

tem und im frontalen Kortex eine Rolle bei der Pathogenese der Depression und Anhedonie zu spielen. Pramipexol stimuliert neben den D₂-Rezeptoren bevorzugt die D₃-Rezeptoren und hat unter den Dopamin-Agonisten die höchste Präferenz zu diesen Rezeptoren. Die im Tiermodell und bei therapierefraktärer bipolarer Depression bereits bekannte antidepressive und antianhedone Wirkung von Pramipexol konnte jetzt auch bei depressiven Parkinson-Patienten nachgewiesen werden.

In einer offenen, multizentrischen, randomisierten Studie erhielten 41 Parkinson-Patienten mit Depression täglich 1,9 mg Pramipexol oder 3 mg Pergolid (Dopamin-Agonisten). Der Schweregrad der Depression – gemessen anhand des Depressions-Scores MADRS – zeigte sich nach acht Monaten Behandlung mit Pramipexol signifikant verbessert ($p < 0,05$), wohingegen mit Pergolid keine Änderung eingetreten war (Abb.1). Im Rahmen einer Anwendungsbeobachtung erhielten 657 depressive Parkinson-Patienten im fortgeschrittenen Stadium

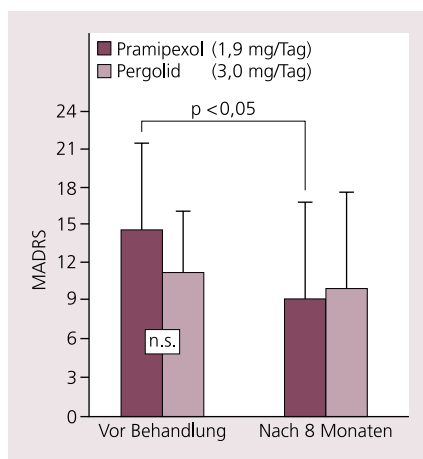


Abb. 1. Wirkung von Pramipexol im Vergleich zu Pergolid auf die Depression (angegeben ist der Schweregrad entsprechend des Depression-Scores, MADRS) bei Parkinson-Patienten [Rektorova A, et al. 2003]; Situation vor Behandlung nicht signifikant unterschiedlich (n.s.)

zusätzlich zu Levodopa dreimal täglich 0,35 mg Pramipexol als mittlere Dosis. Im Zeitraum von 63 Tagen konnte die Levodopa-Dosis von durchschnittlich 372 auf 344 mg pro Tag gesenkt werden. Depression und Anhedonie nahmen

ab: Der Anteil der Patienten mit Anhedonie sank von 47 auf 25 %, die Anzahl der Patienten, die keine Depression hatten, stieg von 200 auf 350.

In einer weiteren Anwendungsbeobachtung wurden 1 392 depressive Parkinson-Patienten, die zusätzlich zu Levodopa Pramipexol erhielten, nach ihrer subjektiven Befindlichkeit befragt: 74 % der Patienten gaben an, dass sich mit der zusätzlichen Gabe von Pramipexol die mittelschweren und schweren Depressionen nach 45 Tagen deutlich besserten.

Quellen

Prof. Dr. med. Wolfgang Oertel, Marburg, Priv.-Doz. Dr. med. Matthias Lemke, Bonn, Symposium „Bausteine der Lebensqualität. Pramipexol (Sifrol®) in der modernen Parkinsontherapie“, veranstaltet von Boehringer Ingelheim anlässlich der 77. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Neurologie, Düsseldorf, 7. Oktober 2004.
Reichmann H, et al. Pramipexole in routine clinical practice: a prospective observational trial in Parkinson's disease. CNS Drugs 2003;17: 965–73.

Andrea Warpakowski, Itzstedt

Parkinson-Therapie

Cabergolin auch fünf Jahre lang wirksam

Der Dopamin-Agonist Cabergolin verhindert als initiale Therapie bei idiopathischem Parkinson-Syndrom fünf Jahre lang motorische Komplikationen: Im Vergleich zu Levodopa (in Kombination mit einem Decarboxylase-Hemmer) treten mit Cabergolin weniger und später Fluktuationen auf. Auch ältere Patienten vertragen die Substanz gut.

Mit zunehmender Krankheits- und Behandlungsdauer entwickeln sich aufgrund des kontinuierlichen Untergangs dopaminerger Neuronen und im Verlauf der Levodopa-Therapie motorische Komplikationen in Form hypo- und hyperkinetischer Fluktuationen. Die unphysiologische pulsatile Stimulation der Dopamin-Rezeptoren durch die kurze Halbwertszeit von Levodopa spielt dabei eine wichtige Rolle. Mit dem Einsatz langwirksamer Dopamin-Agonisten, die die Dopamin-Rezeptoren kontinuierlich stimulieren, können diese Spät komplikationen hinausgezö-

gert werden. Der Dopamin-Agonist Cabergolin (Cabaseril®) hat mit 65 Stunden die längste Halbwertszeit in der Gruppe der Dopamin-Agonisten und muss nur einmal am Tag eingenommen werden. Jetzt liegen für die Behandlung mit Cabergolin in der frühen Phase der Parkinson-Krankheit Daten über fünf Jahre vor.

Insgesamt 419 Patienten im frühen Stadium der Parkinson-Erkrankung wurden in die randomisierte, doppelblinde Studie eingeschlossen. Die Patienten waren bisher noch nie mit Levodopa, einem Dopamin-Agonisten oder dem

Monoaminoxidase-Hemmer Selegilin behandelt worden.

211 Patienten erhielten täglich bis zu 4 mg Cabergolin und 208 Patienten bis zu 600 mg Levodopa (in Kombination mit einem Decarboxylase-Hemmer). Die jeweilige Dosis konnte innerhalb von 24 Wochen auftitriert werden. Besserten sich die motorischen Symptome in dieser Zeit um mehr als 30 %, erhielten die Patienten weiterhin eine Monotherapie: mit Cabergolin allein wurden 76 Patienten und mit Levodopa allein 110 Patienten weiterbehandelt. Besserte sich die Symptomatik um weniger als 30 %, erhielten die Patienten zusätzlich Levodopa.

135 Patienten wurden im Behandlungsarm Cabergolin plus Levodopa und 98 Patienten im Behandlungsarm Levodopa plus Levodopa weiterbehandelt. Wie bei anderen Dopamin-Agonisten auch war die motorische Wirksamkeit von Cabergolin etwas geringer als die von Levodopa, aber dafür traten we-

niger motorische Komplikationen auf. Über mindestens eine motorische Komplikation klagten im Verlauf der Behandlung 5,3 % der Patienten mit Cabergolin-Monotherapie, 15,5 % mit Levodopa-Monotherapie, 31,9 % mit Cabergolin plus Levodopa und 54,1 % mit Levodopa plus Levodopa. Bei den einzelnen Komplikationen „Wearing off“, morgendliche Akinesie und „Peak-Dose-Dyskinesie“ schnitt jeweils die Cabergolin-Monotherapie am besten ab, gefolgt von der Levodopa-Monotherapie und der Kombination Cabergolin plus Levodopa. Am häufigsten traten die Komplikationen im Behandlungsarm Levodopa plus Levodopa auf (Abb. 1). Mit Cabergolin wurde am häufigsten über gastrointestinale Nebenwirkungen, Hypotension und periphere Ödeme berichtet. Schläfrigkeit und Halluzinationen traten mit Levodopa oder Cabergolin gleich häufig auf. Patienten, die älter als 70 Jahre sind, sollten initial mit Levodopa behandelt werden, da mit Dopamin-Agonisten bei älteren Patienten häufiger Halluzinationen und Blutdruckabfall auftreten können. In einer retrospektiven Unter-

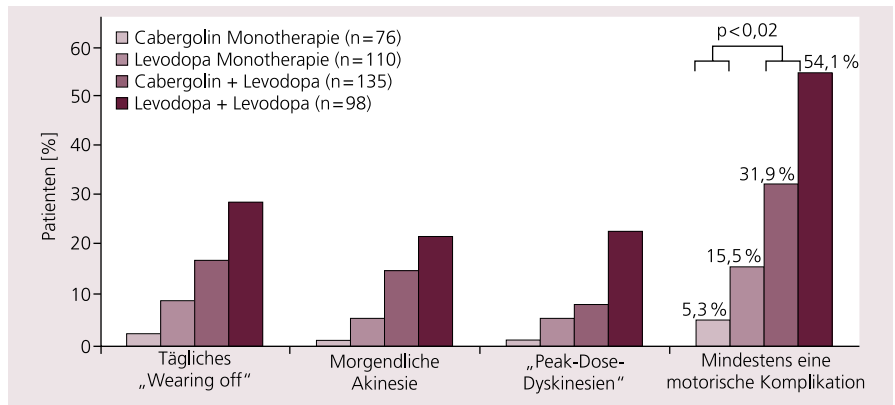


Abb. 1. Motorische Komplikationen im Verlauf von fünf Jahren Behandlung mit Cabergolin, Levodopa, Cabergolin plus Levodopa und Levodopa plus Levodopa [Bracco et al. CNS Drugs 2004;18:733–46]

suchung wurde deshalb die Verträglichkeit von Cabergolin bei verschiedenen Altersgruppen untersucht. Insgesamt 331 Parkinson-Patienten zwischen 18 und 88 Jahren erhielten Cabergolin mit einer mittleren Tagesdosis von 3,6 mg (Bereich 0,5 bis 12 mg) als Monotherapie oder in Kombination mit Levodopa. Die Beobachtungszeit betrug im Mittel 26 Monate. Ausgewertet wurden alle Patienten, die Cabergolin mindestens sechs Monate lang erhalten haben. Patienten unter 65 Jahre (n = 139),

zwischen 65 und 74 Jahre (n = 102) und über 75 Jahre (n = 60) vertrugen die Behandlung vergleichbar gut.

Quelle

Prof. Dr. med. Alfons Schnitzler, Düsseldorf, Prof. Dr. med. Wolfgang Jost, Wiesbaden, Symposium „Aktuelle Parkinsonbehandlung und wie kann modernes Therapiemonitoring helfen“, veranstaltet von Pfizer GmbH anlässlich der 77. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft Neurologie, Düsseldorf, 6. Oktober 2004,

Andrea Warpakowski, Itzstedt

Parkinson-Krankheit

Neuer Monoaminoxidase-B-Hemmer Rasagilin

Der irreversible MAO-B-Hemmer Rasagilin (Azilect®) wurde im Februar EU-weit für die Therapie der idiopathischen Parkinson-Krankheit zugelassen, und zwar als Monotherapie oder zusätzlich zu Levodopa bei Patienten mit End-of-Dose-Fluktuationen. Seine Wirksamkeit bei Parkinson-Patienten wurde in drei Plazebo-kontrollierten Doppelblindstudien nachgewiesen. Rasagilin hat im Zell- und Tierexperiment neuroprotektive Wirkungen, die anscheinend von der MAO-B-Hemmung unabhängig sind.

Die selektive Hemmung der Monoaminoxidase B ist als Therapieprinzip bei der Parkinson-Krankheit seit Jahren etabliert. Nach Selegilin wurde als zweiter MAO-B-Hemmer nun *Rasagilin* (Abb. 1) zugelassen. Rasagilin hemmt die Monoaminoxidase B selektiv und irreversibel. Es verhindert die MPTP-Toxizität bei Mäusen in 5- bis 10fach geringeren Dosen als Selegilin.

In verschiedenen In-vitro- und In-vivo-Modellen wurden *neuroprotektive* Wirkungen von Rasagilin nachgewiesen, zum Beispiel bei der Glutamat-Toxizität an kultivierten Hippocampus-Neuronen, bei der Anoxie in PC12-Zellen, beim permanenten Verschluss der mittleren Zerebralarterie bei Ratten oder bei hypertensiven Ratten mit Schlaganfallneigung. Da auch das S-Enantiomer von

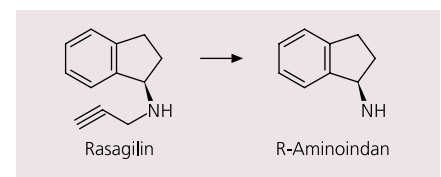


Abb. 1. Rasagilin und sein Hauptmetabolit 1-(R)-Aminoindan

Rasagilin diese Wirkungen entfaltet, können sie nicht auf die MAO-B-Hemmung zurückgeführt werden. Entscheidend ist wohl die Propargylamin-(Propinylamin-)Seitenkette. Einige günstige Wirkungen in In-vivo-Modellen lassen sich auch dem Hauptmetaboliten, 1-(R)-Aminoindan, zuschreiben, beispielsweise der Schutz vor den Auswirkungen eines Sauerstoffmangels auf die motorische Aktivität bei Dopamin-verarmten Ratten.

Rasagilin wird nach oraler Gabe rasch resorbiert, die maximale Plasmakon-