

Dopaminagonisten

Parkinson-Therapie mit Piribedil

Der Non-Ergot-Dopaminagonist Piribedil ist seit kurzem auch in Deutschland zur Parkinson-Therapie auf dem Markt. Die Substanz lindert als Monotherapie die Symptome bei früher Parkinson-Krankheit. Als Kombinationspartner von Levodopa erwies sie sich als vergleichbar wirksam wie Bromocriptin, bei geringerem Anstieg des Levodopa-Bedarfs über einen Zeitraum von zwei Jahren.

Therapie der ersten Wahl bei Parkinson-Patienten unter 70 Jahren und ohne wesentliche Komorbidität ist eine Monotherapie mit einem Dopaminagonisten. Aus der Gruppe der Non-Ergot-Dopaminagonisten steht seit November 2007 als neue Option Piribedil (Clarium®) auch in Deutschland zur Verfügung. In Frankreich wurde die Substanz bereits 1990 zur Behandlung der Parkinson-Krankheit zugelassen und wird dort breit eingesetzt. Piribedil (Abb. 1) ist ein Agonist an Dopamin-D₂- und -D₃-Rezeptoren und ein Antagonist an Alpha_{2A}- und Alpha_{2C}-Adrenozeptoren. Es zeigt keine Aktivität an Serotonin-5-HT_{2B}-Rezeptoren – diese werden mit der Entstehung kardialer Fibrosen bei Therapie mit Ergot-Dopaminagonisten in Verbindung gebracht.

Clarium® ist eine Retardformulierung von Piribedil mit einer Einzeldosis von 50 mg. Die Substanz wird rasch und nahezu vollständig resorbiert. Die maximale Piribedil-Plasmakonzentration wird 3 bis 6 Stunden nach Einnahme einer Retardtablette erreicht. Die Elimination erfolgt mit einer mittleren Halbwertszeit von 12 Stunden, überwiegend durch hepatische Metabolisierung mithilfe verschiedener Cytochrom-P450-Isoenzyme und renale Ausscheidung.

Klinische Studien

Die Wirkung von Piribedil bei Parkinson-Patienten wurde seit den 1970er Jahren klinisch untersucht. Für die Zulassung von Clarium® im August 2006 waren vor allem zwei randomisierte Doppelblindstudien relevant.

In der *Regain-Studie* wurde die Monotherapie mit Piribedil versus Plazebo bei 405 Patienten mit früher Parkinson-Krankheit untersucht. Nach einer 30-tä-

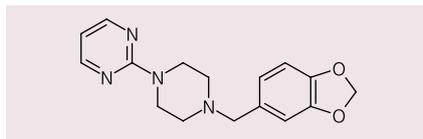


Abb. 1. Piribedil

gigen einfachblinden Plazebo-Run-in-Phase wurde die Patienten, ausgehend von 50 mg/d, auf eine Tagesdosis von 150 bis 300 mg Piribedil oder Plazebo eingestellt. Nach sechs Wochen konnte bei Bedarf zusätzlich Levodopa gegeben werden. Am Endpunkt betrug die Piribedil-Tagesdosis im Durchschnitt 240 ± 55 mg; eine zusätzliche Levodopa-Gabe war in der Piribedil-Gruppe bei 17% und in der Plazebo-Gruppe bei 40% der Patienten eingeleitet worden ($p < 0,0001$). Primärer Zielparame- ter war die Veränderung des Scores von Teil III der UDPRS (Unified Parkinson's disease rating scale) als Maß für die Besserung der motorischen Symptome. Nach 7-monatiger Doppelblindbehandlung hatte der UPDRS-Score in der Plazebo-Gruppe ausgehend von 23,1 Punkten um 2,6 Punkte zugenommen (= Verschlechterung), unter Piribedil-Behandlung hatte er sich dagegen von 25,9 Punkten um 4,9 Punkte verbessert ($p < 0,0001$).

In der *Parkinson-Control-Studie* mit 425 Patienten wurde Piribedil (150 mg/d) mit dem Ergot-Dopaminagonisten Bromocriptin (25 mg/d) verglichen, hier in Kombination mit Levodopa. Unter bestehender Levodopa-Therapie wiesen die Patienten bei Studienbeginn einen UPDRS-III-Score von rund 24 Punkten auf. Nach 12 Monaten war der Score unter Piribedil-Behandlung im Mittel um 7,9 Punkte gesunken, unter Bromocriptin-Behandlung um 8 Punkte. Die Ansprechraten (definiert als mindestens 30%ige Besserung des UPDRS-Scores)

Als Trivastal® war Piribedil in Deutschland bis zum Frühjahr 2007 zur Behandlung von arteriellen Durchblutungsstörungen auf dem Markt (Einzeldosis 20 mg) und ist es in Frankreich darüber hinaus zur Behandlung der Parkinson-Krankheit.

betrug 55,3% mit Piribedil und 58,4% mit Bromocriptin.

Bei 52 Patienten wurde die Behandlung bis zu 24 Monaten doppelblind fortgeführt. Am Ende dieser Verlängerungsphase lag der UPDRS-Score immer noch 7,5 Punkte (Piribedil, $n=27$) bzw. 7,9 Punkte (Bromocriptin, $n=25$) unter dem Ausgangswert. Dabei wurde in der Bromocriptin-Gruppe inzwischen eine deutlich höhere Levodopa-Dosis benötigt (434 mg/d vs. 372 mg/d bei Studienbeginn), während sich die Levodopa-Tagesdosis in der Piribedil-Gruppe kaum geändert hatte (381 mg vs. 376 mg; $p < 0,05$ für den Anstieg der Levodopa-Dosis unter Piribedil- vs. Bromocriptin-Behandlung).

Das *Nebenwirkungsprofil* von Piribedil entspricht dem anderer Non-Ergot-Dopaminagonisten. Am häufigsten sind gastrointestinale Nebenwirkungen wie Übelkeit und Erbrechen, vor allem zu Behandlungsbeginn. Um gastrointestinale Nebenwirkungen hintanzuhalten, wird eine langsame Aufdosierung empfohlen, mit einer Tagesdosis von 50 mg in der ersten Woche, die dann alle zwei Wochen um 50 mg erhöht werden kann. Aufgrund der unterschiedlichen Dosierungsschemata in den klinischen Studien ist Clarium® für die Monotherapie in Tagesdosen von 150 bis 250 mg zugelassen, als Zusatztherapie für eine Levodopa-Therapie in einer Tagesdosis von 150 mg. Die Tagesdosis sollte auf drei Einzelgaben verteilt werden.

Quellen

Prof. Dr. med. Heinz Reichmann, Dresden, Prof. Dr. med. Wolfgang Jost, Wiesbaden, Pressekonferenz „Piribedil – ein neuer Non-Ergot-Dopaminagonist mit einzigartigem Wirkprofil“, Paris, 22. Oktober 2007, veranstaltet von Desitin Arzneimittel GmbH. Fachinformation Clarium® (Stand Oktober 2007).

ho