkten Tagesmüdigkeit führen können, sollte eine ausführliche Schlafanamnese erhoben und der Patient beim Auftreten von Schlaf-

anfällen entsprechend instruiert werden, fordern Sommer und Reichmann* von der Neurologischen Universitätsklinik Dresden.

Quellen:

*Dr. Ulrike Sommer, Professor Dr. Heinz Reichmann. Klinik und Poliklinik für Neurologie, Universitätsklinikum Carl-Gustav-Carus, Dresden, in: FORSCHUNG UND PRAXIS, Wissenschaftsjournal der Ärzte Zeitung, 28.07.2000

**Sion-Chu Lin et al.: Effect of Pramipexole in Treatment of Resistent Restless Legs Syndrome, Mayo Clinic Proceedings 1998, 73/6:497-500

