

Parkinson im Frühstadium

Dopaminagonist spart Levodopa

HELSINKI – Dyskinesien und andere negative Begleiterscheinungen der Levodopa-Therapie haben die Suche nach Behandlungsalternativen beim Morbus Parkinson notwendig gemacht. Am 14. Internationalen Parkinson-Kongress belegten Experten anhand verschiedener Studien, dass moderne Dopaminagonisten wie Pramipexol als Initialtherapie das Auftreten motorischer Komplikationen reduzieren können.

Die Einführung von Levodopa vor über dreissig Jahren bedeutete für die Behandlung der Parkinsonkrankheit eine Revolution. Es stellte sich aber heraus, dass die positiven Effekte dieser Substanz zeitlich begrenzt sind und durch unerwünschte Nebenwirkungen relativiert werden: Nach fünf bis neun Jahren entwickeln sich bei vielen Patienten motorische Komplikationen, unter anderem plötzliche Dyskinesien und On-off-Fluktuationen. Ausserdem kommt es zu einem immer schnelleren Wirkungsverlust von Levodopa (Wearing-off-Phänomen).

Diese Probleme entstehen durch die nachlassende Speicherkapazität der dopaminergen Neurone, scheinen aber durch die pulsatile dopaminerge Stimulation des Levodopa

noch begünstigt zu werden. Bei un- behandelten Patienten sind Dyskinesien weniger häufig als bei Patienten unter Levodopa. Das erläuterte **Professor Dr. Jose Obeso**, Universität Pamplona, und begründete so die Forderung nach einer möglichst physiologischen, lang anhaltenden Dopaminstimulation. Das gelingt unter anderem mit den neueren Dopaminagonisten, zu denen der nichtergoline Dopaminagonist Pramipexol (Sifrol®) mit seiner Halbwertszeit von neun bis zwölf Stunden gehört.

Dyskinesie-Risiko vermindert

Ob die Verabreichung eines Dopaminagonisten das Auftreten von Dyskinesien vermindert, unter-

suchte die randomisierte, doppelt verblindete CALM-PD-Studie*. Wie **Professor Dr. Karl Kieburtz** aus New York berichtete, erhielten 301 Patienten entweder dreimal täglich 0,5 mg Pramipexol und ein Levodopa-Plazebo oder Carbidopa/Levodopa (dreimal täglich 25/100 mg) und ein Pramipexol-Plazebo. Primärer Endpunkt war die Zeit bis zum Auftreten von Wearing-off-Phänomenen, Dyskinesien oder On-off-Fluktuationen. Ab der elften Studienwoche war es den Studienärzten erlaubt, zusätzlich zur Studienmedikation Levodopa zu verabreichen, wenn die klinische Situation dies erforderlich machte.

Nach 23,5 Monaten hatten zwar 51 % der Patienten in der Levodopa-Gruppe, aber nur 28 % der Pramipexol-Patienten eine motorische Komplikation entwickelt. Besonders ausgeprägt war der Unterschied bei den Dyskinesien: von ihnen waren 30 % der Patienten unter Levodopa betroffen, aber nur 10 % der Pramipexol-Patienten.

„Eine interessante Beobachtung ist, dass Patienten, die initial nur Pra-

mipexol erhielten, auch nach der Addition von Levodopa seltener Dyskinesien entwickelten als Patienten in der initialen Levodopa-Gruppe“, betonte Prof. Kieburtz. „Das unterstützt die Hypothese, dass Dopaminagonisten einen neuroprotektiven Effekt haben könnten.“

Einsatz von Levodopa verzögert

Wie lange lässt sich die Symptomatik von Parkinsonpatienten ohne Levodopa unter Kontrolle halten? Eine Forschungsgruppe um **Dr. P. Barone**, Universität Neapel, wertete die Daten von drei plazebokontrollierten, doppelblinden Studien aus, in denen insgesamt 717 Patienten im Frühstadium Pramipexol als Monotherapie erhielten.

Von den 340 Patienten, die die Studien beendeten, benötigten 221 Patienten (47 %) über einen Zeitraum von drei bis viereinhalb Jahren nie Levodopa. Der Punktwert der UPDRS (Unified Parkinson's Disease Rating Scale) verbesserte sich unter der Monotherapie in den ersten beiden Jahren signifikant und

Risikofaktoren für die Entwicklung von Dyskinesien und Symptom-Fluktuationen sind gemäss Prof. Obeso:

- junges Erkrankungsalter (40 bis 50 Jahre)
- Höhe der täglichen Levodopa-Dosis (über 300 bis 600 mg)
- Schweregrad der Erkrankung
- Krankheitsdauer

bewegte sich dann kontinuierlich wieder auf den Ausgangswert zu. Wie die Studienautoren in ihrem Poster resümieren, ist die Monotherapie mit Pramipexol bei Patienten in frühen Parkinsonstadien eine sichere und effektive Behandlungsmöglichkeit, deren klinischer Benefit auch ohne Levodopa über mehr als drei Jahre anhält. Aufgrund dieser und anderer Studienresultate empfehlen die aktuellen Therapierichtlinien bei diesen Patienten den Beginn mit einem Dopaminagonisten als Monotherapie.¹⁾ Das gilt vor allem für jüngere Patienten, die eine grössere Wahrscheinlichkeit haben, unter Levodopa Dyskinesien zu entwickeln.

* Comparison of the Agonist Pramipexole vs. Levodopa on Motor Complications in Parkinson's Disease

¹⁾ C.W. Olanow et al., Neurology; 2001, Vol. 56, S1-S88

Nicht nur bei Parkinsonpatienten

Pramipexol verbessert die Stimmung

HELSINKI – Die antidepressive Wirksamkeit von Dopaminagonisten hat sich in jüngster Zeit nicht nur bei Parkinsonpatienten als nützlich erwiesen. Eine aktuelle Studie dazu präsentierte Professor Dr. Wolfgang Oertel aus Marburg am 14. Internationalen Parkinson-Kongress.

In Tierversuchen hat sich gezeigt, dass der Neurotransmitter Dopamin nicht nur für motorische Funktionen wichtig ist, sondern auch für das emotionale Gleichgewicht. Substanzen, die den Dopaminspiegel im ZNS erhöhen, haben sich auch beim Menschen als antidepressiv wirksam erwiesen und der Dopaminmangel beim Parkinsonsyndrom geht mit einer überdurchschnittlichen Häufung von Depressionen einher.

Wie sich der nichtergoline Dopaminagonist Pramipexol (Sifrol®) bei psychiatrischen Patienten mit Major Depression bewährt, untersuchten **Dr. Mark Corrigan**, Bridgewater, New Jersey, und seine Kollegen. Sie gingen davon aus, dass Pramipexol durch seine starke Selektivität am D3-Subtyp der Dopaminrezeptoren Vorteile hinsichtlich Effektivität und Verträglichkeit bietet. In ihrer Doppelblindstudie mit 174 Patienten verglichen sie drei verschiedene Tagesdosen des Dopaminagonisten (0,375 mg, 1 mg und 5 mg) mit 20 mg Fluoxetin und Pla-

zebo. Es stellte sich heraus, dass sowohl Fluoxetin als auch Pramipexol in der Dosierung von 1 mg die depressive Symptomatik im Vergleich zu Plazebo signifikant verbesserten. Den grössten Effekt erzielte Pramipexol bei einer Tagesdosis von 5 mg. Allerdings traten in dieser Studien- gruppe auch die meisten Nebenwirkungen im Sinne von Übelkeit, Erbrechen, Somnolenz und Kopfschmerzen auf.

Inzwischen ist die antidepressive Wirksamkeit von Pramipexol auch in retrospektiven Untersuchungen und Fallstudien nachgewiesen worden, berichtete Prof. Oertel weiter. Seine Schlussfolgerung lautete: „Wenn Sie Parkinsonpatienten antidepressiv behandeln wollen, sollten Sie mit der dopaminergen Medikation beginnen. Falls das nicht zum Erfolg führt, kommt der Einsatz von trizyklischen Antidepressiva oder selektiven Serotonin-Wiederaufnahme-Hemmern sowie die psychotherapeutische Behandlung in Betracht.“

Restless-Legs-Syndrom

Mehr Ruhe für geplagte Beine

MONTREAL – Als Mittel der ersten Wahl beim Restless-Legs-Syndrom gelten heute dopaminerge Medikamente. Immer mehr in den Vordergrund rückt dabei die Gruppe der Dopaminagonisten.

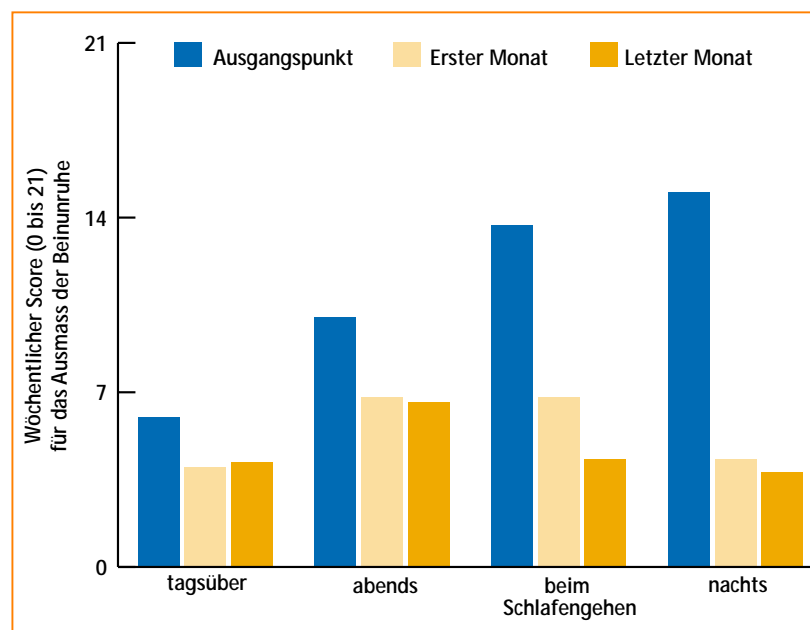
Da sich Pramipexol (Sifrol®) in einer früheren Studie bei Patienten mit Restless-Legs-Syndrom (RLS) als effektiv und frei von schweren Nebenwirkungen erwiesen hatte, untersuchten kanadische Wissenschaftler jetzt seine Langzeitwirkung in dieser Indikation.¹⁾ Die Be-

handlung wurde mit einer abendlichen Dosis von 0,25 mg pro Tag begonnen und bis zum optimalen Therapieeffekt auftitriert. Sowohl nach einem als auch nach 7,8 Monaten zeigte sich bei allen sieben Studienpatienten eine signifikante Abnahme der Ruhelosigkeit in den

Beinen zu Beginn und während der Nacht (siehe Abbildung). Die Symptomkontrolle hielt über 24 Stunden an, es trat weder eine morgendliche Ruhelosigkeit auf, wie sie bei Levodopa vorkommt, noch ein Rebound-Phänomen am späten Nachmittag.

Für fünf Patienten lag die optimale Pramipexol-Dosis bei 0,5 mg, für jeweils einen Patienten bei 0,25 bzw. 0,75 mg einmal täglich. Als einen wesentlichen Vorteil heben die Studienautoren hervor, dass Pramipexol als Nichtergotaminderivat ohne den Zusatz eines peripheren Dopaminantagonisten wie Domperidon verabreicht werden kann. Ausserdem scheint die hohe Selektivität von Pramipexol für die Untergruppe der D3-Dopaminrezeptoren im mesolimbischen System seine Wirksamkeit beim RLS zu begünstigen.

¹⁾ J. Montplaisir et al., Universität Montreal, Québec; European Journal of Neurology; 2000, Vol. 7, Suppl. 1, S. 27-30



Durch die Behandlung mit Pramipexol verminderte sich die Restless-Legs-Symptomatik insbesondere in den Abend- und Nachtstunden.

Idee und Konzeption:
 INTER MEDICAL, Urs Graf-Strasse 8,
 Postfach 368, 4020 Basel
 Information: Boehringer Ingelheim
 Redaktion: Dr. Kerstin Hug, Winfried Powollik
 Layout: Gisela Koller, Patrik Brunner
 Produktion: Patricia Stachniss
 © Nachdruck – auch auszugsweise – nur mit schriftlicher Genehmigung des Verlages.