

## Kardiale Valvulopathien durch die Parkinsonmittel Pergolid und Cabergolin

Zwei kürzlich im N. Engl. J. Med. veröffentlichte und in derselben Ausgabe kommentierte europäische Studien befassen sich mit Inzidenz bzw. Prävalenz von Herzklappenerkrankungen unter Einnahme der dopaminerg und serotoninerg wirksamen Antiparkinsonmittel Cabergolin und Pergolid, beides Ergotamin-Abkömmlinge. Während Pergolid in der Vergangenheit bereits mehrfach mit z. T. als reversibel beschriebenen Valvulopathien in Verbindung gebracht wurde, gab es zu Cabergolin in diesem Zusammenhang bisher nur Einzelfallberichte. Cabergolin ist neben L-Dopa ein häufig verordnetes Parkinsonmittel und wird außerdem beim Restless-legs-Syndrom und bei Hyperprolaktinämie (in niedriger Dosierung) eingesetzt.

Bereits 1997 wurde die valvulopathische Wirkung der als Appetitzügler eingesetzten Serotonin(5-Hydroxytryptamin)-Agonisten (5-HT-Agonisten) Fenfluramin und Dexfenfluramin nachgewiesen, was dazu führte, dass beide Substanzen vom Markt genommen wurden (1). Die bei den betroffenen Patienten gefundenen pathohistologischen Veränderungen ähnelten jenen bei Serotonin-sezierenden Karzinoid-Tumoren (weißlich-glänzende, Plaque-artige fibrotische Auflagerungen an valvulären und subvalvulären Strukturen). Interstitielle Fibroblasten in menschlichen Herzklappen sind reich an Serotonin-Rezeptoren vom Subtyp 5-HT<sub>2B</sub>, deren inadäquate Aktivierung über eine gesteigerte Mitogenese zu überschießender Proliferation führt (2). Potente Agonisten an 5-HT<sub>2B</sub>-Rezeptoren sind neben Fenfluramin und Dexfenfluramin auch die ebenfalls valvulopathisch wirksamen Anti-Migränemittel Ergotamin und Methysergid. Ob die von diesen beiden Substanzen als UAW bekannte retroperitoneale Fibrose über ähnliche Mechanismen vermittelt wird, ist nicht geklärt. Dass andere häufig verordnete serotoninerge Substanzen (Antidepressiva, Antipsychotika, Anxiolytika u.a.) keine schädigende Wirkung auf Herzklappen haben, wird auf deren fehlende Affinität zu 5-HT<sub>2B</sub>-Rezeptoren zurückgeführt.

Schade, R., et al. von der Berliner Charité untersuchten eine bevölkerungsbasierte Kohorte von 11417 Patienten, die von 1988 bis 2005 mit Parkinsonmitteln behandelt wurden (3). Datenquelle ist die United Kingdom General Practice Research Database (GPRD), eine von mehr als 350 Allgemeinmedizinern geführte Datenbank mit Angaben zu Befunden, Diagnosen und therapeutischen Maßnahmen von mehr als 6,3 Millionen Patienten. Innerhalb dieser Kohorte wurden alle Patienten mit neu diagnostizierten Klappeninsuffizienzen identifiziert und in einer Fall-Kontroll-Analyse mit einer in Alter, Geschlecht und Komorbidität übereinstimmenden Patientengruppe ohne Klappenvitium verglichen. Es wurde die Inzidenz von Klappeninsuffizienzen in Relation zur Einnahme verschiedener Dopamin-Agonisten analysiert. Insgesamt wurden in der Kohorte 31 Patienten mit neu diagnostizierter Aorten-, Mitral- oder Trikuspidal-Insuffizienz gefunden. Davon standen 6 (19%) unter

Pergolid- und 6 (19%) unter Cabergolin-Medikation, während in der Kontroll-Gruppe (n = 663) die entsprechenden Werte bei 34 (5%) bzw. 26 (4%) lagen. Die errechneten jährlichen Inzidenzraten für neu diagnostizierte Herzklappeninsuffizienzen ergaben 30 auf 10000 für Pergolid, 33 auf 10000 für Cabergolin und 5,5 auf 10000 für Patienten ohne Dopamin-Agonisten.

Die Autoren weisen in ihrer Diskussion darauf hin, dass durch die vorgegebene Suchmethode (die Vitien wurden aus den Patientenakten, überwiegend klinisch und per Auskultation und nicht systematisch echokardiographisch entdeckt) die Inzidenz asymptomatischer Klappenfehler erheblich unterschätzt wird.

Methodisch klarer ist die Studie von Zanettini et al. (4). Diese Mailänder Gruppe unterzog über einen Zeitraum von sechs Monaten 155 konsekutive, mit Dopamin-Agonisten behandelte Parkinson-Patienten einem echokardiographischen Screening. Von diesen Patienten nahmen 64 Pergolid, 49 Cabergolin und 42 „Nicht-Ergotamin-Dopamin-Agonisten“ ein (jeweils Monotherapie mindestens 12 Monate lang vor Einschluss). Eine Kontroll-Gruppe bestand aus 90 in Alter, Geschlecht und (kardiovaskulärer) Komorbidität übereinstimmenden gesunden Probanden. Insuffizienzen an Aorten-, Mitral- und Trikuspidalklappe, Klappenmorphologie, und pulmonalarterieller Druck wurden nach den Empfehlungen der American Society of Echocardiography von zwei unabhängigen, verblindeten Untersuchern diagnostiziert und quantifiziert. Klinisch relevante Klappeninsuffizienzen wurden im Vergleich zur Kontroll-Gruppe (5,6%) signifikant häufiger sowohl in der Pergolid-Gruppe (23,4%; p = 0,001) als auch in der Cabergolin-Gruppe (28,6%; p 0,001) gefunden, nicht jedoch in der Nicht-Ergotamin-Gruppe (0%; p = 0,17). Sowohl in der Pergolid- als auch in der Cabergolin-Gruppe zeigte sich eine signifikante Korrelation zwischen Insuffizienzgrad und mittlerer kumulativer Dosis. Verdickte Klappensegel fanden sich bei 27% der Patienten in der Pergolid-Gruppe (p 0,001) und bei 16% der Patienten in der Cabergolin-Gruppe (p 0,001), aber bei keinem der Nicht-Ergotamin- bzw. der Kontroll-Gruppe. Ein hoher Anteil der mit Cabergolin oder Pergolid behandelten Patienten mit relevanten Insuffizienzen wies bemerkenswerter Weise keine Segelverdickung auf. Andererseits war auch bei Patienten ohne Insuffizienzen eine signifikant größere so genannte „Mitral-valve-tenting-area“ nachweisbar, sodass diese, nicht jedoch die Klappenmorphologie, als Marker zur Früherkennung von Klappenschäden unter Einnahme ergotamin-ähnlicher Dopamin-Agonisten geeignet erscheint. Ein geringfügig, aber signifikant erhöhter pulmonalarterieller Druck fand sich nur in der Pergolid-Gruppe (p = 0,02). In der Zusammenfassung konstatieren die Autoren für Pergolid und Cabergolin eine den Appetitzüglern vergleichbare valvulopathische UAW und empfehlen sogar ein echokardiographisches Monitoring aller betroffenen Patienten.

Der amerikanische Pharmakologe B. Roth fordert in dem begleitenden Editorial (2) sogar, dass Ärzte nach Möglichkeit auf die Verordnung von Medikamenten verzichten sollten, die potente 5-HT<sub>2B</sub>-Rezeptor-Agonisten sind. Die wachsende Liste dieser Substanzen umfasst zur Zeit Ergotamin-Derivate (Ergotamin, Methysergid, Dihydroergotamin), Dopamin-Agonisten (Pergolid und Cabergolin) und Amphetamin-Derivate (Fenfluramin, Methylenedioxyamphetamin = MDMA oder „Ecstasy“).

**Fazit:** Ergotamin und Ergotaminderivate (in Parkinson- und Migränemitteln, aber auch in so genannten venentonisierenden Mitteln und „Kreislaufmitteln“) können bei Langzeitanwendung

Herzklappenfehler auslösen. Diese Medikamente sollten daher nur wohlüberlegt und nach strenger Indikationsstellung eingesetzt werden. Vor Beginn sowie unter der Therapie sollten ein sorgfältiges klinisches Monitoring sowie eine sorgfältige Auskultation mit Dokumentation erfolgen, gegebenenfalls auch eine echokardiographische Abklärung. In den USA ist Pergolid wegen dieser UAW auf Empfehlung der FDA Ende März 2007 vom Markt genommen worden.

### **Literatur**

1. AMB 1997, **31**, 79b. [Link zur Quelle](#)
2. Roth, B.L.: N. Engl. J. Med. 2007, **356**, 6. [Link zur Quelle](#)
3. Schade, R., et al.: N. Engl. J. Med. 2007, **356**, 29. [Link zur Quelle](#)
4. Zanettini, R., et al.: N. Engl. J. Med. 2007, **356**, 39. [Link zur Quelle](#)