

Erfahrungen mit dem Rotigotin-Pflaster bei der Therapie des Parkinson-Syndroms

Dirk Woitalla, Siegfried Muhlack und Peter H. Kraus, Bochum

Rotigotin ist ein nichtergoliner, zentral wirkender Dopaminagonist zur transdermalen Anwendung bei Parkinson-Patienten in unterschiedlichen Stadien der Erkrankung. Der Wirkstoff wird über ein transdermales Applikationssyndrom abgegeben, welches verschiedene pharmakokinetische Vorteile gegenüber den oral verfügbaren Dopaminagonisten bietet. Inzwischen liegen zahlreiche Studien vor, die den Effekt von Rotigotin auf die motorischen und nichtmotorischen Symptome des Parkinson-Syndroms und einen Vergleich mit anderen nichtergolinen Substanzen erlauben. In dieser Übersicht sollen die wichtigsten pharmakokinetischen Parameter und Studien zur Anwendung von Rotigotin vorgestellt werden sowie spezifische Therapiesituationen betrachtet werden, bei denen die transdermale Anwendung einen Vorteil bietet.

Schlüsselwörter: Parkinson- Syndrom, Rotigotin, Dopaminagonist, Review

Psychopharmakotherapie 2012;19:214–20.

Die Einführung von Levodopa in die Behandlung des Parkinson-Syndroms führte zu einer nachhaltigen Änderung der therapeutischen Optionen und damit auch dem aus der Erkrankung erwachsenden Leiden der Patienten [2, 10, 38]. Nur wenige Jahre nach Einführung der Levodopa-Therapie wurden erste Fallberichte zum Auftreten motorischer Fluktuationen unter Levodopa publiziert, die bis heute die Therapie mit Levodopa insbesondere bei jüngeren Patienten limitieren [21, 34]. Bereits in der 70er Jahren des vergangenen Jahrhunderts wurde postuliert, aus diesem Grund die Therapie mit Levodopa möglichst lange hinauszuzögern [21]. Trotz zahlreicher Bemühungen, zum Beispiel der Einführung von Catechol-O-methyltransferase-(COMT)-Inhibitoren oder der intrajejunalen Applikation von Levodopa, begrenzen diese Nebenwirkungen bis heute die Therapie mit Levodopa.

Das Ziel, den Neurotransmitter zu substituieren, relativierte sich in der Folge und führte zur Entwicklung von Medikamenten mit direkter Wirkung am Dopaminrezeptor. Es bestand zum einen die Hoffnung, den Rezeptor kon-

tinuierlich zu stimulieren und damit den beobachteten Nebenwirkungen der Therapie entgegenwirken zu können, zum anderen, die einzelnen dopaminergen Subrezeptoren gezielt zu stimulieren, um auf diese Weise eine individuelle symptomorientierte Therapie zu ermöglichen. Klinische Studien mit Bromocriptin, dem ersten oral verfügbaren Dopaminagonisten, bestätigten die Wirksamkeit dieses Therapieprinzips [20, 31]. In den folgenden Jahren wurden zahlreiche weitere Dopaminagonisten entwickelt und zugelassen. Diese Dopaminagonisten weisen unterschiedliche Rezeptoraffinitäten zu den einzelnen Dopaminrezeptoren auf, aber auch zu anderen Rezeptoren, die direkt oder indirekt Einfluss auf die Symptome der Erkrankung nehmen [25]. Die Dopaminagonisten werden nach ihrer chemischen Grundstruktur in ergoline und nichtergoline Substanzen unterschieden.

In den Folgejahren wurde die Induktion fibrotischer Veränderungen als relevante Nebenwirkung einzelner Agonisten identifiziert [32]. Diese Nebenwirkung, die sich auf eine Stimulation des Serotonin-(5-HT)-_{2B}-Rezeptors zurückfüh-

ren lässt, schränkte die Auswahl der Dopaminagonisten in der Folge erheblich ein und führte zur Neuentwicklung weiterer Agonisten. Fibrotische Umbauvorgänge werden gewöhnlich mit der ergolinen Grundstruktur in direkte Verbindung gebracht, es ist jedoch zu bedenken, dass einzelne ergoline Dopaminagonisten antagonistische Wirkung am 5-HT_{2B} Rezeptor entfalten (z. B. Lisurid) und Fibrosen unter diesen Agonisten bisher nicht berichtet wurden [18, 25, 32].

Rotigotin ist ein Dopamin-(D-)Rezeptoragonist mit nichtergoliner Grundstruktur. Es wirkt agonistisch an D₃-, D₁-, D₅-, D_{2L}- und D₄-Rezeptoren [25]. Die Substanz weist zudem agonistische Aktivität am 5HT_{1A}-Rezeptor auf, wirkt antagonistisch am α_{2B}-Rezeptor und ist inaktiv am 5-HT₇- und 5-HT_{2B}-Rezeptor [33]. Rotigotin ist in transdermaler Applikationsform zur Mono- oder Kombinationstherapie der

Priv.-Doz. Dr. med. Dirk Woitalla, Priv.-Doz. Dr. med. Siegfried Muhlack, Priv.-Doz. Dr. med. Peter H. Kraus, St. Josef Hospital Bochum, Neurologische Universitätsklinik der Ruhr-Universität Bochum, Gudrunstr. 56, 44791 Bochum, E-Mail: dirk.woitalla@ruhr-uni-bochum.de

Parkinson-Erkrankung und des Restless-Legs-Syndroms zugelassen (Fachinformation Neupro[®], Stand August 2012). Der Wirkstoff wird von einem Silikon-basierten Pflaster unidirektional in die Haut abgegeben und bewirkt stabile Plasmakonzentration über den empfohlenen Applikationszeitraum von 24 Stunden. Die Wirksamkeit von Rotigotin konnte in mehreren klinischen Studien belegt werden. Besonders gut untersucht sind neben der motorischen Wirkung die Effekte auf das Schlafverhalten.

Pharmazeutische Eigenschaften des Rotigotin-Pflasters

Die Haut stellt eine natürliche Barriere dar, die im Wesentlichen vom Stratum corneum getragen wird. Die transdermale Applikation eines Wirkstoffs hat verschiedene grundsätzliche Vorteile für die Applikation eines Medikaments. Sie umgeht die enterohepatische Elimination und erlaubt daher niedrigere Applikationsmengen für eine Vielzahl von Wirkstoffen. Allerdings ist die transdermale Applikation in Abhängigkeit von den Stoffeigenschaften oft begrenzt. Höhere Wirkstoffmengen können nur durch eine Veränderung der Pflastergröße erreicht werden [17]. Neben den spezifischen Herausforderungen an die molekularen Eigenschaften (Lipophilie, Molekülgröße, Ladung) beeinflussen die Eigenschaften des Pflasters die Resorption des Wirkstoffs maßgeblich.

Das Rotigotin-Pflaster besteht aus drei Schichten. Die äußere Schicht dient der strukturellen Stabilisierung und dem Schutz der Wirkstoffschicht. Der Wirkstoff ist in einer adhäsiven Matrixschicht eingebunden, die durch eine dritte, ablösbare Schicht begrenzt wird. Die aktive chemische Verbindung ist Rotigotin, (–)-(S)-6-[Propyl-(2-thiophen-2-ylethyl)amino]-5,6,7,8-tetrahydronaphthalen-1-ol, das S-Enantiomer eines Aminotetralin-Abkömmlings [4, 26]. Die Abgabe des Wirkstoffs erfolgt proportional zur Größe des Pflasters und wird mit 0,2 mg Rotigotin/cm² pro 24 h angegeben [4]. Die lag-Phase

der transdermalen Resorption wird durch die schwach basische Ausgangseigenschaft der Wirksubstanz verkürzt, die die Durchdringung beim physiologischen pH-Wert der Haut begünstigt. Der spezielle Aufbau des Matrixpflasters bewirkt eine lineare Wirkstoff-Abgabe über 24 Stunden [27]. In dieser Zeit erniedrigt sich die Wirkstoffkonzentration im Pflaster um etwa 45% [4]. Die Linearität der Wirkstofffreisetzung ist im Dosisbereich zwischen 1 und 24 mg/24 h gezeigt worden. Die kontinuierliche Wirkstofffreisetzung führt zu stabilen Wirkstoffkonzentrationen im Plasma über einen Zeitraum von 24 Stunden [13, 24].

Die Resorption des Wirkstoffs weist eine Abhängigkeit vom Applikationsort auf, allerdings sind diese Unterschiede im klinischen Alltag nicht bedeutsam [4]. Daten internationaler Studien zufolge bestehen keine Resorptionsunterschiede in klimatisch unterschiedlichen Regionen, die natürliche Transpiration bedingt allerdings gelegentlich Adhäsionsprobleme.

Die lag-Phase beträgt 2 bis 3 Stunden, die Plateauphase wird nach 12 bis 24 Stunden erreicht [8]. Das Maximum der Plasmakonzentration wird nach 16 Stunden erreicht [1]. Die Elimination erfolgt biphasisch mit einer initialen Halbwertszeit von 3 Stunden und einer terminalen Halbwertszeit von 5 bis 7 Stunden [4].

Rotigotin wird hauptsächlich durch Konjugation (Sulfatierung und Glukuronidierung) metabolisiert [8]. Die Bildung von N-desalkylierten Metaboliten mit anschließender Konjugation ist demgegenüber von untergeordneter Bedeutung [8]. Interaktionen mit Levodopa/Carbidopa werden nicht beobachtet [5], auch die Therapie mit Domperidon nahm keinen Einfluss auf die Pharmakokinetik von Rotigotin [6].

Dosierungsfragen

Aspekte für die Dosisfindung ergeben sich aus den Zulassungsstudien, die mit Rotigotin durchgeführt worden sind. Patienten mit fortgeschrittenem Krankheitsstadium benötigten in der *CLEO-*

PATRA-PD-Studie (Clinical efficacy of pramipexole and transdermal rotigotine in advanced PD) durchschnittlich 12,95 mg/24 h Rotigotin für eine befriedigende Einstellung motorischer Symptome, 52% dieser Patienten wurden zusätzlich mit Levodopa behandelt [30]. In der *PREFER-Studie* (Prospective randomized evaluation of a new formulation: efficacy of rotigotine) reduzierte Rotigotin in den Dosierungen 8 mg/24 h und 12 mg/24 h bei mit fortgeschrittenem Parkinson-Syndrom die Dauer der Off-Phasen um 1,8 h/Tag bzw. 1,2 h/Tag [23] (weitere Details zu den Studien im Abschnitt „Wirkung von Rotigotin auf motorische Symptome“).

Rotigotin weist nach den Studien einen deutlichen Effekt auf die Reduktion der Off-Zeit auf, ohne die Phasen mit beeinträchtigenden Dyskinesien zu verlängern. Der Effekt zeigt eine Abhängigkeit von der verabreichten Dosis, wobei die 12 mg/24 h-Dosis in den Studien Patienten mit etwas längeren Off-Phasen verabreicht wurden.

Im klinischen Alltag hat sich eine *Titration* zur Dosisfindung bewährt. Die Neueinstellung, häufiger Umstellung auf Rotigotin sollte zunächst bis zu einer Dosis von 8 mg/24 h ausgeführt werden und bei fortbestehenden Off-Phasen in einen Dosisbereich von 12 mg/24 h, in Einzelfällen auch 16 mg/24 h erhöht werden.

Äquivalenzdosen

Unter Berücksichtigung der klinischen Erfahrung wurden im Rahmen einer Switch-Studie die Umdosierung verschiedener Dopaminagonisten auf Rotigotin untersucht [22]. Dabei wurden je nach Dosierung der einzelnen Agonisten die in **Tabelle 1** wiedergegebenen Rotigotin-Dosierungen eingesetzt. Durch den Wechsel der angegebenen Dopaminagonisten in den entsprechenden äquivalenten Dosierungen kam es bei 77% der 116 eingeschlossenen Patienten zu einer subjektiven Besserung der klinischen Symptome nach Umstellung auf Rotigotin.

Diese Erfahrungen wurden auch in der *CLEOPATRA-Studie* berücksichtigt, in

Tab. 1. Äquivalenzdosen nichtergoliner Dopaminagonisten [22]; Äquivalenzdosen der einzelnen Agonisten finden sich auch in den Leitlinien der DGN [11]

Vorhergehender oraler Dopaminagonist			Rotigotin	
Ropinirol [mg/Tag]	Pramipexol [mg/Tag]	Cabergolin [mg/Tag]	Dosis	Pflastergröße
2,0	0,5	0,8	2 mg/24 h	10 cm ²
4,0	1,0	1,5	4 mg/24 h	20 cm ²
6,0	1,5	2,25	6 mg/24 h	30 cm ²
8,0–9,0	2,0	3,0	8 mg/24 h	40 cm ²

der der Effekt von Rotigotin nicht nur gegenüber Plazebo, sondern auch im Vergleich mit Pramipexol untersucht wurde; dabei wurde ein Dosierungsverhältnis der Agonisten von 4:1 (Pramipexol : Rotigotin) zugrunde gelegt [30]. Die optimale Einstellung der gleich schwer betroffenen Patientengruppen erfolgte mit 12,95 mg/24 h Rotigotin ($\pm 3,54$ mg/24 h) oder 3,1 mg Pramipexol [30]. Unter dieser Dosierung zeigte sich Pramipexol hinsichtlich der klinischen Wirksamkeit in der Tendenz als stärker, weshalb die Autoren ein etwas höheres Äquivalenzverhältnis postulieren [30]. Einschränkend muss darauf hingewiesen werden, dass die Studie nicht als Dosisfindungsstudie oder Dosisäquivalenzstudie intendiert war. Die Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Neurologie berücksichtigen die in **Tabelle 1** genannten Äquivalenzdosierungen in ihren Empfehlungen [11].

Einstellung und Umstellung auf Rotigotin

Der Wechsel der medikamentösen Therapie stellt in der Behandlung von Parkinson-Patienten eine besondere Herausforderung dar. Die Umstellung vorbehandelter Patienten, die aufgrund von Unverträglichkeiten oder mangelnder Besserung der Symptome auf einen anderen Dopaminagonisten eingestellt werden sollen, kann auf verschiedenen Wegen erfolgen. Ausgehend von den Erfahrungen der Zulassungsstudien sind für die einzelnen Agonisten Äquivalenzdosen definiert worden, die einen Anhaltspunkt für den Dosiszielbereich geben können [22]. Die Umstellung kann von einem auf den anderen Tag erfolgen. Diese Umstellung wird von der Mehrzahl der Patienten gut toleriert, in der Switch-Studie von LeWitt

[22] mussten bei bis zu 13% der Patienten Dosisanpassungen vorgenommen werden. Dabei muss über eine Anpassung der Dosis individuell entschieden werden. Die Nebenwirkungen, die im Rahmen dieser Umstellungsmodalität beobachtet wurden, bestanden in Hautveränderungen (8,6%), Nausea (6,0%) und Somnolenz (6,0%). In Einzelfällen wurden gravierende Nebenwirkungen beobachtet, die zum Abbruch der Therapie führten. Diese bestanden in Tachykardien, Insomnie, Depression und Dermatitis. Die angegebenen Äquivalenzdosen sind als Anhaltspunkt zu betrachten, etwa 10% der Patienten zeigten nach der Umstellung eine Verbesserung in den motorischen Skalen der entsprechenden Untersuchungsbögen [22].

Im klinischen Alltag wird diese als „overnight switch“ bezeichnete Umstellungsoption selten angewandt. Nach unseren eigenen Erfahrungen kann alternativ ein schleichendes Umstellungsverfahren mit gleich guten Ergebnissen gewählt werden. Hierbei empfiehlt sich zunächst die Addition von Rotigotin in einer Dosis von 2 mg/Tag unter Beibehaltung des ursprünglichen Agonisten für die Dauer einer Woche. Im Anschluss kann unter Dosiserhöhung von Rotigotin auf 4 mg/24 h die Dosis des ursprünglichen Agonist reduziert werden, wobei sich die Reduktion nach der Äquivalenztabelle richten sollte. Im Weiteren kann bei guter Verträglichkeit die Umstellung bis zur primären Rotigotin-Zieldosis von 8 mg/Tag fortgeführt werden. Inwieweit der ursprüngliche Agonist vollständig abgesetzt werden kann, in seiner Dosis reduziert werden muss oder Rotigotin in der Dosis angepasst werden muss, ist individuell zu entscheiden.

Wir haben unter diesem Umstellungsverfahren bisher keine gravierenden Nebenwirkungen beobachten können, die Gefahr einer temporären Überdosierung muss natürlich beachtet werden. Bei kritischen Patienten sollte daher zeitgleich mit der Eindosierung von Rotigotin mit der Reduktion des Ursprungsagonisten begonnen werden.

Wirkung von Rotigotin auf motorische Symptome

In mehreren randomisierten, Plazebo-kontrollierten Studien wurden die Effekte von Rotigotin auf motorische Symptome bei De-novo- und fortgeschrittenen Parkinson-Patienten nachgewiesen.

Erstsymptome

Die Wirksamkeit von Rotigotin bei Patienten mit beginnender Erkrankung wurde in verschiedenen Studien untersucht [12, 16, 29, 36]. Alle Studien zeigten einen statistisch signifikanten Effekt von Rotigotin auf motorische Symptome gegenüber Plazebo. Die Studien erlauben keinen Rückschluss über das Ausmaß der motorischen Besserung, da unterschiedliche Patientengruppen untersucht worden sind. Veränderungen der Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS) reichen von 3,50 Punkten [36] bis 5,0 Punkten [29]. Die beiden anderen zitierten Studien [12, 16] können für diese Wirksamkeitsbeurteilung nicht herangezogen werden, da ein Effektivitätsparameter als Einschlusskriterium genutzt wurde und in den Studien Rotigotin gegen Ropinirol untersucht wurde.

Elmer und Mitarbeiter [12] untersuchten die Langzeitwirkung von Rotigotin über einen Zeitraum von sechs Jahren bei Patienten in einem frühen Stadium der Erkrankung. Von den ursprünglich eingeschlossenen 217 Patienten konnten 47% über den gesamten Untersuchungszeitraum nachverfolgt werden. Unter der Behandlung konnte eine bleibende motorische Besserung unter das Ausgangsniveau über eine Dauer von zwei Jahren gezeigt werden. Der Anteil von Patienten mit Dyskinesien betrug

in dieser Studie 25%, bei 83% davon wurden die Dyskinesien erst nach der Einnahme von Levodopa beobachtet.

Motorische Fluktuationen

Motorische Fluktuationen sind eine Komplikation der medikamentösen Therapie des Parkinson-Syndroms. Sie treten sowohl nach einer Monotherapie mit Levodopa als auch nach Monotherapie mit Dopaminagonisten auf, allerdings tritt diese Komplikation nach Levodopa häufiger und früher auf. Motorische Fluktuationen werden in solche mit erkennbarem Bezug zur Medikationseinnahme („wearing-off“-Fluktuationen) oder ohne solchen erkennbaren Bezug („on-off“-Fluktuationen) eingeteilt. Die Behandlung dieser motorischen Komplikationen stellt eine große Herausforderung in der Therapie dar. Zur Therapie empfehlen sich medikamentöse Maßnahmen, die zu einer kontinuierlichen Stimulation dopaminergischer Neurone beitragen.

Die Effekte von Rotigotin auf die Off-Zeit bei Parkinson-Patienten wurde in zwei Studien untersucht [23, 30]. In der doppelblinden, dreiarmigen *PREFER-Studie* [23] wurde Rotigotin in den Dosierungen 8 mg/24 h (n=120) und 12 mg/24 h (n=111) mit Plazebo (n=120) verglichen. Die Patienten litten an einem fortgeschrittenen Parkinson-Syndrom und täglichen Off-Phasen von mindestens 2,5 Stunden Dauer. Die 24-wöchige Behandlung mit 8 mg/24 h Rotigotin führte zu einer Reduktion der Off-Zeit um 2,7 Stunden und damit um 1,8 Stunden mehr als Plazebo (-0,9 Stunden). Unter einer Dosis von 12 mg/24 h wurde die Off-Zeit im Mittel um 2,1 Stunden verkürzt. Die Responderrate, definiert als eine 30%ige Reduktion der Off-Zeit, betrug 56,6% mit 8 mg/24 h und 55,1% mit 12 mg/24 h (Plazebo: 34,5%). Damit erwiesen sich beide Dosierungen gegenüber Plazebo als überlegen [23]. Die unterschiedliche Effektivität der einzelnen Dosierungen erklärt sich aus den Ausgangsdaten der Vergleichsgruppen. Die mit der niedrigeren Rotigotin-Dosis behandelte Gruppe zeigte in der Ausgangsuntersuchung durchschnitt-

lich 6,7 Stunden Off-Zeit, die mit der höheren Dosis behandelten Patienten hatten eine durchschnittliche Off-Zeit von nur 6,3 Stunden. Für die 8 mg/24 h-Gruppe betrug die Reduktion der Off-Zeit demnach durchschnittlich 40,3%.

Gleichzeitig führte die optimierte dopaminerge Stimulation nicht zu einer Zunahme von Dyskinesien, sondern reduzierte die mit schwerwiegenden Dyskinesien einhergehenden Phasen um durchschnittlich 0,2 Stunden.

In der zweiten, unter hohen wissenschaftlichen Anforderungen durchgeführten Studie, der *CLEOPATRA-Studie* [30] wurde Rotigotin (bis 16 mg/24 h) mit Pramipexol (bis 4,5 mg/24 h) und Plazebo verglichen. Neben der Responderrate wurde auch in dieser Studie die Reduktion der Off-Phasen als primäre Zielgröße definiert. Insgesamt konnten in dieser Studie die Daten von 427 Patienten ausgewertet werden. Unter Rotigotin wurde bei einer mittleren Dosis von 12,95 mg/24 h eine durchschnittliche Reduktion der Off-Zeiten um 2,5 Stunden beobachtet, unter Pramipexol bei einer durchschnittlichen Dosis von 3,1 mg/24 h eine Reduktion um 2,8 Stunden; in der Plazebo-Gruppe lag die Reduktion bei 0,9 Stunden. Die Responderraten betragen 59,7% für Rotigotin, 67,0% für Pramipexol und 35,0% für Plazebo. Auch in dieser Studie wurde keine Zunahme von Dyskinesien beobachtet, sondern im Gegenteil sowohl unter Pramipexol als auch unter Rotigotin eine Abnahme der Phasen mit schwerwiegenden Dyskinesien um 23,3% unter Pramipexol und 21,6% unter Rotigotin.

Zusammengefasst zeigt sich, dass bei Patienten mit motorischen Fluktuationen die kontinuierliche transdermale Applikation zu einem Zuwachs an On-Zeit führt, ohne gleichzeitig die Phasen von Überbeweglichkeiten oder Dyskinesien zu verlängern. Aufgrund der verlängerten Wirkungsdauer erweist sich Rotigotin in der transdermalen Applikation gegenüber den oral verfügbaren Dopaminagonisten mit kürzerer Halbwertszeit insbesondere zur Behandlung früh morgens oder nächtlich auftretender Off-Phasen als

sinnvolle Therapieoption. Mit Rotigotin behandelte Patienten zeigten in der *PREFER-Studie* doppelt so häufig On-Phasen nach dem Erwachen wie Patienten unter Plazebo [23].

Andere motorische Symptome

In der *RECOVER-Studie* (Randomized evaluation of the 24-hour coverage: efficacy of rotigotine) wurden insbesondere die morgendliche Steifigkeit, nächtliche Schlafqualität und weitere motorische Symptome wie nächtliche Krämpfe, Dystonie und Akinesie vor und nach Gabe von Rotigotin untersucht [35]. Die Studie wurde als multinationale doppelblinde, Plazebo-kontrollierte Studie bei insgesamt 287 Parkinson-Patienten durchgeführt, bei denen die bisherige Therapie nur zu einer unbefriedigenden Kontrolle morgendlicher motorischer Defizite führte. Die Patienten wurden über 1 bis 8 Wochen auf die individuell beste Dosis eingestellt und wandten diese für weitere 4 Wochen an. Die Therapie mit Rotigotin führt zu einer signifikanten Besserung der genannten, direkt mit der Erkrankung verknüpften motorischen Einschränkungen. So besserte sich der NACDS (Nocturnal akinesia, dystonia, and cramps score) deutlich [35].

Morgendliche motorische Defizite stellen im Alltag eine besondere Herausforderung dar, da sie mit dem nächtlichen Abfall der Plasmakonzentration der Parkinson-Medikamente korrelieren. Die Einführung retardierter Produkte hat hierbei einen großen Fortschritt gebracht. Durch den Einsatz dieser Medikamente kann häufig auf invasivere therapeutische Optionen, wie die intraduodenale Gabe von Levodopa (Duo-dopa-Pumpe) oder die Gabe von Apomorphin, verzichtet werden.

Wirkung von Rotigotin auf nichtmotorische Symptome

Neben den motorischen Symptomen stellen die nichtmotorischen Symptome eine erhebliche Belastung für die Patienten dar und sind unter therapeutischen Aspekten bisher wenig untersucht. Umfangreichere Daten lieferte

die PRIAMO (Parkinson and non motor symptoms)-Studie, in der Barone et al. die Prävalenz nichtmotorischer Symptome bei 1072 Parkinson-Patienten erhoben [3]. Unter den nichtmotorischen Symptomen haben demnach *gastrointestinale Symptome* eine besonders große Bedeutung. Sie wurden in dieser Studie von 61 % aller Patienten beklagt und traten weitgehend unabhängig vom Krankheitsstadium auf. Gastrointestinale Symptome beruhen auf einer Funktionsstörung des Gastrointestinaltraktes, die wiederum ihre Ursache in einer Beteiligung des enterischen Nervensystems bei der Erkrankung hat. Neben den daraus resultierenden Symptomen ist die Gastroparese auch von funktioneller Bedeutung, da sie die Resorption oral applizierter Medikamente bei Parkinson-Patienten erheblich beeinflusst.

Auch *Schlafstörungen* (64,1%) und *Schmerzen* (60,9%) wurden sehr häufig als nichtmotorische Beschwerden genannt [3]. Möglicherweise als sekundäre Folge des gestörten Schlafverhaltens, aber auch als direkter Effekt der Parkinson-Medikation wurde *Müdigkeit* von 58,1% der Patienten angegeben. Als weitere, mit dem gestörten Schlaf in Verbindung stehende Symptome sind *Aufmerksamkeitsstörungen* und *kognitive Defizite* zu betrachten, die von 44,7% der Patienten berichtet wurden. Diese Symptome beeinträchtigen die Lebensqualität der Patienten maßgeblich.

Unter Berücksichtigung dieser Daten sind Studien zur Therapie der genannten Symptome von besonderer Bedeutung für die Therapie der Parkinson-Patienten. Der Effekt von Rotigotin auf wichtige nichtmotorische Symptome wird in verschiedenen Studien in Deutschland untersucht (www.clinicaltrials.gov):

- Gastrointestinale Störungen: NON-GI-Studie (SP0970, NCT 01159691); zurzeit in Auswertung
- Schmerz: NEUPAD (PD0004, NCT01606670); zurzeit in Durchführung

Die publizierten Daten der RECOVER-Studie belegen den Effekt der dop-

aminergen Substitutionsbehandlung mit Rotigotin auf die *Schlafqualität* von Parkinson-Patienten [35]. Neben der morgendlichen Beweglichkeit (s.o.) wurde das Schlafverhalten als primäre Kovariable erfasst. Im Dosisbereich zwischen 2 mg/24 h und 16 mg/24 h konnte neben der Besserung in den motorischen Skalen auch eine deutliche Besserung in den Skalen zur Untersuchung der Schlafqualität und der indirekt mit dem Schlaf assoziierten Parameter nachgewiesen werden [35]. Sowohl das Ein- als auch das Durchschlafverhalten besserte sich, ebenso die Tagesmüdigkeit [15, 35]. Nächtlich auftretende Symptome, wie muskuläre Krämpfe, Steifheit, Bewegungsdrang besserten sich nach den Daten der RECOVER-Studie ebenfalls.

Schlafstörungen sind mitverantwortlich für die eingeschränkte Lebensqualität von Parkinson-Patienten. Tagesmüdigkeit und Konzentrationsstörungen beeinträchtigen die Parkinson-Patienten im sozialen wie beruflichen Leben. Ein Teil der motorischen Probleme lässt sich ebenfalls auf diese kognitiven Einschränkungen zurückführen. Inwieweit das spezifische Rezeptorprofil für diese Wirkungen von Rotigotin verantwortlich ist, kann nur vermutet werden. Wahrscheinlich sind indirekte Effekte über die verbesserte Schlafqualität mitverantwortlich.

Studien, die die Veränderung der Lebensqualität bei Parkinson-Patienten unter Rotigotin untersuchten, wiesen eine deutliche Verbesserung in den einzelnen Subskalen des PDQ-8 (Parkinson's disease questionnaire) nach [15]. Auch bei Patienten mit fortgeschrittenem Krankheitsbild konnten Verbesserungen in den untersuchten Skalen zur Erfassung der Aktivitäten des täglichen Lebens, der Mobilität, körperlicher Einschränkungen nachgewiesen werden [30]. Daneben wurde auch eine Besserung allenfalls indirekt verbundener Variablen wie emotionales Wohlbefinden und Schlafverhalten gezeigt [30].

Die RECOVER-Studie berücksichtigte die Erfassung nichtmotorischer Symptome anhand der Non-motor Symptom

Scale (NMS). Unter der Behandlung mit Rotigotin fand sich eine erhebliche Besserung bezogen auf die globale Erfassung nichtmotorischer Symptome [35]. Die größten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen fanden sich für die individuellen Werte für Schlaf/Müdigkeit und Stimmung/Kognition. Einschränkend muss darauf hingewiesen werden, dass diese Skala die Erfassung nichtmotorischer Symptome nur sehr grob erfasst.

Nebenwirkungsprofil

Die Nebenwirkungen von Rotigotin sind vergleichbar denen anderer Dopaminagonisten und lassen sich durch das dopaminerge Wirkungsprofil und die transdermale Applikationsform erklären (**Tab. 2**).

Lokale Reizerscheinungen der Haut an der Applikationsstelle treten konzentrationsabhängig bei 20 bis 55 % der Patienten auf [1, 23, 30]. Meist handelt es sich um lokale Rötungen der Haut, die nach 48 Stunden vollständig reversibel sind und in den Studien als leicht bis moderat eingestuft wurden. Trotzdem tolerieren einige Patienten diese Nebenwirkung nicht, sodass die Therapie mit Rotigotin beendet werden muss. Diese milden Irritationen lassen genau wie der Juckreiz eine Konzentrationsabhängigkeit erkennen, während Erytheme konzentrationsunabhängig bei bis zu 20 % der Patienten beobachtet wurden [14, 23, 30]. Ausgehend von diesen Erfahrungen sollte die Applikationsstelle regelmäßig gewechselt werden.

Nausea und Müdigkeit traten unter der transdermalen Therapie nur wenig häufiger auf als unter Placebo (**Tab. 2**). In einer Zulassungsstudie fanden sich unter der Therapie mit Rotigotin seltener nebenwirkungsbedingte Therapieabbrüche als unter der Therapie mit beispielsweise Pramipexol [30].

Inzwischen liegen Daten zur Nachbeobachtung über sechs Jahre Behandlung mit Rotigotin vor [12]. In dieser ursprünglich auf sechs Monate ausgelegten Zulassungsstudie konnten 102 Patienten (47 %) über einen Zeitraum von sechs Jahren nachverfolgt werden. 24 %

der Patienten mussten die Studie wegen Nebenwirkungen vorzeitig beenden, unter denen Somnolenz (54%), Ödeme (37%), Stürze (33%), Übelkeit (31%) und lokale Hautirritationen (32%) die häufigsten Gründe für einen Abbruch der Studie darstellten. Während einige Symptome durch den Progress der Erkrankung erklärt werden können, sind andere (Hautirritationen) als spezifische Nebenwirkungen anzusehen.

Besondere Therapiesituationen

Niereninsuffizienz

Nierenfunktionseinschränkungen beeinflussen die Pharmakokinetik von Rotigotin nicht [7]. Dies trifft auch für schwere dialysepflichtige Nierenfunktionseinschränkungen zu. Da eine gestörte Nierenfunktion häufig mit RLS-Symptomen verknüpft ist und auch Parkinson-Patienten häufiger unter Einschränkungen der Nierenfunktionen leiden, ist diese Eigenschaft eine wichtige Voraussetzung einer zuverlässigen Parkinsontherapie.

Perioperative und intensivstationäre Behandlung

Die Behandlung von Parkinson-Patienten vor und nach operativen Maßnahmen stellt genauso wie die Behandlung auf der Intensivstation eine große multidisziplinäre therapeutische Herausforderung dar. Die perioperative Behandlung birgt durch die funktionellen Einschränkungen bei fehlender oraler Medikationsaufnahme Risiken in Form zunehmender Muskelsteifheit und sekundärer Komplikationen wie Pneumonie in sich, die bis zur Entwicklung einer akinetischen Krise reichen. Gerade für diese Therapiesituation ist die Applikation des Rotigotin-Pflasters ein großer Gewinn, da die transdermale Applikationsart eine Behandlung von Patienten auch in Phasen eingeschränkter oraler Medikamentenaufnahme erlaubt.

Die Dosis des Rotigotin braucht dabei nicht verändert zu werden, eine gleichbleibende Wirksamkeit auf die motorischen Parameter des Parkinson-Syndroms konnte gezeigt werden [19, 37].

Tab. 2. Nebenwirkungen [n (%)] der Therapie mit Rotigotin bei fortgeschrittenen Parkinson-Patienten [23, 30]

	CLEOPATRA-Studie [30]		PREFER-Studie [23]		
	Rotigotin 12,9 mg/24 h (n = 204)	Plazebo (n = 101)	Rotigotin 8 mg/24 h (n = 118)	Rotigotin 12 mg/24 h (n = 111)	Plazebo (n = 120)
Übelkeit	35 (17%)	11 (11%)	33 (28%)	27 (24%)	24 (20%)
Rückenschmerz	12 (6%)	4 (4%)	k.A.	k.A.	k.A.
Insomnie	k.A.	k.A.	10 (8%)	16 (14%)	7 (6%)
Somnolenz	25 (12%)	8 (8%)	38 (32%)	36 (32%)	33 (28%)
Dyskinesien	24 (12%)	3 (3%)	16 (14%)	19 (17%)	8 (7%)
Schwindel	12 (6%)	4 (4%)	27 (23%)	17 (15%)	18 (15%)
Kopfschmerz	8 (4%)	5 (5,1%)	12 (10%)	9 (8%)	10 (8%)
Halluzinationen	10 (5%)	1 (1%)	8 (7%)	15 (14%)	3 (3%)
Periphere Ödeme	k.A.	k.A.	11 (9%)	15 (14%)	1 (<1%)
Obstipation	k.A.	k.A.	10 (8%)	6 (5%)	7 (6%)
Orthostatische Hypotension	7 (3%)	5 (5%)	2 (2%)	2 (2%)	8 (7%)
Lokale Hautreaktionen					
Hautreaktion an der Applikationsstelle	k.A.	k.A.	43 (36%)	51 (46%)	16 (13%)
Erythem*	18 (9%)	5 (5%)	24 (20%)	21 (19%)	4 (3%)
Juckreiz*	18 (9%)	4 (4%)	15 (13%)	21 (19%)	4 (3%)

k.A.: keine Angabe; * an der Applikationsstelle

Kombinationstherapie

Die Behandlung von Parkinson-Patienten erfordert in der Regel eine Kombinationstherapie mehrerer Wirkstoffe. Dabei steht neben neuroprotektiven Überlegungen insbesondere die Modifikation der spezifischen Symptome des Parkinson-Patienten im Vordergrund. Neben den Monoaminoxidase-(MAO-) Inhibitoren sind hierbei insbesondere die Therapie mit COMT-Inhibitoren, NMDA-Antagonisten, Anticholinergika, Levodopa und anderen Dopaminagonisten zu bedenken.

In einer offenen prospektiven multizentrischen Beobachtungsstudie wurde der Effekt von Rotigotin als Kombinationstherapie beim Parkinson-Syndrom untersucht [9]. In diese Studie wurden Patienten eingeschlossen, bei denen die vorausgegangene Therapie zu keiner befriedigenden Besserung der Motorik geführt hatte. Unter der Therapie mit Rotigotin, welches in einer durchschnittlichen Dosis von 6,6 mg/24 h additiv gegeben wurde, besserten sich die im Rahmen der Studie gemessenen Parameter zur Erfassung der motorischen Situation (Frage des UPDRS II), Schlafqualität (Frage des PDSS-1) und

Nykturie (Frage des PDSS-1). Die Dosierungen der Ursprungsmedikation konnte bei allen Patienten reduziert werden, wobei die Differenz in der mit anderen Dopaminagonisten behandelten Gruppe am größten war. Unter der Kombinationstherapie wurden bis auf die eingangs erwähnten produktspezifischen Nebenwirkungen keine relevanten Interaktionen beobachtet.

Zusammenfassung

Mit Rotigotin steht ein zuverlässig wirkender Dopaminagonist zur Verfügung, dessen Wirksamkeit in der Behandlung des frühen und fortgeschrittenen Parkinson-Syndroms in mehreren Studien gezeigt werden konnte. Die transdermale Applikation stellt für besondere Therapiesituationen (Operation, Intensivstation) eine große Hilfe dar, da sie die sichere Versorgung des Patienten mit dem Wirkstoff gewährleistet. Das Nebenwirkungsprofil der Substanz erklärt sich zum einen aus der transdermalen Applikationsform, zum anderen aus den typischen Wirkungen am Dopaminrezeptor.

Interessenkonflikte

Die Autoren geben folgende potenziellen Interessenkonflikte an:

DW: Honorare für Beratung oder Teilnahme an einem Advisory Board von Desitin, GSK, Teva Pharma und UCB; Honorare für Vorträge/Publicationen von Desitin, GSK, Meda Pharma, Orion Pharma, Teva Pharma und UCB; Unterstützung für Kongressbesuche von UCB

SM: Honorare für die Teilnahme an einem Advisory Board von Novartis; Honorare für Vorträge/Publicationen von Lundbeck

PHK: Keine

Experiences with rotigotine transdermal patch

Rotigotine is a non-ergoline, centrally acting dopamine agonist, given via a transdermal patch and therefore bypassing the enteral tract. The substance is evaluated for early and advanced stages of Parkinson's disease. After its introduction several studies were carried out to evaluate the efficacy on motor and non-motor symptoms in Parkinson's disease. In this article we review the pharmacokinetic and clinical aspects of the substance and the results of the recently finalized studies.

Key words: Parkinson-syndrome, rotigotine, dopamine agonist, review

Literatur

- Baldwin CM, Keating GM. Rotigotine transdermal patch: a review of its use in the management of Parkinson's disease. *CNS Drugs* 2007;21:1039–55.
- Barbeau A. L-dopa therapy in Parkinson's disease: a critical review of nine years' experience. *Can Med Assoc J* 1969;101:59–68.
- Barone P, Antonini A, Colosimo C, Marconi R, et al. The PRIAMO study: A multicenter assessment of nonmotor symptoms and their impact on quality of life in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2009;24:1641–9.
- Borojerd B, Wolff HM, Braun M, Scheller DKA. Rotigotine transdermal patch for the treatment of Parkinson's disease and restless legs syndrome. *Drugs Today (Barcelona, Spain :1998)* 2010;46:483–505.
- Braun M, Cawello W, Andreas J-O, Boekens H, Horstmann R. Lack of pharmacokinetic interactions between transdermal rotigotine and oral levodopa/carbidopa. *J Clin Pharmacol* 2009;49:1047–55.
- Braun M, Cawello W, Boekens H, Horstmann R. Influence of domperidone on pharmacokinetics, safety and tolerability of the dopamine agonist rotigotine. *Br J Clin Pharmacol* 2009;67:209–15.
- Cawello W, Ahrweiler S, Sulowicz W, Szymczakiewicz-Multanowska A, Braun M. Single dose pharmacokinetics of the transdermal rotigotine patch in patients with impaired renal function. *Br J Clin Pharmacol* 2012;73:46–54.
- Cawello W, Braun M, Boekens H. Absorption, disposition, metabolic fate, and elimination of the dopamine agonist rotigotine in man: administration by intravenous infusion or transdermal delivery. *Drug Metab Dispos* 2009;37:2055–60.
- Ceballos-Baumann A, Hack HJ. Rotigotine transdermal patch in combination therapy for Parkinson's disease-observations in routine clinical practice. *Curr Med Res Opin* 2011;27:1899–905.
- Cotzias GC, Van Woert MH, Schiffer LM. Aromatic amino acids and modification of parkinsonism. *N Engl J Med* 1967;276:374–9.
- DGN Leitlinie: Parkinson-Syndrome: Diagnostik und Therapie. Stuttgart: Thieme Verlag; 2008.
- Elmer LW, Surmann E, Borojerd B, Jankovic J. Long-term safety and tolerability of rotigotine transdermal system in patients with early-stage idiopathic Parkinson's disease: A prospective, open-label extension study. *Parkinsonism Relat Disord* 2012;18:488–93.
- Elshoff J-P, Braun M, Andreas J-O, Middle M, Cawello W. Steady-state plasma concentration profile of transdermal rotigotine: an integrated analysis of three, open-label, randomized, phase I multiple dose studies. *Clin Ther* 2012;34:966–78.
- Garcia-Borreguero D, Grunstein R, Sridhar G, Dreykluff T, et al. A 52-week open-label study of the long-term safety of ropinirole in patients with restless legs syndrome. *Sleep Med* 2007;8:742–52.
- Ghys L, Surmann E, Whitesides J, Borojerd B. Effect of rotigotine on sleep and quality of life in Parkinson's disease patients: post hoc analysis of RECOVER patients who were symptomatic at baseline. *Expert Opin Pharmacother* 2011;12:1985–98.
- Giladi N, Borojerd B, Korczyn AD, Burn DJ, et al. Rotigotine transdermal patch in early Parkinson's disease: a randomized, double-blind, controlled study versus placebo and ropinirole. *Mov Disord* 2007;22:2398–404.
- Guy RH. Transdermal drug delivery. *Handb Exp Pharmacol* 2010;(197):399–410.
- Hofmann C, Penner U, Dorow R, Pertz HH, et al. Lisuride, a dopamine receptor agonist with 5-HT_{2B} receptor antagonist properties: absence of cardiac valvulopathy adverse drug reaction reports supports the concept of a crucial role for 5-HT_{2B} receptor agonism in cardiac valvular fibrosis. *Clin Neuropharmacol* 2006;29:80–6.
- Korczyn AD, Reichmann H, Borojerd B, Hack HJ. Rotigotine transdermal system for perioperative administration. *J Neural Transm* 2007;114:219–21.
- Lees AJ, Haddad S, Shaw KM, Kohout LJ, Stern GM. Bromocriptine in parkinsonism. A long-term study. *Arch Neurol* 1978;35:503–5.
- Lesser RP, Fahn S, Snider SR, Cote LJ, et al. Analysis of the clinical problems in parkinsonism and the complications of long-term levodopa therapy. *Neurology* 1979;29:1253–60.
- LeWitt PA, Borojerd B, MacMahon D, Patton J, Jankovic J. Overnight switch from oral dopaminergic agonists to transdermal rotigotine patch in subjects with Parkinson disease. *Clin Neuropharmacol* 2007;30:256–65.
- LeWitt PA, Lyons KE, Pahwa R. Advanced Parkinson disease treated with rotigotine transdermal system: PREFER Study. *Neurology* 2007;68:1262–7.
- Malik M, Andreas JO, Hnatkova K, Hoeckendorff J, et al. Thorough QT/QTc study in patients with advanced Parkinson's disease: cardiac safety of rotigotine. *Clin Pharmacol Ther* 2008;84:595–603.
- Millan MJ. From the cell to the clinic: a comparative review of the partial D₂/D₃receptor agonist and alpha₂-adrenoceptor antagonist, priribedil, in the treatment of Parkinson's disease. *Pharmacol Ther* 2010;128:229–73.
- Mucke HA. Rotigotine Schwarz Pharma. *IDrugs*. 2003;6:894–9.
- Nugroho AK, Li GL, Danhof M, Bouwstra JA. Transdermal iontophoresis of rotigotine across human stratum corneum in vitro: influence of pH and NaCl concentration. *Pharm Res* 2004;21:844–50.
- Parkinson Study Group. A controlled trial of rotigotine monotherapy in early Parkinson's disease. *Arch Neurol* 2003;60:1721–8.
- Poewe W, Luessi F. Clinical studies with transdermal rotigotine in early Parkinson's disease. *Neurology* 2005;65(2 Suppl 1):S11–4.
- Poewe WH, Rascol O, Quinn N, Tolosa E, et al. Efficacy of pramipexole and transdermal rotigotine in advanced Parkinson's disease: a double-blind, double-dummy, randomized controlled trial. *Lancet Neurol* 2007;6:513–20.
- Rascol A, Guiraud B, Montastruc JL, David J, Clanet M. Long-term treatment of Parkinson's disease with bromocriptine. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1979;42:143–50.
- Schade R, Andersohn F, Suissa S, Haverkamp W, Garbe E. Dopamine agonists and the risk of cardiac-valve regurgitation. *N Engl J Med* 2007;356:29–38.
- Scheller D, Ullmer C, Berkels R, Gwerek M, Lubbert H. The in vitro receptor profile of rotigotine: a new agent for the treatment of Parkinson's disease. *Naunyn Schmiedeberg's Arch Pharmacol* 2009;379:73–86.
- Shoulson I, Glaubiger GA, Chase TN. On-off response. Clinical and biochemical correlations during oral and intravenous levodopa administration in parkinsonian patients. *Neurology* 1975;25:1144–8.
- Trenkwalder C, Kies B, Rudzinska M, Fine J, et al. Rotigotine effects on early morning motor function and sleep in Parkinson's disease: a double-blind, randomized, placebo-controlled study (RECOVER). *Mov Disord* 2011;26:90–9.
- Watts RL, Jankovic J, Waters C, Rajput A, et al. Randomized, blind, controlled trial of transdermal rotigotine in early Parkinson disease. *Neurology* 2007;68:272–6.
- Wullner U, Kassubek J, Odin P, Schwarz M, et al. Transdermal rotigotine for the perioperative management of Parkinson's disease. *J Neural Transm* 2010;117:855–9.
- Yahr MD, Duvoisin RC, Scheer MJ, Barrett RE, et al. Treatment of parkinsonism with levodopa. *Arch Neurol* 1969;21:343–54.