

# Die Therapie der Parkinsonerkrankung mit Dopaminagonisten

## The treatment of Parkinson's disease with dopamine agonists

### Abstract

Parkinson's disease is a chronic degenerative organic disease with unknown causes. A disappearance of cells with melanin in the substantia nigra is considered as biological artefact of the disease, which causes a degenerative loss of neurons in the corpus striatum of mesencephalon. This structure produces also the transmitter substance dopamine. Due to this disappearance of cells dopamine is not produced in a sufficient quantity which is needed for movement of the body.

The questions of this report are concerned the efficiency and safety of a treatment with dopamine agonists. Furthermore the cost-effectiveness is investigated as well as ethic questions. The goal is to give recommendation for the use of dopamine agonists to the German health system. A systematic literature search was done. The identified studies have different methodological quality and investigate different hypothesis and different outcome criteria. Therefore a qualitative method of information synthesis was chosen.

Since the introduction of L-Dopa in the 1960's it is considered as the most effective substance to reduce all the cardinal symptoms of Parkinson disease. This substance was improved in the course of time. Firstly some additional substances were given (decarboxylase inhibitors, catechol-o-transferase inhibitors (COMT-inhibitors), monoaminoxidase-inhibitors (MAO-inhibitors) and NMDA-antagonists (N-Methyl-d-aspartat-antagonists).

In the practical therapy of Parkinson dopamine agonists play an important role, because they directly use the dopamine receptors. The monotherapy of Parkinson disease is basically possible and is used in early stages of the disease. Clinical practise has shown, that an add on therapy with dopamine agonists can led to a reduction of the dose of L-dopa and a reduction of following dyskinesia.

The studies for effectiveness include studies for the initial therapy, monotherapy and add-on-therapy. Basically there is a good effectiveness of dopamine agonists the reduce dyskinesia and this differences are statistically significant. The effect of dopamine agonists is weaker then levodopa generally. The initial therapy with dopamine agonists can postpone the use of levodopa medication or keep the dose small for a longer period of time. There are more other side effects to levodopa, these are not statistically significant.

The idea, which strategy for the treatment should be chosen is dependent of several factors and has to be evaluated with the individual patient. An important criterion is the age of the patient at the beginning of the treatment. For younger patients (under 65 years) the risk of developing motoric fluctuation and dyskinesia is much higher and therefore it is proposed to use levodopa at later stages. The evidence of the evaluated studies show a good effectiveness with the therapy of Parkinson disease as monotherapy of younger patients or as additional medication to levodopa as well as older patients with progressive stages of this disease. In these groups of patients there is a positive cost-benefit ratio.

**Brigitte Konta<sup>1</sup>**  
**Wilhelm Frank<sup>1</sup>**

1. ARWIG  
Gesundheitssystemberatung  
GmbH, Wien, Österreich

## Zusammenfassung

Die Parkinsonkrankheit ist ein chronisch-fortschreitendes organisches Nervenleiden, dessen Ursachen noch unbekannt sind. Ein Untergang von melaninhaltigen Zellen in der Substantia nigra führt zum Zellverlust im „Corpus Striatum“. Die klinische Symptomatik des Morbus Parkinson besteht hauptsächlich in Bewegungsverarmung (Bradykinese), Tremor (Schüttelbewegungen) und Rigor (zäher Widerstand der Muskulatur). Die Fragestellungen der vorliegenden Arbeit betreffen vor allem die Wirksamkeit und Sicherheit der Behandlung mit Dopaminagonisten, außerdem soll nach der Kosten-Nutzen-Effizienz gefragt werden und ethische Überlegungen zur Behandlung des Parkinsonsyndroms mit Dopaminagonisten angestellt werden. Ziel ist, dem deutschen Gesundheitssystem Empfehlungen zum Umgang mit Dopaminagonisten zu geben.

Es fand eine systematische Literaturrecherche in allen relevanten medizinischen Literaturdatenbanken statt. Die gefundenen Studien sind unterschiedlicher methodischer Qualität und verwenden unterschiedliche inhaltliche Fragestellungen und Outcomeparameter. Deshalb wurde auf qualitative Syntheseverfahren zurückgegriffen.

Seit ihrer Einführung in den 60-er Jahren gilt Levodopa (L-Dopa) als die wirksamste Parkinsontherapie, die alle Kardinalsymptome der Erkrankung zurückdrängen hilft, die seither laufend verbessert wurde. Zunächst wurden verschiedene Medikamente zusätzlich zu L-Dopa verabreicht. Dazu zählen Decarboxylasehemmer, Catechol-O-Transferasehemmer (COMT-Hemmer), Monoaminoxidasehemmer (MAO-Hemmer), und NMDA-Antagonisten (N-Methyl-D-Aspartat-Antagonisten).

In der praktischen Therapie der Parkinsonerkrankung spielen die Dopaminagonisten eine große Rolle, da sie direkt an den Dopaminrezeptoren angreifen. Eine Monotherapie der Parkinsonerkrankung mit Dopaminagonisten ist prinzipiell möglich und wird zumeist neu diagnostizierten (de-novo) Patienten verabreicht. Später kommt zumeist L-Dopa hinzu. Die klinische Praxis hat gezeigt, dass eine „Add-On“-Therapie (Adjuvante Therapie) mit Dopaminagonisten eine L-Dopa Dosisverringerung und eine Verringerung bereits bestehender Dyskinesien bewirken kann.

Die Studien zur Wirksamkeit der ergoten Dopaminagonisten beinhalten Studien zur Initial- bzw. Monotherapie an de-novo Patienten und „Add-On“-Therapie bei fortgeschrittener Parkinsonerkrankung und bei Motorfluktuationen. Grundsätzlich wird über eine gute Wirksamkeit der Dopaminagonisten auf Dyskinesien berichtet, wobei signifikante Unterschiede zu Placebo erzielt wurden. Die Wirksamkeit der Dopaminagonisten auf die Symptomatik im Allgemeinen ist schwächer als bei Levodopa. Eine Initialtherapie mit Dopaminagonisten kann den Beginn der L-Dopa-Medikation hinauszögern und die Dosierungen lange Zeit niedrig halten. Es zeigen sich mehr Nebenwirkungen als unter L-Dopa, jedoch sind dies keine signifikanten Unterschiede.

Die Überlegung, welche Therapiestrategie bei Parkinsonpatienten verfolgt werden sollte, hängt von mehreren Faktoren ab und muss dem individuellen Einzelfall angepasst werden. Eine wichtige Überlegung spielt das Alter der Patienten zu Beginn der Erkrankung. Bei jüngeren Patienten (zumeist unter 65 Jahren) liegt das Risiko für die Entwicklung von motorischen Fluktuationen und Dyskinesien wesentlich höher und daher wird versucht, L-Dopa erst später einzusetzen. Die Evidenz in der bewerteten Literatur zum Thema der Dopaminagonisten zur Behandlung des Parkinsonsyndroms weist auf eine gute Wirksamkeit bei Anwendung als Monotherapie von jüngeren Parkinsonpatienten, oder als zusätzlichen Gabe zu L-Dopa, bei älteren Patienten in fortgeschritteneren Stadien der Erkrankung hin. Bei einer solchen Anwendung ist auch ein positives Kosten-Nutzen-Verhältnis gegeben.

**Schlüsselwörter:** Parkinson Syndrom, idiopathische Parkinson Erkrankung, morbus Parkinson, Parpharmakologische Therapie, Dopaminagonisten, Apomorphin, Bromocriptin, Lisurid, Pergolid, Cabergolin, Dihydroergocriptin, Ropinirol, Pramipexol, Piribedil, Rotigotin

## Executive Summary

### 1. Health political background

Parkinson's disease is a chronic neurodegenerative disease which frequency increases whose causes are unknown and whose therapies partly are connected to a clear reduction of the quality of life. This disease is well known in the society. Patients are easily recognized and in the case of no adequate therapy they suffer of social isolation. Illnesses within the age of active working are not rare.

Miscellaneous therapy approaches which considerably show different effects, side effects as well as costs exist. Each patient has to be considered individually, but the decision for a treatment is an evaluation of a more cost intensive therapy, improve of quality of life and a possible delay for severe stages for the disease.

There is the political question, whether the need for additional financial expenditure can be compensated by a delay of the disease, reduced hospital costs of costs for nursing.

What can a health politician do to improve the problem of these patients? Is it just to pay more for the patients? Is there a general social advantage which can be achieved?

From the scientific point of view there are many hints that the dopamine agonists – the more expensive class of substances is worth to be paid because reductions of costs in the field of long-term-care or an early stop of working can be postponed.

These facts should be brought to a detailed health economic evaluation since these individual indications from international studies are not transferable directly to the German health system with such a certainty, which is necessary for real political decisions.

### 2. Introduction

Parkinson's disease is a chronic degenerative organic disease which cause is unknown. A disappearance of cells with melanin in the substantia nigra is considered as biological artefact of the disease, which causes a degenerative loss of neurons in the corpus striatum of mesencephalon. This structure produces also the transmitter substance dopamine. Due to this disappearance of cells dopamine is not produced in a sufficient quantity which is needed for movement of the body.

The clinical symptoms of Parkinson's disease is mainly the bradykinesis, tremor (especially one-sided in rest), and rigor (muscles tends to resistance at passive move-

ment), and occurs when 50 to 60% of the cells disappeared and the lack of dopamine is about 80%.

This HTA-report will evaluate the effectiveness of dopamine agonists for the treatment of Parkinson's disease.

### 3. Questions

Dopamine agonists are used regularly for Parkinson's disease. This report tries to answer the following questions:

- What about the effectiveness and safety of dopamine agonists with the treatment of Parkinson's disease?
- What is the cost-efficiency of the therapy with dopamine agonists in comparison to other therapies?
- Are there ethical considerations important when this therapy is used?
- Which recommendations can be given for the German health care system for the use of dopamine agonists?

### 4. Methods

A systematic literature search was done in all relevant literature databases. The identified literature was examined by two independent reviewers and analysed for this report. The method for information synthesis should be quantified as much as possible which was difficult due to the bad direct comparison of the studies and the frequent lack of quality of the studies in the sense of evidence based medicine. Therefore qualitative methods of information synthesis were used.

### 5. Background of the disease

About 250,000 people suffer on Parkinson's disease in Germany. Another 100,000 can be assumed as not detected. Up to 180 patients per 100,000 habitants are estimated. About 1% of the 60-years old people and 3% of the 80-years old people have Parkinson's disease. 10% of the patients are younger than 40 years, 30% younger than 50 years. 40% get the disease between 50 and 60 years. Men have a double risk to get the disease then women. Incidence is increasing with age.

The clinical symptoms or Morbus Parkinson is mainly the bradykinesis, tremor (especially one-sided in rest), and rigor (muscles goes in resistance to passive move, when 50 to 60% of the cells disappeared and the lack of dopamine is about 80%).

### 6. Diagnostic methods

An important method for the evaluation of the functionality is the UPDRS (Unified Parkinson's Disease Rating Scale) especially the part II "Activities of daily living",

which comprehend an evaluation of the most important activities of a person, like talking, swallowing, writing, cutting food, practicability, hygiene, turn in bed, falling, walking, tremor and recognition.

Some procedures are necessary for testing the loss of dopamine neurons in the nigrostriatal region. That is the PET (positron emission tomography) which needs the  $^{18}\text{F}$ -florotopa marker.

An alternative method is SPECT (Single Photon emission tomography). The representation is done with the use of the ligand  $^{123}\text{I}$ -IPT or  $^{123}\text{I}$ -Beta-CIT, which can bind dopamine receptors. Postsynaptic dopamine receptors can be detected by  $^{123}\text{I}$ -IBZM. The loss of nerve ending in the corpus striatum can be detected by  $^{123}\text{I}$ -FP-CIT by a reduced density of dopamine-transporting proteins.

## 7. Dopamine agonists for treatment of Parkinson's disease

### 7.1 Levodopa – the gold standard in the treatment of Morbus Parkinson

Since the introduction in the 1960's L-Dopa (levodopa) is considered as the most effective therapy of Parkinson's disease, which reduces all cardinal symptoms and which is improved since then. At the beginning pure levodopa was used with doses of 300 to 400 mg per day to achieve a good therapeutic success. This led to side severe and frequent effects, because the major part of the substance is converted in the gastro intestinal tract to dopamine and other catecholamines.

The first improvement was the application of additional L-Dopa decarboxylase inhibitors, which reduced the peripheral conversion and can not pass the blood-brain-barrier to lower the side effects. Nowadays L-Dopa-therapy is always combined with decarboxylase inhibitors and/or COMT-inhibitors.

The deterioration continues due to the proceeding process in the substantia nigra which can not be influenced. The long-term-side effects – motorial complications – are the known problem of L-Dopa-Therapy. These are the motorial late-complication, like dyskinesia, hyperkinesias or akinesia. Especially akinesia which appears with the highest possible dose after a long-term-treatment (End-of-dose akinesia) a combination between intake of L-Dopa and motion can be seen.

### 7.2 Other antiparkinson substances

All other pharmaceuticals which are used for the treatment of Parkinson's disease can be classified into two classes - those substances which have an effect for the dopaminergic system and those with an effect for the basal ganglion cells.

The class of medication which effects the basal ganglion cells is the older one, modify the ganglion cells of the motoric system and show a lower effect. These are the class of anticholinergica and the NMDA-antagonists.

The huge class of dopaminergic substances are levodopa, monoaminooxidase-inhibitors (MAO-B-inhibitors), COMT-inhibitors and dopamine agonists.

### 7.3 Dopamine agonists

In practice dopamine agonists play an important role in the therapy of Parkinson's disease, because the corresponding receptors are targeted directly. Most of the pharmaceuticals develop the effect directly at the D2-receptors, whereas the role of different types of receptors is still unknown. All dopamine agonists have a direct effect to the dopamine receptors; they differ in respect to half-life and special effects to different subtypes of dopamine receptors (D1, D2, D3). The latest dopamine agonists have advantages because of the long half-life, which improves the sense of a continuous postsynaptic activation of the receptors.

A mono therapy of Parkinson's disease is possible with dopamine agonists and is used in early stages. In the course of time doses need to be increased with following side effects. Mono therapies are used especially with younger patients (before 40) due to early and severe L-Dopa-dyskinesia.

Clinical practice has shown that an add-on-therapy with dopamine agonists can reduce the dose of L-dopa or can reduce dyskinesia. Basically this is possible with all the dopamine agonists; the selection of the specific substance is due to the individual patient and the tolerance.

Older dopamine agonists are ergotic dopamine agonists (derived from ergotic-alkaloids), later substances are not ergotic anymore and do not have an ergotic-alkaloid structure.

#### Dopamine agonists with ergotic structure

Ergotic dopamine agonists are alpha-dihydroergocriptine (DHEC), bromocriptine, lisuride, cabergoline, pergolide. Studies to the effectiveness of ergotic dopamine agonists are studies for the initial therapy, mono therapy and add-on-therapy. These studies are not comparable to each other. Basically these show a good effectiveness of dopamine agonists against dyskinesia and significant differences are proven. The effectiveness of dopamine agonists is weaker than this of levodopa, although the use of initial therapy at the beginning of the disease can postpone the use of levodopa or can reduce its dose for a longer period.

For Bromocriptine there are ten-years-studies for mortality. Life tables were used for comparison. There are no differences between bromocriptine and levodopa in respect to mortality.

The side effects of this group of dopamine agonists are nausea and vomiting, further dizziness and hypersomnia. A publication from 2004 showed a suspicious increased incidence of valvulopathy under treatment with pergolide.

### Dopamine agonists with non-ergotic structure

These later non-ergotic dopamine agonists are ropinirole, pramipexole, rotigotine and piribedil.

Studies for non-ergotic dopamine agonists show as well as ergotic substances a good effect against dyskinesia. These medications can be used at the beginning of a disease to postpone the use of levodopa or to reduce the dose of levodopa in case of an add-on-therapy.

Similar to ergotic dopamine agonists the first direct effects against the symptoms of Parkinson disease are weaker than with levodopa, but significant better than with placebo. The latest dopamine agonist rotigotine was developed for transdermal use as tape and is active over a period of 24 hours.

Non-ergotic dopamine agonist studies with imaging were done and under ropinirol the progressive loss of striatal F-Dopa measurement could be postponed. Another study with pramipexol could show that the beta-CIT-parameters could be reduced.

Pharmacoeconomic studies show that the cost-benefit ratio is about US \$ 20,000. This incremental cost-effectiveness ratio as well the costs per QALY is under the US-average.

The side effects are less frequent than with ergotic dopamine agonists and also not so severe.

### Apomorphine

The dopamine agonist apomorphine is one of the oldest used medications out of this group. It has a special position, because the treatment is done by bolus injections or infusion.

Two very qualitative good studies could be found. The first one reports a quick effect of this injection, but the effect does not last as long as L-dopa. The second one reports a significant improvement of the UPDRS-Score and the daily periods of "off-time" in comparison to placebo. This medication is used for emergency treatment. The side effects are comparable with other dopamine agonists. There are nausea, vomiting, hypersomnia as well as psychiatric disorders (confusion, hallucination).

### Comparisons of the effect of dopamine agonists

In a review the later dopamine agonists ropinirol, pramipexol and pergolide were compared to the older substance bromocriptin. The newer substances show a better effectiveness, the differences can not be interpreted due to a lack of direct comparability.

An unsystematic review compares the effectiveness of different dopamine agonists as add-on-therapy with levodopa. No difference could be found between the oral dopamine agonists.

### Comparisons of dopamine agonists with other antiparkinsonian treatment

Some studies were done for comparison of COMT-inhibitors, MAO-B-inhibitors and dopamine agonists. A meta analysis included seven studies. The results show, that all dopamine agonists could reduce the L-dopa dose significantly.

One publication showed a comparable effectiveness of MAO-B-inhibitor tolcapone and dopamine agonist pergolide in respect to the UPDRS-Score and the PDQ. Only the scale quality of life of the PDQ the MAO-inhibitor tolcapone was superior to the dopamine agonist pergolide. The pergolide group had a higher incidence of side effects.

### Costs of dopamine agonists

When the prices are compared dopamine agonists are the most expensive ones for Parkinson treatment. The authors of the relevant studies conclude, that due to the cost-benefit-ratios it is seen, that the higher cost for dopamine agonists can be compensated by other costs. The increased costs for medication can be compensated by reduced costs especially costs for inpatient care or postponed need for long term care.

### Ethical considerations

From ethic view the reduced quality of life has to be considered. Therefore an effective and long lasting improvement of symptoms is primary focused. L-Dopa is still the gold standard although the late complications are known.

Side effects are a big issue in the studies. Many studies demonstrate high rates of dropout due to not tolerable side effects. There are no differences of the profile of side effects to levodopa. The dopamine agonists have comparable profiles, but some reported problems appear as more severe (e.g. vulvopathies under use of pergolide). Dopamine agonists demonstrate that they do not deteriorate quality of life generally in comparison to other kinds of treatment.

## 8. Discussion

The strategy of treatment is depending of some factors. Recommendations of many experts show, that the treatment must be planned individually. Age at the beginning of therapy is very important. For younger patients (under 65 years) the risk for development of motoric fluctuations is much higher and therefore it is tried to use levodopa only at later stages of the disease.

The treatment of symptoms with levodopa and an additional decarboxyl-inhibitor is still the gold standard. Dopamine agonists have a fix place for the treatment of motoric fluctuations and dyskinesia, which are the late complications of a treatment with levodopa.

Dopamine agonists show a weaker effectiveness in comparison to levodopa. The positive effect of dopamine agonists are the late complications of levodopa. Early treatment with dopamine agonists can lower the increasing dose of levodopa or can postpone the use of levodopa.

Dopamine agonists could show significant improvement of symptoms of Parkinson disease in RCT. The advantage is especially for early stages of the disease an avoidance of the late complications of levodopa.

Motor fluctuations and end-of-dose dyskinesia can be reduced when dopamine agonists are used as add-on-therapy to levodopa. Significant improvements could be demonstrated according to the UPDRS-Score and the reduction of the daily "off-periods".

## 9. Conclusions

The evidence of dopamine agonists for the treatment of Parkinson disease shows a good effectiveness as monotherapy for new incidences and for additional use for older patients with more severe stages of the disease.

Levodopa use can be postponed for months until years. The dose of levodopa can be reduced for years and the reduced late complications of levodopa can be demonstrated.

Motor fluctuations and dyskinesia can be reduced statistically significant. Dopamine agonists can moderate movement disorders due to the disease.

Dopamine agonists are not recommended to be a substitute for levodopa. The effectiveness is too weak and too cost intensive. The use can be considered as cost-effective in the described fields of indication.

## Kurzfassung

### 1. Gesundheitspolitischer Hintergrund

Die Parkinsonerkrankung ist eine chronische neurodegenerative Krankheit mit zunehmender Häufigkeit, aber nach wie vor unbekannter Entstehung. Deren Therapien mit Einbußen der Lebensqualität verbunden sind. In der Gesellschaft ist diese Erkrankung unter dem Begriff Schüttellähmung bekannt. Patienten neigen stark zur Isolierung, wenn sie keine angemessene Therapie erhalten. Erkrankungen innerhalb des arbeitsfähigen Alters sind nicht selten.

Es existieren verschiedene Therapieansätze, die sowohl in ihrer Wirkungsweise als auch in ihren Nebenwirkungen und Kosten sehr unterschiedlich sind. Die passende Therapie muss für jeden Patienten individuell bestimmt werden, wobei die Überlegungen bei der Auswahl auch kostenintensivere Therapien beinhalten sollten, wenn sie die Lebensqualität erhöhen, oder eine Verzögerung der schweren Stadien der Erkrankung bewirken können.

Die gesundheitspolitische Frage dabei ist, ob eine finanziell aufwendigere Initialtherapie die später auftretenden Kosten wie Krankenhausaufenthalte und Pflegekosten kompensieren kann. Was kann ein Gesundheitspolitiker tun, um die Problemlage der Betroffenen zu verbessern? Ist das Zur-Verfügung-Stellen dieser Medikation (Produkte aus dieser Medikamentengruppe) alles, was seitens der Politik getan werden kann? Gibt es dafür einen allgemeinen gesellschaftlichen Vorteil, der erzielt werden kann? Vom wissenschaftlichen Standpunkt gibt es viele Hinweise darauf, dass die Therapie mit Dopaminagonisten empfehlenswert ist, da damit eine Pflegebedürftigkeit, teils auch eine vorzeitige Aufgabe der Berufsausübung in ihrer Häufigkeit reduziert werden kann.

Dieser Sachverhalt sollte einer ausführlichen gesundheitsökonomischen Beurteilung zugeführt werden, da diese Einzelhinweise aus internationalen Studien nicht direkt auf das deutsche Gesundheitssystem übertragbar sind.

### 2. Einleitung/wissenschaftlicher Hintergrund

Die Parkinsonkrankheit ist ein chronisch-fortschreitendes organisches Nervenleiden, dessen Ursachen noch unbekannt sind. Ein Untergang von melaninhaltigen Zellen in der Substantia nigra gilt als das biologische Substrat der Erkrankung, wodurch ein degenerativer Zellverlust von Neuronen im Corpus striatum einer Zellstruktur im Mittelhirn, verursacht wird. Diese Struktur erzeugt unter anderem die Transmittersubstanz Dopamin. Durch diesen Zelluntergang wird der Botenstoff Dopamin nicht in ausreichendem Maß gebildet, der für die Bewegungsabläufe benötigt wird.

Die klinische Symptomatik des Morbus Parkinson besteht hauptsächlich in Bewegungsverarmung (Bradykinese), Tremor (Schüttelbewegungen, die vor allem einseitig, im Ruhezustand auftreten) und Rigor (zäher, gleichmäßiger

Widerstand der Muskulatur bei passiver Bewegung – und tritt erst auf, wenn ca. 50 bis 60% der Zellen untergegangen sind und der Dopaminmangel im Corpus striatum etwa 80% erreicht hat.

Mit vorliegendem HTA-Bericht soll die Wirksamkeit der Dopaminagonisten zur Behandlung der Parkinsonerkrankung überprüft werden.

#### 2.1 Grundlagen der Erkrankung

Etwa 250.000 Menschen sind derzeit in Deutschland an Morbus Parkinson erkrankt. Eine Dunkelziffer von etwa 100.000 Betroffenen wird aber vermutet. Bis zu 180 Kranke pro 100.000 Einwohner werden angenommen. Etwa 1% der 60-jährigen und 3% der 80-Jährigen haben Morbus Parkinson. 10% der Patienten sind weniger als 40 Jahre alt, 30% weniger als 50 Jahre. 40% erkranken im Alter zwischen 50 und 60 Jahren. Männer haben ein doppelt so hohes Risiko an Morbus Parkinson zu erkranken wie Frauen. Und die Inzidenz steigt bei beiden Geschlechtern deutlich mit dem Alter.

Die klinische Symptomatik des Morbus Parkinson besteht hauptsächlich in Bewegungsverarmung (Bradykinese), Tremor (Schüttelbewegungen, die vor allem einseitig, im Ruhezustand auftreten) und Rigor (zäher, gleichmäßiger Widerstand der Muskulatur bei passiver Bewegung) und tritt erst auf, wenn ca. 50 bis 60% der Zellen untergegangen sind und der Dopaminmangel im Corpus striatum etwa 80% erreicht hat.

#### 2.2 Diagnostische Methoden

Ein wichtiges Mittel zur Einschätzung der Funktionalität ist die UPDRS (Unified Parkinson's Disease Rating Scale), vor allem der Teil II „Aktivitäten des täglichen Lebens“, der eine Einschätzung der meisten wichtigen Handlungen wie Sprechen, Schlucken, Handschreiben, Essen schneiden, Handgeschicklichkeit, Hygiene, umdrehen im Bett, Fallen, Gehen, Tremor und sensorische Wahrnehmung erfasst.

Einige Verfahren dienen der Erfassung des dopaminergen Neuronenverlustes im nigrostriatalen Bereich. Dazu gehört die PET (Positronen-Emissions-Tomographie), wobei zumeist als Marker der präsynaptischen dopaminergen Funktion 6-fluorotopa eingesetzt wird.

Eine alternative Methode ist SPECT (Single Photon Emissions-Tomographie). Die Darstellung erfolgt in den meisten Fällen mittels der Liganden <sup>123</sup>J-IPT oder <sup>123</sup>J-Beta-CIT, die an präsynaptische Dopaminrezeptoren binden. Postsynaptische Dopaminrezeptoren können hingegen durch <sup>123</sup>J-IBZM dargestellt werden. Der Verlust der dopaminergen Nervenendigungen im Corpus striatum lässt sich mit I-<sup>123</sup>FP-CIT durch eine verminderte Dichte an Dopamintransporterproteinen darstellen.

## 2.3 Dopaminagonisten in der Behandlung der Parkinsonerkrankung

### 2.3.1 Levodopa (L-Dopa) - der Goldstandard in der Parkinsonbehandlung

Seit ihrer Einführung in den 60-er Jahren gilt L-Dopa (Levodopa) als die wirksamste Parkinsontherapie die alle Kardinalsymptome der Erkrankung zurückdrängen hilft, die seither laufend verbessert wurde. Zunächst wurde reines L-Dopa verabreicht, wobei Tagesdosen von 300 bis 400 mg zur Erreichung eines guten therapeutischen Erfolgs benötigt wurden. Das führte jedoch zu schwerwiegenden und häufigen Nebenwirkungen, da ein Großteil des Medikaments im Gastrointestinaltrakt sowie im Kreislauf zu Dopamin und anderen Katecholaminen umgewandelt wird.

Daher wurden als erste wesentliche Verbesserung zusätzlich zu L-Dopa Decarboxylasehemmer verabreicht, die die Blut-Hirn-Schranke nicht überwinden konnten, die periphere Umwandlung jedoch hemmten und damit die Nebenwirkungen einschränkten. Wenn heute von L-Dopa-Therapie gesprochen wird, werden immer Kombinationen mit den Decarboxylasehemmern und/oder COMT-Hemmern (Catechol-O-Transferasehemmer) damit gemeint. Die Verschlechterung schreitet aber trotzdem fort, da der zugrunde liegende Prozess in der Substantia nigra nicht beeinflusst werden kann. Die Langzeitnebenwirkungen – motorische Komplikationen - sind das bekannte Problem der L-Dopa-Behandlung. Das sind vor allem die so genannten motorischen Spät komplikationen. Zu ihnen gehören Dyskinesien, Hyperkinesien und Akinesien. Besonders bei den Akinesien, die sich bei der höchstmöglichen Dosierung nach Langzeitbehandlung einstellen (End-of-Dose-Akinesien) lässt sich ein klarer zeitlicher Verlauf zwischen Einnahme von L-Dopa und Beweglichkeit herstellen.

### 2.3.2 Andere Antiparkinsonmedikamente

Alle anderen Medikamente die zur Behandlung der Parkinsonerkrankung eingesetzt werden sind grundsätzlich in zwei Klassen zu teilen, die Medikamente, die auf das dopaminerge System wirken und diejenigen, die eine Wirkung auf die Basalganglien ausüben.

Die Medikamentengruppe, die auf die Basalganglien wirkt, ist die ältere. Diese Medikamente wirken jedoch auf das dem motorischen System zugrunde liegende Gangliensystem, weshalb sie im Allgemeinen eine geringere Wirksamkeit haben. Die beiden Medikamentengruppen der Anticholinergika und der NMDA-Antagonisten (N-Methyl-D-Aspartat-Antagonisten) fallen in diese Gruppe. Zur großen Gruppe der dopaminergen Medikamente gehören L-Dopa, Monoaminoxidasehemmer (MAO-B-Hemmer), COMT-Hemmer und Dopaminagonisten.

### 2.3.3 Dopaminagonisten

In der praktischen Therapie der Parkinsonerkrankung spielen die Dopaminagonisten eine große Rolle, da sie direkt an den Dopaminrezeptoren angreifen. Die meisten Präparate entfalten ihre Wirkung hauptsächlich an den postsynaptischen D2-Rezeptoren, wobei die Bedeutung der verschiedenen Rezeptortypen noch unklar ist. Sämtliche Dopaminagonisten wirken direkt auf die Dopaminrezeptoren, sie unterscheiden sich nur hinsichtlich ihrer Halbwertszeit und ihrer speziellen Wirksamkeiten auf verschiedene Subtypen der Dopaminrezeptoren (D1, D2, D3). Die neuesten Dopaminagonisten bieten Vorteile wegen ihrer langen Halbwertszeit, was eine Verbesserung im Sinn einer kontinuierlicheren postsynaptischen Rezeptoraktivierung bedeutet.

Eine Monotherapie der Parkinsonerkrankung mit Dopaminagonisten ist prinzipiell möglich und wird in frühen Stadien durchgeführt. Monotherapien mit Dopaminagonisten werden hauptsächlich bei jüngeren Parkinsonpatienten eingesetzt (Erkrankungen vor dem 40. Lebensjahr), da bei diesen Patienten frühe und heftige L-Dopa-Dyskinesien auftreten sowie bei neu diagnostizierten (de-novo) Patienten. Zumeist wird bei Fortschreiten der Erkrankung nach und nach zusätzlich L-Dopa verabreicht.

Die klinische Praxis hat gezeigt, dass eine „Add-On“-Therapie (adjuvante Therapie) mit Dopaminagonisten eine L-Dopa-Dosisverringerung und eine Verringerung bereits bestehender Dyskinesien bewirken kann. Grundsätzlich ist dies mit jedem verfügbaren Dopaminagonisten möglich, die Auswahl des jeweiligen Medikaments muss sich nach individuellen Patientenerfordernissen bzw. nach Verträglichkeit richten.

Zur Notfalltherapie bei „Off“-Zuständen in der fortgeschrittenen Parkinsonerkrankung wird Apomorphin, ein Dopaminagonist, der als Injektion verfügbar ist gegeben und konnte gute kurzfristige Effekte nachweisen. Es steht eine Infusionstherapie mit diesem Dopaminagonisten ebenfalls zur Verfügung um schwere Dyskinesien zu behandeln. Die älteren, klassischen Dopaminagonisten sind von Ergotalkaloiden abgeleitete Dopaminagonisten (ergote Dopaminagonisten), die neueren Präparate haben keine ergotalkaloide Struktur, sind daher nicht-ergot.

## 3. Fragestellung

Dopaminagonisten werden bei der Therapie der Parkinsonerkrankung regelmäßig eingesetzt. Dem Bericht liegen folgende Fragestellungen zugrunde:

- Welche medizinische Wirksamkeit und Sicherheit haben Dopaminagonisten bei der Therapie der parkinsonschen Erkrankung?
- Welche Kosteneffizienz hat die Therapie mit Dopaminagonisten im Vergleich zu übrigen beim Parkinson eingesetzten Therapien?
- Gibt es ethische Bedenken für den Einsatz dieser Therapie?

- Welche Empfehlungen können für den Einsatz der Dopaminagonisten zur Therapie des Parkinsons für das deutsche Gesundheitssystem gegeben werden?

## 4. Methodik

Es fand eine systematische Literaturrecherche in allen relevanten medizinischen Literaturdatenbanken statt. Anschließend wurde die gefundene Literatur von zwei Reviewern unabhängig bewertet und für den vorliegenden HTA-Bericht verwertet. Als Methode sollten möglichst hochwertige Analyseverfahren eingesetzt werden, was jedoch wegen der schlechten Vergleichbarkeit und oftmals mangelhafter Studiengüte nicht machbar war. Deshalb wurde auf qualitative Syntheseverfahren zurückgegriffen.

## 5. Ergebnisse und Diskussion

### 5.1 Dopaminagonisten mit ergoter Struktur

Zu den ergoten Dopaminagonisten zählen Alpha-Dihydroergocriptin (DHEC), Bromocriptin, Lisurid, Cabergolin, Pergolid.

Die Studien zur Wirksamkeit der ergoten Dopaminagonisten beinhalten Studien zur Initial-, Mono- und „Add-On“-Therapie, sind daher untereinander nicht vergleichbar. Grundsätzlich wird über eine gute Wirksamkeit der Dopaminagonisten auf Dyskinesien berichtet, wobei signifikante Unterschiede zu Placebo erzielt wurden. Die Wirksamkeit der Dopaminagonisten auf die Symptomatik im Allgemeinen zeigt sich geringer als bei L-Dopa, obwohl bei Einsatz als Initialtherapie der Beginn der L-Dopa-Medikation hinausgezögert und die Dosierung lange Zeit niedrig gehalten werden kann.

Zum Medikament Bromocriptin wurden die einzigen Zehn-Jahres-Studien zur Mortalität durchgeführt. Zum Vergleich wurden die standardisierten Sterbetafeln herangezogen. Es zeigten sich nach Auswertung der Ergebnisse in beiden Studien keine Unterschiede in der Mortalität zwischen Bromocriptin- und L-Dopa-Behandlung.

Die Nebenwirkungen in dieser Gruppe der Dopaminagonisten zeigen sich vor allem in Übelkeit und Erbrechen, gefolgt von Schwindel und Schläfrigkeit. Eine Arbeit von 2004 weist auf eine auffällige Häufung an Valvulopathien unter Behandlung mit Pergolid hin.

### 5.2 Dopaminagonisten mit nicht-ergoter Struktur

Zu den neueren nicht-ergoten Dopaminagonisten zählen Ropinirol, Pramipexol, Rotigotin und Piribedil.

Die Studien zu den nicht-ergoten Dopaminagonisten zeigten wie auch die ergoten eine gute Wirkung auf Dyskinesien, als Monotherapie zu Beginn der Erkrankung eingesetzt kann der Beginn der L-Dopa-Therapie hinausgezögert werden, bei Anwendung als adjuvante Therapie können die L-Dopa-Dosierungen lange Zeit gering gehalten werden.

Ähnlich wie bei den ergoten Dopaminagonisten ist die erste direkte Wirkung auf die Symptome schwächer als unter Behandlung mit L-Dopa, jedoch signifikant besser als im Vergleich zu Placebo. Der neueste Dopaminagonist Rotigotine wurde zur transdermalen Anwendung per Wirkstoffpflaster entwickelt und lässt sich so kontinuierlich, in einem Zeitraum von 24 Stunden applizieren.

Zu den nicht-ergoten Dopaminagonisten wurden bereits Studien mit bildgebenden Verfahren durchgeführt, wobei sich unter der Behandlung mit Ropinirol die fortschreitenden Verluste der striatalen <sup>18</sup>F-Dopa-Messungen verlangsamen ließen. In einer anderen Studie ließen sich unter der Behandlung mit Pramipexol die Beta-CIT-Werte verringern.

In pharmakoökonomischen Untersuchungen zum Kosten-Nutzen-Verhältnis liegt das inkrementelle Kosten-Wirksamkeitsverhältnis sowohl bei früher Parkinsonerkrankung als auch im fortgeschrittenen Stadium pro qualitäts-adjustiertem Lebensjahr unter dem US-Durchschnitt, nach üblicher Klassifikation solcher Therapien von 20.000 USD.

Die Nebenwirkungen treten seltener auf, als bei den ergoten Dopaminagonisten und sind nach den Berichten in hochwertigen Studien weniger stark.

### 5.3 Apomorphin

Der Dopaminagonist Apomorphin zählt zu den ältesten angewendeten Medikamenten aus dieser Gruppe. Er nimmt in der Reihe dieser Medikamente eine Sonderstellung ein, da die Behandlung mittels intermittierender Bolusinjektionen oder kontinuierlicher Apomorphininfusion durchgeführt wird. Das Medikament wird als Notfallmedikation bei schweren Dyskinesien eingesetzt.

Zwei methodisch hochwertige Studien konnten gefunden werden. In der ersten Arbeit wurde von einer relativ schnellen Wirksamkeit der Apomorphininjektion berichtet, die jedoch auch kürzer anhält als die Vergleichsmedikation mit L-Dopa. In der zweiten Studie wurde über signifikante Verbesserungen der UPDRS-Scores und der täglichen „Off“-Zeiten im Vergleich zu Placebo berichtet.

Die Nebenwirkungen zeigen sich mit allen anderen Dopaminagonisten vergleichbar. Es treten sowohl die bekannten Nebenwirkungen Übelkeit, Erbrechen, Schläfrigkeit auf, als auch psychiatrische Störungen (Verwirrtheit, Halluzinationen etc.).

### 5.4 Vergleiche der Wirksamkeit der Dopaminagonisten untereinander

In einer Übersichtsarbeit wurden die Dopaminagonisten Ropinirol, Pramipexol und Pergolid dem älteren Bromocriptin gegenübergestellt. Die drei neueren Dopaminagonisten zeigten häufiger bessere Wirksamkeit gegenüber Bromocriptin. Aufgrund der fehlenden Vergleichbarkeit der Studien kann jedoch keine Aussage über das Ausmaß der Unterschiede gemacht werden.

Eine unsystematische Übersichtsarbeit vergleicht die Wirksamkeit verschiedener Dopaminagonisten zur adjunk-

tiven Therapie mit L-Dopa. Darin zeigte sich kein Unterschied zwischen den oralen Dopaminagonisten. Es wurden darin weder Vergleiche mit Apomorphin noch mit Rotigotin vorgenommen [A. d. V.].

## 5.5 Vergleiche von Dopaminagonisten mit anderen Antiparkinsonmedikamenten

Einige Studien wurden zu Vergleichen der Wirksamkeit von COMT-Hemmern, MAO-B-Hemmern und Dopaminagonisten durchgeführt. In eine Metaanalyse wurden sieben Studien einbezogen. Die Ergebnisse zeigten, dass alle Dopaminagonisten und auch die 2-Catechol-O-Methyltransferasehemmer (COMT-Hemmer) eine signifikante Reduzierung der L-Dopa-Dosen gegenüber dem Ausgangswert aufwiesen.

In einer Studie zeigte sich eine vergleichbare Wirkung des MAO-B-Hemmers und des Dopaminagonisten auf die Scores der UPDRS und des PDQ. Nur in der Skala „Lebensqualität“ des PDQ zeigte sich der MAO-Hemmer Tolcapon gegenüber dem Dopaminagonisten Pergolid überlegen. Dies deckt sich mit dem höheren Auftreten von Nebenwirkungen in der Pergolidgruppe.

Die Überlegung, welche Therapiestrategie bei Parkinsonpatienten verfolgt werden sollte, hängt von mehreren Faktoren ab. Wie aus den Empfehlungen zahlreicher Experten hervorgeht, muss die Therapie dem individuellen Einzelfall angepasst werden. Eine wichtige Überlegung spielt das Alter der Patienten zu Beginn der Erkrankung. Bei jüngeren De-novo-Patienten (zumeist unter 65 Jahren) liegt das Risiko für die Entwicklung von motorischen Fluktuationen und Dyskinesien wesentlich höher und daher wird versucht, L-Dopa erst später einzusetzen.

Die Behandlung der Parkinsonsymptomatik mit L-Dopa plus einem peripheren Decarboxylasehemmer, ist nach wie vor der Goldstandard. Dopaminagonisten haben in der Behandlung des Parkinsonsyndroms seit Jahrzehnten einen festen Stellenwert zur Behandlung motorischer Komplikationen und Dyskinesien, die häufig als Spätfolgen der Behandlung mit L-Dopa auftreten.

In der Monotherapie zu Beginn der Erkrankung (de-novo Patienten) zeigten die Dopaminagonisten eine schwächere Wirkung auf die Symptomatik im Vergleich zu L-Dopa. Es kann jedoch die erste Gabe von L-Dopa mit Hilfe der Dopaminagonisten hinausgezögert und durch eine weitere zusätzliche Gabe zu L-Dopa können die Dosierungen lange Zeit gering gehalten werden.

Weitere positive Wirkungen der Dopaminagonisten liegen in ihrer Effektivität auf die Spätfolgen der L-Dopa-Therapie. Bei schweren Dyskinesien und anderen Motorfluktuationen konnte bei einigen Dopaminagonisten gute Erfolge nachgewiesen werden. Bei den anderen wurde diese Frage nicht untersucht.

Gegenüber Placebo konnten Dopaminagonisten in randomisierten, kontrollierten klinischen Studien (RCT) signifikante Verbesserungen der Parkinsonsymptomatik nachweisen. Dieser Vorteil ist besonders bei Patienten von Nutzen, die ein frühes Parkinsonsyndrom entwickeln, da

bei ihnen die Gefahr gegeben ist, L-Dopa-Spätfolgen relativ früh und schwer zu erleiden.

Als Adjuvans zu L-Dopa zeigten sich Dopaminagonisten besonders wirksam zur Behandlung von Motorfluktuationen und „End-of-Dose“-Dyskinesien bei fortgeschrittener Parkinsonerkrankung. Es konnten bei Einsatz dieser Medikamentengruppe immer signifikante Verbesserungen in den Bewertungskatalogen „Aktivitäten des täglichen Lebens“ oder „Motorische Untersuchung“ der UPDRS-Scores erreicht bzw. konnte die Dosierung von L-Dopa herabgesetzt oder verringerte Tages-„Off“-Zeiten beobachtet werden.

## 6. Kosten der Dopaminagonisten

Beim Vergleich der Kosten von Dopaminagonisten gegenüber anderen Antiparkinsonmedikamenten wird klar, dass diese Gruppe die teuerste Medikamentengruppe ist.

Aus den vorliegenden Studien zu den Kosten-Nutzen-Verhältnissen wird von den Autoren jedoch gefolgert, dass durch eine differenzierte Therapie der Parkinsonerkrankung (zeitgerechter Einsatz von Dopaminagonisten) es zu einer Verschiebung zwischen Medikamentenkosten und sonstigen Kosten kommt. Während die Medikamentenkosten deutlich ansteigen, wird eine Reduktion der nichtmedikamentösen Kosten erzielt, so dass die Gesamtkosten als unverändert erwartet werden können. Die größten Reduktionspotentiale werden bei der stationären Behandlung und bei der hinausgezögerten Pflegebedürftigkeit erwartet.

## 7. Ethische Betrachtungen

In ethischer Hinsicht muss bei der Parkinsontherapie auf die verringerte Lebensqualität der Parkinsonpatienten geachtet werden. Daher steht im Allgemeinen eine schnell wirksame und anhaltende Symptomtherapie im Vordergrund. Daher gilt L-Dopa noch immer als Goldstandard, obwohl die Spätkomplikationen erwiesen sind.

Die Nebenwirkungen der Dopaminagonisten nehmen in den Studien einen umfangreichen Platz ein. In vielen Studien wird von hohen Drop-Out-Raten wegen untolerierbaren Nebenwirkungen gesprochen. Hier muss das Problem der vermehrt aufgetretenen Valvulopathien unter Pergolidbehandlung erwähnt werden. Dies ist laut DGN- (Deutsche Gesellschaft für Neurologie) Leitlinie als indikationsbegrenzende Nebenwirkung zu beurteilen. Beim Vergleich mit L-Dopa stellen sich jedoch keine signifikanten Unterschiede heraus. Auch im Vergleich untereinander zeigen die Dopaminagonisten vergleichbare Nebenwirkungsraten.

Während der Behandlung mit Dopaminagonisten schätzten die Studienteilnehmer im ganzen Durchschnitt keine schlechtere Lebensqualität gegenüber anderen Behandlungsformen ein.

## 8. Schlussfolgerung

Die Evidenz in der bewerteten Literatur zum Thema der Dopaminagonisten zur Behandlung des Parkinsonsyndroms weist auf eine gute Wirksamkeit der Medikamentengruppe bei Anwendung als Monotherapie von jüngeren neu diagnostizierten Parkinsonpatienten, oder als zusätzlichen Gabe zu L-Dopa, bei älteren Patienten in fortgeschritteneren Stadien der Erkrankung hin.

Bei ersterem Anwendungsgebiet lässt sich die zusätzliche Gabe von L-Dopa auf einen möglicherweise um viele Monate bis wenige Jahre späteren Zeitpunkt hinausschieben. Auch die Dosierung von L-Dopa kann dadurch über viele Jahre geringer gehalten werden, wodurch die L-Dopa-assoziierten Spät komplikationen nicht in demselben Maß auftreten.

Beim zweiten Anwendungsgebiet lassen sich Motorfluktuationen und Dyskinesien signifikant reduzieren. Es konnten gute Ausgleichsfunktionen auf motorische Fluktuationen und andere Bewegungsphänomene der Parkinsonerkrankung beschrieben werden.

Die Medikamentengruppe ist nicht so gut dafür geeignet, generell als Ersatz für L-Dopa eingesetzt zu werden. Dafür reicht ihre Effektivität auf die Hauptsymptomatik nicht

aus. Für einen solchen Einsatz kann sie auch als zu teuer angesehen werden. Das gilt jedoch nicht für die speziellen Einsatzgebiete der Dopaminagonisten.

### Korrespondenzadresse:

Dr. Wilhelm Frank  
ARWIG Gesundheitssystemberatung GmbH Aurikelweg  
1/2, 1220 Wien, Tel.: 0043 1 332 50 23  
frank@arwig.at, wilhelm.frank@chello.at

### Bitte zitieren als

Konta B, Frank W. Die Therapie der Parkinsonerkrankung mit Dopaminagonisten. *GMS Health Technol Assess.* 2008;4:Doc05.

### Artikel online frei zugänglich unter

<http://www.egms.de/en/journals/hta/2008-4/hta000054.shtml>

### Copyright

©2008 Konta et al. Dieser Artikel ist ein Open Access-Artikel und steht unter den Creative Commons Lizenzbedingungen (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/3.0/deed.de>). Er darf vervielfältigt, verbreitet und öffentlich zugänglich gemacht werden, vorausgesetzt dass Autor und Quelle genannt werden.