

5.3 Klinik

W. Poewe und F. Gerstenbrand

Obwohl Robert SCHWAB bereits 1951 die ausgezeichnete Wirksamkeit von subcutanen Apomorphin-Injektionen auf die Symptome des Parkinson-Syndroms beschrieben hatte, begann die Ära der klinischen Anwendung von Dopamin-Agonisten in der Parkinson-Therapie erst gut 20 Jahre später mit der Einführung des Ergot-Alkaloids Bromocriptin. Seither haben sich in der Einschätzung der optimalen Einsatzweise hinsichtlich Zeitpunkt und Dosierung wie auch der Darreichungsform einige Neuorientierungen und Fortentwicklungen vollzogen. Sie hängen zum Teil mit der Einführung neuer Substanzen zusammen – wie etwa von Lisurid, das sich auch für subcutane Dauerinfusionen verwenden läßt –, andererseits mit neuen Erkenntnissen zur Inzidenz von Spätkomplikationen bei Agonisten-Therapie im Vergleich zur L-Dopa Behandlung. Bei der Darstellung der Indikationen zur Agonisten-Therapie soll im Folgenden versucht werden, diese Entwicklungen zu berücksichtigen, wobei allerdings die Diskussion zur Rolle dieser Substanzen bei der Ersteinstellung von Parkinson-Kranken noch nicht endgültig abgeschlossen ist.

5.3.1 Indikationen

Während zu Beginn der Einführung der Dopamin-Agonisten in die Parkinson-Therapie die Behandlung fortgeschrittener Krankheitsstadien mit L-Dopa-Langzeitproblemen im Vordergrund stand (CALNE et al. 1974,

LIEBERMAN et al. 1976a, b), hat sich das Indikationsspektrum inzwischen differenziert (s. Tabelle 5.3.1).

Tabelle 5.3.1. Indikation für den Einsatz von Dopamin-Agonisten beim Parkinson-Syndrom

Oral

- ‘Späte’ Kombination beim L-Dopa Langzeitsyndrom
- ‘Frühe’ Kombination mit L-Dopa bei ‘de novo’-Patienten
- Initiale Monotherapie bei ‘de novo’-Patienten

Parenteral

- Intermittierende oder kontinuierliche s.c. Applikation bei refraktären L-Dopa Wirkungsschwankungen

‘Späte’ Kombination mit L-Dopa

Bromocriptin wurde als erster Ergot-Agonist in die Klinik eingeführt und zunächst nahezu ausschließlich in späten Krankheitsstadien L-Dopa behandelter Parkinson-Patienten mit Effektivitätseinbußen infolge von ‘on-off’-Fluktuationen und Dyskinesen angewendet. Mit großer Übereinstimmung zeigten alle frühen klinischen Studien mit Bromocriptin, daß die Substanz als ‘add on’-Therapie zu einer vorbestehenden L-Dopa Behandlung in der Lage ist, einen Wirkverlust ganz oder teilweise zu kompensieren (CALNE et al. 1978, LIEBERMAN et al. 1976a, b, GRIMES et al. 1984). Meist konnte dabei die L-Dopa Dosis reduziert werden, was zur Abnahme von L-Dopa induzierten Dyski-

nesen führte (HARDIE et al. 1985, LIEBERMAN et al. 1986). Zusätzlich ließen sich L-Dopa-Wirkungsszillationen bis zu einem gewissen Grad ausgleichen (KARTZINEL und CALNE 1976). Analoge Ergebnisse sind auch mit nachfolgend in die Klinik eingeführten Ergot-Agonisten wie Pergolid und Lisurid in derselben Anwendungsweise erzielt worden (LIEBERMAN et al. 1990; s. Tabelle 5.3.2). Es kann deshalb als erwiesen gelten, daß die kombinierte Therapie mit Dopamin-Agonisten bei chronisch mit L-Dopa behandelten Patienten Effektivitätsverluste und Wirkungsszillationen teilweise ausgleichen und bei begleitender Dosisreduktion von L-Dopa auch zu einer Abnahme von Dyskinesen führen kann.

Initiale Monotherapie

Erstaunlicherweise hat es knapp 10 Jahre gedauert, bis nach Einführung von Ergot-Agonisten in die Parkinson-Therapie erstmals ein direkter Vergleich von Effektivität und Verträglichkeit im Langzeitverlauf zwischen einer Monotherapie mit L-Dopa oder einem Dopamin-Agonisten vorgenommen wurde. LEES und STERN (1983) behandelten 50 'de novo'-Patienten mit einer Bromocriptin-Monotherapie und fanden nach dem ersten Behandlungsjahr bei 60% der Patienten einen anhaltend zufriedenstellenden Effekt,

während nach 5 Jahren 90% der Patienten wegen ungenügender Wirkung und/oder Nebenwirkungen die Therapie gewechselt hatten. Bemerkenswerterweise kam es aber bei den chronisch mit Bromocriptin-Monotherapie behandelten Patienten über den 5jährigen Beobachtungszeitraum zu keinen 'on-off'-Fluktuationen und nur in einem Fall zu Dyskinesen. Während sich also die Bromocriptin-Monotherapie im Langzeitverlauf als eindeutig weniger effektiv als eine L-Dopa Behandlung erwies und Nebenwirkungen, vor allem Nausea und Hypotension, häufiger zum Therapieabbruch zwangen, zeigte sich auch eine deutlich geringere Inzidenz der von der L-Dopa-Therapie bekannten Langzeitkomplikationen. Gleichartige Ergebnisse mit einer initialen Agonisten-Monotherapie wurden in der Folge auch von anderen Autoren und auch mit anderen Agonisten wie Pergolid und Lisurid berichtet (s. Tabelle 5.3.3). Trotz der günstigen Langzeitergebnisse hinsichtlich Wirkungsschwankungen und Dyskinesen kann jedoch dieser Therapie-Ansatz mit den bislang zur Verfügung stehenden Dopamin-Agonisten aufgrund einer geringeren absoluten Wirksamkeit und schlechteren Verträglichkeit mit drop-out-Raten um 50% im ersten Behandlungsjahr auf Dauer die L-Dopa-Behandlung nicht ersetzen.

Tabelle 5.3.2. Kombination von Dopamin-Agonisten mit L-Dopa in späteren Krankheitsstadien (Resultate ausgewählter Studien)

Studie	Agonist	Dosis (mg/d)	N	KRKH-Dauer (Jahre)	Gebesserte Patienten (%)	Pat. mit reduzierten Fluktuationen (%)	L-Dopa Reduktion (%)
LIEBERMAN et al. 1976	Bromocriptin	57	14	9,6	71	"einzelne"	31
CALNE al. 1978	Bromocriptin	53	92	n.a.	52	66	41
LANG al. 1982	Pergolid	7,1	22	7,5	42	61	30
LIEBERMAN al.1982	Pergolid	2,5	56	12,4	59	58	10
RINNE 1983	Lisurid	1,5	10	9,0	80	88	n.a.
ULM 1983	Lisurid	1,2	119	9,6	71	100	n.a.

n.a. = nicht geprüft; KRKH = Krankenhausaufenthalt

Tabelle 5.3.3. Initiale Monotherapie mit Dopamin-Agonisten bei 'de novo' Patienten

Studie	Agonist	Dosis mg/d	N	Gebesserte Patienten (n.1.Jahr, %)	Langzeitergebnis nach drei Jahren		
					gebesserte Pat. (%)	Dyski- nesien	Fluktu- ationen (%)
LEES und STERN 1983	Bromocriptin	70	50	56	18	1 Pat.	–
RASCOL et al. 1984	Bromocriptin	56	29	50	50	–	–
RINNE 1987a	Bromocriptin	38	76	54	28	10%	–
RINNE 1987b	Pergolid	3,5	20	60	25	1 Pat.	–
RINNE 1989	Lisurid	1,9	30	53	20	1 Pat.	–

'Frühe' Kombination von Dopamin-Agonisten mit L-Dopa

Im Bemühen, den Nachteil einer geringeren Effektivität gegenüber L-Dopa auszugleichen ohne dabei den Vorteil geringerer Langzeitkomplikationen einzubüßen wurde in den letzten Jahren die Langzeiteffektivität einer initialen Kombinationstherapie von L-Dopa mit Dopamin-Agonisten untersucht (RINNE 1985, 1987a,b, 1989). In getrennten Untersuchungen mit Bromocriptin und Lisurid wurden jeweils bei 'de novo'-Patienten die Langzeitergebnisse dreier initialer Behandlungsschemata über 3 bis 5 Jahre verglichen: Monotherapie mit L-Dopa- versus Monotherapie mit dem Dopamin-Agonisten versus Kombinationstherapie aus L-Dopa plus Dopamin-Agonist. In der Kombinationsbehandlung wurden dabei beide

Komponenten geringer dosiert als bei der jeweiligen Monotherapie. Im Ergebnis zeigten beide Studien einen ähnlichen Langzeitvorteil der Agonisten-Monotherapie gegenüber reiner L-Dopa-Behandlung hinsichtlich der Entwicklung von Dyskinesen und Fluktuationen, allerdings wiederum bei geringerer absoluter Wirksamkeit der Agonisten. Demgegenüber wies die frühe Kombination einen der L-Dopa-Monotherapie gleichwertigen Effektivitätsgrad bei weiterhin deutlich reduzierter Inzidenz von Langzeitkomplikationen auf (s. Tabelle 5.3.4). RINNE hat hieraus den Schluß gezogen, daß die frühe Kombination aus einem Dopamin-Agonisten und L-Dopa in niedriger Dosierung die optimale Behandlungsstrategie für 'de novo'-Patienten darstellt.

Tabelle 5.3.4. "Frühe" Kombination von Lisurid und L-Dopa bei 'de novo'-Patienten (nach RINNE 1989)

Therapiegruppe	N	Initial- dosis mg/d	Ergebnis nach 4 Jahren		
			gebesserte Patienten (%)	'wearing-off' Effekte (%)	'peak-dose' Dyskinesen (%)
L-Dopa	30	718	83	52	64
Lisurid	30	1,9	17	–	–
L-Dopa +	30	455	90	7	19
+ Lisurid		1,1			

Parenterale Therapie mit Dopamin-Agonisten

Eine neue Indikation für Dopamin-Agonisten hat sich in den letzten Jahren aus dem Umstand der guten Wasserlöslichkeit von Lisurid und Apomorphin entwickelt. Basierend auf den positiven Erfahrungen mit experimentellen intravenösen Dauerinfusionen von L-Dopa bei Parkinson-Patienten mit 'on-off'-Oszillationen war die Bedeutung einer kontinuierlichen parenteralen dopaminergen Stimulation für die Behandlung solcher Patienten klar geworden (SHOULSON et al. 1975, QUINN et al. 1984). OBESO et al. (1986) demonstrierten die Praktikabilität und Effektivität kontinuierlicher subcutaner Infusionen von Lisurid mittels tragbarer Minipumpen in der ambulanten Behandlung von Patienten mit L-Dopa Wirkungsfluktuationen und ihre Befunde sind in der Folge von anderen Arbeitsgruppen bestätigt worden (BITTKAU und PRZUNTEK 1986, STOCCHI et al. 1988).

Problematisch blieb dabei eine hohe Inzidenz von psychiatrischen Komplikationen (CRITCHLEY et al. 1988) In gleicher Indikation wie Lisurid sind in letzter Zeit auch subcutane Dauerinfusionen von Apomorphin bei Parkinson-Patienten mit gegenüber herkömmlichen Maßnahmen refraktären Wirkungsschwankungen angewendet worden (STIBE et al. 1988, POEWE et al. 1989a). Hierbei zeigte sich eine auch über mehrjährige Nachbeobachtungszeiträume stabile Reduktion der täglichen kumulativen 'off'-Zeit bei gleichzeitig um durchschnittlich 50% gesenkter L-Dopa-Dosis (FRANKEL et al. 1990). Patienten, die trotz optimaler peroraler Therapie eine begrenzte tägliche Frequenz von Phasen mangelnder L-Dopa-Wirkung (refraktäre 'off'-Phasen) behalten, sprechen vielfach gut auf intermittierende subcutane Apomorphin-Gaben mittels Pen-Injektoren (Insulin-Pen, s. Abb. 5.3.1) an. Die Wirkung tritt dabei bereits nach 10–15 Minuten ein und ist qualitativ der von L-Dopa gleichwertig, die Wirkdauer einer subcuta-

nen Apomorphin-Einzeldosis beträgt 45–90 Minuten (STIBE et al. 1988, POEWE et al. 1988, 1989b). Diese pharmakologischen Eigenschaften von Apomorphin machen intermittierende subcutane Selbstapplikationen zu einer sehr hilfreichen Strategie für Patienten mit einzelnen oder multiplen täglichen 'off'-Perioden, wobei insbesondere auch schmerzhafte an 'off'-Phasen gekoppelte dystone Krämpfe zuverlässig zu durchbrechen sind. Beide Arten der subcutanen Applikation von Apomorphin sind durch hohe Wirksamkeit bei guter Verträglichkeit ausgezeichnet, wobei insbesondere das Risiko psychiatrischer Komplikationen geringer ist als bei subcutaner Lisurid-Therapie (POEWE et al. 1989b, FRANKEL et al. 1990).

5.3.2 Dosierungen

Die gebräuchlichen Dosierungen der wichtigsten bisher in die Klinik eingeführten Dopamin-Agonisten sind in Tabelle 5.3.5 zusammengefaßt. Kontroversiell ist in diese Zusammenhang vor allem die optimale Dosierung von Bromocriptin diskutiert worden und die Werte in Tabelle 5.3.5 entsprechen den Mittelwerten der in 27 von LIEBERMAN et al. (1990) evaluierten Studien verwendeten Dosen. Während in den ersten Jahren der Anwendung von Bromocriptin beim Parkinson-Syndrom fast ausschließlich hohe Tagesdosen von 40–120 mg verwendet wurden (CALNE et al. 1978, LEES und STERN 1983), entstand später die Auffassung, daß auch Tagesdosen von 5–15 mg bei langsam einschleichender Dosierung über 8–12 Wochen zu einer adäquaten Anti-Parkinson Wirkung bei deutlich verbesserter Verträglichkeit führen können (TEYCHENNE et al. 1982, OLANOW und ALBERT 1985). Inzwischen scheint sich nach Vorliegen kontrollierter Untersuchungen ein Konsens zum optimalen Bromocriptin-Dosierungsschema in der Monotherapie von 'de novo'-Patienten abzuzeichnen. Er geht dahin, daß in der Tat

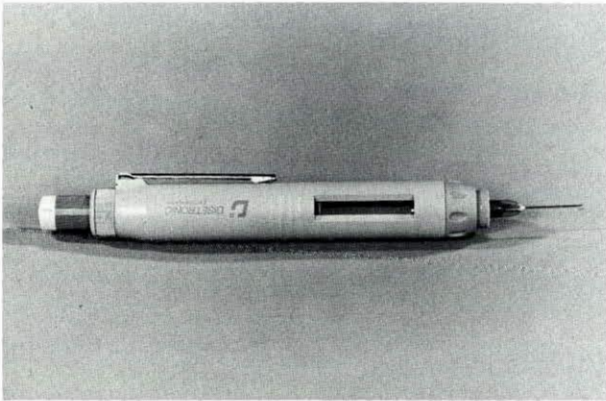


Abb. 5.3.1. Pen-Injektor (Di-Pen, Disetronic, Schweiz) zur s.c. Apomorphin-Therapie. Der abgebildete Pen faßt einmal verwendbare Glasspitzenampullen von 3,0 ml. Die durch Knopfdruck injizierbare Einzeldosis kann in vielfachen von 0,05 ml (0,05 – 0,75 ml) eingestellt werden. Die Injektion erfolgt durch Drücken des Knopfes

Tabelle 5.3.5. Dosierungen von Dopamin-Agonisten beim Parkinson-Syndrom (Mittelwerte aus publizierten Studien); siehe auch Tabellen 5.3.2 und 5.3.3

Substanz	Monotherapie	Kombination mit L-Dopa	Literatur
Bromocriptin	16–56 mg/d	23–48 mg/d	1
Pergolid	2,6–4,2 mg/d	2,5–7,1 mg/g	2–5
Lisurid	1,2–3,7 mg/d	0,8–4,6 mg/d	6–9

1 LIEBERMANN et al. 1990; 2 RINNE 1987b; 3 LIEBERMANN et al. 1982; 4 GOETZ et al. 1983; 5 LANG et al. 1982; 6 RINNE 1989; 7 GOPINATHAN et al. 1981; 8 GIOVANNINI et al. 1988; 9 ULM 1983

Tagesdosen unterhalb von 50mg für einen adäquaten Effekt ausreichen, aber mit weniger als 15mg pro Tag kaum mehr als Placebo-Effekte erzielbar sind (LARSEN et al. 1984, UK BROMOCRIPTINE RESEARCH GROUP 1989).

Effektive subcutane Apomorphin Einzeldosen bei intermittierender Therapie mittels Pen-jects liegen zwischen 2 und 5mg, wobei einzelne Patienten bis zu 8mg für eine optimale Wirkung benötigen. Bei kontinuierlicher subcutaner Behandlung mittels Minipumpen liegt die effektive Infusionsrate pro Stunde bei 2 bis 5mg, wobei je nach Ausmaß der erwünschten begleitenden L-Dopa-Dosisreduktion auch Raten von über 10 mg pro Stunde erforderlich sein können.

5.3.3 Unerwünschte Wirkungen Kontraindikationen, Überdosierungen

Die häufigsten **Nebenwirkungen** der Therapie mit Dopamin-Agonisten (Tabelle 5.3.6) sind Übelkeit, Erbrechen und orthostatische Hypotension und werden durch Stimulation von Dopamin-Rezeptoren außerhalb der Blut-Hirn-Schranke (Area postrema, Gefäßwand) vermittelt. Sie lassen sich deshalb ganz oder teilweise durch Gabe des peripher wirksamen Dopamin-Antagonisten Domperidon antagonisieren (QUINN et al. 1981). Weitere periphere Nebenwirkungen der Ergot-Agonisten umfassen vasokonstri-

Tabelle 5.3.6. Die häufigsten Nebenwirkungen bei oraler Therapie mit Dopamin-Agonisten

Gastrointestinal

- Inappetenz
- Nausea
- Erbrechen
- Obstipation

Kardiovaskulär

- Orthostatische Hypotension
- kardiale Arrhythmien
- periphere Durchblutungsstörungen
- Nasale Kongestion

Zentral

- Schwindel
- Sedierung
- Verwirrtheit
- Halluzinose, paranoide Psychose
- Libidosteigerung
- Appetitzunahme
- Potenzierung L-Dopa induzierter Dyskinesen

Sonstige

- Kopfschmerz
 - Erythromelalgie (Bromocriptin)
 - Priapismus
 - Hepatopathie (Pergolid)
 - pleuropulmonale Fibrosen (Bromocriptin)
-

torische Effekte mit Kopfschmerz, peripheren Durchblutungsstörungen, Raynaud Phänomenen und Livedo reticularis.

Für **Bromocriptin** ist das seltene Syndrom der Erythromelalgie beschrieben, das in einer schmerzhaften Schwellung der distalen unteren Extremität verbunden mit livid-rötlicher Verfärbung besteht, sowie seltene Fälle von pleuropulmonaler und retroperitonealer Fibrose.

Bei **Pergolid** sind in Einzelfällen reversible Hepatopathien sowie kardiale Arrhythmien beschrieben worden (LIEBERMAN et al. 1990).

Zentrale Nebeneffekte dopaminerger Agonisten bestehen vor allem in der möglichen Verstärkung L-Dopa induzierter Dyskinesen bei kombinierter Therapie sowie in der Induktion von Verwirrtheit, Halluzinose und paranoider Psychose. Obwohl alle Parkin-

son-Mittel zu psychiatrischen Nebenwirkungen führen können, scheinen sie bei Behandlung mit Ergot-Agonisten insgesamt häufiger aufzutreten. Besonders oft zwingen sie bei subcutaner Dauertherapie mit Lisurid zum Behandlungsabbruch, kommen aber auch in 6–10% der Patienten unter subcutaner Dauertherapie mit Apomorphin vor (FRANKEL et al. 1990). Subcutane Agonisten-Therapie ist darüberhinaus mit der Bildung reversibler, geröteter und leicht juckender subcutaner Knötchen verbunden. Bei subcutaner Apomorphin-Behandlung treten zudem Müdigkeit, gelegentlich auch leichte Euphorisierung, Appetit- und Libidosteigerung auf. Eosinophilien im peripheren Blut sind keine Seltenheit. Sie liegen meist um 6–8% und sind in ihrer Pathophysiologie noch nicht voll geklärt. Eine begleitende Behandlung mit Domperidon ist bei Apomorphin-Therapie erforderlich, um emetische und hypotensive Nebeneffekte zu unterdrücken.

Kontraindikationen

Eine Behandlung mit Dopamin-Agonisten ist bei Patienten mit dementiellem Abbau und episodischer Verwirrtheit nicht indiziert. Besondere Zurückhaltung ist generell bei Patienten mit halluzinatorischen Episoden in der Vorgeschichte geboten, ebenso wie bei Patienten mit symptomatischer orthostatischer Hypotension, koronarer Gefäßerkrankung und kardialen Arrhythmien, peripheren arteriellen Durchblutungsstörungen und Hepatopathien.

Die wichtigsten Syndrome absoluter oder relativer **Überdosierung** sind verstärkte Dyskinesen und Verwirrtheit/Halluzinose sowie orthostatische Hypotension. Ihr klinisches Management beinhaltet Dosisreduktion oder völliges Absetzen des Agonisten, gegebenenfalls die Verabreichung antipsychotischer Pharmaka (Clozapin, wenn unverzichtbar auch Haloperidol) oder von blutdrucksteigernden Mitteln (alpha-Adrenergika, Fludrocortison).

5.3.4 Interaktionen

Dopamin-Agonisten wirken hinsichtlich Haupt- und Nebenwirkung mit anderen Dopaminergika (L-Dopa, Selegilin) additiv. Die häufigste klinische Situation ist die Zunahme vorbestehender Dyskinesen bei Addition eines Agonisten zu einer L-Dopa Therapie, so daß in der Regel die L-Dopa Dosis zu reduzieren ist.

5.3.5 Kontrolluntersuchungen

Bei einer Behandlung mit Dopamin-Agonisten sind regelmäßige Kontrollen von Blutdruck und Pulsfrequenz im Liegen und nach Aufstehen vorzunehmen. EKG-Kontrollen vor Therapiebeginn sowie in 6-monatigen Abständen unter der Therapie sind ebenfalls zu fordern. Bei Behandlung mit Bromocriptin sollte vor Beginn sowie in jährlichen Abständen ein Thorax-Röntgen durchgeführt werden. Laborkontrollen der Leberfunktionsparameter und des Blutbildes sind vor Therapiebeginn, nach drei Monaten und dann halbjährlich angezeigt. Bei subcutaner Apomorphinbehandlung sind monatliche Kontrollen des Differentialblutbildes anzuraten.

5.3.6 Praktische Durchführung, allgemeine Behandlungsrichtlinien

Unabhängig von der gewählten Indikation (s.o.) ist eine perorale Therapie mit Dopamin-Agonisten einschleichend zu dosieren, etwa beginnend mit einer abendlichen Initialdosis von 1,25mg Bromocriptin, 0,05–0,1 mg Pergolid oder 0,1 mg Lisurid. Bei guter Verträglichkeit der Initialdosis kann am 3. Tag die abendliche Dosis verdoppelt werden, wobei bei weiterhin guter Verträglichkeit in Abständen von 2 bis 7 Tagen in 1,25–2,5 mg (Bromocriptin) bzw 0,1–0,2mg

(Lisurid, Pergolid) Schritten aufdosiert wird, in der Regel durch Einführen weiterer Tagesdosen am Morgen und Mittag. Es ist nicht sinnvoll, die Tagesdosen von Bromocriptin oder Lisurid auf mehr als 4 Gaben pro Tag zu verteilen. Bei Auftreten von peripheren Nebenwirkungen in der Dosissteigerungsphase ist auf das letzte gut tolerierte Dosisniveau zurückzugehen und unter Domperidon-Schutz (3 mal 20mg/d) erneut zu steigern. Bei Zunahme von vorbestehenden L-Dopa induzierten Dyskinesen in der Kombinationstherapie ist die begleitende L-Dopa-Dosis nach unten anzupassen (s.u.), während Zeichen von mentaler Beeinträchtigung im Sinne von Verwirrtheit oder produktiven Symptomen zur sofortigen Dosisreduktion des Agonisten auf das zuletzt tolerierte Niveau führen müssen. War noch keine klinisch effektive Agonisten-Dosis erreicht sollten psychiatrische Nebenwirkungen zum völligen Absetzen Anlaß geben. Bei Monotherapie mit Bromocriptin ist in der Regel bei Tagesdosen zwischen 20 und 40mg mit einem ausreichenden Antiparkinson-Effekt zu rechnen, bei Lisurid-Monotherapie liegt der entsprechende Dosisbereich für die meisten Patienten zwischen 1,5 und 4,0 mg pro Tag. Bei kombiniertem Einsatz mit L-Dopa genügen geringere Tagesdosen (s. Tabelle 5.3.5). Bei spätem Einsatz von Dopamin-Agonisten zu einer vorbestehenden L-Dopa-Therapie kann L-Dopa reduziert werden, wobei als Richtlinie gilt, daß pro 10 mg Bromocriptin oder 1 mg Lisurid 100 mg L-Dopa eingespart werden können. Im Durchschnitt läßt sich bei dieser Art von Kombinationsbehandlung die L-Dopa Dosis um 20–30% reduzieren (s. Tabelle 5.3.2).

Auf die praktische Durchführung einer subcutanen Lisurid-Therapie wird in den Kapiteln 7.4 und 8.2 hingewiesen.

Für die Einstellung auf eine subcutane intermittierende oder kontinuierliche Apomorphintherapie sollte die Indikation und Durchführung wie bei Lisurid an einem Zen-

trum mit Erfahrung in diesem Behandlungsansatz unter stationären Bedingungen erfolgen. 24 Stunden vor der ersten Apomorphingabe ist mit einer Domperidon-Behandlung (3 mal 20 mg) zu beginnen, die intermittierende Apomorphinapplikation ist unter ärztlicher Beobachtung der Parkinson-Symptome nach einem 8–12stündigen medikamentenfreien Intervall mit subcutanen Einzeldosen von 1,5 bis 2,0 mg zu initiieren, wobei in 1,0 mg Schritten mit mindestens einstündigen Intervallen eine Dosisfindung bis zum Erreichen der individuellen Wirkschwelle durchgeführt wird. In der Folge ist der Patient und wenn möglich ein nächster Angehöriger in der Selbstinjektionstechnik mittels Pen-Ject zu schulen und unter klinischer Beobachtung (inklusive Auswertung von 'on-off'-Kalendern) erforderlichenfalls die Apomorphindosis sowie die der vorbestehenden L-Dopa-Therapie zu modifizieren.

Eine Einstellung auf kontinuierliche Apomorphindauerinfusion wird mit initialen Infusionsraten von 1–2mg Apomorphin pro Stunde begonnen und je nach klinischer Notwendigkeit über 12 oder 24 Stunden durchgeführt. Dosissteigerungen erfolgen in 0,5mg/h Schritten alle 24 Stunden, wobei bei Erreichen einer klinischen Wirkung die vorbestehende L-Dopa-Dosis schrittweise reduziert wird (im Mittel bis auf 50% des Ausgangsniveaus).

Subcutane Dauerinfusionsbehandlungen mit Dopamin-Agonisten erfordern ein hohes Maß an Mitarbeit von Seiten des Patienten und seiner Angehörigen und sind nur bei selektierten Patienten-Gruppen erfolgreich einzusetzen.

5.3.7 Neue klinische Entwicklungen

Gegenwärtig konzentrieren sich die Bemühungen um verbesserte Dopamin-Agonisten für die Parkinson-Therapie auf Substanzen

mit erhöhter Potenz und Verträglichkeit sowie verlängerter Wirkdauer. Ein eigenes Entwicklungsfeld betrifft die Frage der optimalen Relation von D_1 zu D_2 Rezeptor-Stimulation sowie die beste Art der Medikamentenadministration. Einige vielversprechende Ansätze haben das Stadium der klinischen Erprobung erreicht.

Tergurid (Transdihydroisurid) ist ein partieller Dopamin-Agonist mit agonistischer Wirkung an denervierten ('supersensitiven') Dopamin-Rezeptoren, während am intakten mesolimbischen Dopamin-System auch antagonistische Eigenschaften nachgewiesen wurden (WACHTEL und DOROW 1983). Dementsprechend liegen klinische Berichte über positive Effekte sowohl bei Patienten mit Parkinson-Syndrom (BRÜCKE et al. 1986) wie auch bei Schizophrenen vor (OLBRICH und SCHWARZ 1988). Bei schizophrenen Patienten wurden dabei Negativ-Symptome wie Affektverflachung, Aspontanität und kognitive Leistungseinbuße günstig beeinflusst, was wiederum auf eine Dopamin-agonistische Wirkung von Tergurid zurückführbar sein könnte. Von besonderem Interesse ist die klinische Wertigkeit eines Dopamin-Partialagonisten wie Tergurid bei Parkinson-Kranken mit medikamentös induzierten Dyskinesen oder Neigung zu pharmakotoxischen Psychosen. Hier fehlen noch konklusive Daten an genügend großen Patienten-Kollektiven.

Klinische Erfahrungen mit selektiven D_1 -Dopamin-Rezeptor-Agonisten liegen bislang nur in sehr begrenztem Umfang vor. Aus experimentellen und klinischen Daten bleibt die mögliche Bedeutung reiner D_1 -Rezeptor Dopamin-Stimulation für die Parkinson-Therapie unklar. Nach tierexperimentellen Befunden einer ausgeprägten anti-Parkinson Wirkung des D_1 -Partial-Agonisten **CY 208–243** ergaben sich in klinischen Pilot-Untersuchungen widersprüchliche Resultate von geringer bis zu L-Dopa äquivalenter Effektivität (TEMLETT et al. 1989, TSUI et al. 1989). Die für die chronische Parkinson-

Behandlung optimale 'Balance' von D_1/D_2 -Agonismus eines Dopamin-Agonisten bleibt somit ein wichtiges Ziel in der Entwicklung neuer Parkinson-Mittel.

Weitere 'klassische' D_2 -selektive Ergot-Agonisten mit möglichen Wirkungs- und Verträglichkeitsvorteilen gegenüber den eingeführten Substanzen Bromocriptin, Lisurid und Pergolid wurden ebenfalls in den letzten Jahren klinisch erprobt. Die vielversprechende Substanz **CQA 206-291** mußte nach einer ersten erfolgreichen klinischen Erprobungsphase (RASCOL et al. 1990) wegen toxikologischer Bedenken von einer weiteren klinischen Entwicklung ausgeschlossen werden. Positive Pilot-Erfahrungen liegen auch für den reinen D_2 Agonisten **Ropinirol** vor (KAPOOR et al. 1989). Vor dem Hintergrund des L-Dopa-Langzeit-Syndroms mit Wirkungsfluktuationen sind Dopamin-Agonisten mit verlängerter biologischer Halbwertszeit entwickelt worden. **Cabergoline**, ein Ergot-Alkaloid mit vorwiegender D_2 -Rezeptor-Wirkung, besitzt eine Halbwertszeit von über 24 Stunden. Mit ein oder zwei Tagesdosen konnten bei Patienten mit L-Dopa Wirkungs-Fluktuationen deutliche Verbesserungen erzielt werden (JORI und DUBINI 1990). Eine prolongierte Freisetzung von Bromocriptin konnte mit

einem neuartigen Depot-injektionssystem erreicht werden, bei dem das Pharmakon in biologisch abbaubaren Polymeren mikroverkapselt wird. **Parlodel IAR** wurde bisher vor allem mit Erfolg in der Behandlung der Hyperprolactinämie eingesetzt, seine mögliche Rolle in der Parkinson-Therapie bleibt abzuwarten. Gleichartige Systeme werden tierexperimentell als implantierbare mikroverkapselte Dopamin-Reservoirre getestet, wobei nach intrastriärer Implantation bei Ratten mit chemischer Läsion der nigrostriären Projektion ein deutlicher pharmakologischer Effekt nachgewiesen werden konnte (McRAE-DEGUEURCE et al. 1988). Prolongierte dopaminerge Stimulation wurde auch nach transdermaler Applikation des non-Ergot Agonisten **PHNO** bei Parkinson-Patienten beobachtet (COLEMAN et al. 1989). Weitere alternative Administrationswege für Parkinson-Mittel wurden durch erfolgreiche intranasale Gaben von Apomorphin-Einzeldosen mittels Spray-Applikatoren aufgezeigt (KAPOOR et al. 1990). Diese vielfältigen Entwicklungsansätze lassen erwarten, daß auf dem Gebiet der Dopamin-Agonisten-Therapie der Parkinson-Krankheit bald weiter verbesserte Substanzen und neue pharmakokinetische Prinzipien zur Verfügung stehen.

Literatur

- BITTKAU S, PRZUNTEK H (1986) Lisuride infusion pump for Parkinson's disease. *Lancet* ii: 349
- BROMOCRIPTINE RESEARCH GROUP (1989) Bromocriptine in Parkinson's disease: a doubleblind study comparing "low-slow" and "high-fast" introductory dosage regimens in de novo patients. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 52: 77-82
- BNUECKE T, DANIELCZYK W, SIMANYI M, SOFIC E, RIEDERER P (1986) Terguride: partial dopamine agonist in the treatment of Parkinson's disease. *Adv Neurol* 45: 573-576
- CALNE DB, TEYCHENNE PF, CLAVERIA LE, EASTMAN R, GREENACRE JK (1974) Bromocriptine in Parkinsonism. *Br Med J* 4: 442-444
- CALNE DB, PLOTKIN CH, WILLIAMS AC, NUTT JG, NEOPHYTIDES A, TEYCHENNE PF (1978) Longterm treatment of Parkinsonism with bromocriptine. *Lancet* i: 735-737
- COLEMAN RJ, LANGE KW, QUINN NP et al. (1989) The antiparkinsonian actions and pharmacokinetics of transdermal (+)-4-propyl-9-hydroxyapomorphine (PHNO): preliminary results. *Mov Disord* 4: 129-138
- COTZIAS GC, PAPAVALIOU PS, TOLOSA ES (1976) Treatment of Parkinson's disease with apomorphine


- nes: possible role of growth hormone. *N Engl J Med* 294: 567-572
- CRITCHLEY PHS, GRANDAS PEREZ F, QUINN NP, PARKES JD, MARSDEN CD (1988) Continuous subcutaneous lisuride infusion in Parkinson's disease. *J Neural Transm [Suppl 27]*: 55-60
- DÜBY SE, COTZIAS GC, PAPAVALIOU PS (1972) Injected apomorphine and orally administered levodopa in parkinsonism. *Arch Neurol* 27: 474-480
- FRANKEL JP, LEES AJ, KEMPSTER PA, STERN GM (1990) Subcutaneous apomorphine in the treatment of Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 53: 96-101
- GIOVANNINI P, SCIGLIANO G, PICCOLO I, SOLIVERI P, SUCHI I, CARACENI T (1988) Lisuride in Parkinson's disease. *Clin Neuropharmacol* 11: 201-211
- GOETZ CG, TANNER ZM, GLANTZ R (1983) Pergolide in Parkinson's disease. *Arch Neurol* 40: 785-787
- GOPINATHAN G, TERAVAINEN H, DAMBROSIA JM et al. (1981) Lisuride in Parkinsonism. *Neurology* 31: 371-376
- GRIMES JD, KIND DB, KOFMAN OS, MOLINA-NEGRO P, WILSON AF, BOUCHARD S (1984) Bromocriptine in the management of end of dose deterioration in Parkinson's disease. *Can J Neurol Sci* 11: 452-456
- HARDIE RJ, LEES AJ, STERN GM (1985) The controversial role of bromocriptine in Parkinson's disease. *Clin Neuropharmacol* 8: 150-155
- JORI MC, DUBINI A (1990) Cabergoline in Parkinson's disease: a confirmation of the role of long-lasting dopaminergic stimulation in motor fluctuations. *Mov Disord* 5 [Suppl 1]: 62
- KAPOOR R et al. (1989) Treatment of Parkinson's disease with novel dopamine D2 agonist SK&F 101 468. *Lancet* i:1445
- KAPOOR R, TURJANSKI N, FRANKEL J, KLEEDORFER B, LEES AJ, STERN GM (1990) Intranasal apomorphine: a novel treatment in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 53: 1015
- KARTZINEL R, CALNE DB (1976) "On-off" phenomena. *Neurology* 26: 508-510
- LANG AE, QUINN N, BRINCAT S (1982) Pergolide in late stage Parkinson disease. *Ann Neurol* 12: 243-247
- LARSEN TA, NEWMAN R, LEWITT P, CALNE DB (1984) Severity of Parkinson's disease and dosage of bromocriptine. *Neurology* 34: 795-797
- LEES AJ, STERN GM (1983) Sustained bromocriptine therapy in 50 previously untreated patients with Parkinson's disease. *Adv Neurol* 37: 17-21
- LIEBERMAN A, MIYAMOTO T, BATTISTA AF et al. (1975) Studies on the antiparkinsonism efficacy of lergotriple. *Neurology* 25: 459-462
- LIEBERMAN A, KUPERSMITH M, ESTEY E, GOLDSTEIN M (1976a) Treatment of Parkinson's disease with bromocriptine. *N Engl J Med* 295: 1400-1404
- LIEBERMAN A, ZOLFAGHARI M, BOAL D, HASSOURI H, VOGEL B, BATTISTA A, FUXE K, GOLDSTEIN M (1976b) The antiparkinsonian efficacy of bromocriptine. *Neurology* 26: 405-409
- LIEBERMAN AN, GOLDSTEIN M, GOPINATHAN G (1982) Further studies with pergolide in Parkinson's disease. *Neurology* 32: 1181-4
- LIEBERMAN A, GOPINATHAN G, NEOPHYTIDES A, GOLDSTEIN M (1986) Management of levodopa failures: the use of dopamine agonists. *Clin Neuropharmacol* 9 [Suppl 1]: 9-21
- LIEBERMAN A, GOPINATHAN G, NEOPHYTIDES A, NELSON J, GOLDSTEIN M (1990) Dopamine agonists in Parkinson's disease. In: STERN G (ed) Parkinson's disease. Chapman Hall, London, pp 509-557
- MCRAE-DEGUEURCE A, HJORTH S, DILLON DL, MASON DW, TICE TR (1988) Irripantable microencapsulated dopamine (DA): a new approach for slow-release DA delivery into brain tissue. *Neurosci Lett* 92: 303-309
- OBESO JA, LUQUIN MR, MARATINEZ-LAGE JM (1986) Lisuride infusion pump: a device for the treatment of fluctuations in Parkinson's disease. *Lancet* i: 467-470
- OLANOW CW, ALBERT MJ (1985) Low-dose bromocriptine in previously untreated Parkinson patients. In: FAHN S, MARSDEN CD, JENNER P, TEYCHENNE P (eds) Approaches to the use of bromocriptine in Parkinson's disease. Raven Health Care Communications, pp 15-23
- OLBRICH W, SCHANZ H (1988) The effect of the partial dopamine agonist terguride on negative symptoms in schizophrenics. *Pharmacopsychiatry* 21: 389-390
- POEWE WH, KLEEDORFER B, GERSTENBRAND F, OERTEL WH (1988) Subcutaneous apomorphine in Parkinson's disease. *Lancet* i: 943
- POEWE W, KLEEDORFER B, GERSTENBRAND F, OERTEL WH (1989a) Die Behandlung von Parkinsonpatienten mit L-Dopa-Wirkungsfluktuationen mittels subkutanen Apomorphingaben. *Akt Neurol* 16: 73-77
- POEWE WH, KLEEDORFER B, WAGNER M, BENKE TH, GASSER TH, OERTEL WH (1989b) Side effects of subcutaneous apomorphine in Parkinson's disease. *Lancet* i: 1084-1085
- QUINN NP, ILLAS A, LHERMITTE F, AIGD Y (1981) Bromocriptine and domperidone in the treatment of Parkinson's disease. *Neurology* 31: 662-667
- QUINN NP, PARKER JD, MARSDEN CD (1984) Control

- of on/off phenomenon by continuous infusion of levodopa. *Neurology* 34: 1131-1136
- RASCOL A, GURAUD B, MONTRASTUC JL, DAVID J, CLANET MJ (1979) Long-term treatment of Parkinson's disease with bromocriptine. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 42: 143-150
- RASCOL A, MONTRASTUC JL, RASCOL O (1984) Should dopamine agonists be given early or late in the treatment of Parkinson's disease. *Can J Neurol Sci* 11 [Suppl 1]: 229-232
- RASCOL O, FABRE N, TERAVAINEN H et al. (1990) CQA 206-291: a novel dopamine agonist in the treatment of Parkinson's disease. *Clin Neuropharmacol* 13: 303-311
- RINNE UK (1983) New ergot derivatives in the treatment of Parkinson's disease. In: CALNE DB, HOROWSKI R, McDONALD R, WUTKE W (eds) *Lisuride and other dopamine agonists*. Raven Press, New York, pp 431-442
- RINNE UK (1985) Combined bromocriptine-levodopa therapy early in Parkinson's disease. *Neurology* 35: 1196-1198
- RINNE UK (1987a) Dopamine agonists as primary treatment in Parkinson's disease. *Adv Neurol* 45: 519-524
- RINNE UK (1987b) Early combination of bromocriptine and levodopa in the treatment of Parkinson's disease: a 5-year follow up. *Neurology* 37: 826-828
- RINNE UK (1989) Lisuride a dopamine agonist in the treatment of early Parkinson's disease. *Neurology* 39: 336-339
- SCHWAB RS, AMADOR LV, LEVINE JY (1951) Apomorphine in Parkinson's disease. *Trans Am Neurol Assoc* 76: 251-253
- SHOULSON I, GLAUBIGER GA, CHASE T (1975) "On-off response": clinical and biochemical correlations during oral and intravenous levodopa administration in Parkinsonian patients. *Neurology* 25: 177-83
- STIBE CMH, LEES AJ, KEMPSTER PA, STERN GM (1988) Subcutaneous apomorphine in Parkinsonian on-off-oscillations. *Lancet* i: 403-406
- STOCCHI F, RUGGIERE S, ANTONINI A, BARONTI F, BRUGHITTA G, BELLANTUONO P, BARAVI D, AGNOLI A (1988) Subcutaneous lisuride infusion in Parkinson's disease: clinical results using different modes of administration. *J Neural Transm [Suppl]* 27: 27-34
- TEMLETT JA, QUINN NP, JENNER P et al. (1989) Antiparkinsonian activity of CY 208-243, a partial D-1 dopamine receptor agonist, in MPTP-treated marmosets and patients with Parkinson's disease. *Mov Disord* 4: 261-265
- TEYCHENNE PF, BERGRUD D, RACY A, ELTON R, VERN B (1982) Bromocriptine: low-dose therapy in Parkinson's disease. *Neurology* 32: 577-83
- TSUI JKC, WOLTERS ECH, PEPPARD RF, CALNE DB (1989) A double-blind, placebocontrolled, dose-ranging study to investigate the safety and efficacy of CY 208-243 in patients with Parkinson's disease. *Neurology* 39: 856-858
- ULM G (1983) Experiences with lisuride in the treatment of Parkinson's disease. In: CALNE DB, HOROWSKI R, McDONALD RJ, WUTKE W (eds) *Lisuride and other dopamine agonists*. Raven Press, New York, pp 463-472
- WACHTEL H, DOROW R (1983) Dual action on central dopamine function of transdihydrolisuride, a 9,10-dihydrogenated analogue of the ergot dopamine agonist lisuride. *Life Sci* 32: 421-432

P. Riederer
G. Laux
W. Pödlinger (Hrsg.)

NEURO-PSYCHOPHARMAKA
Ein Therapie-Handbuch

Band 5:
Parkinsonmittel und
Antidementiva
Zweite, neubearbeitete Auflage

 Springer Wien New York

- Autor/in:** Riederer, P.; Laux, G.; Pödlinger, W.
- Titel:** Neuro-Psychopharmaka. Ein Therapie-Handbuch / Neuro-Psychopharmaka Ein Therapie-Handbuch - Parkinsonmittel und Antidementiva
- ISBN:** 3211831738 (ISBN-13: 9783211831731)
- Seiten:** 835
- Gewicht:** 1740 g
- Verlag:** Springer Wien 1992
- Einband:** Hardcover/gebunden
- Sprache:** Deutsch
- Zustand:** leichte Gebrauchsspuren
- Verlagstext:** Zu den häufigsten Alterserkrankungen zählen heute die Parkinson'sche Erkrankung sowie Demenzen. Eine Reihe neuer Erkenntnisse der Grundlagenforschung sowie die Entwicklung neuer Neuro-Psychopharmaka für die genannten Indikationen machten eine Neubearbeitung des Bandes erforderlich. In den vergangenen zwei Jahren wurden unter den Parkinson-Mitteln neue Dopamin-Agonisten, COMT-Hemmer sowie NMDA-Antagonisten zugelassen. Zur Behandlung der Alzheimer-Demenz wurden Antidementiva (Cholinesterasehemmer) entwickelt, weitere medikamentöse Therapieeinsätze befinden sich im Stadium der klinischen Prüfung und werden ebenfalls dargestellt. In gewohnter Form illustrieren zahlreiche Tabellen und Abbildungen die einzelnen Parkinsonmittel und Antidementiva (Nootropika). In Übersichtstabellen finden Sie Einzelpräparate - farblich abgesetzt mit wichtigen praktisch-klinischen Angaben - zur raschen Information. Ergänzend widmen sich mehrere Exkurse speziellen Fragen wie z. B. der Therapie von Dystonien oder der Chorea Huntington.