

Kurzberichte aus der
internationalen medizinischen Literatur
und von Kongressen

Neurogene orthostatische Reaktion

Pyridostigmin bessert Blutdruckabfall im Stehen

Der Acetylcholinesterase-Hemmer Pyridostigmin bessert bei Patienten mit einer neurogenen orthostatischen Hypotonie den Blutdruckabfall im Stehen, ohne den Blutdruck im Liegen zu verschlechtern. Die zusätzliche niedrig dosierte Gabe von Midodrin verbessert das Ergebnis zusätzlich.

Hintergrund

Baroreflexe sind unerlässlich für die Stabilisierung des Blutdrucks in verschiedenen Körperpositionen. Bei einer Schädigung der neuronalen Bahnen, beispielsweise bei einer Multisystematrophie (präganglionären Schädigung) oder autonomen Neuropathien (postganglionären Schädigung), kann sich eine orthostatische Hypotonie entwickeln. Neben einer Orthostase-Reaktion zeigen die betroffenen Patienten zusätzlich eine Hypertonie im Liegen und einen Verlust der physiologischen tageszeitlichen Blutdruckvariabilität. Der Blutdruck ist beim Erwachen niedrig, fällt nach Einnahmen einer Mahlzeit ab und steigt im Laufe des Nachmittags und Abends an. Bisher ist das Alpha-Sympathomimetikum Midodrin (Gutron®) das einzige Medikament, dessen Wirksamkeit bei der neurogenen orthostatischen Hypotonie in einer verblindeten Studie belegt ist. Der Nachteil der Substanz besteht allerdings in einer Verstärkung der Hypertonie in Rückenlage und in seltenen Fällen auch in einer verstärkten Neigung zu intrazerebralen Blutungen.

Eine Alternative könnte der reversible Acetylcholinesterase-Hemmer Pyridostigmin (Kalymin®, Mestinon®) sein. Bei der efferenten Bahn des Baroreflexes handelt es sich um ein 2-Neuronen-System mit einer synaptischen Umschaltstelle am autonomen Ganglion, wo Acetylcholin als Neurotransmitter fungiert. Man geht davon aus, dass die neuronale Erregung des autonomen Systems und die Transmissionsrate im

Ganglion in Liegeposition einer Person nur sehr gering sind und erst dann ansteigen, wenn die Person aufsteht („orthostatischer Stress“). Aufgrund seiner pharmakologischen Wirkung könnte Pyridostigmin die Orthostase-Reaktion vermindern, ohne den Blutdruck im Liegen wesentlich zu beeinflussen. Eine offene Studie lieferte erste positive Ergebnisse. In einer größeren Studie wurde dies nun überprüft.

Studiendesign

Die Studie war als doppelblinde, randomisierte, Vierfach-Cross-over-Studie angelegt, in die 58 Patienten mit einer neurogenen orthostatischen Hypotonie einbezogen waren. Die Patienten erhielten vier verschiedene Therapie-regime:

- 60 mg Pyridostigminbromid
- 60 mg Pyridostigminbromid plus 2,5 mg Midodrinhydrochlorid
- 60 mg Pyridostigminbromid plus 5 mg Midodrinhydrochlorid
- Plazebo

Blutdruck und Herzfrequenz im Liegen und Stehen wurden sowohl unmittelbar vor der Medikamenteneinnahme und dann über sechs Stunden stündlich nach der Einnahme gemessen.

Ergebnisse

Keine signifikanten Unterschiede ergaben sich zwischen den Pyridostigmin-Gaben und Plazebo beim Blutdruck in Rückenlage – weder systolisch noch diastolisch. Dagegen war bei allen Patien-

ten mit aktivem Behandlungsregime der Blutdruckabfall im Stehen signifikant reduziert. In verschiedenen paarweise durchgeführten Tests ergab beispielsweise eine Pyridostigmin-Monotherapie im Vergleich zu Plazebo eine signifikante Reduktion des Blutdruckabfalls bei Lagewechsel (27,6 mm Hg vs. 34,0 mmHg, $p = 0,04$), unter Pyridostigmin plus 5 mg Midodrin betrug der Blutdruckabfall 27,2 mm Hg vs. 34,0 mmHg unter Plazebo ($p = 0,002$). Prädiktoren für ein besonders gutes Ansprechen ließen sich nicht erkennen, Patienten mit einer schweren neurogenen Hypotension sprachen etwas besser an als die Patienten mit einer leichteren Form.

Fazit

Mit Pyridostigmin steht eine gute Alternative zu Midodrin in der Behandlung von Patienten mit einer neurogenen orthostatischen Hypotonie zur Verfügung. Geeignet ist der Acetylcholinesterase-Hemmer vor allem für Patienten, die bei Midodrin-Gabe unter einer verstärkten Hypertonie im Liegen leiden. Obwohl der Blutdruckabfall im Stehen durch Pyridostigmin nur moderat aufgefangen wird, verbessert dieser Effekt die Symptomatik der Patienten deutlich. Durch die Kombination von Pyridostigmin plus niedrig dosiertem Midodrin wird eine noch länger anhaltende verbesserte Blutdruckregulation erzielt ohne den Nachteil einer Hypertonie im Liegen.

Quelle

Singer W, et al. Pyridostigmine treatment trial in neurogenic orthostatic hypotension. Arch Neurol 2006;63:e-pub 13.02.2006.

Dr. Barbara Kreutzkamp,
München