

Erfahrungen mit Budipin in der Therapie des Parkinson-Syndroms

W. POEWE, G. RANSMAYR, F. GERSTENBRAND,
Innsbruck (Österreich)

Einleitung

Seit über 20 Jahren (BARBEAU 1961; BIRKMAYER und HORNYKIEWICZ 1961; GERSTENBRAND 1963 und COTZIAS 1967) konzentriert sich die medikamentöse Therapie des Parkinson-Syndroms auf die orale Levodopa-Substitution. Bei Levodopa-Langzeit-Behandlung mußte man aber einen progredienten Wirksamkeitsverlust und eine Zunahme der zentralen Nebenwirkungen feststellen (FAHN und CALNE 1970; GERSTENBRAND et al. 1978; RINNE 1981). Die Dopamimetika werden inzwischen als Therapieergänzung weitverbreitet angewandt (CALNE et al. 1974, 1978; LIEBERMAN et al. 1976), der Therapieerfolg ist aber ähnlich häufig durch paranoide Symptome und Dyskinesien, sowie durch progredienten Wirkungsverlust begrenzt (LEES und STERN 1981). Somit bieten sich nach wie vor klassische Antiparkinsonmittel wie Anticholinergika und Amantadin sowohl für die Monotherapie als auch in Kombination mit anderen Antiparkinsonmitteln als eine wichtige therapeutische Möglichkeit an.

Budipin (BY 701) ist ein Diphenyl-piperidin-Derivat, das in Tierexperimenten Oxotremorin-Antagonismus und Antagonismus von Haloperidol-induzierter Katalepsie sowie eine Levodopa-Potenzierung gezeigt hat (MENGE und BRAND 1982), was schließlich zur klinischen Testung als Antiparkinsonmittel führte.

Patientengut und Methodik

An einer offenen klinischen Studie nahmen 14 Parkinson-Patienten, 6 Männer und 8 Frauen, im Durchschnittsalter von 64 Jahren teil. 13 Patienten litten an einem idiopathischen, 1 Patient an einem postencephalitischem Parkinson-Syndrom. Die Krankheitsdauer betrug 1–23 Jahre. 12 Patienten waren zuvor mit Levodopa, Anticholinergika oder Amantadin behandelt worden, 2 waren unbehandelt (Tabelle 1). Die vorbehandelten Patienten zeigten einen zunehmenden Wirkungsverlust des zuvor ange-

TABELLE 1. Budipin (BY 701) beim Parkinson-Syndrom. Patienten-Kollektiv (n = 14).

idiopathisches Parkinson-Syndrom	13 Patienten
postenzephalitisches Parkinson-Syndrom	1 Patient
Durchschnittsalter	64 Jahre (40–72 Jahre)
Männer : Frauen	6 : 8
Dauer der Erkrankung	< 5 Jahre = 5 Patienten 5–10 Jahre = 4 Patienten >10 Jahre = 5 Patienten
Vorbehandlung	
L-Dopa	10 Patienten
Anticholinergika	12 Patienten
Amantadin	3 Patienten
keine	2 Patienten

wandten Therapieschemas. 3 Patienten mit L-Dopa-Therapie entwickelten Dyskinesien, 1 Patient eine L-Dopa-induzierte Halluzinose. Keiner der Patienten mit Levodopa-Therapie litt an einem On-off-Phänomen. Bei den 3 Patienten mit Dyskinesien wurde vor der Budipin-Behandlung die Levodopa-Dosis in dem Maße reduziert, daß keine Dyskinesien mehr auftraten. Bei den anderen Patienten wurde unverändert das zuvor angewandte Therapieschema beibehalten. Budipin wurde peroral in einer einschleichenden Dosierung bis zur klinischen Besserung oder maximal 80 mg Tagesgesamtdosis verabreicht. Die Studie dauerte 6 Wochen (Tabelle 2).

Die Patienten wurden in wöchentlichen Intervallen kontrolliert, wobei die Webster-Rating-Scale, eine 8teilige eigene ärztliche Rating-Scale mit einer Skalierung von 0–6 sowie eine Pfleger-Rating-Scale, welche die

TABELLE 2. Budipin (BY 701) Therapie beim Parkinson-Syndrom.

Beobachtungszeitraum	6 Wochen
Dosierung von Budipin	40–80 mg/die
begleitende Antiparkinsonbehandlung	
L-Dopa (100–600 mg/die)	10 Patienten
Anticholinergika	5 Patienten
keine	2 Patienten

Sprache, das Aufstehen vom Stuhl, die Nahrungsaufnahme sowie die Körperpflege erfaßte, verwendet wurden. Am Ende der 6wöchigen Behandlungsdauer beurteilten sowohl der Untersucher als auch der Patient zusammenfassend die Wirkung von Budipin. Blutdruck und Puls wurden in wöchentlichen Intervallen, Routine-Serum- und Blutparameter zu Beginn und am Ende der Studie kontrolliert.

Ergebnisse

Auf den Abbildungen 1 und 2 sind die Durchschnitts-Scores der Webster-Rating-Scale vor der Behandlung sowie 3 und 6 Wochen nach Behandlungsbeginn zusammengefaßt. Dabei wurde eine signifikante Reduktion des Gesamt-Scores für Bradykinesie, Rigor und Tremor, sowohl nach 3 als auch nach 6 Wochen Behandlungsdauer beobachtet. Gleichzeitig waren das Mitschwingen der oberen Extremitäten, der Gang, die Sprache sowie die Selbständigkeit des Patienten signifikant gebessert, während sich Hypomimie, Haltung und Seborrhoe nicht signifikant besserten.

Ähnliche Resultate zeigte die eigene ärztliche Rating-Scale (Abbildungen 3 und 4). Hypomimie, Haltung und Bradykinesie besserten sich signifikant, während der Tremor unter dem Signifikanz-Niveau gebessert war. Auf Abbildung 5 sind die Änderungen der Parkinson-Hauptsymptome Rigor, Akinese, Tremor und vegetative Symptomatik in der Webster-Scale und der eigenen ärztlichen Rating-Scale nach 6wöchiger Behandlungsdauer zusammengefaßt. Rigor und Bradykinesie waren in

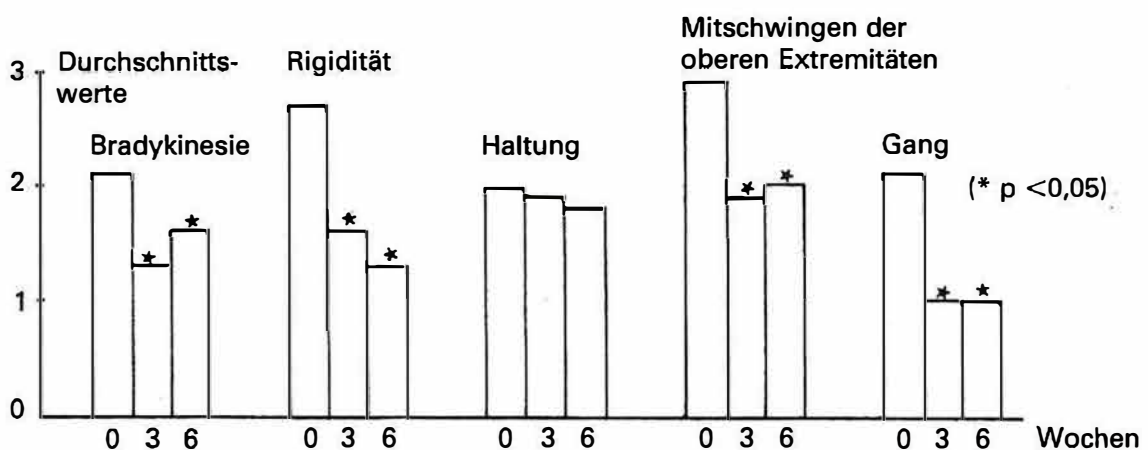


Abbildung 1. Budipin (BY 701) beim Parkinson-Syndrom (n = 14), Webster-Rating-Scale.

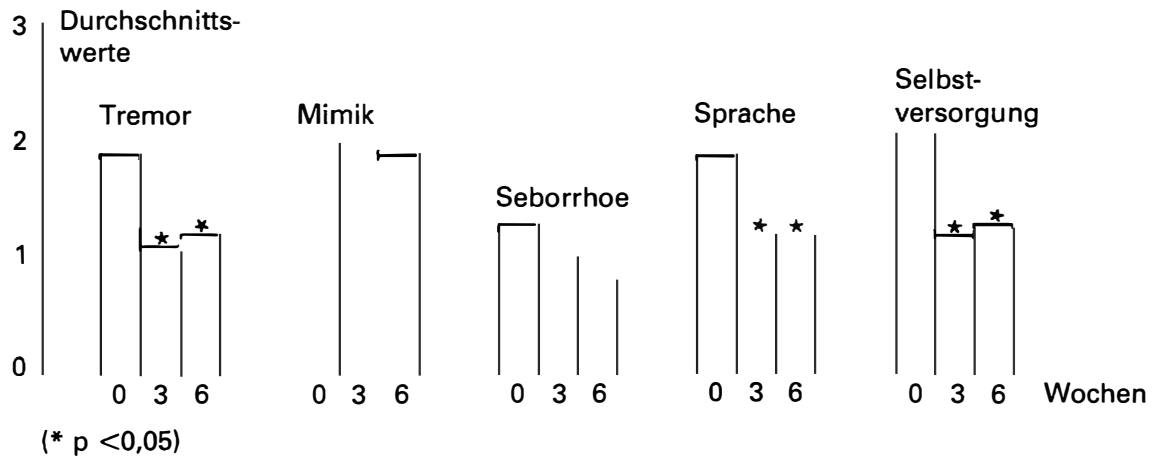


Abbildung 2. Budipin (BY 701) beim Parkinson-Syndrom (n = 14), Webster-Rating-Scale.

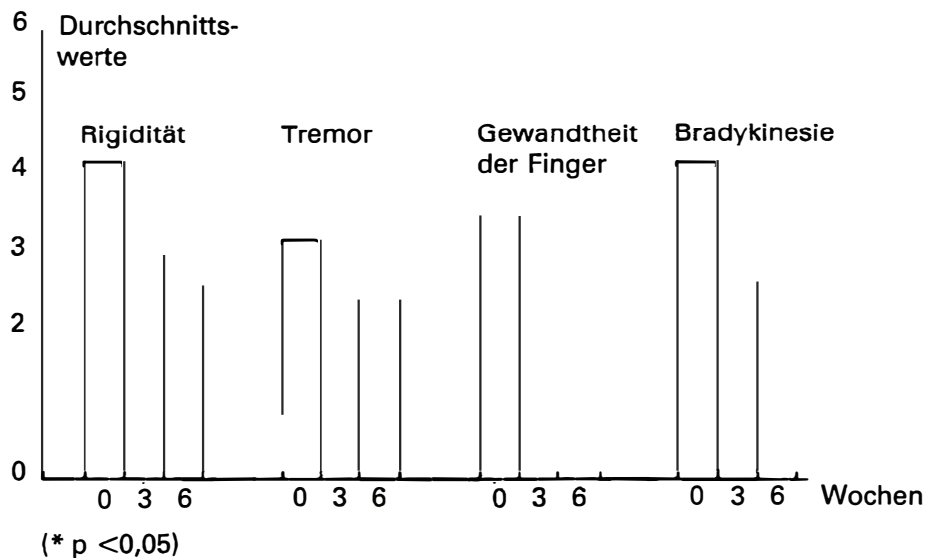


Abbildung 3. Budipin (BY 701) beim Parkinson-Syndrom (n = 14), ärztliche Rating-Scale.

beiden Rating-Scales signifikant verbessert, Tremor zeigte eine signifikante Verbesserung in der Webster-Scale alleine. Die vegetativen Symptome waren in beiden Rating-Scales nicht signifikant verbessert. Die Pfleger-Rating-Scale zeigte eine Verbesserung in allen 4 Kategorien, die statistisch nicht signifikant war (Abbildung 6). Tabelle 3 zeigt die zusammenfassende Beurteilung der Wirksamkeit von Budipin durch den Untersucher und durch den Patienten, wobei in 8 bzw. 6 Fällen eine gute bis sehr gute

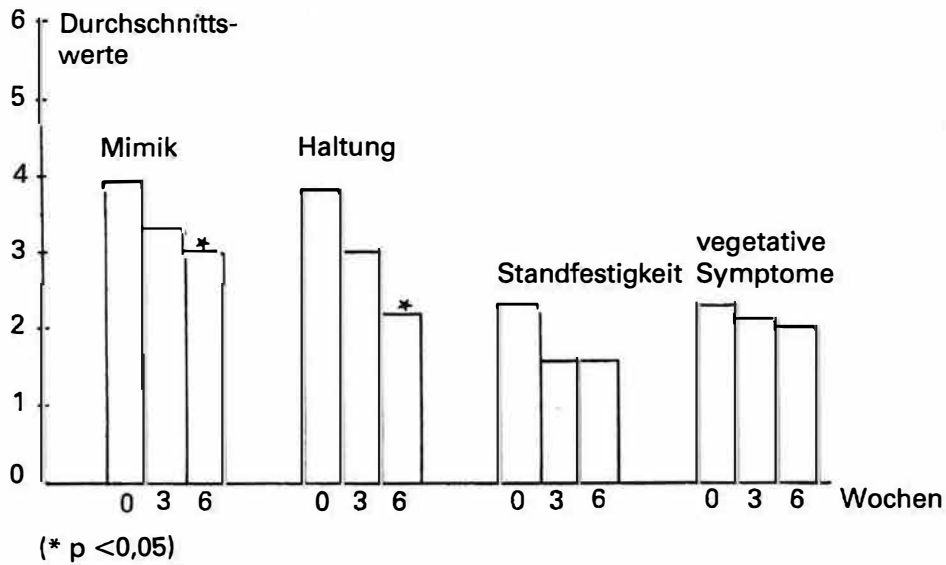


Abbildung 4. Budipin (BY 701) beim Parkinson-Syndrom (n = 14), ärztliche Rating-Scale.

globale klinische Wirkung ersichtlich ist. Bei 4 Patienten traten unter der Behandlung Nebenwirkungen (Tabelle 4) auf. Ein Patient, der unter L-Dopa schon wiederholt halluzinatorische Episoden hatte, mußte nach 5 Wochen Behandlungsdauer wegen einer intermittierenden Desorientiertheit die Budipin-Behandlung abbrechen. Bei einem Patienten verschwand

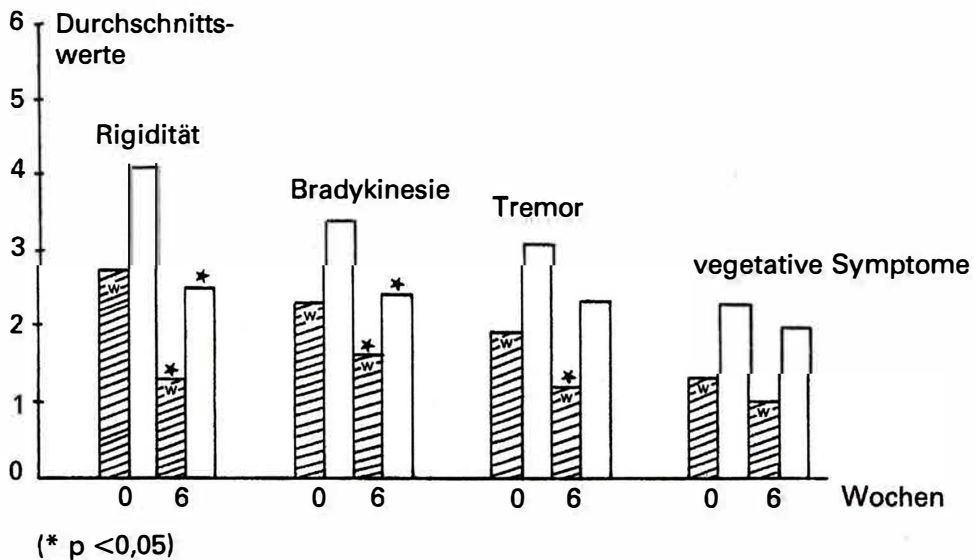


Abbildung 5. Budipin (BY 701) beim Parkinson-Syndrom (n = 14), (schraffierte Säulen = Webster-Rating-Scale, offene Säulen = eigene ärztliche Rating-Scale).

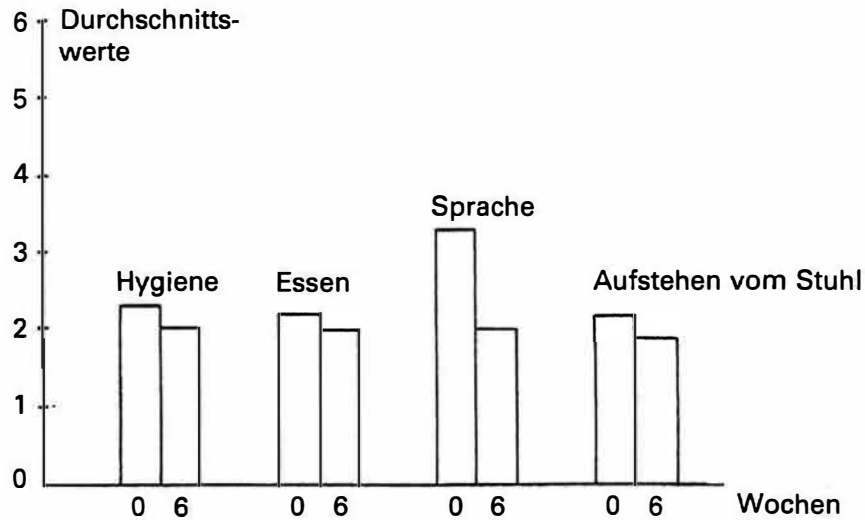


Abbildung 6. Budipin (BY 701) beim Parkinson-Syndrom. Beurteilung durch Pfleger-Rating-Scale.

TABELLE 3. Budipin (BY 701) beim Parkinson-Syndrom. Klinische Allgemeinbeurteilung (n = 14).

Ergebnis	Gesamtwirkung		Ergebnis	Gesamtverträglichkeit	
	Prüfer	Patient		Prüfer	Patient
sehr gut	1	0	sehr gut	10	6
gut	7	6	gut	3	6
mäßig	3	2	mäßig	1	2
schwach	1	4	schlecht	-	-
keine	2	2			

TABELLE 4. Budipin (BY 701) beim Parkinson-Syndrom (n = 14).

Nebenwirkungen	
Frequenz	4 Patienten
Nausea	1 Patient
Alpträume	1 Patient
Desorientierung	2 Patienten
Kopfschmerzen	1 Patient
Schlafstörungen	1 Patient

TABELLE 5. Indikationen für Budipin (BY 701) in der Parkinson-Therapie.

-
- frühe Krankheitsphase (Monotherapie)
 - Parkinson-Syndrom mit vorherrschendem Tremor (ergänzend)
 - Fälle, die eine Dosisreduktion von L-Dopa wegen Nebenwirkungen erfordern (ergänzend)
 - akinetische Krisen mit Einschränkung der oralen Therapie (iv. Therapie)
-

spontan die nächtliche Verwirrtheit trotz Weiterführung der Budipin-Therapie in gleichbleibender Dosierung. Übelkeit, Kopfschmerzen, Angstträume und Schlafstörungen wurden je einmal berichtet, vom Patienten toleriert oder verschwanden mit symptomatischer Begleittherapie. Bei 2 Patienten wurde die Behandlung nach 3 bzw. 4 Wochen wegen fehlender Wirksamkeit der Testsubstanz abgesetzt.

Diskussion

Die Ergebnisse dieser Studie belegen die klinische Wirksamkeit von Budipin in der Behandlung des Parkinson-Syndroms sowohl in Kombination mit Levodopa und/oder anticholinergischer Therapie als auch als Monotherapie. Bradykinese und Rigor scheinen besser beeinflussbar als Tremor. Es muß aber hervorgehoben werden, daß auch einzelne Patienten mit einer sehr ausgeprägten Tremorsymptomatik im Rahmen eines tremordominanten Parkinson-Syndroms eindrucksvoll gebessert waren. Nebenwirkungen waren selten und gering. Bei anamnestischen Hinweisen auf wiederholte Verwirrtheit und Halluzinosen sollte die Behandlung mit besonderer Vorsicht erfolgen. 6 der 14 Patienten wurden länger als 18 Monate mit anhaltendem Effekt mit Budipin behandelt.

Die Hauptindikationen für die Budipin-Behandlung, sei es in Kombination mit Levodopa oder als Monotherapie, sind in Tabelle 5 zusammengefaßt. Nach unseren Erfahrungen stellt Budipin eine sinnvolle Erweiterung der derzeit verfügbaren Antiparkinsonmittel dar.

LITERATUR

- BARBEAU, A.: Parkinson's disease and parkinsonian syndroms. Int. Congr. Neurol., Rome, 1961.
- BIRKMAYER, W., O. HORNYKIEWICZ: Der L-3,4-Dioxyphenylalanin (= DOPA)-Effekt bei der Parkinson-Akinese. Wien. klin. Wschr. 73: 787-788 (1961).

- CALNE, D. B., P. F. TEYCHENNE, L. E. CLAVERIA, R. EASTMAN, J. K. GREENACRE, A. PETRIE: Bromocriptine in Parkinsonism. *Brit. med. J.* *IV/1974*, 442–444.
- CLANE, D. B., C. PLOTKIN, A. C. WILLIAMS, J. G. NUTT, A. NEOPHYTIDES, P. F. TEYCHENNE: Long-term treatment of Parkinsonism with bromocriptine. *Lancet I/1978*, 735–738.
- COTZIAS, G. C., M. H. VAN WOERT, L. M. SCHIFFER: Aromatic amino acids and modifications of Parkinsonism. *New Engl. J. Med.* *276*: 374 (1967).
- FAHN, S., D. B. CALNE: Considerations in the management of Parkinsonism. *Neurology* *28*: 5–7 (1978).
- GERSTENBRAND, F., K. PATEISKY, P. PROSENZ: Erfahrungen mit L-Dopa in der Therapie des Parkinsonismus. *Psychiat. Neurol. (Basel)* *146*: 246–261 (1963).
- GERSTENBRAND, F., W. POEWE, J. RAINER: Neue Entwicklung in der Parkinson-Therapie. *Pharmakotherapie* *1*: 190–194 (1978).
- LEES, A. J., G. M. STERN: Sustained bromocriptine therapy in previously untreated patients with Parkinson's disease. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiat.* *44*: 1020–1023 (1981).
- LIEBERMAN, A., M. KUPERSMITH, E. ESTEY, M. GOLDSTEIN: Modification of the on-off-effect with bromocriptine and lergotril. *New Engl. J. Med.* *295*: 1400 (1976).
- MENGE, H. G., U. BRAND: Zusammenfassende Darstellung der Pharmakologie von Budipin, einem neuen 4,4-Diphenylpiperidin-Derivat für die Parkinson-Therapie. *Arzneimittel-Forsch.* *32*: 85–98 (1982).
- RINNE, U. K.: Treatment of Parkinson's disease: Problems with a progressing disease. *J. neural Transm.* *51*: 161–174 (1981).

WISSENSCHAFTLICHER DIENST

«ROCHE»

Pathophysiologie, Klinik und Therapie des Parkinsonismus

13. Zentraleuropäisches Neurologisches
Symposion Heidelberg

23.-25. Juni 1983

Herausgegeben von

Prof. Dr. H. GÄNSHIRT

unter Mitarbeit von Dr. P. BERLIT und Dr. G. HAACK

Neurologische Klinik,
Klinikum der Universität Heidelberg

Die Wiedergabe von Gebrauchsnamen, Handelsnamen, Warenbezeichnungen usw. in diesem Werk berechtigt auch ohne besondere Kennzeichnung nicht zu der Annahme, daß solche Namen im Sinne der Warenzeichen- und Markenschutzgesetzgebung als frei zu betrachten wären und daher von jedermann benutzt werden dürften.

Das Werk ist urheberrechtlich geschützt. Die dadurch begründeten Rechte, insbesondere die der Übersetzung, des Nachdruckes, der Entnahme von Abbildungen, der Funksendung, der Wiedergabe auf photomechanischem oder anderem Wege und der Speicherung in Datenverarbeitungsanlagen bleiben, auch bei nur auszugsweiser Verwertung, vorbehalten.

©1983, Editiones «Roche», Basel,
Hoffmann-La Roche AG, Grenzach-Wyhlen

Satz, Druck und Einband: Mayr Miesbach, Druckerei und Verlag GmbH

ISBN 3-88878-013-6

EDITIONES «ROCHE»