

M. Parkinson: Stellenwert der Dopaminagonisten

Durch frühzeitige Einstellung auf Dopaminagonisten lassen sich Dyskinesien vermeiden

HEINZ REICHMANN

Dopaminagonisten werden heute bei der Ersteinstellung jüngerer Parkinson-Patienten gewählt – wegen ihrer guten Wirksamkeit und dem Ausbleiben von Dyskinesien. Eine Übersicht über die Wirkungen und die Verträglichkeit dieser Medikamentengruppe.

Pharmakologische Aspekte

Dopaminagonisten sind Substanzen, die Dopaminrezeptoren im Striatum ähnlich, wie das endogene Dopamin stimulieren sollen. Sie haben im Vergleich zu Levodopa den grossen Vorteil, dass sie nicht erst in ihren aktiven Metaboliten konvertiert werden müssen und somit auch keinen Syntheseapparat benötigen.

Andererseits müssen Dopaminagonisten aber im Darm gut resorbierbar sein und die Blut-Hirn-Schranke durchdringen und letztendlich nicht nur ein günstiges Rezeptorprofil, sondern auch eine gute Rezeptoraffinität aufweisen (Tabelle 1).

Wer häufig mit Dopaminagonisten therapiert, wird zustimmen, dass sie nicht nur eine wichtige Therapieoption für die Behandlung des idiopathischen Parkinson-Syndroms und demnächst auch des Rest-

less-Legs-Syndroms sind, sondern auch höchst unterschiedliche Eigenschaften aufweisen.

Das Rezeptorprofil eines jeden Dopaminagonisten sollte zunächst bezüglich seiner D1-, D2- und D3-Rezeptoraffinität betrachtet werden. Die wirksamen Dopaminagonisten sind alle D2-affin, ein Prerequisit für eine gute motorische Wirksamkeit. Bis heute bleibt unklar, ob eine zusätzliche D1-Subrezeptor-Affinität von Vorteil ist. Insbesondere Pergolid (Permax®) weist eine solche Affinität auf und es wurde darauf hingewiesen, dass es somit dem endogenen Dopamin besonders nahe kommt. In der Tat ist Pergolid ein besonders potenter Agonist, wenn man seine klinische Wirksamkeit beurteilt. Im Zusammenhang mit dieser D1-Affinität wird auch seine gute Wirksamkeit gegen imperativen Harndrang diskutiert.

Neu ist die Erkenntnis, dass die D3-Subrezeptor-Affinität zu einer anti-anhedonen Wirkung führt, wie wir das für Pramipexol (Sifrol®) und Ropinirol (Requip®) zeigen konnten.

Herzklappenfibrose unter Pergolid

2004 wurde in einer Studie von van Camp et al. gezeigt, dass unter Pergolid 33 Prozent der Patienten fibrotisch indurierte Herzklappen entwickelten. Die Autoren zeigen Daten, die darauf hinweisen, dass insbesondere die Dauer, die Gesamtmenge und noch wichtiger die Höhe der applizierten Dosen für das Entstehen der fibrotischen Herzklappen verantwortlich sind. Neurologen müssen sich somit die kritische Frage stellen lassen, ob wir jahrelang eine solch schwerwiegende Nebenwirkung unter Pergolid oder Dopaminagonisten übersehen haben. Viele

Merk-sätze

- Dopaminagonisten bleiben die erste Wahl bei der Neueinstellung von ansonsten gesunden Parkinson-Patienten.
- Pergolid soll zu Herzklappenfibrosen führen können. Es wird zu prüfen sein, ob dieses Problem wirklich besteht und für welche Dopaminagonisten es gilt.
- Man kann davon ausgehen, dass Nichtergoline ein etwas günstigeres Nebenwirkungsprofil haben.
- Dopaminagonisten können mit sämtlichen anderen Anti-Parkinson-Medikamenten kombiniert werden.
- Noch offen ist die Frage, ob künftig verschiedene Dopaminagonisten kombiniert werden sollten und ob neue Darreichungsformen (Pflaster, Retard-Formulierung) Vorteile bringen werden.

Arbeitsgruppen weltweit haben sich dazu entschlossen, zumindest Patienten unter Pergolid-Therapie, aber auch solche mit Ergolin-Derivaten mittels Echokardiografie zu kontrollieren und dies jährlich zu wiederholen. Auslöser für die fibrotischen Herzklappen soll deren Besatz mit Serotonin-Rezeptoren sein. Wir selbst und

M. Parkinson: Stellenwert der Dopaminagonisten

Tabelle 1: **Wirkprofile von Dopaminagonisten**

Dopaminagonist	D1	D2	D3	Plasma-HWZ
Non-Ergot-Derivate				
Apomorphin	+	++	+	20 Minuten
Pramipexol	-	+++	+++	8 Stunden
Ropinirol	-	+++	+++	6 Stunden
Ergot-Derivate				
D-Ergocriptin	o	++	?	12 Stunden
Bromocriptin	-	+++	+	3 Stunden
Cabergolin	o/+	+++	?	68 Stunden
Lisurid	o	+++	+	2 Stunden
Pergolid	+	+++	++	18 Stunden

+ = volle agonistische Wirkung

o = partiell-agonistische Wirkung

- = keine agonistische oder antagonistische Wirkung

andere Gruppen (persönliche Kommunikation) haben mittlerweile viele Patienten nachuntersucht, ohne eine nennenswerte Erhöhung der Fibrose von Herzklappen feststellen zu können. Wir haben insbesondere unsere Patienten unter Dopaminagonisten-Hochdosistherapie echokardiografiert und bisher bei keinem einzigen Patienten besorgniserregende Befunde erhoben. Trotz dieser positiven Ergebnisse ist aus heutiger Sicht der vorsichtige Umgang zumindest mit Ergolin-Derivaten, die meist eine hohe Serotoninrezeptoraffinität haben, dringend zu empfehlen.

Neben diesen Herzklappenfibrosierungen werden schon lange typische Ergot-Nebenwirkungen, nämlich Raynaud-Syndrom, Lungenfibrosen, Retroperitoneal-Fibrosen und Erythromelalgie genannt, ohne dass sie in nennenswertem oder gar klinisch relevantem Prozentsatz auftreten.

Plötzliches Einschlafen bei Nichtergolin-Derivaten

Das Problem des plötzlichen Einschlafens, das wiederum bei der Gabe von Nichtergolin-Derivaten besonders häufig aufzutreten schien, hat sich durch neue Erkenntnisse relativiert. Wir wissen zum Beispiel aus einer Befragung von in der

Deutschen Parkinson-Vereinigung organisierten Patienten, dass etwa 3 Prozent der mit Levodopa therapierten Patienten, 6 Prozent der unter Ergot-Dopaminagonisten und etwa 8 Prozent unter Nichtergolin-Dopaminagonisten stehenden Patienten solche Schlafattacken insbesondere bei (zu) raschem Aufdosieren erleben. Ich selbst habe daraus den Schluss gezogen, Patienten in den ersten drei Wochen der Eindosierungsphase anzuraten, auf das Auto fahren zu verzichten.

Abbau von Dopaminagonisten

Ein weiteres wichtiges Unterscheidungsmerkmal ist der Abbau und die Ausscheidung von Dopaminagonisten. Man liegt richtig, wenn man empfiehlt, dass Pramipexol und Ropinirol bei Nierenkranken nur niedrig dosiert, aber bei Leberkranken normal hoch dosiert werden können, während dies bei den anderen Dopaminagonisten invers ist.

Ein weiteres wichtiges Unterscheidungsmerkmal ist die Plasma-Halbwertszeit (HWZ) der Dopaminagonisten. Die HWZ reicht von 20 Minuten bei Apomorphin

* Diese Substanz ist in der Schweiz derzeit nicht im Handel.

(z.B. Uprima®) bis zu 68 Stunden für Cabergolin*. Nachdem zur Zeit die gängigste Erklärung für die unter Levodopa nach fünf Jahren beim jungen Parkinson-Patienten in 90 Prozent und beim alten in 50 Prozent der Fälle gesehenen Dyskinesien die kurze Halbwertszeit des Levodopa von zwei Stunden ist und man von einer physiologisch kontinuierlichen Rezeptorstimulation von 3 bis 5 Hz ausgeht, stehen die Halbwertszeit und die kontinuierliche Dopaminrezeptor-Stimulation im Zentrum der Dyskinesie-Vermeidung durch Dopaminagonisten. Sicherlich ist diese Betrachtungsweise aber unvollständig, da ein Dopaminagonist wie das Lisurid* auch nur eine HWZ von 2 bis 3 Stunden aufweist und selbst bei dreimal täglicher Anwendung in einer Studie von Rinne (1999) auch nach zehn Jahren nur selten zu Dyskinesien führt. Neben der kontinuierlichen Rezeptorstimulation muss somit auch die Stimulationskaskade im striatalen Neuron von Bedeutung sein.

Klinische Aspekte

In den späten Sechzigerjahren führten Birkmayer in Wien und Cotzias in den USA Levodopa ein. Während diese Therapie vor dem Verwenden der Decarboxylase-Hemmer, Carbidopa respektive Benserazid, noch sehr nebenwirkungsreich war, kam es nach dem Hinzufügen des peripheren Decarboxylase-Hemmers im Darm nicht mehr zur Umwandlung in Dopamin und damit zu einer signifikanten Abnahme an Hypotonie, Übelkeit und diffusem Schwindel. Jetzt standen die hervorragenden Eigenschaften des Levodopa bezüglich der Kupierung von Rigor, Tremor und Bradykinese im Vordergrund. Die Etablierung des ersten synthetisch hergestellten Dopaminagonisten, Bromocriptin (Parlodel®), war mit dem Wiederauftreten von typischen dopaminergen Nebenwirkungen vergesellschaftet, so dass Levodopa als Goldstandard der Therapie betrachtet wurde. Erst die Einführung weiterer Dopaminagonisten wie insbesondere des Pergolid öffnete den Blick auf die Vorzüge dieser Medikamente und somit begannen viele Neurologen,

M. Parkinson: Stellenwert der Dopaminagonisten

Tabelle 2: Einsatz-Empfehlungen Levodopa

- Levodopa so spät wie möglich
- Levodopa so niedrig wie möglich dosieren
- Levodopa so hoch wie nötig dosieren
- Bei biologisch jungen Patienten bevorzugt eine Monotherapie mit Dopaminagonisten oder eine Dopaminagonisten-dominante Kombinationstherapie mit Levodopa verwenden
- Alte, multimorbide Patienten erhalten bevorzugt Levodopa

Patienten mit einer Kombination aus Levodopa und Dopaminagonist zu behandeln. Dies ist der Grund, warum wir in Deutschland bei weitem weniger schwere Dyskinesien sahen als es im «Levodopa-Hochdosis-Land», den USA, der Fall war. In den letzten fünf Jahren hat sich aber die Erkenntnis durchgesetzt, dass der frühe Einsatz von Dopaminagonisten Dyskinesien verhindern kann, während der frühe Einsatz von Levodopa bei jungen oder auch biologisch jungen alten Patienten nicht empfohlen wird. In den Leitlinien der Deutschen Neurologischen Gesellschaft wird für Patienten unter 70 Jahren oder biologisch junge Patienten empfohlen, die Therapie mit einem Dopaminagonisten zu beginnen. Wir selbst haben damit die besten Erfahrungen gemacht und folgen den Empfehlungen aus *Table 2* mit grossem Erfolg. Leicht erkrankte Patienten können auch Selegilin (z.B. Jumexal®) oder Amantadin (PK-Merz®, Symmetrel®) zu Beginn der Parkinson-Therapie erhalten.

Dopaminagonisten langsam aufdosieren!

Es ist darauf hinzuweisen, dass alle Dopaminagonisten langsam aufdosiert werden sollten. Einige Patienten werden Domperidon (Motilium®) wegen beste-

hender Übelkeit oder auch Hypotonie mit gutem Erfolg zusätzlich verwenden, um die Eindosierungsphase gut zu überstehen. Neben beeindruckenden Langzeitstudien zur Vermeidung von Dyskinesien für Ropinirol, Pramipexol, Pergolid, Lisurid und Cabergolin gibt es auch Daten aus einer Doppelblindstudie von Rascol et al. (2000), wonach zwar die motorische Besserung unter Levodopa besser als unter Ropinirol ausfiel, die sogenannte «activities of daily living» aber in beiden Gruppen in den Stadien Hoehn und Yahr I und II gleich gut waren. In der Ropinirol-056-Studie konnte zudem gezeigt werden, dass der günstige Therapieeffekt von Ropinirol fünf Jahre parallel zu Levodopa geht. Wichtig ist in diesem Zusammenhang darauf hinzuweisen, dass in dieser Studie etwa 30 Prozent der Patienten eine fünfjährige Dopaminagonisten-Monotherapie (Ropinirol) tolerierten. Es wird künftig Aufgabe der Pharmakogenetik sein, herauszufinden, welcher Patient für eine Dopaminagonisten-Monotherapie prädestiniert ist. Erfreulich ist, dass man neben den oben genannten echokardiografischen Kontrollen zumindest bei den Ergot-Derivaten keine weiteren aufwändigen Laboruntersuchungen durchführen muss.

Bei Patienten mit Dyskinesien nach hoher und langjähriger Dopaminagonisten-Therapie haben wir mit grossem Erfolg die Hochdosis-Therapie eingeführt. Retrospektiv war die Auswahl von Ropinirol richtig, da bei sehr hohen Dosen die Ergot-typischen Nebenwirkungen zum Problem werden könnten und Ropinirol ein Nichtergot-Derivat ist. Wir konnten zeigen, dass wir durch das Ausnutzen der zugelassenen Dosis von 24 mg/Tag die Levodopa-Dosis und damit auch die Dyskinesien senken konnten.

Neben der oralen Applikation sind Dopaminagonisten auch als Pflaster in klinischer Erprobung. Unter der transdermalen Applikation kann man sich Vorteile wie eine kontinuierliche Wirkstoffzufuhr, eine Vermeidung des First-pass-Effektes, eine geringere Nebenwirkungsrate und die perioperative effektive Therapie eines Parkinson-Patienten versprechen. Neue

Applikationen wie das Rotigotin-Pflaster* (Nichtergolin-Agonist) scheinen auch sehr effektiv zu sein. Eine weitere Innovation wird die Retard-Formulierung von Ropinirol bringen.

Apomorphin soll in Deutschland eine Renaissance erleben, da es jetzt als schnellwirksamer Pen und als Apomorphin-Pumpe zur Verfügung steht. Beide Applikationen eröffnen wichtige Möglichkeiten. Der Pen kann als Rescue-Medikament bei Akinesie verwendet werden, und die Apomorphin-Pumpe kann durch die kontinuierliche Applikation bei Patienten mit schweren Dyskinesien zu einer wesentlichen Verbesserung des klinischen Bildes führen.

Umstritten sind die Ergebnisse zweier Doppelblindstudien, in denen Pramipexol und Ropinirol mit Levodopa verglichen wurden. Bei der REAL-PET Studie wurde mittels F-Dopa-PET nachgewiesen, dass nach zwei Jahren offensichtlich unter Ropinirol ein geringerer Abfall der F-Dopa-Umsetzung im Gehirn stattfand als bei Levodopa-Therapierten. Ähnliche Ergebnisse erzielten Marek et al. in einer Vier-Jahres SPECT-kontrollierten Studie, in der sie nachwiesen, dass unter dem Agonisten Pramipexol der Abfall des Dopamintransporters geringer war als unter Levodopa. Beide Studien kann man als indirekte Hinweise auf eine Neuroprotektion verstehen. Kritiker weisen darauf hin, dass wir uns nicht sicher sein können, ob die Agonisten respektive das Levodopa die nuklearmedizinischen Studien nicht verfälschen und insbesondere, dass keine Placeboarme verwendet wurden.

Offen ist, ob die Kombination von Dopaminagonisten Vorteile bringt (Reichmann et al., 2003). Man könnte sich vorstellen, das besonders langwirksame Cabergolin als Basis zu verwenden und zum Beispiel dreimal täglich einen kürzer wirksamen Dopaminagonisten, bevorzugt einen nichtergolinen Dopaminagonisten, hinzuzugeben, um den Patienten möglichst optimal mobil zu halten. Meine eigene Meinung zu dieser Option ist sehr zurückhaltend, da ich selbst nur in besonderen Ausnahmefällen eine solche Vorgehensweise gewählt habe und es schwer

M. Parkinson: Stellenwert der Dopaminagonisten

nachzuweisen ist, dass die Kombination günstiger ist als ein Höherdosieren des bereits applizierten Dopaminagonisten. Sobald man mit einem ersten Dopaminagonisten die Höchstdosis erreicht, kann natürlich ein zweiter aus verfahrenstechnischen Gründen eine Option sein.

Alternative Prinzipien der kontinuierlichen Rezeptorstimulation

Derzeit läuft eine klinische Studie zur Frage, ob das Hinzufügen eines Catechol-O-Methyltransferase-Hemmers für die Patienten bezüglich der Dyskinesie-Vermeidung genauso effektiv ist wie die Anwendung eines Dopaminagonisten. Im Tiermodell konnte die Arbeitsgruppe um Jenner Hinweise dahingehend bereits etablieren. Diese Autoren erzeugten in Primaten Dyskinesien, die besonders beim alleinigen Therapieren mit Levodopa auftraten. Das Hinzufügen von Entacapon (Comtan®) zu vier Levodopa-Gaben reduzierte die Dyskinesien erheblich. Der Beweis dafür beim Menschen soll, wie gesagt, mit einer gerade laufenden Studie erbracht werden. Erwähnenswert sind in diesem Zusammenhang zwei Punkte: Zum einen gibt es nach Zulassung von Stalevo® die Möglichkeit, eine fixe Kombi-

nation aus Levodopa, Decarboxylase-Hemmer und COMT-Hemmer zu verwenden, wobei es das Levodopa in den Dosierungen von 50 mg, 100 mg und 150 mg gibt. Der zweite wesentliche Punkt ist die Rückkehr von Tolcapon (Tasmar®), das wegen des Auftretens von letalen Leberausfallskomata langjährig vom Markt genommen worden war. Während Entacapon zu jeder Levodopa-Gabe hinzugefügt wird oder als Stalevo zum Einsatz kommt, wird Tolcapon dreimal täglich eingesetzt.

Auch auf dem Feld der Monoaminoxidase-Hemmer, einem weiteren Abbau-system des Dopamins, gibt es neue Entwicklungen. Im zweiten Quartal des Jahres 2005 soll der MAO-B-Hemmer Rasagilin auf den Markt kommen. Im Vergleich zum Selegilin wird die Dosis nur ein Zehntel, das heißt 1 mg/Tag betragen, da Rasagilin keine Metamphetamin-Derivate hat. Es zeigte in einer Studie, bei der eine Gruppe von Patienten sechs Monate später als eine andere Gruppe Rasagilin in Monotherapie erhielt, dass das zu einer geringeren Symptomverbesserung führte als der sofortige Einsatz, was als disease-modifying oder sogar neuroprotektiv diskutiert wurde. Rasagilin hat entsprechend bisher nur in Abstraktform publizierten Daten eine ähnlich hohe sympto-

matische Effektivität wie Entacapon. Es ist somit sicherlich symptomatisch deutlich stärker wirksam als Selegilin. ●

Literatur beim Verfasser oder im Internet unter www.derneurologe-psychiater.de

Prof. Dr. med. Heinz Reichmann
Direktor der Klinik und Poliklinik
für Neurologie
Universitätsklinikum
Carl Gustav Carus
Technische Universität Dresden
Fetscherstrasse 74
D-01307-Dresden

Interessenlage: Der Autor ist/war als Advisory-Board-Mitglied oder Referent unter anderem für folgende Firmen tätig: Cephalon, Lilly, Novartis, Orion, Lundbeck, Merz, Bristol-Myers Squibb, Boehringer Ingelheim, GSK, Desitin, Pfizer.

Bei dieser Arbeit handelt es sich um einen leicht modifizierten Nachdruck aus «Der Neurologe und Psychiater» (BNP) 3/05. Mit freundlicher Genehmigung von Verlag und Autor.