

Rotigotin

Eine neue Option zur Behandlung der Parkinson-Krankheit

Ullrich Wüllner, Bonn

Die Langzeit-Therapie der Parkinson-Krankheit mit den verfügbaren Medikamenten, insbesondere dem Gold-Standard Levodopa, führt durch die pulsatile Stimulation der Dopamin-Rezeptoren zu motorischen Komplikationen (End-of-Dose-Akinesie, Freezing, Dyskinesien). Das Auftreten dieser motorischen Komplikationen wird durch den konsequenten Einsatz von Dopaminagonisten deutlich reduziert.

Rotigotin, ein Non-Ergot-Dopaminagonist, der speziell für die transdermale Applikation mit einem Silikon-basierten Pflaster entwickelt wurde, stimuliert Dopamin-Rezeptoren kontinuierlich über den gesamten Applikationszeitraum. Die jetzt vorgelegten Studien belegen Wirksamkeit und Verträglichkeit und eröffnen eine Alternative für die Therapie der Parkinson-Krankheit.

Schlüsselwörter: Dopaminagonist, Pflaster, kontinuierliche Rezeptorstimulation

Psychopharmakotherapie 2005;12:219–22.

Nach wie vor stellt Levodopa den Goldstandard für die symptomatische Therapie der sporadischen Parkinson-Krankheit (Parkinson's disease, PD) dar. Vor allem in der Langzeit-Therapie zeigen sich jedoch Probleme: nach fünf Jahren kommt es bei etwa 50 % der Patienten unter Levodopa-Monotherapie zum Auftreten von Wirkungsschwankungen und motorischen Komplikationen, deren Ursache zumindest teilweise, möglicherweise auch vollständig, in den stark schwankenden Plasmaspiegeln von Levodopa und der daraus resultierenden pulsatilen Stimulation der zentralen postsynaptischen Dopamin-Rezeptoren zu suchen ist [4, 12, 15]. Abhängig von der Plasmahalbwertszeit der Präparate und der Frequenz der Einnahme können durch Unterdosierung bei abklingenden Plasmaspiegeln *End-of-Dose-Akinesien* sowie durch Wirkstoffakkumulation bei erneuter Einnahme *Peak-Dose-Dyskinesien* auftreten; langfristig tritt der Bezug zu den Plasmaspiegeln in den Hintergrund und es ist zu vermuten, dass *Freezing-Phänomene* und *dysto-*

ne Störungen ganz überwiegend durch die durch pulsatile Stimulation der Dopamin-Rezeptoren gestörte postsynaptische dopaminerge Transmission verursacht werden [5, 8]. Experimentelle Untersuchungen belegen, dass durch kontinuierliche Zufuhr dopaminergere Medikamente – dies gilt sowohl für Levodopa wie für Dopaminagonisten – das Auftreten von Wirkungsschwankungen und motorischen Komplikationen vermindert wird, und bereits vorhandene Dyskinesien reduziert werden [1, 3, 10]. Ein weiterer wichtiger Mechanismus ist in der sekundär gestörten glutamatergen Transmission der striatalen Neuronen zu suchen [4, 9].

Wirkungsschwankungen und motorische Komplikationen können in der klinischen Praxis durch den Einsatz von Dopaminagonisten signifikant reduziert werden. Daher lautet die Empfehlung der Deutschen Gesellschaft für Neurologie für Patienten mit biologischem Alter von weniger als 70 Jahren, eine Monotherapie mit Dopaminagonisten anzustreben (Leitlinien der

DGN: www.dgn.org). Für den frühen Einsatz dieser Substanzen spricht in erster Linie, dass motorische Spät komplikationen seltener auftreten und dass die Levodopa-Dosis reduziert oder der Einsatz von Levodopa hinausgezögert werden kann. Zwar werden für Dopaminagonisten neuroprotektive Effekte diskutiert, doch ist weitgehend unklar, ob hierfür spezifische antioxidative Eigenschaften einzelner Substanzen verantwortlich sein könnten, ob es sich um einen Substanzklasseneffekt handelt, oder die Ergebnisse der bildgebenden (PET- bzw. SPECT-) Studien durch Sekundäreffekte beeinflusst sein könnten [6, 15, 18]. Seit langem ist umstritten, ob Levodopa selbst toxische Effekte haben könnte. Diese Frage konnte jedoch auch die eigens zu diesem Zweck

Prof. Dr. med. Ullrich Wüllner, Klinik und Poliklinik für Neurologie, Universitätsklinikum Bonn, Sigmund-Freud-Str. 25, 53105 Bonn, E-Mail: Ullrich.Wuellner@ukb.uni-bonn.de

Tab. 1. Rezeptoraffinität von Rotigotin

Selektivität			Spezifität		
D ₁	+	Agonist	5-HT _{1A}	++	Agonist
D ₂	++	Agonist	5-HT _{2B}	-	(Antagonist)
D ₃	++++	Agonist	α _{2B}	++	Antagonist
D ₄	+++	Agonist	α _{2C}	+	Antagonist
D ₅	+++	Agonist			

+: K_i > 500 nmol/l; ++: K_i 50–500 nmol/l; +++: K_i 5–50 nmol/l; ++++: K_i 0,5–5 nmol/l

aufgelegte ELLDOPA-Studie nicht abschließend klären. Unerwartet hatte sich bei dieser Untersuchung ein *positiver* Verlauf der Levodopa-behandelten Patienten gezeigt, der die Auswaschphase überdauerte [6]. Berücksichtigt man weiterhin die in mehreren Studien nachgewiesene bessere Lebensqualität der Levodopa-behandelten Patienten, so muss die Leitlinien-Empfehlung zur Behandlung mit Dopaminagonisten durchaus kritisch gesehen werden. Mit ähnlich guten wissenschaftlichen Argumenten kann für die ganz überwiegende Zahl von Patienten auch eine Kombinationstherapie mit Levodopa und Dopaminagonisten gefordert werden. Die verschiedenen Dopaminagonisten unterscheiden sich in ihrer molekularen Struktur, Halbwertszeit und Rezeptorspezifität. Eine grundsätzliche Unterscheidung muss dabei zwischen Ergot- und Nicht-Ergot-Substanzen getroffen werden. Ergot-Alkaloide binden nicht nur an Dopamin-, sondern auch an Noradrenalin- und Serotonin-Rezeptoren, während die meisten Non-Ergot-Derivate sehr spezifisch an Dopamin-D₂-, -D₃- und teilweise auch -D₄-Rezeptoren binden. Unklar ist gegenwärtig noch, ob die Ergot-Alkaloide tatsächlich in großem Umfang Herzklappenfibrosen verursachen können, wie es die kürzlich erschienene Arbeit von van Camp und Mitarbeitern vermuten lässt [17]. Der Pathomechanismus der unter Pergolid beobachteten fibrotischen Reaktionen ist unklar; für den vermuteten Effekt der Serotonin-Rezeptoraffinität von Pergolid fehlt bis jetzt eindeutige Evidenz. Auch für die Dopaminagonisten gilt wie für jede Form der dopaminergen Therapie, dass grundsätzlich eine möglichst kontinuierliche Stimulation der

Dopamin-Rezeptoren angestrebt werden sollte, da die pulsatile Stimulation von Dopamin-Rezeptoren – weitgehend unabhängig von der jeweiligen dopaminergen Substanz – entscheidend für die Entwicklung motorischer Komplikationen zu sein scheint [3]. Untersuchungen an Patienten belegen, dass die physiologische, kontinuierliche dopaminerge Stimulation das Auftreten motorischer Komplikation bei der Behandlung der Parkinson-Krankheit verhindert und teilweise sogar bereits eingetretene Dyskinesien bessern kann: Kontinuierliche duodenale Infusion von Levodopa reduziert Dyskinesien ebenso wie kontinuierliche subkutane Infusion der Dopaminagonisten Lisurid und Apomorphin; beide Verfahren sind jedoch mit invasiven Maßnahmen verbunden und sehr kostenintensiv [10, 13]. Eine Alternative hierzu könnten transdermale Behandlungsstrategien (Pflaster) darstellen, mit denen eine konstante Wirk-

stofffreisetzung und kontinuierliche Rezeptor-Stimulation möglich ist. Die transdermale Applikation ist im Gegensatz zur oralen Verabreichung unabhängig von Mahlzeiten, Gastroparesen oder Resorptionsstörungen. Ein First-Pass-Effekt tritt nicht auf, die Applikation ist einfach, nicht invasiv, und fördert die Compliance der Patienten durch Einmaldosierung und die geringere Zahl der oral einzunehmenden Tabletten. Durch den fehlenden First-Pass-Effekt ist die Bioverfügbarkeit des Wirkstoffs höher und die Plasma-Spiegel bleiben stabil. Somit ist diese Applikationsform insbesondere auch für Patienten mit Schluckstörungen und kognitiven Defiziten geeignet.

Pharmakokinetik und -dynamik von Rotigotin

Rotigotin ist ein Non-Ergot-Dopaminagonist, der speziell für die transdermale Applikation entwickelt wurde. Rotigotin bindet vorwiegend an D₃- und D₂-, D₄- und D₅-Dopamin-Rezeptoren (Tab. 1), und könnte somit zusätzlich zur motorischen Aktivität auch stimmungsaufhellende und antidepressive Effekte entfalten. Das Pflaster, das in verschiedenen Größen (etwa 3 x 3 bis 6 x 6 cm) und damit verschiedenen Wirkstärken (4,5–18 mg) verfügbar sein wird, wird 1 x täglich gewechselt. Der vorwiegend lipophile Wirkstoff wird aus einer Sili-

Kein Nachdruck, keine Veröffentlichung im Internet oder Intranet ohne Zustimmung des Verlags!

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart, Download von: www.ppt-online.de

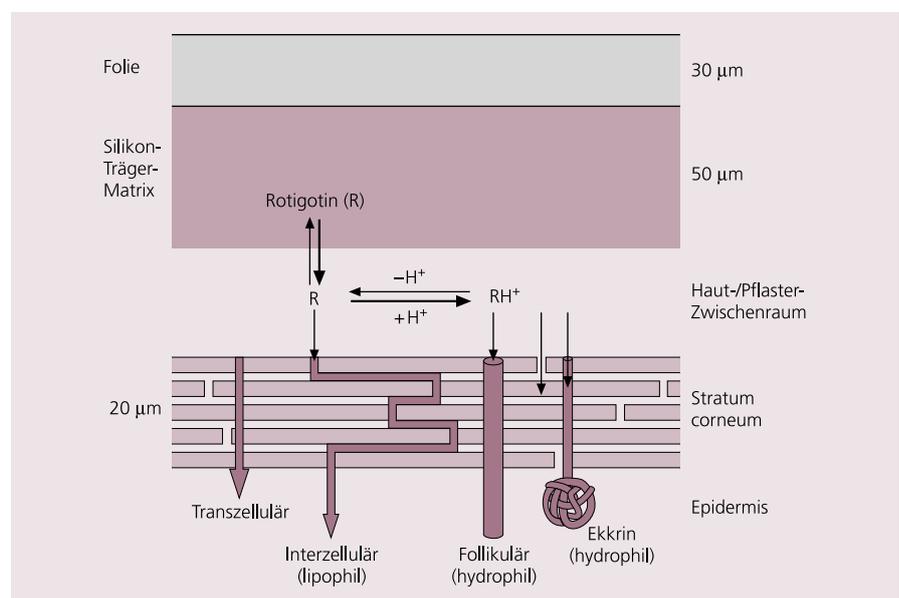


Abb. 1. Hautpenetration von Rotigotin

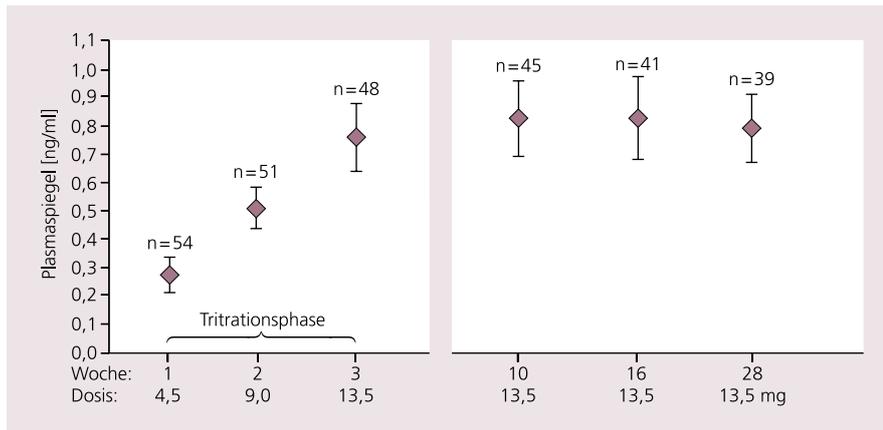


Abb. 2. Plasmaspiegel von Rotigotin nach transdermaler Applikation

kon-Träger-Matrix kontinuierlich freigesetzt und penetriert die Haut direkt trans- und intrazellulär und durch Follikel und ekkrine Schweißdrüsen (Abb. 1). Pharmakokinetische Untersuchungen haben eine lineare Beziehung zwischen Dosis und Plasmaspiegeln gezeigt. Rotigotin wird ganz überwiegend metabolisiert und renal und biliär eliminiert; die Halbwertszeit beträgt etwa 6 Stunden und durch die Formulierung der transdermal zu applizierenden Substanz in der Silikon-Träger-Matrix sind kontinuierliche Plasmaspiegel (Abb. 2) gewährleistet. Eine Akkumulation von Rotigotin ist bislang nicht beobachtet worden und durch Entfernen des Pflasters ist eine unkomplizierte und effiziente Therapie-Unterbrechung möglich.

Studienergebnisse
Wirksamkeit und Verträglichkeit von Rotigotin sind mittlerweile in einer Reihe von Phase-II- und -III-Studien, sowohl in der Monotherapie der frühen Parkinson-Krankheit, aber auch als ergänzende Therapie zusätzlich oder als Alternative zu Levodopa in späteren Krankheitsstadien untersucht worden. In einer der ersten randomisierten doppelblinden Studie an 242 Patienten mit Parkinson-Krankheit wurde die Substanz in Dosierungen von 4,5 bis 18 mg gegen Plazebo getestet. Dabei verbesserten sich die Messwerte für die Aktivitäten des täglichen Lebens und die motorischen Leistungen (UPDRS-II- und -III-Scores) bei den Dosierungen 13,5 und 18 mg signifikant gegenüber Plazebo (Abb. 3) bei vergleichbarem

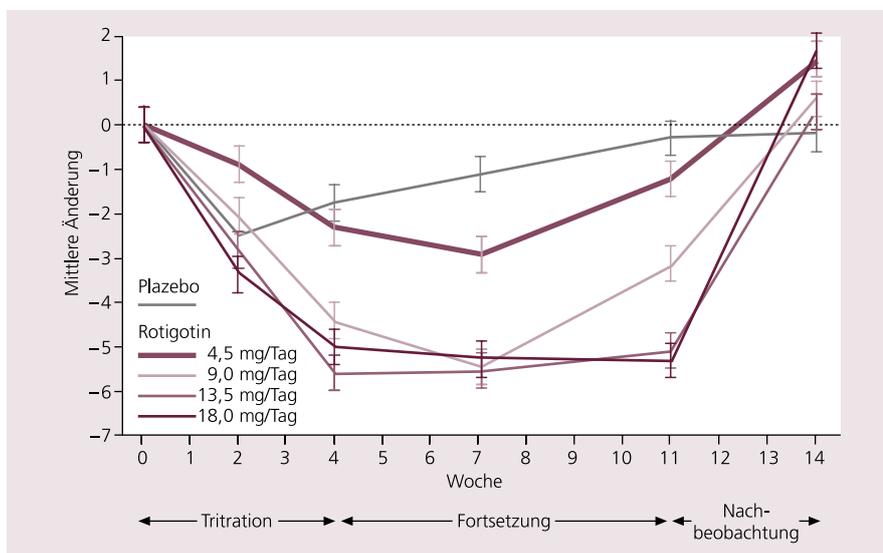


Abb. 3. Verbesserung der motorischen Funktionen und Aktivitäten des täglichen Lebens (UPDRS II + III)

Tab. 2. Nebenwirkungen

	Rotigotin (n = 649)	Plazebo (n = 289)
Lokale Hautreaktion	37 %	14 %
Deshalb Studie abgebrochen	5 %	0 %
Übelkeit*	38 %	15 %
Erbrechen	13 %	2 %
Schläfrigkeit	25 %	16 %
Schlaflosigkeit	10 %	5 %
Benommenheit	18 %	11 %
Kopfschmerzen	14 %	10 %
Hypotension	1 %	1 %
Halluzinationen	2 %	1 %

* Einsatz von Domperidon war nicht erlaubt

Nebenwirkungsprofil [14]. Erfreulich selten wurde über orthostatische Dysregulation oder Verwirrheitszustände berichtet. In anderen Studien waren unerwünschte Nebenwirkungen unter der Behandlung mit Rotigotin mit denen anderer Dopaminagonisten vergleichbar; zu den häufigsten Nebenwirkungen zählten Übelkeit und Müdigkeit (38 vs. 15 % bzw. 25 vs. 16 %; gesamte „safety population“ vs. Plazebo) und überwiegend milde Hautreaktionen (37 vs. 14 %; Tab. 2).

In der Gesamtgruppe der bislang getesteten etwa 650 Patienten (Stand 08/05) kam es bei etwa 5 % der Probanden zum Studienabbruch wegen Hautreaktionen. Die Häufigkeit von Hautreaktionen liegt damit in der Größenordnung anderer transdermal applizierbarer Pharmaka wie Fentanyl oder Nicotin [2, 7].

In einer vergleichenden Studie mit Parkinson-Patienten in fortgeschrittenem Stadium konnte ein deutliches Ansprechen mit Verbesserung der On-Zeit und Reduktion der Off-Zeit sowie eine Reduktion von Wirkungsschwankungen erzielt werden. In dieser Arbeit wurde eine kleine Gruppe von Patienten mit Wirkungsschwankungen und Dyskinesien über vier Wochen offen untersucht; Ziel war es Levodopa bei gleichbleibender Beweglichkeit einzusparen, dabei konnte im Mittel eine Reduktion der Levodopa-Dosis um 50 % erzielt werden, bei gleichzeitiger Minderung der Off-Zeit bei 85 % und Reduktion von Dyskinesien bei 70 % der Patienten [16]. Nachdem in einer vorwie-

gend in Südafrika durchgeführten doppelblinden randomisierten Studie mit Rotigotin bei 274 Patienten mit *fortgeschrittener Parkinson-Krankheit* [11] eine ungewöhnlich gute Antwort auch der Placebo-Gruppe beobachtet worden war, belegen die Daten einer jetzt in Nordamerika abgeschlossenen Studie, die kürzlich auf dem Kongress der EFNS vorgestellt wurde, eindeutig positive Wirkungen von Rotigotin auch bei dieser Patientengruppe [19].

Ausblick

Voraussichtlich im Frühjahr 2006 steht ein transdermal anwendbarer Dopaminagonist zur Verfügung, der sowohl in der Initialtherapie der Parkinson-Krankheit, aber auch in der Kombinationstherapie später Krankheitsstadien zur Anwendung kommen kann und, da unabhängig von Gastroparese oder Schluckstörungen, weitere Möglichkeiten, beispielsweise in der perioperativen Notfalltherapie und bei Patienten mit schlechter Compliance und kognitiven Defiziten verspricht.

Transdermal rotigotine therapy in Parkinson's disease

Long-term therapy of Parkinson's disease with the currently available drugs, especially the gold standard levodopa, is compromised by the occurrence of motor complications (end-of-dose-akinesia, freezing, dyskinesia). Pulsatile stimulation of dopamine-receptors represents a pathophysiologically important mechanism and the consequent use of dopamine agonists reduces the risk to develop motor complications. Rotigotine is a non-ergot dopamine agonist, which was developed as a transdermally applicable

compound. Formulated within a silicone-based patch, rotigotine provides constant plasma levels and stimulates dopamine-receptors continuously. Recent studies showed efficacy and few side effects, opening a new avenue for the treatment of Parkinson's disease.

Keywords: Dopamine agonist, transdermal silicone-based patch, continuous receptor stimulation

Literatur

1. Baronti F, Mouradian MM, Davis TL, Giuffra M, et al. Continuous lisuride effects on central dopaminergic mechanisms in Parkinson's disease. *Ann Neurol* 1992;32:776–81.
2. Bircher AJ, Howald H, Ruffli T. Adverse skin reactions to nicotine in a transdermal therapeutic system. *Contact Dermatitis* 1991;25:230–6.
3. Blanchet PJ, Calon F, Martel JC, Bedard PJ, et al. Continuous administration decreases, pulsatile administration increases, behavioural sensitivity to a novel dopamine D₂ agonist (U-91356A) in MPTP-exposed monkeys. *J Pharmacol Exp Ther* 1995;272:854–9.
4. Chase TN, Oh JD, Konitsiotis S. Antiparkinsonian and antidyskinetic activity of drugs targeting central glutamatergic mechanisms. *J Neurol* 2000;247(Suppl 2):II36–42.
5. Fabbrini G, Mouradian MM, Juncos JL, Schlegel J, et al. Motor fluctuations in Parkinson's disease: central pathophysiological mechanisms. *Ann Neurol* 1988;24:366–78.
6. Fahn S, Oakes D, Shoulson I, Kiebertz K, et al.; Parkinson Study Group. Levodopa and the progression of Parkinson's disease. *N Engl J Med* 2004;351:2498–508.
7. Hogan DJ, Maibach HI. Adverse dermatological reactions to transdermal drug delivery systems. *J Am Acad Dermatol* 1990;22:811–4.
8. Konitsiotis S, Blanchet PJ, Verhagen L, Lamers E, et al. AMPA receptor blockade improves levodopa-induced dyskinesia in MPTP monkeys. *Neurology* 2000;54:1589–95.
9. Löschnann PA, De Groote C, Smith L, Wüllner U, et al. Antiparkinsonian activity of Ro 25-6981, a NR2B subunit specific NMDA receptor antagonist, in animal models of

Parkinson's disease. *Exp Neurol* 2004;187:86–93.

10. Nilsson D, Nyholm D, Aquilonius SM. Duodenal levodopa infusion in Parkinson's disease – long-term experience. *Acta Neurol Scand* 2001;104:343–8.
11. Quinn N. Rotigotin TDS (SPM962) – A multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled trial to assess the safety and efficacy of rotigotine TDS in patients with advanced Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord* 2001;7(Suppl):P-TU-223.
12. Rascol O, Brooks DJ, Korczyn AD, De Deyn PP, et al. A five-year study of the incidence of dyskinesia in patients with early Parkinson's disease who were treated with ropinirole or levodopa. 056 Study Group. *N Engl J Med* 2000;342:1484–91.
13. Stibe CM, Lees AJ, Kempster PA, Stern GM. Subcutaneous apomorphine in Parkinsonian on-off oscillations. *Lancet* 1988;1:403–6.
14. The Parkinson Study Group. A controlled trial of rotigotine monotherapy in early Parkinson's disease. *Arch Neurol* 2003;60:1721–8.
15. The Parkinson Study Group. Pramipexole vs. levodopa as initial treatment for Parkinson disease: A randomized controlled trial. *JAMA* 2000;284:1931–8.
16. Verhagen Metman L, Gillespie M, Farmer C, Bibbiani F, et al. Continuous transdermal dopaminergic stimulation in advanced Parkinson's disease. *Clin Neuropharmacol* 2001;24:163–9.
17. Van Camp G, Flamez A, Cosyns B, Weytjens C, et al. Treatment of Parkinson's disease with pergolide and relation to restrictive valvular heart disease. *Lancet* 2004;363:1179–83.
18. Whone AL, Watts RL, Stoessl AJ, Davis M, et al.; REAL-PET Study Group. Slower progression of Parkinson's disease with ropinirole versus levodopa: The REAL-PET study. *Ann Neurol* 2003;54:93–101.
19. LeWitt P, Chang FL, Fazzini E, Nausieda PA, et al. Rotigotine transdermal system in treatment of patients with advanced-stage Parkinson's disease. EFNS 2005, Athen, 17. bis 20. September 2005.

Die Psychopharmakotherapie im Internet:

<http://www.ppt-online.de>

Inhaltsverzeichnisse – Stichwortregister – Termine – Autorenhinweise