

Erfahrungen mit einem Apomorphinderivat in der Parkinsontherapie

G. Birbamer, G. Ransmayr, W. Poewe, F. Gerstenbrand (Innsbruck)

Apomorphin ist die erste dopaminerge Substanz, die beim Parkinson-Syndrom therapeutische Verwendung fand. Sowohl SCHWAB (1) und STRUPPLER (2) haben noch vor Entdeckung des nigrostriatalen Dopamin-Defizites als neurobiochemische Basisstörung des Morbus Parkinson Behandlungsversuche unternommen, die später von COTZIAS (3) wieder aufgegriffen wurden. Der therapeutische Effekt war jedoch durch starke Emesis beeinträchtigt.

CI 201-678 ist ein Apomorphinderivat, das experimentell einen D_1 und D_2 agonistischen Effekt zeigt. Die emetische Nebenwirkung ist im Tierversuch außergewöhnlich gering.

In einer offenen klinischen Studie wurde CI 201-678 13 Parkinson-Patienten, 10 Männern und 3 Frauen, mit einem Durchschnittsalter von $59,5 \pm 8,0$ Jahren verabreicht. Die durchschnittliche Erkrankungsdauer der Patienten betrug $8,0 \pm 7,4$ Jahre. 8 Patienten zeigten einen rigid-akinetischen Typ der Parkinson'schen Erkrankung, 5 einen Äquivalenztyp (gleichmäßige Ausprägung von Rigor, Akinese und Tremor) (4).

12 Patienten erhielten gleichzeitig eine Levodopa Substitutionstherapie. 7 Patienten davon litten unter ausgeprägten Tagesschwankungen in Form von on-off-Phänomenen, end-of-dose-Akinese oder Dyskinesien.

Die Testsubstanz CI 201-678 wurde in einer langsam einschleichenden Dosierung verabreicht. Die Kontrollen am 3., 7. und 30. Tag sowie in monatlichen Abständen. Das klinische Rating wurde anhand der Webster-Scale durchgeführt. Zusätzlich wurde das Stadium der Erkrankung nach der Skala von HOEHN und YAHR beurteilt. Dyskinesien und tägliche Fluktuationen wurden mittels einer Skalierung von 0–4 festgelegt.

Ergebnisse:

9 Patienten wurden über einen Zeitraum von 70–157, durchschnittlich 107 Tage, mit CI 201-678 in wirksamer Dosierung, nämlich $9,66 \pm 3,85$ mg tägliche Maximaldosis, behandelt (Tabelle 1). Bei 8 dieser 9 Patienten konnte dabei die durchschnittliche Levodopa + Decarboxylase-Hemmer-Dosis von 694,4 auf 465,2 mg reduziert werden.

Vor allem Haltung, Gang und Rigor sowie Selbständigkeit der Patienten besserten sich deutlich. Der WILCOXON-Test dieser 9 Patienten zum Vergleich der klinischen Parameter vor und mit CI 201-678 Behandlung zeigt eine signifikante Besserung des Rigors (p. 042) und des Summen-Scores der WEBSTER-Scale (p. 050). Der therapeutische Effekt von CI 201-678 ist ausgeprägt, da eine signifikante Reduktion der L-Dopa + Dekarboxylase-Hemmer-Dosierung durchgeführt werden konnte (p. 012).

Bei 4 Patienten erfolgte nur kurzfristige Behandlung mit CI 201-678 in nur niedriger Tagesgesamtdosis (6–30, durchschnittlich $12,5 \pm 11,6$ Tage). Bei einem Patienten davon mußte nach 6 Tagen bei einer Tagesgesamtdosis von 1 mg ein Therapieabbruch wegen taktiler Halluzinationen erfolgen. Ein zweiter Patient mit chronischer Rechtsherzbelastung bei Silikose mußte die Behandlung am 5. Tag bei einer Gesamtdosis von 2mg wegen Vorhofflimmerns und ventrikulärer Extrasystolen abbrechen. Bei einem weiteren Patienten kam es nach 14 Tagen unter einer Tagesdosis von 0,6 mg zu Übelkeit, die sich bei unveränderter Tagesgesamtdosierung ohne Zusatz-

medikation rückbildete. Eine Patientin lehnte nach der einwöchigen Behandlung aus persönlichen Gründen eine Fortsetzung der Behandlung ab.

TABELLE 1: CI 201-678 beim Parkinson-Syndrom

9 Patienten CI 201-678 Behandlung in $9,66 \pm 3,85$ mg Gesamttagesdosis 70–157, durchschnittlich 107 ± 33 Tage		
	Vor Behandlung	mit Behandlung
Webster-Scale		
1. Akinese	$1,88 \pm 0,33$	$1,77 \pm 0,83$
2. Rigor	$1,77 \pm 0,44$	$1,22 \pm 0,66$
3. Haltung	$1,00 \pm 0,86$	$0,44 \pm 0,72$
4. Mitschwingen	$2,44 \pm 1,42$	$2,11 \pm 2,02$
5. Gang	$1,22 \pm 0,83$	$0,77 \pm 0,97$
6. Tremor	$0,55 \pm 0,72$	$0,77 \pm 0,83$
7. Hypomimie	$1,33 \pm 0,87$	$1,33 \pm 0,71$
8. Seborrhoe	$1,67 \pm 1,73$	$1,67 \pm 2,45$
9. Sprache	$1,22 \pm 0,44$	$0,89 \pm 0,60$
10. Selbständigkeit	$1,00 \pm 0,86$	$0,66 \pm 1,00$
Summe Webster	$12,89 \pm 3,62$	$9,89 \pm 4,78$
Stadium (Hoehn/Yahr)	$2,2 \pm 2,2$	$2,1 \pm 0,92$
Med. induzierte Dyskinesien	$1,16 \pm 2,47$	$1,27 \pm 2,35$
Tagesfluktuation	$2,88 \pm 3,44$	$2,44 \pm 3,08$

Neben den angeführten Nebenwirkungen, die zum Therapieabbruch führten, waren leichte passagere Dyskinesien in 2 Fällen und ein leichter Anstieg der Transaminasen in 5 Fällen zu beobachten. Bei 2 Patienten trat vorübergehend eine leichte Depression der Leukozytenzahl auf, die nicht mit Sicherheit in Zusammenhang mit der Therapie steht. Nebenwirkungen traten vor allem bei rascher Dosissteigerung auf.

Zusammenfassend ist festzustellen, daß durch das Apomorphinderivat CI 201-678 eine Verbesserung von Rigor, Gang sowie Summen-Score der WEBSTER-Scale bei gleichzeitiger L-Dopa-Reduktion erzielt wurde. Auch eine Verbesserung von Gang, Sprache und Selbständigkeit war festzustellen. Emetische Nebenwirkungen waren auffallend gering.

Literatur

- 1) SCHWAB, R. S., AMADORI, L. V., LETTONI, J. Y.: Apomorphine in Parkinson's disease. *Trans. Amer. Neurol. Assoc.* 76, 251 (1951).
- 2) STRUPPLER, A.: Die therapeutische Beeinflussbarkeit des Tremors. *Med. Mschr.* 73, 157–160 (1953).
- 3) COTZIAS, G. C., VAN WOERT, M. H., SCHIFFER, L. M.: Aromatic Amino Acids and Modifikation of Parkinsonism. *New Engl. J. Med.* 280, 337–339 (1967).
- 4) POEWE, W., GERSTENBRAND, F., RANSMAYR, G.: Klinische Manifestationstypen des Parkinson-Syndroms. *Neuropsychiatria Clinica* 2, 223–227 (1983).

Wissenschaftlicher Dienst



Hoffmann La Roche Wien

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.

© 1986, Editiones «Roche», Wien,

Hoffmann-La Roche Wien Gesellschaft mbH.

WISSENSCHAFTLICHER DIENST
«ROCHE»

Das Parkinson-Syndrom

Herausgegeben von G. Schnaberth und E. Auff

Symposium, 7.–9. März 1985
Neurologische Universitätsklinik Wien