

Pharmakokinetik und Pharmakodynamik von Selegilin und Rasagilin

Walter E. Müller, Frankfurt/Main, und Heinz Reichmann, Dresden

Neben der Aminosäure Levodopa als Dopamin-Vorstufe und verschiedenen Dopaminrezeptoragonisten stehen als weitere dopaminerge Substanzen zur Therapie des Morbus Parkinson die beiden irreversiblen Monoaminoxidase-B-Inhibitoren Selegilin und Rasagilin zur Verfügung. Obwohl die Pharmakologie beider Verbindungen im Hinblick auf die irreversible Hemmung der B-Isoform des Enzyms Monoaminoxidase nicht wesentlich unterschiedlich ist, gibt es zwischen beiden Verbindungen auf molekularer, biochemischer und auch pharmakologischer Ebene erhebliche Unterschiede, die, wie es sich in der letzten Zeit immer mehr herauskristallisiert hat [37], letztlich auch für Unterschiede im klinischen Wirkungsspektrum und in den unerwünschten Arzneimittelwirkungen (UAW) relevant sind. Ziel der vorliegenden Publikation ist daher, beide irreversiblen Monoaminoxidase-B-Inhibitoren vergleichend im Hinblick auf Pharmakokinetik und Pharmakodynamik darzustellen, Gemeinsamkeiten und Unterschiede aufzuzeigen und pharmakologische Unterschiede zwischen beiden Substanzen im Hinblick auf die therapeutische Anwendung zu bewerten.

Schlüsselwörter: Selegilin, Rasagilin, Pharmakokinetik, Pharmakodynamik, Unterschiede

Psychopharmakotherapie 2012;19:191–201.

Entwicklung von Selegilin und Rasagilin

Die Entwicklung von Hemmstoffen des Enzyms Monoaminoxidase (MAO) als zentral wirksame Arzneistoffe geht auf den in den 50er-Jahren gewonnenen Zufallsbefund zurück, dass ein ursprünglich als Tuberkulostatikum entwickelter Arzneistoff (Isoniazid) bei mäßiger chemotherapeutischer Wirkung antidepressive Effekte an Patienten zeigte. Dieser Befund wurde weiter verfolgt und führte zur Einführung verschiedener Monoaminoxidase-Hemmer als Antidepressiva, von denen in Deutschland noch der unselektive und irreversible MAO-Hemmer Tranylcypromin und der reversible MAO-A-Hemmer Moclobemid übrig geblieben sind, die in der Therapie depressiver Erkrankungen eine allerdings begrenzte Bedeutung haben. Die MAO-A-Hemmung wurde sehr bald mit erheblichen peripheren unerwünschten Arzneimittelwirkungen wie Bluthochdruck, Kopfschmerzen und Herzrhythmusstörungen assoziiert, besonders wenn Monoamine wie Tyramin mit der Nahrung aufgenommen

wurden. Eine MAO-A-Hemmung, vor allen Dingen im Zusammenhang mit anderen Serotonin-verstärkenden Substanzen, hat darüber hinaus eine Bedeutung für die gravierende unerwünschte Arzneimittelwirkung eines Serotoninsyndroms. Aus diesem Grunde wurde Ende der 60er Jahre die Entwicklung von *Selegilin* mit großem Interesse aufgenommen, als man nämlich zeigen konnte, dass diese Substanz sehr viel stärker die Monoaminoxidase-B-Isoform als die A-Isoform in der Peripherie und im zentralen Nervensystem (ZNS) hemmt. Da im ZNS Monoaminoxidase B besonders für den oxidativen Abbau des Neurotransmitters Dopamin verantwortlich ist, lag es auf der Hand, diesen selektiven MAO-B-Inhibitor im Hinblick auf eine mögliche Wirksamkeit bei Morbus Parkinson zu untersuchen. Dies führte letztlich zur klinischen Einführung von Selegilin in die Parkinson-Therapie (z. B. Movergan®). Selegilin hatte von Anfang an ein intrinsisches Problem, da es chemisch von den Amphetaminen abgeleitet ist und am Menschen sowie am Versuchstier in erheblichem Maße im Rahmen sei-

nes komplexen Metabolismus zu Methamphetamin und Amphetamin abgebaut wird (**Abb. 1**). Dieser Nachteil des Selegilins wurde in der Entwicklung des ebenfalls selektiven und irreversiblen MAO-B-Hemmers *Rasagilin* umgangen, der eine Aminoindan-Grundstruktur besitzt, damit chemisch keine Analogien zu den Amphetaminen zeigt und auch am Menschen und Tier nicht zu Amphetamin-Derivaten, sondern zu 1-Aminoindan verstoffwechselt wird (**Abb. 1**), das als Hemmstoff der Monoaminoxidase B keine Rolle spielt. Während für den Metabolismus von Selegilin aus der Gruppe der Cytochrom-P450-Enzyme im Wesentlichen die Isoenzyme CYP2B6 und CYP2C19 von Bedeutung sind, wird der Metabolismus von Rasagilin im Wesentlichen

Prof. Dr. Walter E. Müller, Pharmakologisches Institut, Biozentrum der Universität Frankfurt/Main, Campus Riedberg, Max-von-Laue-Straße 9, 60438 Frankfurt/Main, E-Mail: pharmacolnat@em.uni-frankfurt.de
Prof. Dr. Heinz Reichmann, Klinik und Poliklinik für Neurologie, Universitätsklinikum Carl Gustav Carus, Technische Universität Dresden, Fetscherstraße 74, 01307 Dresden, E-Mail: Heinz.Reichmann@uniklinikum-dresden.de

über CYP1A2 zu Aminoindan vermittelt [73, 74] (Abb. 1).

Pharmakokinetik

Plasmaspiegelverläufe

Die wichtigsten Daten zur Humanpharmakokinetik beider Substanzen sind in **Tabelle 1** zusammengefasst (siehe auch [44, 46]). Selegilin wird relativ schnell resorbiert und erreicht nach einer knappen Stunde maximale Plasmaspiegel. Die terminale Halbwertszeit liegt bei etwa 1,5 Stunden. Selegilin weist eine relativ hohe Gesamt-Clearance auf (knapp 60 l/min; etwa das 30fache des hepatischen Durchflusses), was als Hinweis auf einen extensiven, auch extrahepatischen Metabolismus gewertet wird [46]. Es hat ein relativ hohes Verteilungsvolumen und wird fast vollständig metabolisiert. Der unverändert im Urin ausgeschiedene Anteil ist vernachlässigbar. Die absolute Bioverfügbarkeit ist mit weniger als 10% sehr gering. Unter subchronischer Einnahme von Selegilin kommt es zu Veränderungen der Pharmakokinetik mit einer Verlängerung der Eliminationshalbwertszeit und einer ungefähren Verdoppelung der maximalen Plasmaspiegel (**Tab. 2**). Der pharmakologisch inaktive Metabolit Desmethylselegilin zeigt eine Eliminationshalbwertszeit von etwa 2 Stunden, während die pharmakologisch relevanten Hauptmetaboliten Methamphetamin und Amphetamin Eliminationshalbwertszeiten von

Tab. 1. Pharmakokinetische Eckdaten von Selegilin und Rasagilin am Menschen (gesunde Probanden)

	Selegilin	Rasagilin
t_{max} [h]	0,6	0,5
$t_{1/2}$ [h]	1,5	1,0
V [l]	1850	243
Cl [l/min]	59	1,6
± [%]	9,4	36

Die Daten sind den Fachinformationen oder den Publikationen von Mahmood et al. [45]; Chen et al. [13] entnommen. Bei Parkinson-Patienten war die mittlere $t_{1/2}$ 1,3 Stunden [12].

t_{max} : Zeit maximaler Plasmaspiegel; $t_{1/2}$: Eliminationshalbwertszeit; V: Verteilungsvolumen; Cl: Gesamte Körper-Clearance; ±: Bioverfügbarkeit

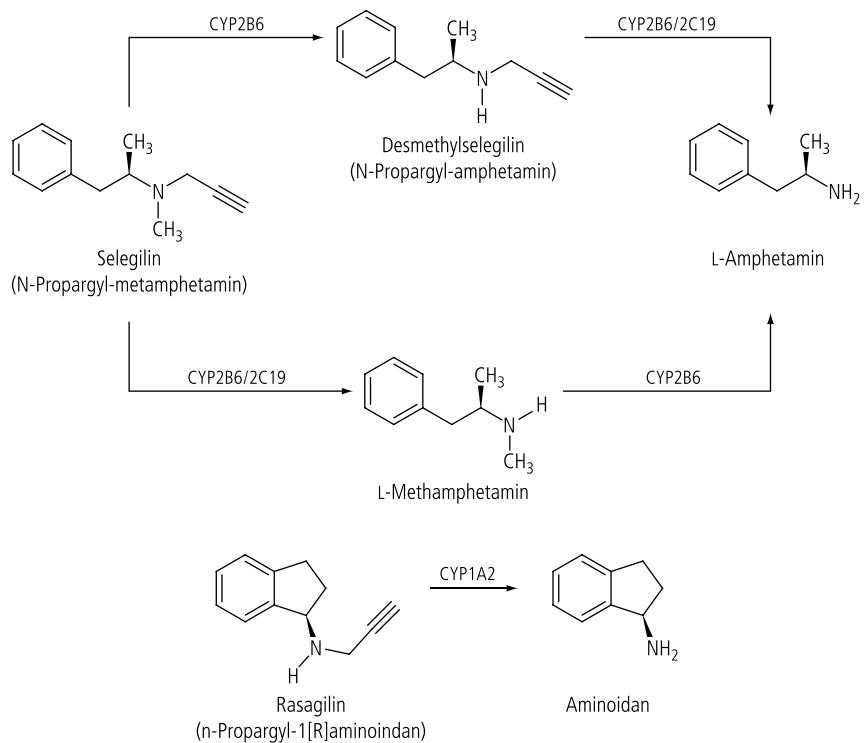


Abb. 1. Die wichtigsten Biotransformationswege von Selegilin und Rasagilin im Menschen [mod. nach 13]

rund 15 Stunden zeigen. Beide kumulieren auch deutlich bei subchronischer Therapie im Plasma, wie an der erhöhten Fläche unter der Plasmakonzentrations-Zeit-Kurve (AUC) zu erkennen ist (**Tab. 2**).

Die Pharmakokinetik von Selegilin wird weder durch die Nahrung noch durch das Alter der Patienten noch durch das Geschlecht wesentlich verändert [46].

Rasagilin wird ähnlich dem Selegilin nach oraler Applikation sehr schnell resorbiert und erreicht maximale Plasmawerte eine knappe Stunde nach Einnahme. Auch Rasagilin wird sehr schnell eliminiert mit einer terminalen Halbwertszeit von 1 bis 3 Stunden (**Tab. 1**; [12, 13, 66]).

Die Clearance von Rasagilin ist geringer als bei Selegilin und wahrscheinlich ausschließlich hepatisch. Ein Unterschied zu Selegilin ist die klare Linearität der Pharmakokinetik. Ein weiterer wesentlicher Unterschied ist die deutlich bessere Bioverfügbarkeit mit einem Wert von knapp 40%. Damit kommt es zu einem wesentlich sichereren Verhältnis von Dosis und Plasmaspiegel. Im Vergleich zu dem sehr komplexen Me-

Tab. 2. Plasmaspiegel und Pharmakokinetik von Selegilin und dessen Hauptmetaboliten nach multipler Dosierung (10 mg/Tag) über 8 Tage am Menschen [nach 39]

	Tag 1	Tag 8
Selegilin		
AUC_{τ} [ng/ml x h]	1,0 ± 0,9	2,7 ± 1,8
C_{max} [ng/ml]	0,8 ± 2,8	1,6 ± 1,3
t_{max} [h]	0,75 (0,5–1,5)	0,5 (0,25–1,0)
$t_{1/2}$ [h]	1,5 ± 0,6	3,5 ± 2,7
Desmethylselegilin		
AUC_{τ} [ng/ml x h]	31,3 ± 7,5	45,7 ± 13,8
C_{max} [ng/ml]	17,2 ± 6,7	17,9 ± 5,8
t_{max} [h]	1,0 (0,5–1,5)	0,75 (0,5–1,5)
$t_{1/2}$ [h]	3,4 ± 3,0	5,3 ± 3,0
L-Methamphetamin		
AUC_{τ} [ng/ml x h]	161 ± 38	278 ± 92
C_{max} [ng/ml]	13,8 ± 3,3	20,5 ± 5,3
t_{max} [h]	1,5 (1,0–4,0)	1,5 (1,0–3,0)
$t_{1/2}$ [h]	11,3 ± 2,7	12,3 ± 3,6
L-Amphetamin		
AUC_{τ} [ng/ml x h]	49,5 ± 6,8	95,8 ± 19,9
C_{max} [ng/ml]	3,3 ± 0,4	6,2 ± 1,6
t_{max} [h]	2,0 (1,0–8,0)	1,0 (1,0–8,0)
$t_{1/2}$ [h]	15,8 ± 4,6	13,1 ± 4,2

Die Daten sind Mittelwerte ± SD bzw. Bereiche von insgesamt 12 Probanden.

AUC_{τ} : Fläche unter der Plasmakonzentrations-Zeit-Kurve im Dosierungsintervall (τ)

tabolisierungsschema des Selegilins am Menschen ist die rein hepatische Elimination des Rasagilins sehr einfach, denn die Substanz wird im Wesentlichen nur zu einem Metaboliten (1-R-Aminoindan) metabolisiert unter hauptsächlichster Beteiligung von CYP1A2 (Abb. 1). Der Metabolit zeigt weder vasoaktive- noch MAO-hemmende Effekte, spielt aber eine Rolle für die neuroprotektiven Eigenschaften (siehe unten).

Zwischen Selegilin und Rasagilin bestehen also Unterschiede im Metabolisierungsverhalten mit den pharmakologisch aktiven Selegilin-Hauptmetaboliten Methamphetamin und Amphetamin, der linearen Pharmakokinetik von Rasagilin im therapeutischen Bereich wie auch dessen deutlich besserer Bioverfügbarkeit. Bei der Bewertung der pharmakokinetischen Eckdaten von Selegilin am Menschen muss man allerdings beachten, dass durch die irreversible, sehr schnelle Hemmung des Targets Monoaminoxidase B („hit and run“-Effekt) die primäre Pharmakokinetik wie auch die Eliminationshalbwertszeit für die Therapie von untergeordneter Bedeutung sind, wie im folgenden Abschnitt dargestellt.

Zeitverlauf der MAO-B-Hemmung

Humanthrombozyten, aber auch die Thrombozyten vieler Versuchstiere exprimieren substantielle Mengen von Monoaminoxidase B. Experimentelle Untersuchungen an Labortieren zeigten eine gute zeitliche Übereinstimmung zwischen der irreversiblen Hemmung der Monoaminoxidase B im Gehirn und auf den Plättchen durch Selegilin und Rasagilin, wobei der Effekt im Gehirn meist länger andauerte. Eine gute Korrelation zwischen MAO-B-Hemmung im Gehirn und an Thrombozyten wurde auch am Menschen gezeigt [6]. Auf der Basis dieser Befunde hat man auch für Selegilin und Rasagilin in pharmakokinetischen Untersuchungen Messungen der MAO-B-Aktivität an Humanthrombozyten benutzt, um Hinweise auf den Zeitverlauf der MAO-B-Hemmung am Patienten zu erhalten. Erste Befunde von

Lee et al. [41] zeigten, dass schon nach einer Einmaldosis von 10 mg Selegilin bereits nach dem ersten Tag die MAO-B-Aktivität in Plättchen praktisch zu 100 % gehemmt ist und dass dieser Effekt über die restlichen Tage der Therapie stabil bleibt. Nach Absetzen der Selegilin-Therapie kehrte die MAO-B-Aktivität der Plättchen mit einer Verzögerung von etwa 14 Tagen zu 100 % Aktivität zurück, was angesichts der irreversiblen Blockade der Thrombozyten-MAO-B über die Thrombozyten-Neusynthese erklärt wurde. Diese Befunde entsprechen Daten von Simpson et al. [63]. Die Befunde für Rasagilin sind sehr ähnlich. Auch hier wurde bei subchronischer Therapie mit Rasagilin in den Dosen 2 mg, 5 mg bzw. 10 mg/Tag nach wenigen Tagen der Therapie eine praktisch 100%ige Hemmung der MAO-B in den Plättchen erreicht [66]. Auch bei Rasagilin wurde wieder eine volle MAO-B-Aktivität 14 Tage nach Absetzen der Therapie gesehen, was sehr gut mit den Daten für Selegilin übereinstimmt und sich über die Neusynthese von Thrombozyten erklären lässt [66].

Zwei PET (Positronen-Emissions-Tomographie)-Studien haben in jüngster Zeit Hinweise auf den Zeitverlauf der MAO-B-Hemmung im menschlichen Gehirn nach Einnahme von Selegilin oder Rasagilin geliefert. In der Untersuchung von Fowler et al. [27] wurde gezeigt, dass bei täglicher Einnahme von 10 mg Selegilin nach einigen Tagen eine praktisch maximale MAO-B-Hemmung (>95 %) im menschlichen Gehirn erreicht werden konnte. Nach Absetzen der Selegilin-Therapie wurden rund 40 Tage benötigt, bevor die MAO-B-Aktivität zu den Ausgangswerten zurückkehrte, was mit der relativ langsamen Neusynthese von MAO-B im Gehirn [73] übereinstimmt. In einer ähnlichen Untersuchung von Freedman et al. [28] wurden ähnliche Befunde für eine tägliche Dosis von 1 mg Rasagilin gesehen. Auch hier benötigte das System rund 40 Tage, bevor durch Neusynthese der MAO-B die Ausgangswerte für die Enzymaktivität erreicht waren.

Pharmakodynamik in Bezug zum Monoaminstoffwechsel

MAO-B-Hemmung

Selegilin und Rasagilin hemmen konzentrationsabhängig die beiden Monoaminoxidase-Isoenzyme A und B. Allerdings unterscheiden sie sich im Hinblick auf ihre Potenz an beiden Isoenzymen um etwa zwei Zehnerpotenzen, was sich auch in den entsprechenden halbmaximalen Hemmkonzentrationen (IC_{50}) niederschlägt (Abb. 2). Die absolute Potenz von Rasagilin als Hemmstoff der MAO-B ist etwa 100-mal stärker als für MAO-A. Auch bei In-vivo-Gabe bleiben sowohl der Potenzunterschied wie auch die relativen Selektivitäten für MAO-A und -B erhalten. In Abhängigkeit von der Applikationsart können bei Selegilin die In-vivo-Wirkstärken variieren, bedingt durch den ausgeprägten First-Pass-Effekt nach oraler Gabe. Im Hinblick auf die Hemmung von MAO-B sind beide Substanzen in der Anwendung letztlich sehr ähnlich, da die geringe Hemmstärke, aber auch die schlechtere Bioverfügbarkeit von Selegilin durch die deutlich höhere therapeutische Dosis (10 mg/Tag) im Vergleich zu Rasagilin (1 mg/Tag) ausgeglichen wird. Die relative Selektivität beider Verbindungen für das Monoaminoxidase-

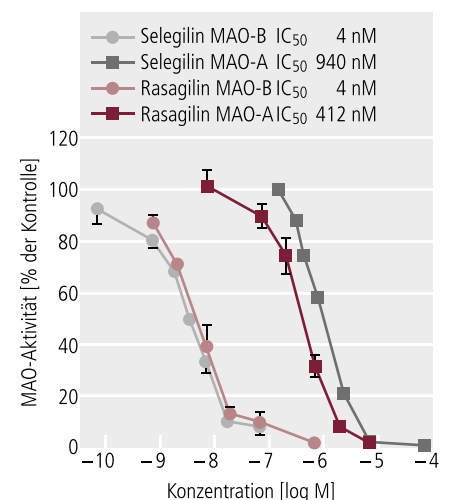


Abb. 2. Wirkstärken von Selegilin und Rasagilin als akute Hemmstoffe der Monoaminoxidasen MAO-A und MAO-B in Hirnhomogenaten der Ratte in vitro; Dosis-Wirkungs-Kurven und halbmaximale Hemmkonzentrationen (IC_{50}) aus Youdim et al. 2001 [71]

B-Isoenzym hat deutliche sicherheitspharmakologische Aspekte, zum einen, weil eine zu starke Hemmung der Monoaminoxidase A mit dem sogenannten „cheese-effect“ assoziiert sein kann, einer akuten Blutdrucksteigerung nach Aufnahme von Tyramin-reicher Nahrung. Im Hinblick auf die experimentell belegte relativ große Selektivität von Selegilin und Rasagilin als Monoaminoxidase-B-Inhibitoren wird in den jeweiligen Fachinformationen für beide Substanzen kein Warnhinweis auf die gleichzeitige Aufnahme Tyramin-haltiger Nahrung gegeben. Dies ist im Prinzip auch in einer aktuellen Studie bestätigt worden [33], in der für 10 mg Selegilin ein sogenannter Tyramin-Sensitivitätsfaktor (TSF) von 2,5 ermittelt wurde (im Vergleich zu 1,5 in der Placebo-Gruppe). Für die analoge therapeutische Dosierung von Rasagilin (1 mg pro Tag) wurde ein etwas geringerer TSF-Wert von 2,0 ermittelt, der sich bei Verdoppelung der Dosis auf 2,4 nur leicht erhöhte. Dem gegenüber steht eine ältere Publikation von Schulz et al. [62], die für eine Verdoppelung der therapeutischen Dosis von Selegilin von 10 mg auf 20 mg pro Tag ein deutlich höheres Risiko für eine Tyramin-bedingte Blutdrucksteigerung gezeigt hatte. In einer Untersuchung mit Parkinson-Patienten [16] konnten unter der Therapie mit Rasagilin (1 mg, 2 mg; vergleichbar zu 10 mg bzw. 20 mg Selegilin) kein besonderer Effekt einer Tyramin-Gabe auf den Blutdruck gesehen werden. Damit hat möglicherweise Rasagilin in therapeutischen Dosierungen (1 mg bis 2 mg pro Tag) einen leichten Vorteil im Hinblick auf das allgemein aber sehr geringe Risiko eines Tyramin-Effekts.

Zum anderen wurden für Selegilin einige Kasuistiken eines Serotonin-Syndroms auch bei therapeutischer Dosierung beschrieben. Diese sehr seltene, aber potenziell gefährliche Arzneimittelinteraktion wird meist ausgelöst durch die Einnahme von zwei Substanzen, die über unterschiedliche Mechanismen zu einer Erhöhung der zerebralen Serotonin-Konzentration führen können. Die gleichzeitige

Einnahme von Selegilin mit anderen Serotonin-verstärkenden Substanzen, beispielsweise selektiven Wiederaufnahmemhemmern (SSRI), gilt daher in der Fachinformation als Gegenanzeige [22]. Für Rasagilin ist der Hinweis nur unter Warnhinweisen, nicht aber unter Gegenanzeigen aufgeführt [21], da für Rasagilin keine Daten vorliegen und man die Ähnlichkeit zu Selegilin hier als Basis genommen hat.

Eine kürzlich erschienene experimentelle Arbeit weist nun in die Richtung, dass möglicherweise zwischen beiden Substanzen auch ein grundsätzlicher Unterschied besteht. Neurotoxisch im Sinne einer Serotonin-Verstärkung zu interpretierende Effekte an der Ratte wurden hier für die Kombination des SSRI Fluoxetin mit Selegilin, aber nicht für die Kombination mit Rasagilin beschrieben [64]. Auch in der Arbeit von Finberg und Youdim [26] wurde ein signifikant höherer Verhaltensscore für die Kombination Fluoxetin und Selegilin (10 mg/kg) als für Fluoxetin und Rasagilin (10 mg/kg) gesehen, obwohl die Dosis relativ gesehen für Rasagilin sehr viel höher ist. In aller Vorsicht könnten diese Daten ein weiteres Indiz dafür sein, dass im Hinblick auf diese zwar seltene, aber dann potenziell bedrohliche Arzneimittelinteraktion Rasagilin im Vergleich zu Selegilin einen Vorteil hat. Für beide Substanzen gilt, dass bei Intoxikationen die Selektivität für MAO-B nachlässt und damit das Risiko für ein Serotonin-Syndrom bei entsprechender Komedikation steigt.

Pharmakodynamische Bedeutung der Metaboliten

Psychotomimetische UAW

Während Rasagilin fast ausschließlich zu Aminoindan abgebaut wird, das im Hinblick auf eine MAO-B-Hemmung und auf vasoaktive Eigenschaften im relevanten Konzentrationsbereich nicht wirksam ist [12, 13], gegebenenfalls aber eigenständige neuroprotektive Eigenschaften hat (siehe unten), wird Selegilin außer zum inaktiven Desmethylselegilin zu hoch wirksamem Methamphetamin und Amphetamin abgebaut (**Abb. 1**). Beide Verbindungen

kumulieren bei akuter, vor allem aber bei chronischer Behandlung mit Selegilin zu beträchtlichen Plasmakonzentrationen (**Tab. 2**) [39], die allerdings nicht so hoch sind, dass man bei Selegilin regelhaft mit psychotomimetischen Amphetamin-artigen UAW rechnen müsste. Im Einzelfall scheinen sie aber ausreichend hoch zu sein, so dass Amphetamin-artige oder besser Amphetamin-ähnliche UAW unter therapeutischen Bedingungen mit Selegilin eine deutliche Rolle spielen [22, 48]. Dies gilt für die Monotherapie mit Selegilin, aber auch für die Kombinationstherapie mit Levodopa. Unter Rasagilin sind diese UAW eher auf Placebo-Niveau [31, 43]. Amphetamin-ähnliche ZNS-Nebenwirkungen von Selegilin wurden von Nickel et al. [50, 51] in EEG-Untersuchungen an Ratten gesehen. Hier wurden auch Hinweise auf ein mögliches Abhängigkeitspotenzial von Selegilin gefunden.

Kürzlich publizierte Daten zu elektroenzephalographischen Untersuchungen an der wachen Ratte zeigen deutliche Unterschiede zwischen Selegilin auf der einen Seite sowie Rasagilin und 1-Aminoindan auf der anderen Seite und werden im Sinne einer Beteiligung der Amphetamin-Metaboliten im Gesamtwirkungsspektrum von Selegilin interpretiert [17]. Ein weiterer Hinweis Amphetamin-Metabolit-vermittelter Effekte von Selegilin ist eine erhöhte Expression des Dopamin-Transporters (DAT), die von Lamensdorf et al. [40] nach subchronischer Behandlung mit Selegilin, nicht aber mit Rasagilin, im Rattenhirn gesehen wurde. Auch der Befund, dass Selegilin, nicht aber Rasagilin, die Effekte der für zentrale noradrenerge Neurone toxischen Verbindung DSP-4 aufheben kann, wurde über die Amphetamin-artige Wirkung der Selegilin-Metaboliten (Hemmung der neuronalen Aufnahme) erklärt [44]. Schlafstörungen sind eine bekannte und auch plausible Komplikation der Therapie mit Stimulanzien. Daher ist es auch verständlich, dass Schlafprobleme eine der häufigen UAW von Selegilin sind [22]. Distinkte, aber deutliche Effekte einer subchronischen Behandlung mit

Tab. 3. Wichtige Unterschiede zwischen Selegilin und Rasagilin in kardiovaskulär-pharmakologischen Untersuchungen

Arbeit	Modelle	Substanzen	Effekt
Glezer and Finberg [30]	„Twitch response“ des Vas deferens der Ratte nach elektrischer Feldstimulation 1) postsynaptische Komponente (ohne Prazosin) 2) präsynaptische Komponente (mit Prazosin)	R(-)- und S(+)-Methamphetamin, R(+)-1-Aminoindan, alle 0,1–100 µmol/l	Hemmung der präsynaptischen α ₂ -Komponente der Twitch Response: IC ₅₀ S(+)-M = 0,36, R(-)-M = 1,6 µmol/l Kein Effekt für 1-Aminoindan
Abassi et al. [1]	Verschiedene kardiovaskuläre Parameter (Blutdruck, Frequenz, Plasmakatecholamine) an der anästhesierten oder wachen Ratte	21 Tage, oral 10 mg/kg Selegilin, 1 mg/kg Rasagilin	Über die Therapiedauer von 21 Tagen zum Teil signifikant stärkere Effekte von Selegilin auf systolischen, diastolischen und mittleren arteriellen Druck, nicht aber Frequenz
Finberg et al. [25]	Verschiedene kardiovaskuläre Parameter an der Ratte bzw. an der dezerebrierten Ratte („pithed“)	7 Tage oral 1 bzw. 5 mg/kg Selegilin, 0,2 bzw. 1,0 mg/kg Rasagilin, als Einmalgabe i. v. pithed rat	1. Selegilin, aber nicht Rasagilin verstärkt Hypotension nach Levodopa (7 Tage oral) 2. Selegilin, aber nicht Rasagilin verstärkt Hypotension nach Dopamin (akut, i. v.) 3. Selegilin, aber nicht Rasagilin erhöht Plasmakatecholamine (Abb. 3)

Selegilin konnten auch schlafpolygraphisch gezeigt werden [67]. Hier kam es besonders zu einer Reduktion von REM-Schlaf und einer Verlängerung der REM-Latenz. Obwohl ein Einfluss der MAO-B-Hemmung auch möglich ist, weisen die Autoren spezifisch darauf hin, dass solche REM-Schlaf-Veränderungen typisch für Amphetamine sind. Schlafprobleme als UAW sind bei Rasagilin sehr selten [21], sowohl in der Monotherapie als auch in Kombination mit anderen Dopaminergika, und waren in einer Sekundäranalyse neuerer klinischer Studien auf Placebo-Niveau [20].

Kardiovaskuläre UAW

In den ursprünglichen Placebo-kontrollierten Wirksamkeitsstudien hatte Selegilin sich als sehr gut verträglich in der Therapie des Morbus Parkinson gezeigt. In den folgenden Jahren musste man jedoch einsehen, dass nicht nur psychotomimetische unerwünschte Arzneimittelwirkungen mit relevanten Häufigkeiten auftreten, sondern dass im Einzelfall auch erhebliche kardiovaskuläre UAW mit schweren Blutdruckproblemen und sogar Todesfällen einer Selegilin-Therapie zuzuschreiben waren, wie es in zwei großen Studien beschrieben wurde [7, 42]. Eine kleinere, zum Teil in der Sekundärliteratur überbewertete Studie [60] zeigte diesen Effekt nicht [19]. In der Folgezeit konnte aber, ausgehend von den genannten Beobachtungen, in gezielteren kleineren Untersuchungen eine Störung der

Blutdruckregulation im Sinne orthostatischer Blutdrucksenkungen als Folge einer Selegilin-Therapie bei Parkinson-Patienten in Monotherapie, aber auch in Kombination mit anderen dopaminergen Substanzen gesehen werden [14, 15, 58]. Für Rasagilin liegen derartige Meldungen nicht vor [31, 43, 59]. Diese zum Teil schwerwiegenden unerwünschten Arzneimittelwirkungen hat man von Anfang an mit der Bildung von Amphetamin-Metaboliten unter Selegilin-Therapie in Verbindung gebracht, da eine Amphetamin- und Methamphetamin-Gabe zu ähnlichen kardiovaskulären Komplikationen bei gesunden Probanden führen kann. In jüngerer Zeit konnten diese Annahmen durch eine Reihe von klinisch-pharmakologischen und auch tierexperimentellen Arbeiten gut belegt werden (Tab. 3). Zum einen haben schon sehr alte Daten von Martin et al. [47] zeigen, dass eine Amphetamin- und Methamphetamin-Gabe zu ähnlichen kardiovaskulären Komplikationen bei gesunden Probanden führen kann. Zum anderen zeigten Pavese et al. [57] eine Störung der autonomen Blutdruckregulation nach kurzfristiger Methamphetamin-Gabe bei einer Reihe von Parkinson-Patienten im Vergleich zu gesunden Kontrollpersonen. Bei der mechanistischen Erklärung muss man berücksichtigen, dass eine Interferenz von Amphetaminen mit peripheren noradrenergen Mechanismen relativ komplex sein kann, da eine einfache Störung der Noradrenalin-Freisetzung in

Abhängigkeit von den relativen Konzentrationen und der Systemempfindlichkeit über prä- oder postsynaptische noradrenerge Rezeptoren sehr unterschiedliche Blutdruckeffekte auslösen kann. Trotzdem konnten verschiedene tierexperimentelle Untersuchungen deutliche, reproduzierbare Blutdruckeffekte von Selegilin bei relevanten Dosierungen zeigen, die in der Regel für Rasagilin in analogen Dosierungen so

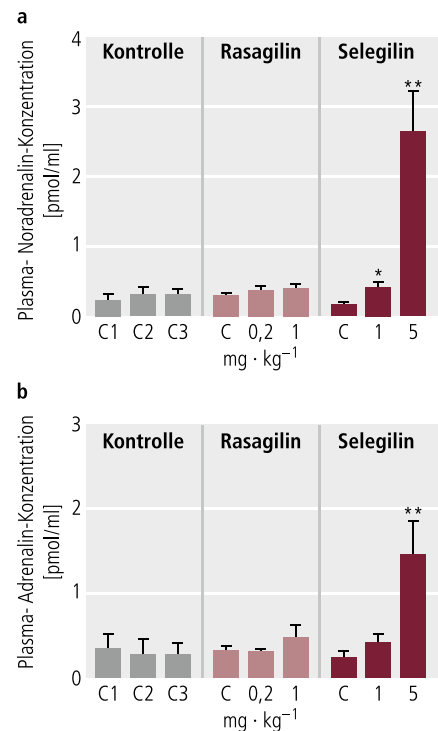


Abb. 3. Plasmakatecholamine an der dezerebrierten Ratte nach Gabe von Selegilin bzw. Rasagilin nach i. v. Bolus. Daten aus Finberg et al., 2006 [25]. C: Kontrolle

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

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

nicht nachweisbar waren (**Tab. 3**) [1, 25, 30]. Glezer and Finberg [30] zeigten in Konzentrationen beginnend unter 1 $\mu\text{mol/l}$ spezifische Effekte von Methamphetamin am Vas deferens der Ratte, die auf eine Hemmung der Noradrenalin-Rückaufnahme zurückgehen und die mit der kardiovaskulären unerwünschten Arzneimittelwirkung von Selegilin im Sinne einer Vasodilatation parallel gehen. Besonders empfindlich reagierte hier die präsynaptische Komponente nach elektrischer Feldstimulation auf eine Methamphetamin-Konzentration unter 1 $\mu\text{mol/l}$. Abassi et al. [1] zeigten ebenfalls an der Ratte, dass bei subchronischer Gabe von Selegilin spezifische Blutdruck-Regulationsstörungen nachweisbar waren, nicht aber bei der Gabe von äquivalenten Rasagilin-Dosen (**Tab. 3**). Die Effekte und Unterschiede waren zwar nicht sehr stark, aber trotzdem deutlich und signifikant nachweisbar. Noch stärkere Unterschiede zugunsten von Rasagilin wurden beim akuten Vergleich von jeweils 10 mg/kg gesehen, trotz der für Rasagilin ungünstigen, da relativ hohen Dosis (Daten nicht gezeigt). In der klinischen Bewertung dieser Effekte muss man bedenken, dass sie schon an einer relativ kleinen Gruppe von Ratten signifikant nachgewiesen werden konnten, während sie im therapeutischen Bereich mit Selegilin nur als unerwünschte Arzneimittelwirkungen weniger Patienten manifest werden.

Auch in einer weiteren Untersuchung von Finberg et al. [25] konnten kardiovaskuläre Störungen mit Selegilin nach subchronischer Gabe an der Ratte ausgelöst werden, nicht aber mit äquivalenten Dosen von Rasagilin (**Tab. 3**).

Diese Daten weisen darauf hin, dass auch bei einer Therapie mit Selegilin ausreichende Plasmakonzentrationen der Amphetamin-Verbindungen auftreten können, die distinkte Veränderungen der Blutdruckregulation auslösen können. Sowohl die epidemiologische wie auch die pharmakologische Datenlage zeigen solche Effekte für Rasagilin eher nicht.

Neuroprotektive Eigenschaften

Die positive Wirkung auf die Symptomatik der Parkinson-Erkrankung von Selegilin hat man zunächst ausschließlich mit der durch die Hemmung der Monoaminoxidase B verbundenen Veränderung des Dopamin-Stoffwechsels in Verbindung gebracht. In vielen weiterführenden experimentellen Untersuchungen konnte gezeigt werden, dass Selegilin darüber hinaus neuroprotektive oder neurotrophe Eigenschaften besitzt. Diese sind zum Teil mit der MAO-B-Hemmung assoziiert, werden zum anderen aber unabhängig von der MAO-B-Hemmung vermittelt [35, 49], wobei der Mechanismus nicht geklärt ist. Darüber hinaus muss man

berücksichtigen, dass die Amphetamin-Metaboliten neurotoxische Effekte zeigen [2, 4, 10, 38]. Mechanistisch werden hier verstärkter oxidativer Stress und mitochondriale Schädigung durch Amphetamine diskutiert, wie sie häufig bei chronischer Einnahme von Stimulanzien beschrieben werden [9, 29].

Auch für Rasagilin hat man sehr früh schon im Entwicklungsprogramm deutliche neuroprotektive Eigenschaften gesehen, die zum Teil nicht nur deutlich über die bei vergleichbaren Dosen von Selegilin erhaltenen Effekte hinausgehen, sondern unter manchen Bedingungen auch qualitativ neue Aspekte zeigen.

Einen Überblick über relevante Unterschiede zwischen beiden Substanzen in dieser Hinsicht gibt **Tabelle 4**.

In-vitro-Daten

Einer der ersten Befunde, der auf Unterschiede im neuroprotektiven Potenzial zwischen Selegilin und Rasagilin hinwies, geht auf Finberg et al. [24] zurück. Die Autoren konnten zeigen, dass am Modell embryonaler Rattenhirnzellen in Gewebekultur zwar beide Verbindungen die Anzahl der Tyrosinhydroxylase-sensitiven Neurone erhöhten, aber nur Rasagilin bei Serumentzug neuroprotektiv ist, und zwar in einer Konzentration von 10^{-7} und 10^{-6} mol/l. In einer Folgeuntersuchung konnten Goggi et al. [32] dann zeigen, dass der Unterschied zwischen

Tab. 4. Wichtige Unterschiede zwischen Selegilin und Rasagilin im Hinblick auf neuroprotektive bzw. neurorestorative Eigenschaften

Zitat	Modell	Substanzen	Befund
Finberg et al. [24] Goggi et al. [32]	Embryonale Rattenhirnzellen in Kultur	Selegilin 0,1 $\mu\text{mol/l}$ Rasagilin 0,1 $\mu\text{mol/l}$	Nur Rasagilin zeigte stimulierte Proliferation nach 6 Tagen Kultur (serumfrei)
Abu-Raya et al. [2] Bar-Am et al. [4]	PC12-Zellen nach Glucose-Entzug	Selegilin und Rasagilin (0,01–1,0 $\mu\text{mol/l}$)	1. Signifikant stärkere Reduktion von Zelltod für Rasagilin (0,1–1,0 $\mu\text{mol/l}$) 2. Zelltoxische Effekte von Methamphetamin (0,1–1,0 $\mu\text{mol/l}$) 3. Signifikante Reduktion von Zelltod durch 1-Aminoindan (1 $\mu\text{mol/l}$)
Kitani et al. [36] Carrillo et al. [11]	Ratten	Rasagilin 0,5 und 1,0 mg/kg Selegilin 0,1; 0,5; 1,0 mg/kg	Stärkere Expression antioxidativer Enzyme nach Rasagilin; kein direkter Vergleich
Zhu et al. [76]	C57/BL/6 Mäuse, intrazerebrale Injektion von Lactacystin	Selegilin 1,0 mg i. p., Rasagilin 0,2 mg i. p.	Deutlicherer Schutz nigrostriataler dopaminergener Neurone durch Rasagilin
Weinreb et al. [68]	Ratten	Selegilin 10 mg/kg für 30 Tage	Qualitativ und auch quantitativ unterschiedliche Regulation verschiedener Gene im Gehirn mit direkter Relevanz für Regulation von Zellwachstum bzw. Zelltod

beiden Verbindungen primär bei Serumzug vorhanden war und nicht in Gegenwart von Serum; aber auch unter Serum-haltigen Bedingungen konnten sie eine konstante etwa um 15 bis 20% bessere neuroprotektive Wirkung von Rasagilin im Vergleich zu Selegilin im gleichen Zellmodell zeigen. Auch unter Benutzung von PC12-Zellen und Glucoseentzug wurden von Abu-Raya et al. [2] deutlich bessere neuroprotektive Eigenschaften für Rasagilin im Vergleich zu Selegilin gezeigt. Interessanterweise hatte in diesem Modell auch der Rasagilin-Metabolit Aminoindan neuroprotektive Eigenschaften, während Methamphetamin, der wichtigste Selegilin-Metabolit, eher neurotoxische Effekte zeigte.

Dieser Befund wurde in einer weiteren Publikation ebenfalls an PC12-Zellen bestätigt, wo auch antiapoptotische Eigenschaften erfasst wurden [4]. Wieder war Rasagilin dem Selegilin überlegen, und positive Effekte waren auch für den Rasagilin-Metaboliten Aminoindan, nicht aber für den Selegilin-Metaboliten Methamphetamin nachweisbar; Letzterer zeigte erneut eher neurotoxische Eigenschaften und verschlechterte die protektiven Eigenschaften von Selegilin (Abb. 4).

In einer weiteren Arbeit wurden an einer humanen Neuroblastom-Zelllinie (SY5Y) in Gegenwart von Dexamethason zelltoxische Effekte ausgelöst. Diese Effekte konnten durch Selegilin, Rasagilin und 1-Aminoindan reduziert werden [65]. Rasagilin hatte den stärksten Effekt. Die Autoren schließen, dass

die überlegene protektive Wirksamkeit von Rasagilin durch additive Effekte der Muttersubstanz und des Hauptmetaboliten 1-Aminoindan zustande kommt.

In-vivo-Daten

Dass die subchronische Behandlung mit Selegilin zu einer Hochregulation von antioxidativen Enzymen im Rattenhirn führen kann, ist schon seit längerer Zeit bekannt [36]. Auch für Rasagilin konnte von der Gruppe von Kitani dieser Befund belegt werden [11], und erschien deutlich stärker ausgeprägt als bei analogen Untersuchungen mit Selegilin.

Überlegene neuroprotektive Eigenschaften wurden für Rasagilin kürzlich auch in einem Tiermodell der Parkinson-Erkrankung gezeigt. Nach Behandlung mit dem Ubiquitin-Proteasom-Hemmstoff Lactacystin wurden zwar für beide Substanzen neuroprotektive Eigenschaften gesehen, aber nur für Rasagilin wurde eine Rückbildung der nigrostriatalen Degeneration gezeigt, besonders für die Bedingung, wenn beide Substanzen nach Lactacystin-Insult gegeben wurden [76].

Wenn auch der Mechanismus der überlegenen neuroprotektiven Wirkung von Rasagilin nicht sicher aufgeklärt ist, konnten in einer 2009 publizierten Studie [68] auch auf genomischer Ebene Hinweise und Erklärungen für die Unterschiede zwischen beiden Substanzen gefunden werden. Die Autoren untersuchten mithilfe von Microarrays und zweidimensionaler

Gelelektrophorese gekoppelt mit Massenspektrometrie Veränderungen der Genexpression im Rattenhirn nach subchronischer Behandlung mit Rasagilin und Selegilin. Neben einer ganzen Reihe von Genen, die durch beide Substanzen gleichgerichtet entweder up- oder down-reguliert wurden, beschreiben die Autoren 10 Gene, die bei der Behandlung der Tiere mit äquivalenten Dosen beider Substanzen unterschiedlich reguliert werden (Tab. 5). Da manche dieser Gene in zellrestaurative Prozesse oder zelltoxische Prozesse eingebunden sind, könnte diese genomische Analyse erste Hinweise auf die mechanistische Erklärung der unterschiedlichen neuroprotektiven Eigenschaften beider Verbindungen geben [68].

Die Rolle von 1-Aminoindan

Ein wichtiger Punkt in der Aufklärung der überlegenen neuroprotektiven Wirkung von Rasagilin liegt in der intrinsischen Wirksamkeit des Hauptmetaboliten 1-Aminoindan, dessen Eigeneffekte immer besser belegt sind [70]. Dies bestätigt auch eine ganz aktuelle Studie [69], wo die Wirksamkeit in zwei In-vivo-Parkinson-Modellen (6-Hydroxydopamin, Lactacystin) gezeigt und bewertet wurde. Einen Gesamtüberblick zu neuroprotektiven In-vitro- und In-vivo-Wirkungen von 1-Aminoindan geben Bar-Am et al. [5], die auch zeigen, dass diese Effekte zum deutlichen Teil unabhängig von der MAO-B-Hemmung und damit von der Analogie zu Selegilin sind. Bestätigt

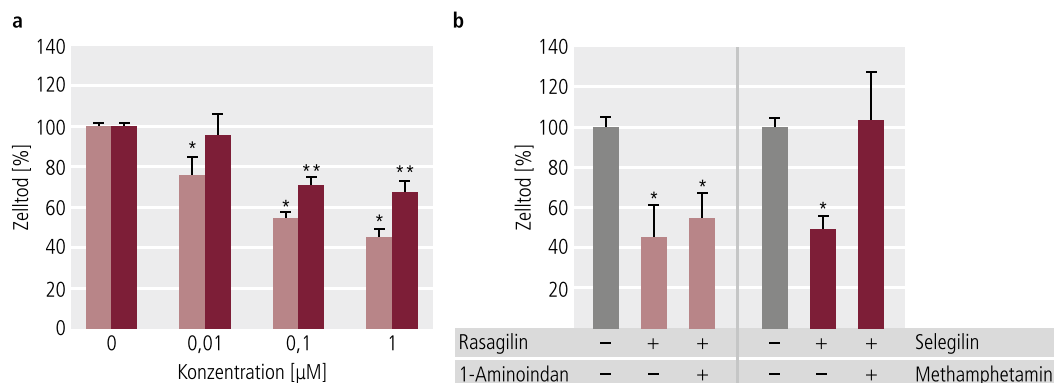


Abb. 4. Neuroprotektive Eigenschaften von Selegilin und Rasagilin an PC12-Zellen nach Glucoseentzug und Sauerstoffentzug im Medium. Gemessen wurde (a) Zelltod über LDH-Freisetzung entweder für beide Substanzen allein oder (b) in Kombination mit Methamphetamin bzw. 1-Aminoindan; alle Substanzen wurden in einer Konzentration von 1 µM eingesetzt. Mod. nach Abu-Raya et al. (2002) [2].

Tab. 5. Unterschiedliche Genregulation im Gehirn nach 30 Tagen Behandlung mit Selegilin (10 mg/kg) oder Rasagilin (1 mg/kg) an der Ratte [Daten aus 68]

Genprodukt (Protein)	Selegilin 10 mg/kg	Rasagilin 1 mg/kg
Aldolase C, Fructosebisphosphate	D	NC
Enolase1 protein	D	U
Enolase 2, gamma, neuronal	D	U
Glutamine synthetase (glutamate-ammonia ligase)	D	NC
Transferrin	D	NC
Heat shock 70 kDa protein 8 isoform 1	D	NC
Stress-induced-phosphoprotein 1 (Hsp70/Hsp90-organizing protein)	D	NC
Phosphatidylethanolamine binding protein, Hippocampal cholinergic neurostimulating peptide	U	NC
Guanine nucleotide-binding protein, beta-1	D	NC
Proteasome 26S non-ATPase subunit 9	D	U

D: Down-Regulation; U: Up-Regulation, NC: Keine Veränderung. Die angegebenen Proteine zeigten für die beiden Behandlungen eine unterschiedliche Genexpression, die auf Proteinebene bestätigt wurde.

wird die Annahme einer spezifischen Wirkkomponente von 1-Aminoindan in einer aktuellen Studie von Dimpfel und Hoffmann [17], wo die Beeinflussung neuronaler Aktivitätsmuster durch glutamaterge Agonisten von Rasagilin und 1-Aminoindan reduziert werden konnte, nicht aber durch Selegilin.

Neuroprotektion am Menschen

Neuroprotektive Eigenschaften von Selegilin sind schon seit vielen Jahren bekannt und die Diskussion, inwieweit unter chronischer Behandlung von Parkinson-Patienten mit Selegilin auch neuroprotektive Wirkungen bzw. „disease-modifying effects“ vorhanden sind, wurde fast genauso lange heftig geführt. Als Konsens dieser Diskussion wird heute angenommen, dass neuroprotektive Eigenschaften auch am Patienten zwar anzunehmen, aber durch klinische Daten, insbesondere der DATATOP-Studie, nicht belegt sind [3]. Darüber hinaus besteht der Verdacht, dass Methamphetamin-Gebrauch selbst Parkinson auslösen kann [10].

Auch für Rasagilin ist diese Diskussion in den letzten zehn Jahren sehr intensiv geführt worden. Zwei große klinische Studien, die sich besonders auch mit dieser Frage in einem kontrollierten doppelblinden Design beschäftigt haben, sind kürzlich publiziert worden [34, 52, 53, 55, 56]. Die TEMPO-Studie [56, 57] zeigte bei stärker erkrankten Patienten bei einer Dosis von 2 mg/Tag eine Ver-

langsamung der Progredienz, die im eigentlichen Sinn als „disease-modifying“ interpretiert wurde [34]. Dieser Befund wurde bei den weniger kranken Parkinson-Patienten der ADAGIO-Studie für die 1-mg/Tag-Dosis im Wesentlichen bestätigt [52, 53]. Die Kritik, dass dieser Effekt in der ADAGIO-Studie [52] bei der 2-mg-Dosis nicht signifikant war, könnte auf eine U-förmige Dosis-Wirkungs-Kurve zurückgehen, wie sie auch im Tiermodell für neuroprotektive Effekte von Rasagilin an der Ratte gezeigt wurden [8, 61, 75]. Wenn auch diese beiden großen Studien immer noch einige Fragen offen lassen, scheint sich doch heute die Interpretation durchzusetzen [54], dass neuroprotektive und damit Krankheits-modifizierende Effekte für Rasagilin bei Parkinson-Patienten vorhanden sind [37].

Zusammenfassung

1. Bei Selegilin und Rasagilin handelt es sich um zwei chemisch unterschiedliche irreversible Monoaminoxidase-B(MAO-B)-Inhibitoren mit deutlicher Spezifität, da die Hemmstärke für die MAO-A bei beiden Verbindungen in vitro und in vivo etwa zwei Zehnerpotenzen geringer ist.
2. Selegilin ist ein etwa 5-fach schwächerer Inhibitor von MAO-B als Rasagilin, was allerdings durch eine entsprechend höhere Tagesdosis ausgeglichen wird. Als Konsequenz

führen unter therapeutischen Bedingungen beide Substanzen zu einer praktisch 100%igen Hemmung von MAO-B in Gehirn und Thrombozyten.

3. Beide Substanzen haben durch die irreversible Hemmung von MAO-B einen „hit and run“-Wirkungsmechanismus, die biologische Halbwertszeit wird durch die Neusynthese des Enzyms nach Absetzen determiniert. Für beide Substanzen ist nach Absetzen die MAO-B-Aktivität nach 40 Tagen (Gehirn) oder 14 Tagen (Thrombozyten) wieder auf dem Ausgangswert. Für die Steuerung der therapeutischen Wirkung ist daher die klassische Pharmakokinetik weniger relevant. Sie ist für beide Substanzen eher ähnlich mit t_{max} -Werten von unter einer Stunde und $t_{1/2}$ -Werten von 1 bis 3 Stunden.
4. Therapeutisch wichtige und relevante pharmakokinetische Unterschiede bestehen zum einen bei der Bioverfügbarkeit, die mit <10% für Selegilin fast schon problematisch gering ist, bei Rasagilin immerhin rund 40% beträgt. Zum anderen ist nur die Pharmakokinetik von Rasagilin im therapeutischen Bereich linear, bei Selegilin aber nicht, so dass die Plasmaspiegel bei Dosiserhöhung überproportional steigen.
5. Während Selegilin sehr stark zu den sympathomimetischen und psychotomimetischen Substanzen Methamphetamin und Amphetamin abgebaut wird, die erhebliche Plasmakonzentrationen erreichen, ist der einzige Metabolit des Rasagilins (1-Aminoindan) in dieser Richtung nicht wirksam.
6. Die Amphetamin-Metaboliten werden für die häufigeren psychotomimetischen UAW des Selegilins und Schlafstörungen verantwortlich gemacht. Darüber hinaus belegen experimentelle Untersuchungen, dass unter Selegilin sehr viel stärker und reproduzierbarer Kreislaufveränderungen nachweisbar sind, die zwar nicht für häufige, aber potenziell kritische kardiovaskuläre UAW

(Hypotonie, Orthostase, Schwindel) des Wirkstoffs verantwortlich gemacht werden.

7. Mechanistisch unklar sind leichte Vorteile von Rasagilin im Hinblick auf eine diätetische Tyramin-Reaktion und etwas deutlichere Vorteile im Hinblick auf das Risiko eines Serotonin-Syndroms bei Kombinationen mit serotoninerger Substanzen wie beispielsweise mit SSRI.
8. Beide Substanzen haben neuroprotektive und neurorestorative Eigenschaften, wahrscheinlich – besonders bei Rasagilin – zum Teil unabhängig von der MAO-B-Hemmung. In vielen experimentellen Ansätzen konnte hier eine überlegene Wirksamkeit von Rasagilin gezeigt werden. Dazu trägt wahrscheinlich die neuroprotektive Eigenwirkung von 1-Aminoindan bei, während die Amphetamin-Metaboliten von Selegilin eigenständige neurotoxische Eigenschaften haben und neuroprotektive Effekte von Selegilin reduzieren können.
9. Die überlegenen neuroprotektiven Eigenschaften von Rasagilin bilden sich auch in der klinischen Datenlage ab, wo bis jetzt für Rasagilin wesentlich klarere Evidenzen für eine neuroprotektive, eigentlich „disease modifying“-Wirksamkeit gezeigt werden konnten.
10. Rasagilin zeigt damit signifikante und relevante Vorteile im Hinblick auf die Pharmakokinetik (Linearität, Bioverfügbarkeit) und wirksame Metaboliten (keine psychotomimetischen und neurotoxischen Amphetamine, sondern das eigenständig neuroprotektive Aminoindan). Als Folge sind psychotomimetische und kardiovaskuläre UAW weniger zu erwarten. Die überlegene neuroprotektive Wirkung bildet sich auch in aktuellen klinischen Langzeitstudien ab. Die Einschätzung dieser distinkten, aber doch deutlichen Vorteile von Rasagilin gegenüber der älteren Verbindung Selegilin schlägt sich auch in ganz aktuellen vergleichenden Stellungnahmen zu beiden Substanzen in der

US-amerikanischen Literatur nieder [37].

Interessenkonflikte

WEM hat Vortrags- bzw. Beraterhonorare von Bristol-Myers Squibb, Cassellamed, Lundbeck, Novartis, Schwabe, Teva und UCB sowie Forschungsunterstützung von Cassellamed, Lundbeck, Schwabe und UCB erhalten.

HR hat u. a. Vortrags- bzw. Beraterhonorare von TEVA/Lundbeck erhalten.

Pharmacokinetic and pharmacodynamic properties of selegiline and rasagiline

Selegiline and rasagiline are irreversible inhibitors of monoamine oxidase type B (MAO-B). Due to the weaker potency and the lower bioavailability of selegiline its daily dose is about ten times higher to give the same level of MAO-B inhibition. Both drugs have rather short elimination half-lives. However, due to the irreversible binding to MAO-B, both block MAO-B in human brain for about 40 days. Selegiline is metabolized to a large extent to amphetamine and methamphetamine which are relevant for the side effect profile, rasagiline is metabolized to 1-aminoindan, which contributes to the neuroprotektive properties. The amphetamine metabolites very likely contribute to more common neurological (e. g. sleep disturbances) and cardiovascular (e. g. tachycardia, hypotension) side effects of selegiline relative to rasagiline. Both drugs show neuroprotective effects which are more pronounced for rasagiline than for selegiline, probably because of the rasagiline metabolite 1-aminoindan. The latter probably explains stronger disease-modifying effects of rasagiline relative to selegiline when given to Parkinson patients.

Key words: Selegiline, rasagiline, pharmacokinetics, pharmacodynamic, differences

Literatur

1. Abassi ZA, Binah O, Youdim MB. Cardiovascular activity of rasagiline, a selective and potent inhibitor of mitochondrial monoamine oxidase B: comparison with selegiline. *Br J Pharmacol* 2004;143:371–8.
2. Abu-Raya S, Tabakman R, Blaugrund E, Trembovler V, et al. Neuroprotective and neurotoxic effects of monoamine oxidase-B inhibitors and derived metabolites under ischemia in PC12 cells. *Eur J Pharmacol* 2002;434:109–16.
3. Ahlskog JE, Uitti RJ. Rasagiline, Parkinson neuroprotection, and delayed-start trials: still no satisfaction? *Neurology* 2010;74:1143–8.
4. Bar Am O, Amit T, Youdim MB. Contrasting neuroprotective and neurotoxic actions of respective metabolites of anti-Parkinson drugs rasagiline and selegiline. *Neurosci Lett* 2004;355:169–72.
5. Bar-Am O, Weinreb O, Amit T, Youdim MB. The neuroprotective mechanism of 1-(R)-aminoindan, the major metabolite of the anti-parkinsonian drug rasagiline. *J Neurochem* 2010;112:1131–7.
6. Bench CJ, Price GW, Lammertsma AA, Cremer JC, et al. Measurement of human ce-

rebral monoamine oxidase type B (MAO-B) activity with positron emission tomography (PET): a dose ranging study with the reversible inhibitor Ro 19–6327. *Eur J Clin Pharmacol* 1991;40:169–73.

7. Ben-Shlomo Y, Churchyard A, Head J, Hurwitz B, et al. Investigation by Parkinson's Disease Research Group of United Kingdom into excess mortality seen with combined levodopa and selegiline treatment in patients with early, mild Parkinson's disease: further results of randomised trial and confidential inquiry. *BMJ* 1998;316:1191–6.
8. Blandini F. Neuroprotection by rasagiline: a new therapeutic approach to Parkinson's disease? *CNS Drug Rev* 2005;11:183–94.
9. Brown JM, Yamamoto BK. Effects of amphetamines on mitochondrial function: role of free radicals and oxidative stress. *Pharmacol Ther* 2003;99:45–53.
10. Callaghan RC, Cunningham JK, Sajeew G, Kish SJ. Incidence of Parkinson's disease among hospital patients with methamphetamine-use disorders. *Mov Disord* 2010;25:2333–9.
11. Carrillo MC, Minami C, Kitani K, Maruyama W, et al. Enhancing effect of rasagiline on superoxide dismutase and catalase activities in the dopaminergic system in the rat. *Life Sci* 2000;67:577–85.
12. Chen JJ, Swope DM. Clinical pharmacology of rasagiline: a novel, second-generation propargylamine for the treatment of Parkinson's disease. *J Clin Pharmacol* 2005;45:878–94.
13. Chen JJ, Swope DM, Dashtipour K. Comprehensive review of rasagiline, a second-generation monoamine oxidase inhibitor, for the treatment of Parkinson's disease. *Clin Ther* 2007;29:1825–49.
14. Churchyard A, Mathias CJ, Boonkongchuen P, Lees AJ. Autonomic effects of selegiline: possible cardiovascular toxicity in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1997;63:228–34.
15. Churchyard A, Mathias CJ, Lees AJ. Selegiline-induced postural hypotension in Parkinson's disease: a longitudinal study on the effects of drug withdrawal. *Mov Disord* 1999;14:246–51.
16. deMarcaida JA, Schwid SR, White WB, Blindauer K, et al.; Parkinson Study Group TEMPO; PRESTO Tyramine Substudy Investigators and Coordinators. Effects of tyramine administration in Parkinson's disease patients treated with selective MAO-B inhibitor rasagiline. *Mov Disord* 2006;21:1716–21.
17. Dimpfel W, Hoffmann JA. Electropharmacograms of rasagiline, its metabolite aminoindan and selegiline in the freely moving rat. *Neuropsychobiology* 2010;62:213–20.
18. Dimpfel W, Hoffmann JA. Effects of rasagiline, its metabolite aminoindan and selegiline on glutamate receptor mediated signalling in the rat hippocampus slice in vitro. *BMC Pharmacol* 2011;11:2.
19. Donnan PT, Steinke DT, Stubbings C, Davey PG, et al. Selegiline and mortality in subjects with Parkinson's disease: a longitudinal community study. *Neurology* 2000;55:1785–9.

20. Elmer L, Schwid S, Eberly S, Goetz C, et al. Rasagiline-associated motor improvement in PD occurs without worsening of cognitive and behavioral symptoms. *J Neurol Sci* 2006;248:78–83.
21. Fachinformation Azilect® (Rasagilin), Oktober 2010.
22. Fachinformation Movergan® (Selegilin), Februar 2008.
23. Fernandez HH, Chen JJ. Monoamine oxidase-B inhibition in the treatment of Parkinson's disease. *Pharmacotherapy* 2007;27:174S–85S.
24. Finberg JP, Lamensdorf I, Commissiong JW, Youdim MB. Pharmacology and neuroprotective properties of rasagiline. *J Neural Transm Suppl* 1996;48:95–101.
25. Finberg JP, Gross A, Bar-Am O, Friedman R, et al. Cardiovascular responses to combined treatment with selective monoamine oxidase type B inhibitors and L-DOPA in the rat. *Br J Pharmacol* 2006;149:647–56.
26. Finberg JP, Youdim MB. Pharmacological properties of the anti-Parkinson drug rasagiline. *Neuropharmacology* 2002;43:1110–8.
27. Fowler JS, Volkow ND, Logan J, Wang GJ, et al. Slow recovery of human brain MAO B after L-deprenyl (Selegiline) withdrawal. *Synapse* 1994;18:86–93.
28. Freedman NM, Mishani E, Krausz Y, Weininger J, et al. In vivo measurement of brain monoamine oxidase B occupancy by rasagiline, using (11)C-l-deprenyl and PET. *J Nucl Med* 2005;46:1618–24.
19. Frey BN, Martins MR, Petronilho FC, Dal-Pizzol F, et al. Increased oxidative stress after repeated amphetamine exposure: possible relevance as a model of mania. *Bipolar Disord* 2006;8:275–80.
30. Glezer S, Finberg JP. Pharmacological comparison between the actions of methamphetamine and 1-aminoindan stereoisomers on sympathetic nervous function in rat vas deferens. *Eur J Pharmacol* 2003;472:173–7.
31. Goetz CG, Schwid SR, Eberly SW, Oakes D, et al. Parkinson Study Group TEMPO and PRESTO Investigators. Safety of rasagiline in elderly patients with Parkinson's disease. *Neurology* 2006;66:1427–9.
32. Goggi J, Theofilopoulos S, Riaz SS, Jauniaux E, et al. The neuronal survival effects of rasagiline and deprenyl on fetal human and rat ventral mesencephalic neurones in culture. *Neuroreport* 2000;11:3937–41.
33. Goren T, Adar L, Sasson N, Weiss YM. Clinical pharmacology tyramine challenge study to determine the selectivity of the monoamine oxidase type B (MAO-B) inhibitor rasagiline. *J Clin Pharmacol* 2010;50:1420–8.
34. Hauser RA, Lew MF, Hurtig HI, Ondo WG, et al.; TEMPO Open-label Study Group. Long-term outcome of early versus delayed rasagiline treatment in early Parkinson's disease. *Mov Disord* 2009;24:564–73.
35. Jenner P. Preclinical evidence for neuroprotection with monoamine oxidase-B inhibitors in Parkinson's disease. *Neurology* 2004;63(Suppl 2):S13–22.
36. Kitani K, Minami C, Yamamoto T, Maruyama W, et al. Do antioxidant strategies work against aging and age-associated disorders? Propargylamines: a possible antioxidant strategy. *Ann NY Acad Sci* 2001;928:248–60.
37. Knudsen-Gerber DS. Selegiline and rasagiline: twins or distant cousins? Guidelines. *Consult Pharm* 2011;26:48–51.
38. Kupsch A, Sautter J, Götz ME, Breithaupt W, et al. Monoamine oxidase-inhibition and MPTP-induced neurotoxicity in the non-human primate: comparison of rasagiline (TVP 1012) with selegiline. *J Neural Transm* 2001;108:985–1009.
39. Laine K, Anttila M, Huupponen R, Mäki-Ikola O, et al. Multiple-dose pharmacokinetics of selegiline and desmethylselegiline suggest saturable tissue binding. *Clin Neuropharmacol* 2000;23:22–7.
40. Lamensdorf I, Porat S, Simantov R, Finberg JP. Effect of low-dose treatment with selegiline on dopamine transporter (DAT) expression and amphetamine-induced dopamine release in vivo. *Br J Pharmacol* 1999;126:997–1002.
41. Lee DH, Mendoza M, Dvoroziak MT, Chung E, et al. Platelet monoamine oxidase in Parkinson patients: effect of L-deprenyl therapy. *J Neural Transm Park Dis Dement Sect* 1989;1:189–94.
42. Lees AJ. Comparison of therapeutic effects and mortality data of levodopa and levodopa combined with selegiline in patients with early, mild Parkinson's disease. Parkinson's Disease Research Group of the United Kingdom. *BMJ* 1995;311:1602–7.
43. Lew MF, Hauser RA, Hurtig HI, Ondo WG, et al. Long-term efficacy of rasagiline in early Parkinson's disease. *Int J Neurosci* 2010;120:404–8.
44. Magyar K, Pálfi M, Tábi T, Kalász H, et al. Pharmacological aspects of (–)-deprenyl. *Curr Med Chem* 2004;11:2017–31.
45. Mahmood I, Marinac JS, Willsie S, Mason WD. Pharmacokinetics and relative bioavailability of selegiline in healthy volunteers. *Biopharm Drug Dispos* 1995;16:535–45.
46. Mahmood I. Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of selegiline. An update. *Clin Pharmacokinet* 1997;33:91–102.
47. Martin WR, Sloan JW, Sapira JD, Jasinski DR. Physiologic, subjective, and behavioral effects of amphetamine, methamphetamine, ephedrine, phenmetrazine, and methylphenidate in man. *Clin Pharmacol Ther* 1971;12:245–58.
48. Montastruc JL, Chaumerliac C, Desboeuf K, Manika M, et al. Adverse drug reactions to selegiline: a review of the French pharmacovigilance database. *Clin Neuropharmacol* 2000;23:271–5.
49. Naoi M, Maruyama W. Functional mechanism of neuroprotection by inhibitors of type B monoamine oxidase in Parkinson's disease. *Expert Rev Neurother* 2009;9:1233–50.
50. Nickel B, Schulze G, Szelenyi I. Effect of enantiomers of deprenyl (selegiline) and amphetamine on physical abuse liability and cortical electrical activity in rats. *Neuropharmacology* 1990;29:983–92.
51. Nickel B, Szelenyi I, Schulze G. Evaluation of physical dependence liability of l-deprenyl (selegiline) in animals. *Clin Pharmacol Ther* 1994;56:757–67.
52. Olanow CW, Hauser RA, Jankovic J, Langston W, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled, delayed start study to assess rasagiline as a disease modifying therapy in Parkinson's disease (the ADAGIO study): rationale, design, and baseline characteristics. *Mov Disord* 2008;23:2194–201.
53. Olanow CW, Rascol O, Hauser R, Feigin PD, et al.; ADAGIO Study Investigators. A double-blind, delayed-start trial of rasagiline in Parkinson's disease. *N Engl J Med* 2009;361:1268–78.
54. Olanow CW, Rascol O. The delayed-start study in Parkinson disease: can't satisfy everyone. *Neurology* 2010;74:1149–50.
55. Parkinson Study Group. A controlled trial of rasagiline in early Parkinson disease: the TEMPO Study. *Arch Neurol* 2002;59:1937–43.
56. Parkinson Study Group. A controlled, randomized, delayed-start study of rasagiline in early Parkinson disease. *Arch Neurol* 2004;61:561–6.
57. Pavese N, Rimoldi O, Gerhard A, Brooks DJ, et al. Cardiovascular effects of methamphetamine in Parkinson's disease patients. *Mov Disord* 2004;19:298–303.
58. Pursiainen V, Korpelainen TJ, Haapaniemi HT, Sotaniemi AK, et al. Selegiline and blood pressure in patients with Parkinson's disease. *Acta Neurol Scand* 2007;115:104–8.
59. Rascol O. Rasagiline in the pharmacotherapy of Parkinson's disease – review. *Expert Opin Pharmacother* 2005;6:2061–75.
60. Riederer P, Lachenmayer L, Laux G. Clinical applications of MAO-inhibitors. *Curr Med Chem* 2004;11:2033–43.
61. Sagi Y, Mandel S, Amit T, Youdim MB. Activation of tyrosine kinase receptor signaling pathway by rasagiline facilitates neurorescue and restoration of nigrostriatal dopamine neurons in post-MPTP-induced parkinsonism. *Neurobiol Dis* 2007;25:35–44.
62. Schulz R, Antonin KH, Hoffmann E, Jedrychowski M, et al. Tyramine kinetics and pressor sensitivity during monoamine oxidase inhibition by selegiline. *Clin Pharmacol Ther* 1989;46:528–36.
63. Simpson GM, Frederickson E, Palmer R, Pi E, et al. Platelet monoamine oxidase inhibition by deprenyl and tranlycypromine: implications for clinical use. *Biol Psychiatry* 1985;20:684–7.
64. Speiser Z, Fine T, Litinetsky L, Eliash S, et al. Differential behavioral syndrome evoked in the rats after multiple doses of SSRI fluoxetine with selective MAO inhibitors rasagiline or selegiline. *J Neural Transm* 2008;115:107–16.
65. Tazik S, Johnson S, Lu D, Johnson C, et al. Comparative neuroprotective effects of rasagiline and aminoindan with selegiline on dexamethasone-induced brain cell apoptosis. *Neurotox Res* 2009;15:284–90.
66. Thébault JJ, Guillaume M, Levy R. Tolerability, safety, pharmacodynamics, and pharmacokinetics of rasagiline: a potent, selective, and irreversible monoamine oxidase type B inhibitor. *Pharmacotherapy* 2004;24:1295–305.

67. Thornton C, Doré CJ, Elsworth JD, Herbert M, et al. The effect of deprenyl, a selective monoamine oxidase B inhibitor, on sleep and mood in man. *Psychopharmacology (Berl)* 1980;70:163–6.
68. Weinreb O, Amit T, Sagi Y, Drigues N, et al. Genomic and proteomic study to survey the mechanism of action of the anti-Parkinson's disease drug, rasagiline compared with selegiline, in the rat midbrain. *J Neural Transm* 2009;116:1457–72.
69. Weinreb O, Bar-Am O, Prosolovich K, Amit T, et al. Does 1-(R)-aminoindan possess neuroprotective properties against experimental Parkinson's disease? *Antioxid Redox Signal* 2011;14:767–75.
70. Weinreb O, Amit T, Bar-Am O, Youdim MB. Rasagiline: a novel anti-Parkinsonian monoamine oxidase-B inhibitor with neuroprotective activity. *Prog Neurobiol* 2010;92:330–44.
71. Youdim MB, Gross A, Finberg JP. Rasagiline [N-propargyl-1R(+)-aminoindan], a selective and potent inhibitor of mitochondrial monoamine oxidase B. *Br J Pharmacol* 2001;132:500–6.
72. Youdim MB, Tipton KF. Rat striatal monoamine oxidase-B inhibition by 1-deprenyl and rasagiline: its relationship to 2-phenylethylamine-induced stereotypy and Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord* 2002;8:247–53.
73. Youdim MB, Edmondson D, Tipton KF. The therapeutic potential of monoamine oxidase inhibitors. *Nat Rev Neurosci* 2006;7:295–309.
74. Youdim MB, Bakhle YS. Monoamine oxidase: isoforms and inhibitors in Parkinson's disease and depressive illness. *Br J Pharmacol* 2006;147(Suppl 1):S287–96.
75. Youdim MB. Rasagiline in Parkinson's disease. *N Engl J Med* 2010;362:657–58.
76. Zhu W, Xie W, Pan T, Jankovic J, et al. Comparison of neuroprotective and neurorestorative capabilities of rasagiline and selegiline against lactacystin-induced nigrostriatal dopaminergic degeneration. *J Neurochem* 2008;105:1970–8.

PPT – Bücherforum

Interaktionen

Einführung mit Rezeptbeispielen aus der Praxis. Von Eugen J. Verspohl. Deutscher Apotheker Verlag, Stuttgart 2012. 5., völlig neu bearbeitete und erweiterte Auflage. XIV, 209 Seiten, 16 Abbildungen, 6 Tabellen, 63 Rezepte. Kartoniert. 29,80 Euro.

Die Rote Liste enthält etwa 2200 Wirkstoffe. Will man jeden dieser Wirkstoffe mit jedem anderen kombinieren, dann kommt man auf 2418900 mögliche Kombinationen. Es ist daher nahe liegend anzunehmen, dass die Beurteilung von Kombinationen bezüglich potenzieller Wechselwirkungen nur mit einem Computerprogramm zu bewältigen ist. Man fragt sich daher, was dieses knapp 200 Seiten umfassende Buch von Verspohl leisten kann, da es nur 240 Kombinationen abhandelt. Aber wenn man das Buch zur Hand nimmt und nachliest, dann erkennt man rasch, dass dies kein Nachschlagewerk ist, sondern ein wertvolles und anspruchsvolles Lehrbuch, um zu lernen, mit Medikamentenkombinationen umzugehen. Hauptzielgruppe für das kompakte Werk sind Apothekerinnen und Apotheker, denen der Patient sein Rezept vorgelegt hat und die sich der Herausforderung stellen,

die Liste der Medikamente auf ihr Wechselwirkungsrisiko zu prüfen. Im ersten Teil werden auf 20 Seiten die theoretischen Grundlagen von Arzneimittelwechselwirkungen dargestellt. Die wesentlichen Prinzipien werden anschaulich erklärt. Dann folgt der Hauptteil „Praxisbeispiele“. Die beispielhaft dargestellten 240 Kombinationen und ihre Aufbereitung haben es in sich. Sie veranschaulichen realitätsnah, wie man Medikamentenkombinationen in Hinblick auf ihr Wechselwirkungsrisiko valide beurteilen kann und daraus Empfehlungen für den Patienten und/oder behandelnden Arzt ableitet.

Die Kenntnis der pharmakologischen Eigenschaften der Wirkstoffe ist das wesentliche Element dieser Arzneimittelüberwachung. Bei der Besprechung der Kombinationen werden zunächst diese Eigenschaften der einzelnen Wirkstoffe dargestellt und dann zu erwartende Interaktionseffekte erläutert. Jede einzelne Kombination wird daraufhin beurteilt, ob eine Überwachung oder Anpassung nötig ist oder ob die Kombination kontraindiziert ist, weil schwerwiegende Folgen wahrscheinlich sind. Auch kommt es vor, dass eine Kombination als sinnvoll eingestuft wird.

Die Überwachung von Medikamentenkombinationen gehört mehr und mehr zum

Alltag der Kundenbetreuung in der Apotheke. Dies ist eine Herausforderung für das Personal. Es ist wohl illusorisch, dass ein Kunde eine solch umfassende Beratung erfährt, wie sie im Buch von Verspohl beispielhaft an 63 Musterrezepten abgehandelt wird. Dazu fehlen in der Regel die Zeit und das Wissen. Die langsam besser werdenden Computerprogramme sind eine wichtige Unterstützung, um das verfügbare Wissen rasch abzurufen. Aber keines dieser Programme ist vollständig und jedes ist fehlerhaft. Daher ist es wichtig, dass die Apothekerin und der Apotheker über Wissen verfügen, wie man potenzielle Arzneimittelwechselwirkungen erkennt und wie man sie beurteilt. Das von Verspohl in fünfter Auflage erschienene Lehrbuch „Interaktionen“ ist ein äußerst wertvolles Werk, um dies zu erlernen und zu trainieren. Wer das Buch Rezept für Rezept durcharbeitet, wird sich an gleiche oder ähnliche Verschreibungen erinnern, was das Lernen begünstigt. Er kann so ein wichtiger Berater in der durch Polypragmasie geprägten Pharmakotherapie werden und zu mehr Arzneimittelsicherheit beitragen.

*Prof. Dr. Christoph Hiemke,
Mainz*