

niger motorische Komplikationen auf. Über mindestens eine motorische Komplikation klagten im Verlauf der Behandlung 5,3 % der Patienten mit Cabergolin-Monotherapie, 15,5 % mit Levodopa-Monotherapie, 31,9 % mit Cabergolin plus Levodopa und 54,1 % mit Levodopa plus Levodopa. Bei den einzelnen Komplikationen „Wearing off“, morgendliche Akinesie und „Peak-Dose-Dyskinesie“ schnitt jeweils die Cabergolin-Monotherapie am besten ab, gefolgt von der Levodopa-Monotherapie und der Kombination Cabergolin plus Levodopa. Am häufigsten traten die Komplikationen im Behandlungsarm Levodopa plus Levodopa auf (Abb. 1). Mit Cabergolin wurde am häufigsten über gastrointestinale Nebenwirkungen, Hypotension und periphere Ödeme berichtet. Schläfrigkeit und Halluzinationen traten mit Levodopa oder Cabergolin gleich häufig auf. Patienten, die älter als 70 Jahre sind, sollten initial mit Levodopa behandelt werden, da mit Dopamin-Agonisten bei älteren Patienten häufiger Halluzinationen und Blutdruckabfall auftreten können. In einer retrospektiven Unter-

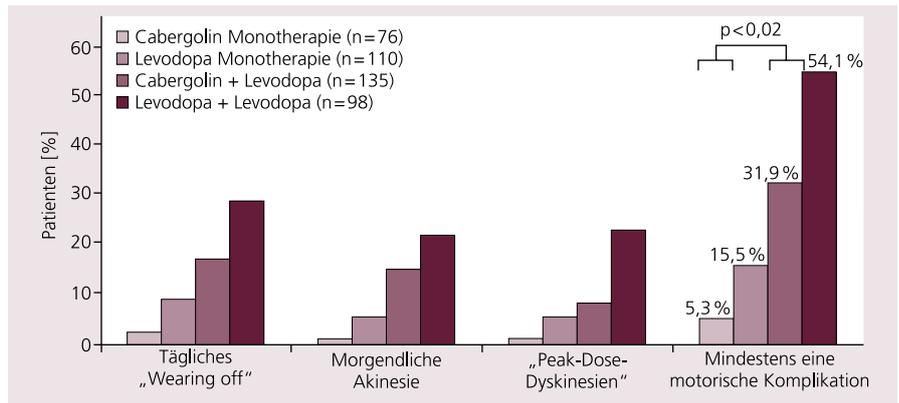


Abb. 1. Motorische Komplikationen im Verlauf von fünf Jahren Behandlung mit Cabergolin, Levodopa, Cabergolin plus Levodopa und Levodopa plus Levodopa [Bracco et al. CNS Drugs 2004;18:733–46]

suchung wurde deshalb die Verträglichkeit von Cabergolin bei verschiedenen Altersgruppen untersucht. Insgesamt 331 Parkinson-Patienten zwischen 18 und 88 Jahren erhielten Cabergolin mit einer mittleren Tagesdosis von 3,6 mg (Bereich 0,5 bis 12 mg) als Monotherapie oder in Kombination mit Levodopa. Die Beobachtungszeit betrug im Mittel 26 Monate. Ausgewertet wurden alle Patienten, die Cabergolin mindestens sechs Monate lang erhalten haben. Patienten unter 65 Jahre (n = 139),

zwischen 65 und 74 Jahre (n = 102) und über 75 Jahre (n = 60) vertrugen die Behandlung vergleichbar gut.

Quelle

Prof. Dr. med. Alfons Schnitzler, Düsseldorf, Prof. Dr. med. Wolfgang Jost, Wiesbaden, Symposium „Aktuelle Parkinsonbehandlung und wie kann modernes Therapiemonitoring helfen“, veranstaltet von Pfizer GmbH anlässlich der 77. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft Neurologie, Düsseldorf, 6. Oktober 2004,

Andrea Warpakowski, Itzstedt

Parkinson-Krankheit

Neuer Monoaminoxidase-B-Hemmer Rasagilin

Der irreversible MAO-B-Hemmer Rasagilin (Azilect®) wurde im Februar EU-weit für die Therapie der idiopathischen Parkinson-Krankheit zugelassen, und zwar als Monotherapie oder zusätzlich zu Levodopa bei Patienten mit End-of-Dose-Fluktuationen. Seine Wirksamkeit bei Parkinson-Patienten wurde in drei Plazebo-kontrollierten Doppelblindstudien nachgewiesen. Rasagilin hat im Zell- und Tierexperiment neuroprotektive Wirkungen, die anscheinend von der MAO-B-Hemmung unabhängig sind.

Die selektive Hemmung der Monoaminoxidase B ist als Therapieprinzip bei der Parkinson-Krankheit seit Jahren etabliert. Nach Selegilin wurde als zweiter MAO-B-Hemmer nun *Rasagilin* (Abb. 1) zugelassen. Rasagilin hemmt die Monoaminoxidase B selektiv und irreversibel. Es verhindert die MPTP-Toxizität bei Mäusen in 5- bis 10fach geringeren Dosen als Selegilin.

In verschiedenen In-vitro- und In-vivo-Modellen wurden *neuroprotektive* Wirkungen von Rasagilin nachgewiesen, zum Beispiel bei der Glutamat-Toxizität an kultivierten Hippocampus-Neuronen, bei der Anoxie in PC12-Zellen, beim permanenten Verschluss der mittleren Zerebralarterie bei Ratten oder bei hypertensiven Ratten mit Schlaganfallneigung. Da auch das S-Enantiomer von

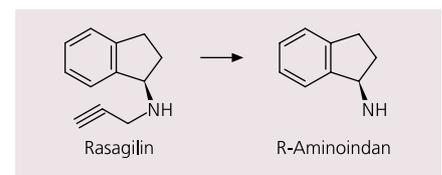


Abb. 1. Rasagilin und sein Hauptmetabolit 1-(R)-Aminoindan

Rasagilin diese Wirkungen entfaltet, können sie nicht auf die MAO-B-Hemmung zurückgeführt werden. Entscheidend ist wohl die Propargylamin-(Propinylamin-)Seitenkette. Einige günstige Wirkungen in In-vivo-Modellen lassen sich auch dem Hauptmetaboliten, 1-(R)-Aminoindan, zuschreiben, beispielsweise der Schutz vor den Auswirkungen eines Sauerstoffmangels auf die motorische Aktivität bei Dopamin-verarmten Ratten.

Rasagilin wird nach oraler Gabe rasch resorbiert, die maximale Plasmakon-

zentration wird innerhalb von etwa 30 Minuten erreicht. Die absolute Bioverfügbarkeit beträgt etwa 36 %. Rasagilin wird zu 60 bis 70 % an Plasmaproteine gebunden. Seine terminale Halbwertszeit beträgt 0,5 bis 2 Stunden. Rasagilin wird fast vollständig in der Leber metabolisiert, hauptsächlich durch N-Dealkylierung und/oder Hydroxylierung mithilfe von Cytochrom P450-1A2.

Monotherapie mit Rasagilin

Die Wirksamkeit einer Rasagilin-Monotherapie bei Patienten im frühen Stadium der Parkinson-Krankheit wurde in einer randomisierten, Plazebo-kontrollierten Doppelblindstudie mit 404 Patienten an 32 nordamerikanischen Zentren untersucht. Die Patienten waren im Durchschnitt 61 Jahre alt und seit etwa einem Jahr erkrankt Sie erhielten 26 Wochen lang

- 1 mg/Tag Rasagilin (n=134)
- 2 mg/Tag Rasagilin (in der ersten Woche 1 mg/Tag; n=132)
- Plazebo (n=138)

Primäres Zielkriterium war die Veränderung des Scores der Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS). Die UPDRS-Ausgangswerte lagen zwischen 24,5 und 25,9 Punkten. Unter der Behandlung mit 1 oder 2 mg/Tag Rasagilin sank der UPDRS-Score zunächst und bewegte sich nach 26 Wochen im Bereich der Ausgangswerte; in der Plazebo-Gruppe schritt die Verschlechterung der Symptomatik fort. Im Vergleich zur Plazebo-Gruppe betrug der adjustierte Unterschied der *UPDRS-Veränderung seit Studienbeginn* nach 26 Wochen für

- 1 mg/Tag Rasagilin $-4,20$ (95%-Vertrauensintervall $-5,66$ bis $-2,73$; $p < 0,001$)
- 2 mg/Tag Rasagilin $-3,56$ ($-5,4$ bis $-0,51$; $p < 0,001$)

Signifikant bessere Ergebnisse hatten die Rasagilin-behandelten Patienten auch bei den UPDRS-Subscores für Motorik und Alltagsaktivitäten sowie bei der Lebensqualität (Parkinson's disease quality of life scale).

Die Studie wurde unter Doppelblindbedingungen für 26 Wochen fortgesetzt, indem die Patienten der Plazebo-Gruppe mit 2 mg/Tag Rasagilin behandelt wur-

den. Dieses „delayed onset“-Design soll Rückschlüsse auf eine mögliche neuroprotektive Wirkung der Substanz erlauben, für die es ja aus In-vitro-Versuchen Hinweise gibt. An dieser zweiten Studienphase nahmen 380 Patienten teil, 371 Patienten gingen in die Wirksamkeitsanalyse (Intention-to-treat) ein. Am Ende der zweiten Studienphase hatte sich der UPDRS-Score gegenüber dem Ausgangswert folgendermaßen verändert:

- 1 mg/Tag Rasagilin: $+3,01$ (n=122)
- 2 mg/Tag Rasagilin: $+1,97$ (n=119)
- Plazebo, dann 2 mg/Tag Rasagilin: $+4,17$ (n=130)

Der Unterschied der UPDRS-Veränderung seit Studienbeginn betrug für den sofortigen im Vergleich zum verzögerten Behandlungsbeginn mit 2 mg/Tag Rasagilin $-2,29$ Einheiten (95%-KI $-4,11$ bis $-0,48$; $p=0,01$). Dass bei frühzeitigem Behandlungsbeginn die Verschlechterung der UPDRS-Scores geringer ausfällt als bei verzögertem Behandlungsbeginn, wird als Ausdruck einer neuroprotektiven Wirkung interpretiert, die über die symptomatische Wirkung hinausgeht.

Kombinationstherapie mit Rasagilin

In zwei randomisierten, Plazebo-kontrollierten Doppelblindstudien wurde die Wirksamkeit einer Zusatztherapie mit Rasagilin bei Patienten mit *motorischen Fluktuationen* unter einer bestehenden Levodopa-Therapie untersucht. Primäre Zielgröße war in beiden Studien die *Veränderung der durchschnittlichen täglichen Off-Zeit* im Vergleich zum Ausgangswert, ermittelt anhand

von Patiententagebüchern. In beiden Studien waren die Patienten durchschnittlich seit etwa 9 Jahren erkrankt und erhielten seit 7 bis 8 Jahren Levodopa. Die tägliche Off-Zeit betrug etwa 6 Stunden; während der On-Phasen bestanden während etwa 1 bis 1,5 Stunden quälende Dyskinesien.

Die *PRESTO-Studie* (Parkinson's rasagiline: efficacy and safety in the treatment of „off“) wurde in Nordamerika mit 472 Patienten an 57 Zentren durchgeführt. Zusätzlich zu ihrer bisherigen Medikation erhielten die Patienten 26 Wochen lang

- 0,5 mg/Tag Rasagilin (n=164),
- 1 mg/Tag Rasagilin (n=149) oder
- Plazebo (n=159).

Die *LARGO-Studie* (Lasting effect in adjunct therapy with rasagiline given once daily) wurde mit 687 Patienten an 74 Zentren in Europa, Israel und Argentinien durchgeführt. Nach einer zwei- bis vierwöchigen Plazebo-Phase, in der die bisherige Therapie noch optimiert werden konnte, erhielten die Patienten 18 Wochen lang im Double-Dummy-Verfahren

- 1 mg/Tag Rasagilin (n=231),
- 200 mg Entacapon mit jeder Levodopa-Dosis (n=227) oder
- Plazebo anstelle beider Medikationen (n=229).

In beiden Studien durfte die Levodopa-Dosis in den ersten 6 Wochen noch reduziert werden.

Die Zusatztherapie mit Rasagilin führte in beiden Studien signifikant stärker als Plazebo zu einer *Verringerung der Off-Zeit* (Abb. 2). Die Wirkung entsprach

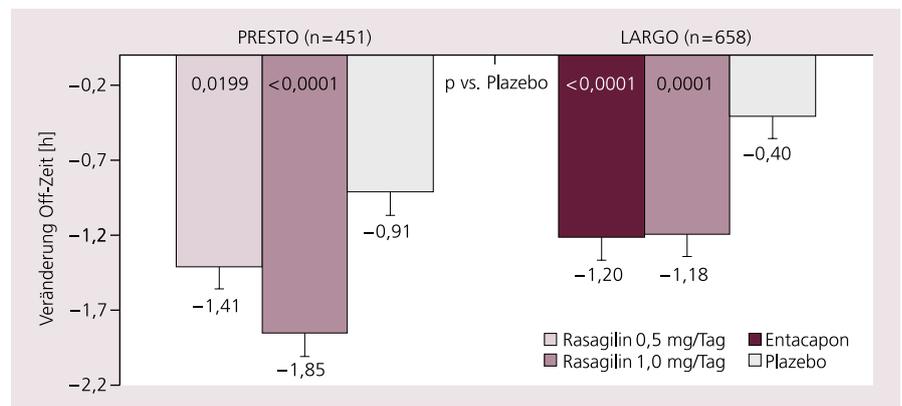


Abb. 2. Eine Zusatztherapie mit Rasagilin verringert die Off-Zeit bei Parkinson-Patienten mit motorischen Fluktuationen [PRESTO, LARGO; nach Lachenmayer]

der mit Entacapon erreichbaren. Die Abnahme der Off-Zeit korrespondierte mit einer signifikanten Zunahme der On-Zeiten, überwiegend ohne quälende Dyskinesien. In der PRESTO-Studie war in der 1-mg-Gruppe etwa ein Drittel der gewonnenen On-Zeit mit behindernden Dyskinesien verbunden; durch eine – hier nach Woche 6 nicht mehr erlaubte – Reduktion der Levodopa-Dosis wäre dem möglicherweise zu begegnen gewesen.

Weiterhin kam es in den aktiv behandelten Gruppen zu einer Verbesserung der UPDRS-Subscores für motorische Funktionen in der On-Phase sowie für Alltagsaktivitäten während der Off-Phase.

Verträglichkeit

In der Monotherapie-Studie gab es keine Unterschiede im Auftreten unerwünschter Wirkungen zwischen den Rasagilin-behandelten Gruppen und der Placebo-Gruppe, abgesehen von einem signifikant, aber geringfügig (+4,04 mmHg) erhöhten systolischen Blutdruck in der 2-mg-Rasagilin-Gruppe. Für die gute Verträglichkeit sprechen auch die niedrigen Abbruchraten von 4 % bzw. 6 % mit 1 bzw. 2 mg Rasagilin (Placebo: 2 %).

In den beiden Studien zur Kombinationstherapie, also bei schwerer kranken Patienten, lagen die Abbruchraten bei 10 bis 15 %; sie waren mit Rasagilin auf Placebo-Niveau, in der LARGO-Studie sogar darunter. In der PRESTO-Studie wurden folgende unerwünschte Wirkungen signifikant häufiger berichtet als in der Placebo-Gruppe: mit 0,5 mg/Tag Rasagilin Gleichgewichtsstörungen (5,5 vs. 0,6 %); mit 1 mg/Tag Rasagilin Gewichtsabnahme (9,4 vs. 2,5 %), Erbrechen (6,7 vs. 1,3 %) und Anorexie (5,4 vs. 0,6 %); mit Rasagilin (beide Dosierungen) Dyskinesien (18 vs. 10 %). In der LARGO-Studie waren alle drei Studiengruppen ähnlich in Bezug auf Laborwerte, Ergebnisse der klinischen Untersuchung, EKG, Vitalzeichen und die Häufigkeit unerwünschter Wirkungen.

Rasagilin sollte nicht zusammen mit anderen MAO-Hemmern, Sympathomimetika, Pethidin, Fluvoxamin oder Fluoxetin angewendet werden. Eine Beschränkung der Tyramin-Aufnahme ist nicht erforderlich.

Insgesamt wird Rasagilin als gut verträglich beurteilt. Experten empfehlen seinen Einsatz schon im frühen Stadium der Erkrankung – zunächst als Monotherapie, aber durchaus auch früh kombiniert mit einem Dopamin-Ago-

nisten. Für den frühzeitigen Einsatz sprechen auch die Hinweise auf neuroprotektive Wirkungen von Rasagilin, die allerdings durch weitere Studien erhärtet werden müssen.

Quellen

- Prof. Dr. Peter Riederer, Würzburg, Prof. Dr. med. Lutz Lachenmayer, Prof. Dr. med. Horst Przuntek, Bochum, Satellitensymposium „Rasagilin – Eine neue Therapieoption für Morbus Parkinson“, veranstaltet von Lundbeck GmbH und Teva Pharma GmbH im Rahmen des 4. Deutschen Parkinson-Kongresses, Frankfurt/M., 4. März 2005.
- Parkinson Study Group. A controlled trial of rasagiline in early Parkinson disease. The TEMPO study. Arch Neurol 2002;59:1937–43.
- Rascol O, et al. Rasagiline as an adjunct to levodopa in patients with Parkinson's disease and motor fluctuations (LARGO, Lasting effect in adjunct therapy with rasagiline given once daily, study): a randomised, double-blind parallel-group trial. Lancet 2005;365:947–54.
- Parkinson Study Group. A randomized placebo-controlled trial of rasagiline in levodopa-treated patients with Parkinson disease and motor fluctuations. The PRESTO study. Arch Neurol 2005;62:241–8.
- FachinformationAzilect®. <http://www.emea.eu.int/humandocs/Humans/EPAR/azilect/azilect.htm> (Zugriff am 7.4.2005).

Dr. Heike Oberpichler-Schwenk,
Stuttgart

Multiple Sklerose

Hohe Titer neutralisierender Antikörper gefährden den Therapieerfolg

Die immunmodulierende Behandlung der multiplen Sklerose mit Beta-Interferonen induziert neutralisierende Antikörper (NAbs). Hohe Titer persistierender NAbs vermindern die Wirkung der Beta-Interferone, was bei einer Therapieentscheidung berücksichtigt werden sollte. Intramuskulär appliziertes Interferon beta-1a (Avonex®) hat eine vergleichsweise geringe Immunogenität.

Von B-Lymphozyten gebildete Antikörper haben eine schützende Funktion: Sie neutralisieren Fremd-Eiweiße und Erreger. Bei Patienten mit multipler Sklerose (MS) parenteral applizierte Beta-Interferone werden als Fremdeiweiß erkannt und induzieren im Laufe der Behandlung neutralisierende Antikörper (NAbs).

Die NAbs können vermutlich die Wirksamkeit applizierter Beta-Interferone reduzieren: Durch die Bindung des Antikörpers wird die Interaktion mit extrazellulären Interferon-Rezeptoren und somit die Signaltransduktion vermindert. Diese Interaktion zwischen Beta-Interferonen und NAbs erfolgt nicht nach dem Alles-oder-nichts-Prinzip,

sondern ist ein graduelles Phänomen. Das Ausmaß der dadurch verringerten biologischen Aktivität der Beta-Interferone ist abhängig von Titer, Sättigung und Epitop-Charakteristik der Antikörper.

Einen wesentlichen Einfluss auf die Bildung von Antikörpern haben Reinigungs- und Herstellungsverfahren, Applikationsart und -frequenz sowie Dosierung und Behandlungsdauer. Die drei bei der Behandlung der MS eingesetzten Beta-Interferone sind unterschiedlich stark immunogen: In einer Studie mit 60 MS-Patienten traten nach 18 Monaten Behandlung mit Interferon beta-1b (Betaferon®) bei 31 % der Patienten, mit subkutan appliziertem Interferon beta-1a (Rebit®) bei 15 % und mit intramuskulär appliziertem Interferon