

Erfahrungen mit dem Dopaminomimetikum CU 32-085 in der Therapie des Parkinson-Syndroms*

WERNER POEWE, FRANZ GERSTENBRAND und GERHARD RANSMAYR

Universitätsklinik für Neurologie, A-6020 Innsbruck, Anichstraße 35
(Vorstand: Prof. Dr. F. GERSTENBRAND)

(Eingegangen: 2. November 1982)

Zusammenfassung: Fünfzehn Patienten mit einem idiopathischen Parkinson-Syndrom mit einer durchschnittlichen Krankheitsdauer von 9,7 Jahren wurden peroral mit dem 8-alpha-amino-Ergolin CU 32-085 behandelt. In den meisten Fällen wurde CU 32-085 zusätzlich zu einer vorbestehenden L-Dopa-Substitutionsbehandlung gegeben, wobei eine durchschnittliche Reduktion der L-Dopa-Dosis von 30% möglich war. Im ärztlichen Rating-score konnte nach einer Behandlungsdauer von durchschnittlich 3,8 Monaten eine Verbesserung des Score-Mittelwertes für das Gesamtkollektiv von 29,6% beobachtet werden, wobei die Besserung der Akinese am deutlichsten war. Vorbestehende Dyskinesien und On-off-Phänomene besserten sich unter der adjuvanten Behandlung mit CU 32-085 ebenfalls deutlich. Unter den Nebenwirkungen dominierten gastrointestinale Symptome, während arterielle Hypotonie und Halluzinosen weniger hervortraten. Die Wirksamkeit von CU 32-085 in der Parkinsontherapie gleicht der von anderen dopaminergen Agonisten.

Schlüsselwörter: Parkinsontherapie, dopaminerge Agonisten, L-Dopa-Komplikation, L-Dopa-Dosisreduktion

Summary: Fifteen patients with idiopathic Parkinson syndrome of a mean duration of 9.7 years were treated perorally with the 8-alpha-amino-ergoline CU 32-085. In most cases the drug was administered concomitantly with a pre-existing L-Dopa therapy. The L-Dopa dosage could be reduced by a mean of 30%. The mean clinical rating score of Parkinson symptomatology of the total group decreased by 29.6% after a mean of 3.8 months of treatment. Among the cardinal symptoms akinesia was influenced best; pre-existing dyskinesias and on-off phenomena also decreased clearly during adjuvant therapy with CU 32-085. Side effects were dominated by gastrointestinal complaints, while hypotension and mental changes were less prominent. The antiparkinson efficacy of CU 32-085 is comparable to other dopaminergic agents.

Key words: Parkinson therapy, dopaminergic agonists, L-Dopa complications, L-Dopa dose reduction

*Auszugsweise vorgetragen im Rahmen des Kommunikationssymposiums Österreichischer Neurologen, Innsbruck-Igls 29.–30. Oktober, 1982

Einleitung

Vor knapp 10 Jahren konnten CORRODI et al. (1973) nachweisen, daß Bromocriptin im Hypothalamus und Neostriatum der Ratte zu einer Verminderung des Dopa-

min-turnover führt und somit als zentrales Dopaminomimetikum wirkt. Diese Entdeckung führte zur Erkenntnis der Dopaminrezeptor-Stimulation als einer neuen Eigenschaft der Ergot-Alkaloide und schließlich auch zur therapeutischen An-

wendung von Ergot-Alkaloiden beim Parkinson-Syndrom. Für Bromocriptin konnte inzwischen in zahlreichen klinischen Untersuchungen eine dem L-Dopa vergleichbare Wirkung auf das Parkinson-Syndrom belegt werden (CALNE et al. 1974, 1978; LIEBERMAN et al. 1976; LEES und STERN 1981). Positive Ergebnisse in der Parkinsontherapie wurden aber auch mit den Ergot-Derivaten Lergotril (LIEBERMAN et al. 1975; KLAWANS et al. 1978), Lisurid (LIEBERMAN et al. 1981) und Pergolid (QUINN et al. 1982; LIEBERMAN et al. 1981) berichtet.

Aus den bisherigen Erfahrungen mit dopaminergen Substanzen aus der Ergot-Gruppe in der Parkinsontherapie hat sich als Hauptindikation das Eintreten von L-Dopa-Spätkomplikationen im Sinne eines Wirkungsverlustes und des Auftretens von Dyskinesien und On-off-Erscheinungen ergeben. CU 32-085* ist ein 8-alpha-amino-Ergolin mit stärkerer dopaminomimetischer Wirkung als Bromocriptin im Tierexperiment. Gleichzeitig wirkt es beim Hund weniger emetisch als Bromocriptin und zeigt hier auch weniger kardiovaskuläre Wirkungen als Bromocriptin (FLÜCKIGER 1980; RINGWALD et al. 1982). Vom Einsatz der Substanz in der Parkinsontherapie konnten also sowohl stärkere dopaminomimetische Wirkungen wie auch geringere Nebenwirkungen als bei anderen Dopaminomimetika erwartet werden.

Patienten und Methode

Eine Übersicht über das untersuchte Patientenkollektiv gibt Tabelle 1. Alle Patienten waren an einem idiopathischen Parkinson-Syndrom erkrankt, in 12 von 15 Fällen war eine L-Dopa-Therapie eingeleitet worden, deren mittlere Dauer zum Untersuchungszeitpunkt 6,8 Jahre betrug.

*Die Autoren danken der Sandoz AG, Basel, und Herrn Prof. Dr. E. RINGWALD für die Bereitstellung der Substanz CU 32-085.

Alle mit L-Dopa vorbehandelten Patienten zeigten einen zunehmenden Wirkungsverlust, bei einem Teil dieser Patienten waren außerdem Dyskinesien und On-off-Phänomene vorhanden (s. Tabelle 1).

Tab. 1. Übersicht über das Untersuchungskollektiv von 15 Patienten.

Parkinsontherapie mit CU 32-085 Patientenkollektiv (n = 15)	
Männlich : Weiblich	9 : 6
Alter	63 J (47-73)
Krankheitsdauer	9,7 J (1-25)
Vorbehandlung:	
L-Dopa	12 Fälle
Anticholin.	4 Fälle
Amantadin	1 Fall
Keine	2 Fälle
Dauer der L-Dopa-Therapie	6,8 J (2-13)
Dyskinesien	5
On-Off-Phänomene	4
Halluzinose	2

Zwei Patienten hatten innerhalb der letzten 12 Monate vor Untersuchungsbeginn unter L-Dopa paranoid-halluzinatorische Episoden durchgemacht. Drei Patienten waren nicht mit L-Dopa vorbehandelt, 2 Patienten bislang ohne jegliche medikamentöse Antiparkinsontherapie.

Nachdem die Patienten über Art und Ziel der Untersuchung unterrichtet worden waren und ihr Einverständnis zur Teilnahme schriftlich abgegeben hatten, wurde eine orale Behandlung mit CU 32-085 beginnend mit 0,5 mg oder 1 mg täglich eingeleitet. Die CU-Dosis wurde bis zum Erreichen einer befriedigenden klinischen Wirkung oder bis zum Auftreten nicht tolerierbarer Nebenwirkungen gesteigert; die übrige Antiparkinsonmedikation der Patienten wurde nicht verändert. L-Dopa konnte durchschnittlich um 30% der vorbestehenden Dosis reduziert werden (s. Tabelle 2). Die Therapiedauer zum Aus-

wertungszeitpunkt betrug 1-7 Monate (s. Tabelle 2).

Tab. 2. Übersicht über Behandlungsdauer und Dosierung von CU 32-085 und L-Dopa.

Parkinsontherapie mit CU 32-085 (n = 15)		
Therapiedauer	1-7 Monate	(3,8)
CU-Dosis	4-40 mg/Tag	(18,5)
L-Dopa-Dosis (n = 12)		
Vorher	300-1100 mg/Tag	(660)
Während CU	150-1000 mg/Tag	(460)
Durchschn. L-Dopa-Red.	30%	

Zur Überprüfung der klinischen Wirksamkeit wurde eine 9teilige ärztliche Rating-scale mit Scores von 0-6 pro Item einmal monatlich angewandt. In gleichem Abstand wurde der Disability-Status der Patienten nach der Northwestern University Disability Scale (NUDS) eingestuft. Blutdruck und Puls wurden in der ersten Behandlungswoche, während der die Patienten stationär aufgenommen waren, täglich und in der Folge monatlich kontrolliert; die Routine-Laborparameter wurden ebenfalls monatlich kontrolliert.

Ergebnisse

Die Summenscore-Werte der ärztlichen Rating-scale vor und nach adjuvanter oder alleiniger Behandlung mit CU 32-085 sind für alle Patienten in Abb. 1 dargestellt. Bei 3 Patienten konnte eine Abnahme des Summenscores von über 40% festgestellt werden, 4 weitere Patienten zeigten eine Scoreverbesserung von 20-30%, bei 4 Patienten lag die Verbesserung zwischen 10% und 20%. Bei 4 Patienten mußte die CU-Behandlung wegen Nebenerscheinungen nach wenigen Tagen abgebrochen werden. Der mittlere Summenscore-Wert der ärztlichen Rating-scale zeigte nach Therapie mit CU 32-085 eine signifikante Verminderung um knapp 30% (29,6%).

PS-SYNDROM THERAPIE MIT CU 32-085
(N=15)

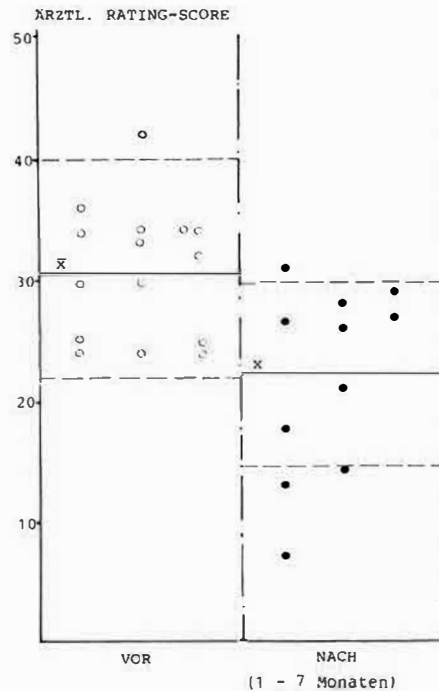
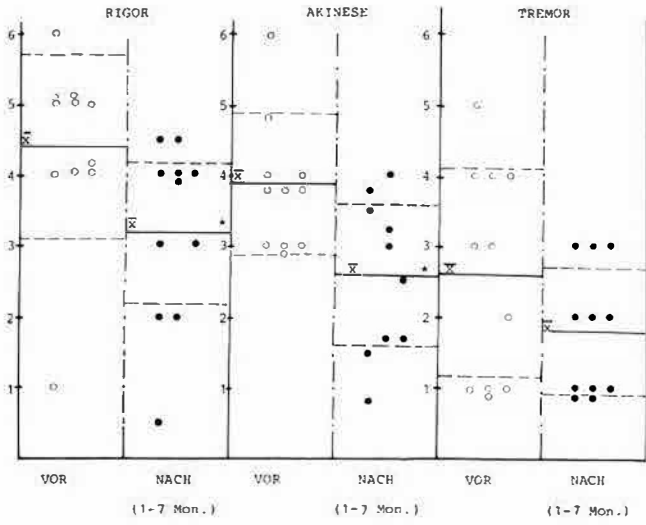


Abb. 1. Veränderung des ärztlichen Rating-score nach Therapie mit CU 32-085. \bar{x} Score-Mittelwert, ----- Standardabweichung. Die Score-Werte waren wegen Dropouts nur bei 11 Patienten nach Behandlung auswertbar

Die Veränderung der Summenscore-Werte für die Rigor, Akinese und Tremor gesondert betreffenden Items der ärztlichen Rating-scale zeigen ein nahezu gleichmäßiges Wirkungsprofil von CU 32-085 auf die Hauptsymptome des Parkinson-Syndroms (Abb. 2). Die deutlichste Verbesserung war für die Akinese zu vermerken, für die eine Verminderung des Summenscore-Mittelwertes von 44% registriert wurde, während die entsprechenden Veränderungen beim Rigor 27% und beim Tremor 30% ausmachten.

CU 32-085 KRZTL. RATING-SCORE (N = 11)



* = p < 0.05

Abb. 2. Veränderung der Scores für Rigor, Akinese und Tremor nach Therapie mit CU 32-085. X Score-Mittelwert, ----- Standardabweichung.

CU 32 - 085 BEIM PARKINSON-SYNDROM (N=15)

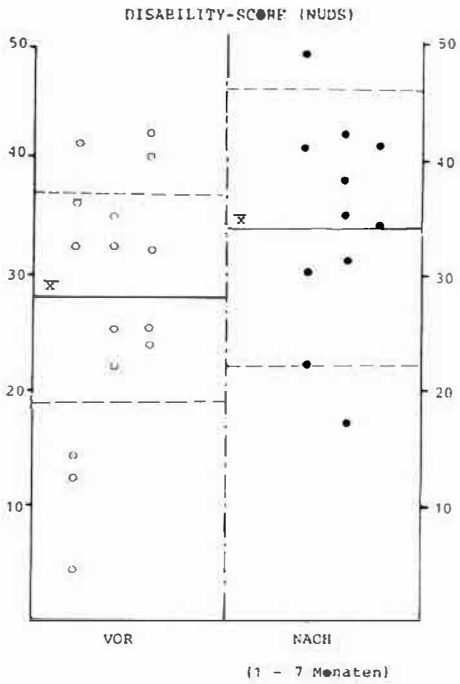


Abb. 3. Veränderung des Disability-Score nach Therapie mit CU 32-085. X Score-Mittelwert, ----- Standardabweichung

Im Disability-Status der Patienten (Abb. 3) zeigte sich eine Verbesserung des Score-mittelwertes unter CU-Behandlung von 21%.

In 10 von 15 mit CU 32-085 behandelten Patienten wurden unerwünschte Nebenwirkungen beobachtet (Tabelle 3). Sieben Pa-

Tab. 3. Übersicht über die Nebenwirkungen unter Therapie mit CU 32-085 (F Fälle).

Parkinsontherapie mit CU 32-085 - Nebenwirkungen (n = 15)		
Häufigkeit	10 F	
Nausea	7 F	(5mal toleriert)
Erbrechen	2 F	(Dropouts)
Hypotonie	1 F	(Dropouts)
Halluzinose	2 F	(1 Dropout)
Dyskinesien	-	

tienten berichteten über Übelkeit nach Einnahme der Substanz, wobei in 5 Fällen diese Beschwerden innerhalb weniger Tage ohne weitere Maßnahmen verschwanden, während es bei 2 Patienten zugleich zu heftigem Erbrechen nach jeder CU-Einnahme kam, so daß bei diesen Patienten die Behandlung abgebrochen werden mußte. Die Initialdosis hatte dabei 1 mg CU 32-085 pro Tag betragen. Bei einem weiteren Patienten, bei dem die Behandlung ebenfalls mit 1 mg/Tag begonnen worden war, kam es zu einem orthostatischen Kollaps und die Substanz wurde ebenfalls nicht weitergegeben. Zwei Patienten entwickelten unter CU 32-085 in einer Dosierung von 2 bzw. 30 mg/Tag paranoid-halluzinatorische Symptome, die in beiden Fällen reversibel waren, in einem Fall nach Dosisreduktion, im anderen Fall nach Absetzen des Medikamentes. In beiden Fällen war es auch unter alleiniger L-Dopa-Behandlung bereits zu paranoid-halluzinatorischen Phasen gekommen.

Keiner der mit CU 32-085 behandelten Patienten entwickelte unter dieser Therapie Dyskinesien; die bei 5 Patienten vorbestehenden L-Dopa-induzierten Dyskine-

sien verschwanden in 2 Fällen ganz und besserten sich in 3 Fällen deutlich unter der mit der CU-Behandlung vorgenommenen Dosisreduktion des L-Dopa. Auch die bei 4 Patienten bestehenden On-off-Phänomene besserten sich deutlich.

Diskussion

Die vorliegenden Behandlungsergebnisse von Parkinsonpatienten mit dem 8-alpha-amino-Ergolin CU 32-085 belegen dessen klinische Wirksamkeit sowohl in der Kombinationstherapie mit L-Dopa aber auch als Monotherapie. In der adjuvanten Behandlung mit Levodopa konnte die vorbestehende L-Dopa-Dosis durchschnittlich um 30% reduziert werden. Dieser Wert liegt in der gleichen Größenordnung wie die von JELLINGER (1982) mitgeteilte L-Dopa-Dosisreduktion bei 22 mit CU 32-085 behandelten Fällen. In der Kombinationsbehandlung mit L-Dopa konnten bestehende L-Dopa-Spätkomplikationen wie Dyskinesien und On-off-Phänomene günstig beeinflußt werden.

Obwohl alle mit L-Dopa vorbehandelten Patienten unseres Untersuchungskollektivs einen progredienten Wirkungsverlust in den vorausgehenden Monaten gezeigt hatten, konnte durch die adjuvante Behandlung mit CU 32-085 eine durchschnittliche Verbesserung im ärztlichen Rating-score von 30% und eine Verbesserung des Disability-Status von durchschnittlich 21% erreicht werden. Die von uns festgestellten Verbesserungen im Disability-Score sind geringer als die von JELLINGER (1982) berichteten Werte. Ein Grund hierfür könnte in der in unserem Kollektiv deutlich höheren durchschnittlichen Krankheitsdauer (9,7 Jahre) gesehen werden.

Die von anderen Autoren berichtete größere Antitremorwirkung des CU 32-085 gegenüber den anderen Parkinsonsymptomen (JELLINGER 1982; RINNE 1982; AGNOLI et al. 1982) konnten wir nicht

feststellen, vielmehr schien in unserem Kollektiv die Akinese am eindrucklichsten gebessert.

Die beobachteten Nebenwirkungen der Substanz führten zu 4 Therapieabbrüchen. Führend unter den unerwünschten Effekten waren gastrointestinale Symptome, vor allem Übelkeit und Erbrechen. Die Schwere dieser Nebeneffekte schien dabei abhängig von der Initialdosis, wobei ein Behandlungsbeginn mit 0,5 mg/Tag zu weniger gastrointestinalen Beschwerden führte als ein Beginn mit 1 mg/Tag. Arterielle Hypotonie mit klinischer Relevanz wurde dagegen nur einmal beobachtet. Die Möglichkeit des Auftretens von paranoid-halluzinatorischen Symptomen ist wie bei allen Dopaminomimetika auch bei der Parkinsontherapie mit CU 32-085 zu beachten, wobei wiederum ältere Patienten stärker belastet sind.

Insgesamt zeigen unsere Ergebnisse einen mit anderen dopaminergen Agonisten vergleichbaren Antiparkinsonseffekt des CU 32-085, wobei auch bei dieser Substanz die Hauptindikation in der adjuvanten Behandlung bei Auftreten eines L-Dopa-Wirkungsverlustes und von L-Dopa-Spätkomplikationen zu sehen ist. Aus der vorliegenden Untersuchung kann allerdings eine bessere Verträglichkeit des CU 32-085 gegenüber vergleichbaren Dopaminomimetika wie Bromocriptin nicht belegt werden. Verbesserungen der Verträglichkeit scheinen aber bei entsprechend niedrigen Initialdosen (0,5 mg/Tag) und langsamer Dosissteigerung möglich. Die Wirksamkeit der Substanz in der Langzeittherapie bedarf weiterer Untersuchungen.

Literatur

AGNOLI A, RUGGERI S, BALDASSARRE M, STOCCHI F (1982) The choice of drugs in the treatment of parkinsonian tremor. Lecture, International workshop on Parkinson's disease (Clinical Experience with Budipine in Parkinson Therapy), Innsbruck-Igls, 21-23 October 1982

CAINE DB, PLOTKIN C, WILLIAMS AC, NUTT JG, NEOPHYTIDES A, TEYCHENNE P (1978) Long-term treatment of parkinsonism with bromocriptine. *Lancet*: 735

CAINE DB, TEYCHENNE PF, CLAVERIA LE, EASTMAN R, GREENACRE JK, PETRIE A (1974) Bromocriptine in parkinsonism. *Br Med J* 4: 442

FLOCKIGER E (1980) Pharmacology of CU 32-085. Sandoz, Basel

JELLINGER K (1982) Adjuvant treatment of Parkinson's disease with dopamine agonists: open trial with bromocriptine and CU 32-085. *J Neurol* 227: 75

KLAWANS HL, GOETZ CG, VOLKMAN P, NAUSIEDA PA, WEINER WJ (1978) Lergotril in the treatment of parkinsonism. *Neurology* 28: 699

LEES AJ, STERN GM (1981) Sustained bromocriptine therapy in previously untreated patients with Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 44: 1020

LIEBERMAN A, GOLDSTEIN M, LEIBOWITZ M, NEOPHYTIDES A, GOPINATHAN G, WALKER R, PACT V (1981) Lisuride combined with levodopa in advanced Parkinson's disease. *Neurology* 31: 1466

LIEBERMAN A, MIYAMOTO T, BATTISTA AF, GOLDSTEIN M (1975) Studies on the antiparkinsonian efficacy of lergotril. *Neurology* 25: 459

LIEBERMAN A, KUPERSMITH M, ESTEY E, GOLDSTEIN M, DES A, KUPERSMITH M, PACT V, KLEINBERG D (1981) Treatment of advanced Parkinson's disease with pergolide. *Neurology* 31: 675

LIEBERMAN A, GOLDSTEIN M, LEIBOWITZ M, NEOPHYTIDES A, GOPINATHAN G, WALKER R, PACT V (1981) Lisuride combined with levodopa in advanced Parkinson's disease. *Neurology* 31: 1466

LIEBERMAN A, MIYAMOTO T, BATTISTA AF, GOLDSTEIN M (1975) Studies on the antiparkinsonian efficacy of lergotril. *Neurology* 25: 459

LIEBERMAN A, KUPERSMITH M, ESTEY E, GOLDSTEIN M (1976) Modification of the on-off-effect with bromocriptine and lergotril. *N Engl J Med* 295: 1400

QUINN NP, LANG AE, THOMPSON C, BRINCAT S, MARDEN CD, PARKES JD (1982) Pergolide in the treatment of Parkinson's disease. Lecture, VIIIth International Symposium on Parkinson's Disease, Frankfurt, 27 June 1982

RINGWALD E, HIRT D, MARKSTEIN R, VIGOURET JM (1982) Dopamin-Rezeptoren-Stimulation in der Behandlung der Parkinson-Krankheit. *Neurologie* 53: 67

RINNE U (1982) Brain dopamine receptor changes in Parkinson's disease in relation to the disease process and treatment. Lecture. International workshop on Parkinson's disease (Clinical Experience with Budipine

in Parkinson Therapy). Innsbruck-Igls, 21-23 October 1982

Adresse des Korrespondenzautors: Dr. Werner Poewe, Universitätsklinik für Neurologie, Anichstr. 35, A-6020 Innsbruck, Österreich.